

CHAPTER 11

DUTCH SUMMARY

Introductie

Unilaterale condylaire hyperactiviteit (UCH) is een term voor een ziektebeeld, dat gekenmerkt wordt door een asymmetrische ontwikkeling van de onderkaak (mandibula) en als gevolg daarvan, soms ook van de bovenkaak (maxilla). De asymmetrie is gebaseerd op een enkelzijdig toegenomen of heropgetreden groei van één van de kaakkopjes (condylus) op jeugdige of jong-volwassen leeftijd. UCH is de meest voorkomende postnatale groei abnormaliteit van het kaakgewricht, ook wel aangeduid als temporomandibulair gewricht (TMG), maar desondanks zeldzaam. Dit is de reden dat UCH meestal niet of laat herkend wordt door (tand)artsen. De (mandibulaire) asymmetrie kan zich geleidelijk, gedurende vele jaren, ontwikkelen, maar kan zich ook binnen enkele maanden openbaren. UCH komt meestal tussen het 10e en 30ste levensjaar voor, waarbij er geen verschil is tussen het optreden bij mannen en vrouwen.

De groei toename in één van beide kaakkopjes ontwikkelt zich zonder bekende oorzaak, waarbij in de literatuur vaak een ongeval (trauma) genoemd wordt als mogelijk oorzakelijke factor. Ook kan de groei worden “getriggerd” door verhoogde doorbloeding, ontsteking of genetische oorzaken van nog onbekende aard.

Diagnostiek

Voordat behandeling kan worden ingesteld, moet het onderliggende probleem helder zijn. De uiteindelijke behandeling is namelijk grotendeels afhankelijk van de gestelde diagnose. Met name moet worden vastgesteld of de condylus nog steeds actief is, of dat de groeiactiviteit is uitgeblust.

Er bestaan verschillende technieken om progressie van UCH te diagnosticeren. Een van de manieren is klinische en radiologische follow-up van de patiënt, waarbij de eventuele progressie van de UCH wordt ingeschat aan de hand

van röntgenfoto's, in combinatie met gebitsmodellen en het objectieve (lichtfoto's) en subjectieve klinische beeld. Dit gaat echter gepaard met een lang tijdsbeloop, wat de asymmetrie van de mandibula niet ten goede komt.

De botscan is een techniek voor directe identificatie van een abnormaal groeicentrum. Deze verandering kan worden gezien voordat deze zichtbaar is op conventionele röntgenfoto's.

Botscentigrafie is gebaseerd op intraveneuze injectie van difosfonaten, met affiniteit voor actieve osteoblasten, gelabeld met een radionuclide. De mate van traceropname is een maat voor de lokale bot (osteoblasten) activiteit en deze is duidelijk verhoogd bij botaanmaak. Verhoogde traceropname kan echter ook voorkomen bij totaal andere ziektebeelden zoals een infectie, trauma, of een tumor. Het voordeel van botscentigrafie ten opzichte van het meten van (klinische) progressie is dus dat de diagnose potentieel eerder kan worden gesteld.

In de literatuur zijn er verschillende botscan methoden beschreven voor de evaluatie van patiënten met een mandibulaire asymmetrie. De methoden variëren van de simpele planaire botscan tot uitgebreidere methoden zoals de 'single photon emission tomography' (SPECT). Het traceropname patroon kan op meerdere manieren worden bekeken. De meest eenvoudige wijze is de visuele beoordeling (kwalitatief) waarbij er wordt gekeken of er een verschil in opname bestaat tussen de linker en rechter condylus. Ook kan er over de intensiteit van de opname een kwalitatieve uitspraak worden gedaan.

Een tweede wijze van beoordeling betreft een semi-kwantitatieve beoordeling waarbij de botactiviteit in de rechter en linker condylus regio wordt gemeten. Dit vindt plaats door ter plaatse van de condylus een gebied af te bakenen (de ROI oftewel region of interest) en hier de activiteit te meten.

De (osteoblasten) activiteit kan dan in counts/min worden uitgedrukt, waarna er meestal een procentuele activiteitsverdeling gemaakt wordt tussen de linker en rechter condylus regio.

In de literatuur wordt een botscan (SPECT) positief genoemd als er meer dan 10% verschil is in de relatieve activiteitsverdeling van de linker en rechter condylus regio. In de literatuur wordt ook een andere manier van analyseren genoemd, die bestaat uit het berekenen van een ratio van de condylus activiteit ten opzichte van de botactiviteit in bijvoorbeeld de vierde lumbale wervel (L4) of de clivus. L4 als referentie heeft als nadeel dat een groot deel van het skelet gescand moet worden, terwijl de clivus niet betrouwbaar kan worden gebruikt bij kinderen in de groei.

