

**WONDREACTIES IN HET  
KRAAKBENIGE NEUSTUSSENSCHOT**



**WONDREACTIES IN HET  
KRAAKBENIGE NEUSTUSSENSCHOT**

een experimenteel onderzoek bij groeiende konijnen

**WOUNDREACTIONS IN THE CARTILAGINOUS  
NASAL SEPTUM**

an experimental study in growing rabbits

**PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op gezag van de rector magnificus  
Prof. Dr. A.H.G. Rinnooy Kan  
en volgens besluit van het College van Dekanen.  
De openbare verdediging zal plaats vinden op  
woensdag 27 april 1988 om 15.45 uur  
door

**Cornelis Adrianus Meeuwis**  
geboren te Den Haag

1988  
EBURON DELFT

## PROMOTIECOMMISSIE

Promotor: Prof.Dr. C.D.A. Verwoerd  
Promotor: Prof.Dr. R.O. van der Heul  
Overige leden: Prof.Dr. J.C. Molenaar  
Prof.Dr. J. Voogd

Dit onderzoek maakt deel uit van het project  
stenose van de bovenste luchtwegen.

Projectleider: Dr. H.L. Verwoerd-Verhoef  
Afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde  
Erasmus Universiteit Rotterdam

## VOORWOORD

Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek en het schrijven van een proefschrift tijdens een klinische periode is alleen mogelijk met de steun van velen. Allen die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift wil ik bedanken.

Hooggeleerde Verwoerd, beste Carel, zonder jouw bijzondere inzet en enthousiasme was dit onderzoek nooit verricht. Behalve dat je mij hebt ingevoerd in de wereld van de research heb je mij ook gestimuleerd om een clinicus te worden. Beide "leerperioden" zijn voor mij van onschatbare waarde gebleken.

Zeergeleerde Verwoerd-Verhoef, beste Jetty, de uren die wij aan "de tafel" hebben doorgebracht zullen voor mij altijd een dierbare herinnering zijn. Voor het feit dat dit proefschrift uiteindelijk tot stand is gekomen zal ik je altijd erkentelijk blijven. Prof.Dr. N.A.M. Urbanus, beste Niek, voor je inzet in de beginfase van het onderzoek ben ik je zeer dankbaar.

Prof.Dr R.O. van der Heul voor de microscopische adviezen en voor het kritisch bekijken van het manuscript.

Prof.Dr. J.C. Molenaar en Prof.Dr. J. Voogd voor hun bereidheid het manuscript in de leescommissie door te nemen.

Uit de Amsterdamse periode wil ik de volgende personen speciaal bedanken:

Frans Varenhorst voor de gezellige hulp tijdens de operaties.

Dirk Spaanstra voor de goede verzorging van de konijnen.

Jeanette Gortemaker voor de histologische hulp.

Hans van de Brink van de faculteit diergeneeskunde te Utrecht voor het prepareren van de schedels met behulp van de kevers.

Mevrouw Kiers ben ik zeer dankbaar voor het vele histologische werk dat zij altijd met frisse zin heeft verricht.

Cor van Dijk en de medewerkers van de A.V.C. voor hun enorme inzet.

Paula Delfos voor haar fotografische hulp tijdens een te drukke baan.

Inge Dijkstra voor het typen van de literatuurlijst.

Maarten de Boer ben ik zeer dankbaar voor de opvang van het klinische werk als ik aan het boekje moest werken.

Mijn vader voor het verschaffen van de computer-apparatuur en het lenen van zijn printer tijdens de laatste fase van het onderzoek.

Lous Brante (mijn vrouw) zonder jouw voortdurend geloof in "het boekje", zonder je hulp bij het maken van de reconstructies en zonder je commentaar op de tekst was de promotie zeker nog jaren uitgesteld. Hopelijk zullen wij de verloren gegane weekenden en vakanties nu eindelijk kunnen inhalen en gaan genieten van elkaar en van Valentijn en Florens.

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Meeuwis, Cornelis Adrianus

Wondreacties in het kraakbenige neustussenschot: een experimenteel onderzoek bij groeiende konijnen / Cornelis Adrianus Meeuwis. - Delft : Eburon

Proefschrift Rotterdam. - Met lit. opg. - Met samenvatting in het Engels.

ISBN 90-5166-026-X

SISO 605.8 UDC 616.211-089

Tref.: neustussenschot; chirurgie

Copyright © 1988 C.A. Meeuwis  
Word processing and lay-out: Book Factor Delft

Eburon Publisher  
P.O. box 2867  
2601 CW Delft, The Netherlands

No part of this book may be reproduced in any form, by print, photoprint, micro-film or any other means without written permission from the publisher.

ISBN 90-5166-026-X

HOOFDSTUK 1	INLEIDING	1
HOOFDSTUK 2	LITERATUUROVERZICHT	5
2.1	Inleiding	5
2.2	Waarnemingen bij patiënten	5
2.2.1	Wondgenezing in het kraakbeen van het neustussenschot na chirurgische ingrepen	5
2.2.2	Implantaten van kraakbeen in het neustussenschot	6
2.2.3	Transplantaten van het kraakbeen van het neustussenschot	6
2.3	Waarnemingen bij proefdieren	7
2.3.1	Wondgenezing in het kraakbeen van het neustussenschot na chirurgische ingrepen	7
2.3.2	Implantaten van kraakbeen in het neustussenschot	8
2.3.3	Transplantaten van het kraakbeen van het neustussenschot	9
2.4	Samenvatting	9
HOOFDSTUK 3	PROBLEEMSTELLING	11
HOOFDSTUK 4	MATERIAAL EN METHODEN	13
4.1	Inleiding	13
4.2	Anatomie	13
4.2.1	De schedel	13
4.2.2	Het neustussenschot	17
4.3	Operatie gegevens	20
4.3.1	Narcose	20
4.3.2	Operatie	20
4.3.3	Postoperatief beleid	21
4.4	Wijze van bestuderen	21
4.4.1	Inleiding	21
4.4.2	Schedels	21
4.4.3	Microscopie van het neustussenschot	23
4.4.2	Reconstructies van het neustussenschot	23
4.5	Overzicht van de uitgevoerde experimenten	23

HOOFDSTUK 5	CONTROLEDIEREN (serie 0)	27
5.1	Inleiding	27
5.2	Resultaten	27
5.2.1	Morfologie	27
5.2.2	Microscopie	29
5.3	Samenvatting	34
HOOFDSTUK 6	OPLICHTEN VAN HET MUCOPERICHONDRIUM AAN N EN AAN BEIDE ZIJDEN (serie 1 en serie 2)	35
6.1	Inleiding	35
6.2	Resultaten	35
6.2.1	Schedels	35
6.2.2	Morfologie van het neustussenschot	35
6.2.3	Microscopie van het neustussenschot	37
6.3	Samenvatting	42
HOOFDSTUK 7	MORFOLOGIE (serie 3, 4, 5 en 6)	45
7.1	Inleiding	45
7.2	Waarnemingen tijdens de operatie	45
7.3	Resultaten	46
7.3.1	Submuceuze resectie van 1-2 mm kraakbeen (serie 3)	46
7.3.1.1	Schedel	46
7.3.1.2	Neustussenschot	46
7.3.2	Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen (serie 4)	47
7.3.2.1	Schedel	47
7.3.2.2	Neustussenschot	47
7.3.3	Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen gevolgd door directe terugplaatsing (serie 5)	48
7.3.3.1	Schedel	48
7.3.3.2	Neustussenschot	48
7.3.4	Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen gevolgd door directe terugplaatsing in geplette vorm (serie 6)	49
7.3.4.1	Schedel	49
7.3.4.2	Neustussenschot	49
7.4	Samenvatting	50



HOOFDSTUK 8	MICROSCOPIE NA SUBMUCEUZE RESECTIE VAN KRAAKBEEN (serie 3 en serie 4)	61
8.1	Inleiding	61
8.2	Resultaten	61
8.2.1	De resectierand	61
8.2.2	Het perichondrium	72
8.3	Samenvatting	79
HOOFDSTUK 9	MICROSCOPIE NA IMPLANTATIE VAN KRAAKBEEN (serie 5 en serie 6)	81
9.1	Inleiding	81
9.2	Resultaten	81
9.2.1	Autoloog kraakbeen implantaat	81
9.2.2	Geplet kraakbeen implantaat	86
9.3	Samenvatting	95
HOOFDSTUK 10	DISCUSSIE	97
10.1	Inleiding	97
10.3	Bouw en groei van het kraakbenige neustussenschot	98
10.4	Spanning in het septum (interlocked stress)	100
10.5	Wondreactie van het perichondrium	100
10.6	Wondreactie van het kraakbeen	102
10.7	Nieuwvorming van kraakbeen	104
10.8	Aansluiting tussen delen van het kraakbenige septum	104
10.9	Indirecte aansluitingen en deviaties	105
10.10	Implantaat van niet geplet kraakbeen	106
10.11	Implantaat van geplet kraakbeen	106
10.12	Resultaten van dit onderzoek vergeleken met bekende gegevens bij de mens	107
SAMENVATTING EN CONCLUSIES		109
SUMMARY AND CONCLUSIONS		113
GERAADPLEEGDE LITERATUUR		117
CURRICULUM VITAE		121

*Aan Lous  
Valentijn en Florens*

# HOOFDSTUK 1

## INLEIDING

Afwijkingen aan het neustussenschot zijn bij de mens waarschijnlijk voor het eerst beschreven in 1750 door Quelmaltz (Sinha 1970). Hij schreef de bij volwassenen geconstateerde obstructies van de neus o.a. toe aan afwijkingen van het septum nasi, ontstaan door excessieve druk op de neus tijdens de bevalling, dan wel door een trauma c.q. een ontsteking van de neus of veelvuldig neuspeuteren op de kindereleeftijd.

Gleitsman toonde al in 1885 aan, dat scheefstand van het neustussenschot (septumdeviatie) frequent voorkomt. In een antropologisch onderzoek van 2500 schedels van individuen behorend tot het kaukasische ras trof hij bij  $\pm 70\%$  deviaties van het benige neustussenschot aan. Meer dan tachtig jaar later vonden Ali (1965) en Post (1966) eenzelfde percentage bij kaukasische schedels. Bij schedels van andere rassen zouden septumdeviaties veel minder frequent (10-55%) voorkomen (Ali 1965). Een deel van de septumdeviaties ontstaat reeds op heel jonge leeftijd. Dislocatie van het kraakbenige neustussenschot tijdens de bevalling wordt door verscheidene auteurs genoemd: Birke (1935), Metzenbaum (1936), Ersner (1944), Steiner (1959), Collo (1968), Pease (1969), Jeppeson (1972), Gray (1978), Jazbi (1977), en Pirsig (1979a). Aangenomen wordt echter dat op dergelijke wijze ontstane deviaties bij slechts 2-6 % van de pasgeborenen voorkomen. Septumdeviaties komen ook voor als onderdeel van aangeboren afwijkingen van het aangezicht, zoals lip-, kaak- en gehemeltespelen.

Traumata van de neus op jeugdige leeftijd, als de aangezichtsschedel nog groeit, worden echter in de meeste gevallen verantwoordelijk geacht voor een later vastgestelde scheefstand van het neustussenschot (Carter 1926, Salinger 1941, Cottle 1951).

Chirurgische ingrepen aan het scheve neustussenschot bij volwassen patiënten werden reeds in 1875 door Adams verricht. Hij trachtte deviaties van het septum op te heffen door dit simpel te fractureren en enige tijd in een rechte stand te immobiliseren met een inwendig neusverband. Rond 1882 (Ingals, Hartman) werd de septumresectie geïntroduceerd (Pirsig 1982a). Hierbij werd het kraakbenige neustussenschot aan beide zijden submuceus vrijgeprepareerd en grotendeels verwijderd. In het begin van de 20e eeuw werd deze techniek verder ontwikkeld door Freer (1902) en Killian (1905).

Omstreeks de vijftiger jaren kreeg men meer oog voor weefselsparende operaties en werd de techniek van de septumresectie verdrongen door de submuuzeuze septumcorrectie. Cottle (1939, 1947, 1948, 1951, 1958) wordt algemeen beschouwd als de grondlegger van deze tegenwoordig meestal toegepaste operatietechniek, welke later verrijkt werd met bijdragen van o.a. Goldman (1956) en Masing (1971). Bij een submuuzeuze correctie worden gedeveierde septumdelen gemobiliseerd door incisies en resecties van smalle stroken kraakbeen en daarna spanningsloos in de mediaanlijn geplaatst. Alleen het overtollige kraakbeen wordt verwijderd. De neusrug blijft zodoende ondersteund door een stevig, gereconstrueerd septum.

Reeds lang is bekend, dat operaties aan het neustussenschot bij kinderen nadelige gevolgen kunnen hebben voor de verdere uitgroei van de neus, zodat soms jaren later de vorm van de neus in toenemende mate afwijkt en bijvoorbeeld een "ingezakte" neusrug (zadelneus) zichtbaar wordt (Hayton 1916, Ombrédanne 1942). Tevens kunnen later opnieuw septumdeviaties ontstaan (Pirsig 1974). Met de introductie van de reconstructies van het septum bij de septumcorrectie is wel gedacht dat ook de normale uitgroei van de neus gewaarborgd zou zijn. Ernstige neuspassagestoornissen met een habituele mondademhaling en hardnekkige ontstekingen van de neus, neusbijholten en middenoren, veroorzaakt door deviaties van het neustussenschot, vormen volgens verscheidene auteurs een indicatie tot het verrichten van een septumcorrectie op de kinderleeftijd: Fischer (1957), Jennes (1964), Goldman (1963), Huizing (1966, 1979) en Pirsig (1974, 1977). Op korte termijn geven deze ingrepen goede resultaten, de septumdeviaties worden opgeheven zonder dat de uitwendige vorm van de neus verandert, de neusademhaling verbetert en de ontstekingen verminderen. De beoordeling van de resultaten op langere termijn met betrekking tot de uitgroei van de neus en het opnieuw optreden van septumdeviaties wordt echter bemoeilijkt doordat (in de meeste gerapporteerde ziekte-geschiedenissen) de kinderen niet lang genoeg, d.w.z. tot ruim na de puberteitsgroei-spurt (16-18 jaar), zijn vervolgd. Incidenteel is beschreven dat een uitwendige afwijking van de neus meer dan 10 jaar na de ingreep en pas aan het eind van de groei-spurt in de puberteit zichtbaar wordt (Huizing 1979).

Het stellen van een indicatie tot operatie van het neustussenschot bij kinderen is dus moeilijk, omdat tegen elkaar afgewogen moet worden de verbetering van de neusfunctie op korte termijn en het risico van een achterblijvende uitgroei op lange termijn. De ernst van de klachten bij de kinderen enerzijds en het ontstaan van eventueel latere misvormingen van neus, neustussenschot en aangezicht anderszijds vormden de motivering tot onderzoek bij proefdieren.

De uitkomsten van een grote reeks met elkaar samenhangende experimenten bij groeiende konijnen (Verwoerd-Verhoef 1974, Urbanus 1974, Mastenbroek 1978, Verwoerd 1979, Nolst Trenité 1984, Nijdam 1985 en Poublon 1987) leverden

duidelijke aanwijzingen, dat het groeiende kraakbenige neustussenschot door zijn expansie hoogte en lengte van de neus bepaalt. Voor de groei in de lengte (bij het konijn de voorachterwaartse diameter van de neus) bleek de continuïteit van het septale kraakbeen over het gehele voor-achterwaartse traject noodzakelijk. Mutatis mutandis gold hetzelfde voor de groei in de hoogte. Deze bevinding is van belang omdat bij correctie van het septum bij kinderen op diverse plaatsen de continuïteit wordt onderbroken om scheefstaande delen los te maken en -op maat gesneden- in de mediaanlijn op te stellen.

Nolst Trenité (1984) onderzocht in bovengenoemd "diermodel" de morfogenetische functie van het kraakbenige neustussenschot (af te lezen aan de lengte- en hoogtegroei van de neus) in situaties waarbij een discontinuïteit van het septale kraakbeen is overbrugd met een autoloog kraakbeenimplantaat. In zijn experimenten werd bij jonge konijnen het mucoperichondrium, dat het kraakbeen van het neustussenschot aan beide zijden bedekt, opgelicht (ondertunneld) en zorgvuldig gespaard; uit het septale kraakbeen werd het middelste 1/3 deel verwijderd. Dit defect werd onder andere opgevuld door reïmplantatie van het verwijderde deel of door "crushed" kraakbeen, verkregen door pletten van het verwijderde kraakbeen. Deze technieken komen overeen met de methoden gebruikt bij septumcorrecties bij patiënten. De operaties werden bij 4 weken oude konijnen uitgevoerd. In de volgende 20 weken (periode tot volwassenheid) bleken dergelijke reconstructies van het septum nasi niet te leiden tot een normale uitgroei van de neus. Deze bleef te kort en te laag, waarbij ook het neustussenschot ernstige afwijkingen toonde.

Eén van de conclusies van Nolst Trenité luidde, dat reconstructie met behulp van al of niet geplet kraakbeen niet tot een zodanige "genezing" van het septum leidde dat ook de morfogenetische functie ervan werd hersteld.

Deze waarneming strookt met de afwijkende ontwikkeling van de neus, die bij kinderen of jonge volwassenen gezien wordt korte of langere tijd na een neustrauma of een septumcorrectie. Bij (her)operaties worden bij deze patiënten ook vaak septumafwijkingen, zoals duplicaturen en deviaties, aangetroffen.

Onvoldoende "genezing" in de zin van onvolledig herstel van vorm en morfogenetische functie van het kraakbenige septum nasi lijkt dus van groot belang als oorzaak voor later optredende groeistoornissen van de neus.

Het doel van het hier te rapporteren onderzoek is het inzicht te verdiepen en te verbreden in de wondgenezing van het kraakbenige neustussenschot na het aanbrengen van een defect. Verder zal het gedrag van autologe kraakbeenimplantaten bestudeerd worden. Ook wordt aandacht besteed aan het tot stand komen van de aansluiting van een implantaat aan in situ gebleven septumdelen c.q. het ontstaan van deviaties en duplicaturen.



## HOOFDSTUK 2

### LITERATUUROVERZICHT

#### 2.1 Inleiding

Het neustussenschot van de mens en ook van het konijn bestaat uit hyalien kraakbeen bekleed met perichondrium. Een dergelijke kraakbenige structuur kan op verschillende manieren in grootte toenemen (o.a. Leeson 1970). Ten eerste treedt celvermeerdering op van het perichondrium uit, cellen in de binnenste lagen van het perichondrium delen zich, transformeren zich tot chondrocyten en omgeven zich met intercellulaire substantie: appositionele groei. In de tweede plaats neemt de grootte toe door proliferatie en zwelling van jonge kraakbeencellen die vervolgens intercellulaire substantie afzetten. Op deze manier ontstaat expansie van het kraakbeen van binnen uit: interstitiële groei.

Reeds in 1878 beschreef Tizzoni dat bij het herstel van defecten in met perichondrium omgeven hyalien kraakbeen een belangrijke rol aan het perichondrium moet worden toegekend. Ook Leeson (1970) schrijft dat defecten in dit kraakbeen kunnen genezen door perichondriale activiteit.

Publicaties van histologisch onderzoek naar wondgenezing van het septale kraakbeen en naar het gedrag van implantaten c.q. transplantaten van dit type kraakbeen zullen in dit hoofdstuk de aandacht krijgen.

#### 2.2 Waarnemingen bij patiënten

##### 2.2.1 Wondgenezing in het kraakbeen van het neustussenschot na chirurgische ingrepen

Histologisch onderzoek van het septale kraakbeen na operatieve ingrepen bij mensen is van recente datum en slechts door één auteur beschreven.

In 1974 beschrijft Pirsig enkele bevindingen bij 8 kinderen, bij wie één tot vier jaar na een septumcorrectie heroperatie noodzakelijk was. Op plaatsen waar bij de eerdere correctie kraakbeen verwijderd was, werd nieuwvorming van kraakbeen aangetroffen, hetgeen door hem als mogelijke oorzaak voor de opnieuw ontstane deviaties van het septum beschouwd werd.

Het nieuwgevormde en aangrenzende "oud" kraakbeen werd histologisch onderzocht. Aan de randen van de resectie, gemaakt bij de eerste operatie, werd zowel appositionele als interstitiële kraakbeengroei gevonden. De overgang tussen

pre-existent en nieuw gevormd kraakbeen bleek vaak moeilijk aan te geven. De hoeveelheid cartilagineuze nieuwvorming was het grootst aan de caudale rand van het septum (columella) en het kleinst aan de basis. Na een totale onderbreking van de continuïteit bij de oorspronkelijke operatie werd bij de tweede ingreep nooit een complete kraakbenige verbinding tussen de naburige kraakbeendelen aangetroffen. Steeds had zich een 0,1-0,3 mm brede bindweefselzône op het scheidingsvlak gevormd.

Later beschrijft Pirsig (1975a, 1975b, 1977, 1979b) de resultaten van histologisch onderzoek van delen van het septale kraakbeen, verwijderd tijdens een septumoperatie bij ongeveer 100 kinderen. De waarnemingen bij deze grote groep kinderen komen overeen met het eerder beschrevene. Een aanvulling bleek de observatie, dat na een partiële continuïteitsonderbreking wel complete regeneratie kon voorkomen. Het defect was dan geheel opgevuld met nieuw gevormd kraakbeen zonder scheidend bindweefsel.

## 2.2.2 Implantaten van kraakbeen in het neustussenschot

Kraakbeenimplantaten worden tegenwoordig in de chirurgie van het neusseptum veelvuldig gebruikt. Bij het opheffen van deviaties is het vaak noodzakelijk eerst grote delen van het kraakbeen te verwijderen en deze vervolgens, in de reconstructieve fase van de operatie, in aangepaste vorm te reïmplanteren. Histologisch onderzoek naar de overleving van dergelijke implantaten is niet verricht, noch bij kinderen, noch bij volwassenen.

## 2.2.3 Transplantaten van het kraakbeen van het neustussenschot

Wel deed Peer in 1941 onderzoek naar het gedrag van buiten de neus getransplanteerd septaal kraakbeen, met het oog op een eventueel later te verrichten reconstructie. Hiertoe plaatste hij bij 8 volwassen patiënten delen kraakbeen, verkregen tijdens een submuceuze septumresectie en dus nog door een dunne laag perichondrium bedekt, onder de huid van de buik. Na een periode variërend van 2 weken tot 3 jaar werden de transplantaten verwijderd en microscopisch bestudeerd. Zij bleken dan omgeven door een bindweefselkapsel en zonder uitzondering vitaal, zich niet onderscheidend van normaal septaal kraakbeen. De transplantaten hadden ten tijde van de verwijdering éénzelfde grootte als op het moment van implantatie, zodat geen groei was opgetreden. Vier jaar later beschrijft hij een vergelijkbaar experiment bij een 7-jarig kind (Peer 1945). Anderhalf jaar na de ingreep bleek het implantaat nog uit vitaal kraakbeen te bestaan, dat in dit geval wel was toegenomen in lengte en in hoogte.



Bijna 40 jaar later implanteerde Pirsig (1982b) diverse stukjes septum kraakbeen achter het oor bij 6 patiënten (6-18 jaar). Dit kraakbeen had hij, met behoud van de binnenste laag van het perichondrium, verwijderd tijdens een septumcorrectie. Tussen 1.8 en 5.3 jaar na de operatie werden de transplantaten macroscopisch en histologisch bestudeerd. Bij 3 patiënten was de septumcorrectie vóór de puberteits-groeispurt uitgevoerd. Deze transplantaten toonden de normale structuur van septaal kraakbeen en bleken van gelijke afmeting te zijn als tijdens de ingreep. Dit in tegenstelling tot bovengenoemde bevinding van Peer.

Bij de drie andere patiënten, geopereerd tijdens of na de puberteitsgroeispurt waren de transplantaten ook gelijk van grootte gebleven, maar geheel of gedeeltelijk omgebouwd tot lamellair botweefsel.

## 2.3 Waarnemingen bij proefdieren

### 2.3.1 Wondgenezing in het kraakbeen van het neustussenschot na chirurgische ingrepen

Ongeveer 15 jaar jaar geleden werden de eerste experimenten bij proefdieren uitgevoerd met betrekking tot septumcorrecties. Bernstein (1973) heeft bij 14 bastaard-honden van 4-6 weken oud een partiële of een subtotale submuceuze resectie van het septale kraakbeen uitgevoerd via een mediane incisie op de neusrug. De schedels werden 11 maanden na de ingreep onderzocht, waarbij de nasale septa macroscopisch en microscopisch bestudeerd werden. Bij géén van de proefdieren werd een onderontwikkeling van het neusdorsum of het faciale skelet waargenomen: er werden echter geen metingen verricht aan de schedels. Interessant is dat de auteur geen macroscopische defecten in het kraakbenige septum kon vaststellen. Het was zelfs moeilijk de plaats van de resectie terug te vinden. Bij het summier beschreven microscopische onderzoek bleek het defect in alle gevallen opgevuld door geregenereerd kraakbeen, waarbij aan de resectieranden een overmaat aan nieuwgevormd kraakbeen werd aangetroffen.

In tegenstelling tot deze bevindingen bij jonge honden neemt Nordgaard (1979) na submuceuze resectie van het septale kraakbeen bij jonge ratten geen nieuwvorming van kraakbeen waar. Bij 43 ratten werd op een leeftijd van 1 dag, 1, 2 of 3 weken het middelste gedeelte (50%) van het septum submuceus verwijderd via een mediane incisie op de neusrug. Op de leeftijd van 3 maanden -de schedels van de proefdieren zijn dan volgroeid- werden de schedels en de neussepta bestudeerd. Bij metingen verricht aan röntgenfotos kon bij alle proefdieren een onderontwikkeling van de neus en bovenkaak geconstateerd worden. Histologisch onderzoek van de proximale en distale zijde van het defect toonde normaal kraakbeen. Het defect zelf bleek opgevuld met bindweefsel waarin zich relatief weinig cellen bevonden; kraakbeenregeneratie werd niet waargenomen. De auteur vermeldt niet of het defect groter of kleiner is geworden tijdens de duur van het experiment.

In 1980(a) beschrijft Eitschberger de resultaten van het éézijdig (aan de linker kant) oplichten van het mucoperichondrium bij 10 volwassen konijnen. Het losmaken van het slijmvlies van het kraakbeen leidde bij 7 septa tot een links-convexe deviatie en bij de 3 andere tot een links-concave deviatie. Bij histologisch onderzoek, na 4 maanden, is in de convexe septa slechts een verdikking van de submu-ceuze laag waar te nemen. Bij de andere specimina werd in het kraakbeen zowel bindweefsel als kraakbeenafzetting gevonden. De auteur komt tot de conclusie dat het unilateraal tunnelen van het mucoperichondrium vermeden dient te worden, hoewel hij bij deze experimenten nergens het slijmvlies aan beide zijden heeft opgelicht en dus niet kon vermelden wat er dan gebeurt met het septum.

Rhys Evans (1981) beschrijft een waarneming bij slechts 3 jonge konijnen. Twintig weken na het verwijderen van een centraal segment (16x5 mm) van het kraakbenige neustussenschot toonden alle proefdieren een onderontwikkeling van het middelste gedeelte van het aangezicht. Bij histologisch onderzoek bleek het defect grotendeels opgevuld met nieuwgevormd kraakbeen. De schrijver neemt zonder duidelijke argumenten aan, dat dit kraakbeen ontstaan is van het perichondrium uit.

### 2.3.2 Implantaten van kraakbeen in het neustussenschot

In het eerder genoemde onderzoek verwijderde Bernstein (1973) bij 6 andere jonge bastaard honden een centraal deel van het septale kraakbeen en plaatste dit onmiddellijk in dezelfde positie terug. Bij histologisch onderzoek 10 maanden later hadden alle implantaten hun vitaliteit behouden. Wel werd enige resorptie aan de randen waargenomen. De implantaten waren proportioneel met het oorspronkelijke septum meegegroeid. De verbinding tussen implantaat en resterend kraakbeen wordt beschreven als meestal fibreus en een enkele maal kraakbenig. Over de vorming van deviaties of duplicaturen van het kraakbeen wordt in dit artikel niet gesproken. Eitschberger (1980b) verrichtte bij 7 volwassen konijnen een submu-ceuze venster-resectie uit het middelste deel van het septale kraakbeen. Het verwijderde kraakbeen werd geplet, op maat gesneden en teruggeplaatst in het defect. Bij histologisch onderzoek 4 maanden later werd nog steeds een duidelijke scheiding aangetroffen tussen het implantaat en het oorspronkelijke kraakbeen. In het implantaat bevonden zich naast vitale kraakbeencellen ook avitale cellen. Ingroei van granulatieweefsel, dat het kraakbeen gedeeltelijk had vervangen, werd waargenomen. Van het perichondrium uit was nieuw kraakbeen gevormd. Tevens beschrijft de auteur interstitiële groei van kraakbeen optredend aan de resectieranden. Vormveranderingen van het septum worden niet besproken.

Rhys Evans (1981) en Jeffries (1984) beschrijven implantaten van homoloog, auto-loog of geplet autoloog kraakbeen ter opvulling van defecten in het neusseptum van jonge konijnen. Elke serie bestond ook in deze experimenten uit niet meer dan 3 à 4 proefdieren. Twintig weken na de operatie toonden alle schedels een onderontwikkeling van het middelste deel van het aangezicht. Bij het zeer summier beschreven

histologisch onderzoek werd geen verschil tussen implantaat en oorspronkelijk kraakbeen waargenomen. De verbinding tussen implantaat en de rest van het septum was of fibreus of kraakbenig, met een enkele deviatie ter plaatse van de randaansluiting. Gegevens over de serie met geplet kraakbeen ontbreken totaal.

### 2.3.3 Transplantaten van het kraakbeen van het neustussenschot

Kvinnslund (1973a, 1973b, 1974a, 1974b) deed een onderzoek naar de groeipotentie van geïsoleerde delen autoloog kraakbeen afkomstig uit het neustussenschot van jonge ratten. Hij verwijderde bij 100 ratten direct post-partum het middelste gedeelte van het septale kraakbeen, met bekleedend mucoperichondrium, en implanteerde dit in de subcutis van de buik. Vier weken na de ingreep bleken de transplantaten in grootte toegenomen, zowel in lengte als in hoogte. Deze toename verliep in tijd gelijk met de ontwikkeling van het septum van controledieren. In de histologische preparaten toonde het implantaat eenzelfde aspect als het oorspronkelijke kraakbeen met slechts geringe verschillen: het bekleedend mucoperichondrium was in geringe mate verdikt en in het midden van het kraakbeen werden meer isogene groepen bij elkaar gezien waarbij de cellen in grotere lacunes lagen.

De auteur komt tot de conclusie dat het septale kraakbeen van jonge ratten een intrinsieke groeipotentie bezit.

## 2.4 Samenvatting

Histologisch onderzoek naar het herstelproces van het septale kraakbeen na een submuceuze resectie bij mensen en proefdieren levert zeer uiteenlopende resultaten op, van complete regeneratie van het kraakbeen (Bernstein) tot het geheel uitblijven hiervan (Nordgaard). Indien kraakbeenregeneratie optreedt in een submuceus defect lijkt dit te zijn ontstaan van het perichondrium uit (Rhys-Evans), of van het perichondrium en de resectierand uit (Pirsig).

Het herstel van een defect in het septale kraakbeen bij kinderen is meestal incompleet: dit blijkt opgevuld door smalle zônes nieuwgevormd kraakbeen en bindweefsel, waarbij aan de resectieranden appositionele en interstitiële groei van kraakbeen is opgetreden (Pirsig). Een belangrijke conclusie van Pirsig is verder dat na een totale onderbreking van de continuïteit van het neustussenschot het kraakbeen zich nooit volledig herstelt en er een smalle bindweefselzône tussen de kraakbeendelen blijft bestaan.

Implantaten van kraakbeen in het neustussenschot bij proefdieren lijken vitaal te blijven. De verbinding tussen implantaat en resterend kraakbeen blijkt fibreus en een enkele maal kraakbenig (Rhys Evans, Bernstein, Eitschberger), waarbij deviaties kunnen ontstaan ter plaatse van deze verbinding.

Het septale kraakbeen van jonge ratten lijkt een eigen groeipotentie te bezitten: transplantaten van dit septale kraakbeen kunnen tot op zekere hoogte autonoom doorgroeien (Kvinnsland).

Histologisch onderzoek van transplantaten van het kraakbeen van het menselijk neustussenschot is beschreven door Peer en later door Pirsig. Beide auteurs komen echter tot verschillende conclusies. Volgens Peer blijft een stuk septaal kraakbeen, getransplanteerd onder de huid van de buik, onveranderd in grootte en in histologisch aspect, indien de ingreep na de puberteitsgroeispurt plaats vond. Bij één patiëntje werd het kraakbeen vóór de puberteitsgroeispurt getransplanteerd en nam het duidelijk in grootte toe.

Pirsig echter beschrijft dat kraakbeen getransplanteerd vóór de puberteitsgroeispurt niet verandert in grootte of histologische kenmerken. Bij transplantatie na de puberteitsgroeispurt bleek dat het kraakbeen deels omgebouwd werd tot lamellair bot, waarbij de grootte overigens niet veranderde.

De bovengenoemde waarnemingen bij patiënten zijn te gering in aantal, te fragmentarisch en te weinig gedetailleerd om een goede indruk te geven over het proces van wondgenezing van het kraakbenige neustussenschot.

De verscheidenheid van de experimentele resultaten is waarschijnlijk te verklaren door het gebruik van verschillende proefdieren, die op diverse leeftijden en manieren geopereerd werden. Het aantal proefdieren is vaak zo gering dat van incidentele waarnemingen gesproken moet worden.

Zowel de waarnemingen bij patiënten als de experimenten bij proefdieren zijn onvoldoende om inzicht te geven in het gedrag van het septale kraakbeen na resectie, implantatie of transplantatie tijdens de periode van groei.

Een systematisch histologische beschrijving van de reacties van het kraakbeen en het perichondrium van het neustussenschot op (chirurgische) traumata is tot nu toe niet gegeven, noch bij de mens noch bij een proefdier.

## HOOFDSTUK 3

### PROBLEEMSTELLING

Hoe wonden in het kraakbenige neustussenschot genezen is onbekend. Toch is het waarschijnlijk dat het al dan niet optreden van een restitutio ad integrum na letsels bij jonge -groeïende- individuen van grote betekenis is voor de verdere uitgroei van het kraakbenige septum en indirect voor de neus.

De vraagstelling voor dit onderzoek sluit enerzijds aan bij de praktijk van de septumchirurgie bij kinderen en anderszijds bij de eerder door Nolst Trenité (1984, 1987) verrichte experimenten bij jonge konijnen.

Bij de correctie van het neustussenschot worden smallere of bredere stroken kraakbeen verwijderd en delen kraakbeen losgemaakt en -al of niet geplet- gereïmplanteerd. Enkele van deze technieken werden door Nolst Trenité getoetst bij groeiende konijnen. Hij stelde vast dat de overbrugging door middel van implantaten van defecten, die de voor-achterwaartse continuïteit van het septum onderbraken, niet leidden tot een herstel van de normale uitgroei van het septum en de neus. Volgens deze onderzoeker was dit te wijten aan de volgende door hem waargenomen verschijnselen:

- A. Bij de meeste dieren ontwikkelt zich ter plaatse van het contact tussen het implantaat en de septumuiteinden een deviatie.
- B. De randen van de niet-geplette implantaten sluiten zelden end-to-end aan bij de randen van het voorste en achterste in situ gebleven septale kraakbeen; vaak schuiven de randen langs elkaar heen en er ontstaan duplicaturen naast bovengenoemde deviaties.
- C. De implantaten van geplet kraakbeen tonen meestal wel een end-to-end aansluiting aan de randen van het gemaakte defect, maar buigen in het volwassen stadium harmonica-vormig in zijdelingse richting uit, suggererend dat zij te weinig stevig zijn om de neus "op te duwen" en dientengevolge zelf samenvouwen.

Al deze observaties wijzen op een onvolledige genezing of regeneratie van het septale kraakbeen.

Het in dit proefschrift te beschrijven onderzoek heeft ten doel door middel van experimenten bij groeiende proefdieren de volgende vragen te beantwoorden:

1. Hoe verloopt de genezing van een submuceus defect in het kraakbeen van het neustussenschot?
2. Wat gebeurt er met een kraakbeenimplantaat in het septum?
3. Op welke manier ontwikkelt zich de aansluiting tussen implantaten en naburige delen van het septale kraakbeen; wanneer ontstaan septumdeviaties en waar zijn deze gelocaliseerd?

## HOOFDSTUK 4

### MATERIAAL EN METHODEN

#### 4.1 Inleiding

In de huidige studie is, om een goede aansluiting te krijgen bij het eerder verrichte onderzoek (Nolst Trenité 1984, Nijdam 1985), gekozen voor proefdieren van dezelfde soort en leeftijd.

De experimenten werden verricht bij raszuivere 4 weken oude witte konijnen van het vrouwelijk geslacht (Nieuw-Zeelanders). Zij hadden een gewicht tussen 500-700 gram en werden betrokken van de ENKI-konijnenfarm (Someren, Noord-Brabant). De operatieve ingrepen en postoperatieve zorg werden op vrijwel identieke wijze uitgevoerd als in bovengenoemde onderzoeken. De schedel bij dit proefdier groeit in de eerste week na de geboorte zeer snel. Dan volgt een afname van de groeisnelheid tot een minimum in de 4e week. Tussen de 5e en 8e week versnelt de groei weer om daarna definitief te verminderen. Tussen de 20e en 24e week (volwassen stadium) is verdere toename van schedelgrootte nauwelijks meer aantoonbaar. De sterke vertraging van de groei rond de 4e week is waarschijnlijk toe te schrijven aan de separatie van de moederdieren (van der Werf 1981).

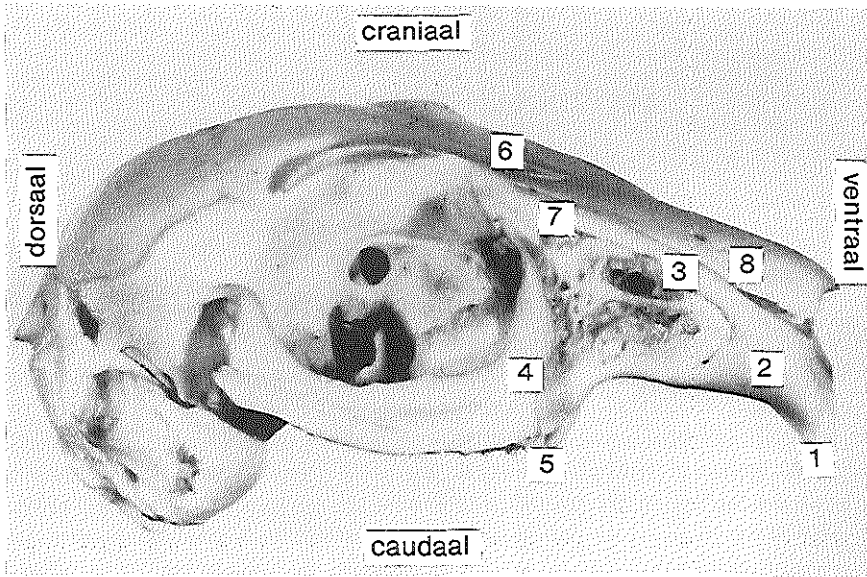
De leeftijd van 4 weken als tijdstip voor de operatie is zo gekozen omdat in vroeger uitgevoerde pilot-experimenten gebleken was dat operaties op jongere leeftijd tot zeer grote sterfte van de proefdieren leidden (Verwoerd-Verhoef 1974).

