

AGENESIEPATRONEN IN HET BLIJVEND GEBIT BIJ MENSEN MET DOWNSYNDROOM



Een analyse door middel van de TAC-procedure

Door: Sonja Kalf-Scholte, tandarts

Begeleider: Dr. A.J. van Wijk

Fotomodel: Roos

In het kader van de postdoctorale opleiding Tandarts-Gehandicaptenzorg

Maart 2009

INHOUDSOPGAVE	PAGINA
SAMENVATTING	3
1. INLEIDING	4-9
1.1 Agenesie	
1.2 Agenesieonderzoek, de prevalentie van agenesie	
1.3 Downsyndroom	
1.4 De prevalentie van agenesie bij Downsyndroom	
1.5 Het weergeven van agenesiepatronen, de Tooth Agensis Code	
1.6 Doelstelling van het onderzoek	
2. MATERIAAL EN METHODE	10-11
3. RESULTATEN	12-27
3.1 Literatuuronderzoek	
3.2 Patiëntenonderzoek	
3.3 Vergelijking Resultaten Literatuur- en Patiëntenonderzoek	
3.4 Agenesiepatronen inclusief derde molaren	
4. DISCUSSIE	28-31
5. CONCLUSIE	32
6. AANBEVELINGEN	32
REFERENTIES	33-34
BIJLAGEN	35-38

SAMENVATTING

Inleiding

Agenesie is de meest voorkomende afwijking in de gebitsontwikkeling. Het komt in de gehele populatie voor, maar kan ook onderdeel zijn van een syndroom. Van Downsyndroom is bekend dat het gepaard gaat met een hoge prevalentie van agenesie. Bestaand onderzoek richt zich voornamelijk op de agenesiefrequentie van afzonderlijke elementen, maar biedt onvoldoende inzicht in het gelijktijdig ontbreken van elementen: het agenesiepatroon. Doel van dit onderzoek was het in kaart brengen van individuele agenesiepatronen van mensen met Downsyndroom en het identificeren van mogelijk vaker voorkomende patronen.

Materiaal en Methode

Gegevens werden verzameld uit de bestaande literatuur en uit patiëntenonderzoek in drie Centra voor Bijzondere Tandheelkunde (CBT's). Agenesieën werden bepaald op basis van een orthopantomogram en de informatie uit het behandeldossier. Het eindoordeel was gebaseerd op consensus tussen de twee beoordelaars. De data werden vastgelegd en geanalyseerd door middel van de TAC-procedure.

Resultaten

Literatuuronderzoek leverde data van 35 patiënten op. Voor het patiëntenonderzoek konden 107 individuen worden geïdentificeerd, van 56 van hen kon de TAC worden bepaald. Bij totaal 91 individuen, in leeftijd variërend van 9 tot 24 jaar, werden 39 verschillende agenesiepatronen (exclusief derde molaren) gevonden, voornamelijk bestaande uit combinaties van I2 en P2 superior en I1, I2 en P2 inferior. Indien een ander element agenetisch was, dan ontbrak in hetzelfde kwadrant nagenoeg altijd ook één van de genoemde "voorkeurselementen". Symmetrie kwam vaak voor: in de bovenkaak in meer dan 40%, in de onderkaak in ongeveer 50% van de gevallen.

Discussie

Onderzoek onder meer individuen is nodig om regel en uitzondering in de agenesiepatronen beter te kunnen onderscheiden. Zo zou agenesie van een "ander" gebitselement dan de "voorkeurselementen" een voorspeller voor oligodontie kunnen zijn. Er wordt gepleit voor digitalisering van het patiëntendossier en meer aandacht voor röntgendiagnostiek. Ten behoeve van verder onderzoek, maar ook om tijdige behandeling te waarborgen. Om te kunnen bepalen of de gevonden patronen kenmerkend zijn voor Downsyndroom dient vergelijkbaar onderzoek onder andere populaties beschikbaar te komen.

Conclusie en Aanbevelingen

Agenesiepatronen bij mensen met Downsyndroom lijken voornamelijk te bestaan uit combinaties van een beperkt aantal "voorkeurselementen": I2 en P2 superior en P2, I2 en I1 inferior. **Veel agenesiepatronen zijn symmetrisch.** Hypodontie komt veel voor, maar kan over het algemeen mild genoemd worden. Een aantal besproken aanbevelingen, ten behoeve van verder onderzoek en "voor de praktijk", worden puntsgewijs samengevat.

1. INLEIDING

1.1 Agenesie

Agenesie, het niet aangelegd of niet tot ontwikkeling gekomen zijn, van een gebitselement is de meest voorkomende afwijking in de gebitsontwikkeling (Schuurs 1999; Vastardis 2000). Iedere tandarts zal er in zijn werkzame bestaan mee te maken krijgen. Het ontbreken van een gebitselement kan gevolgen hebben voor de esthetiek en voor de functie (occlusie en articulatie, kauwvermogen, spraak) van het gebit. In welke mate dit gebeurt, is afhankelijk van de plaats en het aantal agenesieën bij de persoon in kwestie. Agenesie van een gebitselement betekent niet alléén dat er een tand of kies afwezig is. De ontwikkeling van een gebitselement in de kaak levert namelijk ook een bijdrage aan de groei van de kaak (Boran, Deveaux et al. 1988; Yuksel and Ucem 1997). De eruptie van een gebitselement bevordert vervolgens de verticale groei. Agenesie beïnvloedt de groei van de kaak dus in negatieve zin. Bij de behandeling van hypodontie¹ is het dan ook van belang al tijdens de groei te kunnen ingrijpen. Tijdige diagnostiek is dan een voorwaarde. In de richtlijn ernstige hypodontie van COBIJT² wordt aanbevolen in het 10^e levensjaar alle gegevens met betrekking tot agenesieën in kaart te brengen. Om tijdige diagnostiek te waarborgen, is allereerst kennis bij de tandarts over het voorkomen van deze afwijking in de gebitsontwikkeling noodzakelijk.

1.2 Agenesieonderzoek, de prevalentie van agenesie

Naar de prevalentie³ van agenesie is al veel onderzoek gedaan. Het komt vooral in het blijvende gebit voor, het melkgebit is zelden aangedaan. Uit de literatuur blijkt dat sommige gebitselementen vaker zijn aangedaan dan andere. Het element dat het meest ontbreekt is de derde molaar, met prevalentiecijfers die variëren tussen 10% en 35% van de onderzochte populatie (Schuurs 1999). De verschillen in prevalentie lijken rasgebonden (Schulze 1987). Uit onderzoek zou ook blijken dat vrouwen minder vaak agenesie van derde molaren vertonen dan mannen (Thompson and Popovich 1974), maar anderen vonden geen geslachtsgebonden verschil (Lavelle, Ashton et al. 1970; Levesque, Demirijian et al. 1981). Voor Nederland is 17% gerapporteerd (Prah-Andersen 1984).

De derde molaar blijkt, als meest frequent ontbrekend gebitselement, toch een uitzonderingspositie te hebben gekregen in het onderzoek naar agenesieën. De term hypodontie, die letterlijk ondertal van het aantal gebitselementen betekent, wordt in de tandheelkunde over het algemeen pas gebruikt als er agenesie is van andere gebitselementen dan een derde molaar. Op zich is het buiten beschouwing laten van de derde molaar, als we spreken over hypodontie, wel begrijpelijk. De kauwfunctie, spraak en esthetiek zijn niet afhankelijk van de aanwezigheid van derde molaren en bij agenesie wordt niet tot behandeling overgegaan. Doorbraakproblemen wegens ruimtegebrek in de kaak zijn eerder aanleiding om tot verwijdering van gawe derde

¹ Hypodontie: betekent letterlijk ondertal en staat voor de afwezigheid van één of meer normaal wel in de dentitie voorkomende gebitselementen ten gevolge van agenesie. Het blijvend gebit bestaat uit 32 gebitselementen. Als in de literatuur wordt gesproken over hypodontie worden de derde molaren echter over het algemeen buiten beschouwing gelaten. Er is dan pas sprake van hypodontie als één of meer van de andere 28 gebitselementen agenetisch zijn. In dit onderzoek wordt de term hypodontie gebruikt als mogelijke agenesie van de derde molaren buiten beschouwing is gelaten.

² COBIJT: Centraal Overleg Bijzondere Tandheelkunde. De richtlijn ernstige hypodontie is te vinden op www.cobijt.nl.

³Prevalentie van agenesie: percentage **mensen** met één of meer ontbrekende gebitselementen.

molaren over te gaan. Het ontbreken van deze "verstandskiezen" wordt door de persoon in kwestie dan ook vaker met gejuich ontvangen dan als een gemis ervaren. Er is ook een diagnostische reden om agenesie van derde molaren buiten beschouwing te laten in agenesieonderzoek. De calcificatie van de derde molaar, en daarmee de zichtbaarheid op de röntgenfoto, begint over het algemeen pas rond het 9^e levensjaar, maar soms pas veel later. In een onderzoek onder 140 blanke Amerikanen werd geconcludeerd dat pas op 14-jarige leeftijd in 99% van de gevallen met zekerheid kan worden gezegd of derde molaren agenetisch zijn (Garn, Lewis et al. 1963). Het 14^e jaar is voor de diagnostiek van andere agenesieën en de behandelingsplanning echter aan de late kant. In de eerder genoemde COBIJT-richtlijn staat het advies tijdens het 10^e levensjaar eventuele agenesieën op te sporen. De röntgendiagnostiek komt dan echter te vroeg voor het beoordelen van de derde molaren op mogelijke agenesie.

Voor de agenesieprevalentie van andere gebitselementen dan derde molaren worden ook wisselende cijfers genoemd. Uit een meta-analyse van 33 prevalentie-studies onder Caucasische populaties in Europa, Australië en Noord-Amerika bleek dat de prevalentie verschilde per continent en per geslacht (Polder, Van't Hof et al. 2004). In Europa was de prevalentie 4,6% voor mannen en 6,3% voor vrouwen, in Noord-Amerika respectievelijk 3,2% en 4,6%. De prevalentie onder vrouwen was 1,37 keer zo hoog als onder mannen. Gezien het beperkte aantal waren studies onder Chinese populaties niet in de meta-analyse verwerkt. De prevalentie van agenesie onder Chinezen leek wel hoger met 6,1% onder Chinese mannen en 7,7% onder Chinese vrouwen. Naast de prevalentie werd ook het aantal ontbrekende gebitselementen per individu in de aangedane populatie onderzocht. Bij 83% van de mensen met agenesie betrof het één of twee gebitselementen.

Niet alle gebitselementen ontbreken even vaak. In voornoemd onderzoek werd de agenesiefrequentie per type gebitselement bepaald door het aantal ontbrekende elementen van een bepaald type in de gehele populatie weer te geven als percentage van het totale aantal ontbrekende gebitselementen in die populatie. De P2 inferior had de hoogste agenesiefrequentie met 41%, gevolgd door I2 superior (22,9%), P2 superior (21,2%) en I1 en I2 inferior (3,5% en 2,5%). De I1 superior en C inferior waren met 0,2% respectievelijk 0,3% het minst vaak agenetisch. De frequentievolgorde verschilde echter tussen de in deze meta-analyse onderzochte studies. Meest algemeen was de volgorde P2 inferior > I2 superior > P2 superior. Maar ook de volgorde I1 inferior > I2 inferior & P1 superior > Csuperior & M2 inferior kwam voor. De volgorde in de agenesiefrequentie van gebitselementen kan afhankelijk van de onderzochte populatie dus verschillen. Agenesie kwam vaker unilateraal dan bilateraal voor. Uitzondering was agenesie van de I2 superior, die vaker bilateraal dan unilateraal voorkwam. Over het voornamelijk symmetrisch dan wel unilateraal voorkomen van agenesie wordt in de literatuur echter verschillend gerapporteerd (Bailit 1975).

Agenesie van één of meer gebitselementen komt in de gehele populatie voor. De kans op (ernstige) hypodontie is echter niet voor iedereen even groot. Het blijkt namelijk dat agenesie in bepaalde families vaker voorkomt dan in andere. Er wordt dan gesproken over familiale hypodontie (Arte 2001). Hypodontie kan ook onderdeel zijn van een syndroom (Gorlin 1990). In de British dysmorphology database worden 150 syndromen beschreven waarbij hypodontie één van de kenmerken is (Baraitser and Winter 1999). Eén van die syndromen is Downsyndroom.