Therapie

Bij persisterende groeiactiviteit van de condylus kan een afwachtend beleid worden gevolgd, waarbij regelmatige controles naar condylaire activiteit dienen plaats te vinden. Ook kan het groeicentrum chirurgisch worden verwijderd door middel van een (hoge) partiële condylectomie. Het chirurgisch en/of orthodontisch herstel kan dus pas worden gestart indien condylaire hyperactiviteit, en dus progressie van de asymmetrie, is uitgesloten. Correctie van de asymmetrie kan geschieden door middel van een osteotomie van de onderkaak (met of zonder kin correctie) en in enkele gevallen ook van de bovenkaak. De occlusie en dus de kauwfunctie wordt vaak orthodontisch hersteld. De complexiteit van het behandelplan en de daarmee samenhangende chirurgie is afhankelijk van de mate van deformatie.

In dit proefschrift wordt er nader onderzoek gedaan naar de diagnostiek van UCH patiënten. Ook wordt er bekeken of er microscopisch bepaalde kenmerken te identificeren zijn die specifiek zijn voor UCH. De functie van het kaakgewricht en de omgevende spieren wordt geëvalueerd. Hieronder

volgt een samenvatting van de verschillende onderzoeken die beschreven zijn in dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** wordt een onderzoek beschreven waarin visuele en kwantitatieve analyse van reguliere (planaire) botscans bij UCH patiënten en een controlegroep plaatsvindt. Tevens wordt onderzocht wat de waarde is van alternatieve methodes van botactiviteit metingen. Hierbij wordt de activiteit in de kaakkop met die in het schedeldak of de cervicale wervelkolom vergeleken. Hiervoor wordt een ratio berekend van de activiteit in beide condyli ten opzichte van de activiteit in wervels of schedel. Bij de visuele analyse blijkt dat er bij alle UCH patiënten sprake is van een unilaterale verhoogde botactiviteit. De gemiddelde procentuele botactiviteit van de aangedane (hyperactieve) kaakkopjes is 55.3%; die van de contralaterale kaakkopjes 44.7%. Bij de controlegroep is de activiteit verdeling tussen de linker en de rechter kaakkop in evenwicht: respectievelijk 49.5% en 50.5% en is derhalve niet significant verschillend. Bij de UCH patiënten blijken de ratio's van zowel de aangedane condylus/halswervel als de aangedane condylus/schedel significant hoger dan de ratio's van de contralaterale condylus ten opzichte van wervels of schedel. Er is echter sprake van een substantiële overlap tussen de berekende ratio's van de aangedane en contralaterale kaakkopjes. Bij de planaire botscan blijkt het berekenen van de ratio voor differentiatie tussen een hyperactieve en een normale condylus geen meerwaarde te hebben. Geconcludeerd kan worden, dat kwantitatieve analyse van planaire botscans bij UCH patiënten niet beter is dan visuele analyse.

In **Hoofdstuk 3**, is een onderzoek beschreven naar de diagnostische waarde van SPECT ten opzichte van planaire botscans bij UCH patiënten. Bij de SPECT scans blijkt de gemiddelde relatieve activiteit van de hyperactieve kaakkoppen 60.5% en bij de planaire scans 53.5%. Dit verschil is significant.

Op basis van de 'receiver operating characteristic' (ROC) curven blijkt dat er voor de SPECT scan sprake is van een beter discriminerend vermogen dan de planaire scan.

Voor de planaire scan is de optimale grenswaarde tussen de normale kaakkop activiteit en verhoogde kaakkop activiteit 52%, met een sensitiviteit van 67% en een specificiteit van 85%.

Voor de SPECT scan is de optimale grenswaarde 56%, met een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 96%. De SPECT scan blijkt bij patiënten met klinische verdenking op UCH een beter diagnosticum te zijn dan een planaire botscan.

In **Hoofdstuk 4**, is onderzoek naar verschillende analyse methoden van SPECT scans beschreven. Het doel is om de meest optimale methode vast te stellen waarmee patiënten met UCH kunnen worden onderscheiden van patiënten zonder hyperactiviteit van het kaakkopje. Met de ROI techniek worden de SPECT scans van patiënten met en zonder een progressieve mandibulaire asymmetrie geanalyseerd. Voor de verschillende analyse methoden worden de sensitiviteit, de specificiteit en de ROC curven berekend. Voor analyse van activiteit bij UCH patiënten blijkt vergelijking van de aangedane en contralaterale condylus bij SPECT scans superieur. Vergelijking van de condylaire botactiviteit met een referentiegebied heeft geen aanvullende waarde bij de diagnose van UCH.

In **Hoofdstuk 5**, is een literatuuronderzoek (1968-2008) opgenomen betreffende de diagnostische accuratesse van planaire botskans en SPECT scans bij de vaststelling van UCH. Het doel is om de resultaten van verschillende studies te analyseren en indien mogelijk te bundelen met behulp van een meta-analyse. Vijftien artikelen voldeden aan de inclusie criteria, waarbij slechts zeven artikelen in voldoende detail zijn beschreven om de sensitiviteit en specificiteit te kunnen herleiden. De gepoolde sensitiviteit van de SPECT

scan (0.90) is significant hoger dan die van de planaire scan (0.71). De gepoolde specificiteit is voor de beide testen niet significant verschillend. Uit het onderzoek kan worden geconcludeerd dat de SPECT botscan techniek waarbij het relatieve verschil tussen de linker en rechter kaakop wordt berekend meer UCH patiënten opspoot dan de reguliere statische botscan.

