

University of Groningen

Een experimenteel onderzoek over de invloed van mechanische factoren op de groei van de epiphysairschijf

Sijbrandij, Simon

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1961

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Sijbrandij, S. (1961). *Een experimenteel onderzoek over de invloed van mechanische factoren op de groei van de epiphysairschijf*. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK
OVER DE INVLOED VAN MECHANISCHE
FACTOREN OP DE GROEI VAN DE
EPIPHYSAIRSCHIJF

S. SIJBRANDIJ

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK
OVER DE INVLOED VAN MECHANISCHE
FACTOREN OP DE GROEI VAN DE
EPIPHYSAIRSCHIJF

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. PH. H. KUENEN, HOOGLERAAR
IN DE FACULTEIT DER
WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 31 MEI 1961
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

SIMON SIJBRANDIJ
GEBOREN TE MARUM

DRUK: V.R.B. KLEINE DER A 3-4 - GRONINGEN

PROMOTOR: PROF. DR. J. ARIËNS KAPPERS.

STELLINGEN

I

De groeidruk in de epiphysairschijf ontstaat door een verschil in osmotische waarde tussen de chondocyten en de intercellulaire substantie.

II

De spontane correctie van de valgusstand in de knie bij kleuters is een gevolg van mechanische invloed van spieren.

III

Het defect in de isthmus interarticularis in de wervelboog bij spondylolysis wordt veroorzaakt door mechanische factoren tijdens de groeiperiode.

IV

Spondylodesis anterior via de buikholte is bij spondylolisthesis geïndiceerd, indien een progressie van de wervelafglijding kan worden verwacht.

V

Bij de frequentie van tweeeitige tweelingen zijn behalve erfelijke ook milieu-factoren van betekenis.

VI

Voor een doeltreffende behandeling van ongevallenslachtoffers is het gewenst traumatologische centra in te richten met een opname-capaciteit van 150 tot 250 patienten, berekend voor rayons met een bevolking van een half miljoen. (Brit. Orthop. Ass., memorandum on accident services, 1959).

VII

Het is onjuist ter correctie van een verschil in beenlengte operatief een arterioveneuze fistel aan te leggen.

VIII

Het gevaar voor kopnecrose na een dijhalubreuk is op jeugdige leeftijd groter dan bij volwassenen.

IX

De diastase van de symphysis pubis bij extrophia vesicae dient in de eerste levensjaren behandeld te worden.

X

De beschouwingen van Petrus Camper (1722-1789) over het dragen van hoge hakken getuigen ook thans nog van grote deskundigheid, hebben niets van hun actualiteit verloren en verdienen daarom grotere bekendheid.

XI

Gezien de steeds verder voortschrijdende wetenschappelijke specialisatie zal een schrijver van een dissertatie genoodzaakt zijn zich in toenemende mate te beperken wat betreft zijn keuze van wetenschappelijke onderwerpen voor stellingen.

XII

Dat de promovendus niet zoals in de zeventiende eeuw achter een hekwerk tegen ruwe bejegeningen bescherming hoeft te zoeken, vloeit voort uit een veranderde instelling der hedendaagse beoefenaren der wetenschap.

STELLINGEN BEHORENDE BIJ
HET PROEFSCHRIFT VAN

S. SIJBRANDIJ

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK
OVER DE INVLOED VAN MECHANISCHE
FACTOREN OP DE GROEI VAN DE
EPIPHYSAIRSCHIJF

GRONINGEN 1961

*Aan mijn ouders
Aan mijn vrouw
Aan mijn kinderen*

INHOUD

	blz.
HOOFDSTUK I	9
INLEIDING EN VRAAGSTELLING	9
HOOFDSTUK II	11
MICROSCOPISCH ANATOMISCHE EN PHYSIOLOGISCHE BIJZONDERHEDEN VAN DE EPIPHYSAIRSCHIJF	11
a. Kort historisch overzicht	11
b. Embryologie van de epiphysairschijf	11
c. Microscopische anatomie van de epiphysairschijf	13
d. Voeding van de epiphysairschijf	16
e. Groeisnelheid van de epiphysairschijf	19
f. Levensduur van de kraakbeencellen in de epiphysairschijf	23
g. Resultaten van onderzoekingen, waarbij de epiphysairschijf is gereseceerd of getransplanteerd	25
1. Resectie van de epiphysairschijf	25
2. Transplantatie van de epiphysairschijf	27
HOOFDSTUK III	32
LITERATUUR OVER PLAATSELIJKE INVLOEDEN OP DE GROEI VAN DE EPIPHYSAIRSCHIJF	32
a. Resectie en beschadiging van de epiphysairschijf	33
b. Veranderingen in de vascularisatie	33
1. Skeletafwijkingen als oorzaak van veranderingen in de vascularisatie	33
2. Afwijkingen van de weke delen, met abnormale lengtegroei van pijpbeenderen	36
c. Effect van röntgenbestraling	39
d. Ingrepen, die de groei van de epiphysairschijf versnellen	40
e. Invloed van mechanische factoren op de groei van de epiphysairschijf	42
1. Effect van druk evenwijdig aan de groei-richting	45
2. Effect van tractie evenwijdig aan de groei-richting	47
3. Invloed van krachten loodrecht op de groei-richting	49

	blz.
HOOFDSTUK IV	51
BESCHRIJVING VAN HET ONDERZOEK	51
a. Keuze van het proefdier	51
b. Methode van onderzoek	52
c. Beschrijving van de operatie	54
d. Bepaling van de groeidruk van de epiphysairschijf	55
e. Resultaten van de groeidrukmetingen	60
f. Microscopisch beeld van de onder verhoogde druk gegroeide epiphysairschijf	65
g. Door welke processen ontstaat de groeidruk in de epiphysairschijf?	67
h. Beschouwingen over de betekenis van de groeidruk in de epiphysairschijf en enkele hiermede samenhangende orthopaedische problemen	70
i. De invloed van mechanische krachten op de groeirichting van de epiphysairschijf	77
HOOFDSTUK V	82
BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES	82
SAMENVATTING	91
SUMMARY	94
ZUSAMMENFASSUNG	97
LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR	100

VOORWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik, een woord van dank te richten tot degenen, die aan de voltooiing er van hebben bijgedragen.

Hooggeleerde Ariëns Kappers, Hooggeachte Promotor, mijn assistentschap op Uw laboratorium opende de weg voor dit onderzoek. Bijzondere dank ben ik U verschuldigd voor de steun, die U mij bij het tot stand komen hiervan hebt verleend. Dat U voor mij de mogelijkheid hebt geschapen dit aantrekkelijke onderwerp te bewerken, vervult mij met gevoelens van erkentelijkheid. Vele malen kon ik van Uw grote ervaring als wetenschappelijk onderzoeker profiteren. Uw op- en aanmerkingen waren voor mij waardevolle adviezen. Aan de periode, waarin ik onder Uw leiding heb mogen werken, bewaar ik zeer prettige herinneringen.

Zeergeleerde Moll, als onervaren onderzoeker heb ik herhaalde malen en nooit tevergeefs een beroep op je mogen doen. Voor je vele raadgevingen ben ik je zeer dankbaar.

Zeergeleerde Prop, het prettige contact, dat ik met je heb gehad bij de bespreking van een aantal op deze studie betrekking hebbende biologische problemen, heb ik zeer gewaardeerd.

Hooggeleerde Keuning, Uw uiteenzettingen over de cytologische problemen, die zich bij het onderzoek voordeden, waren voor mij zeer verhelderend, gaarne betuig ik U hiervoor mijn dank.

Zeergeleerde Mol, de zeer persoonlijke manier, waarop U anderen in Uw veelomvattende kennis laat delen, maakt het werken onder Uw leiding instructief en boeiend. Steeds was U bereid over het in dit proefschrift beschreven onderwerp met mij van gedachten te wisselen. Behalve van Uw inzicht in orthopaedische problemen, heb ik ook dikwijls van Uw originele visie op mens en maatschappij kennis mogen nemen.

Hooggeleerde Eerland, de heelkundige en orthopaedische afdelingen zijn in Uw kliniek niet van elkaar gescheiden. Ik geniet

daarom het grote voorrecht ook steeds met chirurgische problemen te worden geconfronteerd. Door Uw lessen hebt U mij van de grote waarde hiervan steeds meer overtuigd. De prettige samenwerking, die ik met Uw stafleden heb, wordt door mij zeer op prijs gesteld.

Zeergeleerde Waldeck, Geleerde de Geus, gedurende mijn chirurgisch assistentschap in het Rode Kruis Ziekenhuis te Den Haag, hebt U mijn belangstelling voor talloze chirurgische problemen opgewekt. Voor alles wat ik van U geleerd heb, ben ik U veel dank verschuldigd.

Geleerde Wachters, Geachte Martens, bijzonder dankbaar ben ik U voor de voortreffelijke micro- en lichtfoto's, die U hebt vervaardigd.

Mejuffrouw Koenes, Mejuffrouw Vos, voor het nauwgezette typewerk en voor de coupes, die U van de slecht snijdbare praeparaten hebt gemaakt, ben ik U zeer erkentelijk.

Geachte van Weerden, Geachte Meyer, Geachte Heikens, Uw technische hulp bij de vervaardiging van de apparatuur, Uw toewijding bij de verzorging van de proefdieren en Uw bereidwilligheid bij het maken van de tekeningen waren onmisbaar. Gaarne zeg ik U hiervoor van harte dank.

HOOFDSTUK I

INLEIDING EN VRAAGSTELLING

L'expérimentation sur les animaux vivants est de la plus grande utilité pour la chirurgie; et si cette proposition avait encore besoin d'être démontré, l'étude du système osseux nous fournirait des arguments décisifs et convaincants.

OLLIER, 1867

Het skelet verleent onder meer steun aan de weke delen en maakt deel uit van het passieve bewegingsapparaat. Tussen de bouw van de skeletstukken en deze mechanische functie bestaat een duidelijk verband. De Duitse onderzoekers ROUX (1885), WOLFF (1892, 1901) en KOCH (1917) en ook onze landgenoten ZAA-YER (1871) en JANSEN (1918) hebben deze samenhang grondig bestudeerd. Zij onderzochten de architectuur van menselijk beenweefsel, dat in pathologische omstandigheden een abnormale, mechanische belasting had ondergaan. Uit hun onderzoekingen bleek, dat de structuur van corticalis en spongiosa beantwoordt aan de mechanische eisen, die er aan gesteld worden. De door WOLFF in 1892 opgestelde wetten over het verband tussen de mechanische functie en de bouw van het skelet zijn algemeen aanvaard en worden ook in de moderne literatuur steeds aangehaald.

De waarnemingen en beschouwingen van de genoemde onderzoekers vergroten ons inzicht in de samenhang tussen vorm en functie van het volwassen skelet. In welke mate de *groei* van beenweefsel wordt beïnvloed door mechanische factoren, kwam pas later in het middelpunt van de belangstelling te staan. Een stimulans voor onderzoekingen in deze richting was de mogelijkheid door chirurgische ingrepen de lengtegroei van pijpbeenderen te remmen ter correctie van lengteverschillen der onderste extremiteiten. In 1933 beschreef PHEMISTER,

hoe door resectie van een epiphysairschijf vlak onder of boven het kniegewricht de lengtegroei ter plaatse tot stilstand kan worden gebracht. BLOUNT publiceerde in 1949 een methode, waarbij met behulp van metalen krammen, die de epiphysairschijf overbruggen, groeiremming wordt veroorzaakt. Het bleek hierbij, dat de groeikracht van de epiphysairschijf zo groot is, dat te weinig of te zwakke krammen gemakkelijk buigen of zelfs breken, waardoor het beoogde resultaat bij de patient niet wordt bereikt (fig. 1).

Reeds langer was bekend, dat na amputaties bij kinderen de groeiende pijpbeenderen de huid van de amputatiestomp kunnen perforeren.

Het doel van de in dit proefschrift beschreven experimenten was te trachten bij proefdieren de groeikracht van de epiphysairschijf te meten en na te gaan in welke mate de groeirichting door mechanische krachten kan worden beïnvloed.

HOOFDSTUK II

MICROSCOPISCH ANATOMISCHE EN PHYSIOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN DE EPIPHYSAIRSCHIJF

a. *Kort historisch overzicht.*

Van groot belang voor de ontwikkeling van onze kennis omtrent de lengtegroei van pijpbeenderen zijn de experimenten, verricht door HALES (1727), DU HAMEL (1742) en HUNTER (\pm 1770), geweest. Zij brachten merktekens aan in de schacht van pijpbeenderen bij groeiende dieren en konden aantonen, dat lengte-toename plaats vindt aan de uiteinden.

Voor al de experimenten van HUNTER hebben grote bekendheid verkregen. Hij werkte met metalen stiften als merkteken en voerde proefdieren met meekrap om het groeiende bot vitaal te kleuren. Op grond van deze laatste experimenten kwam HUNTER tot de conclusie, dat naast botafzetting ook resorptie van beenweefsel tijdens het groeiproces plaats vindt.

NISBETT, die tot de leerlingen van BOERHAAVE heeft behoord, maakte in zijn werk "Human Osteogeny" (1736) voor het eerst onderscheid tussen botvorming in bindweefselmembranen en ossificatie in kraakbeen. Zijn ideeën werden pas veel later algemeen aanvaard en vermeld in de anatomische literatuur.

De microscopische structuur van de epiphysairschijf werd voor het eerst afgebeeld door HASSALL (1849). De in rijen gerangschikte kraakbeencellen in verschillende stadia van ontwikkeling zijn op de door hem vervaardigde tekening goed weergegeven.

b. *Embryologie van de epiphysairschijf.*

Het skelet van zoogdieren ontwikkelt zich tijdens het embryonale stadium uit het mesoderm. Wij onderscheiden hierbij beenvorming in bindweefsel en beenvorming in kraakbeen. De pijpbeenderen hebben een kraakbenig voorstadium. In dit kraakbeen is reeds de algemene vorm van het toekomstige pijpbeen te herkennen. Het kraakbeenstuk groeit door deling van de be-

staande cellen (interstitiële,enchondrale groei) en door afzetting van kraakbeen aan de periferie door het perichondrium (perichondrale groei).

De verbening in het kraakbeen begint voor ieder bot op een bepaald tijdstip en op een bepaalde plaats. Voor de pijpbeenderen is deze het midden van de diaphyse, waar zich in de intra-uteriene periode het primaire ossificatiecentrum ontwikkelt. Secundaire ossificatiecentra ontstaan in één of in beide uiteinden voor of na de geboorte.

Naast de enchondrale verbening, die begint vanuit de bovenbeschreven beenkernen, onderscheidt men de perichondrale verbening, die aan de periferie van het kraakbeenstuk plaats vindt. De perichondrale verbening begint ter hoogte van de primaire, diaphysaire beenkern tijdens de intra-uteriene periode. Cellen in het perichondrium worden tot osteoblasten en zetten een mantel van been af. Door de vorming van telkens nieuwe beenlamellen wordt de mantel langer en dikker en omhult zo de gehele schacht. De verbening van diaphyse en metaphysen geschiedt vanuit het primaire verbeningscentrum en door perichondrale verbening. De secundaire beenkernen vormen slechts beenweefsel aan de uiteinden, waar de epiphysen en apophysen ontstaan.

De verbeningsprocessen worden op de voet gevolgd door een beenresorptie. Deze begint in het midden van het beenstuk en leidt tot de vorming van de mergholte.

De ossificatie schrijdt voort tot er van het oorspronkelijke kraakbeen slechts kleine resten zijn overgebleven. Aan de uiteinden van het bot zijn dit de kraakbenige gewrichtsoppervlakken. Tussen de primaire en secundaire ossificatiecentra blijven platte kraakbeenschijven, de epiphysairschijven, over. Bij ons proefdier, het konijn, is op een leeftijd van 5-6 weken op de röntgenfoto van het proximale deel van de tibia een duidelijke epiphysairschijf zichtbaar (fig. 2).

De histologische beelden van de ontwikkeling van een pijpbeen uit kraakbeen zijn uitvoerig beschreven door FELL (1925), STUMP (1925) en DODDS (1930). Aan hun werk is het volgende ontleend.

De cellen in het interstitieel groeiende, primaire kraakbeen liggen regelmatig verspreid in de matrix. Deze kleine, ronde en gelijkvormige cellen delen zich mitotisch. De delingsvlakken vertonen geen bepaalde ligging ten opzichte van de lengte-as van het kraakbeen, maar zijn volkomen willekeurig gerangschikt.

In een later stadium, als de ossificatiecentra zich ontwikkelen, treden op de plaats, waar de epiphysairschijf gevormd zal worden, veranderingen in de kraakbeencellen op. De cel-

len verliezen hun ronde vorm en worden schijfvormig. Zij gaan geleidelijk in rijen liggen evenwijdig aan de lengteas van het pijpbeen. De mitotische figuren zijn nu niet meer willekeurigerangschikt, maar hebben een bepaalde ligging ten opzichte van de lengteas van het pijpbeen.

c. Microscopische anatomie van de epiphysairschijf.

Men kan bij het groeiende pijpbeen spreken van een epiphysairschijf, wanneer de ossificatie zo ver is voortgeschreden, dat van het primaire kraakbeen tussen de epiphyse en de metaphyse een schijfvormig gedeelte is overgebleven. De epiphysairschijf blijft bestaan gedurende de groeiperiode. De hoogte van de schijf neemt tijdens de groei geleidelijk af. Heeft het pijpbeen zijn maximale lengte bereikt, dan verdwijnt de epiphysairschijf en ontstaat een benige verbinding tussen epiphyse en metaphyse.

De bouw van de proximale epiphysairschijf van een konijn van ongeveer 6 weken, dat het object van onze experimenten is, zal nu beschreven worden. De proximale epiphysairschijf van de tibia van een konijn heeft in voor-achterwaartse richting een geringe kromming, convex naar proximaal. De hoogte van de schijf bedraagt ongeveer $1\frac{1}{2}$ mm (fig. 2).

Het histologische beeld van de epiphysairschijf is zeer karakteristiek. De kraakbeencellen zijn in evenwijdige kolommen gerangschikt. Deze kolommen zijn allen even lang en bevatten eenzelfde aantal cellen. In fig. 3 zijn er 50 cellen per kolom. Het aantal cellen per kolom in de verschillende epiphysairschijven van het skelet is echter niet gelijk. Volgens HARRIS (1933) is dit aantal in de proximale epiphysairschijf van de tibia bij het konijn het grootst. Deze getallen variëren sterk bij diverse proefdieren. Er bestaat een samenhang tussen het aantal cellen per kolom en de groeisnelheid van de epiphysairschijf. Hoe meer cellen een kolom telt, des te groter is de groeisnelheid van de epiphysairschijf.

De epiphyse heeft op de plaats, waar hij aan de epiphysairschijf grenst, een dunne plaat van compact beenweefsel, die de grens vormt tussen het spongieuze bot van de epiphyse en het kraakbeen van de groeischijf (fig. 3). Tegen deze plaat, waarin zich veel bloedvaten bevinden, ligt in de epiphysairschijf de zone van rustende cellen, bestaande uit enkele lagen chondrocyten, die onregelmatig gerangschikt zijn. De hierop volgende laag is de veel dikkere zone van prolifererende cellen (fig. 3). In deze laag vinden mitotische delingen plaats en rangschikken de cellen zich in evenwijdige kolommen. De prolifererende cellen hebben weinig protoplasma, de kernen

lijken platgedrukt en zijn op doorsnede in de coupe vaak wigvormig. Tussen de kolommen bevindt zich de intercellulaire matrix. De cellen in de kolommen zijn eveneens van elkaar gescheidend door dunne schotjes van kraakbeen-tussenstof. Er is verband tussen het aantal prolifererende cellen en de activiteit van de groeischijf. Des te groter hun aantal, des te groter is de groeisnelheid van de schijf. De langzaam groeiende vertebrale epiphysairschijf heeft niet meer dan 6 tot 8 cellen per kolom (TRUETA en MORGAN, 1960), de veel sneller groeiende proximale epiphysairschijf van de tibia telt wel 50 cellen per kolom (fig. 3).

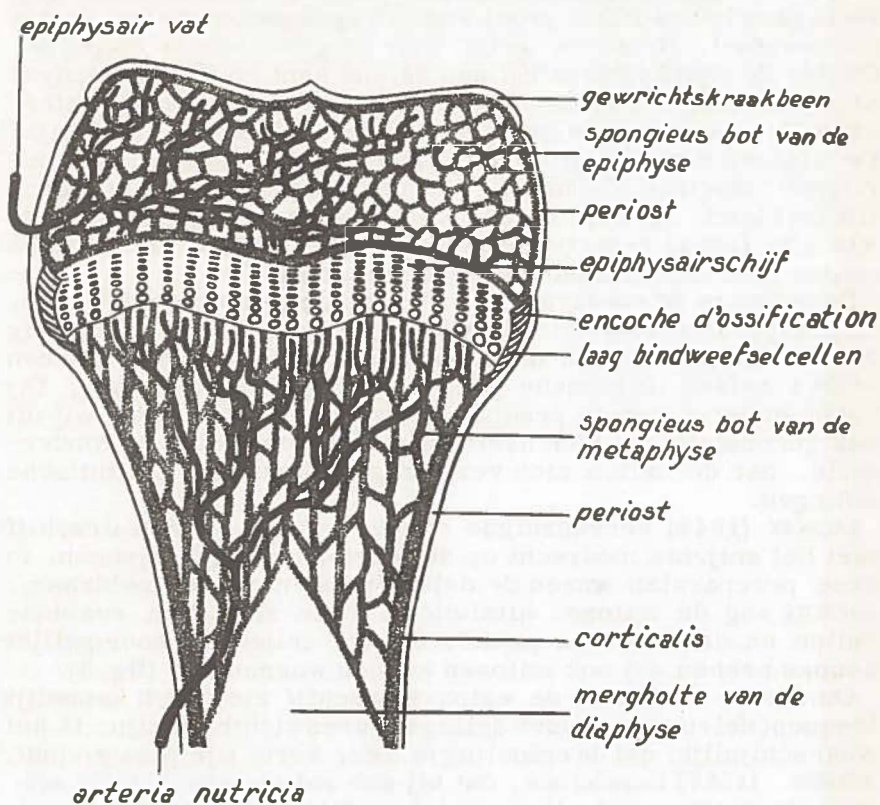
Er bestaat een vloeiende overgang tussen de prolifererende zone en de volgende laag, waarin een sterke toename van het celvolume heeft plaatsgevonden, de zone van hypertrophische cellen. In tegenstelling tot de cellen uit de proliferatie-zone hebben de gehypertrophieerde cellen een grote hoeveelheid celprotoplasma met een centrale, ronde kern. Tussen de kolommen in de zone van gehypertrophieerde cellen is weinig ruimte meer en er zijn slechts dunne schotjes van intercellulaire matrix aanwezig.

Vlak bij de metaphyse vertonen de cellen degeneratieverschijnselen. De kernen zijn pycnotisch of uiteengevallen en de structuur van het protoplasma is verloren gegaan. De cellen zijn opgezwollen en hebben een blazig uiterlijk. Op de grens van de groeischijf en de metaphyse worden de gedegenerende kraakbeencellen opgeruimd. Vanuit de metaphyse groeien capillairen de epiphysairschijf binnen. Er vindt resorptie van de intracolumnaire tussenschotjes plaats, waarna de blazige kraakbeencellen uiteenvallen.

Kalkafzetting begint in de epiphysairschijf vlak bij de metaphyse in de longitudinale, intercolumnaire tussenschotten in de zone van degenererende cellen (SCOTT en PEASE, 1956; POULOT, 1960). Het onmiddellijk aan de epiphysairschijf grenzende deel van de metaphyse bestaat uit deze verkalkte kraakbeenschotten met er tussen ruimten waar de blazige kraakbeencellen nu zijn vervangen door vaatrijk granulatieweefsel. Deze schotjes van verkalkte kraakbeentussenstof worden voor een deel geresorbeerd. Een ander deel groeit door afzetting van beenweefsel. Hieruit ontwikkelen zich longitudinale bottrabekels, welke het spongieuze bot vormen, dat deel uitmaakt van de metaphyse.

De periferie van de epiphysairschijf wordt bekleed door periost, dat op deze plaats eigenlijk perichondrium genoemd moet worden. Dit gebied heeft een kenmerkende structuur. Langs de gehele omtrek van de schijf bevindt zich een circulaire inkeping in het kraakbeen. Deze inkeping werd voor het eerst door RANVIER (1873) beschreven; hij gaf er de naam

"encoche d'ossification" aan (tekstfig. I). Perifeer van de "encoche d'ossification de RANVIER" en onder het perichondrium bevindt zich een laag bindweefselcellen, die de epiphysair vat



Tekstfig. I: Schema van een lengtedoorsnede door het uiteinde van een groeiend pijpbeen.

sairschijven ook een deel van de aangrenzende metaphyse als een cylinder omgeeft.

Volgens LACROIX (1947 en 1949) heeft deze laag bindweefselcellen een betekenis bij de groei van de epiphysairschijf in dwarse richting. Naast de sterk overheersende groei in longitudinale richting neemt ook de diameter van de epiphysairschijf toe ter plaatse van de "encoche d'ossification". Daar gaan bindweefselcellen over in kraakbeencellen, waaruit zich nieuwe kolommen ontwikkelen.

Zijn argumenten hiervoor zijn de volgende. Na transplantatie onder de nierkapsel van een stuk kraakbeen uit het centrum van de epiphysairschijf ontstaat spoedig een nieuwe "encoche d'ossification" (zie ook hfdst. II, g). Zo'n transplantaat groeit

ook in transversale richting. Een ander argument is, dat de diameter van de diaphyse toeneemt door periostale botafzetting. Er is geen interstitiële groei van het spongieuze, metaphysaire beenweefsel. Hetzelfde geldt voor de groei van de epiphyse. Omdat de epiphysairschijf aan de ene kant met de metaphyse en aan de andere kant met de epiphyse is verbonden, is interstitiële, transversale groei van het kraakbeen niet mogelijk. De diameter van de groeischijf kan daarom alleen aan de periferie toenemen. De naam "encoche d'ossification" is eigenlijk niet juist. Er heeft op deze plaats ook chondrogenese plaats. VAN WELL (1954) bestrijdt de mening van LACROIX, ons inziens echter niet met steekhoudende argumenten.

De cellen in de epiphysairschijf vermenigvuldigen zich snel. In praeparaten voor microscopisch onderzoek, die evenwijdig aan de kolommen van de groeischijf zijn gesneden, kunnen echter zelden mitotische figuren worden waargenomen. Bij het bestuderen van de praeparaten van konijnen hebben wij dit ook geconstateerd. Men heeft op grond hiervan wel verondersteld, dat de cellen zich vermenigvuldigen door amitotische delingen.

LACROIX (1949) vervaardigde coupes van de epiphysairschijf met het snijvlak loodrecht op de lengteas van het pijpbeen. In deze praeparaten waren de delingsfiguren minder zeldzaam. LACROIX zag de mitosen uitsluitend in de zone van rustende cellen en de zone van prolifererende cellen. In soortgelijke coupes hebben wij ook mitosen kunnen waarnemen (fig. 9).

Omdat de cellen in de epiphysairschijf zich toch kennelijk frequent delen en er zelden delingsfiguren zichtbaar zijn, is het waarschijnlijk, dat de celdeling in zeer korte tijd plaats vindt. KEMBER (1960) berekende, dat bij een rat in de proximale epiphysairschijf van de tibia een kerndeling 41 minuten duurt.

d. *Voeding van de epiphysairschijf.*

De normale epiphysairschijf bevat, tenzij op zeer jeugdige leeftijd, geen bloedvaten. Onder pathologische omstandigheden kunnen er vaten in voorkomen b.v. bij syphilitische aandoeningen (HARRIS, 1929) en na röntgenbestraling van de schijf. De epiphysairschijf bevat kort na de geboorte sporadisch een bloedvat. TRUETA (1957) constateerde, dat de proximale epiphysairschijf van het femur van de menselijke neonatus door vaten vanuit de metaphyse wordt doorboord. Deze vaten verdwijnen in de prille jeugd en komen bij kinderen ouder dan 4 jaren niet meer voor. Pas na verbening van de epiphysairschijf ontstaan weer vaatverbindingen tussen epiphyse en metaphyse. TILLING (1958) vond in de proximale epiphysairschijf van de

tibia van pasgeboren kinderen en kalveren eveneens bloedvaten in de epiphysairschijf.

In de histologische praeparaten van de normale groeischijf van konijnen ouder dan 6 weken hebben wij geen bloedvaten waargenomen.

Voor zijn voeding is de epiphysairschijf aangewezen op de aangrenzende weefsels. Zowel aan de epiphysaire als aan de metaphysaire kant is net spongieuze bot rijk voorzien van bloedvaten. De periostale vaten ter hoogte van de epiphysairschijf vormen bovendien anastomosen, die als een ring om de schijf heen lopen. Bloed kan de epiphysairschijf dus bereiken vanuit deze drie vaatgebieden.

BROOKES en HARRISON (1957) en MORGAN (1959) hebben met behulp van moderne onderzoekmethoden de vascularisatie van de groeiende tibia van konijnen onderzocht. Wij ontleen hieraan het volgende.

Vascularisatie van de zijde van de epiphyse.

Vanuit de epiphysaire arteriën bereiken een aantal lissen de epiphysairschijf. Deze lissen hebben afgeplatte en verwijde uiteinden en dringen in de beenplaat, waarmede de epiphyse aan de epiphysairschijf grenst. Iedere lis ligt tegenover een 8 tot 12-tal kraakbeencilkolommen (fig. 3).

Vascularisatie van de zijde van de metaphyse.

De vaten aan de metaphysaire kant lopen zeer dicht opeen. Het zijn een groot aantal evenwijdig aan elkaar lopende capillaire lissen, die ontspringen uit de arteria nutricia van de tibia. Het beeld, dat deze vaatjes vormen doet denken aan de haren van een borstel. De lissen zijn van elkaar geschieden door schotjes van verkalkte kraakbeentussenstof. Iedere lis loopt naar het uiteinde van een kolom kraakbeencellen en ligt tegen de wand van de laatste gedegeneerde cel dezer kolommen (fig. 3 en tekstfig. I).

Vascularisatie van het periost.

De periostale vaten zijn het meest talrijk in het periost van de metaphyse. Zij anastomoserend daar met elkaar en met corticale takken uit de arteria nutricia. Deze anastomosen vormen twee kransen van vaten om het proximale uiteinde van de tibia, door HUNTER (1743) reeds beschreven als "circulus vasculosus articuli et epiphyseos". De vaatkrans, die de epiphysairschijf omringt, wordt gevormd door een kleine arterie. Takjes hiervan bereiken het meest perifere gedeelte van de epiphysairschijf (TRUETA en MORGAN, 1960). De articulaire vaatring is groter. Hieruit ontspringen takken voor de epiphyse, de menisci en andere intra-articulaire weke delen.

Over de betekenis van deze netwerken van vaten aan weerskanten van de epiphysairschijf lopen de meningen uiteen.

BRODIN (1955) spoot fluorescerende stoffen intraveneus bij konijnen in en zag met de fluorescentiemicroscoop, dat in hoofdzaak vanuit de metaphyse de oplichtende vloeistof in de epiphysairschijf doordrong. In mindere mate was het effect zichtbaar aan de kant van de epiphyse en het periost. Uit deze experimenten kan de conclusie getrokken worden, dat voor de voeding van de epiphysairschijf vooral de metaphysaire vaten van belang zouden zijn.

Volgens TRUETA (1959) en TRUETA en LITTLE (1960) echter, heeft de voeding plaats vanuit de epiphysaire vaten. Wanneer de afstand tussen de voedende arteriën en de chondrocyten te groot wordt, treden degeneratieverschijnselen op in de cellen, een verandering, die voorafgaat aan het verkalkingsproces. Deze onderzoekers achten het waarschijnlijk, dat de metaphysaire vaten te maken hebben met de verbening en geen rol spelen bij de voeding van de epiphysairschijf.

In een meer recente publicatie beschrijven TRUETA en AMATO (1960) experimenten, die de bovenvermelde zienswijze steunen. Bij twee groepen Chinchilla-konijnen van zes weken werden bij de ene groep operatief de vaten, die de epiphysairschijf vanuit de epiphyse bereiken, geblokkeerd. Bij de andere groep gebeurde dit met de vaten in de metaphyse. Via een klein boorgaatje in de corticalis werd met een instrument, door dit in een vlak evenwijdig aan en dicht bij de epiphysairschijf te bewegen, het spongieuze bot met de er in lopende vaten beschadigd. De hierdoor verkregen holte werd opgevuld met polythene-film om revascularisatie te voorkomen. Microscopisch onderzoek van de schijf vond 1 tot 24 dagen na de operatie plaats. Bij andere proefdieren werd de polythene-film na een aantal dagen weer verwijderd om revascularisatie mogelijk te maken. Door vaatinjecties met röntgencontraststoffen konden de veranderingen in het vaatverloop worden aangetoond.

Na blokkade van de vaten, die de epiphysairschijf vanuit de epiphyse bereiken, bleken er veranderingen in de epiphysairschijf te zijn opgetreden. Als de oppervlakte van de verwoeste spongiosa groot genoeg was, degenereerde het deel van de epiphysairschijf, dat er aan grensde. Op deze plaats ontstond daarna een benige brug van de epiphyse naar de metaphyse.