Voor een goed begrip van de werkwijze en de bespreking van de resultaten is kennis noodzakelijk van enige morfologische kenmerken van de konijneschedel, die hieronder samengevat worden.

#### 4.2 Anatomie

##### 4.2.1 De schedel

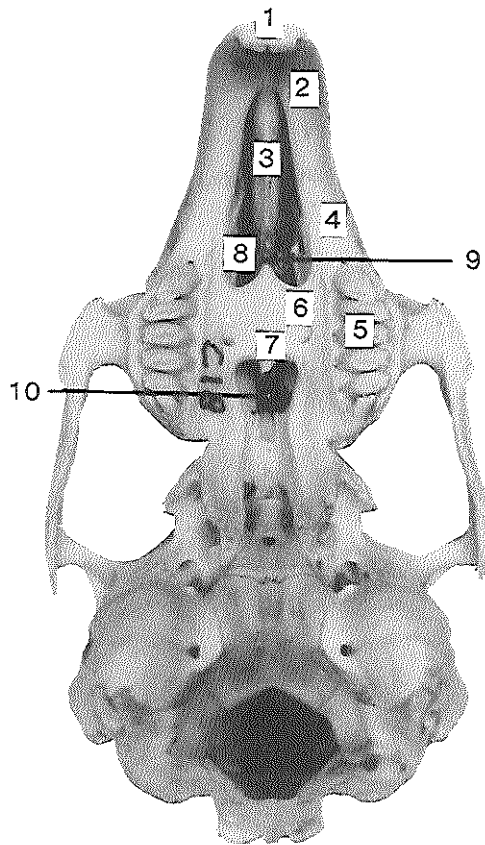
De neus en de bovenkaak maken een relatief groot deel van de schedel uit (fig. 4-1, 4-2, 4-3). Het ventrale deel van de bovenkaak wordt gevormd door het linker en het rechter os intermaxillare, die de twee grote voorste en de twee kleine achterste snijtanden bevatten (voor de betekenis van de termen ventraal, dorsaal, caudaal en craniaal wordt verwezen naar fig. 4-1). Halverwege de snuit is het os intermaxillare aan beide zijden via een sutuur verbonden met de meer naar dorsaal gelegen maxilla waarin zich de kiescomplexen bevinden.



*Figuur 4-1: Zij-aanzicht van een 4 weken oude konijneschedel waarop de relevante structuren zijn genummerd.*

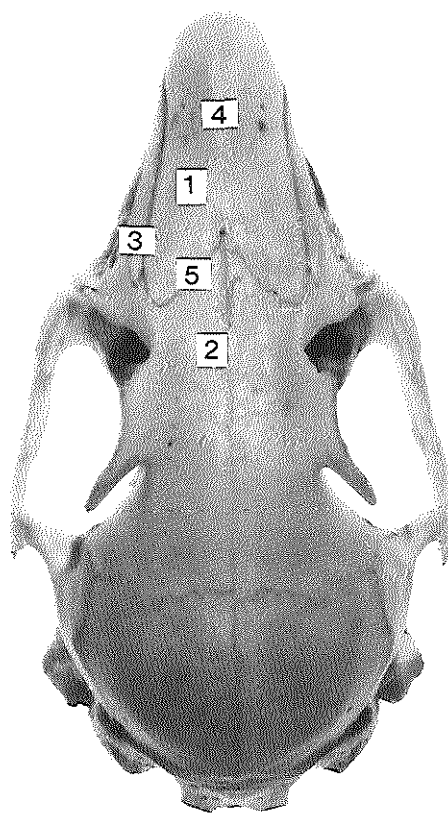
*1. snijtanden, 2. os intermaxillare, 3. processus frontalis ossis intermaxillaris, 4. os maxillare, 5. kiescomplex, 6. os frontale, 7. processus maxillaris ossis frontalis, 8. os nasale.*



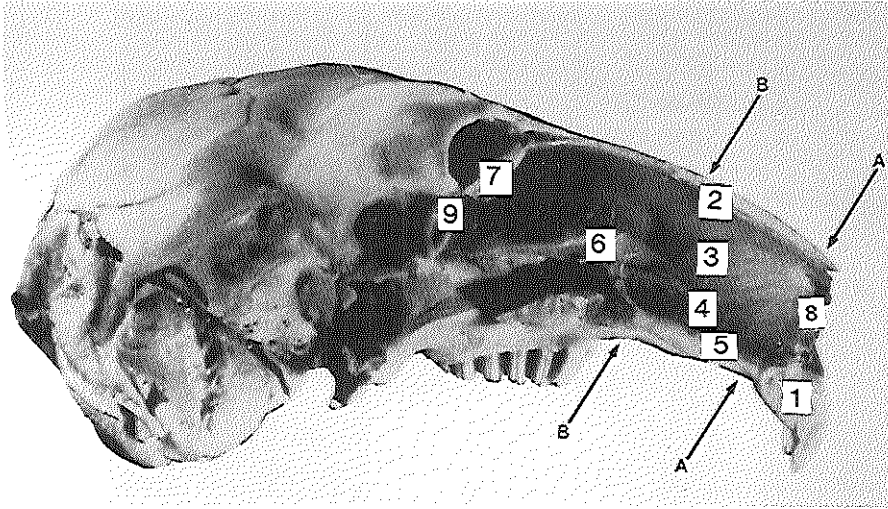


*Figuur 4-2: Onder-aanzicht van een 4 weken oude konijneschedel.*  
 1. snijtanden, 2. os intermaxillare, 3. processus medialis ossis intermaxillaris, 4. os maxillare, 5. kiescomplex, 6. processus palatini maxillae, 7. os palatinum, 8. foramen incisivum, 9. vomer, 10. choane.

In het onderaanzicht is goed zichtbaar dat het os intermaxillare in de mediaanlijn een uitloper in dorsale richting heeft: processus medialis ossis intermaxillaris. De linker en de rechter vormen samen een groeve waarmee het neusseptum een fibreuze verbinding heeft. Meer naar dorsaal bevindt zich het palatum dat uit 3 botstukken bestaat: aan de voorzijde de twee processus palatini maxillae en aan de achterzijde het ongedeelde os palatinum. Aan de craniale zijde wordt de snuit gevormd door de beide ossa nasalia die via de sutura nasofrontalis grenzen aan het os frontale. Aan de laterale zijde is het os nasale verbonden met de processus frontalis van het os intermaxillare.



*Figuur 4-3: Boven-aanzicht van een 4 weken oude konijneschedel.  
1. os nasale, 2. os frontale, 3. processus frontalis ossis intermaxillaris, 4.  
sutura internasalis, 5. sutura nasofrontalis.*



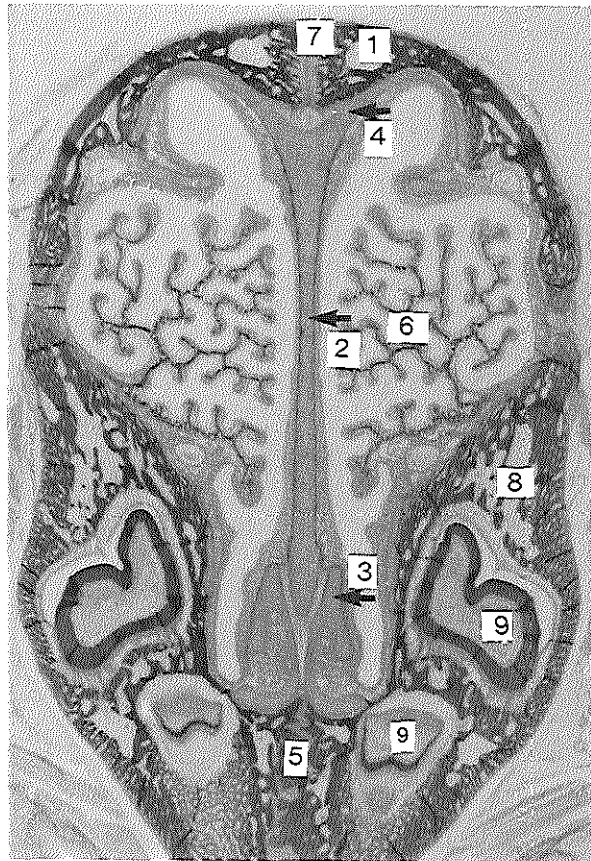
*Figuur 4-4: Zij-aanzicht van een 4 weken oude konijneschedel met vrijgeprepareerd septum nasi.*

*1. os intermaxillare met de incisieven, 2. os nasale, 3. septale kraakbeen, 4. paraseptale kraakbeen, 5. processus medialis ossis intermaxillare, 6. vomer, 7. lamina perpendicularis, 8. columella, 9. os sphenoidale. (pijl A en pijl B geven de plaats aan van de doorsneden weergegeven in fig. 4-5 en 4-6)*

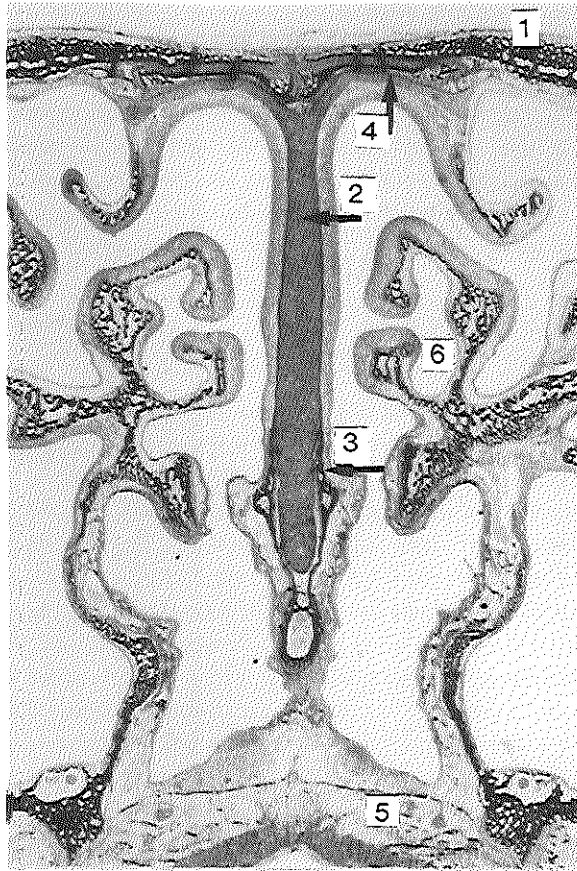
#### 4.2.2 Het neustussenschot

Het neustussenschot is opgebouwd uit verschillende onderdelen (fig. 4-4). Het grootste gedeelte is kraakbenig. Er zijn 3 benige structuren: de lamina perpendicularis van het os ethmoidale, de processus medialis van het os intermaxillare en het vomer.

Het kraakbenige septum gaat aan de ventrale zijde ter plaatse van de columella aan weerszijden over in een koepelvormige bindweefselplaat die ook verbinding heeft met het cartilago lateralis. Aan de voor-onderzijde eindigt het tussen de beide paraseptale kraakbeentjes die gedeeltelijk omgeven zijn door de processus medialis van het os intermaxillare (fig. 4-5). In het dorsale gedeelte is het kraakbenige septum gevat in een groeve gevormd door het vomer (fig. 4-6). Dit vomer heeft geen direct contact met het palatum durum of met de lamina perpendicularis van het os ethmoidale. Het kraakbenige septum reikt aan de dorsale zijde tot aan het os sphenoidale. Direct onder het os nasale gaat het septum aan weerszijden over in het cartilago lateralis (fig. 4-5, 4-6).



*Figuur 4-5: Frontale doorsnede door de neus en bovenkaak van een 4 weken oude konijneschedel. De doorsnede is aangegeven met pijl A in fig. 4-4.*  
 1. os nasale, 2. septale kraakbeen, 3. paraseptale kraakbeentjes,  
 4. cartilago lateralis, 5. processus medialis ossis intermaxillaris,  
 6. turbinatum maxillae, 7. sutura internasalis, 8. os intermaxillare,  
 9. snijtanden.



*Figuur 4-6: Frontale doorsnede door de neus en bovenkaak van een 4 weken oude konijneschedel. De doorsnede is aangegeven met pijl B in fig. 4-4. 1. os nasale 2. septale kraakbeen, 3. vomer, 4. cartilago lateralis, 5. foramen incisivum afgesloten door palatumslimvlies, 6. turbinatum maxillae.*

## 4.3 Operatiegegevens

### 4.3.1 Narcose

De proefdieren werden door toediening van 0.5 ml/kg natrium-pento-barbitaat (Nembutal) in een oorvene onder narcose gebracht. De nembutal werd zeer langzaam en onder voortdurende controle van de hartslag en ademhaling ingespoten, daar bij dit proefdier de werkzame breedte van het anaestheticum klein is. De sterfte tijdens en direct na de operatie bedroeg 8% (30 van de 370).

### 4.3.2 Operatie

Via de columella is bij jonge konijnen onvoldoende toegang tot het neustussenschot mogelijk om chirurgische ingrepen uit te voeren. Daarom is gekozen voor een benadering via de neusrug (Mastenbroek 1978).

De proefdieren werden in buikligging op de verwarmde operatietafel gelegd zodat de neusrug naar boven was gekeerd. Na een mediane incisie door de huid en de musculus subcutaneus faciëi kwam het periost over de ossa nasalia à vue. Aan de rechterzijde werd het periost juist paramediaan, evenwijdig met de sutura internasalis ingesneden. Dorsaal werd het periost over een afstand van 0.5 cm op het linker os frontale in transversale richting geïncideerd. Het periost kon nu naar links lateraal afgeschoven worden. Met een 0.3 mm brede boor werd het linker os nasale net voor de sutura nasofrontalis in dwarse richting doorgenomen. Met een mes werd de sutura internasalis gespleten. Het linker os nasale kon, met het daaraan vastzittende turbinatum, naar lateraal worden opgeklapt, scharnierend in de suture met de processus frontalis van het os intermaxillare. Het slijmvlies van het cavum nasi en het cartilago lateralis werden vervolgens aan de linker- en rechterzijde paramediaan geïncideerd over een traject van ongeveer 2 cm.

Met behulp van een elevatorium werd het mucoperichondrium aan beide zijden opgelicht en vervolgens werden met een scherp haakje twee incisies gemaakt door het kraakbeen van onder naar boven zonder het mucoperichondrium te beschadigen; hierna kon het losliggende deel van het septum verwijderd worden. In twee series werd ditzelfde kraakbeen in het defect gereïmplanteerd, onbewerkt of in geplette vorm.

Een overzicht van de verschillende experimenten is in paragraaf 4-6 vermeld. De mucoperichondriumbleden werden aan het eind van de ingreep vlak onder het os nasale aan elkaar gehecht met catgut 5x0. Het os nasale werd teruggeklapt, het periost weer teruggeschoven over het os nasale en de huid atraumatisch met zijde gesloten. Alle ingrepen werden verricht met behulp van een operatiemicroscop.

### 4.3.3 Postoperatief beleid

De proefdieren kregen na de operatie 0.1 ml benzathine penicilline G (Penidural) intramusculair toegediend. In de postoperatieve periode werden geen infecties van de bovenste luchtwegen gezien. Wel overleden ongeveer 20 dieren in de zomerperiode aan een heftige gastroënteritis. Bij 8 konijnen was de uitgroei van de bovenkaak dusdanig verstoord dat een omgekeerde frontbeet optrad. Door de gestoorde occlusie konden de snijtanden langs elkaar heen groeien en bereikten abnormale lengte. Regelmatig bijknippen was dan noodzakelijk om actieve voedselopname mogelijk te maken.

## 4.4 Wijze van bestuderen

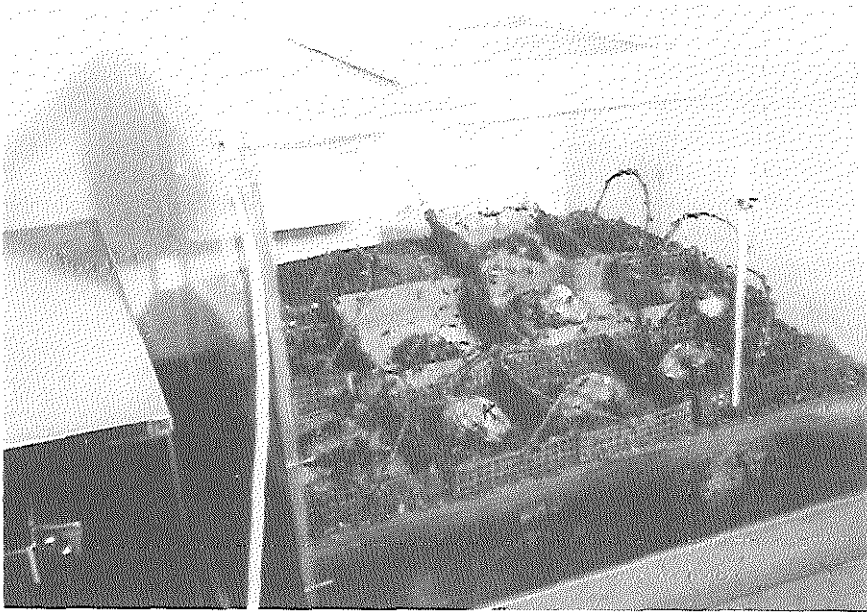
### 4.4.1 Inleiding

In elke serie werden 35 proefdieren bestudeerd. Op vaste tijden na de operatie: 1 dag, 3 dagen, 1 week, 2, 4, 8, en 20 weken werden de konijnen opgeofferd. Deze eerste periodes zijn zo gekozen dat de primaire wondgenezing bestudeerd kon worden (1, 3 en 7 dagen). De volgende periode is die waarbij de schedel een versnelde groei doormaakt en in de laatste zijn de schedels volwassen en uitgegroeid. Elke leeftijdsgroep bestond steeds uit 5 dieren.

Na beëindiging van de experimenten werden zowel linker als rechter cavum nasi op ongeveer dezelfde manier geopend als bij de operatie, alleen werd het os nasale nu beiderzijds opgeklapt. Het kraakbenige septum werd aan de ventrale zijde uit de columella losgeprepareerd en aan de dorsale zijde voor de lamina perpendicularis verticaal doorgesneden. De positie van deze dorsale verticale incisie is nogal variabel, zodat metingen van de lengte van het geïsoleerde kraakbenige neustussenschot geen betrouwbare waarden opleveren. Caudaal werd aan weerszijden van het septum de processus medialis van het os intermaxillare losgemaakt en kon het septum met vomer en paraseptale kraakbeentjes uitgenomen worden. Dit preparaat werd vervolgens aan beide zijden gefotografeerd (fig. 4-8).

### 4.4.2 Schedels

In voorgaande onderzoeken van Verwoerd-Verhoef (1974), Urbanus (1974), Mastenbroek (1978), Nolst Trenité (1984) en Nijdam (1985) werden de schedels schoongemaakt door ze uit te koken en hierna de weke delen met schaar en pincet te verwijderen. Om deze arbeids-intensieve methode te vermijden is in het huidige onderzoek voor een andere methode gekozen.



*Figuur 4-7: Kweekbak met de spekkevers (Dermestes Vulpines). Waarin de konijne-schedels afzonderlijk in bakjes zijn geplaatst.*

De koppen van de konijnen (na het te voren verwijderen van het septum nasi) werden, met huid en haar, in een kweekbak met spekkevers (*Dermestes Vulpines*) gelegd (fig. 4-7). Dit prepareerproces is eerder beschreven door Russell (1947), Hooper (1950), Vorhies (1948) en Wijngaarden (1956). Na 4 à 5 dagen waren de schedels volkomen schoongegeten en konden in de waterstofperoxide (3%) worden gebleekt.

Onderzoek van een proefserie heeft inmiddels uitgewezen dat schedels op beide manieren bewerkt in geringe mate krimpen. Tussen de twee prepareermethodes kon geen significant verschil worden aangetoond.

Het gehele prepareerproces heeft plaatsgevonden in de afdeling röntgenologie van kleine huisdieren van de faculteit diergeneeskunde te Utrecht.

De schedels werden macroscopisch bestudeerd in onder-, boven- en zijaanzicht en vergeleken met schedels van controledieren. Hierbij is voornamelijk gelet op het voorkomen van deviatie en verkorting van de bovenkaak en op de aanwezigheid van occlusie-stoornissen. Omdat het os nasale bij het uithalen van het neustussenschot aan beide zijden werd opgelicht en verwijderd is het niet meer goed mogelijk een betrouwbare uitspraak te doen over de uitgroei van het benige neusdak.



#### 4.4.3 Microscopie van het neustussenschot

Het neustussenschot werd gefixeerd in een 10% gebufferde formalineoplossing volgens Lilly. Na decalcificatie in Ethyleen-diamine-tetra-azijnzuur (EDTA) werd het preparaat ontwaterd in een opklimmende alcoholreeks en ingebed in paraffine. Seriecoupes met een dikte van 7  $\mu$  werden in de lengterichting (ventro-dorsaal) gesneden en elke 15e coupe werd opgeplakt. Deze preparaten werden vervolgens gekleurd met haematoxyline-azofloxine en alcian blue.

#### 4.4.4 Reconstructies van het neustussenschot

Bestudering van de histologische coupes alleen gaf onvoldoende inzicht in het optreden van septumdeviaties en in de regionale verschillen in dikte van het septum. Daarom werden drie-dimensionale reconstructies van de neustussenschotten gemaakt (fig. 4-8).

Met behulp van een projectie-microscop werd 1 op de 8 (bewerkte) coupes, 15 maal vergroot op plaatjes polystyreen (met aangepaste dikte) geprojecteerd. De begrenzing van het kraakbeen werd met een 0.3 mm dikke rotringpen overgetrokken. De getekende coupes werden uit de plaatjes gesneden en op geleide van de macroscopische foto van het neustussenschot opgestapeld. Aan de zijkant van de reconstructie werden de dikte van het kraakbeen, de nieuwvorming van kraakbeen en de implantaten met een bepaalde kleurcode aangegeven.

#### 4.5 Overzicht van de uitgevoerde experimenten

##### Serie 0

Ongeopereerde controle dieren.

##### Serie 1

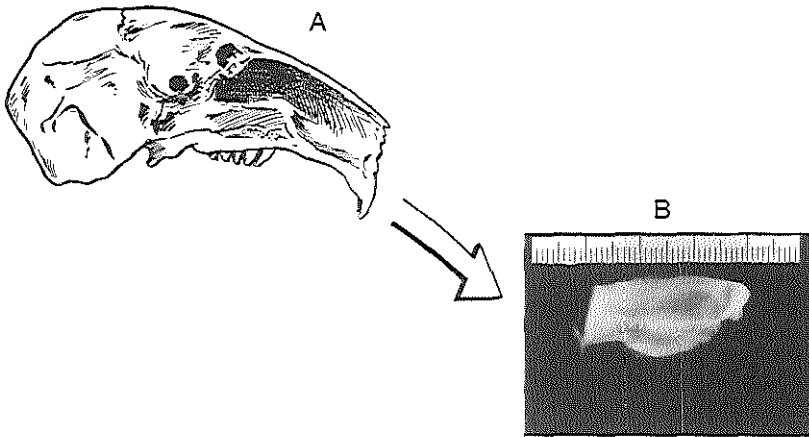
Openen van het cavum nasi en oplichten van het mucoperichondrium aan de linker zijde.

##### Serie 2

Openen van het cavum nasi en het oplichten van het mucoperichondrium aan beide zijden.

##### Serie 3

Submuceuze resectie van een verticale 1 tot 2 mm smalle strook kraakbeen uit het middelste deel van het septum. De resectie reikt tot in de caudale groeve van de paraseptale kraakbeentjes en het vomer. Dit resulteert in een kleine voor-achterwaartse continuïteitsonderbreking waarbij de resectieranden ongeveer tegen elkaar staan.



*Figuur 4-8: Methode van drie-dimensionale reconstructie.*

*A: schedel met vrijgeprepareerd septum nasi, B: foto van het verwijderde neustussenschot, dat met een microtoom in 7  $\mu$  dunne seriecoupes werd gesneden. C: objectglas met coupes. D: Vergrotingsapparaat dat coupes 15 maal vergroot op plaatjes polystyreen projecteert. E: Uitvergroete coupes die met een verwarmde draad uit de plaatjes werden gesneden. F: Opmeten van de dikte G: Kleurcodering aangebracht op de zijkant. H: Opstapeling van de uitgesneden coupes op geleide van foto B. I: Schematische tekening van de reconstructie.*

#### Serie 4

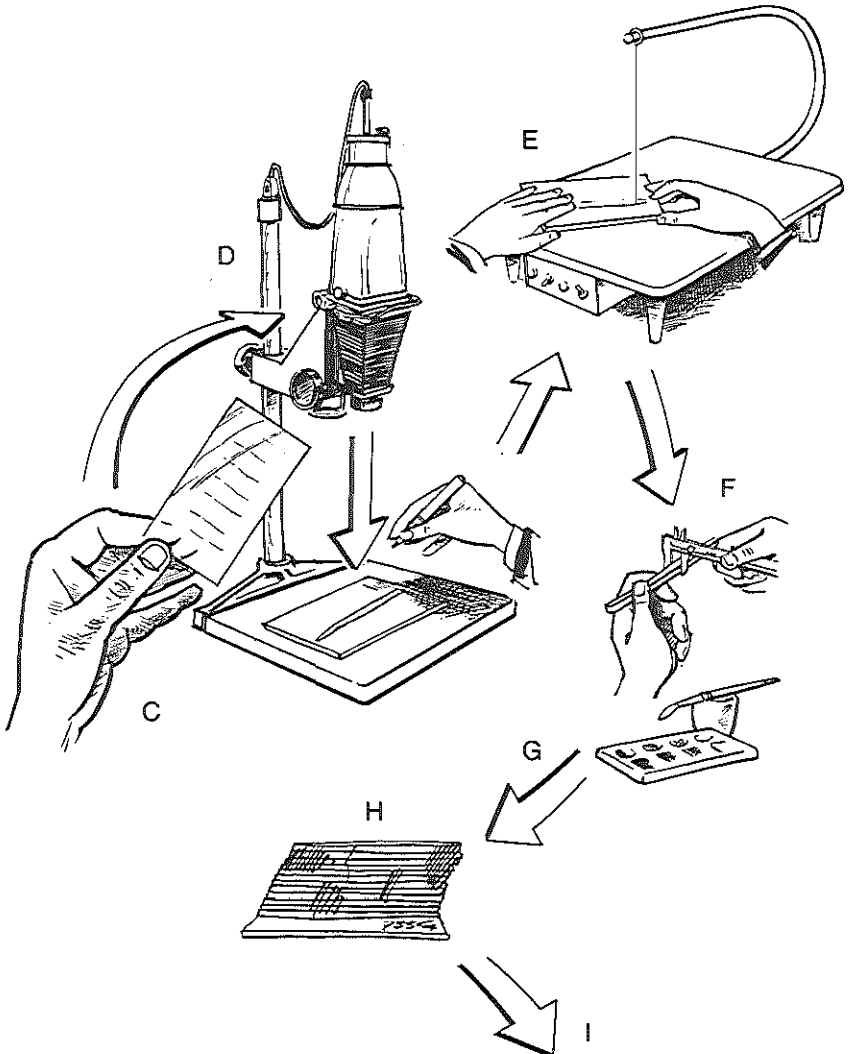
Submuceuze resectie van een ongeveer 1 cm lang stuk kraakbeen overeenkomend met het middelste 1/3 deel van het septale kraakbeen. De resectie reikt tot in de caudale groeve van de paraseptale kraakbeentjes en het vomer. Dit resulteert in een grote voor-achterwaartse continuïteitsonderbreking.





#### Serie 5

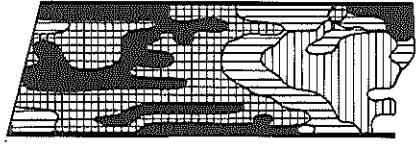
Submuceuze resectie van een ongeveer 1 cm lang stuk kraakbeen overeenkomend met het middelste 1/3 deel van het septale kraakbeen, gevolgd door directe terugplaatsing van het verwijderde deel in dezelfde stand. Van het implantaat moest 1-2 mm afgesneden worden om goed in het defect te passen.

#### Serie 6

Submuceuze resectie van een ongeveer 1 cm lang stuk kraakbeen overeenkomend met het middelste 1/3 deel van het kraakbenige septum. Dit verwijderde kraakbeendeel werd geplet naar de methode van Cottle, vervolgens op maat gesneden en teruggeplaatst.



-  50 - 250  $\mu$
-  250 - 450  $\mu$
-  450 - 650  $\mu$
-  650 - 850  $\mu$





## HOOFDSTUK 5

### CONTROLEDIEREN

(serie 0)

#### 5.1 Inleiding

De normale postnatale ontwikkeling van het kraakbenige neustussenschot van het konijn werd onderzocht bij niet-geopereerde dieren van verschillende leeftijden. Deze dieren werden op dezelfde manier verzorgd en grootgebracht als de geopereerde konijnen uit de later te beschrijven series 1-6.

Het kraakbenige neustussenschot werd op de leeftijd van 4 weken (het moment van operatie bij de experimentele series), 6,8,12 en 24 weken (einde van de experimenten) bewerkt voor microscopisch onderzoek.

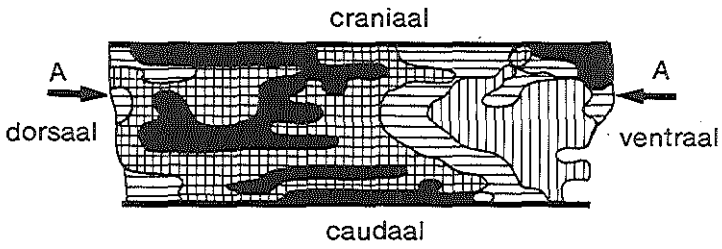
#### 5.2 Resultaten

##### 5.2.1 Morfologie

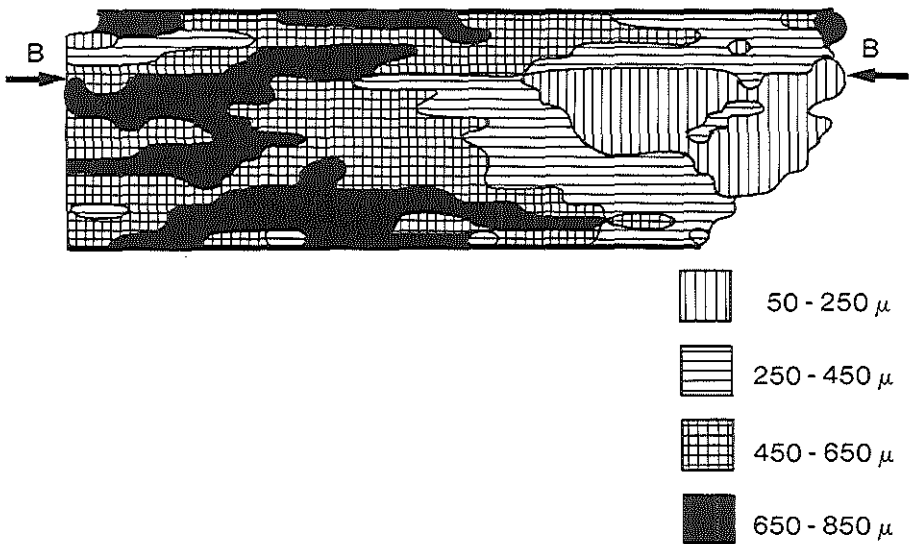
Bij het 4 weken oude septum wordt aan de ventrale zijde een dunne zône ( $50 \mu$ ) waargenomen (fig. 5-1, 5-3), die in caudale, craniale en dorsale richting overgaat in een dikker gebied ( $250-450 \mu$ ). In het dorsaal hiervan gelegen gedeelte is het kraakbeen in dikte toegenomen ( $650-850 \mu$ ) waarbij het plaatselijk meer dan 15 maal de breedte heeft gekregen van het voorste deel. Het dikke achterste deel heeft naar ventro-craniaal (onder de neusrug) en naar ventro-dorsaal een uitloper.

Bij het septum van de volwassen proefdieren (24 weken) blijkt in grote lijnen eenzelfde patroon van regionale verschillen in dikte te bestaan (fig. 5-2, 5-4). Hoewel het septum tijdens de groei in lengte en in hoogte toeneemt (ongeveer 2 maal), blijft de absolute dikte van het kraakbeen in de verschillende gebieden onveranderd.

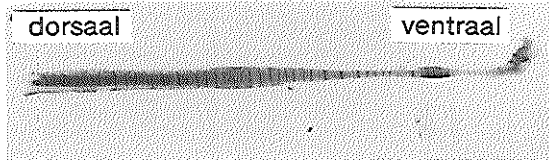
Ook de dieren met leeftijden van 6, 8 en 12 weken laten ditzelfde patroon zien. De septa van proefdieren van gelijke leeftijd vertonen onderling een zeer grote gelijkheid.



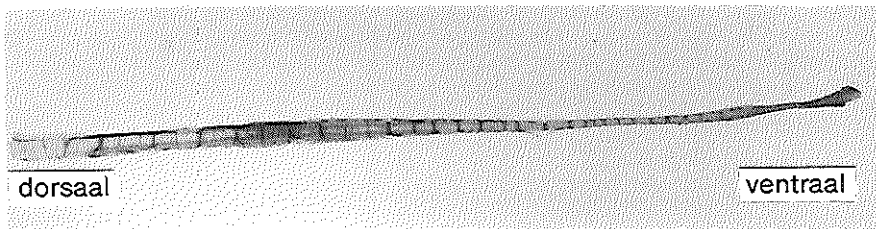
*Figuur 5-1: Verschillen in dikte van het kraakbeen in kleurcodering aangebracht op een reconstructie van een neustussenschot; leeftijd 4 weken.  
(A geeft de plaats aan van de histologische coupe weergegeven in fig. 5-3).*



*Figuur 5-2: Verschillen in dikte van het kraakbeen in kleurcodering aangebracht op een reconstructie van een neustussenschot; leeftijd 24 weken.  
(B geeft de plaats aan van de histologische coupe weergegeven in fig. 5-4).*



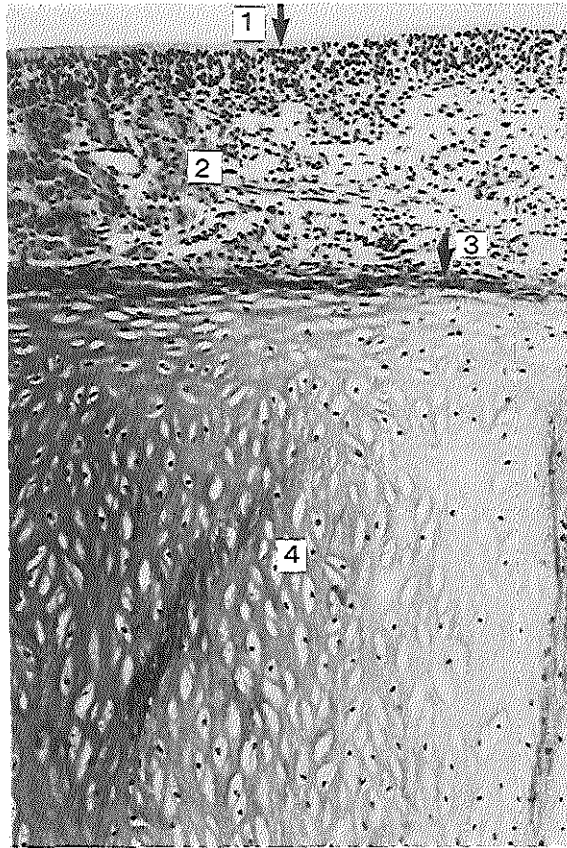
*Figuur 5-3: Coupe in ventro-dorsale richting gesneden door een septum van een 4 weken oud konijn uit de controle serie. Plaats van de snede is aangegeven in fig. 5-1(A).*



*Figuur 5-4: Coupe in ventro-dorsale richting gesneden door een septum van een 24 weken oud konijn uit de controle serie. De snede is aangegeven in fig. 5-2(B).*

### 5.2.2 Microscopie

Bij de 4 weken oude specimina (fig. 5-5, 5-6) is het kraakbeen bekleed met respiratoir epitheel dat helemaal aan de ventrale zijde overgaat in meerlagig plaveiselcelepitheel. Tussen epitheel en perichondrium bevindt zich een sub-epitheliale laag die bindweefsel, bloedvaten, zenuwen en een wisselende hoeveelheid klierweefsel bevat. Het perichondrium is, behalve in het ventrale gebied, steeds goed af te grenzen van de subepitheliale laag. De binnenste perichondriale vezels dringen overal door tot in de oppervlakkige laag van het kraakbeen. De perichondriale cellen zijn afgeplat en bevatten spoelvormige kernen.

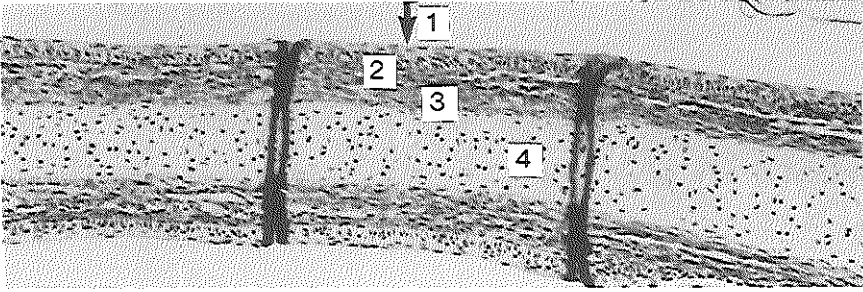


*Figuur 5-5: Detail van het dorsale deel van een 4 weken oud septum uit de controle serie.*

*1. trilhaarepitheel, 2. subepitheliale laag, 3. perichondrium, 4. immatuur kraakbeen. Vergroting 10x.*

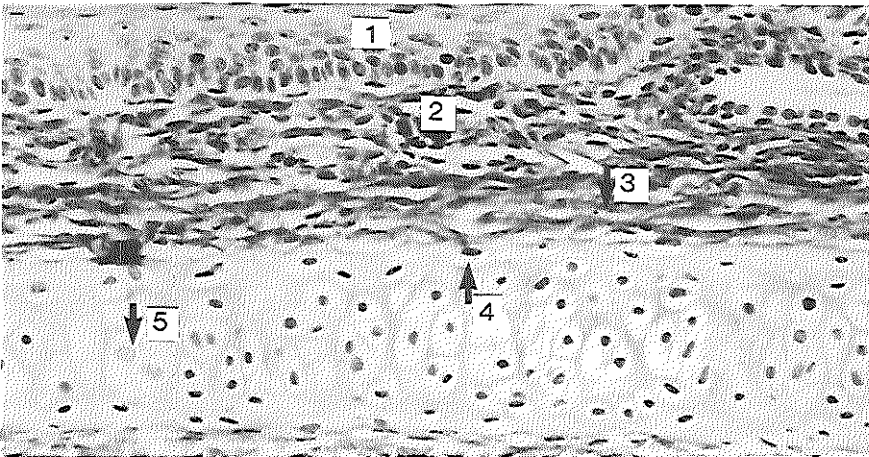
Behalve in het voorste dunne deel ( $50 \mu$ ) toont het kraakbeen overal dezelfde histologische kenmerken (fig. 5-5). De cellen aan de buitenzijde van het septale kraakbeen zijn klein, ovaal van vorm en met de lengte-as evenwijdig aan het oppervlak gelegen. De celhoven zijn goed af te grenzen van het perichondrium. Dieper in het kraakbeen worden de cellen groter en amandelvormig, waarbij zij nu met de lengte-as loodrecht op het oppervlak gericht liggen. Deze cellen met donkerkleurende kernen bevinden zich ieder binnen een eigen lacune die meestal goed af te grenzen is van de andere celhoven. De tussenstof kleurt tussen de cellen egaal aan.