1.3 Downsyndroom

Downsyndroom is het meest voorkomende malformatiesyndroom gepaard gaande met een verstandelijke beperking. In Nederland betreft het één op de 625 nieuwgeborenen (Weijerman, van Furth et al. 2008). Downsyndroom is ook het meest bekende syndroom. Het karakteristieke uiterlijk wordt mede veroorzaakt door onderontwikkeling van het middengezicht en de algemene hypotonie. Bij mensen met Downsyndroom komen afwijkingen aan het gebit vaker voor dan in de normale populatie. Genoemd worden: vertraagde ontwikkeling en eruptie, microdontie, taurodontie, glazuurhypoplasie en met name ook agenesieën, bij 23%-47% van de individuen (Gorlin 1990).

De agenesieën en andere syndroomgerelateerde afwijkingen kunnen leiden tot malocclusie en orthodontische afwijkingen zoals een te smalle bovenboog, open beet in het front en kruisbeet in de zijdelingse delen, met alle gevolgen voor functie en esthetiek. Uitgebreide restauratieve en orthodontische behandeling is vaak niet mogelijk wegens onvoldoende coöperatie van de patiënt. Behandeling met eenvoudige orthodontische apparatuur kan echter zowel de esthetiek als de occlusie aanzienlijk verbeteren. Tijdige diagnostiek is dan een voorwaarde (Reuland-Bosma 2008). Matige coöperatie bemoeilijkt niet alleen de tandheelkundige behandeling, maar ook de (röntgen-) diagnostiek. Kennis over te verwachten agenesieën kan de tandarts dan goed van pas komen.

Deze kennis is ook noodzakelijk bij de voorlichting aan (ouders van) kinderen met Downsyndroom. Voorlichting over syndroomgerelateerde problematiek is een belangrijk aspect van de tandheelkundige zorg voor deze patiëntengroep. De wetenschap dat de kans op agenesie groot is, roept vervolgens bij ouders terecht vragen op over de ernst van de mogelijke hypodontie. "Hoeveel tanden en kiezen zullen bij mijn kind ontbreken?" en "Welke tanden en kiezen zullen het zijn?". "Wat zal de invloed zijn op het uiterlijk en het kauwvermogen?" en, niet onbelangrijk "Kan mijn kind de noodzakelijke behandeling aan?". Er zijn diverse publicaties beschikbaar over het vóórkomen van agenesieën bij mensen met Downsyndroom en deze worden hieronder besproken.

1.4 De prevalentie van agenesie bij Downsyndroom

prevalentie van hypodontie

In Philadelphia in de Verenigde Staten werden 212 mensen met Downsyndroom in leeftijd variërend van 6 tot en met 19 jaar onderzocht (Orner 1971). Op basis van klinische en radiologische (orthopantomogram) gegevens werden de agenesieën in het blijvende gebit (exclusief de derde molaren) bepaald. 113 mensen (53%) bleken één of meer agenesieën te hebben. Vrouwen iets vaker en ernstiger dan mannen. De I2 superior was het meest frequent afwezig (31% van alle agenetische elementen), gevolgd door P2 inferior (20%), P2 superior (14%), I2 inferior (9%) en I1 inferior (5%). De agenesie was meestal bilateraal. Enige uitzondering hierop was de I2 inferior. Deze gegevens dienen echter met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Orner maakt aanvankelijk onderscheid tussen zekere ("confirmed") en vermoede ("suspected") agenesieën. Vervolgens worden de beide groepen echter bij elkaar optelt en zijn de resultaten en conclusies gebaseerd op deze totale steekproef.

In een Deense studie (Russell and Kjaer 1995) werden 100 patiënten met Downsyndroom (54 mannen en 46 vrouwen) zowel klinisch als door middel van een orthopantomogram op 9 a 10-jarige leeftijd onderzocht op agenesieën. De derde molaren werden buiten beschouwing gelaten. De agenesieprevalentie was 81%. Mannen waren vaker aangedaan (90,7%) dan vrouwen (69,8%). Agenesie kwam vaker voor in de mandibula dan in de maxilla en vaker links dan rechts. In vergelijking met een gezonde controlegroep kwam agenesie bij kinderen met

Downsyndroom 10 keer vaker voor. Russell en Kjaer zagen een overeenkomst met de normale populatie in het type gebitselementen dat frequent ontbreekt. Echter, bij de patiënten met Downsyndroom ontbraken in tegenstelling tot de normale populatie vaker incisieven dan premolaren. Ook zagen zij bij hen vaker agenesie van "bijzondere elementen" als de cuspidaten en eerste molaren.

In Japan (Kumasaka, Miyagi et al. 1997) werden de orthopantomogrammen van 98 patiënten met Downsyndroom (57 mannen, 41 vrouwen) bestudeerd. Alle patiënten waren al jaren in het Department of Dentistry for Special Patients onder behandeling. De leeftijd ten tijde van het onderzoek varieerde van 11 tot 33 jaar. 62 van de 98 patiënten (63%) had één of meer agenesieën. Overigens vonden zij in de controlegroep van 150 gezonde kinderen een agenesieprevalentie van 17%. Een veel hoger percentage dan in andere prevalentie-onderzoeken wordt gevonden (Polder, Van't Hof et al. 2004). Binnen de aangedane groep kwam twee agenesieën per individu met 23,3% het vaakst voor. 53% mist één of twee gebitselementen. Vervolgens wordt niet, zoals in andere onderzoeken, de agenesiefrequentie per gebitselement als percentage van het totaal aantal gevonden agenesieën gerapporteerd, maar per gebitselement de prevalentie van agenesie in de onderzochte populatie. De agenesieprevalentie van de I2 inferior was het hoogst met 23,3% van de onderzochte individuen. Vervolgens de P2 superior (bij 18,2%), I2 superior (bij 16,5%), P2 inferior (bij 15,3%), M2 superior (bij 7,4%) en I1 inferior (bij 6,8%). Kumasaka et al. vonden geen significant verschil tussen links en rechts, noch in de mandibula, noch in de maxilla.

In Kroatië (Mestrovic, Rajic et al. 1998) werd een groep van 112 mensen met Downsyndroom tussen de 12 en 36 jaar oud onderzocht. Bij 44 van hen (39,3%) werden in totaal 114 agenesieën gevonden. In volgorde van frequentie: I2 superior 28,9%, P2 superior 20,2%, P2 inferior 15,0%, I2 inferior 10,6%, P1 superior 8,8% en I1 inferior 7,0%. De spreiding van de agenesieën over de aangedane groep ofwel het aantal agenesieën per individu wordt in dit artikel niet gerapporteerd.

In 2001 is een studie onder patiënten van het Special Care Dentistry Center behorend bij de Universiteit van Sao Paulo, Brazilië gepubliceerd (Acerbi, de Freitas et al. 2001). De orthopantomogrammen van 70 patiënten met Downsyndroom in leeftijd variërend van 5 tot 40 jaar werden bestudeerd. 60% van de patiënten had één of meer agenesieën. Van alle agenetische elementen (115 in totaal bij 42 van de 70 patiënten) was de I2 superior het vaakst agenetisch (27,8%) en meestal bilateraal (32 keer in 17 patiënten), gevolgd door P2 inferior (18,3%), P2 superior (13,9%), I2 inferior (12,2%) en I1 inferior (9,6%). Agenesie van twee elementen kwam het meest voor, namelijk in 45% van de gevallen (19 van de 42 patiënten met agenesie). In dit onderzoek is ook gekeken naar het symmetrisch voorkomen van agenesieën. Agenesie van de I2 superior was het vaakst bilateraal: 32 keer in 17 patiënten. Gevolgd door de P2 inferior (21 keer in 15 patiënten), de P2 superior (16 keer in 12 patiënten), de I2 inferior (14 keer in 8 patiënten) en de I1 inferior (11 keer in 6 patiënten). De hypodontie was over het algemeen mild: 83% had maximaal 4 agenesieën. De meest ernstige hypodontie in dit onderzoek betrof twee patiënten met acht agenesieën. Er werd een patroon gezien in het meestal bilateraal voorkomen van agenesieën bij de incisieven in zowel bovenkaak als onderkaak. Bij andere elementen was dit niet het geval. De kanttekening die bij dit onderzoek kan worden geplaatst betreft de leeftijd van de onderzochte individuen. Voor het zevende jaar kan agenesie van de P2 inferior nog niet met zekerheid worden vastgesteld (Ravin and Nielsen 1977). De P2 inferior is juist één van de gebitselementen die vaak als agenetisch wordt gerapporteerd. Hoeveel onderzochte patiënten jonger dan zeven jaar waren wordt uit de publicatie niet duidelijk.

prevalentie van derde-molaar-agenesie

In alle bovengenoemde onderzoeken werd agenesie van de derde molaren buiten beschouwing gelaten. In twee andere publicaties wordt specifiek over agenesie van de derde molaren bij mensen met Downsyndroom gerapporteerd. In Denemarken werden 90 patiënten met Downsyndroom van 11 jaar en ouder (39 vrouwen, 51 mannen) onderzocht (Lomholt, Russell et al. 2002). Er werd geconstateerd dat agenesie van één of meer derde molaren met 84,4% ongeveer vier keer vaker voorkwam bij de patiënten met Downsyndroom dan in de normale populatie. Agenesie kwam vaker voor in de bovenkaak dan in de onderkaak. Bij 58 van de 90 patiënten (64,4%) was sprake van bimaxillaire derde-molaar-agenesie. Er werd geen significant verschil tussen mannen en vrouwen gevonden. Een onderzoek onder 27 patiënten met Downsyndroom van 14 jaar en ouder in Jeruzalem (Shapira, Chaushu et al. 2000) rapporteerde aangaande de derde molaren een agenesieprevalentie van 74%. Opvallend was dat bij vier van de zeven mensen zonder agenesie van een derde molaar wel agenesie van een ander gebitselement voorkwam. Dit lijkt in tegenspraak met eerder onderzoek waarin juist een positief verband werd gezien tussen agenesie van derde molaren en van andere gebitselementen (Garn, Lewis et al. 1962).

Samenvatting en Conclusie

Bovenstaande onderzoeken hebben de kennis over het vóórkomen van agenesieën bij mensen met Downsyndroom vergroot. Voor derde molaren wordt een prevalentie van rond de 80% gerapporteerd. Als derde molaren buiten beschouwing worden gelaten, worden prevalenties van tussen de 50% en 60% genoemd, met uitschieters naar beneden (39, 4%, Mestrovic et al) en naar boven (81%, Russell and Kjaer). Kortom, de gerapporteerde prevalentie is hoog, maar de prevalentiecijfers variëren sterk.

De I2 superior lijkt het meest frequent te ontbreken bij mensen met Downsyndroom. Dit in tegenstelling tot de normale populatie waarin de P2 inferior het vaakst ontbreekt. Het Japanse onderzoek rapporteerde echter de I2 inferior als zijnde het meest frequent agenetisch. Mogelijk spelen raciale factoren een rol bij de verklaring van de gevonden verschillen. Binnen de aangedane groepen kwam agenesie van één of twee elementen het meest voor. Agenesie van de I2 superior was vaak bilateraal, voor de andere elementen gold dat niet. Een belangrijke kanttekening bij de bovengenoemde onderzoeken betreft de veelal kleine populaties waarop de conclusies zijn gebaseerd. Dit kan ook een verklaring zijn voor de grote variatie in uitkomsten.

Desalniettemin kan de conclusie worden getrokken dat mensen met Downsyndroom niet alleen een grote kans hebben op agenesie van één of meer derde molaren, maar met name ook op één of meer agenesieën van andere gebitselementen. Bij ongeveer de helft van de aangedane individuen lijkt het dan om één of twee agenesieën te gaan. Dat betekent echter, dat de andere helft er dus meer heeft. Oligodontie⁴ komt ook voor. Uit de gerapporteerde agenesiefrequenties per gebitselement blijkt dat een aantal gebitselementen vaker zijn aangedaan. Genoemd worden de I2 superior, de P2 inferior, de P2 superior en de onderincisieven.

⁴ Oligodontie: Het begrip oligodontie wordt gebruikt om multipele agenesieën aan te geven, maar wordt wisselend gedefinieerd. Agenesie van tenminste vier, maar ook van zes of meer elementen wordt als oligodontie beschouwd. In dit onderzoek wordt met de term oligodontie agenesie van zes of meer gebitselementen bedoeld, de derde molaren buiten beschouwing gelaten.