In **Hoofdstuk 6**, is een onderzoek beschreven naar de botactiviteit en vascularisatie in de condylaire regio bij UCH patiënten en bij een controlegroep prospectief onderzocht met behulp van 18Fluoride-positron emissie tomografie (18Fluoride-PET).

Bij de controlegroep is het botmetabolisme (Ki) ter plaatse van de linker en rechter condylus gelijk. Bij UCH patiënten is het botmetabolisme significant verschillend. Echter, het botmetabolisme ter plaatse van de aangedane condylus is niet significant verschillend van de die van de controlegroep. Wel blijkt dat de Ki ter plaatse van de contralaterale zijde van UCH patiënten significant lager is dan de Ki van de aangedane zijde en van de controlegroep. De gemiddelde doorbloeding in de regio van de beide kaakoppen blijkt niet significant verschillend te zijn ten opzichte van de individuen in de controlegroep. Ook voor de hyperactieve en contralaterale condylus in de patiëntengroep blijkt de gemiddelde doorbloeding niet significant verschillend te zijn. Ook is de doorbloeding bij de patiënten en controlegroep gelijk. Deze studie laat zien dat de botactiviteit verlaagd lijkt te zijn in de contralaterale en normaal is in de aangedane condyli van UCH patiënten. De 18Fluoride-PET resultaten lijken in strijd met het karakteristieke klinische beeld bij UCH patiënten, waarbij een verhoogd metabolisme aan de aangedane kaakop verwacht wordt. Mogelijk bestaat de patiëntengroep met mandibulaire asymmetrie uit verschillende subgroepen met een uiteenlopende etiologie van de asymmetrie. Zo zou bij een deel van de patiënten asymmetrie kunnen ontstaan door een relatief achterblijvende groei van de contralaterale condylus.

Er blijkt geen sprake te zijn van hypervascularisatie in de regio van de aangedane kaakkoppen bij UCH patiënten.

In **Hoofdstuk 7**, is een histopathologische analyse beschreven van de gereseceerde kaakkoppen bij patiënten met UCH. Bij de analyse is gekeken naar de hoeveelheid kraakbeeneilandjes in het preparaat, alsmede de (relatieve) dikte van de kraakbeenlaag.

De resultaten van de botscans zijn vergeleken met het histopathologische onderzoek. Er blijkt een grote variatie te bestaan in het aantal kraakbeeneilandjes; deze zijn bijna afwezig bij 37% en rijkelijk aanwezig bij 35% van de patiënten. Ook de relatieve dikte van de kraakbeenlaag varieert van minder dan een kwart van de totale dikte van de articulaire laag bij 22% van de patiënten tot de helft van de totale dikte bij 35% van de patiënten. Jonge patiënten hebben in vergelijking met oudere patiënten een dikkere kraakbeenlaag en lijken over meer kraakbeeneilandjes te beschikken. Tussen de mate van botactiviteit gemeten bij de SPECT scans en het aantal kraakbeeneilandjes en de relatieve dikte van de kraakbeenlaag was er geen significante relatie aan te tonen. Unilaterale condylaire hyperactiviteit kan dus voorkomen zonder aanwezigheid van substantiële aantallen ingesloten kraakbeeneilandjes of overvloedige kraakbeenformatie. De bij de botscans gemeten activiteit blijkt niet gerelateerd te zijn aan de histologische bevindingen. Gezien de variabiliteit van de histopathologische resultaten kan histopathologisch onderzoek niet worden beschouwd als een gouden standaard voor de diagnose condylaire hyperactiviteit.

In **Hoofdstuk 8**, is een onderzoek beschreven betreffende de temporomandibulaire functie van 33 UCH patiënten na hoge, partiële condylectomie gemeten met behulp van gestandaardiseerde criteria. De resultaten werden vergeleken met die van een gestratificeerde controlegroep. Tussen de patiënten en controlegroep bleken er geen significante verschillen

te bestaan in myofaciale pijn ($P = 0.131$), discus-verplaatsing ($P = 0.516$) en depressie ($P = 0.34$).

Wat betreft arthralgie, osteoarthritis en osteoarthrosis ($P = 0.003$) en pijn met minimale beperkingen ($P = 0.022$) blijkt er wel een significant verschil te bestaan. UCH patiënten die vanwege een progressieve mandibulaire asymmetrie een condylectomie ondergingen blijken meer kaakgewricht gerelateerde problemen en meer pijn te hebben vergeleken met gezonde individuen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd. Dit leidde echter niet tot meer beperkingen in het dagelijks leven. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de pre-operatieve temporomandibulaire functie bij UCH patiënten. Rekening moet worden gehouden met het feit dat UCH patiënten reeds voor het uitvoeren van de condylectomie meer last kunnen hebben van kaakgewricht gerelateerde problemen of pijn, op basis van overbelasting of een veranderde anatomie van het kaakgewricht.