Een onderbreking van de vaten, die vanuit de metaphyse naar de epiphysairschijf gaan, had heel andere gevolgen. De epiphysairschijf werd op de plaats, waar de vascularisatie geblokkeerd was, hoger ten gevolge van een toename van het aantal cellen in de kolommen van de epiphysairschijf. Volgens een vorig onderzoek (TRUETA en MORGAN, 1960) bestaan de kolommen bij een konijn van zes weken uit 35 tot 50 cellen. Bij de proefdieren nam het aantal hypertrophische cellen met 10 tot 16 per etmaal toe. In 8 dagen bedroeg deze toename onge-

veer 100 cellen. De groeischijf werd ten gevolge hiervan wel 4 maal zo hoog als het gedeelte, waarvan de vascularisatie intact was gebleven.

Na verwijdering van de polythene-film, die de revascularisatie belette, herkreeg de epiphysairschijf in een opvallend korte tijd weer zijn normale afmetingen. De capillaire lissen haalden snel hun achterstand in en hadden na enkele dagen reeds alle extra hypertrophische kraakbeencellen geresorbeerd.

De resultaten van deze experimenten tonen heel duidelijk de grote betekenis van de epiphysaire vaten voor de voeding van de epiphysairschijf aan. Een vraag is echter hoe en hoe ver de voedingsstoffen in de niet gevasculariseerde epiphysairschijf kunnen doordringen. Bij de enorm in lengte toegenomen kolommen van hypertrophische cellen van TRUETA's, proefdieren kan de voeding alleen door de epiphysaire vaten verzorgd worden. De metaphysaire vaten zijn immers geblokkeerd hetgeen de oorzaak is van de abnormale groei. Hiermede is wel aangetoond, dat de capillaire lissen, die de epiphysairschijf vanuit de methaphyse bereiken, voor de voeding van de kraakbeencellen van geen betekenis zijn. De metaphysaire vascularisatie is blijkbaar wel van grote betekenis voor de resorptie van gedegenerende, hypertrophische cellen en voor de kalkafzetting in het kraakbeen.

De blokkade van de metaphysaire vaten verschaft TRUETA en AMATO tevens gegevens over het aantal nieuwe cellen, dat per etmaal in de epiphysairschijf wordt gevormd. In de proximale groeischijf van de tibia van een konijn van zes weken zijn dat, zoals reeds gezegd, 10 tot 16 cellen per kolom in 24 uren.

e. Groeisnelheid van de epiphysairschijf.

De tijd, waarin een kraakbeencil de diverse stadia, die in het histologische beeld van de epiphysairschijf zichtbaar zijn, heeft doorlopen, is betrekkelijk kort.

HARRIS (1926, 1933) heeft experimenten gedaan, waarbij jonge hondengedurende 72 uren op een waterdieet werden gezet. Bij het histologische onderzoek van de groeischijf direct daarna waren de zones van prolifererende en gehypertrophieerde cellen duidelijk in groei achter gebleven. De zone van gedegenerende cellen was na drie etmalen waterdieet onveranderd. Er was een scherpe overgang tussen het in groei achtergebleven en het normale kraakbeenweefsel van de epiphysairschijf. Onthouding van voedsel veroorzaakt dus spoedig een verminderde snelheid van de lengtegroei van pijpbeenderen. Uit deze experimenten blijkt, dat een kraakbeencil binnen enkele dagen de stadia c en d van fig. 3 heeft doorlopen.

HARRIS verrichtte de boven beschreven proeven om experimenteel lijnen van groeistilstand ("lines of arrested growth") in het skelet te laten ontstaan. Onder deze lijnen verstaat men dwarse streepvormige verdichtingen van de spongiosa in de metaphyse, die evenwijdig lopen aan de epiphysairschijf (fig. 1). Op röntgenfoto's van het skelet van kinderen met gestoorde groei zijn deze lijnen dikwijls goed zichtbaar. HARRIS heeft het ontstaan van lijnen van groeistilstand vastgesteld na acute infectieziekten, niet goed geregelde diabetes en bij kinderen met rachitis na behandeling met vitamine D. Het was in sommige gevallen mogelijk te reconstrueren door welke ziekten in de loop der jaren een aantal groeilijnen waren veroorzaakt.

Bij neonati zijn groeilijnen, veroorzaakt door groeistilstand tijdens de intra-uteriene periode, soms op röntgenfoto's zichtbaar. De gewichtsvermindering van pasgeborenen, vooral als deze aanzienlijk is, zoals bij slecht drinkende baby's gaat eveneens gepaard met het ontstaan van lijnen van groeistilstand in het skelet. Wat de ontstaanswijze betreft is een groeilijn te vergelijken met de epiphysairlijn. Deze blijft over op de plaats waar de epiphysairschijf zich heeft bevonden na beëindiging van de groei. Bij microscopisch onderzoek bestaat de groeilijn uit in hoofdzaak dwars verlopende, dicht bij elkaar gelegen bottrabekels. De aangrenzende spongiosa is opgebouwd uit ijle, longitudinale trabekels, waarmee de groeilijn een duidelijk contrast vormt.

ACHESON (1959) onderzocht bij jonge ratten de veranderingen in de epiphysairschijf en in de metaphyse tijdens sepsis en chronische ziekten. Hij constateerde, dat het normale evenwicht tussen kraakbeengroei en botvorming bij de proefdieren verstoord was. Er ontstond een vertraging in de groei van het kraakbeen. Ten gevolge hiervan werd de epiphysairschijf op de röntgenfoto lager en verdween in het histologische praeparaat de zone van prolifererende cellen (fig. 12). De verkalking van de kraakbenige matrix was uitgebreider dan normaal. ACHESON acht het waarschijnlijk, dat door verminderde afscheiding van somatotroop hormoon de veranderingen worden veroorzaakt. In zijn artikel komt niet naar voren op grond waarvan hij tot deze conclusie is gekomen.

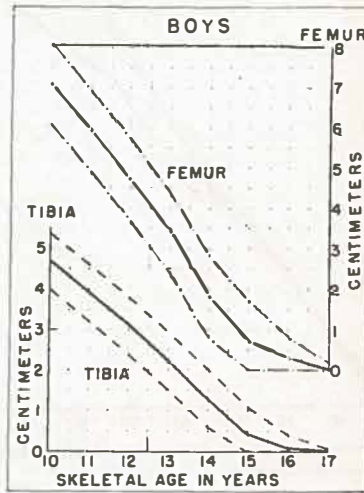
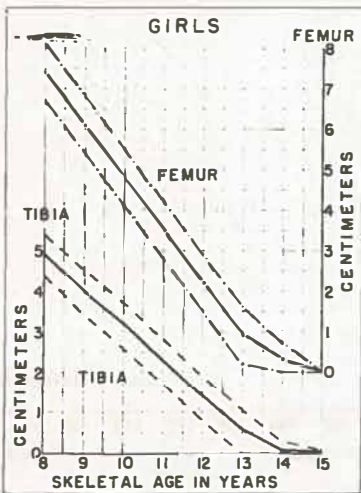
De groeisnelheid van de epiphysairschijf neemt dus af tijdens ziekten, die gepaard gaan met een slechte, algemene, lichamelijke toestand. Zo'n groeivertraging laat zichtbare sporen achter in het skelet. Ook ten gevolge van andere oorzaken kunnen groeilijnen ontstaan. BOEREMA (1941) beschrijft een kind, dat intermitterend fosfor-levertraan heeft ingenomen, waardoor het in die perioden afgezette beenweefsel een dichtere structuur heeft gekregen. Op röntgenfoto's van dit kind is goed zichtbaar, dat ook het gewrichtskraakbeen groeilijnen kan achter-

laten. De epiphysen van pijpbeenderen en de korte botjes van hand- en voetwortel groeien, waar zij niet met periost zijn bekleed, vanuit het gewrichtskraakbeen. Het gewrichtskraakbeen van de pijpbeenderen draagt daardoor ook, zij het in slechts geringe mate, bij tot de lengtegroei van pijpbeenderen.

GREEN en ANDERSON (1947) onderzochten de lengtegroei van pijpbeenderen bij kinderen door van tijd tot tijd röntgenfoto's te maken en de groeilijnen als oriëntatiepunten te gebruiken. Bij een groot aantal kinderen maten zij hoeveel de epiphysairschijven bij de knie bijdragen tot de lengtegroei van de onderste extremiteit gedurende de groeiperiode. De gemiddelde waarden, in grafieken door hen uitgezet, hebben grote praktische betekenis bij het bepalen van het moment, waarop een epiphysiodese dient te geschieden. De bijdrage van de distale groeischijf van het femur tot de groei van een kinderbeen bedraagt gemiddeld 1.3 cm, die van de proximale groeischijf van de tibia gemiddeld 0.9 cm per jaar. Deze waarden gelden voor leeftijden van 8 tot 15 jaar. Er bestaan kleine verschillen tussen de getallen voor jongens en meisjes (tekstfig. II).

PREDICTED CORRECTION FROM
ARREST OF DISTAL FEMUR OR
PROXIMAL TIBIA

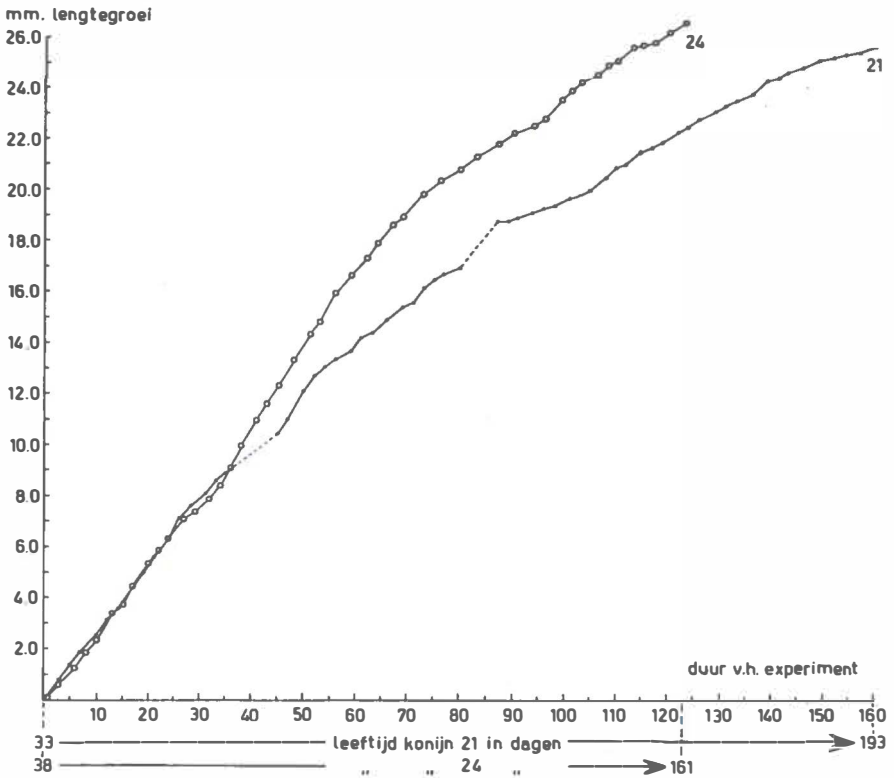
PREDICTED CORRECTION FROM
ARREST OF DISTAL FEMUR OR
PROXIMAL TIBIA



Tekstfig. II: Tabellen van GREEN en ANDERSON, waarop de lengtegroei van de distale ep. sch. van het femur en de proximale ep. sch. van de tibia van kinderen zijn af te lezen. Met de getrokken lijn in het midden wordt de gemiddelde lengtegroei, met de buitenste onderbroken lijnen de variatiebreedte weergegeven.

Bij proefdieren zijn andere methoden bruikbaar, waarmee meer exacte gegevens over de groeisnelheid van epiphysairschijven kunnen worden verkregen. Door het aanbrengen van metalen merktekens in de schacht van het groeiende pijpbeen en van tijd tot tijd röntgenfoto's te maken kan de lengtegroei gemeten worden. Ook vitale kleuring van het groeiende bot met alizarine stelt ons hiertoe in staat (ARIES, 1941).

DUBREUIL (1913), BISGARD (1935), ARIES (1941), SISSONS (1953) en BRODIN (1955) maten bij proefdieren de groeisnelheden van de epiphysairschijf. De groeisnelheid van de proximale groeischijf van de tibia van een konijn bedraagt 0.2 tot 0.4 mm per dag (tekstfig. III), bij een kind ongeveer 0.025 mm per dag.



Tekstfig. III: Groeicurven van de normale proximale epiphysairschijf in de tibia van twee verschillende konijnen. De lengtetoeename en de tijd zijn tegen elkaar uitgezet. De groeisnelheid bij konijn 21 bedraagt op een leeftijd van 1 tot 4 maanden 0.20 mm per dag, van konijn 24 is deze 0.25 per dag.

Dit verschil in groeisnelheid komt goed tot uitdrukking in het aantal cellen per kolom in de epiphysairschijf van het konijn en van de mens. Het aantal prolifererende cellen per kolom is immers hoger naarmate de epiphysairschijf sneller groeit. Bij een konijn zijn er in de eerste helft van de groeiperiode 45 tot 55 cellen per kolom. Bij een menselijke neonatus (TULLING, 1958) en bij een kind van 10 jaren (eigen praeparaat) telt iedere kolom ongeveer 10 kraakbeencellen. De epiphysairschijf van een kind is echter hoger dan die van een jong konijn. De reden hiervan is, dat de zone van rustende cellen in de epiphysairschijf van een kind veel dikker is.

f. De levensduur van kraakbeencellen in de epiphysairschijf.

EEG LARSEN (1956) bepaalde de levensduur van de kraakbeencellen in de epiphysairschijf. Hij redeneerde als volgt. Het groeiende bot van de metaphyse neemt de plaats in van de gehypertrophieerde kraakbeencellen, die aan de metaphysaire kant van de epiphysairschijf te gronde gaan. De hoogte van de epiphysairschijf blijft echter gelijk, omdat weer nieuw kraakbeen aan de kant van de epiphyse wordt gevormd. Het aantal cellen per kolom blijft eveneens constant. Voor iedere gedegenerende cel, die vernietigd wordt, komt er een nieuwe bij in de zone van prolifererende cellen. De lengtegroei per tijdseenheid komt volgens EEG LARSEN overeen met de lengte van de rij gedegenerende kraakbeencellen, die in één kolom in hetzelfde tijdsverloop te gronde gaat. Deze uitspraak wordt niet door hem geargumenteed. Het is bij voorbeeld niet uitgesloten, dat de afstand, waarover de gedegenerende cellen te gronde gaan, groter is dan de lengtetoe name van de metaphyse. Het omgekeerde zou ook mogelijk kunnen zijn.

Een argument voor de veronderstelling van EEG LARSEN is, dat tussende gedegenerende kraakbeencellen schotten bestaan, waarinkalkzouten worden afgezet. Deze schotten lopen door in de pas gevormde metaphyse en nemen daar in dikte toe door botafzetting. Zij versterken de overgang tussen de epiphysairschijf en de metaphyse. Veronderstelt men, dat de afbraak van de epiphysairschijf en de groei van de metaphyse geen gelijke tred houden, dan zouden de verkalkte tussenschotten op de overgang van epiphysairschijf naar metaphyse langer of korter moeten worden. Het is echter zeer onwaarschijnlijk, dat in de verkalkte matrix een dergelijke vormverandering zou kunnen optreden. De steungevende functie van de tussenschotten zou er bovendien door in gevaar komen. Verder wijst niets in het microscopische beeld er op, dat inderdaad zo'n vormverandering plaats vindt. Integendeel, de schotten lopen

regelmatig door van epiphysairschijf naar metaphyse en nemen geleidelijk in dikte toe. Op grond van deze argumenten mogen wij aannemen, dat de uitspraak van EEG LARSEN inderdaad juist is.

Deze Noorse onderzoeker berekent nu de levensduur van de kraakbeencellen als volgt. Een hypertrophische, gedegene-reerde kraakbeencil aan de rand van de epiphysairschijf heeft een gemiddelde diameter van 30μ . De lengtetoeename van de metaphyse bij de proximale epiphysairschijf van een rattentibia bedraagt gedurende de tweede en derde levensweek 0.47 mm per dag of $0.02 \text{ mm} = 20 \mu$ per uur. Het te gronde gaan van een gedegeneerde cel met een diameter van 30μ in een epiphysairschijf met een groeisnelheid van 20μ per uur zal dus $30 \mu / 20 \mu = 1\frac{1}{2}$ uur in beslag nemen. Omdat het aantal cellen per kolom constant blijft, zal er per uur ook weer een nieuwe cel aan de kolom worden toegevoegd.

In de proximale epiphysairschijf van de tibia van een jonge rat is het aantal cellen $20 - 30$ per kolom. Iedere cel doorloopt dus in $30 - 45$ uren alle lagen van de epiphysairschijf. Van de $20 - 30$ cellen per kolom behoren $5 - 10$ cellen tot de zone van hypertrophische cellen en $2 - 3$ cellen tot de zone van gedegeneerde cellen. Het doorlopen van deze beide laatste zones neemt dus respectievelijk $7\frac{1}{2} - 15$ uren en $3 - 4\frac{1}{2}$ uren in beslag.

Voor ons proefdier, het konijn, kunnen wij een overeenkomstige berekening toepassen. De groeisnelheid van de proximale epiphysairschijf van de tibia is af te leiden van de groeicurven in tekstfig. III. Van konijn 21 is over een periode van 90 dagen, waarin de leeftijd van 33 tot 123 dagen opliep, de groeicurve vrijwel een rechte lijn. De groei van de epiphysairschijf bedroeg in deze periode 18.8 mm ; de groeisnelheid was gedurende deze 90 dagen 0.20 mm per dag of 8.3μ per uur. In een overeenkomstige fase van de groeiperiode was de lengte van de proximale epiphysairschijf van konijn 24 met een afstand van 223 mm toegenomen. De groeisnelheid gedurende deze 3 maanden bij konijn 24 was 0.25 mm per dag of 10.4μ per uur. Het gemiddelde van de groeisnelheden van beide dieren is 9.3μ per uur, afgerond op 10μ per uur.

De gemiddelde diameter van een gedegeneerde, hypertrophische kraakbeencil aan de rand van de epiphysairschijf is in onze microscopische preparaten 30μ . Er is bij deze bepaling geen correctie aangebracht voor de volumeverandering, die ten gevolge van de fixatie en de dehydratie van het weefsel optreedt. Volgens BAKER (1960) veroorzaakt fixatie in formaldehyde geen of geringe zwelling. Bij fixatie van bijvoorbeeld leverweefsel ontstaat geen volumeverandering. Bij dehydratie in alcohol-oplossingen treedt schrompeling op. In de alcoholreeks met oplopende concentraties vindt deze plaats ergens

tussen 60% en 90% alcohol. Hoeveel de volumevermindering van het weefsel van de epiphysairschijf bij de fixatie in formaldehyde is geweest, hebben wij niet kunnen vaststellen.

De levensduur van de kraakbeencellen in de proximale epiphysairschijf van de tibia van het konijn hebben wij als volgt berekend. Bij een groeisnelheid van 10μ per uur en een gemiddelde diameter van de hypertrophische cellen van 30μ , wordt een hypertrophische cel in $30 \mu / 10 \mu = 3$ uren gereorbeerd. De proximale epiphysairschijf van de tibia bestaat uit kolommen, die gemiddeld 50 cellen tellen (zie hfdst. II, e). De gemiddelde levensduur van de kraakbeencellen in de proximale epiphysairschijf van de tibia bedraagt dus 50×3 uren = 150 uren of ruim 6 dagen.

De hierboven berekende levensduur van de kraakbeencellen in de proximale epiphysairschijf van de tibia van een konijn komt vrij goed overeen met de getallen van TRUETA en AMATO (1960). Zij konden naar aanleiding van de uitkomsten van hun experimenten berekenen, dat er per etmaal 10 tot 16 nieuwe cellen worden gevormd in iedere kolom van de proximale epiphysairschijf van de tibia bij een konijn van 6 weken (zie hfdst. II, d). Bij een aantal van 50 cellen per kolom is de levensduur van de kraakbeencellen volgens deze berekening dus 3 tot 5 dagen.

g. Resultaten van onderzoekingen, waarbij de epiphysairschijf gereceerd of getransplanteerd werd.

1. Resectie van de epiphysairschijf.

De epiphysairschijf van het groeiende pijpbeen bezit zeer specifieke eigenschappen. Vele experimenten zijn verricht om hierover meer gegevens te verkrijgen. Zo werden een aantal proeven gedaan om het regeneratievermogen te onderzoeken. De epiphysairschijf moet worden beschouwd als een rest van het primitieve kraakbeen, dat zijn osteogenetische eigenschappen heeft behouden. Het was de vraag of na gehele of gedeeltelijke resectie de overblijvende weefsels in staat zouden zijn dit ontogenetisch jonge weefsel opnieuw te vormen.

SELYE (1934), HELLSTADIUS (1947) en RING (1955) deden proeven, waaruit is gebleken, dat zich na volledige resectie opnieuw een epiphysairschijf kan ontwikkelen. SELYE constateerde dit bij ratten, jonger dan 15 dagen. Bij oudere dieren kon regeneratie niet worden waargenomen. HELLSTADIUS en RING zagen bij konijnen van respectievelijk 2 tot 5 weken en 2 maanden op de plaats van de gereceerde epiphysairschijf enchondrale verbening met structuren, die gelijkenis vertonen

met het histologische beeld van de epiphysairschijf. LACROIX (1949) beschrijft proeven, die een herhaling zijn van de experimenten van SELYE. Hij verkreeg dezelfde resultaten. Regeneratie van de epiphysairschijf vond plaats. Het regeneraat verbeent echter op jongere leeftijd en heeft dus een kortere levensduur dan de normale epiphysairschijf.

Het fenomeen van de regeneratie van de epiphysairschijf treedt alleen op kort na de foetale periode, dus in een vroeg stadium van de ontwikkeling. Wordt later de epiphysairschijf geheel of gedeeltelijk weggenomen, dan blijft regeneratie uit; er komt dan beenweefsel voor de geresecteerde schijf in de plaats. Na totale resectie is lentegroei op die plaats dus niet meer mogelijk (PHEMISTER, 1933; BISGARD en MARTENSON, 1937; RING, 1953, 1955).

Gedeeltelijke verwijdering heeft tot gevolg, dat een benige brug van de metaphyse naar de epiphyse ontstaat. Hierdoor wordt de functie van de epiphysairschijf gestoord. Het effect op de groei is afhankelijk van de plaats en de grootte van deze beenbrug. Experimenten hierover zijn gedaan door BISGARD en MARTENSON (1937), NUNNEMACHER (1939), FORD en KEY (1956), FRIEDENBERG (1957), CAMPBELL c. s. (1959) en BRASHEAR (1960). Met de resultaten van deze onderzoeken kan verklaard worden hoe na traumatische beschadiging van de epiphysairschijf bij kinderen allerlei deformiteiten kunnen optreden.

De proeven, verricht door RING (1955) en BRASHEAR (1960) verschaffen ons meer gedetailleerde gegevens over de gevolgen van beschadiging van de groeischijf. Uit hun experimenten blijkt, dat door vernietiging van de zone van de rustende kraakbeencellen, de kraakbeencelkolommen ter plaatse voorgoed verdwijnen, hetgeen groeistoornissen ten gevolge heeft. Verwoesting van de zone van prolifererende of hypertrophische cellen leidt niet tot verdwijning van de epiphysairschijf op die plaats. Vanuit de zone van de rustende cellen ontwikkelen zich in dit geval weer kraakbeencelkolommen en er ontstaat opnieuw een normale epiphysairschijf.

Bij een traumatische epiphysiolysis bevindt het klievingsvlak zich als regel tussen de metaphyse en de epiphysairschijf (fig. 6). De zone van hypertrophische cellen scheurt los van het pas gevormde beenweefsel. De zone van rustende cellen blijft echter meestal onbeschadigd en na repositie kan de epiphysairschijf normaal blijven functioneren.

DALE en HARRIS (1958) onderzochten de veranderingen in de epiphysairschijf na traumatische epiphysiolysis bij proefdieren. Zij verplaatsten de distale epiphyse van de radius bij 4 tot 6 weken oude konijnen. De epiphyse werd operatief blootgelegd en losgemaakt van de schacht door een hyperextensie-stand van de voorpoot te forceren. Direct er na werd de epiphyse

weer gereponeerd en de weke delen er omheen gesloten. Er trad na de ingreep geen redislocatie op.

Twee dagen na de epiphysiolyse was de spleet tussen de epiphysairschijf en de metaphyse opgevuld met fibrine en soms enkele necrotische bot- of kraakbeenfragmenten. De kraakbeencellen in de epiphysairschijf bleken normaal te groeien en zich te vermenigvuldigen. De zone van hypertrophische cellen werd echter niet afgebroken en vervangen door beenweefsel. Tengevolge hiervan nam de epiphysairschijf in dikte toe. Deze toename bereikte zijn maximum na 7 tot 10 dagen. Twee weken na de epiphysiolyse kwam de aanmaak van metaphysair beenweefsel weer op gang. Na verloop van $3\frac{1}{2}$ week had de groei van de epiphysairschijf zich weer geheel hersteld en waren er geen afwijkingen meer in het histologische beeld. Deze waarneming komt overeen met de resultaten van de reeds beschreven experimenten van TRUETA en AMATO (1960). Zij constateerden na blokkade van de metaphysaire vaten vlak bij de epiphysairschijf eveneens een sterke toename van het aantal hypertrophische cellen (zie hfdst. II, d).

DALE en HARRIS constateerden op grond van hun experimenten, evenals TRUETA, dat de voeding van de epiphysairschijf geschiedt via de epiphysaire vaten. De vaten, die de epiphysairschijf bereiken vanuit de metaphyse, zijn uitsluitend betrokken bij de afbraak van de kraakbeencellen en de osteogenese.

PONSETI en CLINTOCK (1956) onderzochten 3 patienten met epiphysiolyse capitis femoris adolescentium. Deze aandoening treedt op in de tweede helft van de groeiperiode en is gekenmerkt door een spontane afglijding van de epiphyse van de femurkop. Over de oorzaak van de ziekte bestaat geen eenstemmigheid. PONSETI en CLINTOCK deden proefexcisie uit de femurkop en constateerden, dat de epiphyse met de groeischijf was afgegleden. De epiphysairschijf was sterk verdikt en in het kraakbeen waren spleten. In de bij het artikel afgebeelde microscopische praeparaten is duidelijk te zien, dat het aantal hypertrophische kraakbeencellen abnormaal groot is en de kolommen onregelmatig gegroeid zijn.

Bij epiphysiolyse van de proximale femurepiphyse is de bloedtoevoer vanuit de metaphyse naar de epiphysairschijf onderbroken. De toename van het aantal hypertrophische cellen kan bij deze ziekte dus op dezelfde wijze worden verklaard als bij de proefdieren van DALE c. s. en van TRUETA.

2. *Transplantatie van de epiphysairschijf.*

Vele onderzoekers hebben getracht door transplantatie meer

gegevens over de eigenschappen van de epiphysairschijf te verkrijgen.

HELPERICH (1899) deed experimenten waarbij hij de distale epiphysairschijf van de ulna van een konijn reseceerde en in de oorspronkelijke stand weer implanteerde. Het resultaat was een geringe vertraging van de groei. De histoloog ENDERLEN (1899) heeft de microscopische beelden van de schijf na deze ingreep beschreven. Volgens zijn waarnemingen overleefde het merendeel van de kraakbeencellende ingreep. De cellen in het centrum van de epiphysairschijf, die het verst van het periost zijn gelegen, vertoonden de generatieverschijnselen en groeiden na de operatie niet meer.

HELLER (1918) herhaalde de proeven van HELPERICH en verkreeg dezelfde resultaten. Hij bracht een kleine variatie aan in het experiment door de schijf in omgekeerde stand te reimplanteren. Het bleek toen, dat de oorspronkelijke groei-richting behouden bleef, waardoor er zich een soort metaphyse ontwikkelde tussen de epiphyse en de epiphysairschijf. Ten gevolge hiervan werd de afstand tussen de getransplanteerde epiphysairschijf en het uiteinde van de ulna steeds groter.

HELLER verrichtte ook homoiotransplantatie van de epiphysairschijf. Het bleek, dat de schijf na deze ingreep degenereerde en de groeipotentie verloren ging. Zijn conclusies naar aanleiding hiervan waren, dat alleen autotransplantatie van de epiphysairschijf klinische betekenis zou kunnen krijgen.

STRAUB (1929) verrichtte bij een kind van $6\frac{1}{2}$ jaar autotransplantatie van een epiphysairschijf. Ten gevolge van een osteomyelitis was het onderste gedeelte van de tibia verloren gegaan. Een overeenkomstig stuk van de overlans gespleten tibia van het andere been werd overgeplant. Volgens de beschrijving, aangevuld met röntgenfoto's, heeft de epiphysairschijf de verplanting overleefd en bijgedragen tot de lengtegroei van de gerepareerde tibia.

WIJNEN en VAN GINNEKEN (1958) verrichtten autotransplantatie van een epiphysairschijf bij een jongen van 11 jaren. Dit kind had een benigne myxochondroom in het distale gedeelte van het tweede os metacarpale van de rechter hand. Het kopje en een groot deel van de schacht van dit bot werden gereseceerd. Er werd een transplantaat genomen uit het rechter os metatarsale V, dat overlans werd gespleten. De laterale helft, waarbij een deel van het gewrichtskopje, werd in het bed van het gedeeltelijk gereseceerde metacarpale II gelegd. 7 Jaren later bleek, dat er zich een normale metacarpale-schacht had ontwikkeld. Lengtegroei had echter niet plaats gevonden. De getransplanteerde epiphysairschijf was praematuur verbeend en het rechter os metacarpale II was 1.4 cm korter dan links. De resultaten van autotransplantatie van de epiphyschijf bij de mens lopen dus zeer uiteen.

HAAS (1931) kwam op grond van dierexperimenten tot dezelfde conclusie als WIJNEN en VAN GINNEKEN. Volgens deze onderzoekers gaat na transplantatie in de regel de groeipotentie verloren. Deze ingreep komt daarom niet in aanmerking voor toepassing bij de mens.

Transplantatie van de epiphysairschijf naar andere organen dan het skelet heeft interessante gegevens opgeleverd. NUNNEMACHER (1939) bracht stukjes epiphysairschijf over naar de buikholte en een hersenventrikel bij ratten. Bij zeer jonge dieren constateerde hij, dat de epiphysairschijf in het nieuwe milieu de groei hervatte. Bij iets oudere ratten ontstond sterke fibrosis en verdween door deze bindweefselvorming het kraakbeenweefsel.

LACROIX (1949) bracht bij konijnen van enkele dagen oud een epiphysairschijf van een nestgenoot onder de kapsel van de nier in contact met het nierparenchym. Hij koos dit orgaan, omdat het nierparenchym zeer goed gevasculariseerd is. De resultaten waren fraai. De verplante epiphysairschijf ontwikkelde zich gedurende weken na de operatie op dezelfde wijze als de in situ gebleven epiphysairschijven. Er ontstond spongieus bot, dat nauwelijks verschilde van normaal metaphysair beenweefsel. Naarmate het experiment langer duurde ging de kolomstructuur van de getransplanteerde epiphysairschijf meer en meer verloren en vond naast lengtegroei ook groei in de breedte plaats.

Gedeelten van de groeischijf bleken na transplantatie eveneens hun groeipotentie behoudende hebben. Stukjes, uit het centrum van de schijf genomen, vormden onder de nierkapsel weer een nieuwe "encoche d'ossification" en groeiden uit tot volledige epiphysairschijfjes.

Uit de boven beschreven experimenten blijkt heel duidelijk, dat de epiphysairschijf zijn groeipotentie behoudt na transplantatie buiten het skelet, mits vanuit het nieuwe milieu een goede vascularisatie mogelijk is. De mechanische krachten, die op het skelet inwerken, beïnvloeden onder normale omstandigheden ook de epiphysairschijf. Na transplantatie van de schijf naar een plaats buiten het skelet vindt deze beïnvloeding niet meer plaats. Het is hierdoor mogelijk na te gaan in welke mate de groei van de epiphysairschijf afhankelijk is van deze mechanische invloeden.

De experimenten, die FELTS (1959) heeft gedaan, hebben betrekking op het bovengenoemde probleem. In een artikel, waarin deze proeven worden beschreven, vraagt de auteur zich af in hoeverre de morfogenese van het groeiende bot afhankelijk is van het krachtveld in de extremitet en of de volgorde van verschijnen van primaire en secundaire ossificatie-centra bij het getransplanteerde bot verschilt met die van de in situ gebleven botten. FELTS bracht een volledige phalanx of humerus van twee dagen oude ratten over naar de subcutis van de rug-huid van een nestgenoot. De humerus en de phalangen van een rat op deze leeftijd hebben nog geen secundaire ossificatie-centra en er hebben zich in dit stadium ook nog geen epiphy-

sairschijven ontwikkeld. Na 4 weken, op welk tijdstip het proefdier dus 30 dagen oud was, werd nagegaan hoe het transplantaat zich had ontwikkeld. Het bleek, dat het in de subcutis gegroeide bot nauwelijks in groei was achtergebleven vergeleken met het overeenkomstige skeletstuk op de normale plaats. De getransplanteerde phalanx bleek bijvoorbeeld in 4 weken 3 maal in lengte te zijn toegenomen. De normale phalanx was $3\frac{1}{2}$ keer zo lang geworden. Een opvallend verschil was echter, dat na transplantatie de fijnere structuur, zoals de stereometrische vormen van gewrichtsoppervlakken en uitsteeksels, die dienen voor oorsprong of insertie van spieren, niet goed tot ontwikkeling was gekomen (tekstfig. IV).