*Figuur 5-6: Detail van het ventrale deel van een 4 weken oud septum uit de controle serie.*

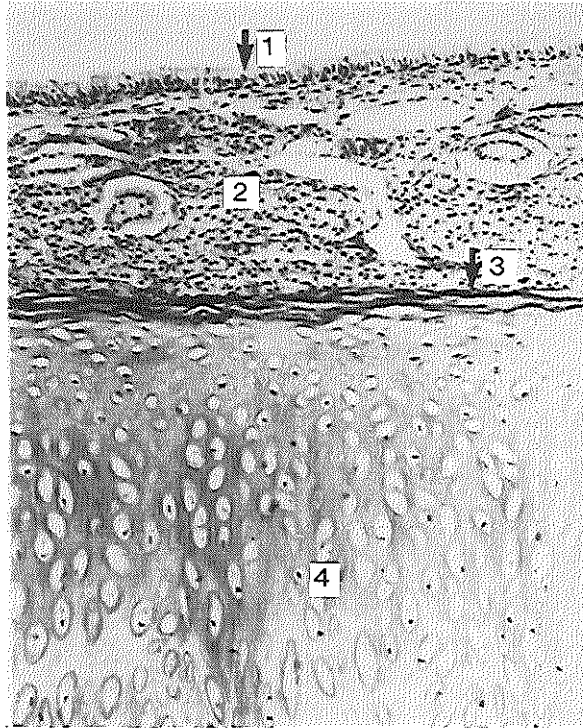
*1. Plaveiselcel epitheel, 2. subepitheliale laag welke niet goed af te grenzen is van het perichondrium (3), 4. immatuur kraakbeen. Vergroting 10x.*



*Figuur 5-7: Detail van het ventrale deel van een ander 4 weken oud septum uit de controle serie.*

*1. epitheel, 2. subepitheliale laag, 3. perichondrium, 4. septum met lacune zonder duidelijke afscheiding naar het perichondrium, 5. meerdere cellen binnen 1 lacune met grote heldere, centraal gelegen kernen. Vergroting 25x.*

In het meest ventraal gelegen dunne gedeelte (fig. 5-6, 5-7) is de celrijkdom groter. De cellen zijn ronddoerend van vorm en liggen in isogene groepen bij elkaar, soms met meerdere cellen per lacune. De celkernen zijn soms groot, rond, helder en centraal gelegen met goed te onderscheiden chromatinetekening, andere zijn kleiner en "gecondenseerd". Zeer spaarzaam wordt een mitose gevonden.



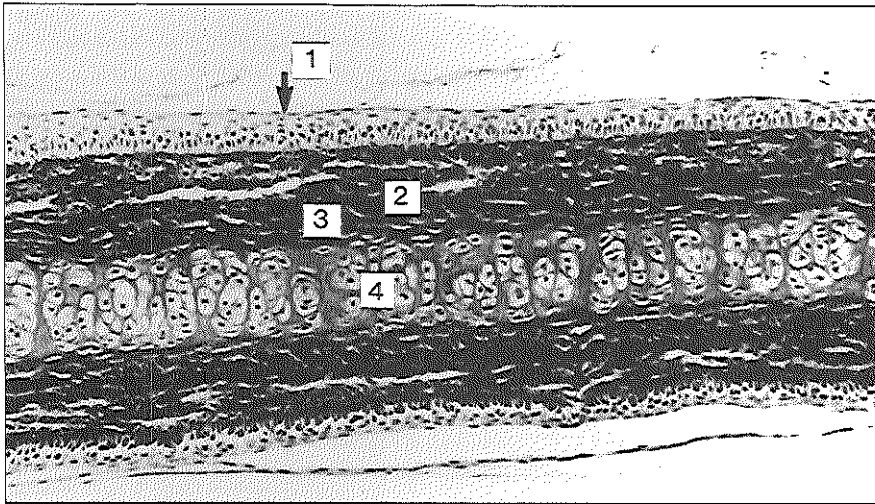
*Figuur 5-8: Detail van het dorsale deel van een 24 weken oud septum uit de controle serie.*

*1. trilhaarepitheel, 2. subepitheliale laag, 3. perichondrium, 4. uitgerijpt kraakbeen. Vergroting 10x.*

De celhoven aan de buitenrand van het kraakbeen staan geregeld open naar het perichondrium. De scheiding tussen perichondrium en kraakbeen is hier dus niet overal scherp aan te geven.

De cellen in dit voorste gedeelte zijn gemiddeld kleiner en liggen dicht bij elkaar, d.w.z. met minder tussenstof, dan in de rest van het septum.

Veranderingen in epitheel en subepitheliale laag worden na het jongste stadium niet meer waargenomen, gezien de bevindingen in de series 4, 6, 8, 12 en 24 weken. Histologische veranderingen in het gehele septale kraakbeen treden voornamelijk op tussen 4 en 12 weken na de geboorte. De cellen nemen geleidelijk in grootte toe, de kernen worden kleiner en komen meer excentrisch te liggen. Ook de verhouding cellen-tussenstof wijzigt zich; de hoeveelheid tussenstof neemt relatief toe waardoor de celdichtheid afneemt. De kleuring van de tussenstof wordt intensiever in een smalle zône rondom de lacunes (hof).



*Figuur 5-9: Detail van het ventrale deel van een 24 weken oud septum uit de controle serie.*

- 1. Plaveiselcelepitheel, 2. subepitheliale laag, 3. perichondrium, 4. uitgerijpt kraakbeen met zuilvormig gerangschikte celgroepen. Vergroting 10x.*

Op de leeftijd van 12 weken en in het volwassen stadium (24 weken, fig. 5-8, 5-9) is het perichondrium minder celrijk en overal, dus ook aan de ventrale zijde, duidelijk afgegrensd van het kraakbeen. De kraakbeencellen aan de buitenrand van het septum zijn nauwelijks veranderd in grootte en vorm en nog steeds met de lengte-as evenwijdig aan het oppervlak gerangschikt.

In het dikkere septumdeel (fig. 5-8) zijn de cellen van het kraakbeen groter en meer ovaal van vorm geworden waarbij zij nog immer loodrecht op de oppervlakkige laag staan. De kernen zijn gecondenseerd en hun positie is randstandig. De cellen liggen verder uit elkaar; de celdichtheid is minder geworden. Met uitzondering van een smalle randzone toont het kraakbeen een intensivering van de tussenstofkleuring rondom de lacunes. Het kraakbeen maakt een uitgerijpte (gedifferentieerde) indruk.

Aan de ventrale zijde (fig. 5-9) is de celrijkdom in het kraakbeen afgenomen. De cellen zijn in grootte toegenomen maar hebben de min of meer ronde vorm behouden en liggen in isogene groepen bij elkaar. Deze cel-clusters zijn zuilvormig georiënteerd loodrecht op het oppervlak van het septum. De kernen zijn gecondenseerd waarbij zij een meer excentrische ligging in de cel hebben gekregen. Ook hier heeft het kraakbeen nu een uitgerijpt aspect.

### 5.3 Samenvatting

Het kraakbeen van het neustussenschot van het konijn bezit een kenmerkende en constante drie-dimensionale architectuur met regionale verschillen in dikte en in histologische kenmerken. Opmerkelijk is dat dit bouwpatroon zich niet wijzigt tijdens de ontwikkeling van 4 weken tot in het volwassen stadium. Hoewel het septum tijdens deze periode zowel in lengte als in hoogte toeneemt blijft de absolute dikte onveranderd. De histologische differentiatie speelt zich voornamelijk af in de eerste 12 weken na de geboorte.

Het kraakbeen in het ventrale dunne deel is bij de 4 weken oude proefdieren zeer celrijk. De cellen liggen in isogene groepen bij elkaar, waarbij meerdere cellen per lacune worden gezien. Vele meestal kleinere celkernen zijn sterk gekleurd andere zijn groot en rond met een fijne chromatinetekening.

Tijdens de ontwikkeling van het septum krijgt het kraakbeen een uitgerijpt aspect met grotere cellen en afname van de celrijkdom.

Het kraakbeen in de overige dikkere delen is bij de 4 weken oude konijnen minder celrijk terwijl de cellen vrijwel alle in een aparte lacune liggen.

In het volgroeide proefdier demonstreert het gedifferentieerde kraakbeen grotere cellen, een toenemende verdichting van de tussenstof rondom de cellen en afname van de celdichtheid. In ditzelfde materiaal zijn deze waarnemingen bevestigd via een kwantitatieve bepaling door Tonneyk-Müller (1984).

Op de betekenis van het verschil in histologische bouw tussen het ventrale dunne deel en de rest van het septum enerzijds en de veranderingen in het verloop van de ontwikkeling anderszijds zal in de slotdiscussie verder worden ingegaan.

## HOOFDSTUK 6

### OPLICHTEN VAN HET MUCOPERICHONDRIUM AAN ÉÉN EN AAN BEIDE ZIJDEN

(serie 1 en serie 2).

#### 6.1 Inleiding

Alle ingrepen aan het septum nasi bij de mens worden submuceus uitgevoerd d.w.z. om het kraakbeen te kunnen bereiken wordt het mucoperichondrium opgelicht (=ondertunneling).

Deze handeling, indien éénzijdig toegepast bij volwassen konijnen, veroorzaakt volgens Eitschberger (1980a) lokale beschadigingen van het septale kraakbeen leidend tot een scheefstand.

In dit onderzoek wordt eveneens het mucoperichondrium getunneld om ingrepen aan het kraakbeen te kunnen verrichten (par. 4.3.2). In serie 1 en 2 worden de effecten van het oplichten aan één of aan twee zijden histologisch bestudeerd.

#### 6.2 Resultaten

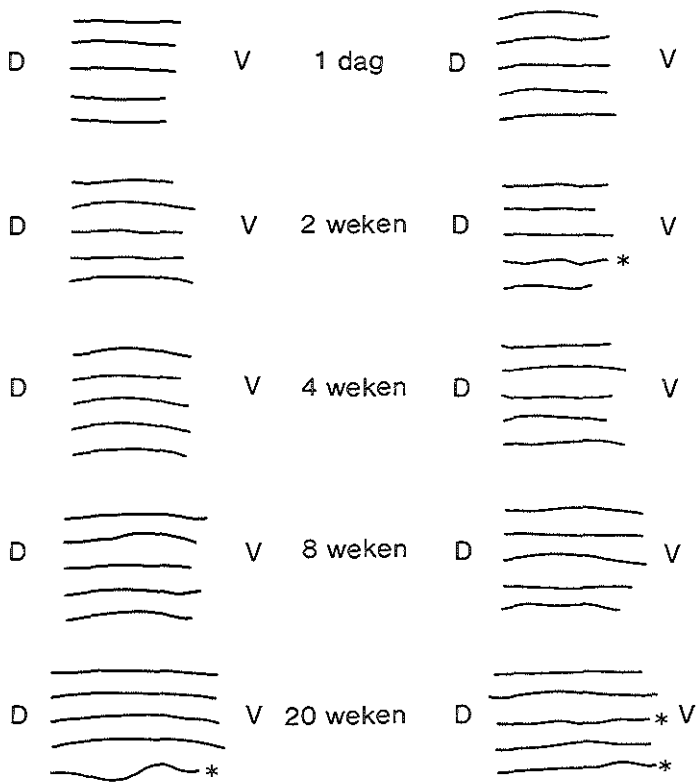
##### 6.2.1 Schedels

Tot vier weken na de operatie worden aan de schedels (50) van beide series geen afwijkingen waargenomen, behalve in elke serie éénmaal een zeer geringe deviatie van de bovenkaak naar links.

In de oudste groep (acht en twintig weken postoperatief) laten in serie 1 (enkelzijdig oplichten) 3 van de 10 schedels een zeer geringe deviatie van de bovenkaak naar links zien. In de andere serie vertonen 4 schedels een zeer geringe deviatie van de bovenkaak (3 maal naar links en 1 maal naar rechts).

##### 6.2.2 Morfologie van het neustussenschot

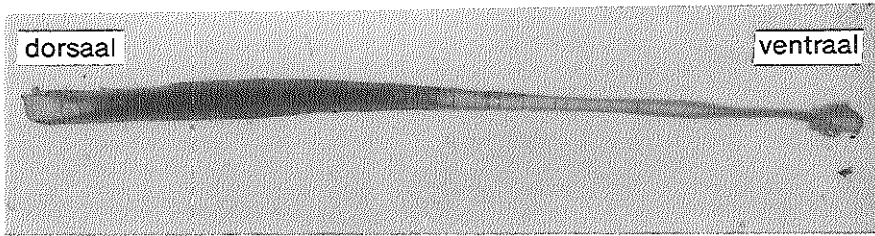
Bij de operatie werden na het opklappen van het linker os nasale beide cartilages laterales over ongeveer 2 cm losgesneden van het septum. Na deze handelingen bochtte het septum in geringe mate uit in de linker neusholte. Het oplichten van het perichondrium (één- of tweezijdig) veranderde niets meer aan de stand van het septum.



*Figuur 6-1: Schematische weergave van een dorso-ventrale coupe (halverwege de hoogte) van de septa uit serie 1 (éénzijdig oplichten van het perichondrium) en serie 2 (tweezijdig oplichten). De septa gemerkt met \* tonen een lichte uitbochting op de overgang naar het ventrale dunnere deel.*

In beide series toont het kraakbenige neustussenschot na één week nog steeds een zeer geringe uitbochting naar de linkerzijde bij 50% van de specimina. Tijdens de ontwikkeling neemt deze deviatie in het algemeen niet toe en blijft in ongeveer de helft van de septa waarneembaar (fig. 6-1, 6-2). Er wordt ook op volwassen leeftijd geen duidelijk verschil gevonden tussen beide series.

Bij 1 septum uit serie 1 en 3 septa uit serie 2 wordt een lichte uitbochting gezien die specifiek gelocaliseerd is op de overgang van het anterior dunnere deel en het veel dichtere middendeel van het septum (fig. 6-1).



*Figuur 6-2: Ventro-dorsale coupe door een septum van 12 weken uit serie 1. Er is slechts een geringe deviatie naar de linkerzijde aanwezig.*

### 6.2.3 Microscopie van het neustussenschot

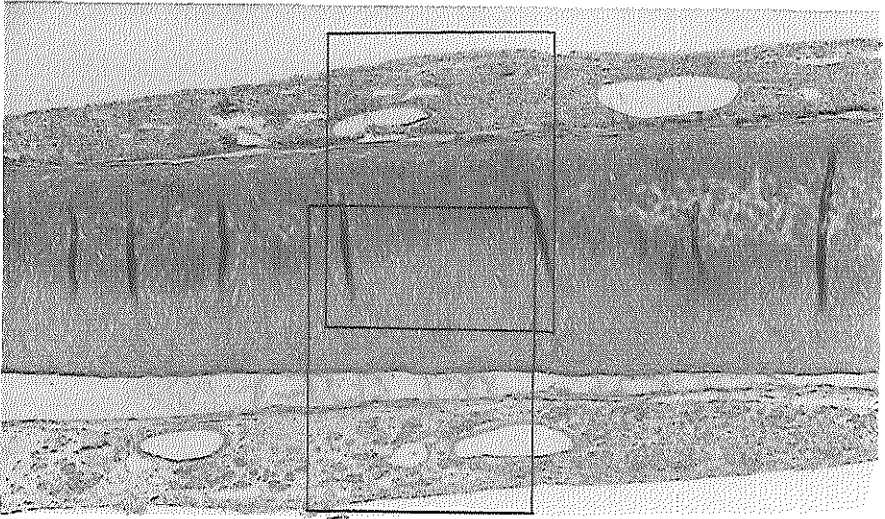
De splijting tussen mucoperichondrium en septum vindt altijd plaats in dezelfde laag, met dien verstande dat er in alle gevallen wel enkele perichondriale vezels achterblijven op het kraakbeen over de gehele lengte van het septum (fig. 6-3). Eén dag na de ingreep (fig. 6-3, 6-5) bevinden zich in de ruimte tussen het opgelichte slijmvlies en het kraakbeen (bekleed met de binnenste perichondriale vezels) bloedresten en ontstekingsexsudaat. Het perichondrium is evenals de subepitheliale laag verdikt door ontstekingsoedeem.

Het kraakbeen toont na één tot drie dagen aan de zijde van het opgelichte mucoperichondrium een smalle zone met reactieve kenmerken (fig. 6-5, 6-6). De cellen zijn groter en ronder van vorm geworden, de kernen die meer centraal in de cel liggen, zijn opgezwollen en bevatten een duidelijke chromatinetekening. Er worden geregeld meerdere cellen per lacune waargenomen (fig. 6-6).

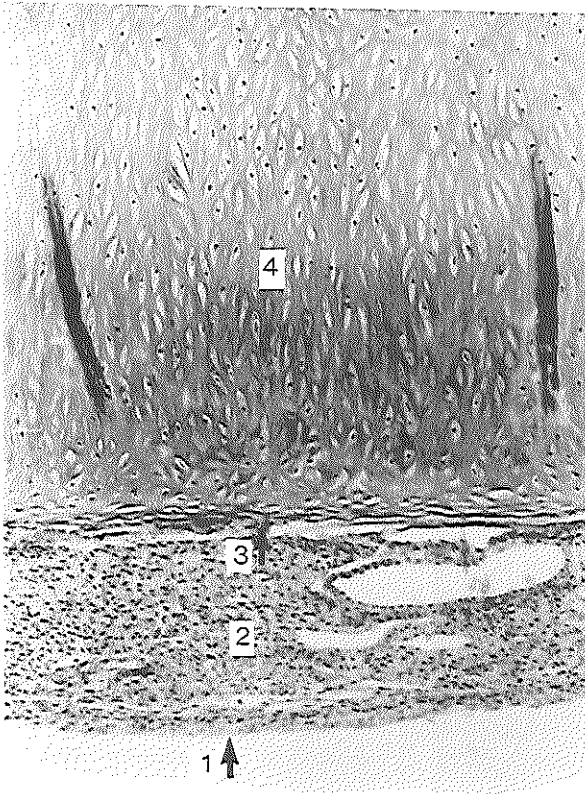
Na één week is het perichondrium bijna overal weer tot normale proporties teruggekeerd en de binnenste en buitenste laag liggen opnieuw tegen elkaar (fig. 6-7). Ook het oedeem van de subepitheliale laag is nu verdwenen. In de randzone van het kraakbeen worden geen reactieve kenmerken meer aangetroffen, alleen de celdichtheid is nog iets groter dan aan de niet opgelichte zijde.

Twee weken postoperatief is er noch aan het kraakbeen noch aan het mucoperichondrium te zien aan welke zijde het slijmvlies was opgelicht. Ook in de oudere stadia worden geen veranderingen meer gezien tussen de geopereerde en intact gelaten zijde.

Het kraakbeen en het mucoperichondrium gedragen zich na het oplichten van het slijmvlies aan twee zijden (serie 2) op dezelfde wijze als hierboven beschreven voor één zijde.

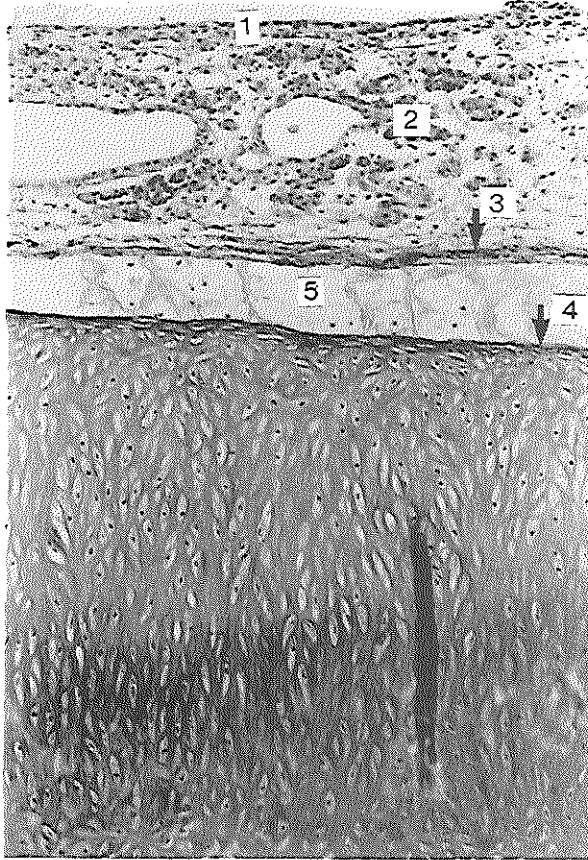


*Figuur 6-3*



*Figuur 6-4*



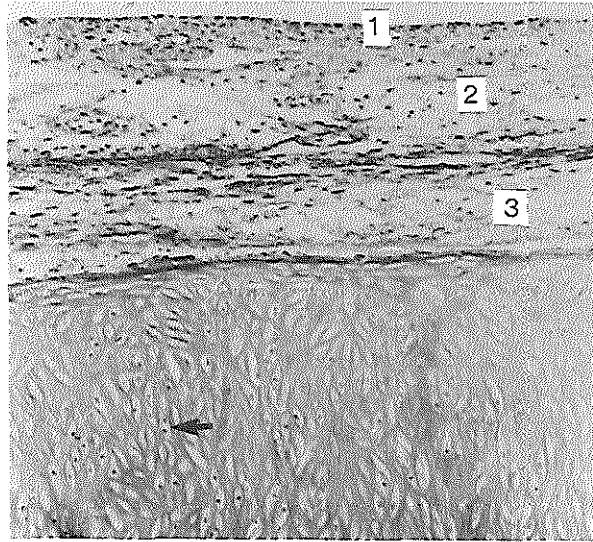


Figuur 6-5

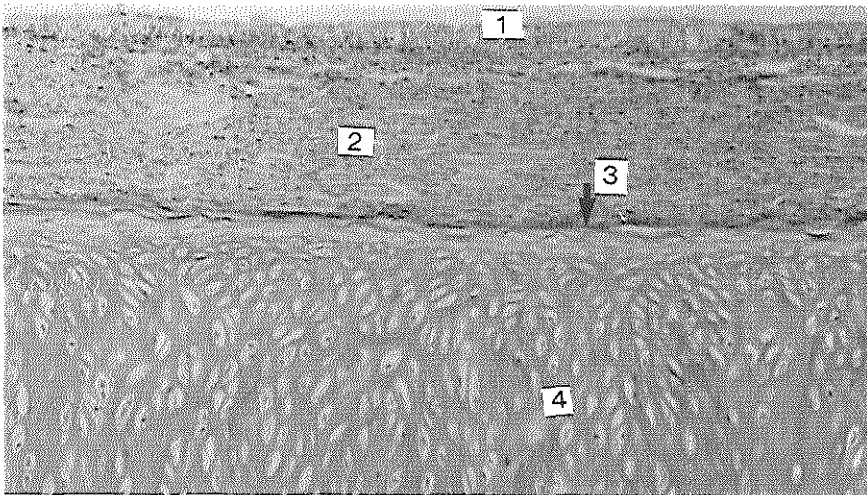
Figuur 6-3: Eén dag na het oplichten van het perichondrium aan de linkerkzijde. De aangegeven details (kaders) zijn weergegeven in de fig. 6-4 en 6-5. Serie 1, vergroting 4x.

Figuur 6-4: Detail van fig. 6-3. Aan de niet opgelichte zijde tonen epitheel (1), subepitheliale laag (2), perichondrium (3) en kraakbeen (4) een normaal aspect. Vergroting 10x

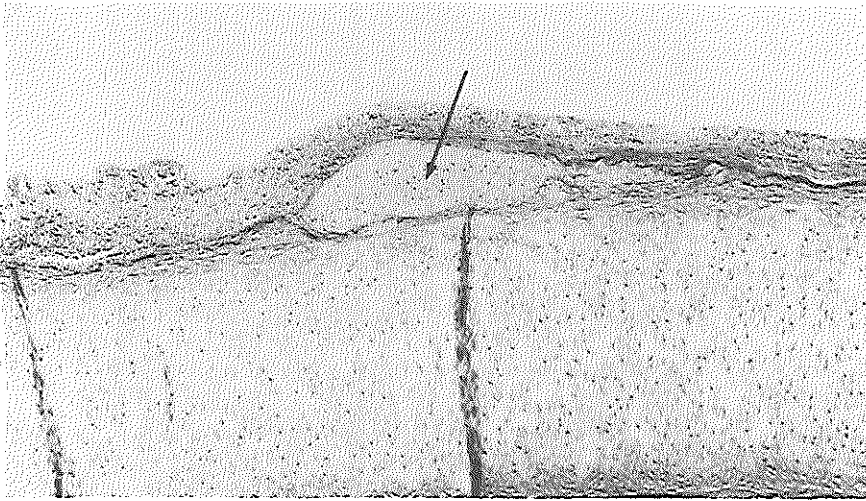
Figuur 6-5: Detail van fig. 6-3. Het epitheel (1) toont geen afwijkingen. Het perichondrium (3) is evenals de subepitheliale laag (2) verdikt door oedeem. De resectieruimte (5) is deels gevuld met ontstekingsexsudaat. Op het kraakbeen zijn enkele vezels van het perichondrium (4) achter gebleven. Vergroting 10x.



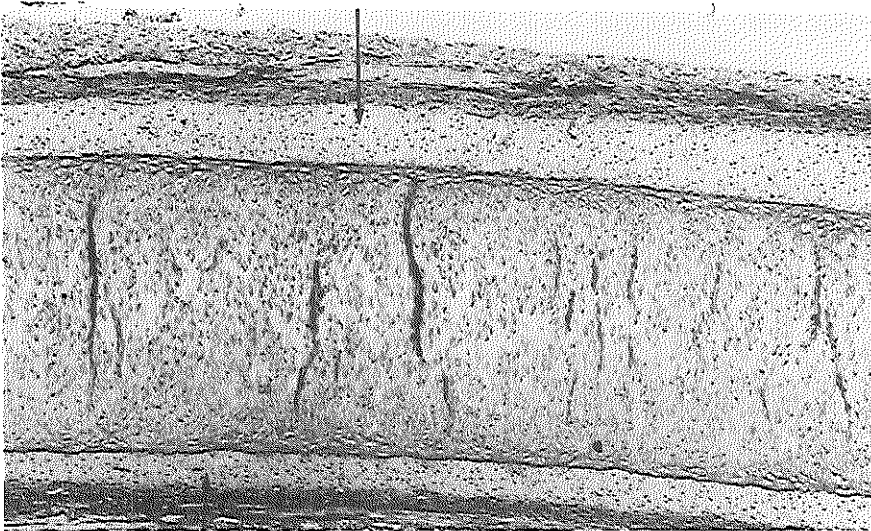
*Figuur 6-6: Drie dagen postoperatief is het epitheel (1) normaal en de subepitheliale laag (2) licht gezwollen. Het perichondrium is (3) nog immer verdikt door oedeem. De kraakbeencellen in de randzône zijn vergroot. De kernen zijn opgezwollen en er komen meerdere cellen per lacune voor (pijl). Serie 1, vergroting 10x.*



*Figuur 6-7: Eén week na de operatie tonen epitheel (1), perichondrium (3), subepitheliale laag (2) en kraakbeen (4) het aspect van voor de ingreep. Serie 1, vergroting 10x.*

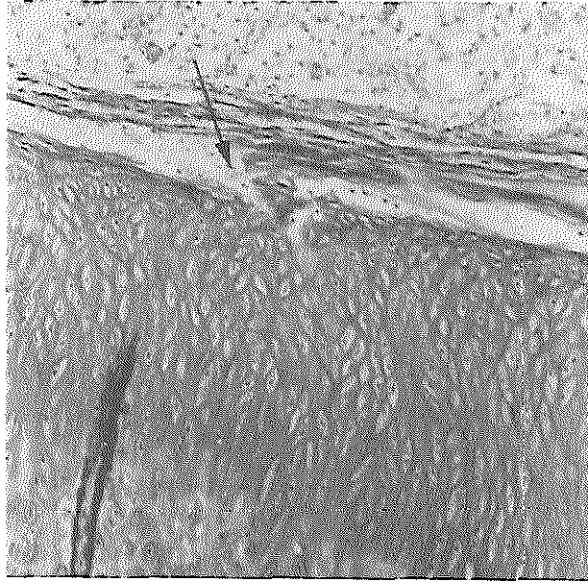


*Figuur 6-8: Kraakbeennieuwvorming (pijl) in het slijtingsvlak tussen perichondrium en septum. Serie 1, 8 weken postoperatief, vergroting 4x.*



*Figuur 6-9: Kraakbeennieuwvorming (pijl) beiderzijds in het slijtingsvlak tussen perichondrium en septum. Serie 2, 8 weken postoperatief, vergroting 4x.*

Als uitzondering heeft zich in beide series bij 2 konijnen in het slijtingsvlak tussen perichondrium en kraakbeen, over een klein traject, een dunne plaat nieuw kraakbeen gevormd (fig. 6-8, 6-9).



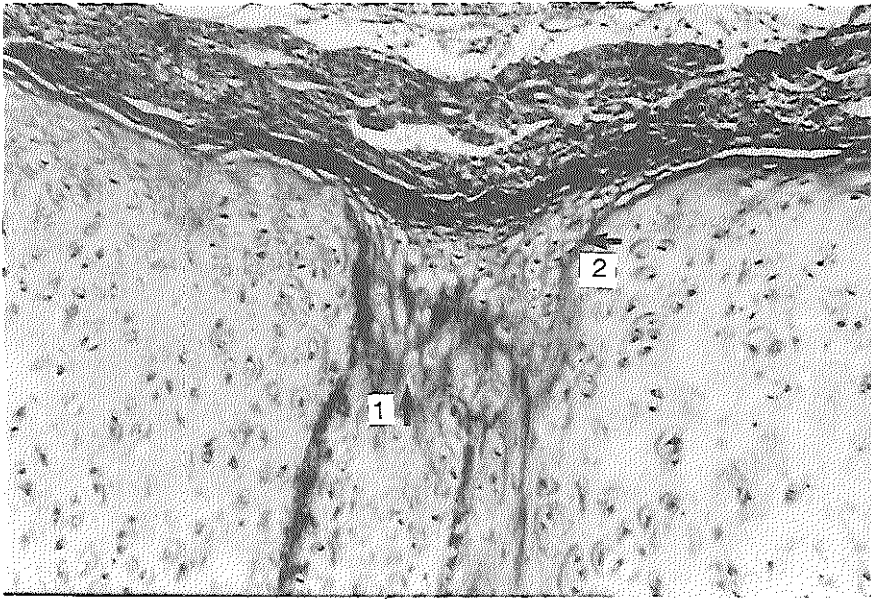
*Figuur 6-10: Beschadiging van de rand van het kraakbeen ontstaan tijdens het tunnelen van het mucoperichondrium (pijl). Serie 1, 3 dagen postoperatief, vergroting 10x.*

Bij het tunnelen van het perichondrium kan een beschadiging ontstaan van de rand van het kraakbeen (fig. 6-10). Een dergelijke laesie blijkt in een ouder septum deels opgevuld met resten necrotisch materiaal, geregenereerd kraakbeen en bindweefsel gevormd van het perichondrium uit (fig. 6-11).

Bij de 4 septa waarbij een s-vormige deviatie op de overgang naar het voorste dünnere deel werd waargenomen (par. 6.2.2), worden bij histologisch onderzoek in de desbetreffende gebieden uitgebreide beschadigingen van de randen waargenomen. Het lijkt er op dat het kraakbeen hier bij de operatie meer beschadigd is. De reactie van het kraakbeen op een trauma komt in hoofdstuk 8 aan de orde.

#### 6.2.4 Samenvatting

Het verbreken van de verbinding van het septale kraakbeen met het cartilago lateralis beiderzijds leidt tot een geringe uitbochtig van het septum naar de linkerzijde, welke bij ongeveer de helft van de specimina tot op volwassen leeftijd blijft bestaan. Het oplichten van het slijmvlies aan één of aan twee zijden heeft geen invloed op het toenemen van deze afwijkingen.



*Figuur 6-11: Randbeschadiging twintig weken postoperatief. 1. resten necrotisch materiaal, 2. nieuwvorming van kraakbeen van het perichondrium uit. Serie 1, vergroting 10x.*

Indien een deviatie op de overgang naar het voorste dünnere septumdeel bestaat (4 maal), wordt bij histologisch onderzoek beschadiging van de rand van het kraakbeen aangetroffen.

Bij het oplichten van het mucoperichondrium van het septum blijkt het splijtingsvlak zich intraperichondriaal te bevinden. Het kraakbeen blijft bekleed met een dunne laag vezels. Zowel het perichondrium als de subepitheliale laag zijn in de eerste week postoperatief verdikt door ontstekingsoedeem. In het kraakbeen laten de cellen in een smalle randzöne een kortdurende reactie zien.

Na één week is zowel het oedeem van het mucoperichondrium als het actieve aspect van de kraakbeencellen weer verdwenen en toont het septum zijn normale histologische ontwikkelingsfase.

Een enkele maal (4) wordt in de ruimte tussen beide delen van het perichondrium, dus net naast het septum, een smalle strook nieuw kraakbeen gevormd van het perichondrium uit. Op deze nieuwvorming wordt in paragraaf 8.2.2 verder ingegaan.

Het één of tweezijdig oplichten van het perichondrium lijkt niet tot een verandering in het differentiatie-patroon van het kraakbenige neustussenschot te leiden.



# HOOFDSTUK 7

## MORFOLOGIE

(serie 3,4,5 en 6)

### 7.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de macroscopische veranderingen van de schedel en het neustussenschot beschreven, die tot ontwikkeling komen na diverse ingrepen bij 4 weken oude konijnen.

Om na het beëindigen van het experiment het septale kraakbeen te kunnen bereiken en vrij te prepareren was het noodzakelijk het os nasale aan beide zijden te verwijderen. Hierdoor is het niet mogelijk een betrouwbare uitspraak te doen over de groei(achterstand) van de neus.

Bij de beschrijving van de resultaten zijn de schedels in drie postoperatieve leeftijds-groepen samengevoegd; 0-1 week (15 schedels), 2-4 weken (10 schedels), 8-20 weken (10 schedels). Metingen aan de schedels zijn niet verricht omdat de aantallen per leeftijd te klein zijn voor een verantwoorde statistische bewerking.

Uitgaande van coupes door het kraakbenige neustussenschot zijn drie-dimensionale modellen gemaakt (par. 4.4.4). Het bleek een goede manier om verschillende fenomenen in beeld te brengen zoals de drie-dimensionale architectuur van het septale kraakbeen, de grootte van het defect, de ontwikkeling van de aansluiting over de totale hoogte van de resectierand en de vorming van deviaties.

Tijdens de operaties werden een aantal waarnemingen gedaan die afzonderlijk vermeld worden.

### 7.2 Waarnemingen tijdens de operatie

Na het opklappen van het linker os nasale en het beiderzijds paramediaan over het grootste deel van de lengte klieven van het cartilago lateralis bocht het neustussenschot direct uit in het linker cavum nasi. Ook nadat het bekleedende mucoperichondrium over een traject van ongeveer 2 cm aan beide zijden is losgemaakt van het septale kraakbeen blijft de uitbochtiging bestaan (par. 6.2.2). Deze verdwijnt direct na het maken van een verticale incisie over de totale hoogte van het septum. De septumdelen overlappen elkaar dan onmiddellijk over een afstand van ongeveer 1 tot 2 mm.

Na de resectie van deze 1 tot 2 mm smalle strook kraakbeen (serie 3) staan de resectieranden weer spanningsloos tegen elkaar aan.

Als een 1 cm lange strook kraakbeen wordt verwijderd (serie 4) neemt de voor-achterwaartse afmeting van het defect direct af tot ongeveer 8 mm.

Bij resectie en directe terugplaatsing van een 1 cm lange strook kraakbeen (serie 5) past dit implantaat niet meer en moet ongeveer 2 mm ingekort worden. Ook in het laatste experiment, waarbij het implantaat wordt geplet, kan het kraakbeen slechts na eerst op maat gesneden te zijn weer geïmplantéerd worden (serie 6).

### 7.3 Resultaten

#### 7.3.1 Submuceuze resectie van 1-2 mm kraakbeen (serie 3)

##### 7.3.1.1 Schedel

De schedels, zonder de inmiddels verwijderde ossa nasalia, tonen tot één week na de operatie geen afwijkingen bij vergelijking met even oude controledieren. Twee tot vier weken postoperatief wordt bij 4 van de 10 schedels een geringe deviatie van de bovenkaak waargenomen. Driemaal is deze naar links en éénmaal naar rechts gericht.

In de oudste dieren (acht-twintig weken postoperatief) devieert de bovenkaak in 8 van de 10 gevallen. Deze lichte afwijking gaat bij voorkeur naar links en slechts éénmaal in zeer geringe mate naar rechts.

Verkorting van de bovenkaak of een malocclusie van de snijtanden komt in deze serie niet voor.

##### 7.3.1.2 Neustussenschot

Dezelfde drie-dimensionale architectuur, zoals beschreven voor de ongeopereerde controledieren (hoofdstuk 5) wordt bij alle septa teruggevonden. Van één dag postoperatief tot aan het volwassen stadium wordt aan de ventrale zijde een dunne zone (50  $\mu$ ) waargenomen die in craniale, caudale en dorsale richting overgaat in een dikker gebied (tot 850  $\mu$ ) (fig. 7-1).

Naast deze onveranderde karakteristieke opbouw is ook de absolute dikte in de verschillende gebieden van het septum identiek aan die van de controledieren.

Eén dag postoperatief is het kraakbenig neustussenschot recht; de kraakbeendelen staan in elkaars verlengde met slechts een geringe ruimte tussen de randen. Na één week staan de randen nog tegen elkaar aan of zijn net naast elkaar gegleden. Twee tot vier weken na de operatie zijn in de helft van de gevallen de kraakbeenranden naast elkaar gelegen zodat zich een beginnende septumduplicatuur heeft gevormd (fig.7-2). Met het toenemen van de leeftijd overlappen de septumranden elkaar steeds meer, zodat de duplicaturen groter worden. Meestal ontstaat er dan ook een kromming van de zijdelings tegen elkaar aan gelegen septumdelen naar lateraal.



Indien de resectie randen tegen elkaar aan zijn blijven liggen, ontstaat na ongeveer twee tot vier weken een knik (angulatie) naar links of naar rechts ter plaatse van de aansluiting, resulterend in een septumdeviatie. In de oudste stadia is deze slechts in geringe mate toegenomen (fig. 7-2).