Wat echter onduidelijk blijft, is welke gebitselementen gelijktijdig ontbreken bij één individu, ofwel het individuele agenesiepatroon blijft onduidelijk. Juist dat gegeven is van invloed op de ernst van de resulterende afwijking en de complexiteit van de behandeling. Ontbreken bij de één de tweede premolaren in de onderkaak en bij de ander de laterale incisieven in de bovenkaak? Of gaat het juist om een combinatie van beide? Zijn er meerdere agenesieën links en geen rechts of is er sprake van symmetrie? Zijn de agenesieën verspreid over de kaak of betreft het naast elkaar gelegen gebitselementen? Allemaal belangrijke informatie bij het inschatten van de ernst van de situatie. Zoals eerder vermeld is ook in de voorlichting aan (ouders van) kinderen met Downsyndroom juist kennis over het gelijktijdig ontbreken van gebitselementen van belang. Ouders willen graag weten hoeveel en welke agenesieën ze kunnen verwachten bij hun kind.

De besproken literatuur presenteert prevalenties en frequenties van ontbrekende gebitselementen als percentage van het totaal aantal agenesieën in de gehele onderzochte populatie. Hiermee wordt het te verwachten agenesiepatroon van een patiënt met Downsyndroom echter onvoldoende duidelijk.

1.5 Het weergeven van agenesiepatronen, de Tooth Agensis Code

Bovenstaand werd geconcludeerd dat het agenesiepatroon van een individu niet duidelijk wordt door het presenteren van prevalenties en agenesiefrequenties per element in een populatie. Een individueel agenesiepatroon wordt over het algemeen omschreven door het rapporteren van de agenetische elementen of door middel van een grafische notatie (Frazier-Bowers, Guo et al. 2002). De grafische notatie geeft weliswaar duidelijk het aantal en de locatie van de ontbrekende elementen weer, maar de vorm van deze data is niet geschikt voor statistische analyse. Bovendien wordt de weergave van een dergelijke dataset evenredig onoverzichtelijk naarmate het aantal personen dat beschreven wordt toeneemt. De introductie van de Tooth Agensis Code (TAC) (van Wijk and Tan 2006) heeft eenduidige waardering van het agenesiepatroon van een individu mogelijk gemaakt. Door middel van de TAC-procedure kan aan ieder mogelijk patroon van ontbrekende gebitselementen een unieke waarde worden toegekend, die geschikt is voor dataverwerking en analyse. Dit biedt nieuwe mogelijkheden op zowel patiënteniveau als onderzoeksniveau. Het agenesiepatroon van een individu kan als TAC eenvoudig worden opgeslagen in het (digitale) patiëntendossier. In de communicatie tussen zorgverleners over een patiënt met bijvoorbeeld oligodontie kan het vermelden van de TAC de helderheid en efficiëntie bevorderen. Agenesiepatronen van grote groepen individuen kunnen door middel van de TAC eenvoudig worden vastgelegd en vergeleken.

1.6 Doelstelling van dit onderzoek

Downsyndroom gaat samen met een hoge prevalentie van agenesie, niet alleen van derde molaren, maar ook van andere gebitselementen. Tijdige diagnostiek is gezien de mogelijke negatieve effecten op functie en esthetiek enerzijds, en de beperkte orthodontische en restauratieve mogelijkheden anderzijds, extra belangrijk. De informatie uit de bestaande literatuur geeft onvoldoende inzicht in het te verwachten individuele agenesiepatroon van een patiënt met Downsyndroom. Met het beschikbaar komen van de TAC-procedure is het mogelijk geworden agenesiepatronen van groepen individuen eenduidig vast te leggen op een voor dataverwerking en statistische analyse geschikte wijze.

Het doel van dit onderzoek is in kaart te brengen welke agenesiepatronen voorkomen bij mensen met Downsyndroom en te onderzoeken of bepaalde agenesiepatronen vaker voorkomen dan andere.

2. MATERIAAL EN METHODE

Om agenesiepatronen die voorkomen in een populatie in kaart te brengen en te onderzoeken of bepaalde patronen vaker voorkomen dan andere, is het van belang om van voldoende individuen het agenesiepatroon te kunnen bepalen. Voor dit onderzoek zijn op twee manieren agenesiepatronen van individuen met Downsyndroom verzameld. Er is gezocht in de bestaande literatuur en er is patiëntenonderzoek gedaan.

2.1 Literatuuronderzoek

De beschikbare literatuur over agenesieën bij mensen met Downsyndroom is verzameld door in Pubmed te zoeken met de MeSH-termen Anodontia⁵ AND Downsyndrome. Alleen Engelstalige publicaties zijn bestudeerd. De publicaties waarin op individueel niveau agenesiepatronen van mensen met Downsyndroom worden beschreven zijn geselecteerd. Er is besloten geen case-histories in het literatuuronderzoek op te nemen. In een case-history wordt een opmerkelijke casus beschreven. In dit onderzoek worden agenesiepatronen in kaart gebracht om mogelijk karakteristieke patronen te kunnen herkennen. Daarvoor is het belangrijk van groepen mensen het patroon te kennen en niet te selecteren op uitzonderlijke gevallen. De gevonden agenesiepatronen uit de geselecteerde literatuur zijn omgezet in Tooth Agensis Codes voor verdere analyse.

2.2 Patiëntenonderzoek

In drie Nederlandse Centra voor Bijzondere Tandheelkunde (CBT's) zijn de behandeldossiers van patiënten met Downsyndroom verzameld. Twee centra werken met een papieren patiëntendossier, te weten de Stichting Bijzondere Tandheelkunde (SBT) en het CBT in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Daar zijn de dossiers verzameld door na te vragen bij de behandelend tandartsen wie van hun patiënten bekend is met Downsyndroom. In het CBT Zwolle wordt gewerkt met een digitaal patiëntendossier en staan patiënten met Downsyndroom als zodanig geregistreerd, zodat de dossiers eenvoudig te traceren waren. Patiënten geboren tussen 1986 en 1998, die ten tijde van de start van het onderzoek in 2007 minimaal 9 jaar en maximaal 21 jaar oud werden, zijn geselecteerd voor verder onderzoek. Voor deze ondergrens is gekozen, omdat vóór het negende jaar in veel gevallen nog geen orthopantomogram beschikbaar is. De "Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met het Downsyndroom"⁶ beveelt aan op de leeftijd van 10-12 jaar een orthopantomogram te maken om "een indruk te krijgen van de gebitsontwikkeling, agenesieën, wortellengte en de noodzaak om een orthodontische behandeling in te stellen". De bovengrens van 21 jaar is aangehouden om te voorkomen dat tandverlies uit het verleden als gevolg van trauma of extractie, maar niet als zodanig vermeld in de historie, zou worden aangemerkt als agenesie.

2.3 Procedure

Alleen patiënten van wie zowel een orthopantomogram als het behandeldossier beschikbaar was, zijn beoordeeld op agenesieën. Ieder orthopantomogram is beoordeeld door twee tandartsen: de onderzoeker en een tandarts werkzaam op het betreffende CBT, meestal de behandelend tandarts. Daarnaast is alle aanvullende informatie (inclusief andere beschikbare röntgenopnamen) uit het behandeldossier

⁵ Agenesie van een gebitselement is in Pubmed gerubriceerd onder de MeSH-term Anodontia.

⁶ Te vinden op de website van de Stichting Downsyndroom: www.sds.nl

geraadpleegd. Het eindoordeel is gebaseerd op consensus tussen de beoordelaars. Van ieder individu is vervolgens de TAC bepaald.

Met betrekking tot de derde molaren is een aangepaste procedure gevolgd. De calcificatie van de derde molaar, en daarmee de zichtbaarheid op de röntgenfoto, begint over het algemeen rond het 9^e levensjaar, maar pas op 14-jarige leeftijd kan in 99% van de gevallen met zekerheid kan worden gezegd of derde molaren agenetisch zijn (Garn, Lewis et al. 1963). In dit onderzoek zijn alleen de mensen die 14 jaar of ouder waren op het moment dat het orthopantomogram werd gemaakt beoordeeld op agenesie van de derde molaren. Van hen is zowel de TAC met als die zonder derde molaren bepaald.

2.4 Tooth Agenesis Code

De Tooth Agenesis Code bestaat uit 4 getallen [q1, q2, q3, q4], TAC-waarden genoemd, die elk corresponderen met een kwadrant in de mond. Iedere TAC-waarde geeft het aantal en de locatie van ontbrekende elementen in het betreffende kwadrant van een gebit weer (zie van Wijk & Tan, 2006 voor een uitgebreide beschrijving). De procedure waarmee getallen worden toegekend aan patronen van ontbrekende elementen ziet er als volgt uit. Elk kwadrant van het gebit bestaat normaliter uit 8 gebitselementen. De gebitselementen worden genummerd van 1 tot en met 8, volgens het FDI-systeem (Peck and Peck 1996). Elk gebitselement is geassocieerd met een bepaalde waarde die correspondeert met $2^{(n-1)}$. Hierbij is n het gebitselementnummer. Met andere woorden, de waarde voor gebitselementnummer 4 (de eerste premolaar) is gelijk aan $2^{(4-1)} = 2^3 = 8$. De som van de waarden die zijn geassocieerd met de ontbrekende gebitselementen in een kwadrant vormt een uniek getal dat het patroon van ontbrekende gebitselementen eenduidig omschrijft. Afbeelding 1 kan worden gebruikt om TAC waarden te bepalen.

Afb. 1

	Bovenkaak rechts (q1)								Bovenkaak links (q2)							
A	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
B	128	64	32	16	8	4	2	1	1	2	4	8	16	32	64	128
A	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
	Onderkaak rechts (q4)								Onderkaak links (q3)							

A = gebitselementnummers volgens het FDI-systeem (Peck en Peck, 1996)

B = Waarden geassocieerd met ontbrekende gebitselementen

Met de 4 afzonderlijke TAC-waarden [q1, q2, q3, q4] wordt het agenesiepatroon van een gebit eenduidig beschreven. Door de vier TAC-waarden samen te voegen met gebruik van zogenaamde duizendseparatoren ontstaat de Overall-TAC (Creton, Cune et al. 2007). Bijvoorbeeld TAC [2, 2, 16, 16] kan ook met de Overall-TAC 002.002.016.016 worden weergegeven. Let wel: In theorie zijn per individu 2^{32} ofwel 4.292.967.296 verschillende Overall-TAC's mogelijk.

2.5 Statistische analyse

De verzamelde gegevens zijn verwerkt in SPSS 14.0. Beschrijvende statistiek is gebruikt om de steekproef te kenmerken. TAC analyses zijn uitgevoerd met een speciaal ontwikkelde website, de Tooth Agenesis Code Data Analysis Tool. Deze website leest losse elementen of TAC waarden in en produceert een diversiteit aan uitkomsten (beschrijvende statistiek, symmetrie gegevens, meest voorkomende patronen, etc.).

3. RESULTATEN

De resultaten van het literatuuronderzoek en het patiëntenonderzoek worden gepresenteerd in paragraaf 3.1 en 3.2. De analyse van de TAC's exclusief derde molaren wordt hierin uitgebreid weergegeven. In paragraaf 3.3 worden de resultaten van beide analyses met elkaar vergeleken. In paragraaf 3.4 worden de resultaten van de gevonden agenesiepatronen inclusief derde molaren beschreven.

3.1 Literatuuronderzoek

De zoekopdracht "anodontia" AND "downsyndrome" leverde in Pubmed 20 Engelstalige publicaties op, verschenen in de periode 1966 tot en met 2005 (zie bijlage 1). Alle artikelen zijn beoordeeld op het weergeven van de agenesieën per individu. Dit was slechts in één publicatie het geval⁷. Shapira et al. beschrijven hierin onder meer alle agenesieën van een groep van 35 mensen met Downsyndroom (19 mannen/jongens, 16 vrouwen/meisjes). Allen waren als patiënt bekend bij drie tandheelkundige behandelcentra in Jeruzalem. De leeftijd varieerde van 11 tot 24 jaar. De agenesieën werden bepaald aan de hand van een orthopantomogram, de tandheelkundige historie en een intraoraal onderzoek. Mogelijke agenesie van derde molaren werd alleen bepaald bij de 28 individuen (14 mannen/jongens, 14 vrouwen/meisjes) ouder dan 14 jaar.

Voor het huidige onderzoek is van iedere patiënt de Tooth Agenesis Code (TAC) exclusief derde molaren bepaald. Van de patiënten ouder dan 14 jaar is bovendien de TAC inclusief derde molaren bepaald. De analyse van de agenesiepatronen exclusief derde molaren wordt besproken in paragraaf 3.1.1 tot en met 3.1.6. De agenesiepatronen inclusief derde molaren worden besproken in paragraaf 3.4.