Tekstfig. IV: Afbeeldingen, ontleend aan FELTS (1959). Met grijs is verkalkt bot, met wit kraakbeen aangegeven. a. Humerus van een rat van 2 dagen, b. humerus van een 30 dagen ouderat, c. humerus van een 30 dagen oude rat, welke 28 dagen te voren werd getransplanteerd naar de subcutis van de rughuid.

De volgorde waarin de primaire en secundaire ossificatiecentra na transplantatie verschijnen, werd ook door FELTS bepaald. Het bleek hem, dat het gehele ossificatiepatroon vrijwel overeenkwam met dat van de overeenkomstige, in situ gebleven botten.

Dooreenhumerus van een twee dagen oud rattenjong te verdelen in een diaphyse en de twee uiteinden en deze delen te transplanteren ging hij de groeipotentie van de afzonderlijke stukken na. De diaphyse groeide niet in de lengte. In de uiteinden kwamen secundaire ossificatiecentra tot ontwikkeling

en ontstonden functionerende epiphysairschijven. Deze afzonderlijke stukken groeiden dus na transplantatie zoals zij zouden groeien, wanneer ze nog deel uitmaakten van een intacte humerus.

De conclusies van FELTS waren, dat in grote lijnen de ontwikkeling van een pijpbeen plaats heeft onafhankelijk van de omgeving. De vascularisatie en mechanische factoren beïnvloeden niet het grondplan van het groeiende bot. In tegenstelling hiermede staat de ontwikkeling van kleinere anatomische details, zoals de gewrichtsoppervlakken en allerlei uitsteeksels. Deze detailvormen, gesuperponeerd op de basisvorm, zijn wat hun ontwikkeling betreft blijkbaar afhankelijk van functionele omstandigheden.

HOOFDSTUK III

LITERATUUR OVER PLAATSELIJKE INVLOEDEN OP DE GROEI VAN DE EPIPHYSAIRSCHIJF

De groei van het skelet wordt beïnvloed door een groot aantal factoren. Er is over dit onderwerp een uitgebreide literatuur. Vele artikelen zijn gepubliceerd over de invloed van hormonale en nutritieve factoren op de groei van de epiphysairschijf. Bespreking hiervan valt buiten het bestek van ons onderwerp. Wij beperken ons daarom tot de volgende opmerkingen.

De voeding is van grote betekenis voor de groei van het skelet. In de eerste plaats worden met het voedsel de bouwstoffen voor het beenweefsel in het groeiend organisme opgenomen. Ten tweede is de opname van vitaminen van grote betekenis voor de osteogenese. In het bijzonder is vitamine D onmisbaar voor de enchondrale ossificatie. De gevolgen van vitamine D deficiëntie worden manifest op grond van stoornissen in de groei van de epiphysairschijf.

De kwaliteit en vooral de samenstelling van het voedsel tijdens de groeiperiode hebben grote invloed op de uiteindelijke afmetingen van het volwassen skelet. In tijden van oorlog en onder bevolkingsgroepen met een laag welstandspeil is de lengtegroei van kinderen vertraagd (TANNER, 1960). Sinds 1830 is er een voortdurende toename van de gemiddelde lichaamslengte van de West-Europeanen. In deze periode is de welvaart van grote bevolkingsgroepen gestegen (VINKEN, 1959).

Vanuit de klieren met interne secretie gaat een regulerende werking uit op de ontwikkeling van het skelet. Ten gevolge van endocriene stoornissen kunnen verschillende vormen van dwerg- en reuzengroei ontstaan. De verschillen in de ontwikkeling van het skelet tussen de beide sexen worden veroorzaakt door inwerking van de geslachtshormonen.

Naast nutritieve en hormonale invloeden op de groei van het skelet zijn er een aantal ziekten, waarbij de groei van de epiphysairschijven is gestoord. Deze zeldzame aandoeningen vallen eveneens buiten ons onderwerp en worden daarom niet besproken. In dit hoofdstuk zullen alleen factoren, die een plaat-

selijke invloed op de groei van de epiphysairschijf hebben, worden behandeld.

a. *Resectie en beschadiging van de epiphysairschijf.*

In hoofdstuk II, g is een literatuuroverzicht van het effect van gehele of gedeeltelijke resectie van de epiphysairschijf op de lengtegroei van pijpbeenderen gegeven. Naar aanleiding hiervan zijn de gevolgen, die beschadiging van de epiphysairschijf kan hebben, besproken. Wij kunnen daarom volstaan met verwijzing naar deze paragraaf.

b. *Veranderingen in de vascularisatie.*

De invloed van de vascularisatie op de groei van de epiphysairschijf is groot. In hoofdstuk II, d is uiteengezet welke betekenis de verschillende vaatsystemen hebben, die de epiphysairschijf omringen.

Er zijn vele pathologische afwijkingen, die plaatselijke veranderingen in de bloedtoevoer veroorzaken en daardoor de lengtegroei van pijpbeenderen beïnvloeden. De gevolgen hiervan voor de groei van de onderste extremiteiten van kinderen zijn het onderwerp van vele publicaties.

In het algemeen kan worden gezegd, dat een verhoogde toevoer van bloed, maar ook een verminderde afvoer, de groei van de epiphysairschijf stimuleert. De resulterende groei-afwijkingen vormen in vele gevallen ernstige complicaties van de ziekten, die er de indirecte oorzaak van zijn. Ziekten, die gepaard gaan met een plaatselijk verminderde bloedtoevoer zijn in het algemeen de oorzaak van vertraagde groei van de epiphysairschijf.

1. *Skeletafwijkingen, als oorzaak van veranderingen in de vascularisatie.*

Fracturen van pijpbeenderen bij kinderen kunnen, zoals de ervaring leert, gepaard gaan met een groeiversnelling van de belendende epiphysairschijven. Dit verschijnsel is vooral van klinische betekenis bij fracturen in de distale helft van de schacht van het femur. De reden hiervan is tweeledig. In de eerste plaats groeit de distale epiphysairschijf van het femur sneller dan de andere groeischijven. Prikkeling van deze groeischijf kan daarom een groot effect hebben. In de tweede plaats veroorzaken lengteverschillen van de onderste extremiteiten ongunstige statische verhoudingen bij staan en lopen.

BLOUNT c. s. (1944) onderzochten een groot aantal fracturen van de femurschacht bij kinderen. Zij vonden bij een groep van 271 kinderen aan het einde van de groeiperiode een gemiddelde extra groei van $1\frac{1}{4}$ cm. Men neemt algemeen aan, dat de hyperaemie, die tijdens de genezing van de fractuur optreedt, oorzaak is van de versnelde lengtegroei. De consequentie hiervan zou zijn, dat vooral bij fracturen op geringe afstand van de epiphysairschijf het groeieffect bijzonder uitgesproken is. BLOUNT en zijn medewerkers stelden echter vast, dat in vele gevallen bij fracturen met een versterkte lengtegroei, de afstand tussen de breuk en de groeischijf betrekkelijk groot was. Bij één van de door hen onderzochte kinderen bleef het effect op de groei gedurende 7 jaren bestaan. Het is uitgesloten, dat de hyperaemie tijdens de genezing van een fractuur bij een kind gedurende zo'n lange periode kan aanhouden.

TRUETA (1950, 1951) wijst er op, dat na osteomyelitis en fracturen van het femur door pathologische botvorming een afsluiting van de mergholte kan ontstaan. Als deze afsluiting zich bevindt op de grens van het middelste en distale derde deel kan er extra lengtegroei optreden. Volgens TRUETA wordt door afsluiting van de mergholte de ramus descendens van de arteria nutricia geblokkeerd. Deze arterie treedt ongeveer in het midden van het femur aan de dorsale zijde door de corticalis de mergholte binnen en is in vele gevallen dubbel (von LANZ en WACHSMUTH, 1938; SPALTEHOLTZ, 1953). De uitwaaiërende takken van de ramus descendens van dit vat gaan naar het distale deel van de diaphyse. Zij geven daar arteriolen af, die evenwijdig aan elkaar als de haren van een borstel de epiphysairschijf bereiken.

Door afsluiting van de mergholte wordt volgens TRUETA de ramus descendens van de arteria nutricia geblokkeerd. Het distale deel van het femur is nu voor zijn bloedtoevoer uitsluitend aangewezen op de periostale vaten. De meeste hiervan treden dicht bij de epiphysairschijf de metaphyse binnen. In deze vaten zal compensatoir de circulatie toenemen. Er ontstaat hierdoor een hyperaemie, welke de epiphysairschijf prikkelt tot versnelde groei.

Na femur-schachtfracturen bij kinderen kunnendoor versnelde groei van de distale epiphysairschijf lengteverschillen van de onderste extremiteiten van wel 4 cm optreden.

BISGARD (1936) onderzocht, door fracturen in de tibia van geiten te maken, de veranderingen in de groeisnelheid van de proximale epiphysairschijf van dit bot. De groeiprikkel, die van de genezende fractuur uitging, bleek versterkt te worden door operatieve repositie en fixatie met metaal.

BROOKES (1957) onderzocht de betekenis van de arteria nutricia voor de groei van het femur bij konijnen. Bij dieren van

één dag werden de arteria en vena nutricia onderbonden. Het foramen nutricia werd gesloten om recanalisisatie onmogelijk te maken. De veranderingen in de groei van het femur ten gevolge van deze ingreep werden bestudeerd.

Direct na de afsluiting ontstond een geringe vertraging in de lengtegroei. Volgens BROOKES had kort na de blokkade van de arteria nutricia zich nog geen collaterale circulatie ontwikkeld, waardoor de bloedtoevoer naar de epiphysairschijven aanvankelijk verlaagd was. Het lengteverschil, dat hierdoor ontstond, werd enkele maanden later weer opgeheven door een groeiver-snelling. Deze versnelling was een gevolg van een verhoogde vascularisatie in de buurt van de epiphysairschijven. Met behulp van vaatinjecties kon BROOKES dit aantonen. Er bleken zich collateralen te hebben ontwikkeld tussen de metaphysaire en medullaire vaten. Aan het einde van de groeiperiode bleef het femur met een afgesloten foramen nutricia weer iets achter in lengtegroei. Volgens BROOKES is de capaciteit van de collaterale circulatie niet zo groot, dat het groeiende femur steeds van voldoende bloed kan worden voorzien.

Ontstekingen in de nabijheid van de epiphysairschijf kunnen eveneens de lengtegroei van het bot beïnvloeden. Vooral bij arthritis tuberculosa van het kniegewricht komt vaak abnormale lengtegroei voor.

BERGMANN(1931) onderzocht 48 kinderen met deze aandoening. Hij constateerde bij 3 van hen een verkorting van het zieke been, bij 12 geen lengteverschil en bij 33 patienten een beenverlenging aan de zieke zijde. De verlenging varieerde van 1 tot 5 cm.

DE MOL VAN OTTERLOO(1943) vond bij 5 kinderen met een arthritis tuberculosa van de knie een verlenging van het zieke been. Na genezing van de ziekte bleef het lengteverschil echter niet constant maar werd zeer geleidelijk weer kleiner. In het verloop van deze ziekte treedt dus aanvankelijk een versnelling, later een vertraging van de lengtegroei op.

De groeiversnelling is een gevolg van de hyperaemie, welke bestaat in de weefsels rondom het ontstekingsproces. Voor de aangrenzende epiphysairschijven is dit een groeiprikkel. De in een later stadium optredende groeivertraging heeft een heel andere oorzaak. De behandeling van gonitis tuberculosa bestaat onder meer uit immobilisatie van de aangetaste extremiteit. Hierdoor endoor de ziekte zelf treedt een sterke atrophie van skelet en spieren op. Dit gaat gepaard met een verminderde bloedtoevoer naar de epiphysairschijven en een vertraagde lengtegroei van de pijpbeenderen.

MCCARROLL en HEATH(1947) vonden bij een kind van 12 jaren, behandeld wegens coxitis tuberculosa, aan de zieke kant een beenverkorting van 18 cm. De zieke extremiteit was gedurende 8 jaren in gips geïmmobiliseerd geweest. Deze extreme verkorting was ten dele een gevolg van destructie van het heupgewricht maar vooral ook van verminderde groei van de epiphysairschijven. Röntgenologisch en pathologisch anatomisch onderzoek van de distale epiphysairschijf van het femur toonde aan, dat er ernstige degeneratieve veranderingen in het kraakbeen waren ontstaan.

KESTLER(1947) stelde bij patienten met niet infectieuze heupaandoeningen röntgenologische afwijkingen van de groeischijven bij de knie vast. Ook in deze gevallen was de lengtegroei van het been aan de kant van de aangetaste heup vertraagd.

ROSS(1948) onderzocht een aantal patienten, die één been gedurende lange tijd niet hadden kunnen belasten. In 13 gevallen bleken de epiphysairschijven bij de knie vroegtijdig verbeend te zijn met als gevolg een sterke verkorting van het minder belaste been.

Uit deze voorbeelden blijkt, dat tijdens een langdurige immobilisatie van een extremiteit een vertraging in de lengtegroei van de pijpbeenderen kan optreden. In extreme gevallen ontstaan degeneratieve veranderingen in het kraakbeen van de epiphysairschijf en vindt praemature verbening plaats.

2. *Afwijkingen van de weke delen, die de lengtegroei van pijpbeenderen beïnvloeden.*

De bloedtoevoer naar de epiphysairschijf kan gestoord zijn door afwijkingen van de *vaten*. Ten gevolge hiervan treden veranderingen in de groeisnelheid van de epiphysairschijf op.

In 1900 beschreven KLIPPEL en TRÉNAUNAY een ziektebeeld, dat zij "naevus variqueux ostéohypertrophique" noemden. Het later naar hen genoemde syndroom is ondergebracht bij de groep van de phacomatosen en heeft zijn localisatie aan één van de onderste extremiteiten. Het bestaat uit een combinatie van naevi, varices, die al op de kinderleeftijd aanwezig zijn en een hypertrophie van het skelet in de aangetaste extremiteit. Men heeft lange tijd gemeend, dat multiple congenitale arterio-veneuze aneurysmata de oorzaak van het symptomencomplex waren.

SERVELLE(1945) heeft twee patienten met de ziekte van KLIPPEL-TRÉNAUNAY beschreven en vermeldt een andere oorzaak. Hij verrichtte phlebografie en constateerde, dat er een belemmering van de afvoer van het veneuze bloed was door een congenitale dysplasie van de vena femoralis. Ten gevolge hiervan is er een veneuze stasis, die de epiphysairschijven tot versnel-

de groei prikkelt. EGGINK(1953), FORSTER en KIRTHLEY(1959) konden eveneens de door SERVELLE beschreven afwijking bij patienten met de ziekte van KLIPPEL - TRÉNAUNAY constateren. De bot-hypertrophie wordt ook door hen als een gevolg van de veneuze stasis beschouwd. Door de belemmerde afvoer van bloed zijn de beenderen van de aangetaste extremiteit niet alleen in lengte maar ook in diameter toegenomen.

Met behulp van experimenteel onderzoek kon inderdaad worden aangetoond, dat door veneuze stasis de lengte-groei van pijpbeenderen kan worden beïnvloed. BERGMANN(1931) en KISHIHAWA(1936) ligeerden de vena femoralis bij jonge konijnen. Er ontstond bij hun proefdieren een geringe verlenging van de geopereerde poot. HUTCHINSON en BURDEAUX(1954) onderzochten bij jonge honden de invloed van veneuze stasis op de groei der epiphysairschijven. Zij legden om de poten tourniquets, die zo strak werden aangehaald, dat er distaal van de afsnoering oedeem optrad. In alle gevallen ontstond er een toename van de diktegroei van de pijpbeenderen in het gestuwde lichaamsdeel. Een stimulerend effect op de groei van de epiphysairschijven was minder uitgesproken en trad alleen op als beide groeischijven van het pijpbeen zich distaal van de tourniquet bevonden. Bij microscopisch onderzoek van de gestuwde pijpbeenderen bleek het periost duidelijk verdikt te zijn. De hoogte van de epiphysairschijf was niet toegenomen. Van het pas gevormde metaphysaire bot waren de trabeculae ijler dan aan de normale kant. De ruimten er tussen waren opgevuld met sterk gevasculariseerd granulatieweefsel.

Een andere vaatafwijking, die een versnelde groei van de epiphysairschijf kan veroorzaken is de arterio-veneuze fistel. Bij deze kortsluiting tussen het arteriële en het veneuze systeem bestaat een verhoogde veneuze druk en een belemmerde afvoer van het bloed distaal van de fistel. Het effect van deze afwijking op de groeisnelheid van de epiphysairschijf hebben JANES en zijn medewerkers onderzocht door operatief arterio-veneuze fistels aan te leggen.

In 1950 publiceerden JANES en MUSGROVE de resultaten van een onderzoek bij jonge honden met arterio-veneuze fistels. Bij 10 proefdieren waren operatief open verbindingen tussen de arteria iliaca externa en de vena iliaca externa aangebracht. Bij 8 van de 10 honden bleek 3 tot 15 maanden na de operatie een verlenging van het femur of van de tibia te zijn opgetreden.

In 1952 deelden JANES en ELKINS mede, dat zij bij 6 kinderen met verschil in beenlengte een arterio-veneuze fistel tussen de arteria en de vena femoralis van het verkorte been hadden aangelegd. Omdat de postoperatieve periode kort was, konden nog geen resultaten worden vermeld.

DOERR en JANES(1959) maakten bij honden een arterio-veneuze fistel tussen de arteria femoralis en de vena femoralis en onderbonden vier weken later de vena femoralis proximaal van de fistel. De veneuze stuwung, die distaal van een arterio-veneuze fistel optreedt, zal door het onderbinden van de vena femoralis nog verergeren. De toename van de groeisnelheid van de epiphysairschijf bleek echter niet duidelijk groter te zijn dan na het aanleggen van een arterio-veneuze fistel zonder onderbinding van de vena femoralis.

KELLY, JANES en PETERSON(1959) onderzochten de vaten in een groeiend pijpbeen distaal van een arterio-veneuze fistel. Zij constateerden, dat het aantal vaten was toegenomen, de vaten gedilateerd waren en er een sterke vertakking was opgetreden.

In een recente publicatie delen JANES en JENNINGS(1961) mede, dat zij bij 53 kinderen met een verschil in beenlengte arterio-veneuze fistels tussen de vasa femoralia hebben aangelegd. 14 Van deze 53 patienten hadden het einde van de groeiperiode bereikt en bij hen konden de fistels operatief weer gesloten worden. Slechts in 4 van deze 14 gevallen was het verschil in beenlengte kleiner geworden en was het beoogde doel dus bereikt.

Paralyse van de musculatuur van een extremiteit is vrijwel altijd gecombineerd met vertraagde lengtegroei. Een groot deel van patienten met verschil in beenlengte heeft poliomyelitis doorgemaakt (VAN NES 1938, 1957).

RATLIFF(1959) onderzocht 225 kinderen met verlammingen van één been na poliomyelitis. Hij constateerde, dat over het algemeen bij ernstige verlammingen grote verschillen in beenlengte voorkomen en dat bij geringe spieruitval de beenverkorting klein is. Er komen echter vele uitzonderingen op deze regel voor en daarom is de verkorting niet nauwkeurig te voorspellen.

RING(1957) bepaalde bij 550 kinderen met een vroeger doorgemaakte poliomyelitis of er een correlatie tussen de beenverkorting en de ernst van de verlamming bestond. Hij kwam tot de conclusie, dat noch mechanische factoren, noch een gestoorde innervatie van het bot, maar waarschijnlijk veranderingen in de vascularisatie de directe oorzaak van een beenverkorting bij poliomyelitis-patienten is.

Volgens RING(1961) wordt beenweefsel alleen door sensorische en autonome vezels geïnnerveerd. Met selectieve denervatie toonde hij aan, dat de sensorische en autonome vezels de groei en de structuur van het bot niet beïnvloeden. Op grond van deze experimenten kon hij het bestaan van trophische zenuwvezels in het bot niet bevestigen. Na doorsnijding bij jonge

honden van de voorste zenuwwortels, die de spieren in de achterpoten motorisch innerveren, constateerde hij na 3 maanden een duidelijke verlenging van de tibia aan de gedenerveerde kant. Deze verlenging zou een gevolg zijn van hyperaemie kort na het ontstaan van de verlamming. In een later stadium is er een verminderde circulatie en vinden in de spieren fibreuze veranderingen plaats, welke een groeiremmende invloed hebben. Deze invloed veroorzaakt de verkorting, die na poliomyelitis op de kinderleeftijd optreedt, omdat bij de mens de groei-periode veel langer is. DOSKOSIL en HERT(1960) constateerden na doorsnijding van de nervus ischiadicus of femoralis bij konijnen van 14 dagen aanvankelijk een versnelling, later een vertraging van de lengtegroei der pijpbeenderen in de gedenerveerde poot. Op een leeftijd van 4 maanden was de geopereerde extremititeit 3.5% korter dan de poot aan de andere kant.

c. Effect van röntgenbestraling.

Sinds de ontdekking van de röntgenstralen zijn er vele onderzoeken gedaan over het effect van deze stralen op de groei van weefsels. Ook over de invloed van röntgenstralen op de groei van het skelet deed men experimenten. Van praktisch belang was de vraag, of door het blootstellen van de epiphysair-schijf aan röntgenstralen de lengtegroei van pijpbeenderen plaatselijk tot stilstand gebracht zou kunnen worden zonder de omgevende weefsels te beschadigen.

REGEN en WILKINS(1936) bestraalden de linker voorpoot van konijnen van 25 dagen met 2600 r. Bij alle dieren vertoonde de huid van de bestraalde poot tekenen van lichte röntgenbeschadiging in de vorm van verlies van haar en ulceraties. Deze laesies verdwenen weer in betrekkelijk korte tijd. Beschadiging van de epiphysairschijven was echter van blijvende aard. De lengtegroei van de bestraalde voorpoten was definitief tot stilstand gebracht. Bij de uitgegroeide dieren ontstond hierdoor een groot lengteverschil tussen de beide voorpoten. De histologische structuur van het been- en spierweefsel in de bestraalde extremititeit bleek normaal te zijn.

Voor het remmen van de groei van het te lange been bij kinderen met een verschil in beenlengte paste SPANGLER(1941) röntgenbestraling toe. Doseringen van 672 r en 1992 r bleken onvoldoende te zijn voor het beoogde doel. Bestralingen met 2652 r en 4000 r veroorzaakten na korte tijd vervroegde verbening van de epiphysairschijf. SPANGLER komt tot de conclusie, dat een dosis van ongeveer 3000 r op een epiphysairschijf de groei bij kinderen tot stilstand brengt.

REIDY c. s. (1947) bestraalden extremiteiten van honden van

6 weken met een dosis van 800 tot 1200 r. Zij constateerden, dat deze dosering een duidelijk remmende invloed op de lengtegroei van pijpbeenderen had. Het bleek, dat ook in het gewrichtskraakbeen veranderingen optraden. De dikte van de kraakbeenlaag was geringer dan bij niet bestraalde gewrichten. De overige weefsels bleken niet te zijn beschadigd. REIDY en zijn medewerkers zijn tot de conclusie gekomen, dat aan de bestraling van epiphysairschijven als therapie bij kinderen met verschil in beenlengte gevaren zijn verbonden.

Röntgentherapie van tumoren bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben voor de functie van de epiphysairschijven. FRANTZ (1950) observeerde een kind, dat in zijn eerste levensjaar was behandeld voor een groot haemangioma hypertrophicum. De tumor bevond zich op het rechter bovenbeen, het onderbeen en de voet. De therapie bestond uit een röntgenbestraling met een dosis van 2000 r op het onderbeen en met een lagere dosis op het bovenbeen. Het gezwel verdween na deze behandeling. Een onaangename complicatie was echter, dat er een aanzienlijke vertraging in de lengtegroei van het rechter been ontstond. Op een leeftijd van 16 jaren bedroeg de verkorting van dit been niet minder dan 25.1 cm. Het bleek op röntgenfoto's van de knie, gemaakt op 5- en 6-jarige leeftijd, dat de epiphysairschijven niet gesloten waren maar wel afwijkingen vertoonden. De groeischijven waren meer gebogen dan normaal en het pas gevormde beenweefsel was onregelmatig. Op 15-jarige leeftijd bleken de epiphysairschijven bij de rechter knie reeds verbeend te zijn. Ten gevolge van de bestraling was de groei van de epiphysairschijven dus niet alleen sterk vertraagd maar trad ook praemature verbening op.

HULTH en WESTERBORN (1960) constateerden bij konijnen, dat 6 uren na röntgenbestraling veranderingen in de osteoblasten in het direct aan de epiphysairschijf grenzende deel van de metaphyse optraden. De ontwikkeling van de bottrabekels in de spongiosa van dit deel van de metaphyse werd hierdoor gestoord. Pas na twee etmalen werden veranderingen in de epiphysairschijf microscopisch zichtbaar, welke na 10 dagen hun volle omvang hadden bereikt. De structuur van de epiphysairschijf was onregelmatig en de grens tussen groeischijf en metaphyse vervaagd.

d. Ingrepen, die de groei van de epiphysairschijf versnellen.

Men heeft op verschillende manieren getracht verschillen in beenlengte tijdens de groeiperiode op te heffen. Een logische gedachtingang is de lengtegroei van een te korte extremiteit te stimuleren of van een te lang been te vertragen. Er zijn vele

publicaties over ingrepen, die bij proefdieren en ook bij kinderen zijn toegepast en tot doel hadden de lengtegroei te stimuleren.

Door een aantal onderzoekers werden vreemde stoffen in de nabijheid van de epiphysairschijf geplaatst. Het doel hiervan was de circulatie plaatselijk te stimuleren en daardoor de epiphysairschijf te prikkelen.

VON LANGENBECK(1869) bracht bij een 8 weken oude hond ivoeren pennetjes in het femur en in de tibia van de linker achterpoot om experimenteel de lengtegroei te versnellen. Het resultaat van het experiment was, dat 3½ maand na de operatie het femur en de tibia van de linker poot beide 0.5 cm langer waren dan rechts.

FERGUSON(1933) ging er van uit, dat de versnelde lengtegroei van pijpbeenderen bij fracturen en osteomyelitis optreedt ten gevolge van een blokkade van de bloedvaten in de metaphyse (zie hfdst. III, b). Door de metaphyse met de er in lopende vaten bij kinderen te beschadigen, wist hij een lengtewinst van 3 mm per jaar te bereiken.

CHAPCHAL en ZELDENRUST(1946, 1948) plaatsten eveneens ivoeren pennetjes in de epiphysen en metaphysen van honden, caviae en konijnen. De in de epiphyse gebrachte stiften hadden geen invloed, maar de in de metaphyse geplaatste pennetjes veroorzaakten een sterk wisselend effect op de groei van de epiphysairschijf. In een aantal gevallen ontstonden er misvormingen. De conclusie van deze onderzoekers luidde, dat de methode ongeschikt is voor toepassing bij de mens.

CARPENTER(1956), WILSON en PERCY(1956), TUPMAN(1960) en FORD en CANALES(1960) pasten soortgelijke methoden toe. Zij brachten stiften van beenweefsel, ivoor of metaal in de nabijheid van de epiphysairschijf bij proefdieren en kinderen. De resultaten varieerden van geen tot een zeer geringe versnelling van de lengtegroei.

Het is mogelijk de doorbloeding van een gehele extremiteit te versterken door orthosympathische ganglia weg te nemen. Door sympathectomie aan de kant van een verkort been te verrichten, worden de epiphysairschijven van het in groei achtergebleven been van meer bloed voorzien.

Zo paste HARRIS(1930) lumbale sympathectomie toe bij een kind met een beenverkorting ten gevolge van poliomyelitis. Het lengteverschil verminderde na deze ingreep met 1.25 cm.

BERGMANN(1931) verrichtte peri-arteriële sympathectomie van de arteria femoralis bij 3 honden. Hij kon na één maand geen duidelijke groeiverschillen constateren. Na lumbale sympathectomie bij een groep honden was evenmin een effect op de groei van de epiphysairschijf waarneembaar. BISGARD(1936) deed lumbale sympathectomie bij een aantal geiten en een aap.

Bij deze proefdieren kon ook niet worden aangetoond, dat er een versnelde groei van de epiphysairschijf optrad na de operatie.

BARR, STINCHFIELD en REIDY(1950) behandelden 23 kinderen met een verschil in beenlengte ten gevolge van poliomyelitis met lumbale sympathectomie. Bij 13 kinderen nam na de ingreep het lengteverschil toe en werd het beoogde doel niet bereikt. Bij de overige 10 kinderen werd het verschil iets kleiner en had de operatie dus enig succes.

Uit de hierboven vermelde resultaten blijkt wel, dat het effect van sympathectomie op de lengtegroei van pijpbeenderen zeer wisselend is. De methode wordt dan ook niet meer toegepast bij verschillen in beenlengte.

Pogingen de groei van epiphysairschijven te versnellen hebben dus over het algemeen weinig resultaat opgeleverd en geen praktische betekenis gekregen.

e. Invloed van mechanische factoren op de groei van de epiphysairschijf.

Reeds in de oudheid was het bekend, dat het groeiende bot een zekere mate van plasticiteit bezit. Door het aanwenden van uitwendige krachten op groeiende lichaamsdelen van kinderen kon men allerlei skeletdeformiteiten veroorzaken. Bekend is het Chinese cultuurgebruik, waarbij de voeten van meisjes in een bepaalde stand werden ingewikkeld. Er ontstond door deze behandeling een extreme holvoet met een vrijwel verticale stand van de calcaneus en de metatarsalia en een zeer sterke vervorming van de carpalia (WEINMANN en SICHER, 1947). In het oude Rome werden kinderen in een kist gestopt of met banden in een onnatuurlijke houding gefixeerd. Door deze wrede behandeling ontstonden bij de kinderen ernstige deformiteiten. Men verkocht de monstra als curiositeit aan de welgestelden.

Misvormingen van de voetwortelbeenderen kunnen ontstaan ten gevolge van een verstoring van het evenwicht tussen de spieren in het onderbeen. Een verlamming bij voorbeeld van de extensoren van het onderbeen en de muscoli peronaei veroorzaakt een pes equinovarus. Blijft deze pathologische stand tijdens de groeiperiode bestaan, dan ontwikkelen zich benige deformiteiten van de voetwortelbeenderen. Spiertractie kan dus de groei van de voetwortelbeenderen bij het kind beïnvloeden.

HUETER(1862) bestudeerde de voetgewrichten van pasgeborenen en volwassenen. Hij kwam tot de conclusie, dat de vormveranderingen van de groeiende voetwortelbeenderen een gevolg zijn van een relatief sterke botgroei van de botdelen, welke onder een relatief geringe druk staan.

Uit deze voorbeelden zou men kunnen concluderen, dat het groeiende bot plastisch is. Hiermede wordt bedoeld, dat het vervormbaar is onder invloed van mechanische druk. Dit lijkt in strijd met de theorieën, die WOLFF (1892) heeft opgesteld. Volgens zijn "wet" wordt onder invloed van druk beenweefsel gevormd op de plaats waar de belasting van het skelet het grootst is. WOLFF schrijft hierover: "*Nur die statische Brauchbarkeit und Notwendigkeit oder das statische Überflüssigsein entscheiden über die Existenz und Örtlichkeit jedes einzelnen Knochenpartikelchens und desgemäss auch über die gesamte Knochenform*".

Volledig in overeenstemming met de theorie van WOLFF zijn vormveranderingen bij de genezing van fracturen. Het is bekend, dat na fracturen in de schacht van pijpbeenderen, die met een deviatie van de asrichting genezen, de hoekstand in vele gevallen spontaan verdwijnt. Vooral bij de genezing van femurfracturen op jeugdige leeftijd kan dit worden geconstateerd. Dit verschijnsel is het tegengestelde van plasticiteit. Was de schacht van een pijpbeen plastisch, dan zou de hoekstand onder invloed van het lichaamsgewicht en de spiertractie toenemen.

WOLFF (1868) verrichtte experimenten bij konijnen, waarbij druk op de epiphysairschijf werd uitgeoefend. Hij gebruikte een zilverdraad met rechthoekig omgebogen uiteinden. De uiteinden van de draad werden in boorgaatjes in de epiphyse en de diaphyse van de tibia van een jong konijn geplaatst. Het rechte middenstuk kwam tegen de corticalis te liggen. De ingebrachte draad verhinderde, dat bij het groeiende dier de afstand tussen de boorgaatjes toenam. Na 48 dagen was de tibia van het konijn sterk gekromd met de concaviteit naar de zijde van de draad gekeerd. De epiphysairschijf maakte in plaats van een rechte hoek nu een vrij scherpe hoek met de lengteas van het bot (tekstfig. V).

De gevolgen van de door de draad uitgeoefende druk op de epiphysairschijf kwamen niet ter sprake in zijn commentaar. WOLFF gebruikte de resultaten van het experiment als bewijsmateriaal voor zijn stelling, dat, behalve door lengtetoeename van de metaphyse, een pijpbeen ook langer wordt door interstiële groei van de diaphyse. Hij was een onvermoeibaar pleiter voor deze zienswijze en bestreed de opvatting van HUNTER, die met zijn experimenten immers aantoonde, dat pijpbeenderen uitsluitend aan de uiteinden in lengte toenemen.

De door WOLFF vervaardigde praeparaten van de overlans gespleten tibia van het konijn vertoonden verder zeer duidelijke structuurveranderingen. De corticalis aan de kant van de draad was indikte toegenomen. Het aan de verdikte corticalis grenzende deel van de spongiosa had een dichtere structuur. De

beenbalkjes waren op die plaats sterk ontwikkeld en lagen dicht bij elkaar (tekstfig. V).