In beide situaties, zowel met tegen elkaar aanliggende als naast elkaar gelegen stompen, zijn de afwijkingen caudaal, waar het septum in de vomergroeve is gevat, geringer dan aan de craniale zijde. De lengte van het kraakbenige neustussenschot gelegen voor de resectieplaats (oorspronkelijk 13-16 mm) varieert bij de volwassen dieren van 18-25 mm. Over de lengte van het dorsaal gelegen septumdeel kan geen betrouwbare uitspraak gedaan worden (par. 4.4.1).

### 7.3.2 Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen (serie 4)

#### 7.3.2.1 Schedel

Tot één week na de ingreep worden geen afwijkingen aan de schedels gezien in vergelijking met de schedels van even oude controledieren. Reeds twee tot vier weken later tonen 8 van de 10 schedels al een geringe verkorting van de bovenkaak. Bovendien valt een lichte deviatie van de bovenkaak naar links te bespeuren (4 dieren).

In de ontwikkeling blijft de uitgroei van de bovenkaak steeds meer achter, hetgeen resulteert in een duidelijke verkorting bij 8 schedels in de oudste groep (acht-twintig weken postoperatief). De deviatie naar links wordt bij 5 dieren aangetroffen (3 gering, 2 duidelijk).

Bij 3 schedels bestaat een omgekeerde frontbeet van de snijtanden van de boven- en onderkaak. Twee van deze schedels behoren tot dieren die vier weken na de operatie werden opgeofferd.

#### 7.3.2.2 Neustussenschot

De voor-achterwaartse afmeting van het defect, dat tijdens de operatie kleiner was geworden (van  $\pm 10$  tot  $\pm 8$  mm) verandert niet in de daaropvolgende periode van twee weken. Het kraakbenige neustussenschot blijft recht staan. De plaats van de resectie is duidelijk terug te vinden. De voorste resectierand verloopt juist achter het dunste gedeelte van het septum en de achterste rand door het dikkere dorsale deel (fig. 7-3).

Eén week na de operatie wordt voor het eerst kraakbeennieuwvorming in het defect waargenomen. Na twee weken is dit in elk specimen aanwezig. Deze nieuwvorming van kraakbeen speelt zich voornamelijk basaal en halverwege de hoogte in het defect af. Bij 4 van de 5 proefdieren is op deze wijze een nieuwe, maar slechts partiële verbinding ontstaan tussen beide resectieranden (fig. 7-3, 7-4).

In een dergelijke ventro-dorsale kraakbeenbrug hebben zich in de volgende periode (vier tot acht weken postoperatief) deviaties ontwikkeld. Deze afwijkingen zijn voornamelijk gelocaliseerd halverwege de hoogte van het septum en in veel mindere mate basaal in de vomergroeve (fig. 7-4). De dikte van het nieuwgevormde kraakbeen onder in het septum is groter dan aan de craniale zijde.

Tijdens de verdere groei (acht tot twintig weken) blijft de voor-achterwaartse afmeting van het defect aan de basale zijde ongeveer even groot (6-8 mm), terwijl meer naar boven deze afmeting afneemt (2-3 mm). De deviaties nemen vooral aan de craniale zijde nog verder toe, waarbij de snijranden van het voorste en achterste septumdeel in geringe mate naar lateraal kunnen uitwijken.

Het voorste oorspronkelijke septumdeel is tijdens de bestudeerde periode in lengte toegenomen (van 10-12 mm naar 15-17 mm).

Het drie-dimensionale bouwpatroon van het kraakbeen, zoals beschreven bij de controledieren, wordt altijd in de ventraal en dorsaal van het defect gelegen delen van het septum teruggevonden (fig. 7-3). Ook de absolute dikte van de verschillende gebieden is niet veranderd. Het geregenereerde kraakbeen toont geen kenmerkend diktepatroon zoals bij controledieren op deze plaats wordt aangetroffen.

### **7.3.3 Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen gevolgd door directe terugplaatsing (serie 5).**

#### **7.3.3.1 Schedel**

Tot vier weken na de operatie worden slechts geringe afwijkingen aangetroffen, met name een lichte deviatie van de bovenkaak naar links bij 4 schedels. Echter acht tot twintig weken postoperatief tonen 5 schedels een deviatie van de bovenkaak naar links (2 gering, 3 duidelijk), terwijl 3 schedels een deviatie naar rechts laten zien (1 gering, 2 duidelijk).

In deze oudste groep is de bovenkaak bovendien tweemaal gering verkort (acht weken) en tweemaal (twintig weken) duidelijk verkort. In de laatste gevallen gaat dit gepaard met een omgekeerde frontbeet.

#### **7.3.3.2 Neustussenschot**

Het kraakbenige implantaat heeft tot één week na de operatie bij alle (15) proefdieren zijn positie behouden. De randen van het implantaat en het septum staan of tegen elkaar aan of zijn al even naast elkaar gegleden. Aan de voorzijde van het septum, waar het kraakbeen veel dunner is, komt dit laatste veel vaker voor (11 maal) dan aan de dikkere dorsale zijde (1 maal).

Aan de onderkant van het septum, tussen de vomervleugels, liggen de randen van het implantaat en het septum bijna altijd tegen elkaar aan. Slechts 4 maal blijkt aan de voorzijde een beginnende verdubbeling opgetreden.

Twee tot vier weken na de operatie hebben zich voor het eerst deviaties van het septum ontwikkeld (fig. 7-6). Het ontstaan van een deviatie hangt duidelijk samen met de situatie ter plaatse van de randaansluiting. Bij een end-to-end "anastomose" ontstaat een angulatie, terwijl in het geval van twee naast elkaar gegleden uiteinden een kraakbeen-duplicatuur is opgetreden. In beide situaties wijken de niet-geïmplanteerde septumdelen naar lateraal af.

In de oudere specimina (acht tot twintig weken) is de voor-achterwaartse afmeting van de implantaten (oorspronkelijk 7-9 mm) groter geworden (12-15 mm). De afstand tussen de resectieranden varieert op volwassen leeftijd tussen 11 en 14 mm en verschilt niet tussen het craniale en het caudale niveau. Het ventraal in situ gebleven septumdeel is in de bestudeerde periode in lengte toegenomen (van 8-10 mm naar 12-15 mm). Tegelijk met de uitgroei van septumdelen en implantaat verergeren de deviaties (fig. 7-6), waarbij de resectieranden steeds verder lateraal-waarts uitbuigen. Ook in deze serie zijn de deviaties aan de caudale zijde minder geprononceerd.

Het kenmerkende bouwpatroon van het kraakbenige neustussenschot is in alle gevallen goed terug te vinden tot op volwassen leeftijd en loopt tevens door in het implantaat (fig. 7-5). De absolute dikte van het implantaat is gelijk aan het overeenkomstige stuk bij controledieren.

### **7.3.4 Submucoze resectie van 1 cm kraakbeen gevolgd door directe terugplaatsing in geplette vorm (serie 6).**

#### **7.3.4.1 Schedel**

In de periode van twee tot vier weken na de operatie blijkt een geringe deviatie van de bovenkaak naar links in 6 van de 10 schedels te zijn ontstaan. Deze deviatie is bij de oudere schedels (acht en twintig weken) 9 maal aanwezig en consequent naar de linker zijde gericht.

In de groep van de oudste proefdieren, acht tot twintig weken postoperatief, wordt bij 3 van de 10 schedels een verkorting van de bovenkaak gevonden. Deze tonen alle een omgekeerde frontbeet.

#### **7.3.4.2 Neustussenschot**

Het geplette en op maat gesneden kraakbenige implantaat is na één week op zijn oorspronkelijke plaats gebleven. De uiteinden zijn hoogstens een enkele maal net naast het septum gegleden.

Eén week later is de ventro-dorsale afmeting van het defect, zowel aan de caudale als aan de craniale zijde nog onveranderd (7-8 mm). Binnen het implantaat zijn reeds bij alle specimina deviaties ontstaan (fig. 7-8).

Vier weken postoperatief zijn deze afwijkingen duidelijk toegenomen in ernst. De afstand tussen de resectieranden is ongeveer gelijk gebleven, zowel craniaal als caudaal.

Tijdens de verdere ontwikkeling (acht tot twintig weken) nemen de deviaties binnen het implantaat toe; de resectieranden wijken nauwelijks lateraalwaarts af. Deze deviaties zijn duidelijk minder aan de onderkant van het septum ter hoogte van het vomer. De voor-achterwaartse afmeting van het defect (oorspronkelijk 7-8 mm) is inmiddels in grootte toegenomen, zowel aan de craniale als aan de caudale zijde (9-12 mm). De lengtetoeename van het implantaat is door de gekronkelde vorm niet goed te meten. De lengte van het ventrale septumdeel is toegenomen van 8-10 mm naar 12-14 mm.

Het drie dimensionale bouwpatroon van het kraakbeen blijft ook in deze serie ongewijzigd in de op hun plaats gebleven septumdelen (fig. 7-7). Dit bouwpatroon is echter niet terug te vinden in het implantaat waarvan de dikte wisselt tussen 250 en meer dan 850  $\mu$ .

Bij 4 specimina uit de groep van acht weken blijkt het implantaat bij histologisch onderzoek (hoofdstuk 9) minder geplet te zijn dan de overigen uit deze serie. Deze implantaten hebben hun plaatvorm min of meer behouden en gedragen zich meer als de niet geplette implantaten uit de eerder beschreven serie 5.

#### 7.4 Samenvatting

Een verticale incisie door het kraakbenige septum (na het partieel losmaken van beide laterale kraakbeentjes en het oplichten van het mucoperichondrium) heeft tot gevolg dat de randen ongeveer 1 à 2 mm langs elkaar heenglijden. Na resectie van deze 1 à 2 mm smalle strook kraakbeen staan de snijranden weer spanningsloos tegen elkaar aan.

Tijdens de ontwikkeling ontstaat bij ongeveer de helft van de specimina een knik (angulatie) ter plaatse van de snede; de aansluitende delen van het septum deviëren hier steeds meer naar lateraal. In de andere gevallen glijden de randen langs elkaar heen, groeien verder uit en vormen op volwassen leeftijd een septumduplicatuur met een geringe deviatie van de aansluitende septumdelen. De eerste zichtbare deviaties treden op in de periode van twee tot vier weken na de operatie.

Na resectie van een 1 cm lang stuk kraakbeen vermindert de voor-achterwaartse afmeting van het defect eveneens en wel tot ongeveer 8 mm. Eén week na de operatie wordt de eerste nieuwvorming van kraakbeen in het defect waargenomen.

Aan de caudale zijde, tussen de vomervleugels, is na enkele weken een dikke, stevige plaat kraakbeen ontstaan die voor een stabiele voor-achterwaartse continuïteit zorgt over de lengte van het defect. Tijdens de groei blijft het septum aan deze onderrand min of meer recht en de afmeting van het defect verandert niet ( $\pm 7$  mm). Meer naar de craniale zijde van het septum is een veel dunnere en minder stevige plaat kraakbeen ontstaan. Gedurende de ontwikkeling wordt het defect hier smaller (tot  $\pm 3$  mm) en ontstaan ter plaatse deviaties.

Terugplaatsing van een implantaat, in een submucous defect van oorspronkelijk 10 mm, moet altijd voorafgegaan worden door een inkorting met ongeveer 2 mm, om een goede aansluiting aan de resectieranden te verkrijgen. Na één week is de randaansluiting aan de voorzijde (dun kraakbeen) meestal "side-to-side" en aan de achterzijde (dik kraakbeen) meestal "end-to-end".

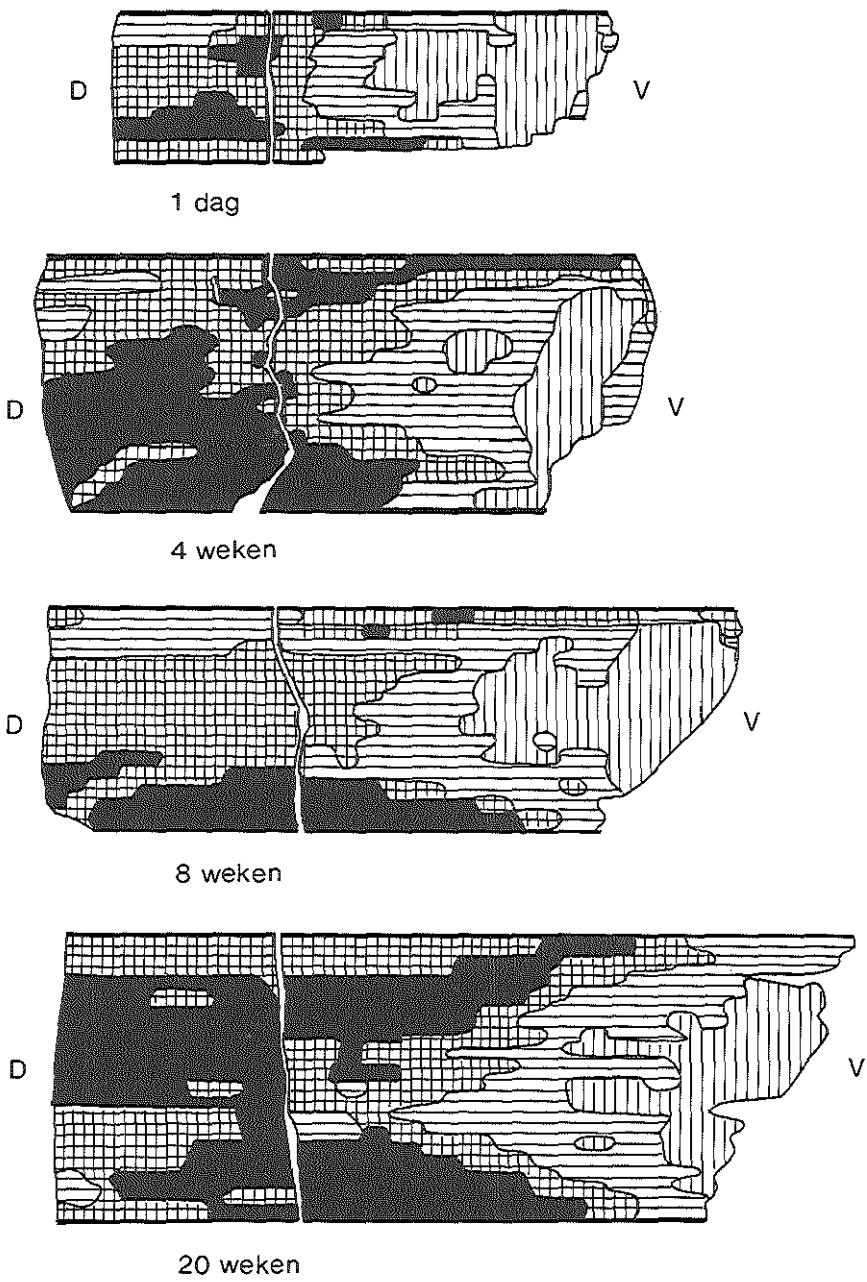
Tussen twee en vier weken na de operatie treden de eerste deviaties op, gekenmerkt door een angulatie ter plaatse van de end-to-end aansluiting en een duplicatuur ter plaatse van de side-to-side verbinding. Tijdens de ontwikkeling neemt de mate van deviatie toe. Het implantaat is in de bestudeerde periode langer geworden (tot maximaal 15 mm) en de voor-achterwaartse afmeting van van het oorspronkelijke defect is zowel aan de caudale zijde als aan de craniale zijde toegenomen tot ongeveer 12 mm.

Bij reïmplantatie van geplet kraakbeen ontstaan al na ongeveer twee weken de eerste deviaties, vooral gelocaliseerd binnen het implantaat. Deze afwijkingen nemen snel in omvang toe en leiden in de oudste stadia tot "harmonica" vormige deviaties, terwijl de septumdelen niet of nauwelijks naar lateraal afwijken. De aansluiting van de randen is meestal "end-to-end" gebleven. De ventro-caudale afmeting van het eerder gemaakte defect neemt tijdens de bestudeerde periode in grootte toe tot ongeveer 10 mm.

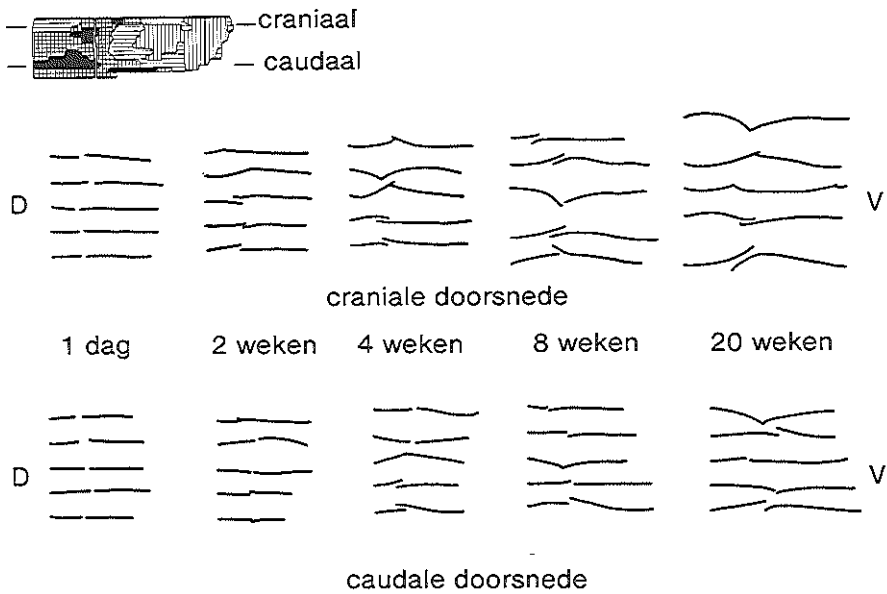
In alle experimenten wordt een toename in lengte gevonden (met ongeveer 50%) van het originele septumdeel gelegen ventraal voor de resectieplaats. Door de manier van verwijderen van het septum na het beëindigen van de experimenten kan geen uitspraak over het dorsaal gelegen septumdeel worden gedaan (par. 4.4.3).

In alle waarnemingen blijken de deviaties aan de basale zijde van het septum minder uitgesproken dan aan de craniale zijde.

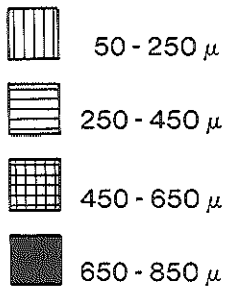
Het drie-dimensionele bouwpatroon van het kraakbeen, zoals beschreven bij controle dieren, wordt bij alle septa teruggevonden. Van één dag na de operatie tot in het volwassen stadium kan deze "architectuur" aangetoond worden in zowel de oorspronkelijke septumdelen als ook in het autologe, niet geplette, implantaat. Daarentegen is de kenmerkende opbouw tijdens het pletten ("crushen") verloren gegaan en blijkt zich niet meer te kunnen herstellen.



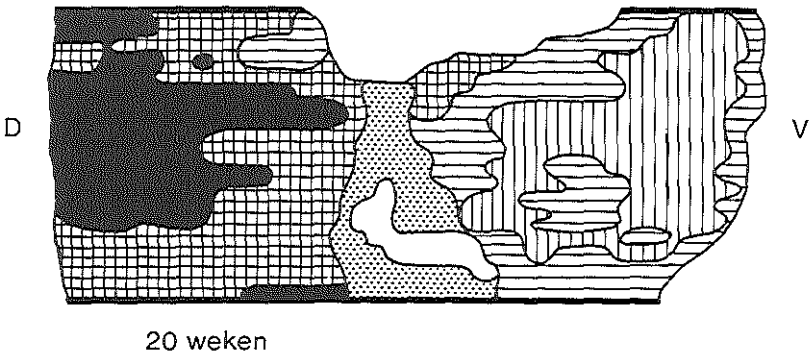
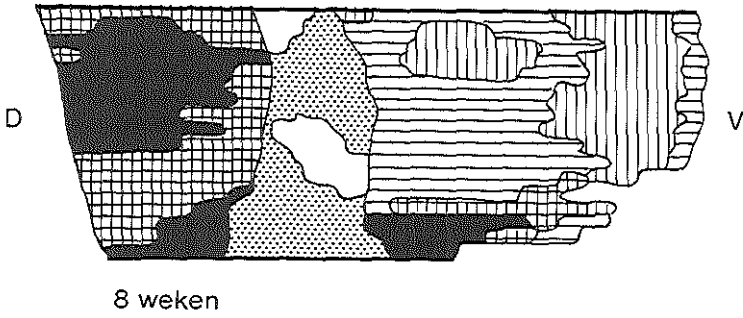
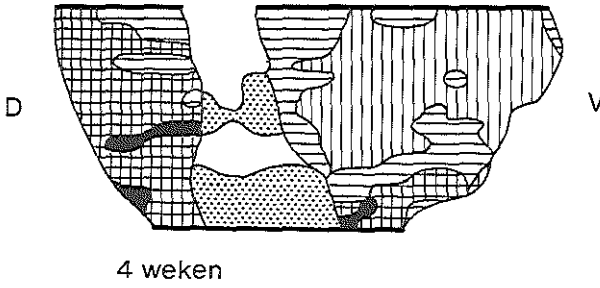
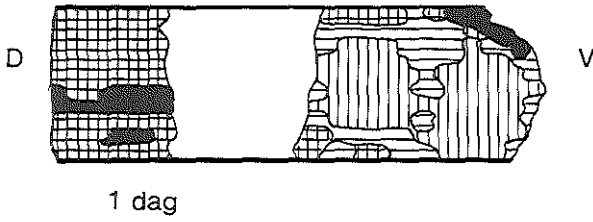
*Figuur 7-1*



*Figuur 7-2: Schematische weergave van dorso-ventrale doorsneden op craniaal en caudaal niveau op verschillende tijden na de operatie. Serie 3, 25 septa.*

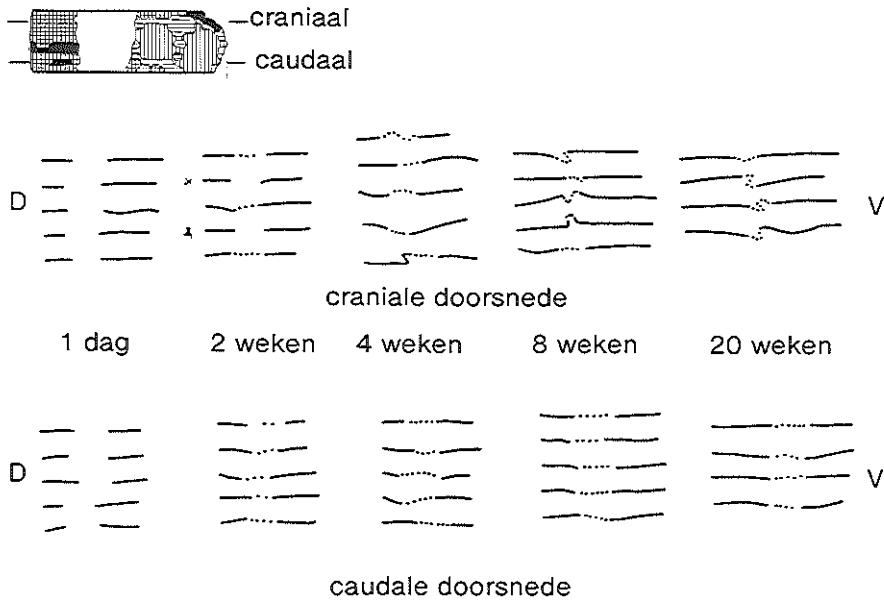


*Figuur 7-1: Reconstructies van 4 septa uit serie 3 (resectie 1- 2 mm) op verschillende tijden na de operatie. De plaats van de oorspronkelijke resectie is met een witte lijn aangegeven. Het drie-dimensionale bouwpatroon is onveranderd aanwezig en verschilt niet van dat bij controledieren (hoofdstuk 5). D.dorsaal, V.ventraal.*

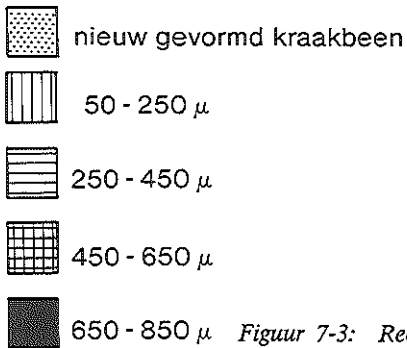


*Figuur 7-3*

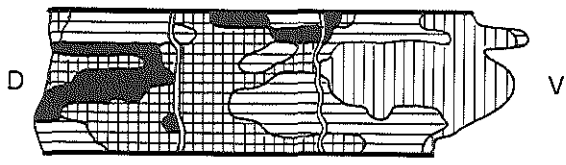




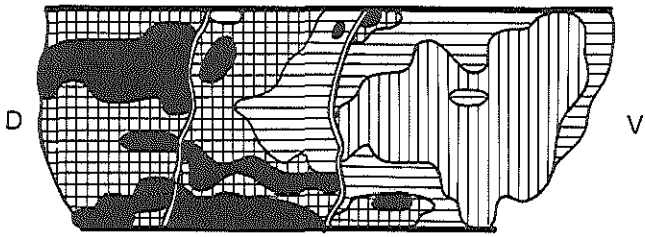
*Figuur 7-4: Schematische weergave van dorso-ventrale doorsneden op craniaal en caudaal niveau op verschillende tijden na de operatie. Het onderbroken lijnstuk geeft het geregenereerde kraakbeen weer. Serie 4, 24 septa.*



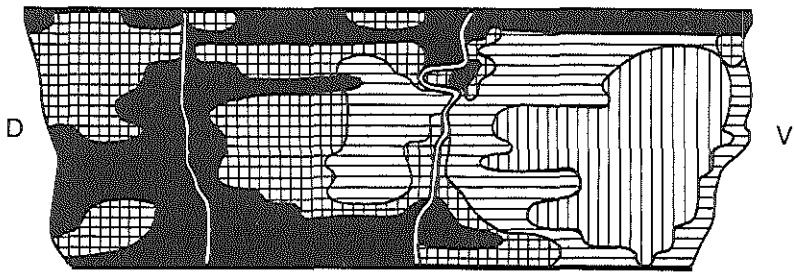
*Figuur 7-3: Reconstucties van 4 septa uit serie 4 (resectie 1 cm) op verschillende tijden na de operatie. Het nieuwgevormde kraakbeen is met een aparte codering aangegeven. In het oudste septum is het oorspronkelijke defect aan de basis onveranderd in grootte en meer naar boven is dit kleiner geworden. Het drie-dimensionale bouwpatroon is onveranderd aanwezig in de voorste en achterste septumdelen. D. dorsaal, V. ventraal.*



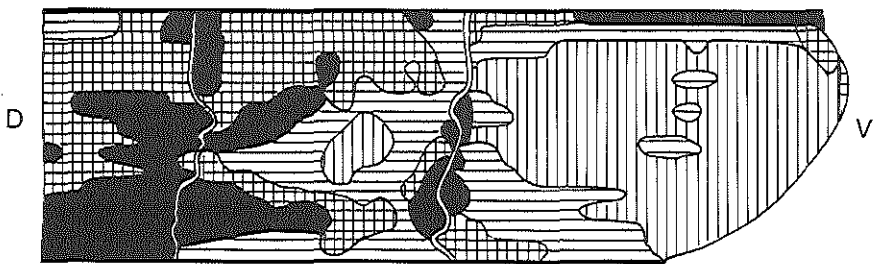
1 dag



4 weken

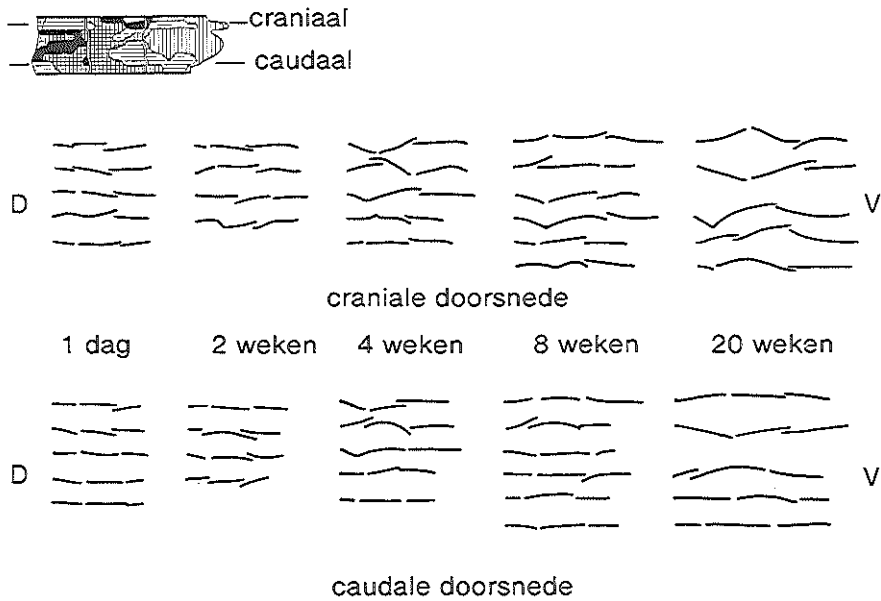


8 weken

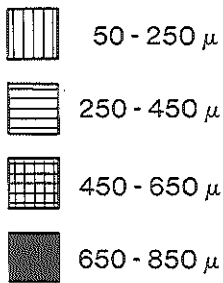


20 weken

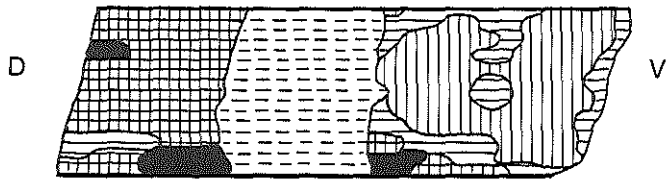
*Figuur 7-5*



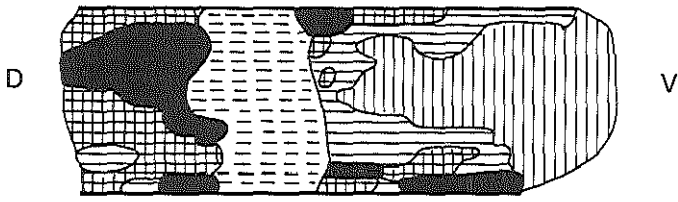
*Figuur 7-6: Schematische weergave van dorso-ventrale doorsneden op craniaal en caudaal niveau op verschillende tijden na de operatie. Serie 5, 25 septa.*



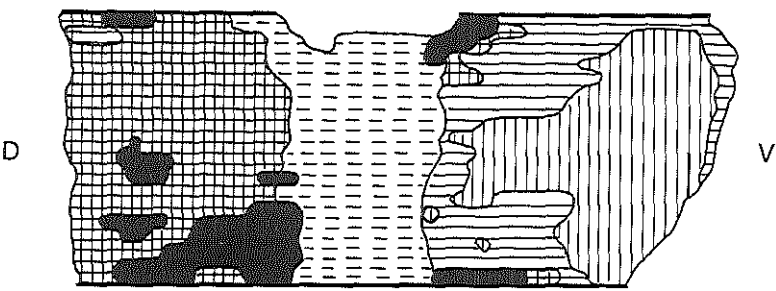
*Figuur 7-5: Reconstructies van 4 septa uit serie 5 (reïmplantatie 1 cm) op verschillende tijden na de operatie. In het implantaat is het kenmerkende diktepatroon terug te vinden. In het oudste septum is de voor-achterwaartse afmeting van het defect, zowel aan de craniale als aan de caudale zijde, groter geworden. D. dorsaal, V. ventraal.*



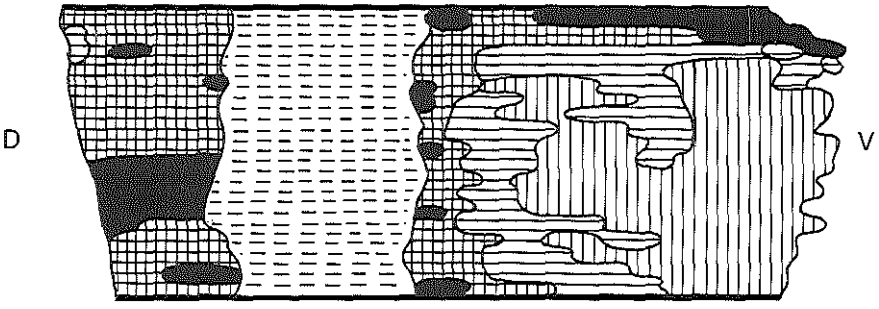
1 dag



4 weken

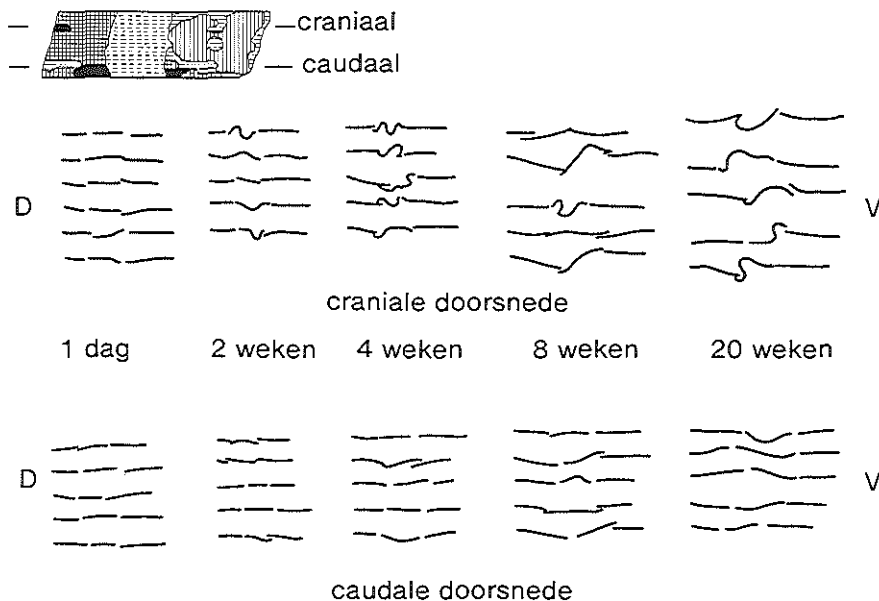


8 weken

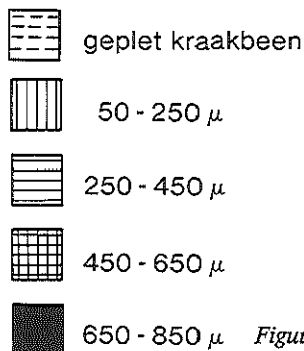


20 weken

*Figuur 7-7*



*Figuur 7-8: Schematische weergave van dorso-ventrale doorsneden op craniaal en caudaal niveau op verschillende tijden na de operatie. Serie 6, 25 septa.*



*Figuur 7-7: Reconstucties van 4 septa uit serie 6 (implantatie van geplet kraakbeen) op verschillende tijden na de operatie. Het implantaat is met een onderbroken streepjes-codering aangegeven. In het oudste septum is de voor-achterwaartse afmeting van het defect, zowel aan de craniale als aan de caudale zijde, groter geworden. Het kenmerkende diktepatroon is in de niet verwijderde delen in elk septum onveranderd aanwezig. D. dorsaal, V. ventraal.*



## HOOFDSTUK 8

### MICROSCOPIE NA SUBMUCEUZE RESECTIE VAN KRAAKBEEN

(serie 3 en 4)

#### 8.1 Inleiding

In elke experimentele serie is een onderbreking gemaakt in het septum loodrecht op de ventro-dorsale as, al of niet gevolgd door reconstructie van het defect.

Na het beëindigen van de experimenten werd het septale kraakbeen verwijderd en bewerkt voor histologisch onderzoek, zoals beschreven in hoofdstuk 4. De coupes werden in het ventro-dorsale vlak gesneden, dus loodrecht op de wondranden van het kraakbeen.

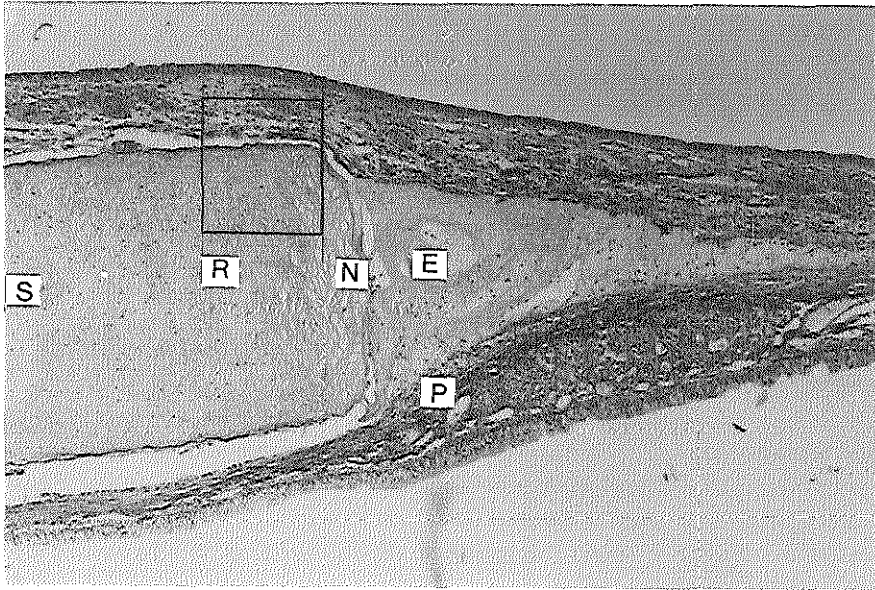
In dit hoofdstuk zullen de microscopisch waarneembare wondreacties van het kraakbeen en het perichondrium worden beschreven. De reacties van de kraakbeen-implantaten komen in hoofdstuk 9 aan de orde.

#### 8.2 Resultaten

##### 8.2.1 De resectierand

Eén tot drie dagen na het aanbrengen van een verticale continuïteitsonderbreking van het septale kraakbeen wordt aan de resectieranden een smalle zône (0.1-0.2 mm) met regressieve veranderingen zichtbaar die zich kenmerkt door verlies van celkernen -de lacunes zijn leeg en sterk opgezwollen- en ontkleuring van de tussenstof (fig. 8-1). Direct onder deze regressieve zône toont het kraakbeen een reactief beeld. De cellen zijn hier in aantal toegenomen en ronder van vorm geworden. De kernen liggen meer centraal in de cel, zij zijn vergroot en tonen een fijnkorrelig chromatinepatroon. Opvallend is het aantal mitosen dat in deze reactieve zône van  $\pm 0.5$  mm kan worden waargenomen (fig. 8-2).

Na drie en zeven dagen worden in de reactieve zône meerdere (2-8) cellen binnen één lacune gevonden (fig. 8-3). Grenzend aan de resectierand hoopt zich in het defect exsudaat op met bloedresten en ontstekingscellen. Deze cellen infiltreren het regressief veranderde (necrotische) kraakbeen via de in de rand gelegen lacunes, en lijken dit deels op te ruimen (fig. 8-3). Het necrotische weefsel is na twee tot vier weken in het algemeen verdwenen.