3.1.1 Overzicht gevonden Tooth Agenesis Codes⁸

Een overzicht van de Overall-TAC's van alle 35 patiënten is opgenomen in bijlage 2. Op een totaal van 35 individuen kwamen 14 verschillende Overall-TAC's voor. Een patroon zonder agenesieën, kwam 15 keer voor. In de aangedane groep kwam een agenesiepatroon met alléén agenesie van de I2 superior het meest frequent voor: vier keer bilateraal en vier keer unilateraal links. Solitaire agenesie van de P2 superior links kwam twee keer voor. Agenesiepatronen die vaker dan één keer voorkwamen zijn in bijlage 2 dikgedrukt vermeld.

3.1.2 Prevalentie en aantal agenesieën per individu

20 van de 35 onderzochte patiënten hadden één of meer agenesieën, ofwel de prevalentie van agenesie was 57,1%. Een overzicht van het aantal agenesieën per individu wordt weergegeven in tabel 3.1.2a. Hieruit valt op te maken dat solitaire agenesie het meest frequent voorkwam. Binnen de aangedane groep van 20 individuen kwam één of twee agenesieën het meest frequent voor (14 van de 20 individuen, ofwel 70%). Oligodontie kwam slechts bij één persoon voor. Deze persoon had namelijk acht ontbrekende gebitselementen. In tabel 3.1.2a is ook te zien dat bij de 20 aangedane patiënten in totaal 44 agenesieën werden gevonden, een gemiddelde van 2,2 (s.d.=1,66) agenesieën per individu.

⁷ Prevalence of Tooth Transposition, Third Molar Agenesis and Maxillary Canine Impaction in Individuals with Down Syndrome" (Shapira, Chaushu et al. 2000)

⁸ NB: in paragrafen 3.1, 3.2 en 3.3 wordt met de TAC, tenzij anders vermeld, de waarde exclusief derde molaren bedoeld.

De prevalentie van agenesie in de bovenkaak (zie tabel 3.1.4a) was met 48,6% hoger dan die in de onderkaak (25,7%). In geval van agenesie was het aantal ontbrekende elementen in de onderkaak echter significant hoger dan in de bovenkaak, $t(24)=-2,24$, $p < 0.034$.

Tabel 3.1.2a Totaal aantal ontbrekende gebitselementen per individu met de frequentie

Index	Aantal agenesieën	Frequentie	Percentage	Cum. percentage
1	0	15	42.9	42.9
2	1	9	25.7	68.6
3	2	5	14.3	82.9
4	3	3	8.6	91.5
5	4	2	5.7	97.2
6	8	1	2.8	100
Totaal	44	35	100%	100%

3.1.3 De frequentie van agenesie per gebitselement

De frequentie van agenesie per gebitselement wordt weergegeven in tabel 3.1.3a. De I2 superior was met 19 uit 44 (43,1%) veruit het vaakst agenetisch is. Gevolgd door de I2 inferior (6x, ofwel 13,6%), de I1 inferior en de P2 superior (beide 5x, ofwel 11,4%) en de P2 inferior (4x, ofwel 9,1%). Ofwel, de frequentievolgorde was I2sup > I2inf > I1inf en P2sup > P2inf.

Tabel 3.1.3a Agenesiefrequentie per gebitselement

Element nr.	1 ^e kwadrant	2 ^e kwadrant	3 ^e kwadrant	4 ^e kwadrant	Totaal
1	0	0	2	3	5
2	7	12	1	5	25
3	2	0	1	1	4
4	0	0	0	0	0
5	2	3	2	2	9
6	0	0	0	0	0
7	1	0	0	0	1
Totaal	12	15	6	11	44

3.1.4 Voorkomen van agenesieën in boven- en onderkaak en in de vier kwadranten

In tabel 3.1.4a is het voorkomen van agenesieën in boven- en onderkaak weergegeven. In de bovenkaak was in ongeveer de helft van de gevallen sprake van agenesie. In de onderkaak maar in ongeveer een kwart van de gevallen. In tabel 3.1.4b wordt dit nog gespecificeerd per kwadrant.

Tabel 3.1.4a Voorkomen van agenesie in boven- en onderkaak

	Agenesie	
	Ja	Nee
Bovenkaak	17	18
Onderkaak	9	26

Tabel 3.1.4b Voorkomen van agenesie per kwadrant (q1 - q4)

	Agenesie	
	Ja	Nee
q1	11	24
q2	14	21
q3	6	29
q4	8	27











































3.1.5 Agenesiepatronen per kwadrant

In de tabellen 3.1.5a tot en met 3.1.5d worden de bij deze patiëntengroep gevonden agenesiepatronen per kwadrant grafisch weergegeven met de bijbehorende TAC-waarde en de frequentie. Het patroon "geen agenesieën" met TAC-waarde 0 wordt ook weergegeven.





























1^e en 2^e kwadrant

In tabel 3.1.4b was te zien dat bij 11 patiënten agenesie in het eerste kwadrant voorkwam. In tabel 3.1.5a worden de vijf gevonden agenesiepatronen weergegeven. Het betrof vooral de TAC-waarde 2 (agenesie van alléén de I2), die zes keer voorkwam. TAC-waarde 4 (agenesie van alléén de cuspidaat) kwam twee keer voor. De waarden 16 en 18 (de combinatie van TAC 16 en 2) kwamen ieder één keer voor. De waarde 64 (agenesie van alléén de tweede molaar) kwam ook één keer voor. In het tweede kwadrant (tabel 3.1.5b) kwamen bij de 14 patiënten (tabel 3.1.4b) met agenesie slechts drie agenesiepatronen voor. TAC-waarde 2 is veruit het meest frequent met 11 van de 14. TAC-waarde 16 kwam twee keer voor. TAC-waarde 18, de combinatie van de waarden 16 en 2, kwam één keer voor. Zowel in het eerste als in het tweede kwadrant kwam in de aangedane groep TAC-waarde 2 (agenesie van alléén de I2) dus het meest frequent voor.

Tabel 3.1.5a Agenesiepatronen in het 1e kwadrant

Index	TAC	Freq.	%	Cum. %	e17	e16	e15	e14	e13	e12	e11
1	0	24	68.6	68.6							
2	2	6	17.1	85.7							
3	4	2	5.7	91.4							
4	16	1	2.9	94.3							
5	18	1	2.9	97.1							
6	64	1	2.9	100							
Totaal	6 patronen	35	100%	100%							




































Tabel 3.1.5b Agenesiepatronen in het 2e kwadrant

Index	TAC	Freq.	%	Cum. %	e21	e22	e23	e24	e25	e26	e27
1	0	21	60	60							
2	2	11	31.4	91.4							
3	16	2	5.7	97.1							
4	18	1	2.9	100							
Totaal	4 patronen	35	100%	100%							











































3^e en 4^e kwadrant

Uit de tabellen 3.1.5c en d blijkt dat in het derde en vierde kwadrant in totaal zes verschillende agenesiepatronen voorkwamen. Opvallend is dat vijf van deze zes patronen uit de TAC-waarden 1, 2 of 16 of een combinatie hiervan, namelijk 17 (1+16) of 19 (1+2+16) bestonden. TAC-waarde 4 (agenesie van alléén de cuspidaat) kwam zowel in het derde als in het vierde kwadrant één keer voor. Uit het overzicht van de gevonden Overall-TAC's blijkt dat het één individu betrof met beiderzijds in de onderkaak agenesie van alleen de cuspidaat (zie bijlage 2, individu 32).

Tabel 3.1.5c Agenesiepatronen in het 3e kwadrant

Index	TAC	Freq.	%	Cum. %	e31	e32	e33	e34	e35	e36	e37
1	0	29	82.9	82.9							
2	1	2	5.7	88.6							
3	16	2	5.7	94.3							
4	4	1	2.9	97.1							
5	2	1	2.9	100							
Totaal	5 patronen	35	100%	100%							

Tabel 3.1.5d Agenesiepatronen in het 4e kwadrant

Index	TAC	Freq.	%	Cum. %	e47	e46	e45	e44	e43	e42	e41
1	0	27	77.1	77.1							
2	2	4	11.4	88.6							
3	4	1	2.9	91.4							
4	17	1	2.9	94.3							
5	1	1	2.9	97.1							
6	19	1	2.9	100							
Totaal	6 patronen	35	100%	100%							












3.1.6 Symmetrische agenesiepatronen

In de tabellen 3.1.6a en b worden de voorkomende symmetrische agenesiepatronen grafisch weergegeven met de bijbehorende TAC en frequentie.

In tabel 3.1.4a was te zien dat bij 17 patiënten agenesie in de bovenkaak voorkwam. Tabel 3.1.6a laat zien dat het zeven keer (41,2%) een symmetrisch agenesiepatroon betrof.











































Bij zes individuen kwam bilaterale agenesie van de I2 superior voor. Eén patiënt had bilaterale agenesie van zowel de P2 als de I2 superior.

Tabel 3.1.6a Symmetrische patronen in de bovenkaak met bijbehorende TAC en frequentie

Index	TAC	Freq.	e17	e16	e15	e14	e13	e12	e11	e21	e22	e23	e24	e25	e26	e27
1	0	18														
2	2	6														
3	18	1														

In tabel 3.1.4b was te zien dat bij 9 patiënten agenesie in de onderkaak was geconstateerd. Tabel 3.1.6b geeft weer dat het in 2 van de 9 gevallen (22,2%) een symmetrisch agenesiepatroon betrof. Bilaterale agenesie van de I2 inferior kwam één keer voor. Eén patiënt had bilaterale agenesie van de C inferior.

Tabel 3.1.6b Symmetrische patronen in de onderkaak met bijbehorende TAC en frequentie

Index	Patroon	Freq.	e47	e46	e45	e44	e43	e42	e41	e31	e32	e33	e34	e35	e36	e37
1	0	26														
2	4	1														
3	2	1														

3.2 Patiëntenonderzoek

In de drie Centra voor Bijzondere Tandheelkunde konden 107 patiënten (58 mannen/jongens, 49 vrouwen/meisjes) met Downsyndroom geboren tussen 1986 en 1998 worden geïdentificeerd. (zie tabel 3.2a)

Tabel 3.2a Verdeling van het aantal patiënten over de drie CBT's

Centrum	m/v	N	N+TAC
SBT	m	31	
	v	22	
totaal		53	24
CBT Zwolle	m	20	
	v	18	
totaal		38	24
UMC Utrecht	m	7	
	v	9	
totaal		16	8
N+TAC totaal			56

De leeftijd ten tijde van het onderzoek in 2007 varieerde van 8 tot en met 21 jaar. In alle centra was het maken van een orthopantomogram (OPT) van iedere patiënt onderdeel van het beleid. Bij 51 patiënten, in leeftijd variërend van 8 tot en met 21 jaar, was het maken van een OPT wegens gebrek aan coöperatie (nog) niet mogelijk gebleken. Van de overige 56 patiënten (52,3%) was een OPT beschikbaar. Van deze 56 patiënten werd de TAC exclusief de derde molaren worden bepaald. De analyse van de resultaten wordt weergegeven in paragraaf 3.2.1 tot en met 3.2.6. Van de 25 individuen die 14 jaar of ouder waren ten tijde van het maken van het orthopantomogram werd daarnaast ook de TAC inclusief derde molaren bepaald. De resultaten worden, zoals eerder vermeld, besproken in paragraaf 3.4

3.2.1 Overzicht gevonden Tooth Agenesie Codes

Een overzicht van de gevonden Overall-TAC's is weergegeven in bijlage 3. Bij deze 56 patiënten konden 29 verschillende Overall-TAC's exclusief derde molaren worden geïdentificeerd. "Geen agenesieën" kwam 22 keer voor. Andere agenesiepatronen die vaker dan één keer voorkwamen zijn in bijlage 3 dikgedrukt weergegeven. Bilaterale agenesie van alleen de P2 inferior kwam drie keer voor.

3.2.2 Prevalentie en aantal agenesieën per individu

In tabel 3.2.2a is te zien dat 34 van de 56 onderzochte individuen één of meer agenesieën bleek te hebben, ofwel de prevalentie van agenesie was 60,7%. Het aantal agenesieën per individu wordt in dezelfde tabel weergegeven. Oligodontie kwam bij 6 individuen (10,7%) voor. Het hoogste aantal agenesieën dat voorkwam was 13, bij twee personen. Genoemde 34 individuen hadden samen totaal 131 agenesieën, een gemiddelde van 3,85 (s.d.=2.93). Twee agenesieën kwam het meest voor. Binnen de aangedane groep van 34 individuen had 44,1% (15 individuen) één of twee agenesieën.