Tekstfig. V: Afbeelding van een overlangsgespleten tibia van een jong konijn, 48 dagen nadat door WOLFF (1868) een zilverdraad met rechthoekig omgebogen uiteinden was aangebracht. De corticalis aan de kant van de draad is toegenomen in dikte. De aan de verdikte corticalis grenzende spongiosa heeft een dichtere structuur. De beenbalkjes zijn sterk ontwikkeld en liggen dicht bij elkaar. De groeirichting van de epiphysairchijf is door de druk van de draad veranderd.

(overgenomen uit WOLFF, 1892).

Volgens onze mening zouden de veranderingen, die in het groeiende bot zijn ontstaan, als volgt moeten worden geïnterpreteerd. De groeiende epiphysairchijf heeft aan de druk van de draad geen weerstand geboden en is van groeirichting veranderd. Daarentegen hebben de corticalis en de spongiosa zich als het ware tegen de druk verzet, hetgeen in de structuur tot uiting komt. Dit laatste is in overeenstemming met de theorie van WOLFF. De "wet van WOLFF" is alleen van toepassing op de periostale botgroei en op de structuurveranderingen, die in de spongiosa onder invloed van mechanische factoren kunnen ontstaan. De invloed van druk op de vorming van enchondraal bot in de epiphysairchijven en in de kraakbenige gewrichtsoppervlakken is een geheel andere. Van het beenweefsel, dat in kraakbeen ontstaat, is de vorm wel afhankelijk van mechani-

sche krachten. De aan het begin van deze paragraaf beschreven deformiteiten konden ontstaan in enchondraal groeiend bot. In hoofdstuk IV, i wordt dit uitvoeriger besproken.

Op de overgang van epiphysairschijf naar metaphyse vindt enchondrale botvorming plaats. In de laatste decennia zijner vele publicaties verschenen over de invloed van mechanische factoren op de osteogenese van de epiphysairschijf. Men heeft onderzocht welke uitwerking compressie van de epiphysairschijf heeft op de lengtegroei van een pijpbeen. Verder werd getracht gegevens te verkrijgen over de invloed van tractie op de groei van de epiphysairschijf. De invloed van krachten loodrecht op de groei richting zijn eveneens het onderwerp van experimenteel onderzoek geweest.

In de volgende paragrafen zal de literatuur over deze onderwerpen in het kort worden besproken.

1. Effect van druk evenwijdig aan de groei richting.

HAAS publiceerde in 1945 de resultaten van experimenten, waarbij hij om de distale epiphysairschijf in het femur van honden een lus van metaaldraad legde. De lus was zo aangebracht, dat door de groei van de epiphysairschijf de draad gespannen werd en een contradruk op de schijf uitoefende. Het bleek, dat ten gevolge hiervan de lengtegroei tot stilstand kwam. In een aantal gevallen was de groeistilstand niet definitief. Toen de knoop van de draad na enige tijd losraakte, begon de lengtegroei opnieuw. Overspande de draad niet het midden, maar het mediale of laterale gedeelte van de epiphysairschijf, dan ontstond er een varus- of valgusstand van het gewrichtsoppervlak.

In een volgende publicatie (1948) bracht HAAS verslag uit over een reeks experimenten, die meer gedetailleerde gegevens opleverden over de groei van de epiphysairschijf onder verhoogde druk. In zijn commentaar besprak hij de mogelijkheid de groei van de epiphysairschijf bij patienten te beïnvloeden door er druk op uit te oefenen.

In 1949 deelde BLOUNT mede, dat hij met succes metalen U-vormige krammetjes had gebruikt om de groei van de epiphysairschijf bij patienten te remmen. De krammen werden met één been boven en één been onder de epiphysairschijf geplaatst. Voor het remmen van de groei van een te lange extremititeit adviseerde BLOUNT de plaatsing van 3 krammen aan de mediale en 3 aan de laterale zijde van de epiphysairschijf. (fig. 1). Zowel de distale epiphysairschijf van het femur als de proximale van de tibia en ook beide groeischijven tezamen konden ter behandeling van verschillen in beenlengte met krammen worden overbrugd. De methode werd door BLOUNT ook toegepast

ter correctie van genua valga en andere standsafwijkingen van de knie. Door bij een genu valgum over de mediale zijde van één der epiphysairschijven bij de knie 3 krammen te plaatsen was het mogelijk de stand te verbeteren. Was er voldoende correctie na enige tijd, dan werden de krammetjes verwijderd. De groei van de epiphysairschijf bleek zich na verwijdering van de obstakels weer te herstellen.

Het grote voordeel van de methode van BLOUNT ten opzichte van de operatie volgens PHEMISTER (resectie van de epiphysairschijf) is, dat het groeiremmend effect weer kan worden opgeheven. Na het bereiken van de correctie, zowel van verschillen in beenlengte als van standsafwijkingen, kunnen de krammen worden verwijderd en groeit de epiphysairschijf verder. Het effect van de operatie van PHEMISTER kan daarentegen niet meer ongedaan gemaakt worden.

Er deden zich bij de methode van BLOUNT een aantal problemen voor, die van grote betekenis waren. In een ander artikel (1952) werden deze door BLOUNT zelf besproken. Het was hem gebleken, dat de groeidruk van de epiphysairschijf zeer groot is. In een aantal gevallen traden ten gevolge hiervan zelfs breuken in de krammen op (fig. 1). In het laboratorium bleek de kracht, die nodig was voor het breken van één kram 388.6 kg te zijn. Het is de vraag of de menselijke epiphysairschijf inderdaad een zo grote druk kan ontwikkelen. Niet onwaarschijnlijk is, dat ten gevolge van vermoeidheid van het metaal bij een lagere druk al breuken kunnen ontstaan. Dit louter metallofysische probleem werd door BLOUNT in zijn artikel niet verder aangeroerd. Hij had wel de ervaring opgedaan, dat door het in goede stand aanbrengen van voldoende krammen (3 aan iedere zijde van de epiphysairschijf) breuken in het metaal niet voorkomen.

Een ander probleem was hoelang de krammen bij het kind de epiphysairschijf in bedwang kunnen houden, zonder deze blijvend te beschadigen. Dat inderdaad door langdurige druk op de epiphysairschijf de groeipotentie verloren gaat, heeft SIFFERT (1956) met dierexperimenten aangetoond. Bij konijnen bleek na 6 weken druk op de epiphysairschijf een epiphysiodese te ontstaan. Macroscopisch onderzoek toonde aan, dat er van de epiphysairschijf slechts kleine resten waren overgebleven en er verder beenweefsel voor in de plaats was gekomen. BLOUNT deelde later (1954) mede, dat waarschijnlijk de epiphysairschijf van de mens zelfs na 4 jaren groeistilstand weer verder kan groeien. Hij had geconstateerd, dat een papierdunne epiphysairschijf na verwijdering van de krammen snel dikker werd en in enkele weken zelfs bijna tweemaal de normale dikte had aangenomen. Een grotere dikte van de kraakbeenlaag gaat in het algemeen samen met een hogere groeisnelheid (zie hfdst. II, e).

De groeisnelheid van de epiphysairschijf na verwijdering van de krammen is eveneens een probleem, waarover onvoldoende gegevens bekend zijn. Volgens de waarneming van BLOUNT en ZEIER (1952) ontstaat kort na het extraheren van de krammen een groeisprint, die het verkregen effect gedeeltelijk teniet kan doen. De oorzaak van deze tijdelijke versnelling van de lengtegroei zou de hyperaemie kunnen zijn, die ten gevolge van de operatieve verwijdering van de krammen optreedt. GREEN en ANDERSON (1957) daarentegen constateerden een vertraagde groei na extractie der krammen.

Een andere onberekenbare complicatie is, dat er soms een iets vervroegde verbening van de gekramde epiphysairschijf optreedt, geruime tijd na verwijdering van de krammen. De oorzaak hiervan is niet bekend.

In 1952 publiceerden STROBINO, FRENCH en COLONNA de resultaten van een poging de groeidruk van de proximale epiphysairschijf in de tibia van een kalf te meten. Zij hadden metalen pennen aangebracht in de bovenste epiphyse en in de diaphyse van de tibia. De beide pennen waren aan weerskanten van de poot met elkaar verbonden door veren. Door de lengtetoe- name van het proximale deel van de tibia liep de spanning in de veren op en werd de epiphysairschijf steeds meer onder druk gezet. Ruim 3 maanden nadat de apparatuur was aangebracht brak één der veren en moest de proef beëindigd worden. Er kon berekend worden, dat de maximale druk van de veren tijdens het experiment 400 pounds was geweest. De onderzoekers hadden de groei van de epiphysairschijf geregistreerd en zetten deze registratie na verwijdering van de veren nog enige tijd voort. De bepalingen werden in een grafiek verwerkt, waarin de lengtetoe- name tegen de tijd werd uitgezet. Het bleek, dat de groei van de epiphysairschijf door een rechte lijn werd weergegeven. De druk van de veer en het plotseling wegvallen er van hadden op de groeisnelheid blijkbaar geen invloed gehad.

Andere pogingen de druk te bepalen, die de groei van de epiphysairschijf tot stilstand kan brengen, worden voor zover wij hebben nagegaan, in de literatuur niet vermeld.

2. *Effect van tractie evenwijdig aan de groeirichting.*

Naast experimenten, waarbij een verhoogde druk op de epiphysairschijf werd uitgeoefend, zijn er ook onderzoeken gedaan over de invloed van tractie op de groei van de epiphysairschijf. Men heeft op verschillende manieren getracht hierover gegevens te verkrijgen.

GELBKE (1951) paste bij jonge honden een vernuftige methode toe

voor het uitoefenen van tractie op de kraakbeenschijf, die de tuberositas tibiae scheidt van de rest van de tibia. Hij verbond door een metaaldraad de distale metaphyse van het femur met de patella. De groeidruk van de distale epiphysairschijf van het femur werd via de draad, de patella en het ligamentum patellae op de tuberositas tibiae overgebracht. Bij röntgenologisch en histologisch onderzoek van de kraakbeenschijf bleek, dat de tractie geen invloed op de groei had gehad. Er bestonden geen duidelijke verschillen met het weefsel van de controlepoot.

Bij een andere hond verbond GELBKE door een metaaldraad de schacht van de humerus met de epiphyse van het olecranon. Op dezelfde wijze als bij het zo juist beschreven experiment werd via de draad een tractie uitgeoefend op de epiphysairschijf van het olecranon. Op de röntgenfoto, gemaakt tijdens het experiment, verdwenen de contouren van de epiphysairschijf geleidelijk. Bij histologisch onderzoek vertoonde de epiphysairschijf een onregelmatige structuur. GELBKE kwam tot de conclusie, dat tractie op de epiphysairschijf dezelfde uitwerking heeft als compressie.

GELBKE heeft voor zijn onderzoek kraakbeenschijven gekozen, die niet bijdragen tot de lengtegroei van de pijpbeenderen, waarvan zij deel uitmaken. De groeisnelheid van deze kraakbeenschijven is minimaal vergeleken met die van de epiphysairschijven bij de knie, de proximale epiphysairschijf van de humerus of die van de distale epiphysairschijven van de radius en ulna. Het is daarom niet uitgesloten, dat tractie op deze veel sneller groeiende epiphysairschijven een andere uitwerking heeft, die GELBKE echter niet heeft kunnen constateren.

RING (1958) maakte gebruik van het natuurlijke klievingsvlak tussen de zone van de degenererende cellen van de epiphysairschijf en de metaphyse (zie ook hfdst. II, g). Voor zijn proeven gebruikte RING 20 jonge honden. Bij ieder proefdier werd in één der voorpoten één draad aangebracht in de distale epiphysen van radius en ulna en één draad in de diaphysen van deze botten. Door sterke tractie op de epiphyse uit te oefenen veroorzaakte hij een epiphysiolysis. Met behulp van een speciale apparatuur werden de draden dagelijks op een iets grotere afstand van elkaar gebracht. Per week liet men op deze wijze de afstand tussen beide draden met 10 mm toenemen. De tractie werd 4 weken lang toegepast. Het aantal complicaties tijdens en na de ingreep was groot. Er traden fracturen op, er was vertraagde consolidatie van de callusmassa in het hiaat en bij de helft van het aantal proefdieren constateerde RING een praemature verbening van de epiphysairschijf. Het uiteindelijk resultaat was, dat er bij slechts 10 honden een geringe verlenging was bereikt, variërend van 4 tot 15 mm.

SMITH en CUNNINGHAM (1957) oefenden op dezelfde wijze als RING

(1958, 1. c.) tractie uit op de proximale epiphysairschijf van de tibia bij kalveren. Zij constateerden met röntgenfoto's, dat tijdens de tractie de epiphysairschijven breder waren geworden. In het histologisch praeparaat van de epiphysairschijf, waarop de tractie was uitgeoefend, bleken de kraakbeencellen in een richting evenwijdig aan de tractie te zijn uitgerekt. Het was niet aantoonbaar, dat door de tractie de lengtegroei van de epiphysairschijf was toegenomen. De veranderingen in de epiphysairschijf onder invloed van de tractie kwamen niet overeen met de bevindingen van GELBKE, die beweerde, dat tractie en compressie een gelijk effect op de groeischijf hebben. SMITH en CUNNINGHAM achtten het niet onmogelijk, dat tractie de lengtegroei van de epiphysairschijf kan versnellen.

3. Invloed van krachten loodrecht op de groeirichting.

ARKIN en KATZ (1956) lieten krachten op de epiphysairschijf inwerken, welke een hoek van 90° met de groeirichting maakten. Zij legden om één van de achterpoten van een jong konijn een gipskoker aan, die reikte van de tenen tot onder de knie. Het gips fixeerde het enkelgewricht in lichte plantairflexie. Een konijn zit in rusthouding met de poten onder het lichaam, waarbij het kniegewricht sterk gebogen is en de enkel in dorsaalflexie staat. Ten gevolge van de immobilisatie van het enkelgewricht in plantairflexie kon het dier de ingegipste poot niet onder zijn romp brengen. De extremitet werd door abductie in het heupgewricht naast het lichaam gelegd en rustte met de mediale kant van de voet op de onderlaag. Door deze onnatuurlijke houding werd de knie abnormaal belast en in valgusstand gedwongen. Onder invloed van het lichaamsgewicht ontstond bij het konijn een afwijking in de groeirichting van het proximale deel van de tibia. Er ontwikkelde zich een valgusdeformiteit van ongeveer 25° . ARKIN en KATZ konden door de poot in een andere stand te immobiliseren torderende krachten in het groeiende bot opwekken. Ten gevolge hiervan ontstond een torsiedeformiteit zowel in het femur als in de tibia.

Niet alleen met behulp van gipsspalken maar ook door het normale spierevenwicht te verstoren kan men torsiedeformiteiten in lange pijpbeenderen laten ontstaan. APPLETON (1934) heeft dit experimenteel bij konijnen aangetoond. Hij knielde pezen van de musculus obturator internus en obturator externus en van de musculi gemelli aan één kant en schakelde daardoor een groot deel van de exorotatoren van de heup uit. Door het overheersen van de endorotatoren ontstond daarna een sterke endorotatiecontractuur van het femur. Bij het konijn staat het kniegewricht zowel in rust als in beweging bijna voortdurend in semi-

flexie. Bij de proefdieren werden daardoor het onderbeen en de voet aan de geopereerde kant sterk naar lateraal gedraaid. Ten gevolge hiervan werkten op de tibia torderende krachten. 100 Dagen na de operatie was er een exorotatie van 40° van het distale deel ten opzichte van het proximale deel van de tibia ontstaan. Bij volwassen konijnen, die dezelfde operatie hadden ondergaan, ontstond geen torsie in de tibia. Op grond hiervan komt APPLETON tot de conclusie, dat de afwijking ontstaat in de epiphysairschijf en in de groeiende metaphyse. Na verbetering van de epiphysairschijf kunnen abnormale krachten niet meer dergelijke deformiteiten veroorzaken.

HOOFDSTUK IV

BESCHRIJVING VAN HET ONDERZOEK

a. *Keuze van het proefdier.*

Voor de eigen experimenten werd als proefdier het konijn gekozen. Jonge konijnen kunnen op een leeftijd van 5 tot 6 weken van het moederdier gescheiden worden. Hun afmetingen zijn dan zodanig, dat operaties goed uitvoerbaar zijn. De jonge dieren groeien snel, waardoor de lengtetoeename per dag in één epiphysairschijf gemakkelijk meetbaar is. De proximale epiphysairschijf van de tibia van een konijn groeit 0.2 tot 0.4 mm per dag.

De proximale groeischijf van de tibia was voor ons onderzoek het meest geschikt, omdat de ventrale zijde van de tibia niet door spieren is bedekt en daarom gemakkelijk operatief benaderd kan worden. De epiphysairschijf in dat gedeelte van het bot ligt extra-articulair en onze operaties konden daarom worden gedaan zonder het kniegewricht te beschadigen.

Verder is van belang, dat röntgenopnamen van de tibia bij het levende dier gemakkelijk kunnen worden gemaakt. Het is mogelijk de te belichten film dicht tegen het gehele bot te leggen, waardoor opnamen op vrijwel ware grootte gemaakt konden worden.

Bij het konijn zijn de tibia en de fibula niet volkomen gescheiden beenderen, zoals dit bij de mens wel het geval is. Alleen in het proximale deel van het onderbeen zijn zij gescheiden van elkaar aangelegd. Iets boven het midden verenigen zij zich tot één botstuk, dat naar distaal doorloopt tot de enkel (fig. 5). De laterale tibiacondyl en het fibulakopje vormen een gewrichtje vlak onder de knie. De fibula maakt geen deel uit van het kniegewricht.

Voor de gedeeltelijk met elkaar vergroeide tibia en fibula wordt wel de naam tibiofibula gebruikt. In beide proximale uiteinden van de botten in het onderbeen van een jong konijn bevindt zich een epiphysairschijf. Het object van onze experimenten was de proximale groeischijf van de tibia. Wij hebben daarom de term tibiofibula niet gebruikt om verwarring te voorkomen.

Volgens LANDING (1922-'23) gaat de groei van het skelet bij het konijn door tot de leeftijd van 7 maanden. Wat de botrijping betreft, zouden er geen duidelijke verschillen tussen de beide geslachten bestaan.

Onze proefdieren behoorden tot het ras "Groot Chincilla Konijn". Op een leeftijd van 5 tot 10 weken hebben deze dieren een lichaamsgewicht van 0.6 tot 1.2 kg, in volwassen toestand wegen zij 2.5 tot 3.5 kg. Voor de experimenten werden zowel manlijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Kans op infectie van operatiewonden is bij konijnen wel degelijk aanwezig. Hun weerstand hiertegen is kleiner dan van sommige andere proefdieren, zoals ratten. Het was daarom noodzakelijk bij de operaties zo steriel mogelijk te werk te gaan.

b. *Methode van onderzoek.*

Voor onze proeven, waarbij wij op een nader te beschrijven wijze druk op de groeiende epiphysairschijf van een konijntibia uitoefenden, werd gebruik gemaakt van een speciaal voor dit doel geconstrueerde apparatuur (fig. 4). Wij stelden hieraan in de eerste plaats de eis, dat het aanbrengen er van weinig weefselbeschadiging zou veroorzaken. Dit was van belang om zoveel mogelijk te voorkomen, dat er bij het genezingsproces na de operatie een verandering in de circulatie van de weefsels rond de epiphysairschijf zou optreden. Een beïnvloeding van de groei zou hiervan immers het gevolg kunnen zijn. In de tweede plaats was het noodzakelijk, dat de apparatuur het dier zoveel mogelijk in zijn bewegingen vrijliet. Het was daarom van belang, dat in het bijzonder de gewrichten en spieren onbelemmerd konden functionneren. Zou het dier zijn geopereerde poot gedurende het experiment minder gebruiken, dan was het mogelijk, dat de groei er van ten opzichte van de niet geopereerde kant achterbleef (zie hfdst. III, b).

Bij al onze experimenten maakten wij gebruik van Kirschnerdraden, die in de kliniek bij de behandeling van fracturen in het bot worden geboord. Deze zijn vervaardigd van vitallium, een corrosievrij metaal, dat in contact met beenweefsels en weke delen geen reactie veroorzaakt. De middellijn van de draad bedraagt 1.5 mm. De veerkracht van het metaal is zo groot, dat de draad slechts heel weinig doorbuigt onder invloed van de krachten, die er tijdens het experiment op worden uitgeoefend (fig. 5).

Bij onze proefkonijnen werd één draad boven en één onder de proximale epiphysairschijf van de tibiageplaatst. De proximale draad liep tussen de gewrichtsspleet van de knie en de epi-

physairschijf door de proximale epiphyse; de distale draad bevond zich in de schacht (diaphyse) van de tibia (fig. 5). De door de proximale epiphyse lopende draad was geheel omgeven door spongieus bot, de distale draad doorboorde tweemaal de corticalis en liep door de mergholte van de tibia. Het bleek, dat de draden, die na het inbrengen stevig in het bot vastzaten, ook na maanden nog goed verankerd waren. Verwijdering van de draden na afloop van de proef was slechts mogelijk door met behulp van een nijptang krachtig te trekken. Op röntgenfoto's van uitgebraepeerde tibiae is zichtbaar, dat rond het boorkanaal, waarin de draad zich heeft bevonden, beenweefsel is afgezet. Deze botafzetting is het meest uitgesproken in de diaphyse. Op de in fig. 7 afgebeelde röntgenfoto is te zien hoe de corticalis in de richting van de mergholte is uitgegroeid en als het ware de draad heeft vastgehouden. Hetzelfde blijkt uit de microscopische praeparaten van de epiphyse, waarin zich een Kirschnerdraad heeft bevonden. De bottrabeculae van de spongiosa zijn rond het boorkanaal dikker geworden en vormen een doorlopende ring in de coupe (fig. 6). Het histologische beeld laat ook hier zien, dat door afzetting van extra beenweefsel, een goede fixatie van de draad in het bot is opgetreden.

Het bovenstaande is in overeenstemming met de waarnemingen van BLOUNT en ZEIER (1952), die constateerden, dat om de punten van de door heningebrachte krammen corticaal bot werd afgezet. Dit was volgens BLOUNT de verklaring van het feit, dat de krammen bij zeer hoge druk niet door het spongieuze bot heen snijden.

Bij een aantal konijnen bleek, dat kort na de operatie beweging van de draad ten opzichte van de tibia mogelijk was. Dit ging soms gepaard met afscheiding van sereus vocht langs de Kirschnerdraad. De fixatie door extra botvorming bleef in deze gevallen uit. De vermoedelijke oorzaak hiervan is infectie van het weefsel rond het boorkanaal. Bij de behandeling van fracturen met Kirschnerdraden leert de ervaring ook, dat na infectie van het boorkanaal de draad losraakt (KLAPP en RÜCKERT, 1944). Konijnen, waarbij dit het geval was, werden voor de experimenten verder niet gebruikt.

De goed gefixeerde draden stelden ons in staat druk op de epiphysairschijf uit te oefenen. Tevens was het van belang bij de experimenten geregeld de groei van de epiphysairschijf te meten. Hiervoor waren de Kirschnerdraden ook goed te gebruiken. De afstanden tussen de buiten de huid uitstekende einden van de proximale en distale draad konden aan weerskanten van de poot gemakkelijk bepaald worden. Met een lineaal voorzien van een verschuifbare nonius, konden wij metingen tot op 0.1 mm nauwkeurig verrichten. De snelle groei van de epiphysairschijf en de exacte meetmethode maakten het mogelijk iedere dag duidelijke lengteverschillen vast te stellen.

Aan onze meetmethode zijn enkele voordelen verbonden ver-geleken met de metingen door middel van röntgenfoto's (zie hfdst. II, e). In de eerste plaats zijn de bepalingen zeer nauw-keurig en weinig tijdrovend, verder bestaat niet het gevaar, dat de epiphysairschijf door het maken van vele foto's wordt blootgesteld aan een te hoge röntgendosis. Een bezwaar, dat aan onze methode kleeft, is de kans op infectie.

c. *Beschrijving van de operatie.*

Voor de experimenten werden 5-10 weken oude manlijke of vrouwelijke konijnen genomen (zie hfdst. IV, a). De operatie ge-schiedde onder narcose. Ter inleiding spoten wij per 1000 gr lichaamsgewicht $3/4$ cm³ nembutal¹ intraperitoneaal in. De narcosediepte is bij deze dosis onvoldoende. Hogere hoeveel-heden nembutal worden door konijnen echter niet goed verdra-gen. Wij gingen er daarom toe over de nembutal te combine-ren met een aether-inhalatienarcose volgens de open kap me-thode. Deze combinatie bleek voor ons doel zeer geschikt te zijn. De dieren waren tijdens de ingreep volkomen rustig, waar-door nauwkeurig werken mogelijk was. Postoperatieve infec-ties van de luchtwegen traden niet op.

Het aanbrengen van een Kirschnerdraad in de proximale epi-physe van de tibia diende zeer nauwkeurig te geschieden. De gewrichtsoppervlakte van de tibia mocht niet beschadigd wor-den omeen goede functie van de knie tijdens het experiment te behouden. Natuurlijk mocht nog minder de epiphysairschijf wor-den doorboord of geraakt. Groeistoornissen zouden hiervan immers het gevolg kunnen zijn. De draad moest verder in een frontaal vlak door het midden van de epiphyse, ongeveer lood-recht op de lengteas van de tibia liggen.

Door palpatie stelden wij de plaats van de gewrichtsspleet vast en met dit oriëntatiepunt bleek het goed mogelijk de draad op de juiste plaats in de epiphyse aan te brengen. Het was hier-bij niet nodig het gewicht te openen of een huidincisie te maken. De Kirschnerdraad werd van een zeer scherpe punt voorzien en met een handboortje aangedreven. Machinaal boren gaat veel te snel, waardoor goed richten van de draad niet mogelijk is. Na het inbrengen van de draad controleerden wij met een röntgen-foto van de knie in voor-achterwaartse richting de localisatie (fig. 2).

Een tweede Kirschnerdraad werd, evenwijdig aan de eerste, in de distale helft van de tibia aangebracht. Iets boven het en-kelgewricht ligt de huid vlak op de bot. De draad werd op dit

¹) Veterinary nembutal "Abbot"

niveaudoor de diaphyse geboord. De pezen aan de ventrale en dorsale zijde van de tibia werden door de draad niet beroerd. Wel kwamen de pezen van de musculi fibulares tegen de draad aan te liggen. Waarneembare functiestoornissen ontstonden daardoor echter niet.

De Kirschnerdraden werden op een afstand van ongeveer 5 mm aan weerskanten van de poot afgeknipt. Tijdens de operatie werden de voor de proeven benodigde metalen plaatjes en veren pasklaar gemaakt en aan de Kirschnerdraden bevestigd, terwijl het konijn nog in narcose was. De operatie was voor de dieren zo weinig ingrijpend, dat zij de dag er na weer op vier poten door het hok konden springen.

d. *Bepaling van de groeidruk van de epiphysairschijf.*

De groeidruk van de epiphysairschijf werd bepaald door een trekveer te bevestigen aan de Kirschnerdraden, die in de tibia van een konijn waren aangebracht (zie hfdst. IV, c). De veren, die wij hiervoor gebruikten, werden vervaardigd uit roestvrij staaldraad met een diameter van 2.5 mm in de werkplaats van het Anatomisch Laboratorium. De middellijn van de veren bedroeg binnenwaarts gemeten 2.2 cm en het aantal windingen vier of vijf. De spanning er van nam voor iedere mm, dat zij uitgerekt werden, met ongeveer 1 kg toe. Het bleek, na verschillende formaten geprobeerd te hebben, dat deze veren voor ons doel geschikt waren.

De veer werd om het onderbeen van het konijn geschoven en direct aan de distale Kirschnerdraad bevestigd. Door op bepaalde plaatsen in de windingen van de veer groefjes, waarin de draad paste, aan te brengen, kon worden voorkomen, dat deze om zijn eigen lengteasten opzichte van de Kirschnerdraad zou gaan draaien. Metalen schijfjes, die op de uiteinden van de draad werden bevestigd, verhinderden afglijden van de draad naar mediaal of lateraal (fig. 4). De veer werd aan de proximale tibiadraad bevestigd met twee metalen plaatjes. De gehele apparatuur werd zo geplaatst, dat er voldoende ruimte voor de diktegroei van de poot was. Hierdoor kon worden voorkomen, dat er gedurende de proef druknecrose van de huid ontstond.

Tijdens het experiment werd door de groeiende epiphysairschijf de veer uiteen getrokken. Na verloop van ± 1 à 2 maanden was de spanning zo hoog opgelopen, dat ten gevolge hiervan de lengtegroei van het tussen de draden gelegen deel van de tibia tot stilstand kwam. Door om de andere dag aan de mediale en laterale zijde van het onderbeen de afstand tussen de uit-

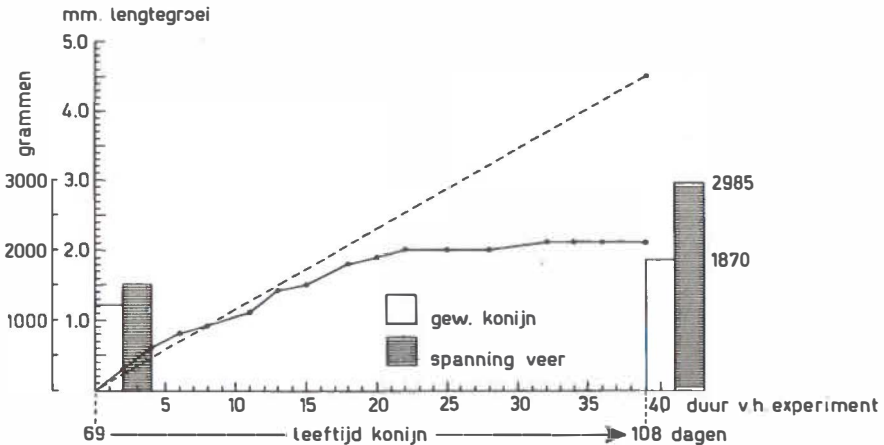
einden van de Kirschnerdraden te meten konden wij nauwkeurig vaststellen op welk moment dit het geval was.

Om het effect van de druk van de veer op de groeiende epiphysairschijf te onderzoeken werden röntgenfoto's en microscopische praeparaten gemaakt. Verder bepaalden wij de lengte van de beide tibiae.

De tibiaefotografeerden wij in zijdelingse en voor-achterwaartse richting. De uitgepraepareerde botjes werden hierbij op de film gelegd. De afstand tussen röntgenbuis en film bedroeg 45 cm. Op de aldus gemaakte foto's is de tibia ongeveer op ware grootte afgebeeld.

De lengte van de botten uit de beide achterpoten werd bepaald met een schuiflineaal voorzien van een nonius. De afstand tussen het midden van de eminentia intercondyloïdea en het midden van de enkelvork van de tibiofibula kon hiermee nauwkeurig worden gemeten.

Om de uitwerking van de compressie op de groei van de epiphysairschijf weer te geven werden in een grafiek de lengtegroei van de gecompriëerde groeischijf en de tijd tegen elkaar uitgezet. De zo verkregen curven bleken vloeiend gebogen lijnen te zijn (tekst fig. VI). Het gewicht van het konijn en



Tekstfig. VI. Groeicurven van de proximale epiphysairschijven in de beide tibiae van konijn 8; de rechter werd door een veer gecompriëerd. De groeicurve van de linker epiphysairschijf is door een onderbroken rechte lijn weergegeven. Zie ook fig. 5 en 10.

de spanning van de veer aan het begin en het einde van het experiment werden ook op deze grafiek weergegeven.

Ter vergelijking met de groei van de belaste rechter epiphysairschijf werd de groeicurve van de proximale epiphysairschijf

van de linkertibia van hetzelfde proefdier eveneens in de grafiek aangebracht. De groei hiervan is echter niet, zoals aan de rechter kant, om de andere dag gemeten. Er zijn wel pogingen aangewend om bij konijnen in beide tibiae Kirschnerdraden aan te brengen en zo het meten aan weerskanten mogelijk te maken. Onze ervaringen leerden echter, dat de proefdieren dit slecht verdroegen. Door de uitstekende draden haakten de achterpoten aan elkaar en raakten verontreinigd met faeces en urine. Ten gevolge hiervan ontwikkelden zich infecties op de plaats, waar de draden de poten doorboorden en ontstonden intestinale stoornissen. Wij moesten ons daarom beperken tot het aanbrengen van draden in één poot.

Met behulp van de volgende gegevens was het mogelijk de groeicurve van de linker epiphysairschijf te construeren. Wij gingen er van uit, dat aan het begin van het experiment de rechter en linker tibia van gelijke lengte waren. Deze veronderstelling is gebaseerd op empirische feiten. Al onze proefdieren hadden een normale lichaamsbouw en verkeerden in goede conditie. Er waren geen symptomen van ziekten, in het bijzonder niet van aandoeningen, die invloed op de lengtegroei van lange pijpbeenderen zouden kunnen uitoefenen. De ervaring leert, dat als aan deze voorwaarden is voldaan, lengteverschillen van de achterste extremiteiten en dus ook van de tibiae niet te verwachten zijn (BISGARD, 1936 en Hert, 1959).

Na afloop van het experiment bepaalden wij nauwkeurig de lengte van de beide tibiae, zoals aan het begin van deze paragraaf is beschreven. Het verschil in lengte vermeerderd met de groei van de belaste rechter epiphysairschijf is het aandeel van de linker proximale schijf aan de lengtegroei van de linker tibia gedurende het experiment.