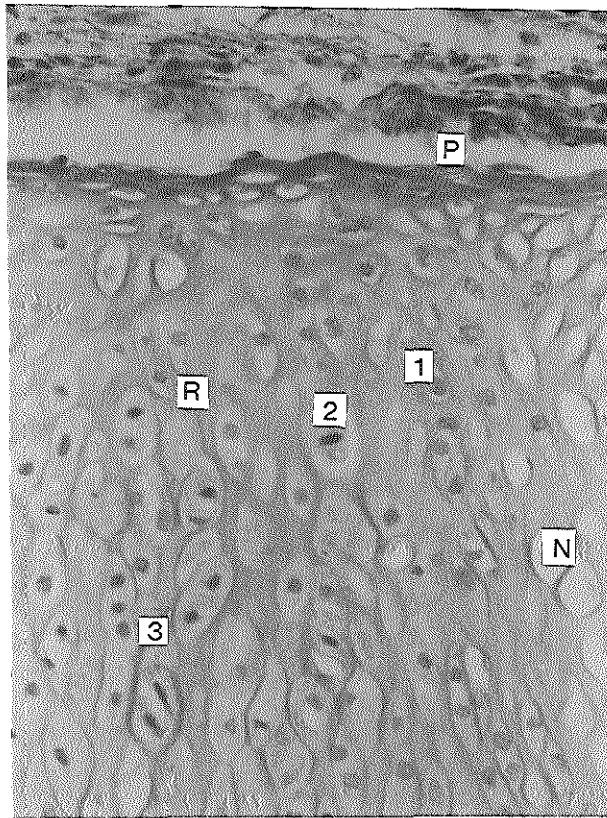


*Figuur 8-1: Dorsale resectierand, drie dagen na de verwijdering van 1 cm kraakbeen. S. normale septale kraakbeen, R. reactieve zône, N. regressief gebied. Het defect is gevuld met ontstekingsexsudaat (E). Het perichondrium is verdikt (P). Serie 4, vergroting 4x.  
Het aangegeven detail (kader) is weergegeven in fig. 8-2.*

Eén week postoperatief wordt door ontkleuring van de tussenstof een vezelsysteem zichtbaar op de overgang tussen de reactieve en regressieve kraakbeenzônes (fig. 8-3). Deze vezels zijn continu met de binnenste laag van het perichondrium welke bij het losmaken van het bekleedende mucoperichondrium voor een deel vast zijn blijven zitten aan het kraakbeen zoals beschreven in hoofdstuk 6.

Na twee weken is het vitale kraakbeen bijna overal afgekapseld door een fibreuse laag (fig. 8-4). Er zijn op een enkele plaats resten necrotisch weefsel buiten dit kapsel zichtbaar. De activiteit in de reactieve zône van het kraakbeen is nu duidelijk afgenomen. De cellen zijn weer klein en rond-ovaal van vorm, de kernen gecondenseerd. Het verschijnsel van meerdere cellen per lacune komt praktisch niet meer voor en er worden nauwelijks isogene groepen aangetroffen. Onder de afgeronde resectierand liggen de cellen in min of meer concentrische lagen gerangschikt.

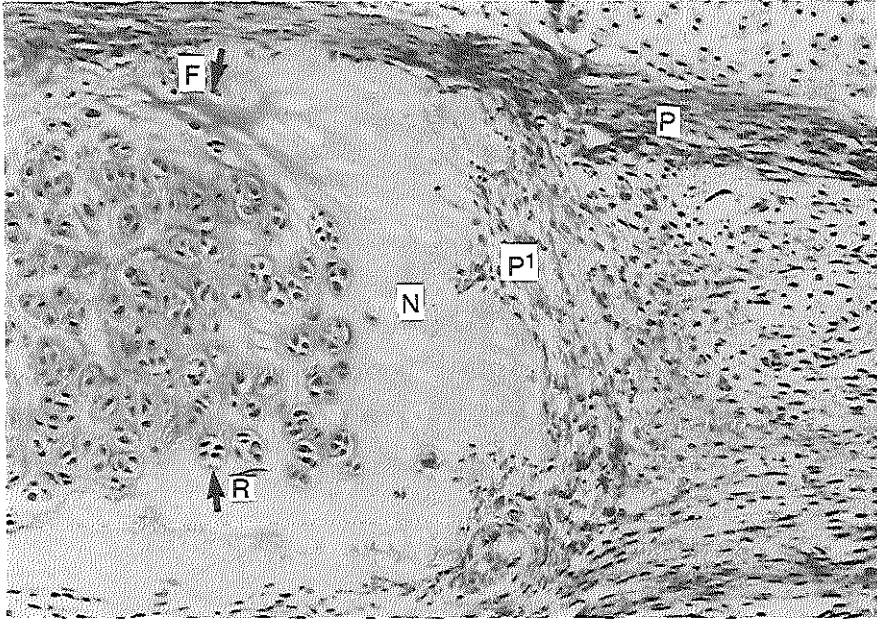




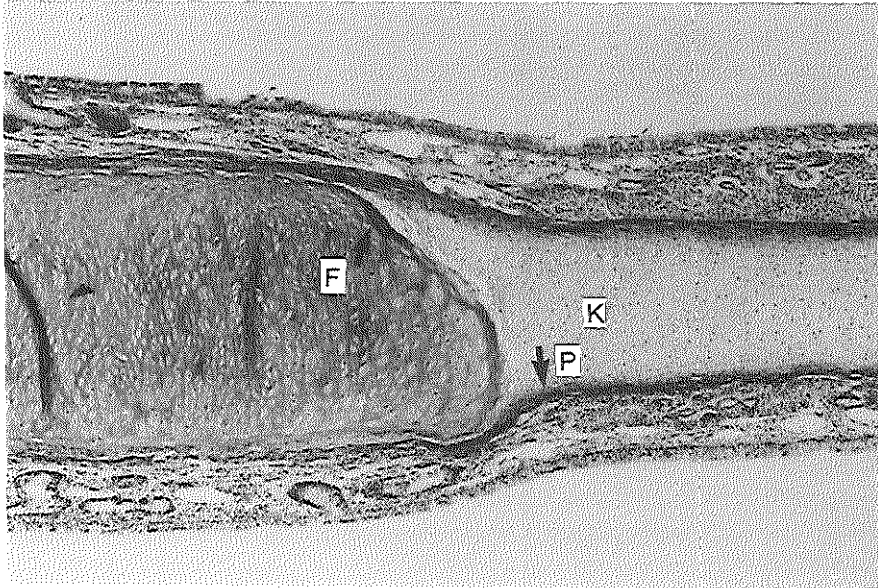
*Figuur 8-2: Detail van fig. 8-1. De reactieve zône (R) bevat geactiveerde cellen (1) met fijnkorrelige chromatinetekening en mitosis (2). In één lacune bevinden zich vaak meerdere cellen (3). Necrotische cellen in de regressieve zône (N). De verbinding tussen perichondrium en kraakbeen is nog verbroken (P) waarbij perichondriale vezels op het kraakbeen zijn achtergebleven. Serie 4, vergroting 25x.*

Vier weken na de ingreep laten de randgebieden een aspect zien overeenkomend met even oud kraakbeen van controledieren. De perifeer gelegen kraakbeencellen zijn klein en liggen evenwijdig aan het perichondrium gerangschikt. In het centrale deel zijn de cellen, met gecondenseerde kernen, rond-ovaal van vorm en liggen binnen een eigen lacune. Overal is een fibreuze afkapseling van de randen ontstaan (fig. 8-5).

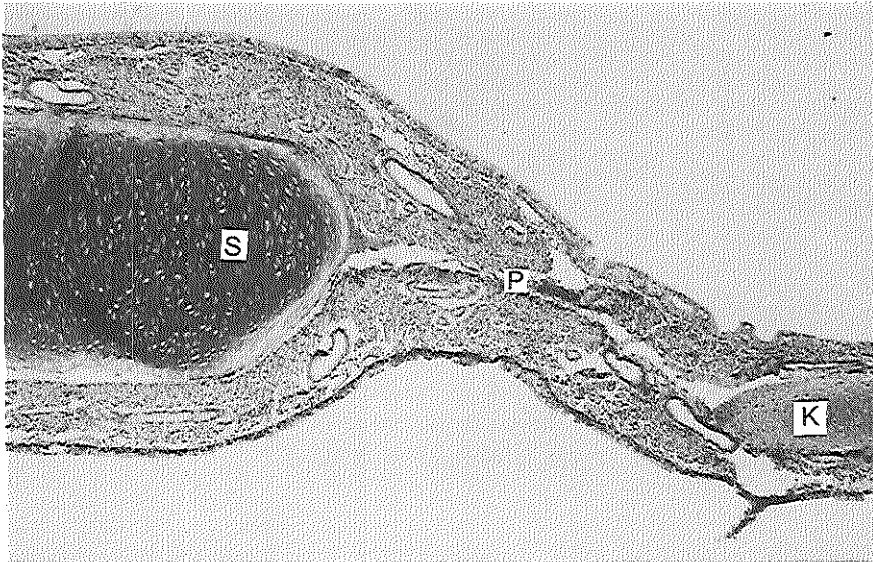
In de oudere specimina (acht tot twintig weken) verandert er niet veel meer aan de randen; het kraakbeen toont de normale uitrijping zoals dat bij een septum van een controledier kan worden waargenomen.



*Figuur 8-3*



*Figuur 8-4*

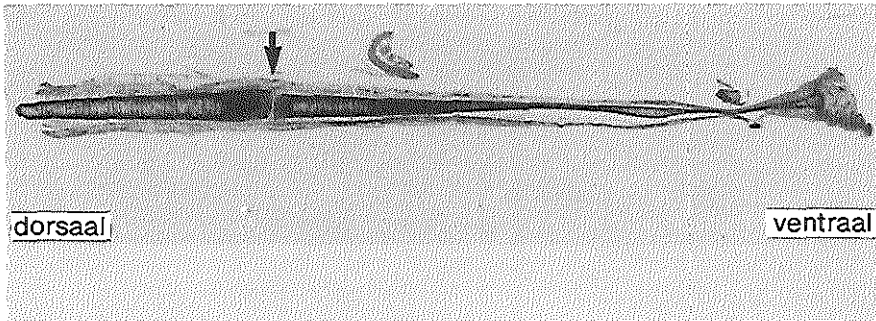


*Figuur 8-5*

*Figuur 8-3: Resectierand één week postoperatief; de necrotische randzône (N) is geïnfilteerd door perichondriale cellen ( $P^1$ ). In het reactieve gebied worden meerdere cellen per lacune aangetroffen (R). Het perichondrium is sterk verdikt (P). Tussen reactieve en regressieve zône wordt een vezelsysteem zichtbaar dat continu is met het perichondrium (F). Serie 4, vergroting 10x.*

*Figuur 8-4: Na twee weken is het necrotische weefsel aan de rand opgeruimd. De rand is afgekapseld met een bindweefselsysteem (F) dat continu is met het perichondrium (P). Het perichondrium is nog wel verdikt. De resectieruimte is opgevuld met perichondriale cellen welke differentiëren tot chondrocyten (K). Serie 4, vergroting 4x.*

*Figuur 8-5: Vier weken na de operatie is de rand van het septum (S) overal afgekapseld. De kraakbeencellen onder deze afgeronde resectierand liggen evenwijdig aan het perichondrium gerangschikt. Isogene groepen komen niet voor. In de ruimte ontstaan door de resectie is bij dit specimen slechts plaatselijk nieuwvorming van kraakbeen (K) opgetreden. De perichondriale bladen liggen voor het overige deel tegen elkaar aan (P). Serie 4, vergroting 4x.*



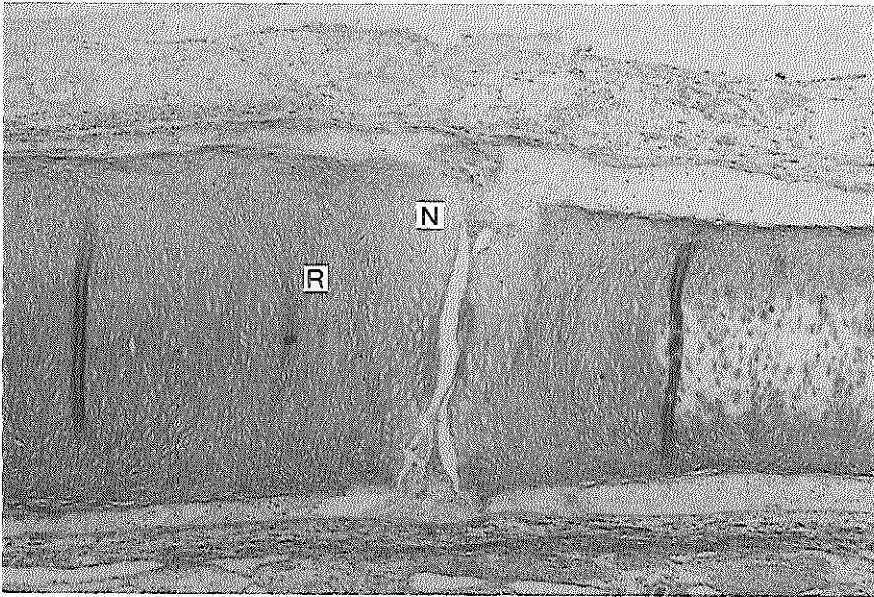
*Figuur 8-6: Overzichtscoupe na een submuceuze resectie van 1 mm kraakbeen (serie 3) één dag postoperatief. De resectieranden (pijl) staan in elkaars verlengde, met een geringe ruimte ertussen.  
Een detail hiervan is weergegeven in fig. 8-7.*

Na resectie van een 1 mm smalle strook kraakbeen (serie 3) staan de snijranden één dag postoperatief altijd in elkaars verlengde met slechts een geringe ruimte tussen de randen (fig. 8-6, 8-7). Na twee weken zijn deze in ongeveer de helft van de gevallen net naast elkaar geschoven. Zoals hierboven is beschreven worden de randen omgeven door een laag fibreus bindweefsel, die continu is met het perichondrium (fig. 8-8). Op de plaats waar de kraakbeenstompen elkaar raken of overlappen is een verbinding ontstaan tussen de twee perichondriale lagen die dan tot één laag zijn versmolten (fig. 8-9). Deze verbinding is kennelijk onvoldoende hecht om verder langs elkaar heenglijden van de randen te voorkomen. Op latere leeftijd heeft zich meestal ook een deviatie ter plekke ontwikkeld (fig. 8-10).

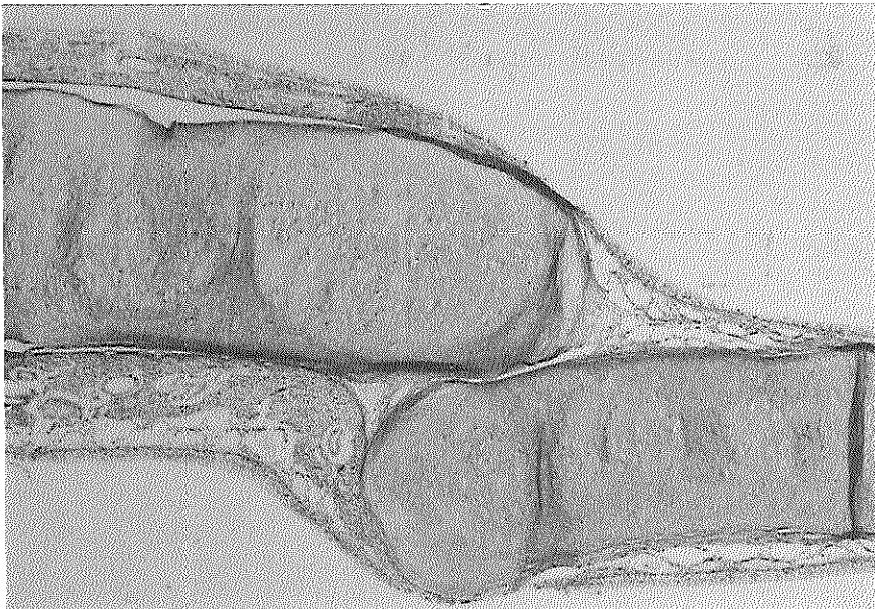
De andere mogelijkheid is dat de randen tegen elkaar aan blijven staan, eveneens verbonden door een fibreuze laag. Ook deze connectie geeft onvoldoende stabiliteit resulterend in een toenemende deviatie van het septum tijdens de groei (fig. 8-11, 8-12, 8-13).

Bij wijze van uitzondering bestaat een direct kraakbenige continuïteit over een klein traject van de resectierand (fig. 8-14).

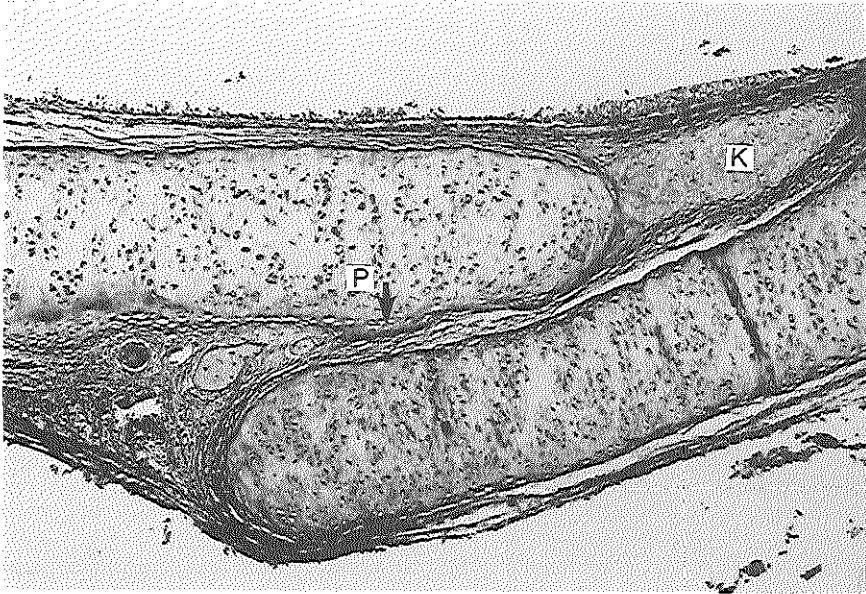
Eénmaal heeft zich tussen de randen bot gevormd dat fibreus is verbonden met het kraakbeen (fig. 8-15).



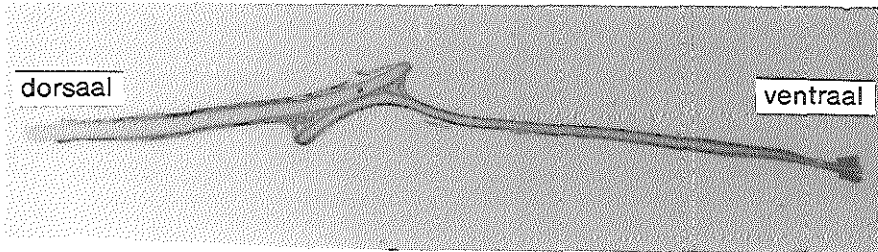
*Figuur 8-7: Detail van fig. 8-6. In beide resectieranden kunnen een necrotische (N) en een reactieve (R) zône herkend worden. Serie 3, vergroting 4x.*



*Figuur 8-8: Beginnende septumduplicatuur, twee weken na de resectie van 1 mm kraakbeen. De randen zijn afgekapseld met vezels die continu zijn met het perichondrium. Serie 3, vergroting 4x.*

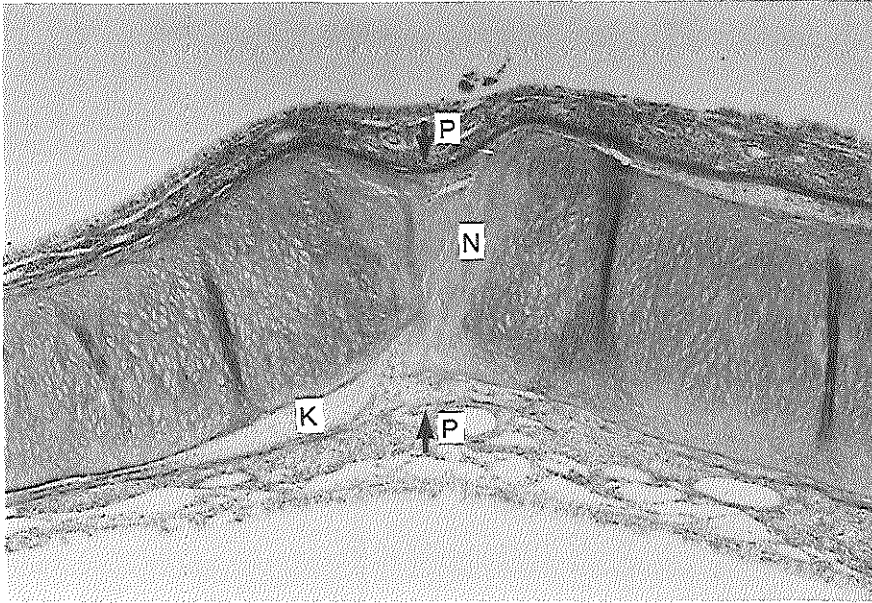


*Figuur 8-9: Toegenomen septumduplicatuur, acht weken na de operatie. Op de plaats waar de kraakbeenranden elkaar raken lopen de perichondriale vezels in elkaar over (P). In de ruimte tussen septumuiteinden en perichondrium heeft zich nieuw kraakbeen gevormd (K). Serie 3, vergroting 4x.*

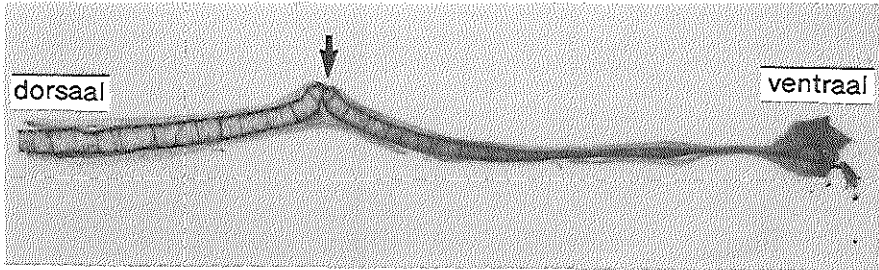


*Figuur 8-10: Overzichtscoupe van een uitgebreide septumduplicatuur met uitbochtung van de randen naar lateraal. Serie 3, 20 weken postoperatief.*

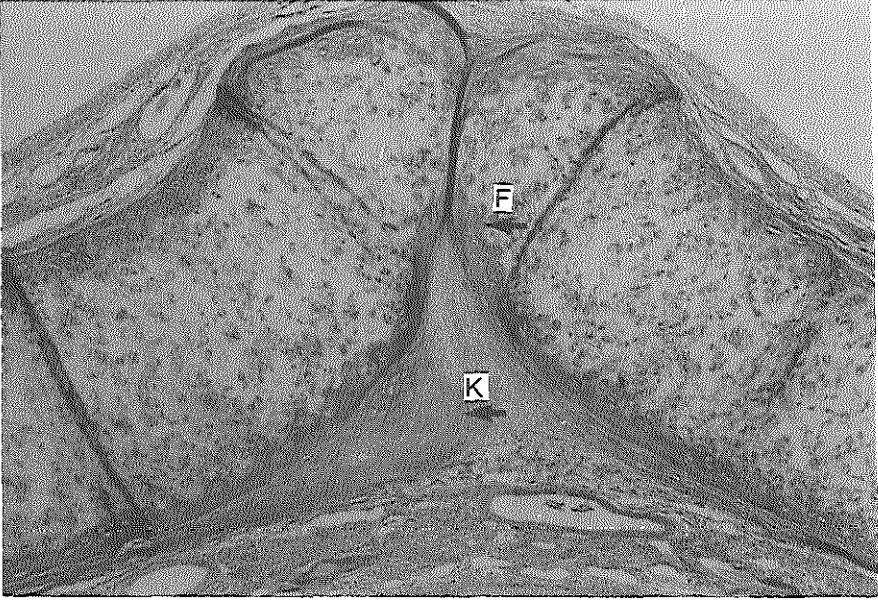




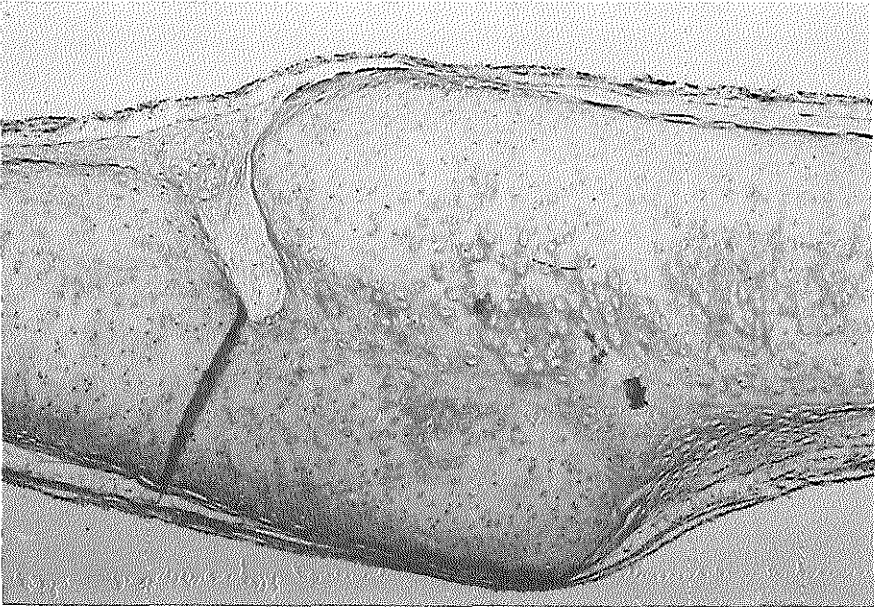
*Figuur 8-11: Beginnende knik naar lateraal, na resectie van 1 mm kraakbeen, één week postoperatief. N. necrotische randzone, K. nieuwvorming van kraakbeen, P. perichondrium. Serie 3, vergroting 4x.*



*Figuur 8-12: Angulatie tussen 2 septumdelen, acht weken postoperatief. Een detail hiervan is weergegeven in fig. 8-13. Serie 3.*

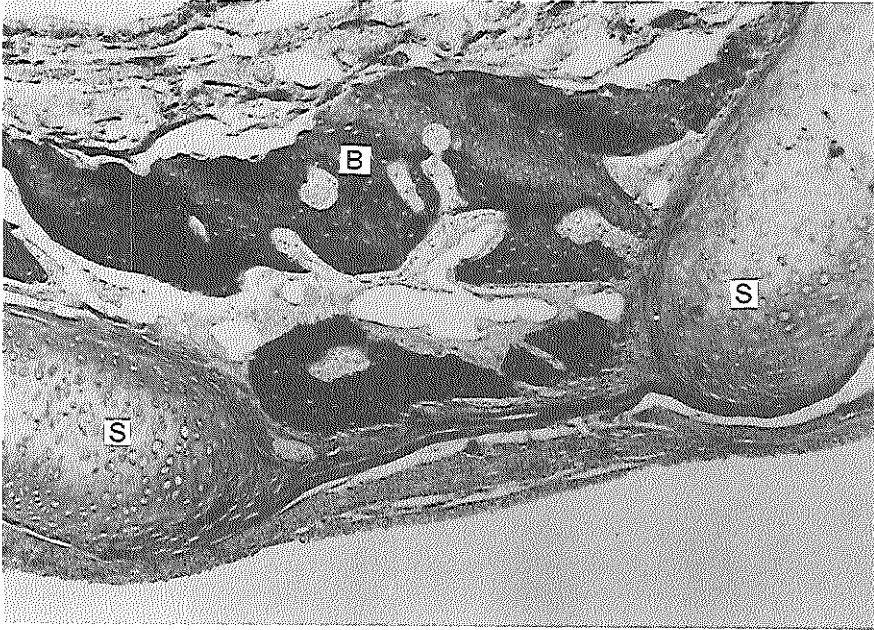


*Figuur 8-13*



*Figuur 8-14*



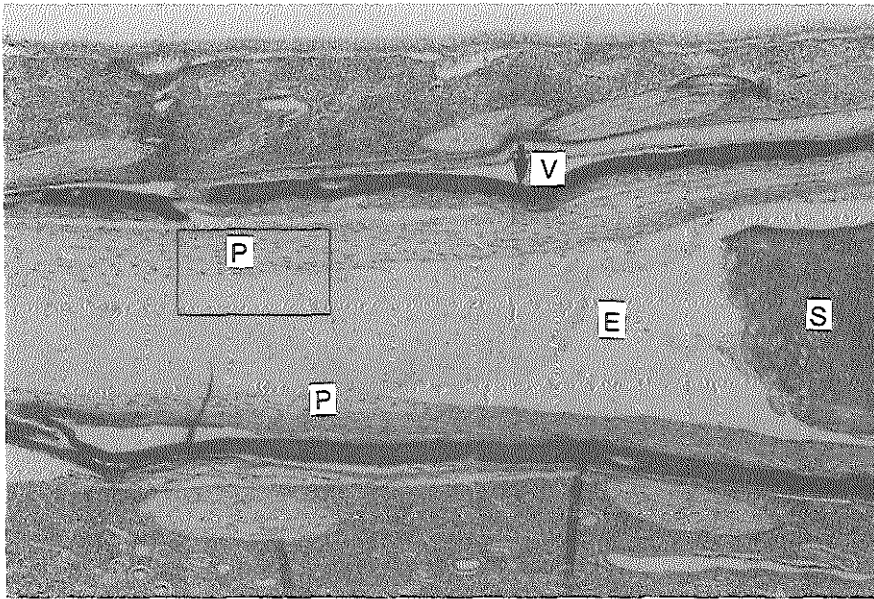


*Figuur 8-15*

*Figuur 8-13: Detail van fig. 8-12. Er is een fibreuse afkapseling tussen de randen ontstaan (F). In de hoek tussen de septumstompen is nieuw kraakbeen gevormd (K). Serie 3, 20 weken postoperatief, vergroting 4x.*

*Figuur 8-14: Partiële kraakbenige verbinding tussen de randen acht weken na de resectie van 1 mm kraakbeen. Serie 3, vergroting 4x.*

*Figuur 8-15: Detail van botvorming (B) tussen de resectieranden (S). Serie 3, 20 weken postoperatief, vergroting 4x.*



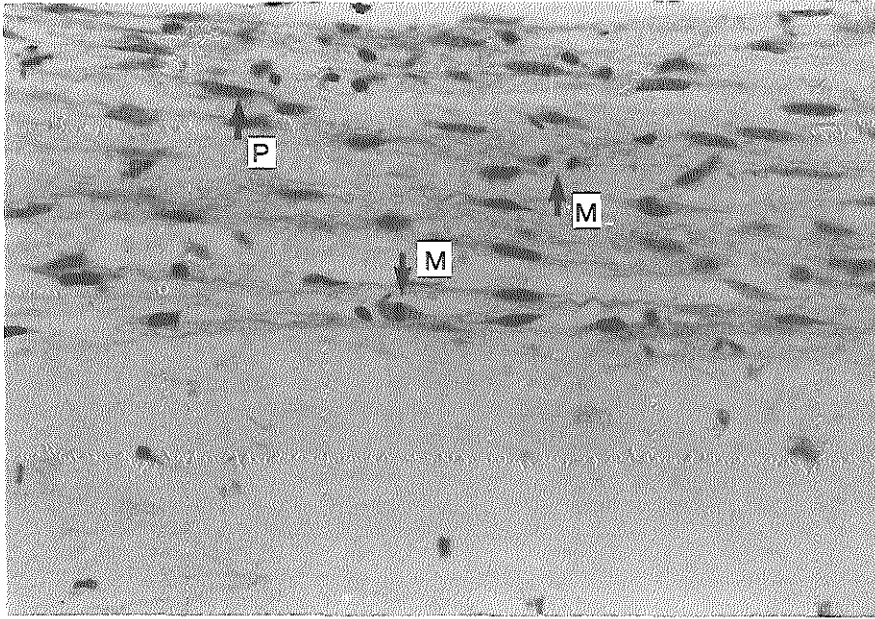
*Figuur 8-16: Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen, één dag postoperatief. De resectieruimte (E) is gevuld met ontstekingsexsudaat. Aan beide zijden is het perichondrium verdikt (P). Rechts op de foto is net nog de rand van het kraakbeen zichtbaar (S). V. vomer. Het detail (kader) is weergegeven in fig. 8-17. Serie 4, vergroting 4x.*

### 3.2.2 Het perichondrium

Eén dag na de ingreep verdikt de perichondriale laag zich. Over het hele traject van het oplichten lijken de vezels uiteengerafeld door oedeem. Dit fenomeen is het meest duidelijk waar het perichondrium een resectieruimte begrenst (fig. 8-16). De cellen tonen een geactiveerd aspect; zij zijn opgezwollen, de kernen zijn vergroot en laten een duidelijke chromatinekorreling zien. Zeer frequent worden mitosen waargenomen (fig. 8-17).

Na drie dagen migreren cellen van het reactieve perichondrium uit in de resectieruimte (fig. 8-18). Deze holte is deels opgevuld met exsudaat, dat bloedresten en ontstekingscellen bevat. De ingegroeide cellen behouden voorlopig een geactiveerd aspect en celdelingen worden geregeld gezien (fig. 8-19).

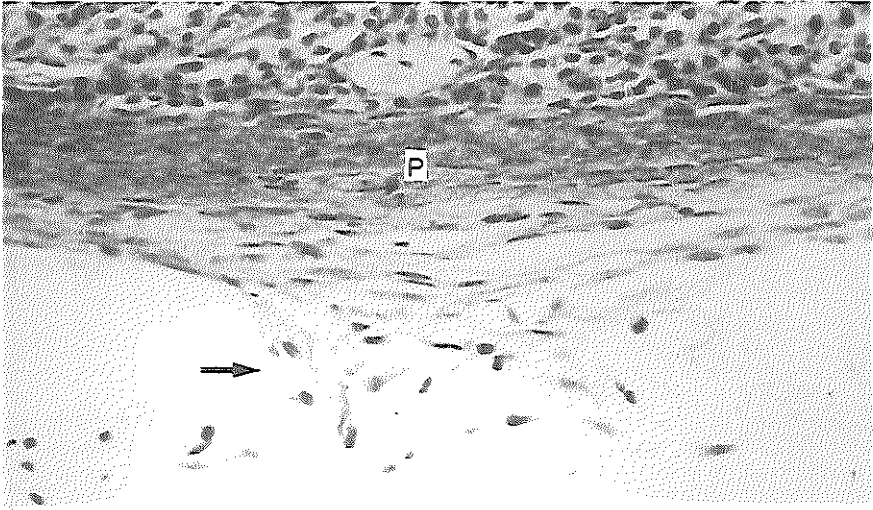
In de volgende periode (één tot twee weken postoperatief) treedt differentiatie op van deze cellen tot chondroblasten (fig. 8-20). Nadat afzetting van kraakbeentussenstof heeft plaatsgevonden liggen de nieuwe chondrocyten vaak bij elkaar in één lacune.



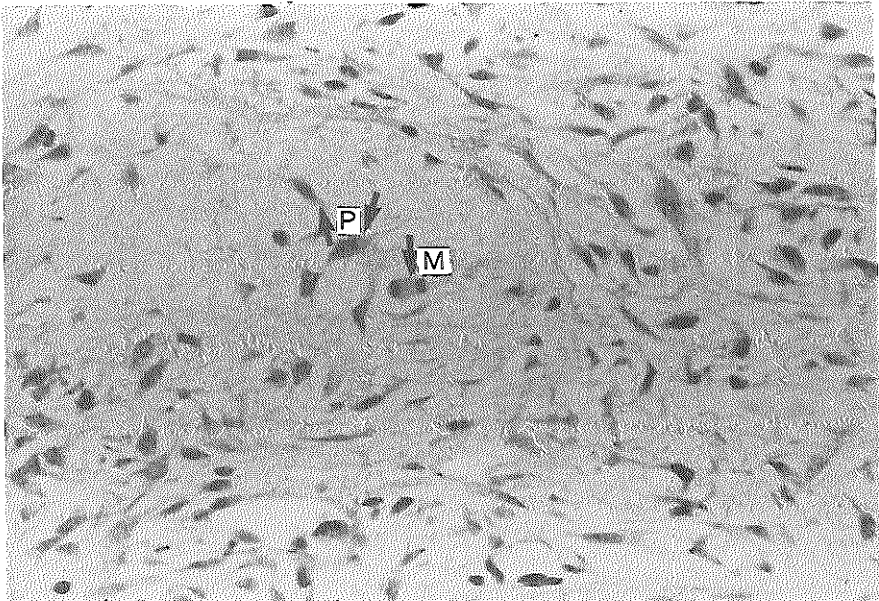
*Figuur 8-17: Detail van fig. 8-16. De perichondriale cellen tonen een geactiveerd aspect met fijnkorrelige chromatinetekening (P). Mitoses zijn frequent aanwezig (M). Serie 4, vergroting 25x.*

Na twee weken heeft het perichondrium in het algemeen zijn oorspronkelijke dikte herkregen terwijl het aspect na vier weken weer volledig normaal is. Nieuwvorming van kraakbeen van het perichondrium uit is dan tot stilstand gekomen. De bovengeschetste nieuwvorming treedt op indien er onder het perichondrium, in het defect, voldoende ruimte is voor de migratie van de perichondriale cellen.

Na resectie van 1 cm (serie 4) wordt in alle gevallen op ongeveer dezelfde plaatsen deze nieuwvorming waargenomen; tussen de vomervleugels, langs de resectieranden en halverwege de hoogte van het defect (par. 7.2.2). Net boven het vomer en geheel aan de craniale zijde wordt geen regeneratie van kraakbeen aangetroffen. Op deze plaatsen liggen linker en rechter perichondriumbiad tegen elkaar aan en zijn in een vroeg stadium (één week) al met elkaar verkleefd (fig. 8-5).