De prevalentie van agenesie (zie tabel 3.2.4a) was in de onderkaak (51,8%) hoger dan in de bovenkaak (41,8%). In geval van agenesie was het aantal ontbrekende elementen in de bovenkaak met 2,7 (s.d.=1.52) hoger dan in de onderkaak (2.38 s.d.=1.54), maar dit verschil was niet significant ($t(55) = -.667, p < 0.507$).

Tabel 3.2.2a Totaal aantal ontbrekende gebitselementen per individu met de frequentie

Index	Aantal agenesieën	Frequentie	Percentage	Cum. percentage
1	0	22	39.3	39.3
2	2	9	16.1	55.4
3	1	6	10.7	66.1
4	5	5	8.9	75
5	4	5	8.9	83.9
6	3	3	5.3	89.2
7	6	2	3.6	92.8
8	13	2	3.6	96.4
9	7	1	1.8	98.2
10	8	1	1.8	100.0
Totaal	131	56	100%	100%

3.2.3 Frequentie van agenesie per gebitselement

De frequentie van agenesie per gebitselement wordt weergegeven in tabel 3.2.3a. Hierin is te zien dat de P2 inferior met 34 van de 131 (26,0%) het vaakst ontbrak, gevolgd door de I2 superior met 30 van de 131 (22,9%), de P2 superior (22x, ofwel 16,8%), de I1 inferior (16x, ofwel 12,2%) en de I2 inferior (13x, ofwel 9,9%). Ofwel de frequentievolgorde was P2inf> I2sup> P2sup> I1inf> I2inf.

Tabel 3.2.3a Agenesiefrequentie per gebitselement

Element nr.	1 ^e kwadrant	2 ^e kwadrant	3 ^e kwadrant	4 ^e kwadrant	Totaal
1	0	0	7	9	16
2	13	17	7	6	43
3	0	0	2	2	4
4	1	3	0	0	4
5	12	10	17	17	56
6	0	1	0	0	1
7	3	2	1	1	7
Totaal	29	33	34	35	131

3.2.4 Voorkomen van agenesie in boven- en onderkaak en in de vier kwadranten

In tabel 3.2.4a is het voorkomen van agenesie in boven- en onderkaak weergegeven. Hierin is te zien dat in de bovenkaak vaker niet dan wel agenesie voorkwam. Dit in tegenstelling tot de onderkaak waar vaker wel agenesie voorkwam dan niet. In tabel 3.2.4b wordt dit gespecificeerd per kwadrant. In de onderkaak was geen verschil tussen de kwadranten. In de bovenkaak kwam links, in het tweede kwadrant, wat vaker agenesie voor dan rechts.

Tabel 3.2.4a Voorkomen van agenesie in boven- en onderkaak

	Agenesie	
	Ja	Nee
Bovenkaak	23	33
Onderkaak	29	27

Tabel 3.2.4b Voorkomen van agenesie per kwadrant

	Agenesie	
	Ja	Nee
q1	19	37
q2	22	34
q3	25	31
q4	25	31

3.2.5 Agenesiepatronen per kwadrant

In tabel 3.2.5a tot en met 3.2.5d worden de bij deze patiëntengroep gevonden agenesiepatronen per kwadrant grafisch weergegeven met de bijbehorende TAC-waarde en de frequentie. Het patroon "geen agenesieën" met TAC-waarde 0 wordt ook weergegeven.

1^e en 2^e kwadrant

Zoals hierboven vermeld kwam in het eerste kwadrant kwam bij 19 van de onderzochte individuen agenesie voor (tabel 3.2.4b). Onderstaande tabel 3.2.5a laat zien dat het voornamelijk de TAC-waarden 2, 16 of 18 betrof. De andere vier gevonden TAC-waarden kwamen slechts één keer voor. Opvallend is dat ook in elk van deze vier patronen minimaal één van de TAC-waarden 2 (agenesie van I2) en 16 (agenesie van P2) deel uitmaakte van de totale TAC-waarde van dat kwadrant. Zo is bijvoorbeeld TAC-waarde 66 een combinatie van 64 (agenesie M2) en 2 (agenesie I2). TAC-waarde 82 is de optelsom van 2+16+64. Ofwel, als er sprake was van agenesie dan was de I2 superior of de P2 superior altijd één van de agenetische elementen.

In het tweede kwadrant kwam bij 22 van de onderzochte individuen agenesie voor (tabel 3.2.4b). In tabel 3.2.5b is te zien dat, net als in het eerste kwadrant, vooral de TAC-waarden 2, 16 en 18 voorkwamen. De andere vier gevonden TAC-waarden kwamen ieder slechts één keer voor. Bovendien gold ook in het tweede kwadrant: als er sprake was van agenesie dan was de I2 superior of de P2 superior altijd één van de agenetische elementen.

Tabel 3.2.5a Agenesiepatronen in het 1e kwadrant

Index	TAC waarde	Freq.	%	Cum. %	e17	e16	e15	e14	e13	e12	e11
1	0	37	66.1	66.1							
2	2	6	10.7	76.8							
3	18	5	8.9	85.7							
4	16	4	7.1	92.9							
5	66	1	1.8	94.6							
6	24	1	1.8	96.4							
7	80	1	1.8	98.2							
8	82	1	1.8	100							
Totaal	8 patronen	56	100%	100%							

Tabel 3.2.5b Agenesiepatronen in het 2e kwadrant

Index	TAC waarde	Freq.	%	Cum. %	e21	e22	e23	e24	e25	e26	e27
1	0	34	60.7	60.7							
2	2	12	21.4	82.1							
3	18	3	5.4	87.5							
4	16	3	5.4	92.9							
5	26	1	1.8	94.6							
6	88	1	1.8	96.4							
7	48	1	1.8	98.2							
8	90	1	1.8	100							
Totaal	8 patronen	56	100%	100%							

3^e en 4^e kwadrant

In het derde kwadrant kwam bij 25 individuen agenesie voor (tabel 3.2.4b). In tabel 3.2.5c is te zien dat er acht verschillende agenesiepatronen konden worden geïdentificeerd. TAC-waarde 16 (agenesie van alleen de P2) kwam met 11 van de 25 gevallen veruit het meest frequent voor. Opvallend is dat de patronen met TAC-waarden 16, 2 of 1 en de combinaties hiervan, 17 (16+1) en 18 (16+2), met elkaar op drie uitzonderingen na de gehele groep vormden. De drie uitzonderingen waren het gevolg van een extra agenesie van ofwel de cuspidaat (TAC-waarde 20=4+16, TAC-waarde 21=1+4+16) ofwel de tweede molaar (TAC-waarde 83: een combinatie van 1+2+16+64).

In het derde kwadrant gold: als er sprake was van agenesie dan was minimaal één van de ontbrekende elementen de P2, I2 of I1.

Het vierde kwadrant liet het zelfde beeld zien als het derde kwadrant. Bij 25 individuen kwam agenesie voor (zie tabel 3.2.4b) en er werden acht verschillende agenesiepatronen gevonden (tabel 3.2.5d). Agenesie van alléén de P2 (TAC-waarde 16) kwam met 10 van de 25 gevallen ook in het vierde kwadrant het meest frequent voor. Opvallend is wederom dat, op drie uitzonderingen na, alle gevonden agenesiepatronen uitsluitend bestonden uit de TAC-waarden 16, 2 of 1 of de combinaties hiervan. De drie uitzonderingen waren gelijk aan die in het derde kwadrant en het gevolg van een extra agenesie van ofwel de cuspidaat ofwel de tweede molaar.

Ofwel, ook in het vierde kwadrant gold: als er sprake was van agenesie dan was minimaal één van de ontbrekende elementen de P2, I2 of I1.

Tabel 3.2.5c Agenesiepatronen in het 3e kwadrant

Index	TAC waarde	Freq.	%	Cum. %	e31	e32	e33	e34	e35	e36	e37
1	0	31	55.4	55.4							
2	16	11	19.6	75							
3	2	4	7.1	82.1							
4	1	4	7.1	89.3							
5	18	2	3.6	92.9							
6	20	1	1.8	94.6							
7	17	1	1.8	96.4							
8	21	1	1.8	98.2							
9	83	1	1.8	100							
Totaal	9 patronen	56	100%	100%							

Tabel 3.2.5d Agenesiepatronen in het 4e kwadrant

Index	TAC waarde	Freq.	%	Cum. %	e47	e46	e45	e44	e43	e42	e41
1	0	31	55.4	55.4							
2	16	10	17.9	73.2							
3	2	4	7.1	80.4							
4	1	4	7.1	87.5							
5	17	3	5.4	92.9							
6	20	1	1.8	94.6							
7	83	1	1.8	96.4							
8	18	1	1.8	98.2							
9	21	1	1.8	100							
Totaal	9 patronen	56	100%	100%							

3.2.6 Symmetrische agenesiepatronen

In tabel 3.2.6a en 3.2.6b worden de gevonden symmetrische agenesiepatronen grafisch weergegeven met de bijbehorende TAC-waarde en de frequentie.

In de tabel in paragraaf 3.2.4 was te zien dat in de bovenkaak 23 keer agenesie voorkwam. Uit onderstaande tabel 3.2.6a blijkt dat het in 11 van de 23 (47,8%) gevallen een symmetrisch agenesiepatroon betrof. Bilaterale agenesie van de I2 kwam met zes keer het meest frequent voor. Ook bilaterale agenesie van P2 superior en van P2 en I2 superior samen kwam voor.

Tabel 3.2.6a Symmetrische agenesiepatronen in de bovenkaak

Index	Patroon	Freq.	e17	e16	e15	e14	e13	e12	e11	e21	e22	e23	e24	e25	e26	e27
1	0	33														
2	2	6														
3	18	3														
4	16	2														

Agensie in de onderkaak kwam 29 keer voor. Uit onderstaande tabel 3.2.6b blijkt dat het 18 keer (62,1%) een symmetrisch patroon betrof. Alle symmetrische patronen hadden (een combinatie van) TAC-waarden 1, 2, 16 of 18 in zich.

Tabel 2.3.6b Symmetrische agensiepatronen in de onderkaak

Index	Patroon	Freq.	e47	e46	e45	e44	e43	e42	e41	e31	e32	e33	e34	e35	e36	e37
1	0	27														
2	16	9														
3	1	3														
4	17	1														
5	83	1														
6	20	1														
7	21	1														
8	2	1														
9	18	1														

3.3 Vergelijking resultaten Literatuuronderzoek en Patiëntenonderzoek

De resultaten van de analyse van de Tooth Agenesis Codes (TAC's) exclusief derde molaren van zowel literatuuronderzoek als patiëntenonderzoek zijn weergegeven in paragraaf 3.1 en 3.2. In de onderhavige paragraaf worden de resultaten van beide onderzoeken puntsgewijs met elkaar vergeleken.

3.3.1 Overzicht gevonden Tooth Agenesis Codes exclusief derde molaren

In beide onderzoeken samen zijn TAC's van 91 patiënten met Downsyndroom bepaald. 37 patiënten hadden geen agenesieën. Onder de 91 individuen uit dit onderzoek konden in totaal 39 verschillende Overall-TAC's worden geïdentificeerd. De Overall-TAC's die vaker dan één keer voorkwamen zijn met hun frequentie weergegeven in tabel 3.3.1a. Het betrof steeds een patroon waarbij slechts één type gebitselement (I2 of P2 superior of inferior) uni- of bilateraal ontbrak. Opvallend is dat unilaterale agenesie van alléén de I2 superior wel links, maar niet rechts voorkwam. Bilaterale agenesie van alléén de I2 superior kwam net zo vaak voor als unilaterale.

Tabel 3.3.1a Overall-TAC's uit beide onderzoeken met een frequentie > 1

freq	Overall TAC ex M3
37	000.000.000.000
5	000.002.000.000
5	002.002.000.000
2	000.016.000.000
2	016.016.000.000
3	000.000.000.002
2	000.000.002.000
3	000.000.016.016

3.3.2 Prevalentie en aantal agenesieën per individu

De prevalentie van agenesie is in beide onderzoeken ongeveer 60%. Bij de patiënten uit het literatuuronderzoek kwam agenesie vaker voor in de bovenkaak, bij hen uit het patiëntenonderzoek vaker in de onderkaak. In het literatuuronderzoek was, in geval van agenesie, het aantal ontbrekende elementen in de onderkaak significant hoger dan in de bovenkaak. In het patiëntenonderzoek kon geen verschil worden aangetoond. Voor beide patiëntengroepen gold dat in de aangedane groep het hebben van één of twee agenesieën het meest voorkwam. Oligodontie kwam ook voor, met een prevalentie van 2,9% respectievelijk 10,7%.