Bij deze berekening zijn wij er van uitgegaan, dat de lengtegroei van de rechter en linker distale epiphysairschijf van de tibia gelijk is geweest. De ingebrachte Kirschnerdraden zouden de groei van de distale epiphysairschijf van de rechter tibia echter beïnvloed kunnen hebben. Het inbrengen en de aanwezigheid van metaal in groeiend bot veranderen soms de circulatie in het beenweefsel. Dit heeft wel eens een groeistimulerend effect op de epiphysairschijf (zie hfdst. III, b en d). Omdat echter het inbrengen van de draad slechts een zeer geringe weefselbeschadiging veroorzaakt en de afstand van de draden tot de distale epiphysairschijf betrekkelijk groot is, hebben wij gemeend dit effect te kunnen verwaarlozen.

Wel is er een andere factor, die misschien een groeivertraging van de rechter distale epiphysairschijf veroorzaakt zou kunnen hebben. Door de aanwezigheid van de apparatuur voor het uitoefenen van druk op de epiphysairschijf is het niet onwaarschijnlijk, dat het konijn zijn rechter achterpoot minder heeft

belast. Hierdoor was de bloedvoorziening van de poot misschien kleiner, met als gevolg een groeivertraging van de distale epiphysairschijf. Het effect van deze veranderingen in de doorbloeding van het beenweefsel op de groei van de epiphysairschijf kan echter niet groot geweest zijn. Bij de constructie van de groeicurve van de linker epiphysairschijf hebben wij er daarom geen rekening mee gehouden.

Bij twee konijnen hebben wij de groei van de normale proximale epiphysairschijf van de tibia gemeten zonder dat er druk op de groeischijf werd uitgeoefend. De Kirschnerdraden waren aangebracht zoals in het begin van dit hoofdstuk is beschreven; zij werden in dit geval echter niet met elkaar verbonden door een veer. Om de andere dag werd de afstand tussen de uiteinden van de Kirschnerdraden aan weerskanten van de poot gedurende de tweede tot en met de vijfde levensmaand van het konijn bepaald. De uitkomsten zijn in een grafiek (tekstfig. III) verwerkt. Hieruit blijkt, dat tot en met de vierde maand de groei door een vrijwel rechte lijn wordt weergegeven. De lengtetoeename is gedurende deze periode per tijdseenheid gelijk. De kleine afwijkingen van de rechte lijn kunnen een gevolg zijn van fouten bij de afstandsbepalingen. Het is ook mogelijk, dat kortdurende groeivertragingen door geringe voedselopname gedurende enkele dagen er de oorzaak van zijn.

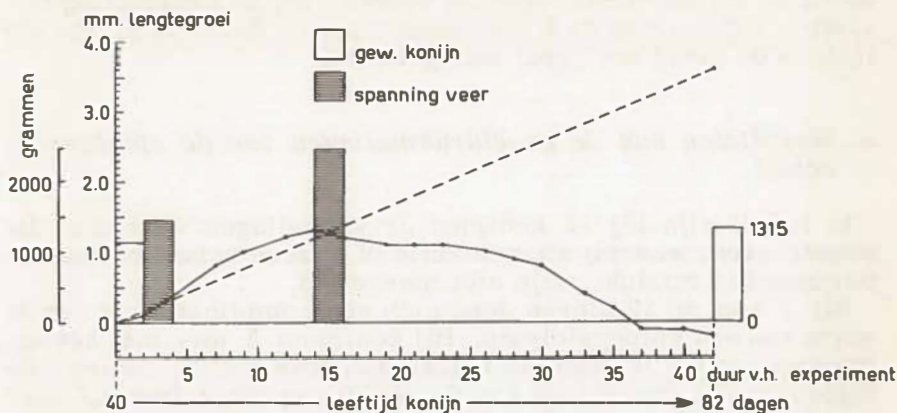
Onze uitkomsten stemmen overeen met die van andere onderzoekers, die eveneens een lineaire lengtetoeename van de uiteinden van groeiende pijpbeenderen vaststelden gedurende de eerste helft van de groeiperiode. DUBREUIL (1913), BISGARD (1935), ARIES (1941), SISSONS (1953) en BRODIN (1955) kwamen bij proefdieren tot dit resultaat, GREEN en ANDERSON (1947) stelden het bij kinderen vast (tekstfig. II). Op grond van de hierboven vermelde gegevens werd in de grafieken de groei van de epiphysairschijf voorgesteld door een onderbroken lijn.

In tekst fig. VI zijn de groeicurven van de proximale epiphysairschijven in de tibiae van konijn no. 8 met de gewichten van het dier en de spanningen van de veer aan het begin en het einde van het experiment weergegeven. De röntgenfoto's van de tibia van hetzelfde proefdier zijn in fig. 5 afgebeeld, microscopische beelden van de rechter en linker epiphysairschijf in fig. 10.

Nadat stilstand van de lengtegroei was opgetreden, bleek bij enkele proefdieren, dat de afstand tussen de Kirschnerdraden weer kleiner werd (tekstfig. VII). Op röntgenfoto's was in deze gevallen zichtbaar, dat het proximale uiteinde van de tibia naar ventraal of dorsaal gekromd was (fig. 7).

Ten gevolge van de druk van de veer is er een verandering in de groeirichting van de epiphysairschijf opgetreden. Het was niet mogelijk door meting deze verandering van groeirichting

nauwkeurig te bepalen. Wij konden alleen vaststellen op welk moment de afstand tussen de proximale epiphyse van de tibia en de distale Kirschnerdraad niet meer toenam.



Tekstfig. VII: Groeicurven van de proximale epiphysairschijven in de beide tibiae van konijn 11; de rechter werd door een veer gecompriëerd. De groeicurve van de linker epiphysairschijf is door een onderbroken rechte lijn weergegeven. Door de druk van de veer op de rechter epiphysairschijf ontstond een verandering in groeirichting en werd tijdens het experiment de afstand tussen de beide Kirschnerdraden in de rechter poot weer kleiner. Zie ook fig. 7 en 13.

Bij een aantal proefdieren, die dit experiment ondergingen, veroorzaakte de spanning van de veer een epiphysiolyse. Konijnen, waarbij deze complicatie was opgetreden, belastten de voor het experiment gebruikte poot niet meer. Er was verder een duidelijke dislocatie van de knie ten opzichte van de tibia ende afstand tussen de Kirschnerdraden bleek veel kleiner te zijn geworden, vergeleken met twee dagen er voor. Röntgenologisch onderzoek bracht in deze gevallen aan het licht, dat de epiphyse geheel naar dorsaal was afgegleden (fig. 8).

Wanneer uit de metingen van de afstand tussen de Kirschnerdraden bleek, dat de lengtegroei van de konijntibia was opgehouden, beëindigden wij het experiment. Het konijn werd dan met een electroschock, via polen bevestigd aan een oor en een voorpoot, gedood.

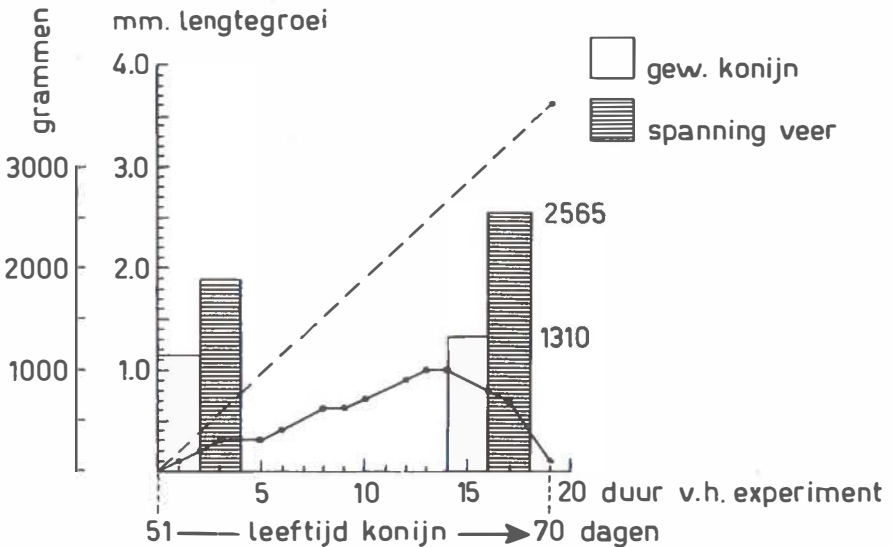
De druk, die de veer op dat moment op de epiphysairschijf uitoefende, kon daarna worden bepaald. De veer werd met plaatjesendraden, zoals hij gemonteerd was tijdens de proef, aan de proximale Kirschnerdraad opgehangen. Op de distale draad werd met gewichten een zo grote tractie uitgeoefend, dat de afstand tussen de uiteinden van de Kirschnerdraden dezelfde was als bij beëindiging van de proef. De zwaarte van deze gewichten was dan gelijk aan de druk van de veer.

Op de bij het levende proefdier gemaakte röntgenfoto's is zichtbaar, dat door de spanning van de veer de Kirschnerdraad doorbuigt (fig. 5). Bij de bepaling van de druk van de veer moesten wij hiermede rekening houden. Bij de drukmeting belastten wij daarom de Kirschnerdraden op dezelfde plaats als tijdens de proef het geval was geweest.

e. *Resultaten van de groeidrukmetingen van de epiphysair-schijf.*

In totaal zijn bij 12 konijnen drukbepalingen verricht. De proefdieren, waarbij door infectie of andere oorzaken het experiment is mislukt, zijn niet meegeteld.

Bij 3 van de 12 dieren deed zich een complicatie voor in de vorm van een epiphysiolyse. Bij konijn no. 5 was met het onderzoek van het levende dier deze diagnose niet te stellen. De bijbehorende groeicurve van de rechter epiphysairschijf vertoont echter een vrij scherpe knik (tekstfig. VIII). Uit het mi-



Tekstfig. VIII: Groeicurven van de proximale epiphysairschijven in de beide tibiae van konijn 5; de rechter werd door een veer gecompriëerd. De groeicurve van de linker epiphysairschijf is door een onderbroken rechte lijn weergegeven. Door de druk van de veer op de rechter epiphysairschijf ontstond een epiphysiolyse. Zie ook fig. 6 en 8

croscopisch beeld (fig. 6) blijkt, dat de epiphyse van de epiphysairschijf is losgeraakt. De konijnen no. 12 en 14 liepen ten gevolge van de druk van de veer een epiphysiolyse met veel dislocatie op (fig. 8).

De konijnen, waarbij een epiphysiolysis geconstateerd werd, waren niet meer geschikt voor voortzetting van de proef. Het bleek, dat de druk, waarbij epiphysiolysis optrad, dicht bij de druk ligt, ten gevolge waarvan de lengtegroei tot stilstand komt. In tabel 1 zijn de lichaamsgewichten en spanningen van de veren van de 12 konijnen weergegeven.

TABEL 1

Konijn no.	Dag van de operatie			Einde van het experiment		
	Leeftijd in dagen	Gewicht in gr.	Druk van veer in gr.	Leeftijd in dagen	Gewicht in gr.	Druk van veer in gr.
2	53	1310	2540	92	2120	4260
5	51	1140	1890	65	1310	2565 (epiphysiolysis)
6	48	1180	1255	99	1620	2890
7	48	1190	1410	104	1770	3170
8	69	1210	1510	108	1870	2985
10	54	1200	800	99	1650	2610
11	40	1130	1445	54	1315	2470
12	40	1050	670	61	1180	2300 (epiphysiolysis)
13	56	1275	0	86	1600	2460
14	39	1335	0	57	1590	2315 (epiphysiolysis)
15	43	1360	1330	81	1690	3040
27	103	2150	0	173	2680	3440

De waarden van de druk van de veren op de dag van de operatie lopen uiteen. Zij liggen tussen 0 en 2 maal het lichaamsgewicht van het proefdier. Direct na het monteren was de spanning van de veren niet nauwkeurig bekend, wel echter de afstand, waarover zij waren uitgerekt. De spanning, die de veren aan het begin van het experiment hebben gehad, is pas gemeten na beëindiging van de proef. Hiervoor werd de veer uitgerekt tot de lengte, die hij aan het begin van het experiment had. De kracht, die hierbij op de veer moest worden uitgeoefend is bepaald en is gelijk aan de druk van de veer aan het begin van de proef.

Op de door ons gebruikte veren is de wet van HOOKE (1660) van toepassing. Dezeluidt, dat binnen de grens van veerkracht (de elasticiteitsgrens) de verandering evenredig is met de kracht, die haar eweegbrengt. Voor de veren betekent dit, dat de kracht, die er op wordt uitgeoefend recht evenredig is met de lengtetoe name. Binnen zekere grenzen is de verhouding van de kracht tot de daardoor veroorzaakte lengteverandering voor iedere veer constant. De voor de konijnen gebruikte veren zijn van tevoren getest. Er bleek inderdaad bij een belasting, die 10 kg niet overschreed, een constante verhouding tussen de kracht en de daardoor teweeggebrachte verandering te bestaan. Deze bedroeg per kg ongeveer één mm. Tijdens de experimenten bereikte de druk, die door de veren op de epiphy-

sairschijf werd uitgeoefend geen hogere waarden dan 4260 gr (zietabel 1). De elasticiteitsgrens van de veren werd dus zeker niet overschreden.

Uit de bovenstaande getallen blijkt, dat aan het einde van het experiment de verhoudingen tussen de spanning van de veer en het lichaamsgewicht van het konijn binnen 1.3 en 2.0 liggen. Laten wij konijn no. 27 buiten beschouwing, omdat bij dit dier het experiment niet in de eerste helft van de groeiperiode is gedaan, dan variëren de verhoudingen van 1.5 tot 2.0.

Het is overigens niet te verwachten, dat er een bepaalde correlatie tussen de maximale groeidruk van de epiphysairschijf en het gewicht van de proefdieren bestaat. Bij een konijn met een zwaar gebouwd skelet en weinig vet zal de maximale groeidruk van de epiphysairschijf ten opzichte van het lichaamsgewicht groter zijn dan bij een proefdier met graciele botten en sterke vetafzetting. Het is daarom niet voor de hand liggend, dat er tussen het lichaamsgewicht en de maximale groeidruk van de epiphysairschijf een constante verhouding bestaat. Waarschijnlijker is het, dat er een verband gelegd kan worden tussen de oppervlakte van de dwarse doorsnede van de epiphysairschijf en de maximale groeidruk. Wij hebben daarom deze oppervlakte bij een aantal konijnen bepaald.

De groeischijf in het proximale gedeelte van de tibia heeft slechts bij benadering de vorm van een schijf. De bepaling van de oppervlakte van een dergelijk onregelmatig schijfvormig lichaam is bijzonder gecompliceerd. Veel gemakkelijker is het de oppervlakte van de projectie van de epiphysairschijf op een plat vlak loodrecht op de lengteas van de tibia te bepalen.

Bijna alle kraakbeencelkolommen in de epiphysairschijf liggen evenwijdig zowel aan de groeirichting als aan de lengteas van het bot. Alleen aan de uiterste rand van de groeischijf hebbende kolommen, die de "encoche d'ossification" begrenzen, niet de richting van de overige kolommen van kraakbeencellen. Bepalen wij de oppervlakte van de projectie van de epiphysairschijf op een loodrecht op de lengteas van het bot gelegen plat vlak, dan hebben wij ook de som van de oppervlakten van de dwarse doorsneden van de kraakbeencelkolommen gemeten (tekstfig. I). Deze kolommen zijn de elementen van de groeischijf, die de groeidruk ontwikkelen. De som van deze dwarse doorsneden van de kolommen zou de *functionele oppervlakte* van de epiphysairschijf genoemd kunnen worden. Dit begrip kan worden vergeleken met de fysiologische doorsnede van een spier. Hieronder verstaat men de som van de oppervlakten der doorsneden van alle spiervezels, waaruit een spier is opgebouwd.

De oppervlakte van de epiphysairschijf werd bepaald met behulp van een stereotactisch apparaat. Om de plaats van de e-

epiphysairschijf goed zichtbaar te maken, verwijderden wij van tevoren zorgvuldig alle weke delen van het bot. De tibia werd voor het onderzoek tussen twee klemmen horizontaal vastgezet. In het toestel bevindt zich een verticale stift, die langs drie loodrecht op elkaar staande assen beweeglijk is. Met deze stift werd de omtrek van de epiphysairschijf aan de ventrale en dorsale zijde afgetast. Op een schaalverdeling kon de afstand tussen ieder punt van de omtrek van de epiphysairschijf en een frontaal vlak door het midden van de tibia in millimeters worden afgelezen. Door de punten op een onderlinge, loodrechte afstand van 1 mm van elkaar te nemen, bepaalden wij de projectie van de oppervlakte door alle gevonden afstanden bij elkaar op te tellen.

Tussen de oppervlakte van de projectie van de linker en de rechter epiphysairschijf bestonden in een aantal gevallen kleine verschillen. Deze zijn een gevolg van een veranderde groei-richting van de belaste epiphysairschijf. Omdat bij het ene proefdier de verandering in groei-richting groter is dan bij het andere, waren de verschillen tussen de oppervlakte van de rechter en linker epiphysairschijf bij de diverse konijnen niet constant. Wij hebben daarom de oppervlakte van de niet belaste proximale epiphysairschijf van de linker tibia vergeleken met de maximale groeidruk, die aan de rechter kant is bepaald.

In tabel 2 zijn de verhoudingen tussen de groeidruk en het lichaamsgewicht en tussen de groeidruk en de functionele oppervlakte van de epiphysairschijf weergegeven. Deze laatste alleen van de proefdieren no's. 8, 10, 13, 15 en 27.

De proximale epiphysairschijf van de tibia groeit bij een konijn gedurende een periode van 0 tot 7 maanden (zie hfdst. IV, a). Het experiment viel bij alle proefdieren, uitgezonderd no. 27, in de eerste helft van deze periode (0 tot $3\frac{1}{2}$ maand). Van konijn no. 27 ligt het quotiënt $\frac{\text{groeidruk}}{\text{gewicht}} = 1.3$ lager dan van alle andere dieren (1.5 - 2.0). De groeidruk van de epiphysairschijf bedraagt bij konijn no. 27 per mm^2 16.5 gr, hetgeen hoger is dan bij de andere konijnen (zie tabel 2). Het verschil tussen de uitkomsten bij konijn no. 27 en de overige dieren houdt verband met het feit, dat in de tweede helft van de groei-periode het lichaamsgewicht relatief sneller toeneemt dan de oppervlakte van de epiphysairschijven.

Van de 6 konijnen, waarbij de groeidruk per mm^2 epiphysairschijf is bepaald, bedraagt het gemiddelde 14.2 gr per mm^2 . Deze druk wordt voortgebracht door een bepaald aantal kolommen van kraakbeencellen. Dit aantal kolommen per mm^2 epiphysairschijf kan als volgt worden bepaald.

In figuur 9 is een transversale coupe van de zone van proli-

TABEL 2

Konijn	Groeidruk	Groeidruk
	Lichaamsgewicht	Oppervlakte van de epiphysairschijf
2.	$\frac{4260}{2120} = 2.0$	
5.	$\frac{2565}{1310} = 2.0$	(epiphysiolysis)
6.	$\frac{2890}{1610} = 1.7$	
7.	$\frac{3170}{1770} = 1.8$	
8.	$\frac{2985}{1870} = 1.6$	$\frac{2985 \text{ gr}}{184 \text{ mm}^2} = 16.2 \text{ gr/mm}^2$
10.	$\frac{2610}{1650} = 1.6$	$\frac{2610 \text{ gr}}{201 \text{ mm}^2} = 13.0 \text{ gr/mm}^2$
11.	$\frac{2470}{1315} = 1.9$	$\frac{2470 \text{ gr}}{187 \text{ mm}^2} = 13.2 \text{ gr/mm}^2$
12.	$\frac{2300}{1180} = 1.9$	(epiphysiolysis)
13.	$\frac{2460}{1600} = 1.5$	$\frac{2460 \text{ gr}}{205 \text{ mm}^2} = 12.1 \text{ gr/mm}^2$
14.	$\frac{2315}{1590} = 1.5$	(epiphysiolysis)
15.	$\frac{3040}{1690} = 1.8$	$\frac{3040 \text{ gr}}{216 \text{ mm}^2} = 14.1 \text{ gr/mm}^2$
27.	$\frac{3440}{2680} = 1.3$	$\frac{3440 \text{ gr}}{208 \text{ mm}^2} = 16.5 \text{ gr/mm}^2$

fererende cellen in de proximale epiphysairschijf van een konijntibia afgebeeld. Van iedere kolom van kraakbeencellen zijn slechts één of twee cellen getroffen. Over de afbeelding zijn horizontale en verticale lijnen getrokken op een onderlinge afstand van 0.1 mm (200 x vergroot). Per 0.01 mm²

bevinden zich gemiddeld 10 kolommen, per mm² epiphysairschijf dus 1000 kolommen van kraakbeencellen.

De groeidruk per kolom en ook per kraakbeencil bedraagt dan $\frac{14.2 \text{ gr}}{1000} = \pm 14 \text{ mgr.}$

f. *Microscopisch beeld van de onder verhoogde druk gegroeide epiphysairschijf.*

Van de epiphysairschijven, waarop door een veer druk was uitgeoefend, werden praeparaten voor microscopisch onderzoek vervaardigd. Ter vergelijking werden van dezelfde dieren de proximale groeischijven van de tibiae, die onder normale omstandigheden waren gegroeid, ook onderzocht. Voor de fixatie van het materiaal gebruikten wij een oplossing van 10% formaline. De botjes werden ontkalkt in de vloeistof van Kristensen (pH 2.2). Deze bestaat uit gelijke delen 8 N mierenzuur en 1 N natriumformiaat. Volgens de onderzoekingen van MOLENAAR (1957) is het weefsel na ontkalking met de vloeistof van Kristensen beter kleurbaar dan na decalcificatie met de veel gebruikte 1 N salpeterzuur-oplossing. Het weefsel werd, na te zijn gespoeld, in alcohol van oplopende concentratie, ontwaterd en in paraffine ingesloten. Tijdens het verblijf van het weefsel in de paraffinestof werd hierin een vacuüm gepompt om de in het praeparaat aanwezige gasbellen uit te laten treden. Het snijden van het weefsel met het microtoom was vooral moeilijk bij praeparaten van oudere konijnen ten gevolge van hardheid van het bot. Er werden coupes in frontale en sagittale richting gemaakt met een dikte variërend van 10 - 15 μ . Alle praeparaten werden gekleurd met haematoxyline-eosine.

Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat de structuur van de onder druk gegroeide epiphysairschijven sterk verschilt van de normale groeischijven. In de eerste plaats valt op, dat de kraakbeenschijf ten gevolge van de druk van de veer lager is geworden. Deze verlaging is een gevolg van de vermindering van het aantal cellen in de proliferatie zone (fig. 10 en 11). Heel duidelijk zijn de veranderingen in de rangschikking van de kraakbeencellen. De normale epiphysairschijf is gekenmerkt door een grote regelmaat in de ligging van de evenwijdig aan elkaar lopende kolommen van kraakbeencellen. In de epiphysairschijf, die onder druk is gegroeid, heeft deze karakteristieke regelmaat plaats gemaakt voor een meer wanordelijke ligging van de cellen. De kolommen in de zone van prolifererende cellen zijn nog goed te herkennen. De zone van hypertrofische cellen heeft echter de kolommenstructuur geheel verloren. In deze laag liggen de cellen op grotere afstand van

elkaar. De ruimten er tussen worden ingenomen door een relatief grotere hoeveelheid intercellulaire tussenstof. Dichter bij de metaphyse is de hoeveelheid tussenstof afgenomen en liggen de gedegenerende kraakbeencellen dicht op elkaar. In dit gedeelte van de epiphysairschijf is evenmin een rangschikking van de cellen in kolommen te herkennen.

De structuur van de spongiosa van het direct aan de epiphysairschijf grenzende deel van de metaphyse vertoont eveneens opvallende veranderingen. Vanuit de normale epiphysairschijf lopen de intercolumnaire tussenschotten, waarin kalkzouten worden afgezet, door in de metaphyse. Deze verkalkte schotten van kraakbeentussenstof lopen evenwijdig aan elkaar in de lengterichting van het bot. Geheel anders is de structuur van het onder druk gegroeide metaphysaire, spongieuze beenweefsel. Het regelmatige patroon is hier verdwenen. De verkalkte kraakbenige tussenschotten vormen een onregelmatig netwerk en begrenzen de ruimten, waarin capillairen lopen. De overgang van kraakbeenschijf naar metaphyse is niet scherp. In de spongiosa van de metaphyse liggen nog eilandjes van gedegenerende kraakbeencellen.

De afwijkingen in de structuur van de epiphysairschijven, waarop door een veer druk was uitgeoefend, komen overeen met de waarnemingen van SIFFERT (1956) en GOFF (1960). Eerstgenoemde comprimeerde groeischijven van konijnen met metalen krammen, GOFF beschreef de veranderingen in de epiphysairschijven van kinderen, die een operatie volgens BLOUNT hadden ondergaan.

Het histologisch beeld van de epiphysairschijf, die onder verhoogde druk is gegroeid, vertoont een sterke overeenkomst met de veranderingen, die ACHESON (1959) in de groeischijf vaststelde na een hongerperiode, sepsis of chronische ziekte. ACHESON onderzocht de epiphysairschijven van jonge ratten, die door ondervoeding of infecties in een slechte algemene toestand waren gekomen. Hij constateerde, dat er een vertraging in de groei van de kraakbeenschijf was ontstaan. Verder was de epiphysairschijf op de röntgenfoto lager geworden en kon ACHESON veranderingen in het histologisch beeld vaststellen. In fig. 12 zijn de epiphysairschijven van zijn proefdieren afgebeeld. De epiphysairschijf van een jonge rat met otitis media is sterk in hoogte afgenomen, de zone van proliferende cellen is smaller en de kolommen van kraakbeencellen zijn minder regelmatig dan van een gezonde rat.

Bij konijn 11, dat het in hoofdstuk IV, d beschreven experiment heeft ondergaan, bleek de groei richting van de epiphysairschijf door de druk van de veer veranderd te zijn (fig. 7 en tekstfig. VII). Het microscopisch beeld van deze schijf laat typische veranderingen zien (fig. 13). De bottrabekels in de

metaphyse lopen niet in het verlengde van de kolommen. Op de overgang van epiphysairschijf naar metaphyse is een knik waarneembaar, de kolommen in de groeirichting zijn gekromd. *De verandering in de groeirichting vindt dus plaats in de epiphysairschijf en op de grens van epiphysairschijf en metaphyse.*

g. Door welke processen ontstaat de groeidruk in de epiphysairschijf?

In hoofdstuk IV, d en e is beschreven hoe bij het konijn de groeidruk van de epiphysairschijf is bepaald en welke waarden hierbij zijn gevonden. De vraag rijst nu hoe de groeidruk in de epiphysairschijf ontstaat. BLOUNT en ZEIER (1952) en STROBINO c. s. (1952) constateerden, dat bij kinderen en kalveren de groeidruk van de proximale epiphysairschijf van de tibia het lichaamsgewicht overtreft. In de artikelen, die zij hierover hebben gepubliceerd, werd niet ingegaan op de vraag door welk proces in de epiphysairschijf deze betrekkelijk hoge druk wordt veroorzaakt. JOHNSON en SOUTHWICK (1960) maakten bij jonge konijnen een boorgat door de epiphysairschijf in het distale uiteinde van het femur en plaatsten hierin een benige stift afkomstig uit de fibula. Tussen dit bottransplantaat enerzijds en de epiphyse en de metaphyse anderzijds vormde zich een benige verbinding. Door de groeiende epiphysairschijf werd een trekkracht op de fibulastift uitgeoefend ten gevolge waarvan in het transplantaat een vermoeidheidsfractuur ontstond. De verplante fibulastift bleek dus niet tegen de groeidruk van de epiphysairschijf bestand te zijn.

In het dierlijk organisme zijn geen andere organen bekend, waarin zo'n hoge druk (bij het konijn ± 1.5 atmosfeer) kan ontstaan. De systolische bloeddruk in de grote arteriën blijft ver benedende groeidruk van de epiphysairschijf. Een systolische bloeddruk van bij voorbeeld 190 mm kwikdruk komt overeen met 0.25 atmosfeer.

Bij contractie van spieren ontstaan krachten, die wel boven de groeidruk van de epiphysairschijf uitkomen. De hefkracht van een menselijke spier bedraagt bij maximale contractie en bij een physiologische doorsnede van 1 cm^2 niet minder dan 11.1 kg (BENNINGHOFF, 1939), volgens FICK (1910) 10 kg. Bij contractie van een spier ontstaat een trekkracht, door de epiphysairschijf wordt een drukkende kracht uitgeoefend.

In plantaardige cellen kan door osmose een hoge druk ontstaan. Over de osmotische processen in plantencellen is het volgende ontleend aan KONINGSBERGER en REINDERS (1947). Omdat de plantencel een osmotisch systeem vormt, kan het

celsap een osmotische druk ontwikkelen. Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen de osmotische druk van het celsap en de turgordruk, waarbij de eerste waarde een potentiële, de tweede een werkelijk in de cel heersende druk voorstelt. Het is daarom gebruikelijk van osmotische waarde van het celsap te spreken ter onderscheiding van de turgordruk. Deze laatste is naar buiten gericht en rekt de celwand uit. De uitgerekte wand oefent een tegendruk uit, die wanddruk heet. Ligt de cel in weefselverband, dan treden er dikwijls weefselspanningen op en maakt de turgor evenwicht met de van buiten werkende weefselspanning en de wanddruk tezamen:

Turgor = wanddruk + buitendruk.

Als een osmotisch werkzame oplossing zich in een cel met een semipermeabele wand bevindt, die in water gedompeld is, zal deze een osmotische druk ontwikkelen. Als die oplossing het water uit een afgesloten ruimte moet opnemen, zal in deze een zuigspanning ontstaan, die op een manometer afgelezen kan worden. Osmotische druk en zuigspanning zijn aan elkaar gelijk. Bevindt zowel de osmotisch werkzame oplossing als het water zich in een afgesloten ruimte, dan zal de osmotische werking van de oplossing zich verdelen over de turgordruk en de zuigspanning van de cel:

Osmotische druk = turgordruk + zuigspanning.

Wordt in een cel de wanddruk groter dan de osmotische druk van het celsap, dan wordt de zuigspanning van de cel negatief en geeft de cel water af.

Bij planten is de turgor van grote betekenis. Kruidachtige planten, die geen skelet hebben, verkrijgen hun stevigheid door de turgor. Men heeft voor de turgor waarden van 3 tot 10 atmosfeer gemeten (CRAFTS c. s., 1949).

Er zijn aanwijzingen, dat de groeidruk van de epiphysairschijf wordt veroorzaakt door verschillen in de osmotische waarden van de chondrocyten en de cartilagineaire, intercellulaire tussenstof.

In het histologisch beeld zijn de kraakbeencellen in de proliferatie-zone sterk afgeplat. De kolommen bestaan in dit gedeelte van de epiphysairschijf uit cellen, welke voor het merendeel schijfvormig zijn. Deze schijfvormige cellen liggen als geldrollen in de kolommen van de epiphysairschijf. De zone van prolifererende cellen gaat in de richting van de metaphyse geleidelijk over in de zone van hypertrophische cellen, waarbij de kraakbeencellen in volume toenemen. Op de grens van de zone van gedegenerende cellen zijn zij bijna bolvormig opgezwollen. De vormveranderingen, die de kraakbeencellen in de epiphysairschijf ondergaan bij het doorlopen van de verschillende stadia, gaan dus gepaard met een sterke volumetoename. Het zwellen van de cellen vindt in een betrekkelijk

korte tijd plaats. Volgens EEG LARSEN (1956) doorlopen de kraakbeencellen in de proximale epiphysairschijf van de tibia vaneen jonge rat de zone van hypertrophische cellen in $7\frac{1}{2}$ tot 15 uren. In hoofdstuk II, f berekenden wij, dat deze vormverandering bij het konijn 15 tot 30 uren in beslag neemt. In een etmaal wordt dus het volume van de kraakbeencellen enige malen groter.

Er zijn onderzoeken gedaan waaruit blijkt, dat deze volumetoename van de kraakbeencellen in de epiphysairschijf gepaard gaat met een sterke vochtopname. SCOTT en PEASE (1956) onderzochten met behulp van de electronenmicroscop de epiphysairschijf van jonge geiten. Zij constateerden, dat de prolifererende cellen een grote vesiculaire kern, met een geringe doorlaatbaarheid voor electronen hebben, hetgeen wijst op een laag watergehalte. Het cytoplasma is homogeen van structuur en bevat eveneens weinig water. Daarentegen hebben de gezwollen cellen in de zone van hypertrophische cellen een cytoplasma met een hoog watergehalte.

Er zijn stoffen, die stoornissen in de stofwisseling van het kraakbeen veroorzaken. Zo'n substantie komt voor in de zaden van *Lathyrus odoratus*. In sommige streken, waar het volksvoedsel *lathyrus*-zaden bevatte, kwamen ten gevolge hiervan ziekteverschijnselen bij de mens voor (AMATO en BOMBELLI, 1959). Het ziektebeeld is beschreven onder de naam osteolathyrisme.

De laatste jaren zijn er onderzoeken gedaan over de uitwerking van de giftige zaden bij proefdieren. BÉLANGER (1959) gaf kuikens een dieet, dat voor 50% bestond uit *lathyrus*zaden. Na een week ontstonden er ernstige skeletafwijkingen in de vorm van epiphysiolysis, spontaanfracturen en osteoporose.