*Figuur 8-18*



*Figuur 8-19*

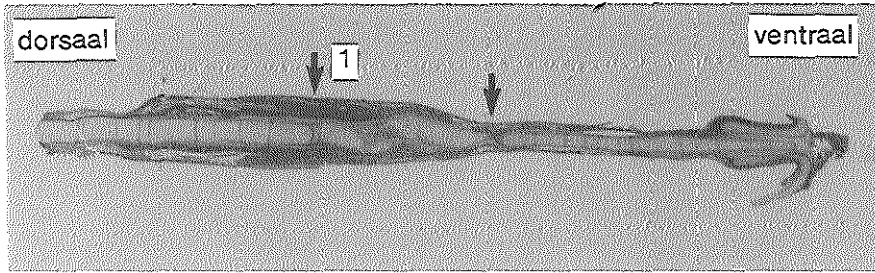


*Figuur 8-20*

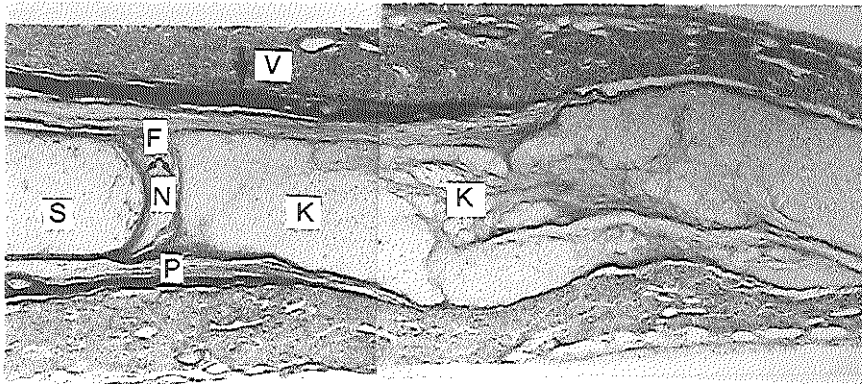
*Figuur 8-18: Detail van verdikt perichondrium (P), drie dagen na de resectie van 1 cm kraakbeen. Perichondriale cellen (pijl) migreren in de vrije ruimte ontstaan na de resectie. serie 4, vergroting 25x.*

*Figuur 8-19: In dit specimen is de resectieruimte na drie dagen opgevuld met cellen die vanuit het perichondrium zijn gekomen (P). Celdelingen worden regelmatig waargenomen. (M). Serie 4, vergroting 25x.*

*Figuur 8-20: Eén week postoperatief zijn gemigreerde perichondriale cellen tot chondrocyten gedifferentieerd (K). Er is kraakbeentussenstof gevormd. Een deel van deze nieuwvorming breidt zich uit tot in de regressieve randzône van het septumkraakbeen (pijl). Serie 4, vergroting 10x.*



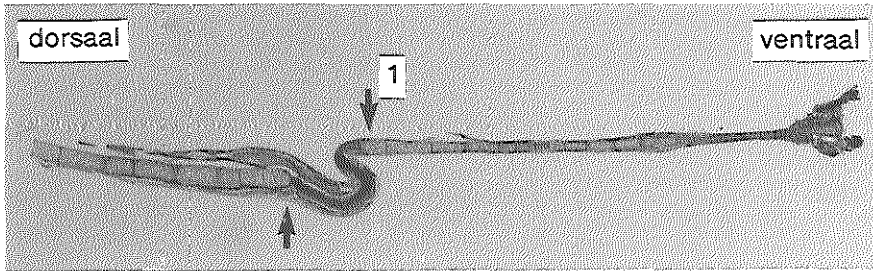
*Figuur 8-21: Overzichtscoupe caudaal door een septum twee weken na de resectie van 1 cm kraakbeen (serie 4). Tussen de pijlen ligt het nieuwgevormde kraakbeen. Het detail ter plaatse van pijl 1 is weergegeven in fig 8-22.*



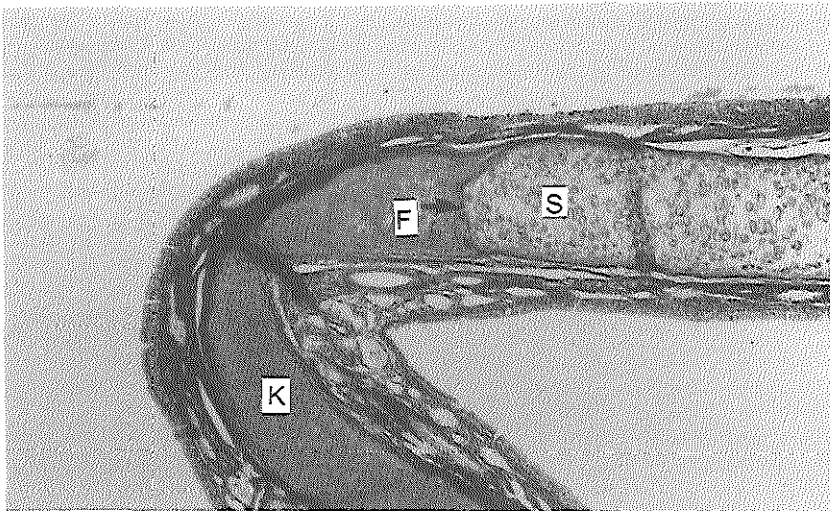
*Figuur 8-22: Detail van fig. 8-21, Kraakbeennieuwvorming caudaal in het septum. S. septumkraakbeen, N. resten necrotisch weefsel tussen kapsel van de resectierand en nieuwgevormd kraakbeen met kapsel (F), V. vomer, P. perichondrium, K. nieuwgevormd kraakbeen met bindweefsel. Serie 4, vergroting 4x.*

Het geregenereerde weefsel is aan de basale kant tamelijk dik en bestaat uit velden kraakbeen met veel bindweefsel ertussen (fig. 8-21, 8-22). Dit bindweefsel is continu met het perichondrium dat het nieuwgevormde kraakbeen bekleedt. Op deze plaats worden in de "overbrugging" van het defect zelden deviaties waargenomen. Halverwege de hoogte van het defect is het geregenereerde weefsel veel dunner en bestaat uit kraakbeen waarin geen bindweefsel is gegroeid en dat bekleed is met perichondrium (fig. 8-23, 8-24). Hier zijn meestal ernstige septumdeviaties ontstaan. De overgang tussen het geregenereerde en het pre-existente kraakbeen is fibreus; als uitzondering kan over een klein deel van de verbinding een kraakbenige continuïteit worden geobserveerd zoals gedemonstreerd in fig. 8-12.





*Figuur 8-23: Overzichtscoupe, door het midden van een septum, acht weken na de resectie van 1 cm kraakbeen (serie 4). Tussen de pijlen ligt het nieuwgevormde kraakbeen. Het detail ter plaatse van pijl 1 is weergegeven in fig. 8-24.*

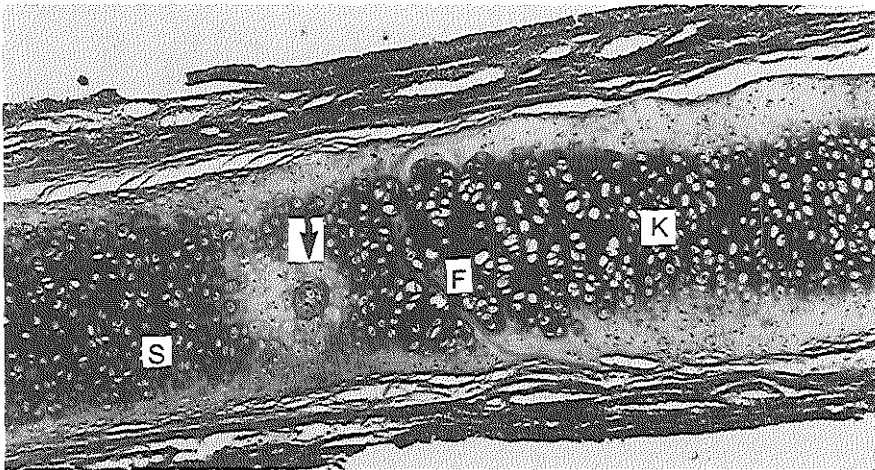


*Figuur 8-24: Detail van fig. 8-23, Kraakbeennieuwvorming in het middengebied van het septum. S. septumrand, K. nieuwgevormd kraakbeen dat fibreus met het septum is verbonden (F). Serie 4, vergroting 4x.*

Zelfs in de oudste specimina (twintig weken postoperatief) blijft het nieuwgevormde kraakbeen van perichondriale oorsprong meestal goed herkenbaar en heeft een ander aspect dan het pre-existente septumkraakbeen (fig. 8-25, 8-26). Basaal in het septum wordt het gekenmerkt door kleine ronde chondrocyten, dicht bij elkaar gelegen zonder duidelijke rangschikking in zuilen of lagen. Meer craniaal in het defect lijkt het nieuwgevormde kraakbeen meer op het oorspronkelijke septale kraakbeen. De cellen zijn groter dan dorsaal en liggen meer in transversale lagen gerangschikt.



*Figuur 8-25: Kraakbeennieuwvorming basaal in het septum, twintig weken na resectie van 1 cm. S. dorsale septumrand, K. nieuwgevormd kraakbeen met kleine, dicht bij elkaar gelegen chondrocyten zonder duidelijke rangschikking in zuilen of lagen, F. bindweefsel binnen het geregenereerde kraakbeen. Serie 4, vergroting 4x.*



*Figuur 8-26: Kraakbeennieuwvorming meer craniaal in het septum 20 weken na resectie van 1 cm. S. Ventrale septumrand, F. Fibreuze overgang tussen septum- en nieuwgevormd kraakbeen (K). Binnen het geregenereerde kraakbeen bevindt zich een bloedvat (pijl). Serie 4, vergroting 4x.*



Ook na de resectie van een 1 mm smalle strook kraakbeen (serie 3) wordt in elk septum lokaal enige nieuwvorming van kraakbeen waargenomen. Indien de resectieranden tijdens de groei naast elkaar zijn gegleden is er een ruimte ontstaan, die door de septumuiteinden en het overlappende perichondrium begrensd wordt; op deze plaats is nieuw kraakbeen gevormd (fig. 8-9). De septumstompen, die tegen elkaar aan zijn blijven staan, vormen na ongeveer één week met elkaar een hoek (=angulatie), waarin plaatselijk regeneratie van kraakbeen optreedt (fig.8-11, 8-13)

### 8.3 Samenvatting

Op een onderbreking van de continuïteit reageert zowel het septale kraakbeen als het perichondrium op een kenmerkende wijze. Aan de snijranden ontstaat in het kraakbeen een smalle regressieve zone. De cellen onder deze laag tonen daarentegen juist een geactiveerd aspect (reactieve zone). Na twee tot vier weken is dit proces van wondgenezing tot rust gekomen, het regressieve weefsel is opgeruimd en de eerder geactiveerde cellen tonen weer een rustig beeld; de randen zijn afgekapseld met fibreuze vezels die samenhangen met het perichondrium.

Het perichondrium is na één dag verbreed door oedeem en de cellen zijn geactiveerd. Na drie dagen tot één week migreren perichondriale cellen in de eventuele ruimte van een defect. Deze cellen differentiëren tot chondrocyten en vormen nieuw kraakbeen. Dit proces vindt voornamelijk in de eerste vier weken na de operatie plaats. Tot op volwassen leeftijd (24 weken) blijft er duidelijk onderscheid te maken tussen het oorspronkelijke en dit geregenereerde kraakbeen.

Na een onderbreking van de continuïteit in het septum ontstaat in vrijwel alle gevallen een fibreuze verbinding tussen kraakbeenranden (zowel pre-existent als nieuwgevormd) die onvoldoende stabiliteit biedt (voor een rechte uitgroei van het septum), hetgeen resulteert in deviaties en of duplicaturen. Een direct kraakbenige overgang komt in dit grote aantal specimina (140) zelden voor, hoogstens is deze aanwezig over een kleine afstand en ad random tussen de resectieranden terug te vinden.

In het basale gedeelte van het septum worden zelden deviaties waargenomen; waarschijnlijk omdat enerzijds de kraakbeenvorming uitgebreider is en anderszijds het vomer aan weerszijden als spalk fungeert.



## HOOFDSTUK 9

### MICROSCOPIE NA IMPLANTATIE VAN KRAAKBEEN (SERIE 5 en 6)

#### 9.1 Inleiding

In deze beide series is het middelste 1/3 deel ( $\pm$  1 cm) van het kraakbenige neustussenschot submuuceus verwijderd (par. 4.3.2).

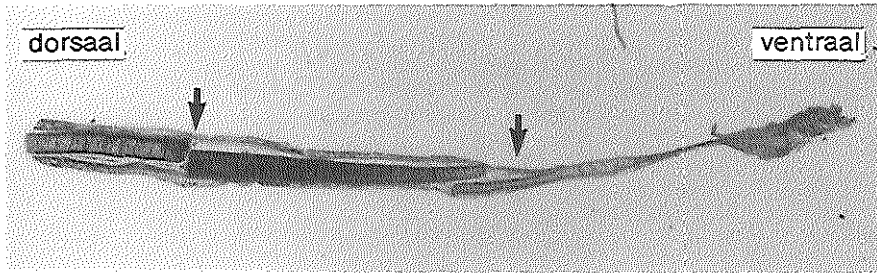
Bij het eerste experiment (serie 5) werd het verwijderde deel kraakbeen direct gereïmplanteerd in de oorspronkelijke positie. Om een passende aansluiting met de septumranden in het tot ongeveer 8 mm gereduceerde defect (par. 7.2) te verkrijgen, moest het gereceerde deel met 1-2 mm worden ingekort.

In het tweede experiment (serie 6) werd het verwijderde kraakbeendeel geplet met behulp van een "crusher" volgens Cottle. Door deze bewerking nam het in grootte toe tot ongeveer 15x15 mm. Uit dit geplette weefsel werd een implantaat gesneden dat goed passend tussen de septumranden kon worden teruggeplaatst. Na het beëindigen van de experimenten zijn alle specimina histologisch bewerkt volgens de methode beschreven in hoofdstuk 4.

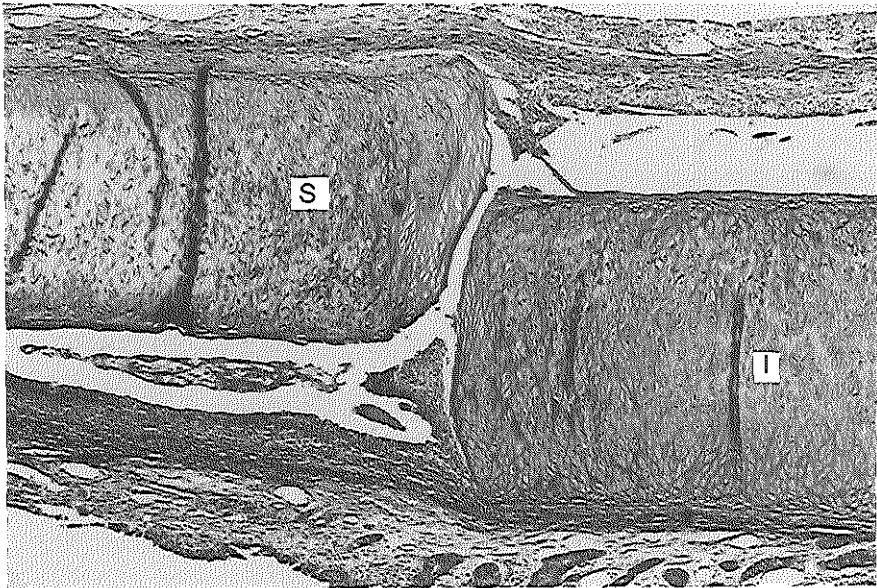
#### 9.2 Resultaten

##### 9.2.1 Autoloog kraakbeen implantaat (serie 5)

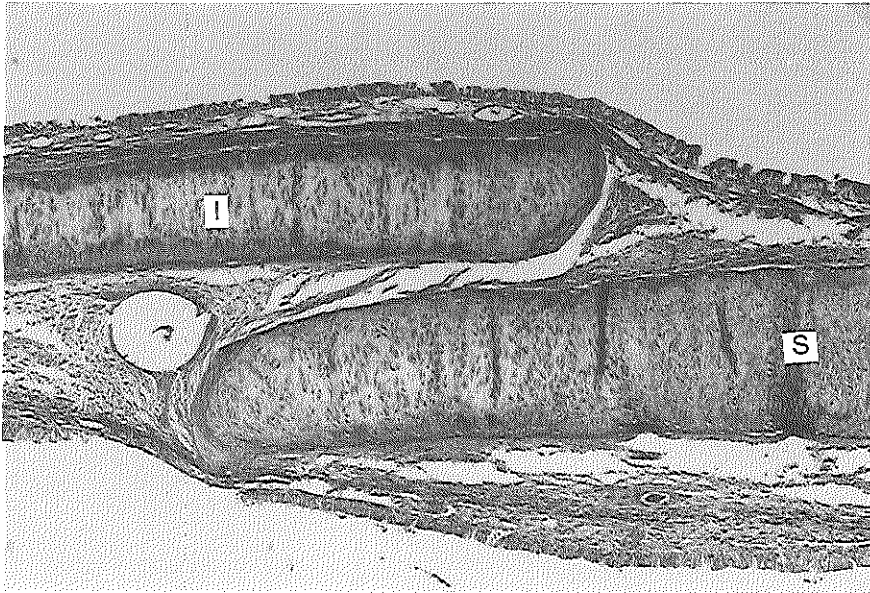
Eén week na de ingreep staan de resectieranden van septum en implantaat in elkaars verlengde of zijn net naast elkaar gegleden (fig. 9-1). Dit hangt duidelijk samen met de localisatie (par. 7.3.3.2). In beide situaties gedragen de snijranden van zowel het septum als het implantaat zich op identieke wijze zoals beschreven in par. 8.2.1.: een zône met regressieve kenmerken grenst aan een gebied met reactieve veranderingen, terwijl tussen beide een bindweefsellaag zichtbaar wordt die continu is met het perichondrium (fig. 9-2, 9-3). Het perichondrium dat het implantaat zijdelings weer bedekt toont eenzelfde reactie als elders waar het alleen was opgelicht (par. 6.2.2). Het cartilagineuze weefsel van het implantaat toont een vitaal aspect en laat zich microscopisch niet onderscheiden van het in situ gebleven septumkraakbeen. In dezelfde periode worden de eerste tekenen van kraakbeennieuwvorming aangetroffen in de hoek gevormd door de septumstomp en het implantaat. Deze situatie is volledig vergelijkbaar met die waarbij 1 mm kraakbeen is verwijderd (par. 8.2.2).



*Figuur 9-1: Overzichtscoupe door een septum met een kraakbeenimplantaat, één week postoperatief. Aan de dorsale zijde is de aansluiting end-to-end met enige verschuiving en aan de ventrale zijde is de aansluiting side-to-side. Details van deze verbindingplaatsen zijn weergegeven in fig. 9-2 en 9-3.*



*Figuur 9-2: Detail van fig. 9-1 toont de dorsale randaansluiting. S. septumkraakbeen, I. implantaat. Serie 5, vergroting 4x.*



*Figuur 9-3: Detail van fig. 9-1 toont de ventrale randaansluiting met een forse septumduplicatuur.*

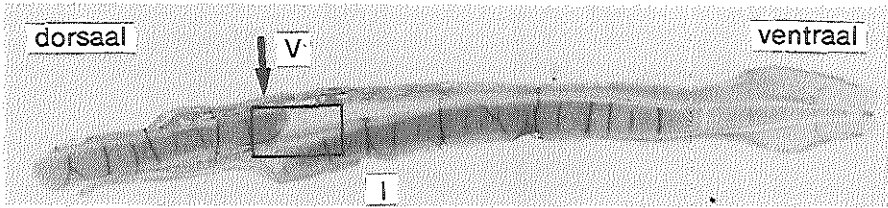
*S. septumkraakbeen, I. implantaat. Serie 5, vergroting 4x.*

Eénmaal worden veel uitgebreidere regressieve veranderingen van zowel het voorste deel van het implantaat als van het aansluitende septale kraakbeen waargenomen. In één septum ligt het kraakbeenimplantaat na één week aan de basale zijde naast het vomer (fig. 9-4, 9-5). De open ruimte ontstaan tussen de vomervleugels is opgevuld met fibroblasten afkomstig uit het perichondrium die differentiëren tot chondrocyten, zoals ook werd waargenomen na resectie van kraakbeen (par. 8.2.2).

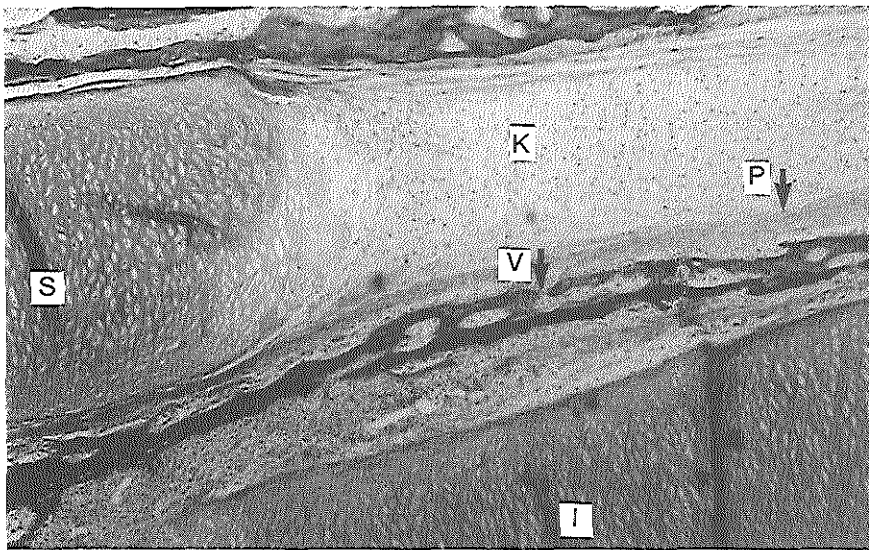
In de volgende drie weken gedragen de randen zich nog steeds op dezelfde wijze ten opzichte van elkaar als werd beschreven bij het experiment met verwijdering van 1 mm (par. 8.2.1). Zowel bij de duplicatuur als bij de end-to-end positie van de kraakbeenranden heeft zich een fibreuse verbinding gevormd (fig. 9-6, 9-7, 9-8). Alleen bij uitzondering (3x) is de connectie over een klein traject direct kraakbenig zoals reeds werd geïllustreerd in fig. 8-14.

Bij 4 van de 10 specimina gefixeerd twee-vier weken na de ingreep is het kraakbeen naast het vomer komen te liggen. De ruimte tussen de vomervleugels wordt in alle gevallen opgevuld door kraakbeen gevormd van het perichondrium uit.

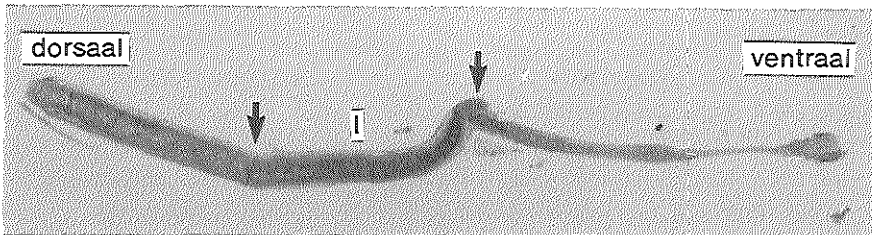
Bij 3 septa komen in de voorste aansluiting necrotisch-, vitaal- en nieuwgevormd kraakbeen tezamen voor.



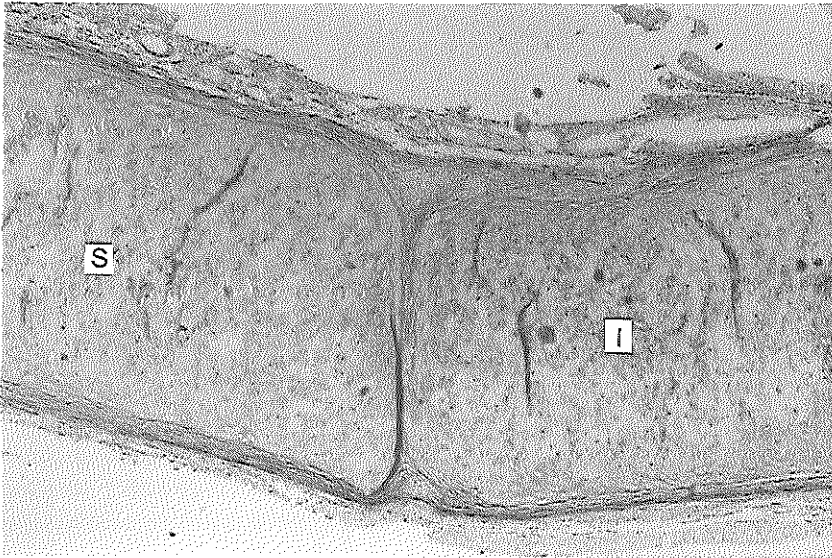
Figuur 9-4: Het implantaat (I) is na één week aan de basale zijde naast de groeve van het vomer (V) gelegen. Serie 5.  
Het aangegeven detail is weergegeven in fig. 9-5.



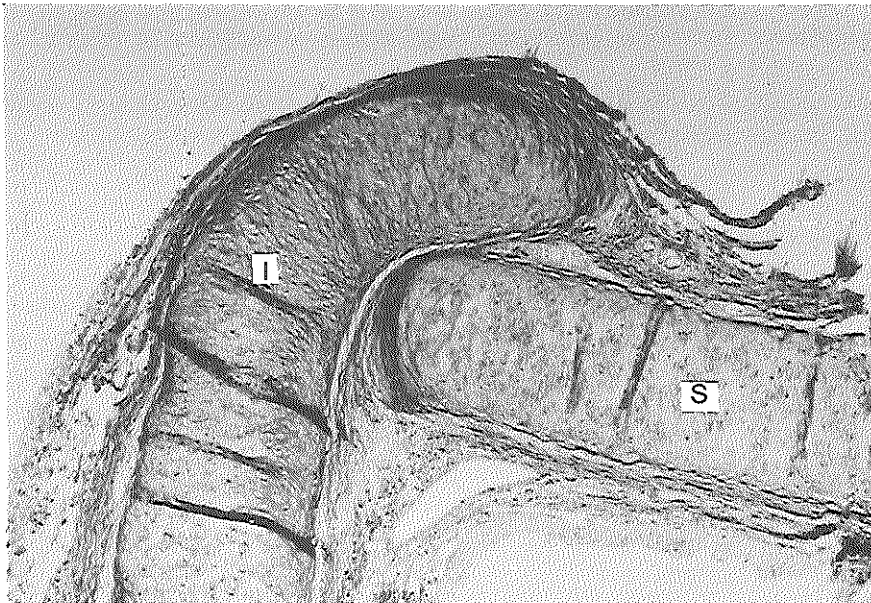
Figuur 9-5: Detail van fig. 9-4. S. dorsaal gelegen septumdeel, I. implantaat, V. vomer, P. perichondrium, K. chondroblasten gemigreerd van het perichondrium uit. Serie 5, vergroting 10x.



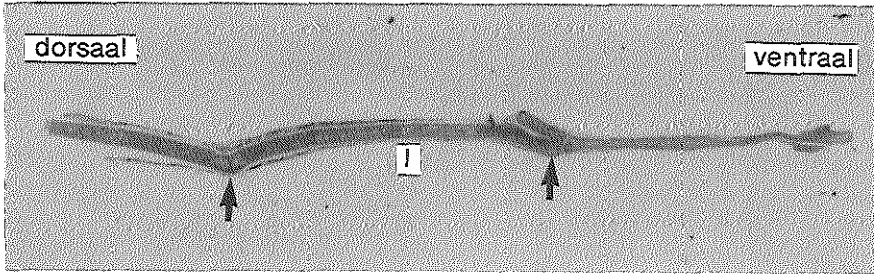
Figuur 9-6: Overzichtscoupe door een septum vier weken na de implantatie. Het implantaat (I) bevindt zich tussen de pijlen. Details ter plaats van de dorsale en de ventrale aansluitingen zijn weergegeven in fig. 9-7 en 9-8.



*Figuur 9-7: Detail (fig. 9-6) van de dorsale end-to-end verbinding. Het septum (S) is fibreus verbonden met het implantaat (I). Een beginnende angulatie is tussen deze delen zichtbaar. Serie 5, vergroting 4x.*



*Figuur 9-8: Detail (fig. 9-6) van de ventrale verbinding tussen implantaat (I) en septum (S). Er is sprake van een overlapping met een knik naar lateraal van de beide randen. Serie 5, vergroting 4x.*



*Figuur 9-9: Overzichtscoupe van een 24 weken oud septum, met een duplicatuur bij de ventrale verbinding en een angulatie bij de dorsale verbinding tussen septum en implantaat (I).*

In de groep van de oudste specimina (acht tot twintig weken postoperatief) heeft de "trend" die al eerder is waargenomen en hierboven is beschreven zich voortgezet (fig. 9-9), d.w.z. toename van de duplicatuur bij de side-to-side verbinding en uitbreiding van de angulatie bij de end-to-end verbinding.

De eerdere observatie dat wanneer het implantaat aan de buitenzijde van het vomer was terecht gekomen, er in de ruimte tussen de vomervleugels kraakbeenregeneratie optreedt, wordt ook op deze leeftijd bevestigd bij 2 specimina. Er heeft zich een nieuwe kraakbenige verbinding tussen de resectieranden ontwikkeld. Bij 2 andere preparaten heeft zich op de overgang tussen septum en implantaat over een kleine afstand bot gevormd.

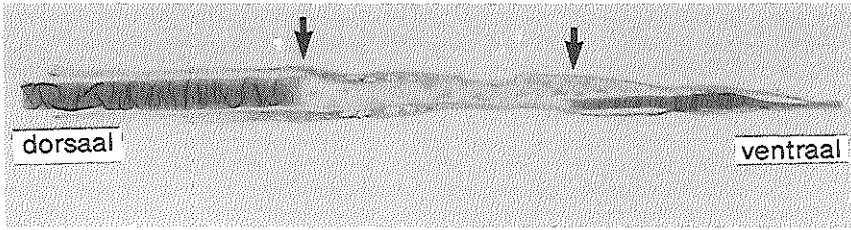
Microscopisch gezien heeft de rijping van het kraakbeen in het implantaat overal gelijke tred gehouden met die van het oorspronkelijke septum.

### 9.2.2 Geplet kraakbeen implantaat (serie 6)

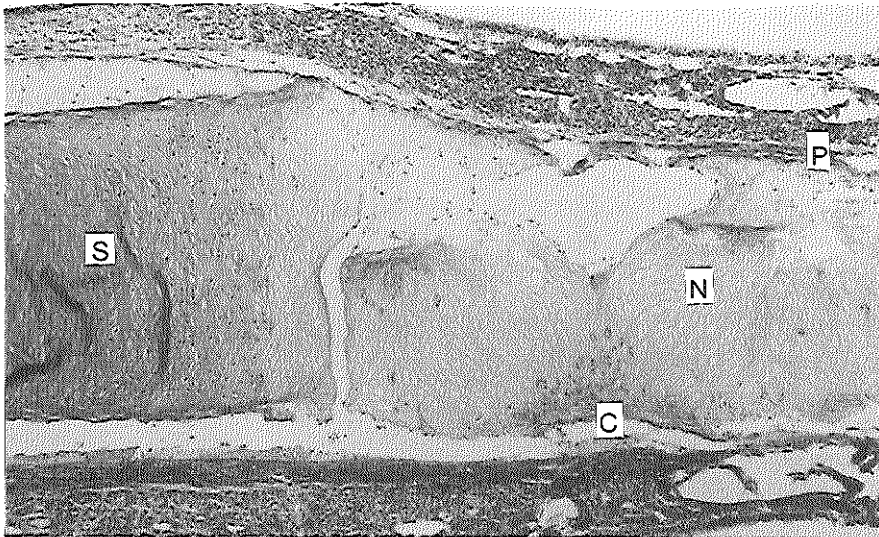
Eén dag na de ingreep blijkt het implantaat zich "los" in de resectieruimte te bevinden (fig. 9-10). Het geplette kraakbeen toont diepe inkepingen en scheuren die er dwars door heen kunnen lopen. Rond het implantaat en in de scheuren worden bloedresten en ontstekingscellen aangetroffen. Het implantaat toont in wisselende mate (60-90%) regressieve kenmerken (fig. 9-11, 9-12): de tussenstof kleurt minder sterk aan en in de lacunes zijn de celkernen verdwenen. De vitale gebieden, vaak aan de rand van het kraakbeen gelegen, bevatten geactiveerde cellen die groter en ronder zijn. De kernen zijn vergroot, meer centraal gelegen en bezitten een fijne chromatinetekening.

Het omgevende perichondrium laat uitgebreide reactieve veranderingen zien zoals uiteenrafeling van vezels en activatie van de cellen. Dit in dezelfde mate als beschreven na resectie van kraakbeen (par. 8.2.2).

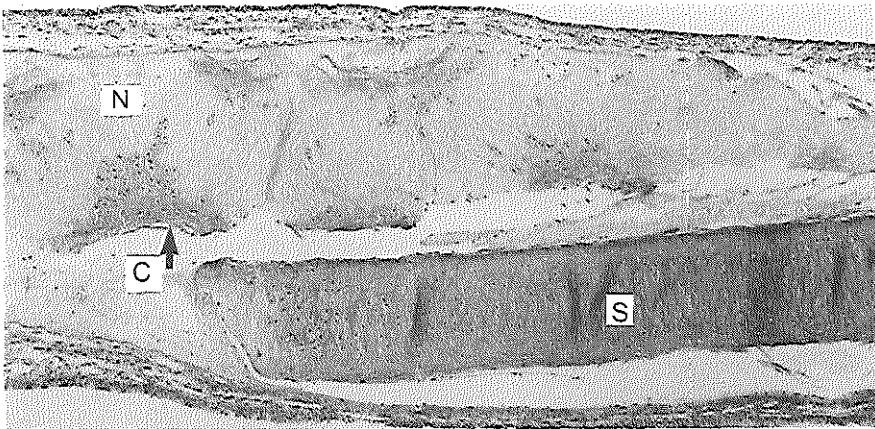




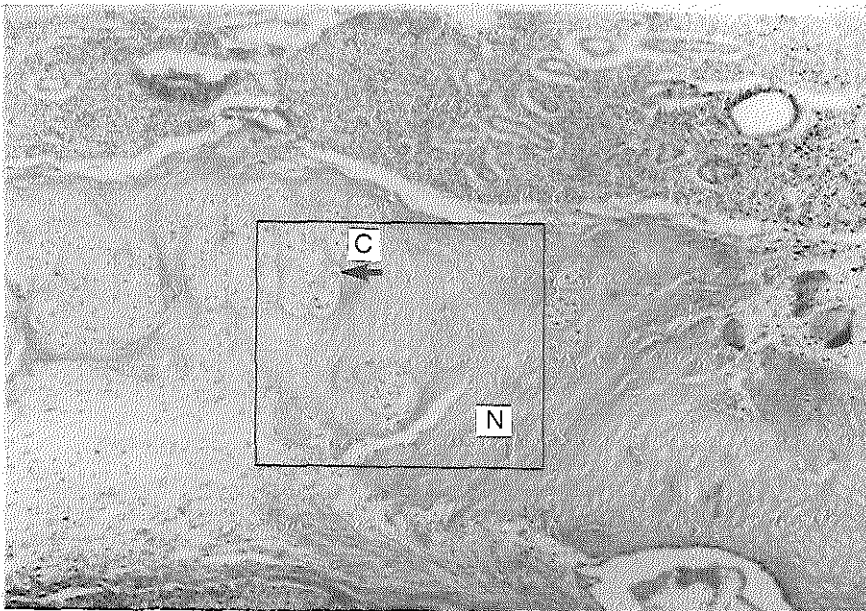
*Figuur 9-10: Overzichtscoupe van een septum met een geplet implantaat één dag postoperatief. Details ter plaatse van de dorsale en de ventrale verbinding zijn weergegeven in respectievelijk fig. 9-11 en 9-12.*



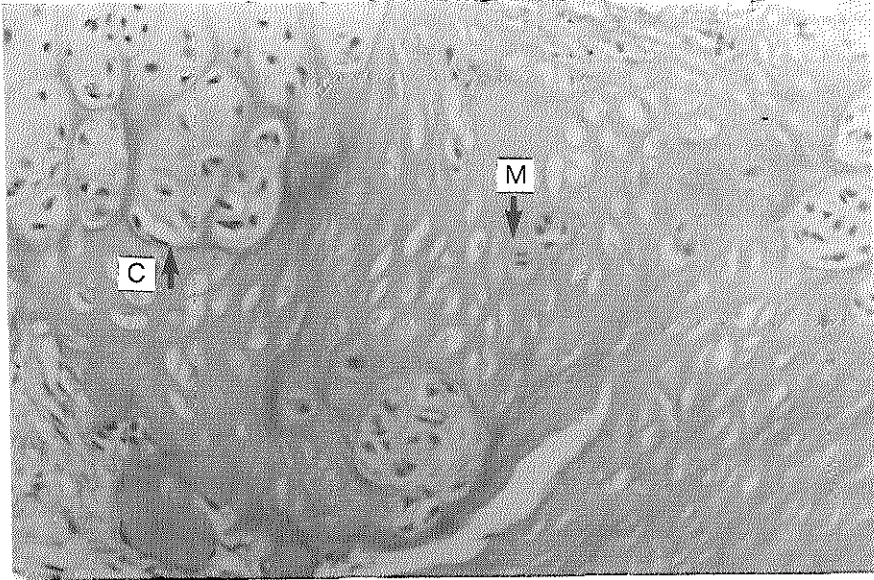
*Figuur 9-11: Detail van de dorsale aansluiting aangegeven in fig. 9-10. S. dorsaal septumkraakbeen met regressieve randzone. Het geplette implantaat toont gebieden met regressieve veranderingen (N) en vitaal gebleven cellen (C). Het perichondrium is verdikt (P). Serie 6, vergroting 4x.*



*Figuur 9-12: Detail van de ventrale aansluiting aangegeven in fig. 9-10. Als uitzondering betreft het hier een side-to-side verbinding. S. ventraal septumkraakbeen met regressieve randzône. Het geplette implantaat toont gebieden met regressieve veranderingen (N) en vitaal gebleven cellen (C). Het perichondrium is verdikt (P). Serie 6, vergroting 4x.*



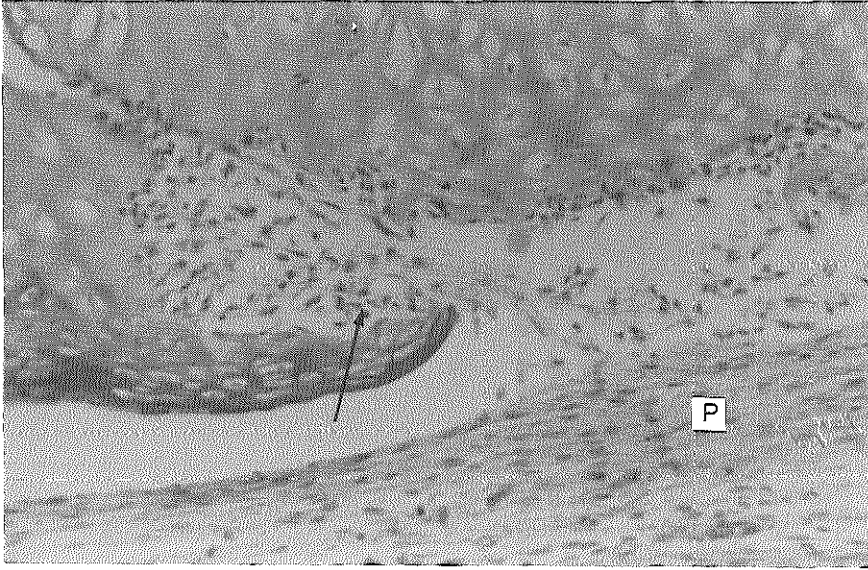
*Figuur 9-13: Na drie dagen zijn er in het geplette implantaat gebieden met necrose (N) en delen waar de vitaal gebleven cellen zich vermeerderen (C). Het detail (kader) is weergegeven in fig. 9-14. Serie 6, vergroting 4x.*



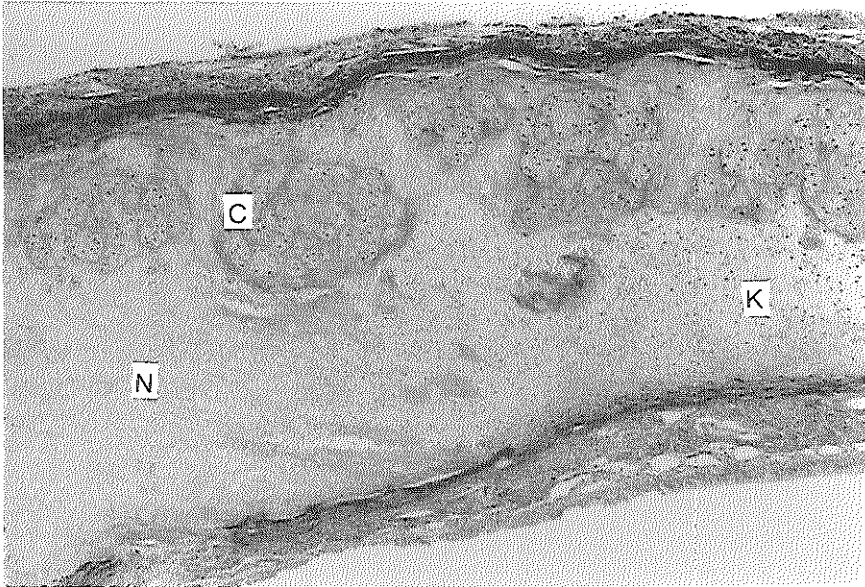
*Figuur 9-14: Detail van fig 9-14: geactiveerde vitaal gebleven kraakbeencellen (C) met een mitose (M). Serie 6, vergroting 25x.*

Twee dagen later migreren fibroblasten van het verdikte perichondrium uit in de resectie ruimte en zijn tot in de weefselscheuren van het implantaat terug te vinden (fig. 9-15). In de reactieve gebieden worden nu meerdere cellen (3-8) per lacune waargenomen en verscheidene celdelingen worden getroffen (fig. 9-13, 9-14). Rondom deze actieve gebieden kleurt de tussenstof intensiever.