3.3.3 Frequentie van agenesie per gebitselement

In het literatuuronderzoek was de I2 superior het vaakst agenetisch (43,1% van het totale aantal agenesieën). In het patiëntenonderzoek stond de P2 inferior met 26% op de eerste plaats. Ook de frequentievolgorde verschilde. In het literatuuronderzoek was deze I2sup > I2inf > I1inf en P2sup > P2inf. In het patiëntenonderzoek werd P2inf > I2sup > P2sup > I1inf > I2inf gevonden.

3.3.4 Voorkomen van agenesie in boven- en onderkaak en in de vier kwadranten

Er is verschil tussen beide onderzoeken in het voorkomen van agenesie in boven- en onderkaak. In het literatuuronderzoek was relatief vaker agenesie in de bovenkaak, in het patiëntenonderzoek juist in de onderkaak. In het literatuuronderzoek kwam agenesie vaker links voor. In het patiëntenonderzoek was dat alleen in de bovenkaak het geval. In de onderkaak werd geen links-rechts-verschil gevonden.

3.3.5 Agenesiepatronen per kwadrant

Eerste en tweede kwadrant

In beide onderzoeken kwamen vooral de TAC-waarden 2, 16 en 18 in de bovenkaak voor. Op zichzelf en als onderdeel van een hogere TAC-waarde. Dat wil zeggen dat in geval van agenesie in ieder geval de I2 en/of de P2 ontbrak, en soms daarnaast nog andere elementen in hetzelfde kwadrant. De TAC-waarden 4 (agenesie van alléén de cuspidaat) en 64 (agenesie van alléén de tweede molaar) kwamen wel in het literatuuronderzoek, maar niet in het patiëntenonderzoek voor.

Derde en vierde kwadrant

In het literatuuronderzoek valt op dat zowel in derde als vierde kwadrant op één na alle zes gevonden patronen uit de TAC-waarden 1, 2 of 16 en twee combinaties hiervan, namelijk 17 (1+16), en 19 (1+2+16) bestonden. TAC-waarde 4 (agenesie van alléén de cuspidaat) kwam zowel in het derde als in het vierde kwadrant één keer voor. Dit bleek één individu te betreffen met beiderzijds agenesie van alleen de cuspidaat. In het patiëntenonderzoek werd zonder uitzondering in ieder patroon minimaal één van de TAC-waarden 1, 2 of 16 gevonden.

3.3.6 Symmetrische agenesiepatronen

bovenkaak

Een zuiver symmetrisch agenesiepatroon in de bovenkaak kwam in het literatuuronderzoek in 7 van de 17 gevallen (41,2%) voor en in het patiëntenonderzoek in 11 van de 23 gevallen (47,8%). In beide populaties was bilaterale agenesie van alléén de I2 superior het meest frequent voorkomende symmetrische agenesiepatroon.

onderkaak

Symmetrie in de onderkaak kwam in het patiëntenonderzoek met 18 van de 29 gevallen (62,1%) bijna drie keer vaker voor dan in het literatuuronderzoek (2 van de 9 gevallen, 22,2%). Bilaterale agenesie van alleen de P2 inferior was met 9 keer het meest frequent voorkomende patroon in het patiëntenonderzoek, maar kwam in het literatuuronderzoek niet voor. Opvallend is dat ook gebitselementen die niet vaak agenetisch zijn, zoals de M2 en de C inferior, symmetrisch ontbraken.

3.4 Agenesiepatronen inclusief derde molaren.

Mogelijke agenesie van één of meer derde molaren is zowel in literatuuronderzoek als in patiëntenonderzoek alleen bepaald bij individuen van veertien jaar en ouder. Dit leverde 28 respectievelijk 25 Overall-TAC's inclusief derde molaren op, die zijn vermeld in bijlage 2 en bijlage 3. Dit aantal TAC's wordt te gering geacht om uitgebreide analyse te rechtvaardigen. Enkele opvallende resultaten worden hieronder vermeld.

3.4.1 Opvallende resultaten

- In het literatuuronderzoek kwamen zes individuen voor met alle 32 gebitselementen. In het patiëntenonderzoek één.
- In het literatuuronderzoek kwamen vier individuen voor met agenesie van alle vier de derde molaren, maar geen andere agenesieën (Overall-TAC 128.128.128.128). In het patiëntenonderzoek kwam deze TAC twee keer voor.
- In het literatuuronderzoek kwamen vier individuen voor bij wie alle vier de derde molaren aanwezig waren, maar andere gebitselementen wel agenetisch. In het patiëntenonderzoek was dit bij één individu het geval. Deze jongen had een solitaire agenesie van de 32 en was bekend met een dubbeltand van de 73/72. Van dubbeltanden in het temporaire gebit is bekend dat één van de opvolgers vaak agenetisch is (Schuurs 1999).
- In het patiëntenonderzoek kwam één eeneiige tweeling voor. Deze meisjes van 18 jaar hadden niet dezelfde Overall-TAC. Beide meisjes misten de rechter I2 inferior, één van de twee miste alle vier de derde molaren, bij de ander was de 38 wel aanwezig.

3.4.2 Agenesie van derde molaren

Agenesie van één of meer derde molaren kwam in beide onderzochten groepen veel voor. De prevalentie in het literatuuronderzoek was 67,8%, in het patiëntenonderzoek 92%. De agenesie was meestal bimaxillair. De beschrijvende statistiek wordt hieronder weergegeven in tabel 3.4a.

Tabel 3.4a Agenesie van derde molaren (M3)

	Literatuur onderzoek	Patiënten onderzoek
Aantal onderzochte individuen	28	25
Totaal aantal ontbrekende derde molaren	60	70
Aantal individuen met M3-agenesie (≥ 1 M3)	19	23
Prevalentie van M3-agenesie	67,8%	92%
M3-agenesie alleen in de bovenkaak	n=4 (14,3%)	n=8 (32%)
M3-agenesie alleen in de onderkaak	n=1 (3,6%)	n=0 (0%)
M3-agenesie bimaxillair	n=14 (50%)	n=15 (60%)

4. DISCUSSIE

Doel van dit onderzoek was allereerst het in kaart brengen van agenesiepatronen van mensen met Downsyndroom. Bijkomend doel was het identificeren van mogelijk vaker voorkomende patronen. Hiervoor werden zowel gegevens uit de bestaande literatuur verzameld als door middel van patiëntenonderzoek in drie Centra voor Bijzondere Tandheelkunde (CBT's). Het individuele agenesiepatroon werd vastgelegd met behulp van de Tooth Agenesis Code (TAC) en geanalyseerd met een daarvoor ontwikkelde website de "Tooth Agenesis Code Data Analysis Tool". Van in totaal 91 individuen, 35 uit literatuuronderzoek en 56 uit patiëntenonderzoek kon het agenesiepatroon exclusief derde molaren worden vastgesteld en uitgedrukt in de TAC (zie bijlagen 2 en 3).

Overall-TAC (ex M3) versus TAC-waarde

Bij 91 individuen werden 39 verschillende Overall-TAC's geïdentificeerd. In de aangedane groep kwamen zeven Overall-TAC's vaker dan één keer voor (zie tabel 3.3.1a). Gezien het totale aantal mogelijkheden voor een agenesiepatroon, namelijk 268.435.456 exclusief derde molaren, kan 39 verschillende patronen bij 91 individuen als een klein aantal worden beschouwd. Overigens zijn ook met alleen de tien meest ontbrekende elementen (I2 en P2 superior en I1, I2 en P2 inferior; in overeenstemming met eerder onderzoek) al 2^{10} , ofwel 1024 verschillende individuele agenesiepatronen denkbaar. Dit grote aantal mogelijkheden bemoeilijkt het herkennen van mogelijk vaker voorkomende agenesiepatronen. Dat is de reden waarom naast de Overall-TAC's juist ook de TAC-waarden per kwadrant zijn vergeleken en geanalyseerd. Per kwadrant zijn er, exclusief derde molaren, in theorie 2^7 ofwel 128 verschillende TAC-waarden/agenesiepatronen mogelijk. In literatuur- en patiëntenonderzoek samen werden in het eerste kwadrant 9 verschillende agenesiepatronen gevonden (waarvan vijf slechts één keer) en in het tweede kwadrant acht (waarvan vier één keer). In het derde kwadrant werden in totaal 9 verschillende agenesiepatronen gevonden (waarvan vijf één keer) en in het vierde kwadrant elf (waarvan zes één keer). Slechts het registreren van TAC-waarden van grotere aantallen individuen kan uitsluitel geven of patronen die in het huidige onderzoek slechts één keer voorkwamen uitzonderlijke patronen zijn of niet.

Agenesiepatronen in boven- en onderkaak

In de bovenkaak kwamen vooral de patronen met TAC-waarden 2, 16 en 18 voor, die staan voor agenesie van de I2, de P2 en de combinatie van beide. Agenesie van andere elementen (C, P1, M1, M2) kwam ook voor, maar op twee uitzonderingen na betrof het dan altijd een patroon waarin ook de I2 en/of P2 agenetisch was. Anders gezegd: Als er slechts één element in de bovenkaak ontbrak, dan was het de I2 superior of (minder vaak) de P2 superior. Maar andersom gold ook: Als een ander element ontbrak, dan ontbrak óók de I2 of P2 superior in dat kwadrant. De drie uitzonderingen op deze regel kwamen alleen in het literatuuronderzoek voor. Twee keer betrof het agenesie van alléén de cuspidaat (individuen 23 en 32 uit bijlage 2) en één keer van alléén de tweede molaar (individu 2 uit bijlage 2). Laatstgenoemde had daarnaast geen andere agenesieën en lijkt voor iemand met Downsyndroom een uitzonderlijk agenesiepatroon te hebben.

In de onderkaak was opvallend dat in zowel derde als vierde kwadrant, in alle agenesiepatronen één van de waarden 16, 2 of 1 voorkwam. Ofwel, als er agenesieën waren, dan maakte minimaal één element van het rijtje P2, I2, I1 inferior daarvan deel uit. Enige uitzondering op deze regel was een patiënt uit het literatuuronderzoek (individu 32, bijlage 2) met agenesie van beide cuspidaaten in de onderkaak. Deze persoon miste daarnaast alleen nog een bovencuspidaat en lijkt,

met agenesie van alleen drie cuspidaten, de uitzondering die de regel bevestigt genoemd te kunnen worden.

De voorkomende agenesiepatronen resulteerden, als gevolg van spreiding, over het algemeen in diastemen van één gebitselement. Het ontbreken van andere dan de "voorkeurselementen" zou een voorspeller voor oligodontie kunnen zijn.

Symmetrische agenesiepatronen

In dit onderzoek is voor het eerst ook gekeken naar symmetrisch voorkomende agenesiepatronen. Eerdere onderzoekers hebben weliswaar gerapporteerd over het bilateraal voorkomen van agenesie van een bepaald type gebitselement, maar het vaststellen van symmetrische patronen is pas mogelijk geworden door gebruik van de TAC-procedure. Het bleek vaak voor te komen: In de bovenkaak in ruim 40% van de gevallen. Wat betreft symmetrie in de onderkaak was er een duidelijk verschil tussen literatuuronderzoek (2 van de 9 gevallen, 22,2%) en patiëntenonderzoek (18 van de 29 gevallen, 62,1%). Het geringe aantal gevallen van agenesie in de onderkaak in het literatuuronderzoek zou een deel van de verklaring kunnen zijn. Niet alleen de "voorkeurselementen" waren vaak in een symmetrisch patroon betrokken, maar ook "bijzondere" elementen als M2 en C inferior. In de praktijk is het dus aanbevelingswaardig om in geval van constatering van agenesie van een gebitselement de contralaterale zijde tevens röntgenologisch te beoordelen. Ook bij orthodontische behandelingsplanning is symmetrie een belangrijk gegeven. Het symmetrisch voorkomen van agenesie kan een voordeel zijn aangezien het de kans op een storende mediaanlijnvverschuiving verkleint. In het onderfront kan symmetrische agenesie van een incisief weliswaar ruimteoverschot en spacing veroorzaken, maar esthetisch en functioneel hoeft dat geen probleem te zijn en uit parodontaal oogpunt zou het zelfs een voordeel kunnen betekenen. Symmetrische agenesie van alle onderincisieven daarentegen kan een ingewikkeld esthetisch en restauratief probleem opleveren. In dit onderzoek kwam agenesie van alle blijvende onderincisieven overigens slechts bij één patiënt voor (nr. 33, patiëntenonderzoek). Deze jongen had een ernstige hypodontie met 13 agenesieën. Behandeling in multidisciplinair verband, conform de eerder genoemde richtlijn "ernstige hypodontie" van COBIJT, lijkt dan ook geïndiceerd.