RAMAMURTI en TAYLOR (1959) gebruikten ratten als proefdieren. Zij mengden door het voedsel de toxische factor uit de *lathyrus*zaden, het bèta-amino-propionitril. Ook hieraan chemisch verwante stoffen werden, wat hun uitwerking op het groeiende skelet betreft, onderzocht. Het bleek hun, dat verschillende stoffen uit deze groep afwijkingen in het groeiende skelet veroorzaakten. De veranderingen waren gelocaliseerd in de epiphysairschijven van de pijpbeenderen en van de wervellichamen. Er ontstonden bij de ratten angulaire kyphoskoliosen en deformiteiten van de lange pijpbeenderen. De microscopische veranderingen bestonden uit een verhoging van de epiphysairschijf ten gevolge van een groter aantal cellen in de hypertrophische zone. De structuur van de epiphysairschijf was verder zeer onregelmatig. RAMAMURTI en TAYLOR veronderstelden, dat de afwijkingen een gevolg waren van stoornissen in de stofwisseling van de epiphysairschijf. Welke processen bij osteolathyrisme abnormaal verlopen hebben deze onderzoekers niet vastgesteld.

HULTH en WESTERBORN (1959) experimenteerden met papaine, een proteolytisch enzym, dat voorkomt in de latex van de *Carica papaya*-boom. Het ruwe papaine is poedervormig, gezuiverd is het een kristallijne stof.

HULTH en WESTERBORN gebruikten een waterige oplossing van het gezuiverde papaine, die zij bij konijnen intraveneus en bij cavia's, muizen, ratten en katten intraperitoneaal inspooten. Bij de konijnen werd 3 tot 5 uren na een injectie de uitwerking zichtbaar. Bij deze proefdieren verdween de stevigheid van het kraakbeen in de oren, die daardoor slap neerhingen en omkrulden. Na 2 tot 4 dagen was het effect van één injectie uitgewerkt. Werd er gedurende 3 op elkaar volgende dagen één papaine-injectie per dag gegeven, dan ontstonden er duidelijke röntgenologische veranderingen van de epiphysairschijven

ende kraakbenige gewrichtsuitendingen. In een aantal gevallen trad er praemature verbening van de epiphysairschijf op in aansluiting op een serie van 3 papafne-injecties.

Bij histologisch onderzoek van de epiphysairschijf 3 uren na een intraveneuze injectie van papafne, waren er duidelijke veranderingen van het kraakbeen aantoonbaar. Het aantal prolifererende cellen was toegenomen, de zone van hypertrophische cellendaarentegen was dunner geworden. 24 Uren na een injectie constateerden HULTH en WESTERBORN ook veranderingen in het bot van de metaphyse. De pas gevormde trabekels waren plompergebouwd in vergelijking met het aangrenzende beenweefsel. 4 tot 5 dagen na een injectie waren er geen afwijkingen meer in het histologisch beeld aantoonbaar.

In een andere publicatie delen HULTH en WESTERBORN (1959) mede, dat bromelaine-enzymen, eveneens plantaardige enzymen, dezelfde uitwerking op de epiphysairschijf hebben als papafne.

Uit de bovenvermelde experimenten blijkt, dat de toxische stoffen in de lathyriszaden en ook het papafne een specifieke werking op het groeiende kraakbeen hebben. Welke biochemische processen onder invloed van deze stoffen abnormaal verlopen, is bij deze onderzoeken niet duidelijk geworden. Ten aanzien van de processen, die de groeidruk veroorzaken, kunnen evenmin conclusies worden getrokken.

EEG LARSEN (1956) onderzocht de groei en de glycolytische activiteit van de epiphysairschijf bij ratten door de productie van melkzuur te bepalen. Hij bracht hiervoor coupes van de epiphysairschijf in een zoutoplossing, waaraan glucose was toegevoegd. Het bleek hierbij, dat er door het kraakbeenweefsel meer glucose werd opgenomen dan er naar verhouding melkzuur werd geproduceerd. Deze extra hoeveelheid glucose werd in de kraakbeencellen omgezet in glycogeen.

Het kraakbeen van de epiphysairschijf is avasculair. Voor het transport van de glucose is het aangewezen op diffusie vanuit de omgevende weefsels. Deze diffusie is afhankelijk van een diffusieconstante en van de concentratie van glucose in de aangrenzende weefsels. De hoogte van de epiphysairschijf van de rat bedraagt 1 mm, de glucoseconsumptie 2 mgr per gr nat gewicht per uur. Volgens de berekeningen van EEG LARSEN kan de glucose door diffusie in ruime mate alle lagen van de epiphysairschijf bereiken.

Het glycogeen gehalte van de epiphysairschijf bedraagt gemiddeld 10 mgr per gr nat gewicht (de epiphysairschijf bestaat voor 80% uit water). De concentratie in de verschillende zones van de epiphysairschijf loopt uiteen. De cellen op de overgang van de zone van prolifererende naar de zone van hypertrophische cellen bevatten meer glycogeen dan de overige cellen en wel 20 mgr per gr nat gewicht. EEG LARSEN schrijft in zijn monografie niet over de groeidruk van de epiphysairschijf.

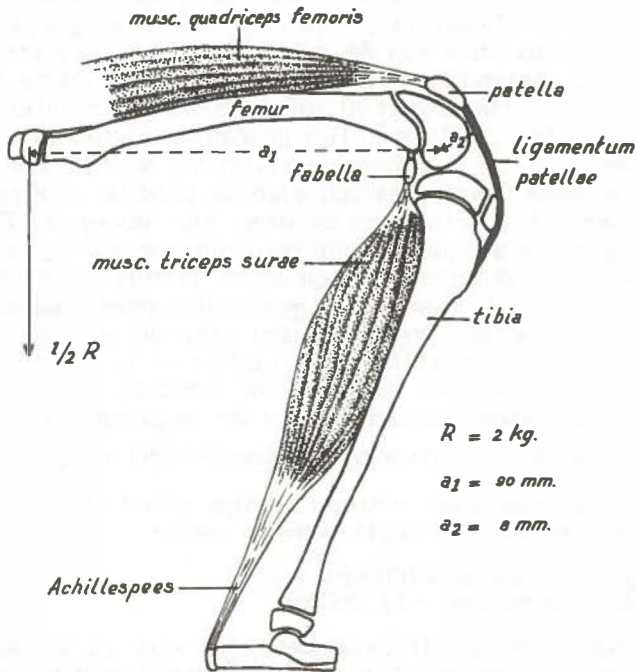
Onze conclusie is, dat de chondrocyten en de intercellulaire tussenstof een osmotisch systeem vormen, waardoor zich een turgordruk in de epiphysairschijf ontwikkelt. Het is niet bekend, welke stoffen in de epiphysairschijf osmotisch werkzaam zijn.

h. Beschouwingen over de betekenis van de groeidruk in de epiphysairschijfen enkele hiermede samenhangende orthopaedische problemen.

De druk op een epiphysairschijf is onder physiologische om-

standigheden zeer wisselend. Er zijn een aantal epiphysair-schijven, waarop een negatieve druk door tractie wordt uitgeoefend. Voorbeelden hiervan zijn o. a. de epiphysair-schijven bij de apophysis tibiae en de apophysis calcanei, de groeischijven in de mediale en laterale epicondylus humeri en in het olecranon. Door de tractie van de spieren, die insereren aan de uitstekende punten van het skelet, waarin zich deze kraakbeenschijven bevinden, wordt hierop een trekkende of schuivende kracht uitgeoefend. Een aantal andere epiphysair-schijven, o. a. de proximale epiphysair-schijf van de tibia, worden blootgesteld aan de druk van het lichaamsgewicht en aan de druk, die er door spieren op wordt uitgeoefend. Zowel de compressie door het lichaamsgewicht als de druk van de spieren is zeer wisselend.

Deze epiphysair-schijven in de onderste extremiteiten worden bij lopen en staan uiteraard meer gecompriëerd dan in zittende of liggende houding. Zo is ook tijdens contractie van de belendende spieren de druk op de epiphysair-schijven natuurlijk hoger dan bij spieren in gerelaxeerde toestand. Overigens zijn de krachten, die door gecontraheerde spieren op



Tekstfig. IX: Schets van het skelet en enkele spieren in de achterpoot van een konijn op ongeveer de helft van de ware grootte. R = romplast, a_1 = afstand tussen het centrum van het caput femoris en de as door de femurcondylen, a_2 = afstand tussen ligamentum patellae en de as door de femurcondylen.

het skelet worden uitgeoefend, gewoonlijk belangrijk groter dan die, welke onder invloed van de zwaartekracht op de been-deren inwerken.

Wij hebben berekend hoe groot de druk is, die door de gecontraheerde musculus quadriceps femoris op de proximale epiphysairschijf van de tibia van het konijn wordt uitgeoefend. Een konijn, dat voedsel uit de ruif neemt, staat hierbij gewoonlijk op de achterpoten. Bij onze berekening namen wij deze houding van het dier als uitgangspunt. In tekstfig. IX is schematisch de stand van het femur en de tibia en de kracht, die de quadriceps op de botten in deze stand uitoefent, getekend. Dit schema is aan de hand van röntgenfoto's en uitgepraepareerde botten en spieren gemaakt. Het geeft de afmetingen op halve grootte weer.

Met de volgende berekening kan bij benadering de druk van de quadriceps op de proximale epiphysairschijf van de tibia worden berekend. Op ieder caput femoris drukt de helft van de romplast (R). De tibiofibula en de voet worden in dit geval door het dier op de onderlaag gefixeerd gehouden. Onder invloed van de romplast zou een rotatie van het femur rond een as door de femurcondylen optreden. Deze beweging wordt echter verhinderd door de tractie van de quadriceps. De beide krachten houden elkaar in evenwicht. Dit is mogelijk als hun momenten ten opzichte van de rotatie-as in de femurcondylen gelijk zijn. De afstand tussen het caput femoris en de as in de femurcondylen (a_1) bedraagt 90 mm, van het ligamentum patellae tot deze as (a_2) is 8 mm. Het gewicht van het dier is 2.68 kg. De pees van de quadriceps krijgt bij de knie een andere richting. Op deze plaats bevindt zich de patella, die op de facies patellaris femoris heen en weer kan bewegen. Een deel van de energie van de quadriceps gaat door wrijving verloren. Volgens onderzoekingen van CHARNLEY (1960) is de wrijving tussen de met synovia gesmeerde gewrichtsoppervlakken echter zeer gering. De wrijvingscoëfficiënt hiervan is lager dan van met olie gesmeerde metaaloppervlakken en is zelfs nog kleiner dan van een over het ijs glijdende schaats. Door de wrijvingte verwaarlozen, komen wij tot de volgende vergelijking:

halve romplast $\times a_1 =$ spierkracht quadriceps $\times a_2$

Wij hebben de romplast van dit konijn geschat op 2. - kg (lichaamsgewicht was 2.68 kg). Hieruit volgt:

*$1 \times 90 =$ spierkracht quadriceps $\times 8$, of:
spierkracht quadriceps = 11.25 kg.*

De spanning in de quadriceps bedraagt dus 11.25 kg. Deze kracht drukt ook op de proximale epiphysairschijf van de tibia. Springt het konijn vanuit de hierboven beschreven hou-

ding op, dan is de druk, die door de quadriceps wordt uitgeoefend, aanzienlijk hoger. Behalve door de musculus quadriceps wordt ook door de musculus gastrocnemius een druk op de proximale epiphysairschijf van de tibia uitgeoefend (zie tekstfig. IX). De grootte hiervan is echter niet te berekenen, omdat niet kan worden bepaald hoe de krachtsverhouding tussen de musculus soleus en de musculus gastrocnemius is.

De groeidruk van de proximale epiphysairschijf van konijn no. 27 bedroeg 3440 gr. De physiologische druk op deze schijf kan dus waarden bereiken, die vele malen hoger zijn.

De proximale en distale epiphysairschijven van het femur en de distale epiphysairschijf van de tibia worden eveneens gecompriëerd door het lichaamsgewicht en de tractie van spieren. Deze krachten, die op dezelfde wijze zijn te berekenen, overtreffen ook vele malen het lichaamsgewicht.

De tractie, die door de menselijke musculus quadriceps femoris bij maximale contractie op het ligamentum patellae wordt uitgeoefend, kan op dezelfde wijze worden berekend. Bij de volwassen mens ligt deze kracht in de buurt van 1000 kg. Dat inderdaad de musculus quadriceps femoris van de mens een zo grote kracht kan ontwikkelen is eveneens op een andere wijze te berekenen. Volgens FICK (1911) bedraagt de physiologische doorsnede van de musculus quadriceps femoris 177 cm². De kracht, die een spier met een physiologische doorsnede van 1 cm² bij maximale contractie kan ontwikkelen ("Muskelkrafteinheit") is 10 kg (FICK, 1910). De absolute spierkracht van de musculus quadriceps femoris bedraagt volgens deze gegevens dus 1770 kg.

Deze relatief grote druk op de epiphysairschijven in de onderste extremiteit werkt slechts gedurende korte tijd ononderbroken in. In welke mate de groei van de epiphysairschijf hierdoor wordt beïnvloed is niet na te gaan. Wordt experimenteel de werking van de spieren in een groeiende extremiteit uitgeschakeld, dan zijn er immers een groot aantal andere factoren, die eveneens de groei van de epiphysairschijf beïnvloeden (zie hfdst. III).

Dat de druk van het lichaamsgewicht en de druk van de spieren op de epiphysairschijf wel degelijk een invloed op de groei hebben, blijkt uit de afbeeldingen op fig. 1. Fig. 1a geeft een röntgenfoto weer van de knie van een kind, dat op 9-jarige leeftijd is geopereerd om een verschil in beenlengte op te heffen. Op de röntgenfoto, die 4 jaren later is gemaakt (fig. 1b) is te zien, dat alle krammen, behalve één aan de laterale kant, zijn gebroken. Het gevolg hiervan is geweest, dat de laterale zijde van de metaphyse van het femur in zijn groei is geremd. Dit heeft een kromming van het distale uiteinde van het femur veroorzaakt. De mediale femurcondyl reikt op fig. 1b verder naar

distaal dan de laterale, er is dus een valgus-deformiteit ontstaan. Deze afwijkende stand brengt een verandering in de statische verhoudingen van het been met zich mee. Ten gevolge hiervan is eveneens een afwijking in het proximale gedeelte van de tibia ontstaan. Vergelijken wij fig. 1a en 1b met elkaar, dan is duidelijk zichtbaar, dat de hoeken tussen de epiphysairschijf en de lengteas van de tibia in beide figuren verschillen; in fig. 1a is deze 90° , in fig. 1b 80° . Er is in het proximale deel van de tibia dus een lichte varusstand ontstaan.

Naar onze mening is de verklaring hiervoor, dat vooral onder invloed van de spiertractie het mediale gedeelte van de proximale epiphysairschijf van de tibia sterker is gecompri-meerd. Hierdoor is de groei van het mediale gedeelte van de metaphyse achtergebleven, met als gevolg een varusstand van 10° . Uit dit voorbeeld blijkt dus ook, dat het lichaamsgewicht en de kracht van de spieren een invloed uitoefenen op de groei van de epiphysairschijf.

MÜLLER (1939) wees op de biologische functie van de groei-druk in de groeiende pijpbeenderen. De botten zijn als het ware omgeven door een mantel van pezen en spieren, die een druk tegengesteld aan de groeidruk op het pijpbeen uitoefenen. Er bestaat dus een antagonisme tussen de in de lengte groeiende botten en de tonus van de omliggende spieren. De lengtegroei in de epiphysairschijven is de belangrijkste factor bij de lengtegroei in het algemeen. Ontbreekt de lengte-toename van de botten, dan is er ook geen groei van de bijbe-horende weke delen. Problemen, die de lengtegroei betreffen, komen vooral neer op de groei van het beenweefsel.

Naast de invloed van de kracht van het groeiende bot op de weke delen, beïnvloeden omgekeerd in het bijzonder de spieren de lengtegroei van een pijpbeen. Dit wordt door MÜLLER met een voorbeeld verduidelijkt. Bij luxatie van het radiuskopje is door het ontbreken van het contact tussen radius en humerus de invloed van de druk van de spieren op de lengtegroei wegge-vallen. Het gevolg hiervan is, dat meestal de geluxeerde ra-dius langer wordt dan het overeenkomstige spaakbeen, dat onder normale omstandigheden is gegroeid.

MÜLLER beschrijft verder een meisje van 12 jaren, waarbij ten gevolge van een myositis ossificans een benige verbinding was ontstaan tussen het proximale één derde deel van de hu-merusende scapula. Door de groeiende proximale epiphysair-schijf van de humerus nam de metaphyse in lengte toe en ont-stond er een luxatie van de humeruskop naar boven. Het ca-put humeri maakte zich niet alleen los van de gewrichtskom, maar kwam zelfs boven het acromion en de clavicula te staan.

Dat onder invloed van de groeidruk een luxatie van het schou-

dergewricht optreedt, is beter voorstelbaar dan het optreden van een luxatie van het heupgewricht. De gewrichtskapsel van de schouder is immers veel ruimer en bevat minder sterke ligamenten dan de kapsel van het heupgewricht. MÜLLER beschrijft ook enkele patienten, bij wie ten gevolge van de groei-druk in de proximale epiphysairschijf van het femur een subluxatio coxae was opgetreden. Deze voorbeelden zijn echter minder overtuigend dan de eerder beschreven luxatie van het schoudergewricht.

De lengtegroei van de wervellichamen vertoont, wat betreft de toename in hoogte van de wervellichamen, een analogie met de lengtegroei van een pijpbeen. BICK en COPEL (1950) en TÖNDURY (1958) bestudeerden het microscopisch beeld van onvolgroeide menselijke wervellichamen. Zij constateerden, dat gedurende de groeiperiode op de boven- en ondervlakken van het wervellichaam zich een kraakbenige plaat bevindt. Op de grens van deze plaat en het corpus vertebrae vindt enchondrale botvorming plaats. In dit opzicht is de longitudinale groei van een wervellichaam te vergelijken met de lengtegroei van een pijpbeen. De epiphyse, die in de uiteinden van een pijpbeen grenst aan de epiphysairschijf komt als zodanig in een groeiend wervellichaam van de mens niet voor. Vergelijkbaar er mee is echter de vertebrale ringepiphyse, die aan het begin van de puberteit zichtbaar wordt op het röntgenbeeld en op 14- tot 15-jarige leeftijd vergroeit met het wervellichaam (TÖNDURY, 1958). Bij het konijn worden in het groeiende wervellichaam geen ringvormige maar schijfvormige epiphysen aangetroffen (AMATO en BOMBELLI, 1959).

HALLOCK, FRANCIS en JONES (1957) hebben zich afgevraagd, hoe de wervels groeien na een spondylodesis posterior op jeugdige leeftijd. Kunnen de wervellichamen als de bogen door een beenent met elkaar zijn verbonden nog in de hoogte toenemen? Kan de beenent in lengte toenemen of ontstaat er door verschil in groei aan voor- en achterkant van de wervelkolom een versterkte lordose? Om een antwoord op deze vragen te kunnen geven onderzochten HALLOCK c. s. 15 kinderen, die in hun pril-le jeugd een spondylodesis posterior hadden ondergaan ter behandeling van een spondylitis tuberculosa. De onderzoekers constateerden wat betreft het effect op de groei van de niet door het tuberculeuze proces aangetaste, maar wel in het blok opgenomen wervels en tussenwervelschijven het volgende. De kyphose, die op het moment van de operatie bestond bleef in de meeste gevallen onveranderd bestaan. Slechts bij 3 patienten ontwikkelde zich een lordose ten gevolge van een relatief verminderde groei van de in het blok opgenomen wervelbogen. Bij alle patienten ontstond er een versmalling van de tussenwer-

velschijven in het blok. In een aantal gevallen namen HALLOCK c. s. waar, dat het dorsale deel van een tussenwervelschijf was geoblitereerd en dat tussen de wervellichamen op die plaats een synostose was ontstaan. Het is zeer waarschijnlijk, dat dit een gevolg is van atrofie door de groeidruk van de vertebrale epiphysairschijven. In het blok waren de wervellichamen in ontwikkeling achtergebleven. Hierdoor was er een verkorting van het verstijfde deel van de wervelkolom, welke gemiddeld 35% van de normale groei bedroeg, opgetreden. De gemiddelde verkorting van de niet door het tuberculeuze proces aangetaste wervellichamen in het blok was minder en bedroeg gemiddeld 23%.

CLEVELAND, BOSWORTH en FIELDING (1957) onderzochten 16 patiënten, die een spondylodesis posterior hadden ondergaan op een leeftijd, die varieerde van 1.9 tot 12 jaren. De patiënten werden na de operatie over een periode van gemiddeld 21 jaren vervolgd. CLEVELAND c. s. constateerden, dat bij de volwassen patienten een verkorting van het verstijfde deel van de wervelkolom van gemiddeld 49% was ontstaan. Van de niet door het tuberculeuze proces aangetaste, maar wel in het blok opgenomen wervellichamen was de gemiddelde verkorting 16%.

Uit de hierboven genoemde publicaties blijkt, dat na een spondylodesis posterior de lengtegroei van het verstijfde deel van de wervelkolom in een vertraagd tempo doorgaat. Dit is alleen mogelijk als er ook een lengtetoe name van de benige brug, die de wervelbogen in het verstijfde gedeelte met elkaar verbindt, plaats vindt. CLEVELAND c. s. deelden mede, dat de lengtetoe name van de beenweefsel massa, die de wervelbogen overbrugde gemiddeld 4 cm bedroeg. Naast lengtegroei constateerden zij ook een toename van de diameter van deze beenweefsel massa. De auteurs vroegen zich in hun artikel niet af door welk ossificatie-proces de lengtegroei in het verstijfde gedeelte van de wervelkolom mogelijk is. Het is uitgesloten, dat er op die plaats enchondrale botvorming heeft plaats gevonden, omdat er geen kraakbeenweefsel maar beenweefsel bij een spondylodese wordt getransplanteerd. Door de groeidruk van de vertebrale epiphysairschijven in het blok wordt een tractie op het bottransplantaat uitgeoefend. Onder invloed van deze tractie op het proces van opbouw en afbraak van beenweefsel is blijkbaar interstitiële lengtegroei van het transplantaat mogelijk. Onder physiologische omstandigheden vindt interstitiële lengtegroei alleen plaats op de grens van de epiphysairschijf en de metaphyse.

HOEREMA (1941) beschreef een 9-jarig meisje met coxitis tuberculosa, waarbij een extra-articulaire arthrodese van de heup was gedaan om de beweeglijkheid van het zieke gewricht op te heffen. Er was een ileumspaan ingebracht van het os i-

leum naar de trochanter major. Omdat men na de operatie het immobiliserende gipsverband te vroeg verwijderde, werd op het bottransplantaat door de adductoren een tractie uitgeoefend. Het bleek, dat hierdoor na 8 maanden een verlenging van de spaan van 1.5 cm was ontstaan. Ook in dit geval was dus lengtegroei in een getransplanteerde beenent opgetreden.

Na transplantatie van een botspaan treedt er necrose van het overgebrachte beenweefsel op (CAMPBELL, 1956). Er heeft daarna resorptie van het necrotische bot plaats, waarbij tegelijkertijd weer levend beenweefsel wordt afgezet. Uit de beschreven waarnemingen blijkt, dat beenweefsel, waarin zich deze processen afspelen, onder invloed van mechanische krachten vormveranderingen kan ondergaan.

i. De invloed van mechanische krachten op de groeirichting van de epiphysairschijf,

Bij een aantal proefdieren, die de in hoofdstuk IV, d beschreven experimenten ondergingen, bleek de groeirichting van de epiphysairschijf door de druk van de veer te veranderen. Dit was o. a. het geval bij konijn no. 11. Figuur 7 laat zien, dat er een kromming in het proximale deel van de rechter tibia naar dorsaal is ontstaan. De hoek tussen het vlak van de epiphysairschijf en de lengteas van het bot, in de linker tibia ongeveer 90° , bedraagt in de rechter 30° . Omdat de epiphysairschijf niet een vlakke, maar een flauw gebogen schijf is, zijn dit slechts approximatieve waarden. De spanning van de veer, die de epiphysairschijf comprimeerde, was aan het einde van het experiment tot 2470 gr opgelopen. Deze druk heeft dus een verandering in de groeirichting van de epiphysairschijf veroorzaakt. De grootte van deze kracht bleek in hoofdstuk IV, d (zie tabel 1) ongeveer even groot te zijn als de druk, die de lengtegroei van de epiphysairschijf tot stilstand kon brengen.

Wij hebben verder getracht na te gaan hoe de groeirichting van de epiphysairschijf door mechanische krachten kan worden beïnvloed. Hiertoe werd het volgende experiment gedaan. Door de proximale epiphyse en de schacht van de rechter tibia van een konijn van 6 weken werden Kirschnerdraden geboord (zie voor de techniek hfdst. IV, c). De uitstekende einden van de draden werden aan de mediale en laterale zijde door twee metalen plaatjes met elkaar verbonden (fig. 4). Figuur 14 laat zien hoe deze apparatuur bij een konijn was aangebracht. De kracht van de groeiende epiphysairschijf had de tendens de beide Kirschnerdraden uit elkaar te drukken. Hun onderlinge afstand kon echter niet groter worden, omdat de draden door

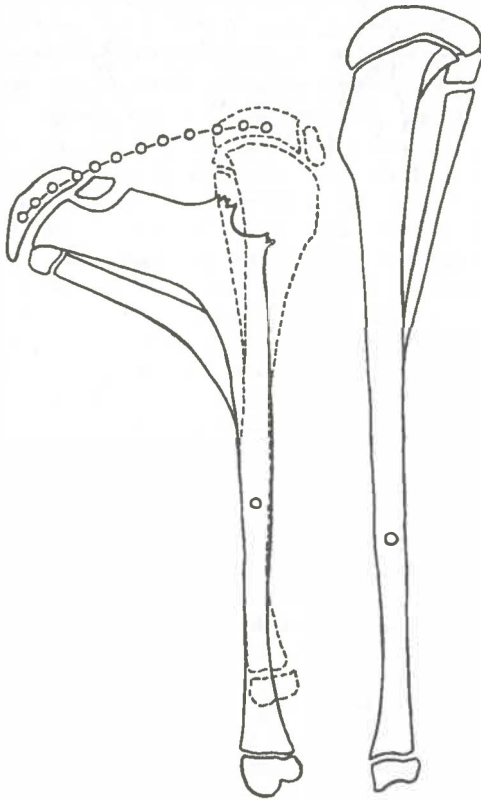
metalen plaatjes met elkaar waren verbonden. Na verloop van enige maanden bleek het volgende. Bij een aantal dieren kwam de groei van de proximale epiphysairschijf van de rechter tibia door de druk van de draad tot stilstand. In deze gevallen bevond de Kirschnerdraad zich in het midden van de epiphyse. Was dit niet het geval, dan ontwikkelde zich een kromming van het proximale gedeelte van de tibia naar dorsaal of ventraal. Als de bovenste Kirschnerdraad zich in het ventrale deel van de epiphyse bevond, ontstond in het groeiende bot een knik naar voren. Was de draad daarentegen in het achterste deel van de epiphyse geboord, dan kromde het proximale uiteinde van de tibia zich naar dorsaal.

Bij konijn no. 24 werden op een leeftijd van 38 dagen Kirschnerdraden en plaatjes aangebracht zoals in fig. 14 is weergegeven. Na 123 dagen, toen het konijn dus ruim 5 maanden oud was, werd het dier gedood en het skelet van de onderste extremiteiten uitgepraepareerd. In fig. 15 is een röntgenopname in zijdelingse richting van de beide tibiae afgebeeld. Deze toont, dat het proximale derde deel van de rechter tibia naar dorsaal is gericht en met de schacht een hoek van 105° maakt. De hoek, die de proximale epiphysairschijf met de lengteas van het bot maakt, bedraagt rechts 50° en links 90° . Omdat de epiphysairschijf niet volkomen vlak maar flauw gebogen is, zijn dit uiteraard approximatieve waarden. Aan de ventrale zijde van de hoek in de rechter tibia bevinden zich een tweetal exostosen; meer naar dorsaal zijn in het bot onregelmatige verdichtingen zichtbaar.

In tekstfiguur X zijn de contouren van het röntgenbeeld van de beide tibiae weergegeven. Met een stippellijn is de omtrek, die de rechter tibia aan het begin van de proef, dus op een leeftijd van 38 dagen had, aangeduid. Het boorkanaal van de Kirschnerdraad door de proximale epiphyse van de tibia heeft in de periode van 123 dagen tussen de operatie en de obductie een gedeelte van een cirkel beschreven. Het middelpunt hiervan wordt gevormd door het boorkanaal van de distale Kirschnerdraad in de schacht van het bot.

Bij konijn no. 30 is een soortgelijk experiment gedaan als met konijn no. 24. Het resultaat verschilt echter in één opzicht: er is niet een kromming naar dorsaal maar naar ventraal ontstaan. Figuur 16 geeft een zijdelingse röntgenopname van beide tibiae weer. Het beeld is vrijwel identiek met dat van figuur 15. Aan de concave zijde van de knik zijn in de rechter tibia de onregelmatige verdichtingen zichtbaar, die ook in fig. 15 zijn waar te nemen.

Het ontstaan van de knik in de rechter tibia bij de twee boven beschreven konijnen is als volgt te verklaren. Door de druk van de draad werd bij konijn no. 24 het dorsale gedeelte



Tekstfig. X: Omtrektekening van de röntgenafbeelding van de beide tibiae van konijn 24 op een leeftijd van 161 dagen. (zie fig. 15). Met een stippellijn is de omtrek van de rechter tibia aan het begin van de proef, toen het dier 38 dagen was, weergegeven. De cirkeltjes geven de plaatsen van de Kirschnerdraden op verschillende tijdstippen aan. Zie ook fig. 15.

van de epiphysairschijf (bij konijn no. 30 het ventrale deel) gecomprimeerd. Hierdoor werd de achterkant van de groeischijf (voorkant van de groeischijf van konijn no. 30) in zijn groei geremd, terwijl het overige deel onbelemmerd kon groeien. Dit had ten gevolge, dat er een scheve stand van de epiphysairschijf ontstond ten opzichte van de lengteas van het bot. De epiphysairschijf werd vervolgens gedwongen in een bepaalde richting verder te groeien door de aanwezigheid van de draden en plaatjes. Uit de röntgenopnamen blijkt, dat de totale lengte van de gekromde botten nauwelijks verschilt van die van de normale tibiae. *De groeisnelheid van de epiphysairschijf*

wordt blijkbaar door een verandering in de groeirichting niet beïnvloed.

De vormveranderingen, die de beide tibiae in de zo juist beschreven experimenten hebben ondergaan, zijn grotendeels het gevolg van een verandering in de groeirichting van de epiphysairschijven. Naast deze lengtegroei heeft er tegelijkertijd een sterke botresorptie in de groeiende tibia plaats gevonden. Uit tekstfiguur X blijkt, dat een deel van de proximale metaphyse van de rechter tibia (met een stippellijn aangegeven) op een leeftijd van 38 dagen buiten de omtrek van dezelfde tibia op een leeftijd van 161 dagen valt. Dit gedeelte van de 38 dagen oude tibia is dus geresorbeerd binnen een periode van 123 dagen.

De veranderingen in de beide rechter tibiae van de konijnen no's. 24 en 30 hebben zich uitsluitend in de proximale metaphysen afgespeeld. Volgens AMPRINC (1960) verlopen de botopbouw- en -afbraakprocessen in de metaphysen van de pijpbeenderen sneller dan in de epiphysen en diaphysen. Dit geldt in het bijzonder voor het groeiende pijpbeen. Na toediening van bepaalde radioactieve stoffen wordt in de metaphysen een naar verhouding groot deel van het radioactieve materiaal vastgelegd. Aan de andere kant kunnen de mineralen uit de metaphyse het snelst gemobiliseerd worden. Het metaphysaire beenweefsel kan daarom beschouwd worden als het meest labiele van het gehele skelet.

In verband met wat in de vorige alinea is besproken, zijn de beide exostosen aan de ventrale zijde van de rechter tibia op de plaats van de bocht (fig. 15) en de verdichtingen in de botstructuur ter hoogte van de knik (fig. 15 en 16) interessant. De aanwezigheid van dit beenweefsel heeft geen mechanische betekenis en kan derhalve niet verklaard worden met de "wetten" van WOLFF (1892). Als wij de localisatie nagaan blijkt dit functioneel overbodige beenweefsel zich te bevinden in het verlengde van de corticalis waar het compacte beenweefsel van de diaphyse korte tijd er voor nog aanwezig moet zijn geweest. De resorptie van dit zeer dichte diaphysaire bot heeft blijkbaar niet zo snel kunnen plaats vinden. Tijdens het abnormaal verlopende groeiproces werd dus het bot, dat onder de gewijzigde omstandigheden een speciale mechanische functie kreeg, sneller afgezet dan het overbodige beenweefsel werd geresorbeerd.

Bijkinderen, die in een abnormale houding zitten of slapen, ontstaan soms afwijkingen in de groeirichting van de epiphysairschijven. De deformiteiten, die zich hierdoor ontwikkelen, zijn als regel gelocaliseerd in de onderste extremiteiten. Een baby is, in het eerste halve jaar van zijn leven, vaak niet

in staat zelf een andere houding aan te nemen. Door de druk van de dekens worden de extremiteiten in steeds dezelfde stand gefixeerd. KITE (1954) en KNIGHT (1954) hebben bij honderden kinderen met torsiedeformiteiten in de onderste extremiteiten de zit- en slaapgewoonten onderzocht. Zij stelden bij baby's, die in buikligging sliepen met de knieën opgetrokken onder de romp en de voeten naar binnen gedraaid, vast, dat de enkel ten opzichte van de knie blijvend sterk naar binnen was gedraaid. Kinderen met deze afwijking hadden de neiging op iets oudere leeftijd op de grond te zitten met hun voeten naar binnen gedraaid onder het zitvlak. Door deze houding bleef de afwijking bestaan of verergerde zelfs.