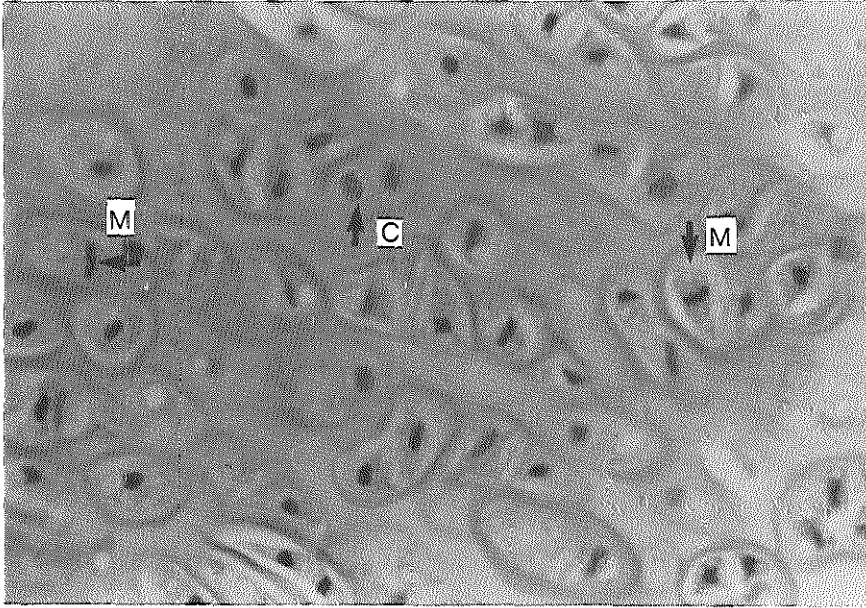
Eén week na de operatie hebben de geactiveerde kraakbeencellen eilanden vitaal kraakbeen gevormd (fig. 9-16). De proliferatieve activiteit van het weefsel wordt weerspiegeld in de veelvuldig aangetroffen mitosen (fig. 9-17). In een deel van het regressieve kraakbeen zijn inmiddels cellen ingegroeid van het perichondrium uit, die differentiëren tot chondroblasten (fig. 9-16); nieuwvorming van kraakbeen is dus op tweërlei wijze op gang gekomen.



*Figuur 9-15*



*Figuur 9-16*



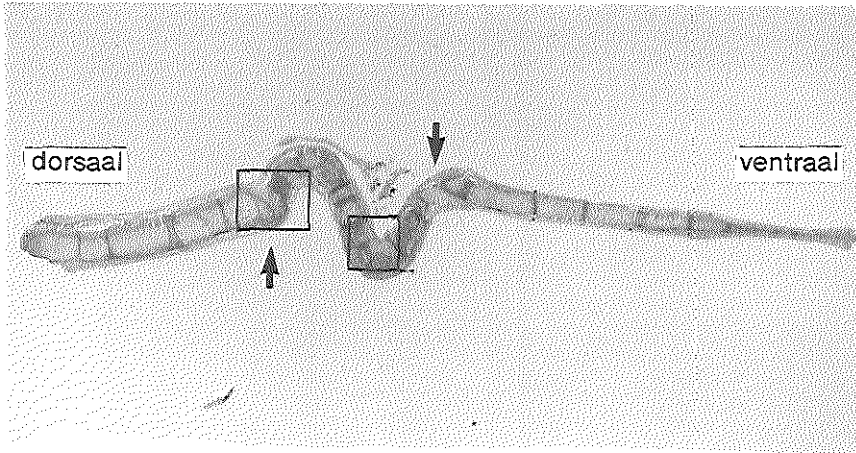
*Figuur 9-17*

*Figuur 9-15: Ingroei van cellen van het verdikte en geactiveerde perichondrium (P) uit drie dagen postoperatief. De cellen migreren tot in de scheuren van het geplette implantaat (pijl). Serie 6, vergroting 25x.*

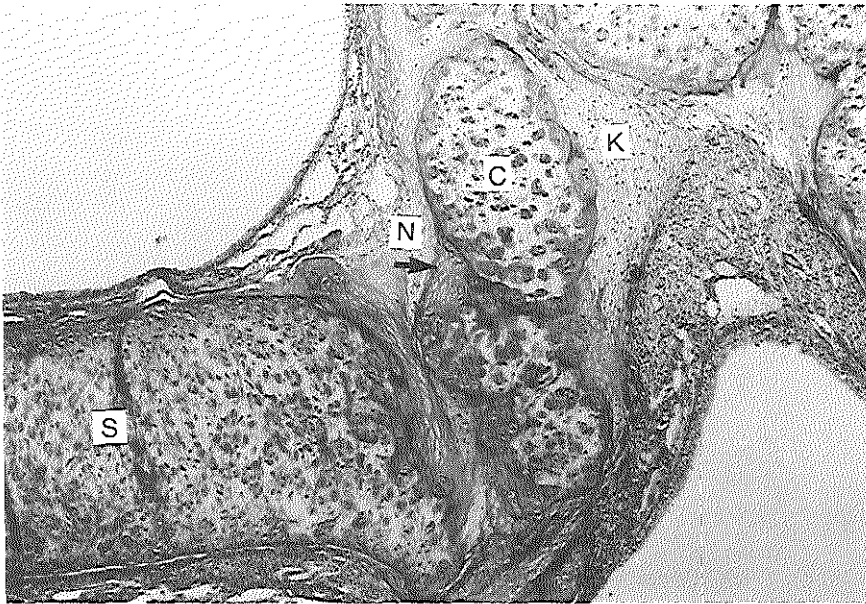
*Figuur 9-16: Na één week differentiëren de ingegroeide perichondriale cellen tot chondrocyten. De vitaal gebleven cellen zijn tot eilanden kraakbeen uitgegroeid. N. necrose, C. eilanden vitaal gebleven cellen, K. perichondriale nieuwvorming van kraakbeen. Serie 6, vergroting 4x.*

*Figuur 9-17: Detail van vitaal gebleven kraakbeencellen één week postoperatief. C. cellen met fijnkorrelige chromatinetekening, M. mitose. Serie 6, vergroting 25x.*

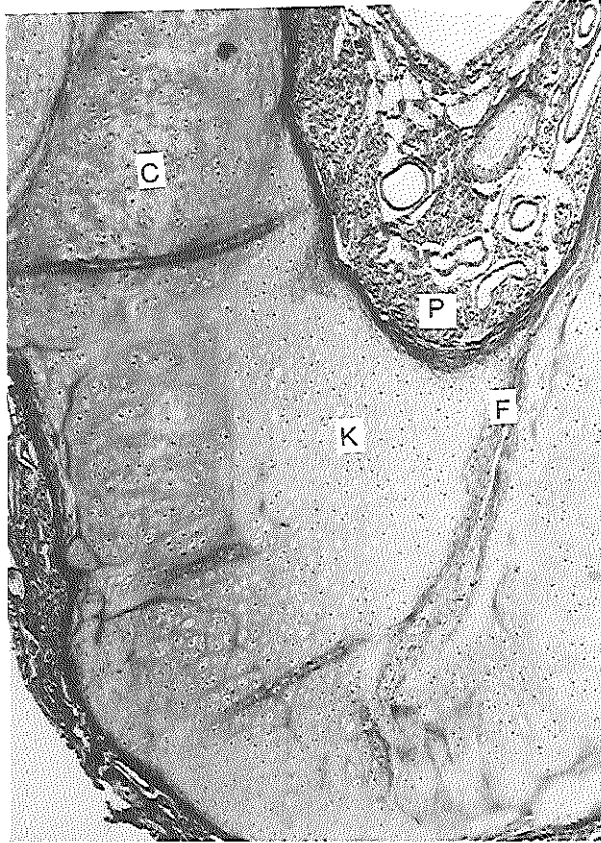




*Figuur 9-18: Overzichtscoupe van een septum 4 weken na implantatie van geplet kraakbeen . Binnen dit implantaat (tussen de pijlen) is een s-vormige deviatie ontstaan. De aangegeven details (kaders) zijn weergegeven in fig. 9-19 en 9-20.*

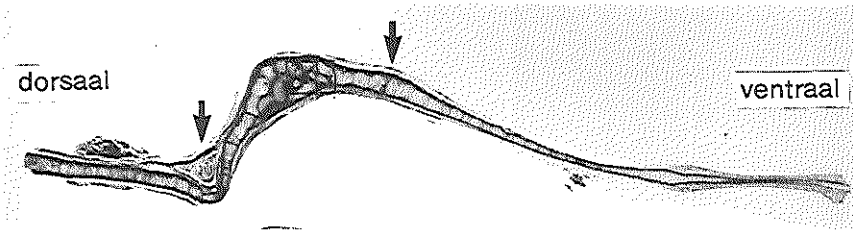


*Figuur 9-19: Detail van de dorsale verbinding (aangegeven in fig. 9-18) tussen septum (S) en geplet implantaat. C. uitgegroeide eilanden vitaal gebleven kraakbeencellen, K. nieuw gevormd kraakbeen van het perichondrium uit, N. resten necrotisch materiaal. Serie 6, vergroting 4x.*

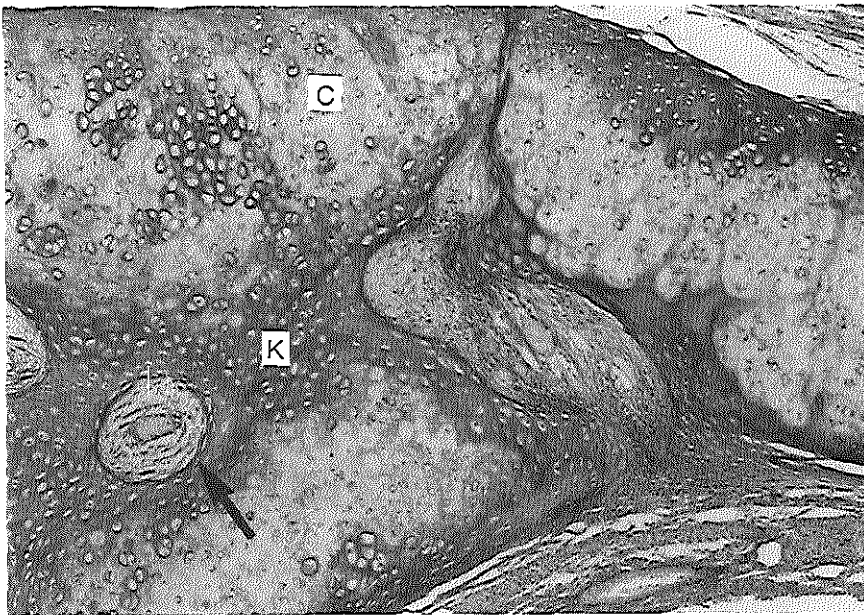


*Figuur 9-20: Detail van het geplette implantaat aangegeven in fig. 9-18. C. uitgegroeide eilanden vitaal gebleven kraakbeencellen, K. nieuwgevormd kraakbeen van het perichondrium (P) uit. Vezels (F) welke continu zijn met het perichondrium lopen door tot in het implantaat. Serie 6, vergroting 4x.*

Tot vier weken postoperatief worden binnen het geplette implantaat naast elkaar gebieden necrotisch weefsel, uitgegroeide groepen vitale kraakbeencellen en velden met nieuwgevormd kraakbeen van perichondriale oorsprong waargenomen (fig. 9-18, 9-19, 9-20). Het inmiddels genormaliseerde perichondrium is stevig verbonden met de zijranden van het implantaat en het loopt op verscheidene plaatsen door tot in het kraakbeen. Met uitzondering van een enkele kraakbenige overgang over een klein deel van de aansluiting is tussen het implantaat en de in situ gebleven delen van het septum steeds een fibreuze verbinding ontstaan. Inmiddels zijn s-vormige deviaties opgetreden binnen het implantaat.

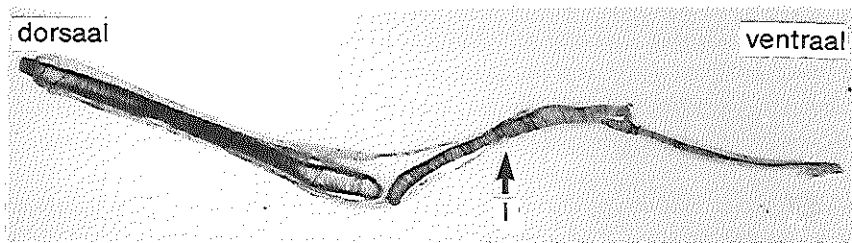


*Figuur 9-21: Overzichtscoupe door een 24 weken oud septum na implantatie van geplet kraakbeen. De aansluiting tussen septum en implantaat is met pijlen aangegeven. Het aangegeven detail (kader) is weergegeven in fig. 9-22.*



*Figuur 9-22: Detail aangegeven in fig. 9-21 met nieuwgevormd kraakbeen (K), uitgegroeid vitaal gebleven kraakbeen (C) en bindweefsel. Binnen het implantaat is een bloedvat zichtbaar (pijl). Serie 6, vergroting 10x.*





*Figuur 9-23: Overzichtscoupe door een septum met een geplet implantaat, acht weken postoperatief. Het implantaat is waarschijnlijk in beperkte mate geplet en het type deviatie lijkt meer op dat van het onbewerkte implantaat.*

De oudste specimina (acht tot twintig weken postoperatief) tonen allen een deviatie met een end-to-end aansluiting van de randen (fig. 9-21). Binnen het geplette implantaat worden nog steeds velden van uitgegroeid kraakbeen naast kraakbeen, geregenereerd van het perichondrium uit, waargenomen (9-22). Het uitgegroeide kraakbeen heeft meer het aspect van normaal septumkraakbeen met grote, ovale celhoven en een verdichting van de tussenstof rond de lacunes. Het perichondriale kraakbeen toont kleine, dicht op elkaar gelegen chondrocyten met een meer egale aankleuring van de tussenstof. In beide typen ontbreekt de oriëntatie van de chondrocyten in zuilen of in lagen. Weinig resten van necrotisch materiaal zijn nog aanwezig. Tweemaal is er van enige botvorming sprake.

Bij 4 septa in deze groep maakt het implantaat een weinig beschadigde indruk en bestaat er geringe nieuwvorming. Waarschijnlijk is het kraakbeen in beperkte mate "gecrushed" tijdens de ingreep (zie par. 7.3.4.2). Hiermee in overeenstemming is de waarneming dat het type deviatie meer lijkt op dat van het onbewerkte implantaat zoals beschreven in par. 9.2.1.(fig. 9-23).

### 9.3 Samenvatting

Na resectie en terugplaatsing van het middelste deel van het septale kraakbeen worden dezelfde processen van wondgenezing in septum en implantaat waargenomen als reeds beschreven is in hoofdstuk 8. Ook het vormen van een nieuwe verbinding tussen implantaat en septum verloopt op analoge wijze; er ontstaat vrijwel altijd een fibreuze overgang tussen beide, welke leidt tot of een kraakbeen duplicatuur of een verticale knik van het septum. Aan de voorzijde waar het kraakbeen dun is komt vaker een overlapping voor, terwijl aan de achterzijde vaker een end-to-end connectie ontstaat.

De groei en differentiatie van het implantaat verloopt op dezelfde wijze als die van het niet verwijderde kraakbeen.

Het geplette kraakbeen gedraagt zich op een geheel andere wijze. Een deel van het implantaat, wisselend tussen 60 en 90% toont na 1 dag kenmerken van chondrolyse. De vitaal gebleven cellen worden geactiveerd en groeien verder uit. Tussen deze eilanden met geactiveerde cellen en het necrotische kraakbeen vindt een uitgebreide ingroei van perichondriale cellen plaats die differentiëren tot chondrocyten.

Zowel het nieuwgevormde kraakbeen als het vitaal gebleven kraakbeen groeit uit tijdens de ontwikkeling. Er is dus sprake van zowel perichondriale als interstitiële nieuwvorming van kraakbeen.

Waarschijnlijk door groei van het septum en van het teruggeplaatste kraakbeen ontstaan al na twee weken deviaties binnen het geplette kraakbeen. Dit lijkt tot kenmerkende ("harmonica"-vormige) afwijkingen van het septum op oudere leeftijd te leiden, die wezenlijk verschillen van de deviaties in het neustussenschot met een ongeplet implantaat.

## HOOFDSTUK 10

### DISCUSSIE

#### 10.1 Inleiding

In de laatste decennia is de submuceuze septumcorrectie een vaak geïndiceerde en frequent uitgevoerde ingreep geworden. Bij chirurgische correctie van een (ernstig) gedeveerd neustussenschot wordt eerst het mucoperichondrium aan beide zijden van het septum opgelicht. Daarna wordt het scheve kraakbenige en benige septum bewerkt: scheve delen worden losgemaakt door middel van incisies en opgesteld in de mediaanlijn. Om de gemobiliseerde delen goed aan elkaar te kunnen passen worden delen bijgesneden of zelfs geplet voor reïmplantatie. Tenslotte wordt het slijmvlies aan beide zijden weer tegen het gereconstrueerde septum aangedrukt.

Wanneer een dergelijke septumcorrectie bij een kind wordt toegepast rijzen enkele vragen: kan een gereconstrueerd septum groeien, en zo ja, bereikt het zijn normale grootte en hoe ontwikkelt de neus zich als geheel?

Bij bespreking van de literatuur (hoofdstuk 2) is vastgesteld dat een ondubbelzinnig antwoord op deze vragen niet is gegeven door de resultaten van follow-up onderzoek bij patiënten.

Onderzoek bij proefdieren (jonge konijnen) leverde aanwijzingen op dat elke kunstmatig aangebrachte discontinuïteit in het kraakbenige septum (in lengte- of hoogte-as) de verdere groei van het septum verstoort (Verwoerd 1979, Nijdam 1985) en leidt tot deviaties en/of onderontwikkeling in de lengte of hoogte van de neus. Uitvoerig onderzoek naar mogelijkheden tot reconstructie van een onderbreking in de voor-achterwaartse as van een septum bij hetzelfde proefdiermodel gaf even constante als sprekende resultaten (Nolst Trenité 1984, 1987): géén van de beproefde reconstructiemethoden resulteerde in een morfologische "restitutio ad integrum" van het septum, noch in een normalisering van de verdere groei van de neus.

Dit riep een meer fundamentele vraag op: hoe verloopt de genezing van "wonden" in septaal kraakbeen, zoals aangebracht bij een correctie? Immers alleen meer kennis hierover kan aanwijzingen geven in de richting van genezing- en groei-bevorderende maatregelen.

Bestudering van de literatuur (hoofdstuk 2) bracht aan het licht dat de microscopische bouw van het neustussenschot bij jonge kinderen onbekend is. Verder werd vastgesteld dat hoewel septumchirurgie bij kinderen al ongeveer 50 jaar en bij volwassenen al meer dan 100 jaar wordt uitgevoerd, nauwelijks of geen informatie bestaat over de reactie van kraakbeen en perichondrium op de desbetreffende ingrepen. Hoe de wondgenezing van septaal kraakbeen verloopt is dus onbekend, laat staan hoe deze gestuurd zou kunnen worden.

Ook bij jonge en volwassen proefdieren waren geen gegevens bekend over de microscopische bouw van het neustussenschot. De incidentele beschrijvingen van wondgenezing in het septale kraakbeen spreken elkaar bovendien tegen.

In dit onderzoek is voor het eerst gepoogd op systematische wijze gegevens te verzamelen aangaande de microscopische bouw en wondgenezing van het septale kraakbeen cq. het lot van implantaten in het neustussenschot tijdens de fase, waarin groei plaats vindt. Als proefdier werd het konijn gekozen, waarbij eerder andere aspecten van de groei van neus en bovenkaak in ons instituut waren bestudeerd (Nolst Trenité 1987, Poublon 1987).

## 10.2 Bouw en groei van het kraakbenige neustussenschot

Het kraakbenige neustussenschot is, zoals in dit onderzoek bij konijnen is gebleken, absoluut geen plaat van uniform kraakbeen. Het toont grote en bij alle proefdieren teruggevonden regionale verschillen, zowel in dikte als in bouw. Centraal in de ventrale helft is het septum opvallend dun ( $50 \mu$ ). Het dikke achterste deel ( $850 \mu$ ) heeft naar ventro-craniaal (onder de neusrug) en naar ventro-caudaal een uitloper (fig. 5-1). De overgangen tussen dik en dun zijn geleidelijk. Tijdens de groei van 4 tot 24 weken na de geboorte blijft dit karakteristieke patroon van dikteverschillen behouden, terwijl ook de dikte in absolute zin niet toeneemt.

Even opvallend als de verschillen in dikte zijn de verschillen in histologische bouw. Het voorste dunne gebied is verhoudingsgewijs zeer celrijk en arm aan tussenstof. In de overige dikke gebieden is de celdichtheid geringer en de hoeveelheid tussenstof groter (hoofdstuk 5). Tijdens de bestudeerde periode toont het gehele kraakbeen een proces van rijping, waarbij de genoemde verschillen tussen beide regionen zeker niet kleiner worden.

Zou nu het voorste dunne, celrijke deel gezien kunnen worden als een groei-centrum, aan de randen waarvan de cellen zich morfologisch differentiëren en zich voegen bij het gebied van dik kraakbeen? Groei kan het gevolg zijn van vermeerderen van het aantal cellen, van toename in celgrootte en van uitbreiding van de hoeveelheid tussenstof. Groei is dus niet alleen proliferatie (=celvermeerdering),

zodat onderscheid gemaakt moet worden tussen een proliferatie- en een groei-centrum.

Nauwkeurige gegevens over de groei van diverse delen van het kraakbenige septum, die verkregen zouden moeten worden uit een longitudinaal onderzoek, zijn nog niet beschikbaar.

In deze studie is wel vastgesteld dat een 8 mm lang stuk kraakbeen, genomen uit het middelste deel van het septum, uitgroeit, van 8 tot  $\pm 15$  mm, in een periode van vier tot vierentwintig weken. Ook neemt de lengte van het voorste deel van het septum (na een continuïteitsonderbreking) aanzienlijk toe ( $\pm 50$  %). Wat betreft de groei van het achterste 1/3 deel is uit de resultaten geen conclusie te trekken, omdat bij het uitnemen van het neustussenschot de achtergrens van het preparaat vastgesteld werd juist vóór de lamina perpendicularis zonder exacte anatomische referentie. Wel kan uit het onderzoek van Nolst Trenité (1984) worden afgeleid dat de lengte van alle drie delen (voorste, middelste en de achterste) toeneemt. Voorlopig dient daarom geconcludeerd te worden, dat alle delen van het septale kraakbeen bijdragen aan de groei van het septum, maar ieder op verschillende wijze (dat wil zeggen: met meer of minder toename in celtaal, -grootte en -tussenstof).

De grote celrijdome van het voorste dunne deel suggereert wel dat hier celdelingen plaatsvinden. Het aantal gevonden mitoses is evenwel veel te gering om statistische bewerking mogelijk te maken. Autoradiografisch onderzoek van het gehele septum zal hier verder uitsluitsel kunnen geven.

Het bovenstaande heeft slechts betrekking op interstitiële groei. Morfologische aanwijzingen voor appositionele groei zijn in de bestudeerde periode niet gevonden. Hierbij past ook, dat geen toename van de dikte van het septum werd waargenomen.

Het groeiende neustussenschot bepaalt bij het konijn de ventraalwaartse uitgroeï van de ossa nasalia en ten dele ook de uitgroeï van de bovenkaak (Verwoerd 1979, Poulblon 1987). Deze morfogenetische beïnvloeding is in mechanische termen te beschrijven (Takahashi 1987). Het kraakbeenskelet van de neus (tussenschot en laterale kraakbeentjes) expandeert en oefent druk en trek uit op de naburige benige structuren. In dit hypothetische mechanisme zouden de sterkere, dikke delen het belangrijkste zijn. De ventro-craniale en de ventro-caudale uitlopers van het dikke kraakbeen zouden, als "krachtlijnen", in het bijzonder betrokken zijn bij de ontwikkeling van respectievelijk de ossa nasalia en de maxillae. De geringe dikte en de bouw van het centrale deel van de voorste helft van het kraakbeen maken waarschijnlijk dat dit geen mechanische functie vervult.

Het patroon van de bovengenoemde regionale verschillen in bouw binnen het septale kraakbeen is zeer vast bepaald. Verdeling van het septum in twee of drie delen (loodrecht op de lengte-as), losmaken van de laterale kraakbeentjes en het oplichten van het perichondrium hebben geen veranderingen in dit kenmerkende

bouwpatroon tot gevolg.

Interessant is in dit verband dat in weefselkweek geëxplanteerde delen van het septale kraakbeen ook hun specifieke groeipolariteit (meer in voor-achterwaartse richting dan in de hoogte) behouden (Coprav, 1986). Dat groei in het septale kraakbeen niet absoluut gebonden is aan zijn specifieke positie in het specimen, was al aangetoond door Kvinnsland (1973, 1974) en Peer (1945).

Structuur en groei blijken dus beide in grote mate "intrinsiek" bepaald cq. onafhankelijk van de naburige structuren. Ook in gereceerde delen die later worden gereïmplanteerd blijft de neiging tot drie-dimensionale organisatie behouden, ondanks het optreden van deviaties of duplicaturen. Het kraakbeen voortkomend uit geplette implantaten toont deze organisatie niet meer (hoofdstuk 7 en 9).

### 10.3 Spanning in het septum ("interlocked stress")

Enkele interessante waarnemingen met betrekking tot andere mechanische eigenschappen van het septum werden tijdens de operaties gedaan. Nadat de laterale kraakbeentjes paramediaan gedeeltelijk waren losgesneden en het mucoperichondrium van het septum was opgelicht leidde een verticale incisie door het septale kraakbeen onmiddellijk tot een langs elkaar heenglijden van de randen over een afstand van 1 à 2 mm. Wordt het kraakbeen verwijderd over een traject van 10 mm dan neemt de afstand tussen de voorste en achterste resectierand direct af tot  $\pm 8$  mm. Beide waarnemingen wijzen erop dat er een zekere spanning in het kraakbenige septum aanwezig is. De aard en oorzaak van dit verschijnsel moeten nog nader worden onderzocht. Hoewel nog onverklaard, is de betekenis van dit verschijnsel voor de kliniek groot: bij (sommige) incisies of fracturen moet erop gerekend worden dat de randen nooit end-to-end zullen aansluiten. Dit hier voor het eerst beschreven fenomeen zou kunnen berusten op de zogenaamde "interlocked stress" binnen het kraakbeen, zoals genoemd en beschreven door Gibson (1958), Fry (1966, 1967) en Hellmich (1973).

### 10.4 Wondreactie van perichondrium

In de diverse experimenten werd het perichondrium opgelicht van het kraakbeen. Gevonden werd dat bij deze procedure -"ondertunneling"- de binnenste laag van het perichondrium over het algemeen op het kraakbeen achterblijft. De reactie van het opgelichte perichondrium blijkt nu afhankelijk van de omstandigheden.

Het losgemaakte perichondrium (serie 1 en 2) grenzend aan kraakbeen (situatie A) toont een minder sterke en korter durende reactie dan wanneer het grenst aan een zogenaamde resectieruimte, resterend na verwijdering van het kraakbeen (serie 4) tussen de beide perichondriumbleden (situatie B).

Op de eerste tot de derde dag na de ingreep bij situatie A wordt het perichondrium gekenmerkt door verbreding en zichtbaar worden van afzonderlijke lagen vezels als gevolg van oedeem. De dikte en het aspect zijn na één week grotendeels en na twee weken weer volledig normaal.

In situatie B treedt eenzelfde soort reactie op gedurende de eerste dagen. Bovendien wordt vergroting van de cellen met fijnkorrelige chromatinetekening in de opgezwollen kernen en vele mitoses waargenomen ("activatie"). Vele cellen maken zich los uit het perichondrium en migreren in de resectieruimte, die bloedresten en/of ontstekingscellen bevat. Deze geïmmigreerde cellen tonen veelvuldig delingen. Eén week postoperatief vindt tussen deze cellen afzetting van kraakbeentussenstof plaats. Na 2 weken is de dikte van het perichondrium in de meeste gevallen weer normaal en uittredende cellen worden niet meer aangetroffen. Na 4 weken is het aspect overal normaal.

In situatie A is als regel slechts gedurende de eerste drie dagen een dunne laag exsudaat te zien onder het opgelichte perichondrium. Voor het gedrag van het perichondrium maakt het niet uit of het kraakbeen in deze situatie bestaat uit het voorste of achterste in situ gelegen deel of uit niet-geplet gereïmplanteerd kraakbeen.

Een enkele maal wordt in deze gevallen een laagje kraakbeen gevormd evenwijdig aan en oppervlakkig van het oorspronkelijke kraakbeen. Men mag veronderstellen dat dit ontstaan is uit cellen die - hoewel niet gebruikelijk in situatie A - toch vrijgekomen zijn uit het perichondrium, zoals in situatie B en gemigreerd in de subperichondriale ruimte.

Indien onder het perichondrium een met veel bloed of exsudaat gevulde ruimte aanwezig is, gedraagt dit zich in feite altijd volgens situatie B. Het meest duidelijk is dit in serie 4 (resectie 1 cm) waar relatief veel kraakbeen werd verwijderd. In dit geval wordt het meeste nieuwe kraakbeen gevormd daar, waar de bladen van het perichondrium uiteen gehouden worden door het vomer (aan de caudale zijde dus) en annex aan de resectieranden. De minste nieuwvorming van kraakbeen vindt plaats craniaal van het vomer, waar de perichondriumbleden elkaar het dichtst naderen.

Abundante perichondriale reactie en nieuwvorming van kraakbeen wordt ook gevonden in de vrije "hoeken" waar de randen van 2 kraakbeendelen langs elkaar heen schuiven.

Het implantaat van geplet kraakbeen heeft wel een zeer onregelmatig oppervlak en wordt altijd omgeven door een verhoudingsgewijs grote, met exsudaat en enige bloedresten, gevulde ruimte. Het bedekkende perichondrium gedraagt zich ook hier typisch volgens situatie B, met veel nieuwvorming.

Naar aanleiding van een onderzoek naar de effecten van traumata op oorschelpkraakbeen suggereren diverse auteurs (Skoog 1972, 1975 en Ohlsen 1978) dat de aanwezigheid van bloedstolsels de kraakbeenvorming door perichondrium zou bevorderen.

In situatie B is het denkbaar dat de aanwezigheid van ontstekingssexudaat met daarin afbraakproducten van de necrotische kraakbeenpartijen, het perichondrium tot heftige reacties aanzet.

In dit onderzoek werd slechts bij hoge uitzondering, na oplichten van het mucoperichondrium een beschadiging -in de zin van inkeping of verscheuring- van de oppervlakkige laag van het kraakbeen gevonden. Dit lijkt in tegenspraak met de beschrijving van Eitschberger (1980a), die dergelijke laesies wel veelvuldig waarnam na een soortgelijke ingreep bij volwassen konijnen.

Uit het eigen materiaal bleek wel dat de meest uitgebreide histologische afwijkingen gepaard gaan met de ernstigste deviaties (hoofdstuk 6). Dit zou op een causaal verband kunnen wijzen. Deze gedachtegang wordt gesteund door de waarnemingen van Hellmich (1973) aan menselijk septumkraakbeen, dat iatrogene laesies van het oppervlak aanleiding zijn tot het ontstaan van littekenvorming in het kraakbeen met een toenemende deviatie van het septum.

In ons onderzoek werd in dit opzicht géén verschil in de vorm van de septa (deviaties) aangetroffen die te correleren is met één- of tweezijdig ondertunnelen van het mucoperichondrium.

## 10.6 Wondreactie van het kraakbeen

De in dit onderzoek bestudeerde letsels zijn: het oplichten (= ondertunnelen) van het perichondrium (serie 1 en 2), doorsnijden (serie 3, 4 en 5) en pletten (serie 6) van kraakbeen. De reacties op deze traumata verschillen op karakteristieke wijze, maar tonen wel duidelijke gemeenschappelijke kenmerken, die hieronder besproken worden.

1. Necrose, zoals voorkomt op de meest getraumatiseerde plaatsen. Deze wordt gekenmerkt door niet meer zichtbaar zijn van kernen en celstructuren en afronding van de resterende lege lacunes. De uitbreiding van de regressieve zône lijkt op de eerste dag na het trauma reeds zijn maximum bereikt te hebben, gezien de scherpe afgrenzing naar het naburige vitale kraakbeen. Afbraak van de necrotische zône vergt 2 tot 4 weken.
2. Activatie en regeneratie, waar het trauma niet dodelijk was. Reeds één dag na het letsel zijn de betreffende fenomenen duidelijk zichtbaar. De chondrocyten zwellen licht op en ronden zich af. De kernen worden rond en tonen een fijnkorrelige chromatinestructuur. Vele mitoses worden waargenomen. Dit leidt tot het voorkomen van meerdere cellen per lacune (3 en 7 dagen na het trauma).



Het aspect van het kraakbeen is na twee weken weer normaal, zodat aangenomen moet worden dat deze cellen zich verspreiden, verder nieuwe tussenstof vormen en redifferentiëren.

Een vergelijkbaar proces van regressie en activatie werd ook aangetroffen door Harrebomée (1971) in de kraakbeenstomp van axolotlpoten na amputatie en door Adriaansen (1986) in het cricoid-kraakbeen van konijnen na endolaryngeaal trauma. Het lijkt waarschijnlijk dat het hyaliene kraakbeen, waar het zich ook bevindt, altijd op eenzelfde wijze reageert op een laesie.

De verschillen tussen de traumata weerspiegelen zich in de reacties van het kraakbeen, waarbij de mate van necrose en activatie/regeneratie sterk verschillen.

1. Het oplichten van het perichondrium leidt over het algemeen niet tot een duidelijk zichtbare zone van necrose en brengt in een dunne ( $\pm 0.2$  mm) oppervlakkige laag in het kraakbeen activatie te weeg. Na twee weken is het aspect weer geheel normaal.
2. Na doorsnijding wordt het kraakbeen in een  $\pm 0.2$  mm brede zone, grenzend aan het snijvlak, necrotisch. Scherp daarvan gescheiden tekent zich een  $\pm 0.5$  mm brede zone af van geactiveerd kraakbeen (vanaf de eerste dag na het trauma). Tussen de 2e en 4e week na de operatie wordt het necrotische weefsel volledig opgeruimd. Aan het einde van die periode is het vitale kraakbeen rondom weer bekleed met perichondrium en heeft een normaal aspect herkregen.
3. Pletten (zoals uitgevoerd in dit experiment) resulteert in necrose van grofweg 60 tot 90 % van het kraakbeen op de eerste dag. Groepen van vitale cellen aan de rand en enkele cellen middenin het kraakbeen tonen de kenmerken van activatie. Het opruimen van de necrotische partijen duurt lang. Na twee weken is veel necrotisch weefsel te zien en twee weken later resteren nog kleinere velden. Zelfs na twintig weken is sporadisch enig necrotisch materiaal terug te vinden. Na de eerste fase van regressie (drie tot zeven dagen) dringen cellen uit het perichondrium binnen in het necrotische weefsel en vormen daar nieuw kraakbeen.

Tegelijkertijd tonen de vitaal gebleven kraakbeencellen veel reactie met mitoses. Zij vormen steeds grotere eilanden kraakbeen binnen of naast de necrotische delen. Het kraakbeen afkomstig van het vitaal gebleven kraakbeen en van het perichondrium blijven duidelijk te onderscheiden tot in de oudste stadia die bestudeerd werden.

De uitgebreide necrose in het geplette implantaat wordt gevolgd door een zo uitgebreide nieuwvorming van kraakbeen, dat een onregelmatige plaat ontstaat, die meestal dikker is dan het normaal op de betreffende plaats aanwezige septale kraakbeen.

## 10.7 Nieuwvorming van kraakbeen

Defecten in het septale kraakbeen bleken in dit onderzoek bij jonge konijnen slechts ten dele te worden opgevuld door nieuw kraakbeen. Ook Rhys Evans (1981) beschrijft partiële nieuwvorming van kraakbeen in het septum van een kleine groep jonge konijnen, maar hij vermeldt noch de regionale verschillen in hoeveelheid kraakbeen, noch de samenhang met de opvolgende wondreactie van het perichondrium.

Deze waarnemingen zijn in tegenspraak met hetgeen door Nordgaard (1979) werd gezien bij jonge ratten, waar na submuceuze resectie van het kraakbenige neustussenschot totaal geen nieuwvorming van kraakbeen werd aangetroffen. Anderzijds kon ook Bernstein's (1973) observatie van praktisch totale regeneratie van het verwijderde septale kraakbeen bij jonge honden niet worden bevestigd.

De oorzaak van deze verschillen kan gelegen zijn in soort-specifieke eigenschappen of verschillen in operatieve techniek. Het is denkbaar, dat meer of minder perichondrium bij de resectie werd achtergelaten.

Het perichondrium is in dit onderzoek als regel de belangrijkste bron van nieuw kraakbeen gebleken. Overigens was tot nu toe onbekend dat het type nieuwgevormd kraakbeen caudaal en halverwege de hoogte in een defect van elkaar verschilt. Het laatste lijkt meer op het oorspronkelijke septale kraakbeen door zijn vrij ordelijke rangschikking van de cellen, in tegenstelling tot de ongeordendheid van de cellen meer basaal in het septum.