Agenesie derde molaren

Van in totaal 53 patiënten, die 14 jaar of ouder waren ten tijde van het röntgenologisch onderzoek, werd ook de TAC inclusief derde molaren bepaald. In het literatuuronderzoek werd bij 19 van de 28 mensen derde-molaar-agenesie gevonden, een prevalentie van 67,8%. Bij de 25 mensen uit het patiëntenonderzoek werd zelfs een prevalentie van van 92% gevonden. Agenesie van derde molaren was meestal bimaxillair. Eerder Deens onderzoek (Lomholt, Russell et al. 2002) onder 90 individuen met Downsyndroom van 11 jaar en ouder rapporteerde een prevalentie van 84,4%, ook meestal bimaxillair. De conclusie lijkt dus gerechtvaardigd dat agenesie van één of meer derde molaren bij de meeste mensen met Downsyndroom voorkomt, en meestal bimaxillair.

In dit onderzoek is, naar analogie met andere onderzoeken, vooral gekeken naar agenesiepatronen waarbij de derde molaren buiten beschouwing zijn gelaten. Er zijn echter ook redenen om de derde molaren juist wel in agenesieonderzoek te betrekken. Het ontbreken van derde molaren wordt niet beschouwd als een afzonderlijk fenomeen. Agenesie van één of meer derde molaren zou samengaan met een vier maal hogere kans op agenesie van een ander gebitselement. Het aantal andere agenesieën zou ook hoger zijn naarmate een groter aantal derde molaren ontbreekt (Garn, Lewis et al. 1962). Indien in agenesieonderzoeken over alle 32 gebitselementen zou worden gerapporteerd, zou meer duidelijkheid kunnen ontstaan

over de relatie tussen agenesie van derde molaren enerzijds en agenesie van andere gebitselementen anderzijds.

Bij de leeftijdsgrens van 14 jaar voor de diagnostiek van derde-molaar-agenesie dient een kanttekening te worden geplaatst. Voor deze leeftijdsgrens werd gekozen, omdat eerder onderzoek heeft uitgewezen dat pas dan met 99% zekerheid zou kunnen worden gezegd dat derde molaren agenetisch zijn (Garn, Lewis et al. 1963). Het onderzoek waarop deze grens is gebaseerd is echter uitgevoerd onder 140 gezonde blanke Amerikanen. Mensen met Downsyndroom hebben een ontwikkelingsachterstand en de eruptie van gebitselementen is bij hen vertraagd ten opzichte van de normale populatie (Gorlin 1990). Het lijkt dus aannemelijk dat de calcificatie van de derde molaar bij hen ook later begint en dat de genoemde leeftijdsgrens voor mensen met Downsyndroom hoger ligt dan bij 14 jaar. De in dit onderzoek gerapporteerde prevalentie van derde-molaar-agenesie (tot 92%) zou dan wellicht lager zijn uitvallen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen wanneer bij mensen met Downsyndroom met zekerheid is vast te stellen of derde molaren agenetisch zijn. Voor toekomstig agenesieonderzoek zou het raadzaam zijn een (tweede) OPT op volwassen leeftijd in de beoordeling te betrekken.

Prevalentie en ernst van de hypodontie

Naast de TAC van ieder individu is ook de prevalentie van hypodontie in de onderzochte populaties bepaald. Met ongeveer 60% in zowel literatuur- als patiëntenonderzoek lijkt deze in overeenstemming met de in de inleiding genoemde onderzoeken. De conclusie lijkt dus gerechtvaardigd dat voor iemand met Downsyndroom de kans dat hij of zij wel agenesieën heeft groter is dan de kans op geen, en hierbij zijn de derde molaren nog buiten beschouwing gelaten. De hypodontie bij mensen met Downsyndroom wordt over het algemeen mild genoemd. In het huidige onderzoek kwam hypodontie van één tot twee gebitselementen met 41,2% in het literatuuronderzoek en 26,8% in het patiëntenonderzoek het meeste voor. Dit is in overeenstemming met eerdere onderzoeken. Gezien de hoge prevalentie van hypodontie betekent dit echter ook dat daarnaast een aanzienlijk aantal mensen met Downsyndroom meer agenesieën heeft. In het huidige onderzoek had 38,2% respectievelijk 23,2% van de onderzochte individuen drie tot maximaal vijf agenesieën. Oligodontie kwam bij slechts één individu in het literatuuronderzoek (2,9%) voor, maar bij zes in het patiëntenonderzoek (10,7%). Een vergelijkbaar agenesieonderzoek onder een groter aantal patiënten zou meer duidelijkheid kunnen scheppen over de prevalentie van oligodontie bij mensen met Downsyndroom. Er kan natuurlijk sprake zijn van comorbiditeit, of een samenspel met familiale hypodontie. Het verdient aanbeveling in een volgend onderzoek een hierop gerichte medische en familieanamnese op te nemen.

TAC-procedure versus agenesiefrequentie

Dit is het eerste onderzoek waarin agenesiepatronen van mensen met Downsyndroom zijn vastgelegd met behulp van de TAC-procedure. Eerdere publicaties rapporteerden, naast de prevalentie van hypodontie, de agenesiefrequentie per gebitselement. Deze frequentie werd uitgedrukt als percentage van het totale aantal ontbrekende gebitselementen in de gehele onderzochte populatie. In de inleiding werd al gesteld dat deze informatie onvoldoende inzicht biedt in het gelijktijdig ontbreken van gebitselementen bij één individu, ofwel het individuele agenesiepatroon. De prevalentie van agenesie was met ongeveer 60% in literatuur- en patiëntenonderzoek gelijk en ook in overeenstemming met eerder gepubliceerde cijfers. De frequentie per gebitselement verschilde echter aanzienlijk. In het literatuuronderzoek werd de frequentievolgorde

I2sup > I2inf > I1inf en P2sup > P2inf gevonden. Dit laatste element ontbrak juist het meest in het patiëntenonderzoek, waarin de frequentievolgorde P2inf > I2sup > P2sup > I1inf > I2inf was. Bij vergelijking van de TAC-waarden kon echter worden vastgesteld dat beide groepen een overeenkomstig agenesiepatroon in boven- en onderkaak vertoonden. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de TAC-procedure meer inzicht geeft het individuele agenesiepatroon dan de voorheen gebruikelijke agenesiefrequentie per gebitselement.

Het verzamelen van data

Het bleek niet eenvoudig te zijn om voldoende data te verzamelen. Literatuuronderzoek leverde slechts gegevens van 35 patiënten, uit één onderzoek, op. Uit de andere in de inleiding gerapporteerde onderzoeken kon de TAC van onderzochte individuen niet worden bepaald. In het patiëntenonderzoek konden data van 56 patiënten worden gebruikt. In Nederland worden per jaar ongeveer 275 kinderen met Downsyndroom geboren⁹. In de onderzochte leeftijdscategorie (9 tot en met 21 jaar) zouden dus grof geschat ruim 3000 kinderen te verwachten zijn. In de drie betrokken Centra voor Bijzondere Tandheelkunde konden echter slechts 107 patiënten met Downsyndroom worden geïdentificeerd. Binnen het huidige patiëntenregistratiesysteem van twee van de drie centra kon niet op kenmerken als Downsyndroom worden geselecteerd. Patiënten moesten dientengevolge worden verzameld door navraag bij de behandelend tandartsen. Dit heeft ongetwijfeld een negatief effect gehad op het aantal verzamelde patiënten. Van iets meer dan de helft van de genoemde 107 patiënten was een OPT beschikbaar en kon de TAC worden bepaald. Gezien de hoge prevalentie van agenesieën en het eerder besproken belang van tijdige diagnostiek is de beschikbaarheid van een OPT op individueel niveau echter essentieel. Van iedere patiënt met Downsyndroom dient tijdig het agenesiepatroon en zo nodig het behandelplan te worden vastgesteld. Het verdient dan ook aanbeveling in het tandheelkundig "wentraject" een grotere plaats in te ruimen voor het maken van een OPT en andere röntgenopnamen. Op onderzoeksniveau zou de beschikbaarheid van data van een groter aantal patiënten meer duidelijkheid kunnen verschaffen over regel en uitzondering aangaande agenesiepatronen bij mensen met Downsyndroom.

Vergelijking met andere populaties

Het identificeren van agenesiepatronen bij mensen met Downsyndroom levert direct een nieuwe vraag op: Zijn deze agenesiepatronen wel specifiek voor Downsyndroom? In de inleiding werd al vermeld dat Polder et al. wereldwijd agenesie vonden van vooral P2 inferior, I2 superior, P2 superior en I1 en I2 inferior. Dat zijn juist ook de elementen die in de onderzochte patiënten met Downsyndroom het meest frequent ontbraken. Russell en Kjaer wezen ook al op deze overeenkomst. De in de normale populatie voorkomende agenesiepatronen zijn echter nog niet volgens de TAC-procedure gerapporteerd. Hetzelfde geldt voor de vele andere syndromen waarbij agenesie van gebitselementen één van de kenmerken is. Vergelijking van de voorkomende agenesiepatronen is dus nog niet mogelijk.

⁹ Bron Website Stichting Downsyndroom: www.sds.nl

5. CONCLUSIE

Dit is het eerste onderzoek waarin de agenesieën van mensen met Downsyndroom in kaart zijn gebracht door middel van de TAC-procedure. Door literatuuronderzoek en patiëntenonderzoek kon van 91 individuen het agenesiepatroon exclusief derde molaren worden vastgelegd in de Tooth Agensis Code (TAC).

Uit analyse bleek dat de agenesiepatronen voornamelijk waren samengesteld uit combinaties van een beperkt aantal zogenoemde "voorkeurselementen", I2 en P2 superior en P2, I2 en I1 inferior. Agenesie van de P1 superior, cuspidaten en tweede molaren kwam ook voor. Het was opmerkelijk dat agenesie van (één van) deze "andere" elementen nagenoeg altijd gepaard ging met agenesie van minimaal één van de "voorkeurselementen" in hetzelfde kwadrant. Agenesie van een "ander" element leek een voorspeller voor oligodontie te zijn. Verder onderzoek, onder een grotere populatie, is nodig om deze hypothese te testen.

De prevalentie van agenesie was hoog, met ongeveer 60% in beide populaties. De resulterende hypodontie kan over het algemeen mild genoemd worden, met diastemen van 1 element en 1-2 agenesieën in een kwadrant. Ongeveer de helft van de agenesiepatronen bleek symmetrisch te zijn. Behandeling met eenvoudige orthodontische apparatuur zal derhalve veelal voldoende zijn om een esthetisch en functioneel acceptabel resultaat te bewerkstelligen. Tijdige diagnostiek is dan een voorwaarde. Van de behandelend tandarts mag hierin een actieve rol worden verwacht.

6. AANBEVELINGEN

De in dit verslag geformuleerde aanbevelingen ten behoeve van verder onderzoek en "voor de praktijk" worden hieronder ter informatie puntsgewijs samengevat.

Aanbevelingen voor toekomstig agenesieonderzoek

- Gebruikmaking van de TAC-procedure
- Een op agenesie gerichte medische en familieanamnese.
- Een grotere onderzoekspopulatie met Downsyndroom
- Rapportage over alle 32 gebitselementen met behulp van een tweede OPT op volwassen leeftijd.
- Vergelijkbaar onderzoek onder andere populaties

Aanbevelingen voor de praktijk

- Het maken van een OPT verdient een belangrijke plaats in het "tandheelkundig wentraject".
- Gezien de spreiding van de "voorkeurselementen" en de veel voorkomende symmetrie zal tijdige orthodontische behandeling met eenvoudige apparatuur over het algemeen voldoende zijn om een functioneel en esthetisch acceptabel resultaat te bewerkstelligen. Van de tandarts mag een actieve rol worden verwacht om tijdige diagnostiek te waarborgen.
- Symmetrische agenesie kan in het onderfront een ingewikkeld esthetisch en restauratief probleem opleveren.
- Agenesie van een "ander" gebitselement dan de "voorkeurselementen" zou een voorspeller voor oligodontie kunnen zijn.
- Om agenesie van derde molaren vast te kunnen stellen is het raadzaam een (tweede) OPT op volwassen leeftijd te maken.