Andere kinderen hadden afwijkingen ten gevolge van het slapen in buik- of rugligging met gestrekte benen en naar buiten gedraaide voeten. KITE en KNIGHT constateerden bij kinderen met deze gewoontehouding een versterkte exorotatie in het onderbeen, gecombineerd met genua valga. Dezelfde afwijkingen kwamen voor bij iets oudere kinderen, die met maximaal gebogen knieën zaten, de onderbenen aan weerskanten naast zich en de voeten naar buiten gedraaid, waardoor de binnenenkels op de onderlaag rustten. Een kind met een asymmetrische torsiedeformiteit in de onderbenen was gewend met één voet naar binnen en de andere naar buiten gedraaid te zitten.

Uit deze voorbeelden blijkt, dat de abnormale druk op de epiphysairschijven door bepaalde zit- of slaapgewoonten zo groot kan zijn, dat ten gevolge hiervan groeistoornissen in de onderste extremiteiten manifest worden.

HOOFDSTUK V

BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES

De epiphysairschijf moet worden beschouwd als een rest van het embryonale, primaire kraakbeen, dat gedurende de gehele groeiperiode zijn grote groeipotentie behoudt. Deze kenmerkende eigenschap van het kraakbeen gaat na transplantatie onder gunstige omstandigheden niet verloren. In het kraakbeenweefsel waaruit de epiphysairschijf bestaat, komen geen bloedvaten of zenuwen voor. In overeenstemming hiermede kon nooit eendirecte, plaatselijke, vasculaire of nerveuze beïnvloeding van de groei van de epiphysairschijf worden aangetoond. } OLLIER (1867) constateerde, dat bij fracturen, die met verkorting genezen, dikwijls een compensatoire lengtegroei optrad. Op grond hiervan concludeerde hij, dat door een regulerende invloed lengteverschillen tijdens de groei zouden kunnen worden opgeheven. Uit meer recente publicaties (zie hfdst. III, b) blijkt, dat van een groeiregulerend mechanisme geen sprake is; integendeel, in sommige gevallen is de extra groei na een fractuur de oorzaak van een verschil in beenlengte.

In hoofdstuk III zijn klinische waarnemingen en resultaten van experimenteel onderzoek beschreven, waaruit blijkt, dat allerlei aandoeningen, waardoor de vascularisatie in de buurt van de epiphysairschijf een verandering ondergaat, de groeisnelheid van de epiphysairschijf indirect beïnvloeden.

Met de in hoofdstuk IV beschreven eigen experimenten werd aangetoond, hoe de groei van een epiphysairschijf door mechanische krachten kan worden beïnvloed. Een druk variërend van 1.3 tot 2 maal het lichaamsgewicht, uitgeoefend op de proximale epiphysairschijf van de tibia van een konijn en tegengesteld aan de groeirichting, bleek de groei tot stilstand te brengen. Uit het flauw gebogen verloop van de groeicurven der epiphysairschijven, die onder verhoogde druk zijn gegroeid (tekstfiguren VI, VII en VIII), blijkt, dat een lagere druk dan 1.3 tot 2 maal het lichaamsgewicht van het proefdier een groeiverlangzaming veroorzaakt. Onze waarnemingen zijn wat dit betreft, niet in overeenstemming met die van STROBINO c.s. (1952). Deze onderzoekers concludeerden, dat een epiphysair-

schijf, waarop druk wordt uitgeoefend, tegengesteld aan de groeirichting en beneden een bepaald maximum, zijn normale groeiselheid behoudt. Een druk bovendat maximum zou groeistilstand veroorzaken. Dat maximum hebben STROBINO c.s. bij hun proefdieren (kalveren) niet kunnen bepalen (zie hfdst. III, e).

Krachten in dezelfde orde van grootte als die welke de groei van de proximale epiphysairschijf van de konijntibia tot stilstand brachten, veroorzaakten bij andere proefdieren in vrij korte tijd een verandering in de *groeirichting* van de epiphysairschijf (fig. 7 en 13). In hoofdstuk IV, i is beschreven hoe door druk de groeirichting van de epiphysairschijf naar ventraal of dorsaal kan worden afgebogen tot over een hoek van 90° .

Uit het voorafgaande kan de conclusie worden getrokken, dat de epiphysairschijf een in sterke mate autonoom groeiend orgaan is. Iedere epiphysairschijf heeft eeneigen groeipotentie, hetgeen inhoudt, dat iedere groeischijf in het skelet een bepaalde groeirichting en een bepaalde groeiselheid bezit. Zo is bij voorbeeld bij de mens de groeiselheid van de distale epiphysairschijf van het femur gemiddeld 1.4 cm per jaar, van de proximale epiphysairschijf van de tibia 0.9 cm per jaar. Het is de vraag of deze eigenschappen gebonden zijn aan de epiphysairschijf zelf of aan de plaats welke deze epiphysairschijf in het skelet inneemt. Dit zou experimenteel onderzocht kunnen worden door bij voorbeeld een snel groeiende epiphysairschijf te transplanteren naar de plaats van een langzaam groeiende of omgekeerd. De proeven van FELTS (1959) wijzen er op, dat reeds in zeer vroege ontwikkelingsstadia de specifieke eigenschappen van iedere groeischijf inhaerent zijn aan de groeipotentie van het kraakbeenweefsel en niet afhankelijk van de plaats van de epiphysairschijf in het skelet (zie hfdst. II, g, 2).

Afgezien van algemene invloeden (voeding en interne secretie) is de chondrogenese in iedere groeischijf afhankelijk van plaatselijke factoren, namelijk de doorbloeding van het aangrenzende bot en de er op inwerkende mechanische krachten. Wat deze mechanische krachten betreft is de invloed van het lichaamsgewicht hierbij niet van overwegende betekenis. Vergeleken met de druk van het lichaamsgewicht zijn de krachten, welke door de spieren worden uitgeoefend, veel groter. De druk van de spieren overtreft ook vele malen de groeidruk van de epiphysairschijf (zie hfdst. IV, i). Bovendien is gedurende een rustperiode in bij voorbeeld liggende houding, de druk van het lichaamsgewicht op de epiphysairschijven in de onderste extremiteit opgeheven. De mechanische invloed van de spieren valt dan niet weg, omdat deze in rust nog een zekere tonus hebben. Het is overigens de vraag, of deze spiertonus van eni-

ge betekenis is bij de groei van de epiphysairschijf. In de bovenste extremiteit van de mens, welke geen dragende functie heeft, zijn het uitsluitend de spieren en in zeer geringe mate de zwaartekracht, die een mechanische invloed op de groei van de epiphysairschijf kunnen uitoefenen.

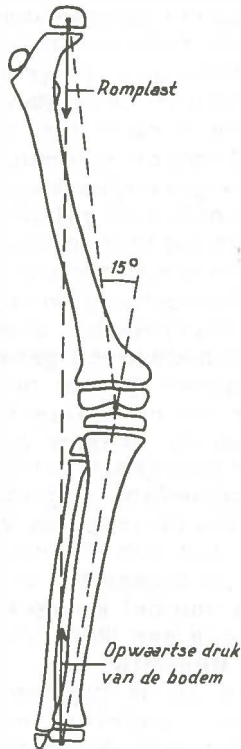
Een probleem, dat hier ten nauwste mee samenhangt, is het volgende. Kinderen op een leeftijd van 2 tot 6 jaren hebben in een groot percentage genua valga. Deze afwijking in de stand van de onderste extremiteit ontwikkelt zich geleidelijk uit de genua vara, die in het eerste levensjaar physiologisch zijn. Volgens von LANZ en WACHSMUTH (1938) zouden de genua valga op de kleuterleeftijd ook als een physiologische stand van het been moeten worden beschouwd. Deze schrijvers constateerden, dat de X-benen bij de kleuter het meest frequent en het meest uitgesproken op 6-jarige leeftijd voorkomen. Volgens MORLEY (1956) is dit het geval bij kinderen van gemiddeld $3\frac{1}{2}$ jaar. Bij het merendeel van de kleuters met X-benen geneest de afwijking spontaan. Slechts zelden is orthopaedische therapie noodzakelijk. De statische verhoudingen bij een X-been in de stand-beenphase zijn echter zodanig, dat door het gewicht van de romp er een valgiserend moment op het been inwerkt.

In tekstfiguur XI is het skelet van een been met een valgusstand in de knie weergegeven. De krachten R (romplast) en O (opwaartse druk van de bodem) grijpen aan in het centrum van het caput femoris en in het midden van de enkelvork, waar de talus tegen de gewrichtsvlakte van het distale uiteinde van de tibia drukt. Door de druk van deze krachten wordt het laterale gedeelte van de beide epiphysairschijven bij de knie het meest gecomprimeerd. Deze ongelijke drukverdeling zou een groeiremmende invloed moeten hebben op dit deel van de epiphysairschijven met als gevolg een progressie van de valgusstand. Dat een progressie vrijwel nooit optreedt moet naar onze mening een gevolg zijn van de mechanische invloed van de spieren.

Bij belasting van een gestrekt been met een valgusstand in de knie zullen, om de stabiliteit van het kniegewricht te vergroten, vooral de spieren, die aan de mediale zijde met hun pezen het kniegewricht overbruggen, zich contraheren. Het valgiserend effect van de druk van het lichaamsgewicht wordt hierdoor opgeheven en de verdeling van de druk op de epiphysairschijven wordt een geheel andere. Spieren, die wat betreft hun ligging de mediale zijde van de knie comprimeren, zijn de musculi vastus medialis, sartorius, gracilis, semitendinosus en semimembranosus. Tijdens het lopen contraheren zich aan de kant van het standbeen de musculi glutaer' medius en minimus, waardoor een kanteling van de niet ondersteunde bekenhelft wordt voorkomen. Deze zeer krachtige abductoren van

het heupgewricht hebben in de standbeenphase eveneens een variserend effect op het kniegewricht van het belaste been. De musculi glutei kunnen dus, wat deze functie betreft, als syner- gisten van de bovengenoemde spieren, die de mediale zijde van de knie overbruggen, worden beschouwd.

Om een indruk te krijgen van de grootte van de spierkracht volgen thans enige getallen. VON BARDELEBEN (1914) bepaalde de physiologische doorsneden van spieren bij 10 menselijke praeparaten. De gemiddelde waarde in cm^2 bedroeg voor de musculus vastus medialis 36, de sartorius 3.5, de gracilis 3.7, de semitendinosus 7.5, de semimembranosus 25, de glutaemus medius 40 en de glutaemus minimus 15. De kracht, die een spier met een physiologische doorsnede van 1 cm^2 bij maximale contractie kan ontwikkelen ("Muskelkrafteinheit") is 10 kg (FICK, 1910). De groep spieren aan de mediale zijde van de



Tekstfiguur XI: Omtrektekening van het skelet in de onderste extremitet van een kind van 4 jaren met een genu valgum van 15° .

knie kan bij een volwassene volgens deze gegevens een kracht van 757 kg uitoefenen, terwijl de hefkracht van de musculus glutaeus medius en minimus 550 kg bedraagt.

Vergeleken met het lichaamsgewicht is de kracht van deze spieren hoog. Overigens is het variserend effect op de knie van de musculi glutaei relatief gering, omdat het mechanisch moment van deze spieren voor het kniegewricht betrekkelijk klein is.

In figuur 1a en b zijn röntgenfoto's afgebeeld van de knie van een kind, waarbij een epiphysiodese volgens BLOUNT is verricht ter correctie van een verschil in beenlengte. Voor een beschrijving hiervan leze men hoofdstuk IV, h. Ten gevolge van de valgusstand, die in het distale uiteinde van het femur is ontstaan werd door de druk van het lichaamsgewicht het laterale gedeelte van de proximale epiphysairschijf van de tibia meer gecomprimeerd dan het mediale deel. Er is echter in het proximale uiteinde van de tibia een lichte varusstand ontstaan ten gevolge van een achterblijven in groei van het mediale gedeelte van de epiphysairschijf. Deze gedeeltelijke correctie van de valgusstand in de knie is naar onze mening een gevolg van de mechanische invloed van de spieren.

Vanuit een mechanische gezichtshoek gezien neemt het femur een bijzondere plaats in onder 'de pijpbeenderen, omdat de femurschacht en de femurhals niet in elkaars verlengde liggen. In alle andere pijpbeenderen komt een dergelijke knik niet voor. De structuur en de mechanische eigenschappen van het collum femoris zijn in verband hiermee het onderwerp van uitvoerige onderzoekingen en beschouwingen geweest (o. a. EVANS, 1957). De proximale epiphysairschijf van het femur verschilt wat betreft de richting van de mechanische krachten, die er op inwerken, eveneens van de overige epiphysairschijven in de onderste extremiteit (de epiphysairschijven, waarop geen druk maar tractie wordt uitgeoefend blijven buiten beschouwing). In de eerste plaats staat de lengteas van het collum femoris niet loodrecht op het vlak van de epiphysairschijf, evenmin maakt de verbindingslijn tussen het middelpunt van het caput femoris en het centrum van het kniegewricht (de mechanische as van het femur) een hoek van 90° met het vlak van de proximale epiphysairschijf (tekstfig. XI). De vlakken van de overige epiphysairschijven in de pijpbeenderen van de onderste extremiteit staan wel loodrecht op de lengteassen, die in deze botten samenvallen met de mechanische assen. *Omdat op de proximale epiphysairschijf van het femur krachten inwerken, die niet evenwijdig gericht zijn aan de groeirichting van de epiphysairschijf, is het te verwachten, dat een groter of kleiner worden van deze krachten gepaard zal gaan met een*

verandering in de groeirichting van de epiphysairschijf.

Onder physiologische omstandigheden wordt de schacht-hals-hoek van het femur bij de mens gedurende de groei geleidelijk kleiner. Volgens von LANZ en WACHMUTH (1938) is deze hoek bij de neonatus gemiddeld 150° ; op 15-jarige leeftijd gemiddeld 133° . Is de hoek groter dan overeenkomt met de leeftijd, dan spreekt men van een coxa valga, een kleinere schacht-halshoek wordt coxa vara genoemd.

Het lichaamsgewicht en een groot deel van de bekkenmuscultuur oefeneneen variserende kracht uit op het proximale deel van het femur. Een aantal bekkengordelspiere, zoals de musculipectineus, adductor brevis, adductor minimus, ileopsoas en de exorotatoren hebben een valgiserend moment.

HOHMANN (1957) noemt een aantal uiteenlopende oorzaken van coxa valga. De congenitale, rachitische en traumatische vormen zijn niet een gevolg van een verandering der op de groeiende epiphysairschijf inwerkende krachten. Bij een groot aantal andere afwijkingen, die een coxa valga veroorzaken, is dit echter wel het geval. Wordt een beentijdens de groei minder of in 't geheel niet belast, zoals na amputaties, bij chronische aandoeningen (gonitis, osteomyelitis, osteomalacie, pseudarthrose enz.) of bij verlammingen (poliomyelitis, cerebrale of perifere vormen, progressieve spierdystrofie), dan zijn de variserende krachten verminderd of opgeheven en ontwikkelt zich een coxa valga. In deze gevallen is zowel de druk van het lichaamsgewicht als de kracht van de variserend werkende spieren (vooral de musculus gluteus medius en gluteus minimus) geheel of ten dele uitgevallen.

BRANDES (1929) constateerde bij een jeugdige patient het ontstaan van een coxa valga na resectie van een tuberculeus ontstoken trochanter major. Bij deze operatie werden de abductoren van het heupgewricht uitgeschakeld. LAURENT (1959) nam waar, dat bij kinderen, die een operatieve behandeling voor een congenitale luxatio coxae hadden ondergaan, waarbij de trochanter major was weggenomen, zich een extreme coxa valga ontwikkelde. Door bij jonge konijnen de trochanter major te reseceren kon hij ook experimenteel een coxa valga laten ontstaan.

In combinatie met congenitale heupluxatie of subluxatie komt dikwijls een coxa valga voor. Men spreekt in zo'n geval van een coxa valga luxans. Over de ontstaanswijze van deze vorm van coxa valga lopen de meningen uiteen. HOHMANN (1957) beschouwt de steilstand van de femurhals bij luxatio coxae als een onderdeel van het complex van congenitale afwijkingen, dat bij congenitale heupluxatie wordt waargenomen. MAU (1957) en NAGURA (1958) zijn de mening toegedaan, dat het slecht ontwikkelde komdak bij de congenitale heupluxatie de druk van

het lichaamsgewicht onvoldoende op het caput femoris kan overbrengen. Bovendien functionneren de abductoren van de heup slecht (positief symptoom van TRENDLENBURG). De op de ge-(sub)luxeerde heupwerkende krachten zijn hierdoor verzwakt, ten gevolge waarvan zich een coxa valga luxans ontwikkelt.

KAISER (1958) meent, dat de vraag of de coxa valga luxans als oorzaak dan wel als gevolg van de (sub)luxatio coxae moet worden beschouwd, niet gemakkelijk te beantwoorden is.

Dat de spieren een invloed hebben op de groeirichting van de epiphysairschijven is ook experimenteel aangetoond door AP-PLETON (1934). Hij kliefde bij konijnen de exorotatoren van het heupgewricht. Door het overheersen van de endorotatoren ontstond daarna een torsiedeformiteit van het femur (zie hfdst. III, e, 3).

Op grond van de beschreven experimenten en de bovenstaande voorbeelden kan de conclusie worden getrokken, dat door de mechanische werking van de spieren een richtinggevende invloed op de groei van de epiphysairschijf wordt uitgeoefend.

Nadat de primaire en secundaire verbeningscentra tot ontwikkeling zijn gekomen, vindt enchondrale ossificatie alleen nog plaats op de overgang van de epiphysairschijf naar de metaphyse en op de grens van het gewrichtskraakbeen en het daar onder liggende spongieuze bot. De hand- en voetwortelbeenderen en de epiphysen van de lange pijpbeenderen zijn voor een groot deel bekleed met gewrichtskraakbeen. De groei van deze skeletdelen vindt in hoofdzaak plaats door afzetting van enchondraal bot vlak onder het gewrichtskraakbeen.

Het histologische beeld van het groeiende gewrichtskraakbeen vertoont een grote overeenkomst met dat van de epiphysairschijf. Kenmerkend voor beide is, dat de kraakbeencellen sterk in volume toenemen, degeneratieverschijnselen vertonen en daarna door spongieus bot worden vervangen. Een verschil is, dat in het gewrichtskraakbeen de kraakbeencellen niet zoals in de epiphysairschijf in lange, maar in korte rijen gerangschikt liggen. Dit hangt ongetwijfeld samen met de geringere groeisnelheid van het gewrichtskraakbeen.

Om de invloed van mechanische krachten op de groei van het gewrichtskraakbeen te onderzoeken, heeft FICK (1921) dierexperimenten verricht. Hij verbond bij jonge honden de beide femora met elkaar door een zilveren staaf. Hierdoor waren in het heupgewricht alleen nog flexie en extensie mogelijk, de andere bewegingen werden door de aanwezigheid van de staaf onmogelijk gemaakt. Na een jaar bleek bij obductie, dat de heupgewrichten een afwijkende vorm hadden gekregen. De femurhals stond in varusstand, het caput femoris was in plaats

vanbolvormig cilindervormig geworden. De heupen, die door de aanwezigheid van de staaf tot éénassige gewrichten waren getransformeerd, ontwikkelden zich morfologisch ook tot een typisch éénassig gewricht.

In een komgewricht passen de met elkaar articulerende gewrichtsvlakken precies in elkaar. Ondergaat een gewrichts-uiteinde door een pathologisch proces een vormverandering, dan wordt het brede contact tussen de articulerende gewrichtsvlakken gedeeltelijk verbroken. De verdeling van de druk, die de gewrichtsvlakken op elkaar overbrengen, wordt hierdoor ongelijkmatig. MOL en MOLENAAR (1956) beschreven een aantal kinderen met een coxa magna. Bij deze patientjes was, o. a. door de ziekte van PERTHES en epiphysiolysis, een femurkop ontstaan met een grotere krommingsstraal dan aan de gezonde kant. De vorm van het acetabulum had zich in deze gevallen aan de zieke kant geheel bij het vergrote caput femoris aangepast. Ook na traumata op jeugdige leeftijd past de vorm van een niet veranderd gewrichtsvlak zich geheel of gedeeltelijk bij de vorm van een aangrenzend, beschadigd gewrichtsvlak aan. Uit deze voorbeelden blijkt, dat groeiende, met elkaar articulerende gewrichtsvlakken een modellerende invloed op elkaar kunnen uitoefenen. De boven beschreven vormveranderingen zijn mogelijk als de groeiende gewrichtsuiteinden plastisch zijn, dat wil zeggen vervormbaar onder invloed van mechanische krachten.

Een gedurende langere tijd inwerkende hoge druk op het kraakbeen van de epiphysairschijf veroorzaakt veranderingen, die als degeneratief gekenmerkt kunnen worden (zie hfdst. IV, f). SALTER en FIELD (1960) onderzochten de invloed van druk op gewrichtskraakbeen door gewrichten van proefdieren (apen en konijnen) in extreme buig- of strekstand te immobiliseren. Door deze immobilisatie werd het gewrichtsoppervlak plaatselijk gedurende langere tijd onder druk gezet. Het gevolg hiervan was, dat het kraakbeen op die plaats necrose vertoonde, dunner werd en zelfs geheel verdween. Des te langer de druk duurde, des te uitgebreider waren de degeneratieve veranderingen. De auteurs constateerden een grote overeenkomst tussen de afwijkingen in de gewrichten van hun proefdieren en de veranderingen, die bij arthosis deformans optreden.

PAUWELS (1960) stelde op grond van resultaten van experimenteel onderzoek en klinische waarnemingen een theorie op over de invloed van druk en trek op de chondrogenese. Hij kwam tot de conclusie, dat druk, die van alle kanten inwerkt en dus geen vormverandering kan veroorzaken (hydrostatische druk), in bindweefsel kraakbeen kandoen ontstaan. Trek daarentegen zou specifiek voor vorming van collageen vezels zijn.

De theorie van PAUWELS gaat op, als aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan zoals bij callusvorming en bij sommige vormen van arthroplastiek, maar is in zijn algemeenheid niet van toepassing op de in dit hoofdstuk aangehaalde voorbeelden en op de uitkomsten van onze experimenten.

Wat de groei van de pijpbeenderen betreft kunnen de volgende conclusies worden getrokken. *Het pijpbeen heeft in een zeer vroeg stadium van zijn ontwikkeling een eigen groeipatroon, waarin de uiteindelijke vorm van het bot in grote lijnen reeds verankerd ligt* (FELTS, 1959, zie hfdst. II, g). Naast algemene invloeden (o. a. voeding en interne secretie) wordt de groei van het pijpbeen plaatselijk beïnvloed door de eigen vascularisatie en de er op inwerkende mechanische krachten. De bloedvoorziening van de aan de epiphysairschijf grenzende weefsels is bepalend voor de uiteindelijke lengte van het bot. Onder invloed van mechanische factoren ontstaan de fijnere details in de vorm van het pijpbeen. Bij de geboorte is een groot deel van het pijpbeen, namelijk de schacht, verbeend. Dit verbeende gedeelte is niet vervormbaar onder invloed van mechanische krachten. In de structuur van de spongiosa en de corticalis weerspiegelt zich integendeel het mechanische krachtveld in het bot, waardoor het uitermate geschikt is voor zijn specifiek mechanische functie ("wet" van WOLFF). De kraakbenige delen van het groeiende pijpbeen, de gewrichtsoppervlakken en de epiphysairschijven zijn daarentegen plastisch en worden, wat vorm en groeirichting betreft, onder physiologische omstandigheden in niet onbelangrijke mate beïnvloed door mechanische krachten. Deze krachten, de zwaartekracht en vooral de kracht van de spieren, zijn van grote betekenis voor de uiteindelijke vorm van het bot aan het einde van de groeiperiode. Onder physiologische omstandigheden is de invloed van de mechanische krachten aan voortdurende wisseling onderhevig, zowel wat richting als wat grootte betreft. Daar de groeidruk van de epiphysairschijf en waarschijnlijk ook die van het groeiende gewrichtskraakbeen gewoonlijk lager is dan de druk, die de gecontraheerde spieren uitoefenen, ligt het voor de hand, dat de groei van de epiphysairschijf en het gewrichtskraakbeen steeds onderbroken wordt en alleen plaats vindt als de spieren in rusttoestand verkeren. De voortdurende tonische spanning van de spieren speelt bij de groei geen rol.

Een niet physiologische druk, die ononderbroken op de epiphysairschijf of op de gewrichtsoppervlakte inwerkt, veroorzaakt in het kraakbeenweefsel de generatieve veranderingen.

HOOFDSTUK VI

SAMENVATTING

Na een korte inleiding over de invloed van mechanische krachten op de botgroei, volgt in HOOFDSTUK II een overzicht van de embryologie, de microscopische anatomie en de fysiologie van de epiphysairschijf. Hierin wordt beschreven hoe de epiphysairschijven en de kraakbenige gewrichtsoppervlakken van een lang pijpbeen overblijven als resten van het primaire kraakbeen, waaruit een pijpbeen zich ontwikkelt. Zowel in de epiphyse als in de metaphyse, waar deze aan de epiphysairschijf grenzen, bevindt zich een fijn vertakt netwerk van bloedvaten. Geziende resultaten van recente onderzoeken is het zeer waarschijnlijk, dat in het avasculaire kraakbeen van de epiphysairschijf voedingsstoffen diffunderen vanuit de epiphyse. De vaatplexus in de metaphyse zou bij de afbraak van de gedegenerende kraakbeencellen en de osteogenese betrokken zijn.

De groeisnelheid van de proximale epiphysairschijf van de tibia werd bij konijnen gemeten. Deze bedraagt in de eerste helft van de groeiperiode 0.20 - 0.25 mm per dag. De levensduur van de chondrocyten in de proximale epiphysairschijf van de tibia kon aan de hand van deze uitkomst worden berekend op 150 uren.

Het slot van HOOFDSTUK II geeft een beschouwing over de resultaten van experimenten, waarbij de epiphysairschijf werd gereceerd of getransplanteerd. Regeneratie van de epiphysairschijf vindt in het algemeen na resectie niet plaats, tenzij bij zeer jonge dieren. De sterke groeipotentie van de epiphysairschijf gaat na transplantatie onder gunstige omstandigheden niet verloren.

In HOOFDSTUK III volgt een overzicht van de literatuur over de plaatselijke invloeden op de groeisnelheid van de epiphysairschijf. Uit klinische waarnemingen en resultaten van experimenteel onderzoek kan worden geconcludeerd, dat allerlei aandoeningen, waardoor de vascularisatie in de buurt van de epiphysairschijf een verandering ondergaat, de groeisnelheid van de epiphysairschijf beïnvloeden. Uit publicaties over

het effect van mechanische factoren op de groei van de epiphysairschijf blijkt, dat een druk, tegengesteld aan de groeirichting, de lengtegroei tot stilstand kan brengen. De resultaten van experimenten, waarbij tractie evenwijdig aan de groeirichting op de epiphysairschijf werd uitgeoefend, zijn moeilijk te interpreteren. De uitkomsten zijn niet gelijklopend. Er zijn enige publicaties verschenen over dierexperimenten, waaruit blijkt, dat krachten loodrecht op de groeirichting van de epiphysairschijf een varus-, valgus- of torsiedeformiteit kunnen doen ontstaan.

HOOFDSTUK IV geeft een beschrijving van de verrichte experimenten. Voor het onderzoek werd de proximale epiphysairschijf van de tibia bij konijnen gebruikt. In de tibia werden proximaal en distaal van deze epiphysairschijf Kirschnerdraden aangebracht. Hieraan werd een metalen trekveer bevestigd, waarmee de groeidruk van de epiphysairschijf kon worden bepaald. Met deze methode was het tevens mogelijk de groei van de epiphysairschijf te meten tot op een 0.1 mm nauwkeurig. Deze bepalingen werden om de andere dag gedaan. Uit de metingen kon worden afgeleid op welk moment de groei van de epiphysairschijf door de druk van de veer tot stilstand was gekomen. Dit was het geval bij een druk, welke 1.3 tot 2 maal zo groot was als het lichaamsgewicht van het proefdier.

Van een aantal konijnen werd nauwkeurig de oppervlakte van de proximale epiphysairschijf van de tibia bepaald. Met de uitkomst van deze bepaling kon de groeidruk per mm^2 epiphysairschijf worden berekend. Deze bleek gemiddeld 14.2 gr per mm^2 epiphysairschijf te zijn. Het was tevens mogelijk het aantal kolommen van kraakbeencellen per mm^2 epiphysairschijf te bepalen; dit aantal was 1000. De groeidruk per kolom en ook per kraakbeencel bedroeg $\frac{14.2 \text{ gr}}{1000} = \pm 14 \text{ mgr}$.

Bij microscopisch onderzoek van de onder verhoogde druk gegroeide epiphysairschijf werden de volgende veranderingen vastgesteld. De hoogte van de epiphysairschijf was afgenomen ten gevolge van een vermindering van het aantal prolifererende cellen. Verder was de karakteristieke regelmaat van de kolommenstructuur van de normale epiphysairschijf verdwenen, de chondrocyten lagen wanordelijk ten opzichte van elkaar.

Een onbeantwoorde vraag is welke processen in de epiphysairschijf de groeidruk veroorzaken. Er zijn aanwijzingen, dat door osmose in de kraakbeencellen deze druk zich ontwikkelt.

De grootte van de op de epiphysairschijven werkende krachten is onder physiologische omstandigheden sterk wisselend. In rust zijn deze krachten kleiner dan de groeidruk van de epiphysairschijf; bij maximale contractie van de spieren kunnen zij vele malen groter zijn dan de groeidruk van de epiphysairschijf.

De lengtegroei van een wervellichaam kan worden vergeleken met die van een pijpbeen. In verband hiermede worden de problemen besproken, die zich bij de groei van de wervelkolom na een spondylodosis posterior op jeugdige leeftijd voordoen.

Verder worden proeven beschreven, waarbij de groeirichting van de epiphysairschijf onder invloed van mechanische krachten veranderde. De druk, waarbij een verandering in de groeirichting optrad, bleek ongeveer even groot te zijn als de kracht, die groeistilstand veroorzaakte. Het was bij een aantal proefdieren mogelijk de groeirichting van de proximale epiphysairschijf van de tibia een hoek van 90° naar ventraal of dorsaal te laten maken. Een verandering in de groeisnelheid van de in abnormale richting groeiende epiphysairschijf bleek niet aantoonbaar te zijn. Naar aanleiding van deze experimenten volgt een bespreking van de afwijkingen, die bij kinderen in de onderste extremiteiten kunnen ontstaan door abnormale zit- of slaapgewoonten.

In HOOFDSTUK V wordt op grond van de uitkomsten van de verrichte experimenten de conclusie getrokken, dat een druk, die nog geen groeistilstand tot gevolg heeft, wel een groei-verlangzaming veroorzaakt. Onze waarnemingen zijn wat dit betreft niet in overeenstemming met die van andere onderzoekers.

Afgezien van algemene invloeden (voeding en interne secretie) is de chondrogenese in iedere epiphysairschijf afhankelijk van plaatselijke factoren, namelijk de doorbloeding van het aangrenzende bot en de er op inwerkende mechanische krachten. De druk van de spieren is hierbij van grotere betekenis dan de zwaartekracht. Een hiermede samenhangend probleem zijn de X-benen, die op de kleuterleeftijd veel voorkomen. Schrijver komt tot de conclusie, dat bij een genu valgum het valgiserend effect van de zwaartekracht uiteindelijk volledig wordt gecompenseerd door de mechanische invloed van de spieren. Verder wordt een soortgelijk probleem, de beïnvloeding van de schachthalshoek van het femur door de bekkenmusculatuur en de zwaartekracht, besproken.

De slotconclusie luidt, dat het pijpbeen in een zeer vroeg stadium van de ontwikkeling een eigen groeipatroon heeft, waarin de uiteindelijke vorm van het bot in grote lijnen reeds verankerd ligt. Onder invloed van mechanische krachten ontstaan de details in de vorm van het bot. Dit is mogelijk, omdat de kraakbenige delen van de groeiende pijpbeenderen, de epiphysairschijven en het gewrichtskraakbeen onder invloed van mechanische krachten vervormbaar zijn.

SUMMARY

After a brief discussion of mechanical influences upon bone-growth, a review of the embryology, the microscopic anatomy and the physiology of the epiphyseal disc has been given in chapter II. The epiphyseal discs and the articular cartilages of a long bone are remnants of the primary cartilage from which a long bone develops. In the epiphysis as well as in the metaphysis a very thin ramified network of bloodvessels is found close to the growth-plate. Recent findings suggest that metabolic substances reach the avascular epiphyseal disc by diffusion from the epiphyseal vascular network. The metaphyseal vascular plexus, especially, is involved in the breakdown of degenerated cartilaginous cells and in osteogenesis.

The growth-speed of the proximal epiphyseal disc in the tibia of the rabbit has been measured. This speed amounts to 0.20 - 0.25 mm daily in the first half of the growing-period. On the basis of this result the lifetime of the chondrocytes in the proximal epiphyseal disc of the tibia was calculated at 150 hours.

At the end of chapter II results of resection and transplantation of the epiphyseal disc have been discussed. No regeneration of the epiphyseal disc occurs after resection, unless the animals are very young. After transplantation under favourable circumstances the powerful growth-potency of the epiphyseal disc is not lost.