Behalve deze nieuwvorming van kraakbeen van perichondriale oorsprong blijkt met name in het geplette implantaat een zeer duidelijke interstitiële component aanwezig te zijn. Reeds hierboven werd vermeld, dat kleine haarden vitaal gebleven cellen een dermate groeiactiviteit laten zien, dat zij uitgroeien tot grote eilanden van nieuw kraakbeen, met een zodanige omvang dat deze uitstijgt boven de ter plaatse passende groei.

De resectieranden van de in situ gebleven delen of implantaten bestaand uit niet-geplet kraakbeen tonen slechts gedurende een korte periode een proliferatieve reactie en kapselen zich vervolgens af. Van de stompen uit wordt dus geen nieuwvorming van kraakbeen waargenomen.

## 10.8 Aansluiting tussen delen van het kraakbenige septum

De in dit onderzoek bestudeerde delen van het septale kraakbeen hebben bijzondere kenmerken. Het septum is loodrecht op zijn lengte-as doorgesneden, zodat de fragmenten (2 respectievelijk 3 in de series 3 en 5) elk de totale hoogte van het septum innemen en in de lengterichting op elkaar aansluiten. Een verbinding van deze delen met elkaar verandert tijdens het toenemen van de leeftijd en kan zich ontwikkelen tot een end-to-end, dan wel een side-, of end-to-side connectie.

Om inzicht te krijgen in de wijze waarop deze verschillende vormen van aansluiting tot stand komen moet worden teruggegrepen op de groei van het septum en de (microscopische) kenmerken van het contact van aangrenzende septumdelen.

Nolst Trenité (1984, 1987) vermeldde reeds dat bij verdeling van het septale kraakbeen in 3 achter elkaar liggende fragmenten alle drie na twintig weken waren toegenomen in lengte. Voor het middelste 1/3 deel en voor het ventrale deel is dit door de resultaten van dit onderzoek (hoofdstuk 7) bevestigd. In deze discussie is eerder besproken dat de wijze waarop de uitgroei tot stand komt regionaal zal verschillen.

Verder kwam reeds ter sprake dat het septale kraakbeen onder spanning staat ("interlocked stress") en naar aangenomen wordt, via mechanische krachten (druk, trek) de groei van aangrenzende delen van het faciale skelet beïnvloedt.

Dit betekent dat elkaar rakende resectieranden van de fragmenten bij toenemende groei onder druk komen te staan en de neiging krijgen uit te wijken (kraakbeen is elastisch) of langs elkaar te glijden. Dit leidt tot de vorming van respectievelijk een duplicatuur of een angulatie. Wanneer tussen het perichondrium van naast elkaar gelegen delen een verbinding tot stand komt, die stevig genoeg is om de expansiedruk van het groeiende septum te weerstaan, zal dit als geheel lateraalwaarts uitwijken in de vorm van een deviatie ter plaatse van de gedupliceerde aansluiting. De vorming van duplicaturen en deviaties gaat ten koste van de toename in lengte.

Met de bovenstaande hypothese is het te begrijpen dat dikkere resectieranden meer neigen tot end-to-end aansluitingen en dunnere randen sneller naast elkaar zullen glijden (hoofdstuk 7). Aan de basale zijde ligt het septum over een aanzienlijk traject in de groeve van het vomer. Bovendien is het kraakbeen hier ter plaatse dik en neigt minder tot afglijden. Dit betekent dat in het caudale gebied minder frequent en in geringere mate deviaties optreden dan hoger in het septum. De vomervleugels lijken als zijdelingse spaken te functioneren die de ruimtelijke mogelijkheden voor het ontstaan van deviaties en duplicaturen beperken.

### 10.9 Indirecte aansluitingen en deviaties

Na resectie van het middelste 1/3 deel van het septale kraakbeen liggen de resectieranden  $\pm$  8 mm van elkaar (hoofdstuk 7). Hierbij moet aangetekend worden dat de metingen verricht zijn aan de bewerkte histologische coupes en dat de aantallen te gering zijn voor een verantwoorde statistische bewerking. Deze getallen kunnen dus niet gebruikt worden om conclusies te trekken, maar wel om een bepaalde trend aan te geven. Dit geldt voor alle hierna te noemen getallen. Aan de caudale zijde heeft perichondriale nieuwvorming van kraakbeen binnen twee weken geleid tot een overbrugging van het defect zodanig dat de bovengenoemde afstand onveranderd blijft tot in de oudste stadia. Hoger in het defect wordt veel minder of zelfs in het geheel

geen nieuw kraakbeen gevormd. De afstand tussen de resectieranden neemt hier geleidelijk af tot de grootte van 3 mm. Tegelijkertijd wordt het tussenbeide gelegen deel van het septum (deels vliezig, deels met dun kraakbeen) "opgevouwen", waarbij 4 tot 8 weken na de ingreep deviaties ontstaan.

Dit geheel zal resulteren tot een verhoudingsgewijs grotere lengte aan de caudale dan aan de craniale zijde van het septum.

#### 10.10 Implantaat van niet geplet kraakbeen

Het uit niet-geplet kraakbeen bestaande implantaat toont zijdelings (als gevolg van het oplichten van het perichondrium) en aan de randen (ten gevolge van het doorsnijden) de reeds boven beschreven reacties. Het implantaat wordt tijdens de duur van het experiment duidelijk groter (van  $\pm 8$  tot  $\pm 15$  mm) in voor-achterwaartse afmeting en blijft plaatvormig. Ook het patroon van dikkere en dunnere delen met bijbehorende histologische differentiatie blijft behouden bij deze vorm van implantaten.

Ondanks de vorming van duplicaturen en deviaties wordt niet alleen een verkleining van de afstand tussen de resectieranden van het septum voorkomen door de aanwezigheid van dit implantaat, maar wordt zelfs een toename van enkele mm (van  $\pm 8$  tot  $\pm 12$ ) gevonden. Deze toename is zowel aan de caudale zijde als aan de craniale zijde gelijk.

Gezien de lengtegroei van de implantaten mag verwacht worden dat het middelste deel van het septum (indien niet verwijderd) in de experimentele periode uitgroeit van 10 mm tot  $\pm 18$  mm. Het verschil tussen deze afmeting en de afstand van 3 mm tussen de resectieranden aan de craniale zijde in het septum (zonder implantaat) of van 10 tot 12 mm (met implantaat) geeft aan dat het totale septum tekort zal blijven. Dit komt overeen met de waarneming van Nolst Trenité: zeer ernstige, respectievelijk matige verkortingen van de neus (ossa nasalia) in de twee onderscheiden experimenten.

#### 10.11 Implantaat van geplet kraakbeen

De verbinding van het implantaat met de resectieranden begint als regel end-to-end en verandert zelden in de bestudeerde periode. Aan de caudale zijde is het 2-soortige kraakbeen (par. 10.7) verdikt en overbrugt het defect tussen de resectieranden. Zoals eerder aangegeven treden op dit niveau weinig deviaties op. Hoger in het septum is het composiete kraakbeen dunner, mogelijk ten gevolge van een kleinere bijdrage van het gereactiveerde perichondrium. Dit dunnere kraakbeen vormt harmonica-achtige deviaties en groeit kennelijk geleidelijk door, daar de afstand tussen de resectieranden caudaal en hogerop in het septum niet kleiner wordt, maar zelfs nog iets toeneemt (van  $\pm 8$  tot  $\pm 10$  mm).

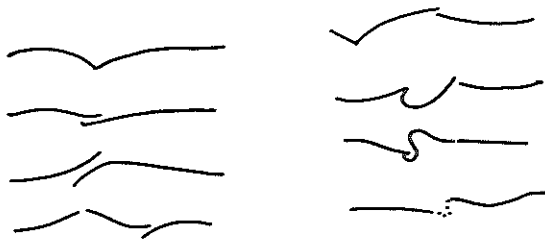
## 10.12 Resultaten van dit onderzoek vergeleken met bekende gegevens bij de mens

Naar aanleiding van bovenstaande resultaten is in ons instituut inmiddels een onderzoek gedaan naar de microscopische structuur van het kraakbenige neustussenschot bij menselijke pasgeborenen (van Loosen 1987, 1988). Bij drie neonaten werd een patroon van regionale verschillen in dikte en histologische kenmerken aangetroffen, die zeer grote gelijkenis tonen met hetgeen bij groeiende konijnen is vastgesteld. Deze overeenkomst in vorm zou ook kunnen wijzen op overeenkomsten in "mechanismen" van groei.

Bij biopten van het menselijke neustussenschot beschrijft Pirsig (1975b) waarnemingen die overeenkomen met gegevens uit dit onderzoek:

1. Na een totale continuïteitsonderbreking ontstaat praktisch altijd een fibreuze verbinding tussen de randen.
2. Een defect in het septale kraakbeen wordt deels opgevuld met nieuw kraakbeen van het perichondrium uit.
3. Dit nieuwgevormd kraakbeen laat zich door de onregelmatige structuur en het ontbreken van rangschikking in lagen meestal goed onderscheiden van pre-existent kraakbeen.

Zowel uit de gegevens van dit onderzoek bij proefdieren als uit de informatie verkregen uit menselijk materiaal, kan verondersteld worden dat, bij het dier en bij de mens, een septumdeviatie op verschillende wijzen tot stand kan komen (fig. 10-1).



*Figuur 10-1: Verschillende vormen van een septumdeviatie.*

Maatregelen, die de wondgenezing -de restitutio ad integrum- van het septum zouden kunnen bevorderen zijn:

- a. langdurig spalken (vergelijk effect van vomervleugels), totdat een voldoende stabiele verbinding is ontstaan tussen de resectieranden.
- b. gelijktijdig bevorderen van het snel tot stand komen van de stabiele verbinding door het stimuleren van de perichondriale nieuwvorming van kraakbeen door meer geplet kraakbeen aan te bieden, eventueel ook aan te vullen met geplet kraakbeen van elders uit het lichaam.

Dit zal in het proefdiermodel verder moeten worden onderzocht.

Tevens is verder onderzoek dringend gewenst om de kloof te overbruggen die momenteel nog bestaat tussen de kennis, die vergaard is over de groei en wondgenezing van het kraakbenige neustussenschot bij groeiende proefdieren en de onwetendheid in deze ten aanzien van de "jeugdige" patiënt.

## HOOFDSTUK 11

### SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Reeds lang is bekend dat ingrepen aan het neustussenschot bij kinderen nadelige gevolgen kunnen hebben voor de verdere uitgroei van het kraakbenige septum en indirect voor de neus. Het stellen van de indicatie tot operatie aan het neustussenschot bij kinderen is moeilijk, omdat de verbetering van de neusfunctie en -vorm op korte termijn afgewogen moet worden tegen de kans op het ontstaan van misvormingen van neus en aangezicht op langere termijn.

Bij een septumcorrectie wordt eerst het mucoperichondrium aan beide zijden van het neustussenschot opgelicht om toegang te krijgen tot het kraakbenige en benige septum. Daarna worden de gedeveerde delen losgesneden en in de mediaanlijn geplaatst. Dit betekent in de regel een gedeeltelijke onderbreking in de continuïteit van het kraakbeen.

Onderzoek bij proefdieren (jonge konijnen) toonde aan dat elke kunstmatig aangebrachte discontinuïteit in het kraakbenige septum (in lengte- of hoogte-as) de verdere groei van het septum verstoort (Verwoerd 1979, Nijdam 1985) en resulteert in deviaties en/of onderontwikkeling in de lengte of hoogte van de neus. Uitvoerig onderzoek naar mogelijkheden tot reconstructie van een onderbreking in de voor-achterwaartse as van een septum bij hetzelfde proefdiermodel gaf even constante als sprekende resultaten (Nolst Trenité 1984, 1987): geen van de beproefde reconstructiemethoden leidde tot een morfologische "restitutio ad integrum" van het septum, noch tot een normalisering van de verdere groei van de neus.

Dit riep een fundamentele vraag op: hoe verloopt de genezing van "wonden" in septaal kraakbeen, zoals aangebracht bij een correctie? Immers alleen kennis hierover kan aanwijzingen geven in de richting van genezing- en groei-bevorderende maatregelen.

Bij bestudering van de literatuur (hoofdstuk 2) bleek dat noch bij mensen, noch bij proefdieren voldoende informatie bestaat over de reactie van kraakbeen en perichondrium op een operatie (aan het septum) om bovenstaande vraag te beantwoorden.

Dit onderzoek had daarom ten doel een systematische histologische beschrijving te geven van de wondreacties van het kraakbeen en perichondrium van het neustussenschot op chirurgische traumata.

Hiertoe zijn de volgende vragen geformuleerd (hoofdstuk 3):

1. Hoe verloopt de genezing van een submuceus defect in het kraakbeen van het neustussenschot?
2. Wat gebeurt er met een kraakbeenimplantaat in het septum?
3. Op welke manier ontwikkelt zich de aansluiting tussen implantaten en naburige delen van het septale kraakbeen, wanneer ontstaan septumdeviaties en waar zijn deze gelocaliseerd?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden zijn experimenten uitgevoerd bij groeiende konijnen (hoofdstuk 4). Op de leeftijd van 4 weken werden de proefdieren geopereerd. Op vaste tijden na de operatie 1 dag, 3 dagen, 1 week, 2, 4, 8 en 20 weken werden steeds 5 konijnen opgeofferd. De schedels werden macroscopisch bestudeerd in onder-boven- en zijaanzicht. De nasale septa werden verwijderd uit de schedels en bewerkt voor microscopisch onderzoek. Om bepaalde fenomenen zichtbaar te kunnen maken, zoals het optreden van septumdeviaties en veranderingen in regionale verschillen in dikte werden drie-dimensionale modellen van de neustussenschotten vervaardigd.

De experimentele series kunnen op de volgende wijze worden samengevat:

- Oplichten van het mucoperichondrium aan één of aan twee zijden (serie 1 en serie 2).
- Submuceuze resectie van een verticale strook kraakbeen van 1 mm of van 1 cm (serie 3 en serie 4).
- Submuceuze resectie van 1 cm kraakbeen gevolgd door terugplaatsing in onbewerkte of in geplette vorm (serie 5 en serie 6).

De resultaten van het onderzoek kunnen als volgt worden geformuleerd (hoofdstuk 5-9):

1. Het kraakbenige neustussenschot bij jonge en volwassen konijnen toont regionaal zeer grote verschillen in dikte en histologische kenmerken.
2. Het patroon van deze verschillen is in de bestudeerde periode (4 tot 24 weken na de geboorte) zeer constant.
3. Over de gehele lengte van het septum treedt groei (expansie) op. De wijze waarop is afhankelijk van de histologische kenmerken ter plaatse. In het dunne ventrale deel overweegt waarschijnlijk celvermeerdering, in de dikkere delen vergroting van de cellen en toename van de intercellulaire stof.
4. Rijping (differentiatie) van het kraakbeen wordt overal in het septum waargenomen; hierbij veranderen de regionale verschillen, maar verminderen niet.
5. De drie-dimensionale architectuur van het septale kraakbeen is zeer vast bepaald en wordt niet gewijzigd door oplichten van mucoperichondrium of incisies.



6. Oplichten (ondertunnelen) van het mucoperichondrium leidt tot een uiterst geringe en kortdurende, oppervlakkige reactie van het kraakbeen en brengt geen verandering te weeg in de differentiatie van het kraakbeen.
7. De reactie van het perichondrium op de bovengenoemde ingreep hangt af van de onderlaag: kort (1-3 dagen) en in verhouding gering, indien grenzend aan (niet-geplet) kraakbeen (situatie A). Langer (1-14 dagen) en sterker, indien grenzend aan een ruimte gevuld met exsudaat of bloed (situatie B). In deze laatste situatie komen vele cellen vrij uit het perichondrium, die migreren in de resectieruimte, zich delen en nieuw kraakbeen vormen.
8. Eenzijdig oplichten van het mucoperichondrium leidt niet tot de ontwikkeling van een wezenlijk andere vorm van het septum dan het tweezijdig oplichten.
9. Het neustussenschot staat onder spanning. Na een onderbreking in de lengte-as glijden, ten gevolge van deze "interlocked stress", de resectieranden onmiddellijk langs elkaar: bij 4 weken oude konijnen over een afstand van ongeveer 2 mm.
10. Het septale kraakbeen reageert op doorsnijding met:
  - necrose in een 0,1 mm diepe zône (1-3 dagen)
  - activatie in de onderliggende 0.5 mm diepe zône (1-7 dagen)
  - demarkatie tussen necrotische en geactiveerde zône (1 week), gevolgd door:
    - afrondding cq. afkapseling van de stomp (resectieranden) (2 weken).
 Deze reactie lijkt onafhankelijk van de dikte van het kraakbeen.
11. Na een onderbreking van de continuïteit in het kraakbeen ontstaat in vrijwel alle gevallen een fibreuze en zelden een kraakbenige verbinding.
12. Ter plaatse van de aansluiting van eerder gescheiden fragmenten van het septum, die aanvankelijk recht en end-to-end is, ontwikkelen zich tijdens de groei altijd deviaties en/of duplicaturen.
13. De vomervleugels lijken te functioneren als zijdelingse spalken die de ruimtelijke mogelijkheden voor het ontstaan van deviaties en duplicaturen beperken.
14. End-to-end-aansluitingen worden meer gezien op plaatsen waar de resectieranden breed zijn, side-to-side of end-to-side verbindingen waar de resectieranden smal zijn.
15. Gereïmplanteerde platen kraakbeen tonen niet meer reactieve veranderingen dan passend bij oplichten van perichondrium (situatie A) en doorsnijding van het kraakbeen zelf.
16. Gereïmplanteerd geplet kraakbeen wordt voor 70-90% necrotisch; de resterende 10-30% toont reactieve kenmerken en groeit uit tot eilanden van vitaal kraakbeen temidden van necrotische partijen; deze laatsten worden langzaam opgeruimd en vervangen door bindweefsel en kraakbeen, dat uit het perichondrium wordt gevormd.
17. Na subperichondrale resectie van het middelste  $\frac{1}{3}$  deel van het kraakbenige septum neemt de afstand tussen de resectieranden eerst af van 10 tot 8 mm (effect van "interlocked stress"). Daarna blijft deze afstand aan de basis onveranderd (hier is het defect snel overbrugd door nieuw perichondriaal kraakbeen)

en vermindert hogerop tot  $\pm 3$  mm, tegelijk met het ter plaatse ontstaan van deviaties (samenvouwen).

18. Zijn implantaten (geplet of niet geplet) geplaatst in een septumdefect, dan wordt de afstand tussen de resectieranden groter tijdens de bestudeerde periode, zowel aan de craniale als aan de caudale zijde.
19. Implantaten van geplet kraakbeen sluiten meestal end-to-end aan op de resectieranden en neigen tot harmonica-vormige deviaties. Implantaten van niet-geplet kraakbeen blijven meestal rechte platen, die als geheel scheef staan met deviaties ter plaatse van de verbinding met het in situ gebleven kraakbeen.

Verder onderzoek zal gedaan moeten worden om de nog bestaande kloof in kennis betreffende groei en wondgenezing van het kraakbenige neustussenschot tussen proefdieren en jeugdige patiënten te overbruggen, zodat de inzichten, verkregen bij het experimentele model ten nutte kunnen komen van het jonge kind.

Inmiddels is wel vastgesteld (van Loosen 1987, 1988) dat het septale kraakbeen bij menselijke neonaten een drie-dimensionaal patroon van dikkere, dunnere en histologisch verschillende gebieden bezit dat goed vergelijkbaar is met het hier beschrevene bij jonge konijnen.

## CHAPTER 11

### SUMMARY AND CONCLUSIONS

It has long been known that operations of the nasal septum in children may have disadvantageous consequences for the further development of the nose. The decision that there is an indication for operation of the nasal septum in children is difficult, since improvement of nasal function and shape in the short term should be balanced against possible (additional) malformations of the nose and face in the long term.

During a septum correction the mucoperichondrium is first lifted on both sides of the nasal septum to obtain access to the cartilaginous and bony septum. Then the deviated parts are cut loose and positioned in the median line. This usually implies a partial disruption in the continuity of the cartilage.

Animal experiments (in young rabbits) have shown that any artificially induced discontinuity in the cartilaginous septum (in longitudinal or lateral axis) disturbs the further growth of the septum (Verwoerd 1979, Nijdam 1985) and results in deviations and/or underdevelopment of the length or height of the nose. Extensive research on possibilities for reconstruction of an interruption in the longitudinal axis of the septum with the same test animal model provided both constant as well as illustrative results (Nolst Trenité 1984, 1987): none of the reconstruction methods tested resulted in a morphological "restitutio ad integrum" of the septum, or in a normalization of the further growth of the nose.

This raised a fundamental question: how do "wounds" in septal cartilage, such as those caused in a correction, heal? For only knowledge in this area can provide indications for healing and growth promoting measures.

On studying the literature (chapter 2) it appeared that for humans as well as for test animals there is not enough information available about how the cartilage and perichondrium react to an operation (of the septum) to answer this question.

Therefore, the purpose of this research has been to provide a systematic histological description of the wound reactions of the cartilage and perichondrium of the nasal septum to surgical traumata.

To that end the following questions were formulated (chapter 3):

1. How does the healing of a submucosal defect in the cartilage of the nasal septum?
2. What happens to a cartilage implant in the septum?
3. How does the connection between implant and adjacent parts of the septal cartilage develop? When do deviations of the septum occur and where are these located?

In order to be able to answer these questions, experiments were carried out on growing rabbits (chapter 4). The test animals were operated on at the age of 4 weeks. At regular intervals after the operation, 1 day, 3 days, 1 week, 2, 4, 8 and 20 weeks, 5 rabbits were sacrificed each time. The skulls were studied macroscopically in bottom, top and lateral view. The nasal septa were removed from the skulls and treated for microscopical investigation. Three-dimensional models were made of the nasal septa in order to make specific phenomena visible, such as the occurrence of septal deviations and modifications in regional differences in thickness.

The experimental series can be summarized in the following manner:

- Lifting of the mucoperichondrium on one or two sides (series 1 and series 2).
- Submucosal resection of a vertical strip of cartilage of 1 mm or of 1 cm (series 3 and series 4).
- Submucosal resection of 1 cm of cartilage followed by placing back in untreated or in crushed form (series 5 and series 6).

The results of the research can be formulated as follows (chapters 5-9):

1. The cartilaginous nasal septum in young and adult rabbits shows very large regional differences in thickness and histological characteristics.
2. The pattern of these differences is constant in the period studied (4 to 24 weeks after birth).
3. Growth (expansion) occurs over the full length of the septum. The manner in which this occurs is dependent on local histological characteristics. In the thin ventral section cell division probably dominates, while in the thicker parts enlargement of the cells and increase of intercellular matter prevail.
4. Maturation (differentiation) of the cartilage is observed throughout the septum; the regional differences are thereby modified, but not lessened.
5. The three-dimensional architecture of the septal cartilage is very strictly defined and is not changed by lifting of mucoperichondrium or incisions.
6. Lifting (undertunneling) of the mucoperichondrium causes an extremely slight and temporary superficial reaction of the cartilage and does not cause a change in the differentiation of the cartilage.

7. The reaction of the perichondrium to the above-mentioned operation depends on the substrate: short (1-3 days) and relatively slight, if adjoining (non-crushed) cartilage (situation A). Longer (1-14 days) and stronger, if adjoining a zone filled with exudate or blood (situation B). In this latter situation, many cells are released from the perichondrium, which migrate into the resection zone, divide and form new cartilage.
8. Unilateral lifting of the mucoperichondrium does not result in the development of an essentially different shape of the septum than the lifting on two sides.
9. The nasal septum is under stress. After a disruption of the longitudinal axis, the edges of the resection immediately slide past each other as a consequence of this "interlocked stress": in 4 week old rabbits over a distance of 1 - 2 mm.
10. The septal cartilage reacts to being cut by:
  - necrosis in a 0.1 mm deep zone (1-3 days)
  - activation in the underlying 0.5 mm deep zone (1-7 days)
  - demarcation between necrotic and activated zones (1 week), followed by:
    - rounding off or encapsulating of the stump (resection edges) (2 weeks).
 This reaction appears to be independent of the thickness of the cartilage.
11. After an interruption of the continuity in the cartilage, in nearly all cases a fibrous and seldom a cartilaginous connection is created.
12. At the location of the connection of previously separated fragments of the septum that is initially straight and end-to-end, deviations and/or duplications always develop during growth.
13. The lamina of the vomer appear to act as lateral splints, which limit the spatial possibilities for the creation of deviations and duplications.
14. End-to-end connections are seen more often at locations where the resection edges are broad; side-to-side or end-to-side connections are seen more often where the resection edges are small.
15. Re-implanted plates of cartilage do not show more reactive changes than fitting for lifting of perichondrium (situation A) and cutting through of the cartilage itself.
16. Reimplanted flattened cartilage becomes necrotic for 70- 90%; the residual 10-30% show reactive characteristics and grow in to islands of viable cartilage amidst necrotic groups; the latter are gradually removed and are replaced by connective tissue and cartilage that is formed from the perichondrium.
17. After subperichondrial resection of the middle third of the cartilaginous septum, the distance between the resection edges initially decreases from 10 to 8 mm (effect of the "interlocked stress"). Thereafter this distance remains unchanged at the base (here the defect is quickly bridged by new perichondrial cartilage) and decreases upwards to  $\pm$  3 mm simultaneously with the local development of deviations (folding together).
18. If implants (crushed or untreated) are positioned into a septal defect, then the distance between the resection edges increases over the period studied, both at the cranial as well as the caudal side.

19. Implants of crushed cartilage usually connect end-to-end with the resection edges and tend to form zigzag-like deviations. Implants of non-crushed cartilage usually remain straight plates, which as a whole are slanted with deviations where they are connected with the cartilage that has remained in situ.

Further research will have to be carried out to bridge the still existing gap in knowledge with respect to growth and wound healing of the cartilaginous nasal septum between the test animals and young patients, so that the insights obtained with the experimental model may be advantageous to the young child.

In the meantime, it has been established (van Loosen 1987, 1988) that the septal cartilage of human neonates has a three-dimensional pattern of thicker, thinner and histologically different areas, which is comparable with the one of young rabbits described here.

## GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Adams W.: On the treatment of broken nose by forcible straightening and mechanical retentive apparatus. *Br. Med. J.* 421-422, 1875.
- Adriaansen F.C.P.M.: A histological study of the growth of the subglottis after endolaryngeal trauma. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 12:205-215, 1986.
- Ali D.S.: A statistical study on the nasal septum in 5096 cases in Iraq. *J. Laryngol. Otol.* 79:244-248, 1965.
- Bernstein L.: Early Submucous Resection of Nasal Septal Cartilage. A Pilot Study in Canine Pups. *Arch. Otolaryngol.* 97:273-278, 1973.
- Birke L.: Geburtsverletzung der Nase. *Monatschr. Geburtsh. Gynäkol.* 98:144-152, 1935.
- Carter W.W.: The relation of minor injuries to the nose to subsequent nasal deformities. *Trans. Am. Laryngol. Rhinol. Otol. Soc.* 35:825-831, 1926.
- Collo D. en Emmerich P.: Die geburtstraumatisch entstandene Nasenseptumdeviation. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 103:717, 1968.
- Copray J.C.V.M.: Growth of the nasal septal cartilage of the rat in vitro. *J. Anat.* 144:99-111, 1986.
- Cottle M.H.: Nasal septum surgery in children. *Illinois Med. J.* 75:161-163, 1939.
- Cottle M.H. en Loring R.M.: Corrective surgery of the external nasal pyramid and the nasal septum for restoration of normal physiology. *Eye Ear Nose and Throat Monthly* 26:207, 1947.
- Cottle M.H. en Loring R.M.: Newer concepts of septum surgery. *Eye Ear Nose and Throat Monthly* 27:403, 1948.
- Cottle M.H.: Nasal surgery in children. *Eye Ear Nose and Throat Monthly* 30:32-38, 1951.
- Cottle M.H., Loring R.M., Fisher G.C. en Gaynon I.R.: The "maxilla premaxilla" approach to extensive nasal septum surgery. *Arch. Otolaryngol.* 68:301-313, 1958.
- Eitschberger E., Merklein C., Masing H. en Pesch H.J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verformung des Septumknorpels nach einseitiger Schleimhautablösung. *Arch. Otorhinolaryngol.* 228:135-148, 1980a.
- Eitschberger E., Merklein C., Masing H. en Pesch H.J.: Das histologische Verhalten plangeschlagenen Septumknorpels nach Retransplantation zur Versteifung der hinteren Septumregion. *HNO (Germany West)* 28:158-160, 1980b.
- Ersner M.S.: Nasal injury in distocia. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. (St. Louis)* 53:552, 1944.
- Fischer A.J.: Nasal surgery in children. *Arch. Otolaryngol.* 66:497-502, 1957.
- Freer O.T.: The correction of deflections of the nasal septum with a minimum of traumatism. *J. Am. Med. Assoc.* 38:636-642, 1902.
- Fry H.J.H.: Interlocked stresses in human septal cartilage. *Br. J. Plast. Surg.* 19:276-278, 1966.

- Fry H.J.H.: Nasal skeletal trauma and the interlocked stresses of the nasal septal cartilage. *Br. J. Plast. Surg.* 20:146-158, 1967.
- Gibson T. en Davis W.B.: The distortion of autogenous cartilage grafts: Its cause and prevention. *Br. J. Plast. Surg.* 10:257-274, 1958.
- Gleitsman J.W.: Deviation of the nasal septum. *Am. J. Med. Sci. NS.* 90:152-162, 1885.
- Goldman J.B.: New techniques in surgery of the deviated nasal septum. *Arch. Otolaryngol.* 64:183-189, 1956.
- Goldman J.B.: Nasal plastic surgery in children - late results. *Ear Nose Throat Monthly* 42:88-91, 1963.
- Gray L.P.: Deviated nasal septum. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, suppl. 50:87, 1978.
- Harrebomée A.E.: Celtransformatie bij regeneratie. *Acad. proefschrift, Amsterdam*, 1971.
- Hayton Ch.H.: An investigation into the results of submucous resection of the septum in children. *J. Laryngol.* 132-138, 1916.
- Hellmich S.: Das Problem der Knorpelverbiegung in der Nasenchirurgie. *HNO* 21:223-226, 1973.
- Hooper E.T.: Use dermestid beetles instead of cooking pots. *J. Mammal.* 31:100-102, 1950.
- Huizing E.H.: Septumchirurgie bij kinderen. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 110:1293-1296, 1966.
- Huizing E.H.: Septum surgery in children; indications, surgical technique and long-term results. *Rhinology XVII*:91-100, 1979.
- Jazbi B.: Subluxation of the nasal septum in the newborn. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 10:125-138, 1977.
- Jeppeson F. en Windfield I.: Dislocation of the nasal septum cartilage in the newborn. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 51:5-15, 1972.
- Jeffries D.J.R. en Rhys Evans P.H.: Cartilage regeneration following septal surgery in young rabbits. *J. Laryngol. Otol.* 98:577-583, 1984.
- Jennes M.L.: Corrective Nasal Surgery in Children. Long-term Results. *Arch. Otolaryngol.* 79:145-151, 1964.
- Killian G.: The submucous window resection of the nasal septum. *Ann. Otol. (St. Louis)* 14:363-393, 1905.
- Kvinnslund S.: Growth potential of autografts of cartilage from the nasal septum in the rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 52:557, 1973a.
- Kvinnslund S.: Growth in height of autotransplanted nasal septum in the rat. Its correlation to increase in height of the upper face. *Acta Odont. Scand.* 31:317-322, 1973b.
- Kvinnslund S.: Enzyme histochemical studies of autotransplanted nasal septum in the rat. *Histochemistry* 39:57-64, 1974a.
- Kvinnslund S.: Autogenous transplantation of the nasal septum cartilage in the rat. *Arch. Oral Biol.* 19:767-770, 1974b.
- Leeson T.S. en Leeson C.R.: *Histology.* W.B. Saunders Company, 1970.



- Loosen J., Verwoerd-Verhoef H.L., Verwoerd C.D.A.: The structure of the nasal septum in human newborns. *Clin. Otolaryngol.* 12:311, 1987.
- Loosen J., Verwoerd C.D.A. en Verwoerd-Verhoef H.L.: The cartilaginous nasal septum in the human neonate. Aangeboden ter publicatie in *Rhinology* 1988.
- Masing H.: Eingriffe an der Nase. In: *Kurze HNO-operationslehre*. bd. I, G. Thiessing, Stuttgart Thieme, 1971.
- Mastenbroek G.J.: De invloed van partiële resectie van het neustussenschot op de uitgroei van bovenkaak en neus. *Acad. Proefschrift*, Amsterdam, 1978.
- Metzenbaum M.: Dislocation of the lower end of the nasal septal cartilage. *Arch. Otolaryngol.* 24:78-88, 1936.
- Nolst Trenité G.J.: Implantaten in een groeiend neustussenschot. *Acad. Proefschrift*, Rotterdam, 1984.
- Nolst Trenité G.J.: Reimplantation of autologous septal cartilage in the growing nasal septum, I. *Rhinology* XXV:225-237, 1987
- Nordgaard J.O., Kvinnsland S.: Influence of Submucous Septal Resection on Facial Growth in the Rat. *Plast. Reconstr. Surg.* 64:84-88, 1979.
- Nijdam D.C.: Schedelgroei na partiële submuceuze resectie van het neustussenschot. *Acad. Proefschrift*, Amsterdam, 1985.
- Ohlsen L.: Cartilage regeneration from perichondrium. *Experimental Studies and Clinical Applications. Plast. Reconstr. Surg.* 62:507-513, 1978.
- Ombredanne M.: Les deviations traumatiques de la cloison chez l'enfant avec obstruction nasale. *Arch. Fr. Pediatr.* I:20, 1942.
- Pease W.S.: Neonatal septal deformities. *J. Laryngol. Otol.* 83:271-274, 1969.
- Peer L.A.: Fate of autogenous septal cartilage after transplantation in human tissues. *Arch. Otolaryngol.* 34:696-709, 1941.
- Peer L.A.: The neglected septal cartilage graft. *Arch. Otolaryngol.* 42:384, 1945.
- Pirsig W. en Knahl R.: Rhinoplastische Operationen bei Kindern: Erfahrungen an 92 Fällen. *Laryng. Rhinol.* 53:250-265, 1974.
- Pirsig W.: The influence of trauma on the growing septal cartilage. *Int. Rhinol.* 13:39-46, 1975a.
- Pirsig W.: Die Regeneration des kindlichen Septumknorpels nach Septumplastiken. Eine histologische Studie. *Acta Otolaryngol.* 79:451-459, 1975b.
- Pirsig W.: Septal plasty in children: influence on nasal growth. *Rhinology* XV:193-204, 1977.
- Pirsig W.: Die traumatizede Nase des Neugeborenen. *Monatschr. Kinderheilk.* 127:14-19, 1979a.
- Pirsig W.: Morphologic aspects of the injured nasal septum in children. *Rhinology* XVII:65-75, 1979b.
- Pirsig W.: Septum deviation 1882: Beginn der systematischen submukösen septum chirurgie. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 61:547-551, 1982a.
- Pirsig W. en Fischer P.: Verhalten von Septumknorpel nach ektoper autologer Transplantation im Kindesalter. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 61:115-119, 1982b.

- Post R.H.: Deformed nasal septa and relaxed selection. *Eugenetics Quarterly* 13:101-112, 1966.
- Poublon R.M.L.: The cartilaginous nasal dorsum and the postnatal growth of the nose. *Acad. Proefschrift, Rotterdam*, 1987.
- Rhys Evans P.H. en Brain D.J.: The influence of nasal osteotomies and septum surgery on the growth of the rabbit snout. *J. Laryngol. Otol.* 95:1109-1119, 1981.
- Russell W.C.: Biology of the dermestid beetle with reference to skull cleaning. *J. Mammal.* 28:284-287, 1947.
- Salinger S.: Injuries to the nose in children. *Arch. Otolaryngol. (Chicago)* 34:936-951, 1941.
- Sinha S.N. en Maheshwari V.K.: Clinical and Anatomical Study of Deviated Nasal Septum. *Indian J. Otolaryngol.* 22:204-209, 1970.
- Skoog T., Ohlsen L. en Sohn S.A.: Perichondrial potential for cartilaginous regeneration. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 6:123-125, 1972.
- Skoog T.: The chondrogenic potential of the perichondrium. *Chir. Plast.* 3:91, 1975.
- Steiner A.: Certain aspects of nasal trauma in the prenatal-natal period. *Md. State Med. J.* 8:557-569, 1959.
- Takahashi R.: The formation of the nasal septum; the etiology of septal deformity. *Acta Otolaryngol. Supplement* 443, 1987.
- Tizzoni : *Archiv per le scienz mediche.* T II:28, 1878.
- Tonneyk-Müller I.: Die Entwicklung des Septum Nasi beim Kaninchen III. Quantitative Beobachtungen an Zellen und Interzellulärsustanz. *Acta Morphol. Neerl.-Scand.* 22:133-141, 1984.
- Urbanus N.A.M.: Schedelgroei na sluiting van lip-, kaak- en gehemeltespelen. *Acad. Proefschrift, Amsterdam*, 1974.
- Verwoerd-Verhoef H.L.: Schedelgroei onder invloed van aangezichtsspelen. *Acad. Proefschrift, Amsterdam*, 1974.
- Verwoerd C.D.A., Urbanus N.A.M. en Nijdam D.C.: The effects of septal surgery on the growth of nose and maxilla. *Rhinology XVII*:53-63, 1979.
- Vorhies C.T.: A chest for dermestid cleaning of skulls. *J. Mammal.* 29:188-189, 1948.
- Werf F. van der: Response of the Longitudinal Growth of Cranium and Long Bones to Early Weaning in the Rabbit. *Acta Morphol. Neerl.-Scand.* 22:3-16, 1984.
- Wijngaarden A. van en Vries H. de: Over het skeletteren van kleine zoogdieren. *De levende natuur* 59:138-143, 1956.

## CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd op 18 april 1953 geboren in Den Haag. De jeugdijaren werden in Hilversum doorgebracht. In 1972 behaalde hij het eindexamen HBS-B aan het Alberdingh Thym college te Hilversum. In datzelfde jaar werd begonnen met de studie geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Het doctoraal examen werd in 1977 en het artsexamen in 1981 afgelegd.

Van 1975 tot 1977 was hij kandidaats-assistent en van 1977 tot 1981 wetenschappelijk medewerker bij de vakgroep Anatomie van de Universiteit van Amsterdam (Hoofd: Prof.Dr J. van Limborgh).

In 1982 begon hij met zijn opleiding tot Keel-, Neus en Oorarts in het Dijkzigt ziekenhuis te Rotterdam (Hoofd: Prof.Dr. C.D.A. Verwoerd) en in 1986 vond inschrijving in het specialistenregister plaats.

Van april 1986 tot oktober 1987 was hij als part-time stafid in de Dr. Daniel den Hoed kliniek en (vanaf februari 1987) als Chef de Clinique in het Zuiderziekenhuis werkzaam.

Sedert oktober 1987 is hij als full-time stafid verbonden aan de afdeling Hoofd-Hals chirurgie van de Dr. Daniel den Hoed kliniek te Rotterdam. De auteur is gehuwd en heeft twee zonen.

Uitgave van dit proefschrift is mede mogelijk gemaakt door financiële bijdragen van:

**enfermed**

**ASTRA**