REFERENTIES

- Acerbi, A. G., C. de Freitas, et al. (2001). "Prevalence of numeric anomalies in the permanent dentition of patients with Down syndrome." Spec Care Dentist **21**(2): 75-8.
- Arte, S. (2001). Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. Faculty of Medicine. Helsinki, University of Helsinki.
- Bailit, H. L. (1975). "Dental variation among populations. An anthropologic view." Dent Clin North Am **19**(1): 125-39.
- Baraitser, M. and R. Winter (1999). The London dysmorphology database (LDDDB), Oxford medical databases, Oxford University Press.
- Boran, T. L., G. L. Deveaux, et al. (1988). "Overdentures as treatment for severe hypodontia." Gen Dent **36**(6): 472, 474.
- Creton, M. A., M. S. Cune, et al. (2007). "Patterns of missing teeth in a population of oligodontia patients." Int J Prosthodont **20**(4): 409-13.
- Frazier-Bowers, S. A., D. C. Guo, et al. (2002). "A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia." J Dent Res **81**(2): 129-33.
- Garn, S. M., A. B. Lewis, et al. (1962). "Third molar agenesis and reduction in the number of other teeth." J Dent Res **41**: 717.
- Garn, S. M., A. B. Lewis, et al. (1963). "Third Molar Polymorphism and Its Significance to Dental Genetics." J Dent Res **42**: SUPPL1344-63.
- Gorlin, R. (1990). Syndromes of the head and neck. New York, Oxford University Press.
- Gravelly, J. F. and D. B. Johnson (1971). "Variation in the expression of hypodontia in monozygotic twins." Dent Pract Dent Rec **21**(6): 212-20.
- Kumasaka, S., A. Miyagi, et al. (1997). "Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects." Spec Care Dentist **17**(4): 137-41.
- Lavelle, C. L., E. H. Ashton, et al. (1970). "Cusp pattern, tooth size and third molar agenesis in the human mandibular dentition." Arch Oral Biol **15**(3): 227-37.
- Levesque, G. Y., A. Demirijian, et al. (1981). "Sexual dimorphism in the development, emergence, and agenesis of the mandibular third molar." J Dent Res **60**(10): 1735-41.
- Lomholt, J. F., B. G. Russell, et al. (2002). "Third molar agenesis in Down syndrome." Acta Odontol Scand **60**(3): 151-4.
- Mestrovic, S. R., Z. Rajic, et al. (1998). "Hypodontia in patients with Down's syndrome." Coll Antropol **22 Suppl**: 69-72.
- Orner, G. (1971). "Congenitally absent permanent teeth among mongols and their sibs." J Ment Defic Res **15 Pt 4**(0): 292-302.
- Orner, G. (1973). "Eruption of permanent teeth in mongoloid children and their sibs." J Dent Res **52**(6): 1202-8.
- Peck, S. and L. Peck (1996). "Tooth numbering progress." Angle Orthod **66**(2): 83-4.
- Polder, B. J., M. A. Van't Hof, et al. (2004). "A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth." Community Dent Oral Epidemiol **32**(3): 217-26.
- Prahl-Andersen, B. (1984). "[Dental development and agenesis]." Ned Tijdschr Tandheelkd **91**(12): 515-8.
- Ravin, J. J. and H. G. Nielsen (1977). "A longitudinal radiographic study of the mineralization of 2nd premolars." Scand J Dent Res **85**(4): 232-6.

- Reuland-Bosma, W. (2008). "Patienten met het Syndroom van Down." Nederlands Tandartsenblad **63**(18): 46-51.
- Russell, B. G. and I. Kjaer (1995). "Tooth agenesis in Down syndrome." Am J Med Genet **55**(4): 466-71.
- Schulze, C. (1987). Anomalien und Missbildungen der menschlichen Zähne. Berlin, Quintessenz VerlagsGmbH.
- Schuurs, A. (1999). Gebitspathologie. Houten, Bohn Stafleu Van Loghum.
- Shapira, J., S. Chaushu, et al. (2000). "Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome." Angle Orthod **70**(4): 290-6.
- Thompson, G. W. and F. Popovich (1974). "Probability of congenitally missing teeth: results in 1,191 children in the Burlington Growth centre in Toronto." Community Dent Oral Epidemiol **2**(1): 26-32.
- van Wijk, A. J. and S. P. Tan (2006). "A numeric code for identifying patterns of human tooth agenesis: a new approach." Eur J Oral Sci **114**(2): 97-101.
- Vastardis, H. (2000). "The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies." Am J Orthod Dentofacial Orthop **117**(6): 650-6.
- Weijerman, M. E., A. M. van Furth, et al. (2008). "Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study." J Pediatr **152**(1): 15-9.
- Yuksel, S. and T. Ucem (1997). "The effect of tooth agenesis on dentofacial structures." Eur J Orthod **19**(1): 71-8.

BIJLAGE 1 Resultaat Pubmedsearch: anodontia AND downsyndrome

1. Acerbi AG, de Freitas C, de Magalhaes MH. Prevalence of numeric anomalies in the permanent dentition of patients with Down syndrome. *Spec Care Dentist* 2001;21(2):75-8.
2. Boyd D, Quick A, Murray C. The Down syndrome patient in dental practice, Part II: clinical considerations. *N Z Dent J* 2004;100(1):4-9.
3. Chow KM, O'Donnell D. Concomitant occurrence of hypodontia and supernumerary teeth in a patient with Down syndrome. *Spec Care Dentist* 1997;17(2):54-7.
4. Cohen MM, Blitzer FJ, Arvystas MG, Bonneau RH. Abnormalities of the permanent dentition in trisomy G. *J Dent Res* 1970;49(6):Suppl:1386-93.
5. Cohen MM, Sr., Cohen MM, Jr. The oral manifestations of trisomy G-1 (Down syndrome). *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971;7(7):241-51.
6. Desai SS, Flanagan TJ. Orthodontic considerations in individuals with Down syndrome: a case report. *Angle Orthod* 1999;69(1):85-8.
7. Jensen GM, Cleall JF, Yip AS. Dentoalveolar morphology and developmental changes in Down's syndrome (trisomy 21). *Am J Orthod* 1973;64(6):607-18.
8. Kumasaka S, Miyagi A, Sakai N, Shindo J, Kashima I. Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects. *Spec Care Dentist* 1997;17(4):137-41.
9. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. Hypodontia--a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int* 2005;36(4):263-70.
10. Lomholt JF, Russell BG, Stoltze K, Kjaer I. Third molar agenesis in Down syndrome. *Acta Odontol Scand* 2002;60(3):151-4.
11. Lucas J. The syndromic tooth--the aetiology, prevalence, presentation and evaluation of hypodontia in children with syndromes. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000;15:211-7.
12. Lustig JP, Yanko R, Zilberman U. Use of dental implants in patients with Down syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2002;22(5):201-4.
13. MacGillivray RC. Anodontia in mongolism. *Br Med J* 1966;2(5508):282.
14. Mestrovic SR, Rajic Z, Papic JS. Hypodontia in patients with Down's syndrome. *Coll Antropol* 1998;22 Suppl:69-72.
15. Orner G. Congenitally absent permanent teeth among mongols and their sibs. *J Ment Defic Res* 1971;15 Pt 4(0):292-302.
16. Orner G. Eruption of permanent teeth in mongoloid children and their sibs. *J Dent Res* 1973;52(6):1202-8.
17. Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome. *Angle Orthod* 2000;70(4):290-6.
18. Cohen MM. Congenital, genetic, and endocrinologic influences on dental occlusion. *Dent Clin North Am* 1975;19(3):499-514.
19. Moraes N, Moraes E, Cunha Marques HH. Dental anomalies in mental patients. *Bull Pan Am Health Organ* 1975;9(4):325-8.
20. Schneider EL. Lip pits and congenital absence of second premolars: varied expression of the Lip Pits syndrome. *J Med Genet* 1973;10(4):346-9.

BIJLAGE 2
Overzicht Overall-TAC's Literatuuronderzoek¹⁰

pat nr	geslacht	leeftijd	Overall TAC ex M3	Overall TAC incl M3
1	m	11	000.002.000.000	
2	m	11	064.000.000.000	
3	v	11	018.018.016.019	
4	m	12	000.000.000.000	
5	m	12	000.000.000.000	
6	m	13	000.000.000.000	
7	v	13	000.002.000.000	
8	v	14	000.000.000.000	128.128.000.000
9	m	15	000.000.000.001	128.128.128.129
10	v	17	000.016.000.000	128.144.128.128
11	v	17	000.000.002.002	128.000.130.002
12	m	17	000.016.000.000	128.144.128.128
13	m	17	000.002.000.000	128.130.000.000
14	v	17	002.002.016.002	130.130.144.130
15	v	17	002.002.000.000	130.130.000.000
16	m	18	000.000.000.000	000.128.128.128
17	m	18	016.000.001.017	144.128.129.145
18	v	19	000.000.000.000	000.000.000.000
19	v	19	000.002.000.000	128.130.128.128
20	m	19	000.000.000.000	128.128.128.128
21	m	20	002.002.000.000	130.130.000.000
22	v	20	002.002.000.000	002.002.000.000
23	m	21	004.002.001.000	004.002.001.000
24	m	21	000.000.000.000	128.128.128.128
25	m	21	000.000.000.000	128.128.128.128
26	m	21	000.000.000.000	128.000.128.000
27	m	21	000.000.000.002	128.128.128.130
28	v	22	000.000.000.000	000.000.000.000
29	v	22	000.000.000.000	000.000.000.000
30	v	22	002.002.000.002	002.002.000.002
31	m	22	002.002.000.000	130.130.128.128
32	m	22	004.000.004.004	004.000.004.004
33	v	22	000.000.000.000	000.000.000.000
34	v	23	000.000.000.000	000.000.000.000
35	v	24	000.000.000.000	000.000.000.128

¹⁰ Overall-TAC's die vaker dan één keer voorkwamen zijn dikgedrukt weergegeven

BIJLAGE 3

Overzicht Overall-TAC's Patiëntenonderzoek

pat nr	geslacht	leeftijd	Overall TAC ex M3	Overall TAC incl M3
1	v	8	000.000.002.000	
2	v	8	002.002.016.016	
3	v	8	002.002.016.001	
4	v	9	016.048.002.002	
5	m	9	002.002.000.000	
6	m	9	000.000.000.000	
7	m	9	000.000.000.000	
8	v	9	002.002.001.001	
9	v	10	000.000.016.017	
10	v	10	000.000.000.000	
11	v	10	000.000.000.000	
12	m	10	000.000.000.000	
13	m	11	000.000.000.000	
14	m	11	000.000.016.016	
15	v	11	000.002.002.000	
16	v	11	080.088.000.000	
17	v	12	018.018.016.016	
18	m	12	000.002.000.002	
19	m	12	000.000.001.001	
20	v	12	000.000.000.000	
21	v	12	082.090.021.021	
22	v	12	000.000.000.000	
23	m	12	016.016.000.000	
24	m	12	000.000.000.000	
25	m	13	018.018.018.000	
26	v	13	000.000.016.016	
27	v	13	000.000.000.000	
28	v	13	000.016.016.016	
29	v	13	000.000.000.000	
30	m	13	016.016.000.000	
31	m	13	000.000.000.000	

Vervolg Bijlage 3

Overzicht Overall-TAC's Patiëntenonderzoek

pat nr	geslacht	leeftijd	Overall TAC ex M3	Overall TAC incl M3
32	v	14	018.018.018.018	146.146.018.018
33	m	14	024.026.083.083	152.154.211.211
34	m	14	000.000.000.000	128.128.000.000
35	m	14	000.000.017.017	128.128.145.145
36	v	15	000.000.000.000	128.128.128.000
37	m	16	000.000.000.000	000.128.128.128
38	v	16	000.000.000.000	128.128.000.000
39	v	16	000.000.000.000	128.128.128.128
40	v	16	000.000.000.000	000.128.000.000
41	v	16	000.000.000.016	128.128.000.016
42	v	16	016.000.016.016	144.128.016.016
43	m	16	018.002.016.016	146.130.144.144
44	m	16	000.000.000.000	128.128.128.000
45	m	16	002.002.001.001	130.130.001.001
46	m	17	000.000.002.000	000.000.002.000
47	m	17	018.002.020.020	146.130.148.148
48	m	18	000.000.000.000	000.000.000.000
49	m	19	000.000.000.000	128.000.128.128
50	m	19	000.002.000.000	128.130.000.000
51	v	19	000.000.000.002	128.128.128.130
52	v	19	000.000.000.002	128.128.000.130
53	m	19	000.000.016.016	128.128.144.144
54	v	19	002.002.001.017	130.130.129.145
55	v	20	066.002.016.016	194.130.144.144
56	v	21	000.000.000.000	128.128.128.128