In chapter III a review has been given of the publications about the local influences upon the growth-speed of the epiphyseal disc. From clinical and experimental observations it could be concluded that all sorts of diseases leading to changes in the vascularisation close to the epiphyseal disc affect this speed.

From investigations of mechanical forces upon the growth of the epiphyseal disc it has become evident, that a force, exercised in a direction opposite to the direction of growth of the epiphyseal disc, can stop longitudinal growth. Traction parallel to the direction of growth of the epiphyseal disc causes different results. Their interpretation is difficult. From experimental data, it is evident, that forces perpendicular to the direction of epiphyseal growth may cause a varus-, valgus- or torsion-deformity.

In chapter IV a description of the present experiments has been given. The proximal epiphyseal disc in the tibia of rab-

bits was used. Proximal and distal of this epiphyseal disc Kirschner-wires were placed in the tibia. They were connected by a metal spring. This allowed examination of the growth-pressure in grams. With the same device it was possible to measure the longitudinal growth of the epiphyseal disc up to an exactness of 0.1 mm. Measuring was done each other day. In this way the moment could be determined at which the pressure of the spring stopped epiphyseal growth. It appeared that this happened at a pressure equalling 1.3 - 2 times the body-weight of the animal.

The surface of the proximal epiphyseal disc in the tibia of a number of rabbits has been exactly determined. On the basis of this datum the growth-pressure was calculated at an average value of 14.2 gr to every mm² of epiphyseal disc surface. At the same time it was possible to count the number of cartilage-cell columns to the mm² of epiphyseal disc. This number was 1000. Therefore, the growth-pressure exercised on each collumn and in the same time on each cartilage-cell was proved to be $\frac{14.2 \text{ gr}}{1000} = + 14 \text{ mgr}$.

The microscopical appearance of the epiphyseal disc having grown under high pressure was as follows. The height of the epiphyseal disc was decreased which was evidently caused by a decrease in number of the proliferating cells in the cell-columns. The characteristic regularity of the columns of the normal epiphyseal disc was also lost, the chondrocytes being disorderly arranged.

The question as to what kind of processes cause the growth-pressure of the epiphyseal disc is still unanswered. Osmosis in the cartilage-cells may play an important rôle in producing this pressure.

Under physiologic conditions the size of the forces acting on the epiphyseal disc varies a great deal. If the individual is at rest, these forces are smaller than the pressure of the growing epiphyseal disc; during maximal muscular contraction, however, they may surpass many times the growth-pressure of the epiphyseal disc.

The longitudinal growth of the vertebral bodies and that of the long bones happens in a similar way: In this connection, problems of growth of the vertebral column after posterior spondylodesis in youth have been discussed.

Furthermore, a description has been given of experiments by which the direction of the growing epiphyseal disc was changed under influence of mechanical forces. A change of direction of growth of the epiphyseal disc was caused by a pressure having nearly the same magnitude as the force that stopped epiphyseal growth. In some animals, an either dorsal - or ventralward bending of the direction of the growing epiphyseal disc over 90° was brought about. A change in growth-speed of the epiphyseal

disc, thus deviated in an abnormal direction, could not be demonstrated. In connection with these experiments a review is given of deviations of the abnormal sitting about. A change in growth-speed of the epiphyseal disc, thus deviated in an abnormal direction, could not be demonstrated. In connection with these experiments a review is given of deviations of the direction of growth, that may develop in children used to abnormal sitting- or sleeping-habits.

On the ground of the present experiments it is concluded in chapter V, that a force of such a size, that it does not stop epiphyseal growth, indeed slows it down. In this respect our findings are not in accordance with those of other investigators.

Apart from general influences such as nutrition and internal secretion, in each epiphyseal disc chondrogenesis is dependent on local factors, i. e. the vascularisation of the adjoining bone and the mechanical forces acting on it. In this respect, muscular force is of more consequence than gravitation. In connection with this problem knock-knees, occurring in infancy, are relevant. The author did conclude, that the valgus-stress of gravitation on knock-knees is compensated by mechanical muscular forces. The effect of the pelvic musculature and the gravitation upon the shaft-neckangle of the femur is an other similar problem. This has been likewise discussed.

The final conclusion has been drawn, that at a very early phase of its development the long bone has its own grown-pattern in which the ultimate form of the bone is already laid down. Under the influence of mechanical forces the details of the form of the bone are shaped. This happens, because the cartilaginous parts of the growing long bones, the epiphyseal discs and the joint-cartilages, being transformable, react to mechanical forces.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Einleitung über den Einfluss mechanischer Kräfte auf das Knochenwachstum wird in Kapitel II eine Übersicht von der Embryologie, der mikroskopischen Anatomie und der Physiologie der Knorpelfuge geboten. Es wird beschrieben, wie die Epiphysenfugen und die knorpeligen Gelenkoberflächen eines langen Röhrenknochens Reste des primären Knorpels sind, aus dem ein Röhrenknochen sich entwickelt. Dort, wo die Epiphyse und die Metaphyse an die Knorpelfuge grenzen, befindet sich ein sehr fein verzweigter Plexus von Blutgefässen. Bezüglich der Ergebnisse neuerdings erschienener Untersuchungen ist anzunehmen, dass in den avaskulären Knorpel der Epiphysenfuge Nährstoffe aus der Epiphyse hineindiffundieren. Der Gefässplexus in der Metaphyse soll sich vor allem an dem Abbruch degenerierter Knorpelzellen beteiligen.

Bei Kaninchen wurde täglich die Wachstumsgeschwindigkeit von der proximalen Knorpelfuge des Schienbeins gemessen. Sie beträgt in der ersten Hälfte der Wachstumsperiode 0.20 - 0.25 mm pro Tag. Die Lebenszeit der Chondrocyten in der proximalen Epiphysenfuge des Schienbeins konnte an Hand dieser Ergebnisse auf 150 Stunden berechnet werden.

Zum Schluss des zweiten Kapitels folgt eine Betrachtung über die Resultate der Experimente, bei denen die Knorpelfuge resektiert oder transplantiert wurde. Nach Resektion erfolgt im allgemeinen keine Regeneration der Knorpelfuge. Nur bei sehr jungen Tieren ist Regeneration möglich. Unter günstigen Bedingungen verliert die Knorpelfuge nach Transplantation die grosse Wachstumspotenz nicht.

Das dritte Kapittel gibt eine Literaturübersicht der örtlichen Einflüsse auf die Wachstumsgeschwindigkeit der Knorpelfuge. Aus klinischen Beobachtungen und Resultaten experimenteller Forschung kann erschlossen werden, dass Erkrankungen aller Art, welche eine Änderung der Vaskularisation in der Nähe von der Knorpelfuge herbeiführen, die Wachstumsgeschwindigkeit der Epiphysenfuge beeinflussen. Aus Veröffentlichungen über den Effekt mechanischer Kräfte auf das Knorpelfugewachstum geht hervor, dass ein Druck, der der Wachstumsrichtung der Epiphysenfuge entgegengesetzt ist, einen Stillstand des Längenwachstums zur Folge haben kann. Die Interpretation der Experimente, bei denen eine Zugkraft parallel zur Wachstumsrichtung auf die Knorpelfuge ausgeübt wurde, ist schwer.

Die Ergebnisse sind nicht alle gleich. Einige tierexperimentelle Arbeiten zeigen, dass Kräfte, die senkrecht auf die Wachstumsrichtung der Knorpelfuge ausgeübt werden, eine Varus-, Valgus- oder Torsionsdeformität zur Folge haben kann.

Kapitel IV ist dem experimentellen Teil der Arbeit gewidmet. Für die Untersuchung wurde die proximale Knorpelfuge des Kaninchenschienbeins verwendet. Im Schienbein wurden proximal und distal von dieser Knorpelfuge Kirschnerfäden hineingebohrt. Eine Metallfeder mit der die Wachstumskraft der Epiphysenfuge bestimmt werden konnte, wurde an diese Drähte befestigt. Dieses Verfahren ermöglichte zugleich, das Epiphysenugewachstum bis auf 0.1 mm genau zu messen. Diese Messungen wurden an jedem zweiten Tag vorgenommen. Aus den Messungen konnte erschlossen werden bei welchem Druck das Knorpelfugewachstum stagnierte. Dies war der Fall bei einem Druck, der 1.3 bis zu 2 Male grösser war als das Körpergewicht des Versuchstieres.

Bei einigen Kaninchen wurde die Oberfläche der proximalen Epiphysenfuge des Schienbeins genau bestimmt. Daraus konnte die Durchschnittskraft pro mm^2 Knorpelfuge berechnet werden auf 14.2 gr. Weiter was es möglich die Anzahl der Knorpelzellensäulen pro mm^2 Epiphysenfuge zu bestimmen. Sie betrug 1000. Die Wachstumskraft pro Säule und auch pro Knorpelzelle war also $\frac{14.2}{1000} = \pm 14$ mgr.

Die mikroskopische Untersuchung der komprimierten Knorpelfuge zeigte folgende Änderungen. Die Höhe der Knorpelfuge hatte sich verringert infolge einer Abnahme der Zahl der proliferierenden Zellen. Weiter war die charakteristische Regelmässigkeit des Säulenbaus der normalen Epiphysenfuge verschwunden.

Die Frage, welche Prozesse in der Knorpelfuge die Wachstumskraft bewirken, musste unbeantwortet bleiben. Es ist aber anzunehmen, dass sich durch Osmose in den Knorpelzellen dieser Druck entwickelt.

Die Grösse der einwirkenden Kräfte auf die Epiphysenfuge wechselt stark je nach den physiologischen Umständen. Bei Körperruhe sind diese Kräfte kleiner als die Wachstumskraft der Knorpelfuge; während maximaler Muskelkontraktion können sie aber viele Male die Wachstumskraft der Knorpelfuge übersteigern.

Das Längenwachstum eines Wirbelkörpers ist dem eines Röhrenknochens vergleichbar. In diesem Zusammenhang werden die Probleme, die während des Heranwachsens der Wirbelsäule nach einer operativen Versteifung im Kindesalter eintreten, besprochen.

Weiter sind Experimente beschrieben, bei denen die Wachs-

tumsrichtung der Epiphysenfuge sich unter dem Einfluss mechanischer Kräfte änderte. Es stellte sich heraus, dass der Druck bei dem eine Abänderung der Wachstumsrichtung auftrat, ungefähr der Kraft, die ein Aufhören des Wachstums veranlasste, gleich war. Bei einigen Versuchskaninchen konnte die Wachstumsrichtung der proximalen Epiphysenfuge des Schienbeins 90° ventral- oder dorsalwärts umgehoben werden. Eine Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit der Epiphysenfuge, die in abnormer Richtung wuchs, hat sich nicht gezeigt. Anlässlich dieser Experimente werden die Abnormitäten erörtert, die als Folge durch abnormer Sitz- oder Schlafgewohnheiten in den unteren Extremitäten entstehen können.

Auf Grund der oben erwähnten Resultate der angestellten Versuche wird in Kapitel V die Schlussfolgerung gezogen, dass ein Druck, der noch kein Wachstumsstillstand zur Folge hat, wohl eine Wachstumsverlangsamung verursachen kann. In dieser Hinsicht stehen unsere Beobachtungen nicht im Einklang mit denen anderer Untersucher.

Ausser von allgemeinen Einflüssen (Nahrungsaufnahme und interne Sekretion) ist die Chondrogenese in jeder Knorpelfuge von örtlichen Faktoren bedingt, nämlich der Durchblutung des angrenzenden Knochens und der Einwirkung mechanischer Kräfte. Dabei ist der Muskeldruck von grösserer Bedeutung als die Schwerkraft. Ein hiermit zusammenhängendes Problem sind die X-Beine während des Kindesalters. Der Verfasser gelangt zu dem Ergebnis, dass der valgisierende Effekt der Schwerkraft bei einem Genu valgum ausgeglichen wird durch mechanische Muskeleinwirkung. Weiterhin wird ein derartiges Problem, nämlich die Beeinflussung des Schaft-Halswinkels des Oberschenkels durch die Beckenmuskulatur und die Schwerkraft, dargelegt.

Die Schlussfolgerung lautet, dass ein Röhrenknochen in einer sehr frühen Entwicklungsperiode ein ganz spezifisches, eignes Wachstumsmuster besitzt, in dem die endgültige Form des Knochens in der Hauptsache schon festgelegt ist. Unter dem Einfluss mechanischer Kräfte prägen sich die Einzelheiten in der Knochenform aus. Dies wird ermöglicht, weil die knorpeligen Teile der wachsenden Röhrenknochen, die Epiphysenfugen und der Gelenkknorpel unter Einfluss mechanischer Kräfte modelliert werden können.

LITERATUUR

- ACHESON, R.M. (1959) Effects of starvation, septicaemia and chronic illness on the growth cartilage plate and metaphysis of the immature rat.
J. Anat. 93, 123-130.
- AMATO, V.P. and BOMBELLI, R. (1959) Early skeletal and vascular changes in rats fed on sweet pea (*Lathyrus odoratus*) seeds.
J. Bone Joint Surg. 41 B, 600-610.
- AMPRINO, R. (1959) Dynamische aspecten van de biologie van het beenderstelsel.
Ciba Symposium, 7, 163-170.
- APPLETON, A.B. (1934) Postural deformities and bone growth.
The Lancet 226, 451-454.
- ARIES, L.J. (1941) Experimental analysis of the growth pattern on rates of appositional and longitudinal growth in the rat femur.
Surg. Gyn. Obst. 72, 679-689.
- ARKIN, A.M. and KATZ, J.F. (1956) The effects of pressure on epiphyseal growth.
J. Bone Joint Surg. 38 A, 1056-1076.
- BAKER, J.R. (1960) Cytological technique, 4th edit.
London: Methuen & Co. Ltd.
- BARDELEBEN, K. von (1914) Skelet (ausser Kopf), Gelenke, Muskeln und Kinetik.
Ergebn. Anat. Entw. gesch. 22, 156-355.
- BARR, J.S., STINCHFIELD, A.J. and REIDY, J.A. (1950) Sympathetic ganglionectomy and limb length in poliomyelitis.
J. Bone Joint Surg. 32 A, 793-802.
- BÉLANGER, L.F. (1959) Observations on the manifestations of osteolathyrism in the chick.
J. Bone Joint Surg. 41 B, 581-589.
- BENNINGHOFF, A. (1939) Lehrbuch der Anatomie des Menschen.
Lehmanns Verlag München-Berlin.
- BERGMANN, E. (1931) Über das Längernwachstum der Knochen.
Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 223, 149-194.
- BICK, E.M. and COPEL, J.W. (1950) Longitudinal growth of the human vertebra.
J. Bone and Joint Surg. 32 A, 803-814.
- BISGARD, J.D. and BISGARD, M.E. (1935) Longitudinal growth of long bones.
Arch. Surg. 31, 568-578.
- BISGARD, J.D. (1936) Longitudinal overgrowth of long bones with special reference to fractures.
Surg. Gyn. Obst. 62, 823-825.
- BISGARD, J.D. and MARTENSON, L. (1937) Fractures in children.
Surg. Gyn. Obst. 65, 464-474.
- BLOUNT, W.P., SCHAEFER, A.A. and FOX, G.W. (1944) Fractures of the femur in children.
South. Med. J. 37, 481-493.

- BLOUNT, W. P. and CLARKE, G. R. (1949) Control of bone growth by epiphyseal stapling. *J. Bone Joint Surg.* 31 A, 464-478.
- BLOUNT, W. P. and ZEIER, F. (1952) Control of bone length. *J. Am. Med. Ass.*, 148, 451-457.
- BLOUNT, W. P. (1954) Discussie naar aanleiding van artikel van BROCKWAY c. s. *J. Bone Joint Surg.* 36 A, 1069-1070.
- BOEREMA, I. (1941) Über das Knochenwachstum. *Acta Neerl. Morfol.* IV, 365-377.
- BOEREMA, I. (1941) Over de plasticiteit van beenweefsel. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 85, 32-37.
- BRANDES, M. (1929) aangehaald door HOHMANN, H. G. (1957).
- BRASHEAR, H. R. (1960) Epiphyseal fractures, a microscopic study of the healing process in rats. *J. Bone Joint Surg.* 41 A, 1055-1064.
- BRODIN, H. (1955) Longitudinal bone growth, the nutrition of the epiphyseal cartilages and the local blood supply. *Acta Orthop. Scand. suppl.* No. XX.
- BROOKES, M. (1957) Femoral growth after occlusion of the principal nutrient canal in day-old rabbits. *J. Bone Joint Surg.* 39 B, 563-571.
- BROOKES, M. and HARRISON, R. G. (1957) The vascularisation of the rabbit femur and tibiofibula. *J. Anat.* 91, 61-72.
- CAMPBELL, W. C. (1956) *Campbell's Operative Orthopaedics.* vol. I St. Louis, the C. V. Mosby Company.
- CAMPBELL, C. J., GRISOLIA, A. and ZANCONATO, G. (1959) The effects produced in the cartilaginous epiphyseal plate of immature dogs by experimental surgical traumata. *J. Bone Joint Surg.* 41 A, 1221-1240.
- CARPENTER, E. B. (1956) A critical evaluation of a method of epiphyseal stimulation. *J. Bone Joint Surg.* 38 A, 1089-1095.
- CHAPCHAL, G. en ZELDENRUST, J. (1946) Proefnemingen ter bevordering van de lengte-groei van lange pijpbeenderen door prikkeling der groeischijven. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 90, 249-253.
- CHAPCHAL, G. and ZELDENRUST, J. (1948) Experimental research for promoting longitudinal growth of lower extremities by irritation of growth region of femur and tibia. *Acta Orth. Scand.* 17, 371-396.
- CHARNLEY, J. (1960) The lubrication of animal joints in relation to surgical reconstruction by arthroplasty. *Ann. Rheum. Dis.* 19, 10-19.
- CLEVELAND, M., BOSWORTH, D. M. and FIELDING, J. W. (1957) Fusion of the spine for tuberculosis in children. A long range follow-up study. *J. Bone Joint Surg.* 39 A, 701-702.
- CRAFTS, A. S., CURRIER, H. B. and STOCKING, C. R. (1949) *Water in physiology of plants.* Waltham, Mass., U.S.A.

- DALE, G.G. and HARRIS, W. R. (1958) Prognosis of epiphyseal separation. An experimental study.
J. Bone Joint Surg. 40 B, 116-122.
- DOBSON, J. (1948) Pioneers of osteogeny, John Hunter 1728-1793.
J. Bone Joint Surg. 30 B, 361-364.
- DOBSON, J. (1948) Pioneers of osteogeny, Robert Nisbett.
J. Bone Joint Surg. 30 B, 551-555.
- DODDS, G. S. (1930) Row formation and other types of arrangement of cartilage cells in endochondral ossification.
Anat. Rec. 46, 385-400.
- DOERR, G.M. and JANES, J.M. (1959) Effect of arteriovenous fistula and ligation of proximal vein on the growth of bone.
Proc. of the Staff Meetings of the Mayo Clinic 34, 555-560.
- DOSKOCIL, M. en HERT, J. (1960) Modification of the length growth of tibia after the peripheral nerve interruption in the rabbit, studied by means of regular X-ray controls.
CSL Morfol. 8, 24-31 Exc. Med. I Anat. 14, no. 39-20.
- DUBREUIL, G. (1913) aangehaald door Sissons 1953.
- EEG LARSEN, N. (1956) An experimental study on growth and glycolysis in the epiphyseal cartilage of rats.
Acta physiol. Scand. 38, suppl. 128.
- EGGINK, F. A. (1953) Drie patienten met aangeboren vaatafwijkingen.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 97, 671-676.
- ENDERLEN (1899) Zur Reimplantation des resecurten Intermediärknorpels beim Kaninchen.
Zeitschr. f. Chir. 51, 574-598.
- EVANS, F. G. (1957) Stress and strain in bones.
C. C. Thomas Publisher U. S. A.
- FELL, H. B. (1925) The histogenesis of cartilage and bone in the long bones of the embryonic fowl.
J. Morph. 40, 417-451.
- FELTS, W. J. L. (1959) Transplantation studies of factors in skeletal organogenesis. I. The subcutaneously implanted immature long bone of the rat and mouse.
Amer. J. of Phys. Anthropol. 17, 201-213.
- FERGUSON, A. B. (1933) Surgical stimulation of bone growth by a new procedure.
J. Amer. Med. Ass. 100, 26-27.
- FICK, R. (1910) Handbuch der Gelenke. II Teil: Allgemeine Mechanik. Verlag von Gustav Fischer, Jena.
- FICK, R. (1911) Handbuch der Gelenke. III Teil: Spezielle Mechanik. Verlag von Gustav Fischer, Jena.
- FICK, R. (1921) Über die Entstehung der Gelenkformen.
Abhandlungen der preussischen Akademie der Wissenschaften Jhrg. 1921.
- FORD, L. T. and KEY, J. A. (1956) A study of experimental trauma to the distal femoral epiphysis in rabbits.
J. Bone Joint Surg. 38 A, 84-92.

- FORD, L. T. and CANALES, G. M. (1960) A study of experimental trauma and attempts to stimulate growth of the lower femoral epiphyses in rabbits. III.
J. Bone Joint Surg. 42 A, 439-446.
- FORSTER, J. H. and KIRTHLEY, J. A. (1959) Unilateral lower extremity hypertrophy.
Surg. Gyn. Obst. 108, 35-42.
- FRANTZ, C. H. (1950) Extreme retardation of epiphyseal growth from Roentgen irradiation.
Radiology 55, 720-724.
- FRIEDENBERG, Z. B. (1957) Reactions of the epiphyses to partial surgical resection.
J. Bone Joint Surg. 39 A, 332-340.
- GELBKE, H. (1951) The influence of pressure and tension on growing bone in experiments with animals.
J. Bone Joint Surg. 33 A, 947-954.
- GOFF, C. W. (1960) Surgical treatment of unequal extremities.
C. C. Thomas Publisher Springfield.
- GREEN, W. T. and ANDERSON, M. (1947) Experiences with epiphyseal arrest in correcting discrepancies in length of the lower extremities in infantile paralyses. A method of predicting the effect.
J. Bone Joint Surg. 29 A, 659-675.
- GREEN, W. T. and ANDERSON, M. (1957) Epiphyseal arrest for the correction of discrepancies in length of the lower extremities.
J. Bone Joint Surg. 39 A, 853-872.
- HAAS, S. L. (1931) Transplantation of the epiphyseal cartilage plate.
Surg. Gyn. Obst. 52, 958-963.
- HAAS, S. L. (1945) Retardation of bone growth by a wire loop.
J. Bone Joint Surg. 27, 15-36.
- HAAS, S. L. (1948) Mechanical retardation of bone growth.
J. Bone Joint Surg. 30 A, 506-512.
- HALES, S. (1727) aangehaald door LACROIX 1949.
- HALLOCK, H., FRANCIS, K. C. and JONES, J. B. (1957) Spine fusion in young children.
J. Bone Joint Surg. 39 A, 481-491.
- HAMEL, H. L. du (1742) aangehaald door CAMPBELL c.s. 1959.
- HARRIS, H. A. (1926) The growth of the long bones in childhood with special reference to certain bony striations of the metaphysis and the rôle of the vitamins.
Arch. of Int. Med. 38, 785-806.
- HARRIS, H. A. (1929) The vascular supply of bone with special reference to epiphyseal cartilage.
J. Anat. 64, 3-4.
- HARRIS, H. A. (1933) Bone-growth in health and disease.
Oxford University Press, London: Humphrey Milford.
- HARRIS, R. I. (1930) The effect of lumbar sympathectomy on the growth of legs shortened from anterior poliomyelitis.
J. Bone Joint Surg. 12, 859-866.
- HASSALL (1849) aangehaald door HARRIS, H. A. 1933.

- HELPERICH, H. (1899) Versuche über die Transplantation des Intermediärknorpels wachsender Röhrenknochen.
Zeitschr. Chir. 51, 564-573.
- HELLER, E. (1918) Versuche über die Transplantation der Knorpelfuge.
Arch. f. Klin. Chir. 109, 1-62.
- HELLSTADIUS, A. (1947) An investigation by experiments on animals of the rôle played by the epiphyseal cartilage in longitudinal growth.
Act. Chir. Scand. 95, 156-166.
- HERT, J. (1959) Das Längenwachstum der Röhrenknochen beim Menschen.
Anat. Anz. 107, 399-413.
- HOHMANN, H.G. (1957) Über die coxa valga, eine Zusammenfassung von Ätiologie, Symptomatologie und Therapie.
Arch. Orth. Unf. Chir. 49, 341-354.
- HOOKE R. (1660) Winkler Prins' Geïllustreerde Encyclopaedie, 1918.
Elsevier, Amsterdam.
- HUETER, C. (1862) Anatomische Studien an den Extremitätengelenken Neugeborener und Erwachsener,
Virchows Archiv 25, 572-599.
- HULTH, A. and WESTERBORN, O. (1959) The effect of crude papain on the epiphyseal cartilage of laboratory animals.
J. Bone Joint Surg. 41 B, 836-847.
- HULTH, A. and WESTERBORN, O. (1959) Influence of some plant enzymes on epiphyseal cartilage, Acta Orthop. Scand. 29, 1-9.
- HULTH, A. and WESTERBORN, O. (1960) Early changes of the growth zone in rabbit following roentgen-irradiation.
Act. Orth. Scand. 30, 155-168.
- HUNTER, J. (1728-1793) aangehaald door DOBSON, 1948.
- HUNTER, W. (1743) aangehaald door HARRIS, H. A. 1933.
- HUTCHINSON, W. J. and BURDEAUX, B. S. (1954) The influence of stasis on bone growth.
Surg. Gyn. Obst. 99, 413-420.
- JANES, J. M. and MUSGROVE, J. E. (1950) Effect of arteriovenous fistula on growth of bone.
Surg. Clin. N. America 30, 1191-1200.
- JANES, J. M. and ELKINS, E. C. (1952) The effect of a surgically induced arteriovenous fistula on bone growth. Report of a case.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 27, 335-337.
- JANES, J. M. and JENNINGS, W. R. (1961) Effect of induced arteriovenous fistula on leg length: 10 year observation.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 36, 1-11.
- JANSEN, M. (1918) Over beenvorming, haar verhouding tot trek en druk.
Academisch Proefschrift, Leiden.
- JOHNSON, J. T. H. and SOUTHWICK, W. O. (1960) Growth following transepiphyseal bone-grafts.
J. Bone Joint Surg. 42 A, 1381-1395.
- KAISER, G. (1958) Die angeborene Hüftluxation.
Gustav Fischer Verlag, Jena.

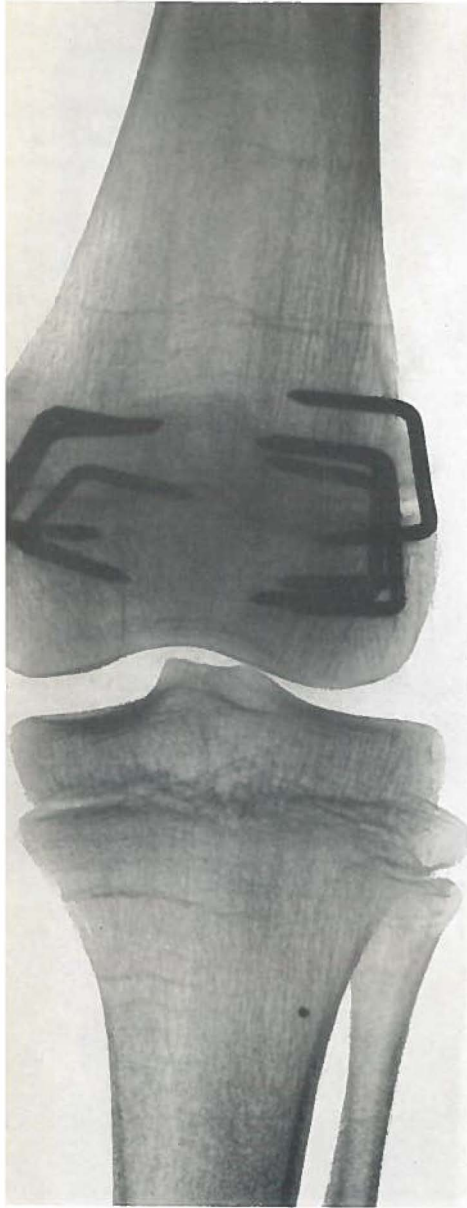
- KELLY, P.J., JANES, J.M. and Peterson, L.F.A. (1959) The effect of arteriovenous fistulae on the vascular pattern of the femora of immature dogs.
J.Bone Joint Surg. 41 A, 1101-1108.
- KEMBER, N.F. (1960) Cell division in endochondral ossification.
J.Bone Joint Surg. 42 B, 824-839.
- KESTLER, O.C. (1947) Premature cessation of epiphyseal growth.
J.Bone Joint Surg. 29, 788-797.
- KITE, J.H. (1954) Torsion in the lower extremities in small children.
J.Bone Joint Surg. 36 A, 511-520.
- KISHIHAWA (1936) aangehaald door SERVELLE.
- KLAPP, R. und RÜCKERT, W. (1944) Die Drahtextension in der Friedens- und Kriegschirurgie.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- KLIPPEL, M. et TRÉNAUNAY, P. (1900) Du Naevus variqueux osteo-hypertrophique.
Arch. gen. Med. 185, 641-672.
- KNIGHT, R.A. (1954) Developmental deformities of the lower extremities.
J.Bone Joint Surg. 36 A, 521-527.
- KOCH, J.C. (1917) The law of bone architecture.
Amer. J. Anat. 21, 177-298.
- KONINGSBERGER, V.J. en REINDERS, E. (1947) Leerboek der algemene plantkunde.
Scheltema en Holkema's Uitgeversmaatschappij, Amsterdam.
- LACROIX, P. (1947) Organizers of the growth of bone.
J.Bone Joint Surg. 29, 292-296.
- LACROIX, P. (1949) L'organisation des Os.
Editions Desoer, Liège.
- LANDING, H.A. (1922/1923) Beiträge zur Altersanatomie des Kaninchenskeletts.
Läkare förenings Föreläsningar Ny följd, Bd. XXVIII, H. 3-4, Upsala
- LANGENBECK, B. von (1869) Ueber krankhaftes Längenwachstum der Röhrenknochen und seine Verwerthung für die chirurgische Praxis.
Berliner Klin. W. schrift 6, 265-270.
- LANZ, T. von und WACHSMUTH, W. (1938) Praktische Anatomie, deel IV, Bein und Statik.
Julius Springer, Berlin.
- LAURENT, L.E. (1959) Growth disturbances of the proximal and of the femur in the light of animal experiments.
Act. Orthop. Scand. 28, 225-261.
- MAU, H. (1957) Wachstumsfaktoren und -reaktionen des gesunden und kranken kindlichen Hüftgelenks.
Arch. Orthop. Unf. Chir. 49, 427-452.
- MCCARROLL, H.R. and HEATH, R.D. (1947) Tuberculosis in the hip in children.
J.Bone Joint Surg. 29, 889-906.
- MOL, W. (1954) Over groei en aanpassing.
Openbare les.
J.B. Wolters, Groningen, Djakarta.

- MOL, W. en MOLENAAR, B.B. (1956) Coxa magna.
Arch. Chir. Neerland. 8, 242-250.
- MOL v. OTTERLOO, J. de (1943) Bijdrage tot de kennis van de heupgewrichtstuberculose in het bijzonder op de kinderleeftijd.
Acad. Proefschrift, Groningen.
- MOLENAAR, I. (1957) Ontkalking van harde weefsels.
Academisch Proefschrift, Utrecht.
- MORGAN, J. D. (1959) Blood supply of the growing rabbits tibia.
J. Bone Joint Surg. 41 B, 185-203.
- MORLEY, M. (1956) Knock knee in children.
J. Bone Joint Surg. 38 B, 772.
- MÜLLER, W. (1939) Über den Wachstumsdruck beim Knochenlängenwachstum als Ursache von Luxation der Gelenke.
Deutsch. Med. W. schr. 65, I, 590-593.
- NAGURA, S. (1958) Zur Ätiology der coxa valga congenita bzw. coxa valga luxans.
Zentralbl. Chir. 83, 323-331.
- NES, C. P. van (1938) Over de behandeling van de belangrijke verkorting van één der onderste ledematen.
Academisch Proefschrift, Leiden.
- NES, C. P. van (1957) Epiphysiodesis.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 101, 1469-1470.
- NISBETT, R. (1736) aangehaald door DOBSON 1948.
- NUNNEMACHER, R. F. (1939) Experimental studies on the cartilage plates in the longbones of the rat.
Amer. J. of Anat. 65, 253-289.
- OLLIER, L. (1867) Traité expérimental et clinique de la régénération des os.
Masson, Paris.
- PAUWELS, F. (1960) Eine neue Theorie über den Einfluss mechanischer Reize auf die Differenzierung der Stützgewebe.
Z. f. Anat. u. Entw. gesch. 121, 478-515.
- PHEMISTER, D. B. (1933) Operative arrestment of longitudinal growth in the treatment of deformities.
J. Bone Joint Surg. 15, 1-15.
- PONSETI, I. V. and CLINTOCK, R. Mc. (1956) The pathology of slipping of the femoral epiphysis.
J. Bone Joint Surg. 38 A, 71-83.
- POULOT, R. (1960) Le radiocalcium dans l'étude des os.
Masson et Cie., Paris.
- RAMAMURTI, P. and TAYLOR, H. E. (1959) Skeletal lesions produced by semicarbazide and experimental analysis of the action of lathyrogenic compounds.
J. Bone Joint Surg. 41 B, 590-599.
- RANVIER (1873) aangehaald door LACROIX, P. 1949.
- RATLIFF, A. H. C. (1959) The short leg in poliomyelitis.
J. Bone Joint Surg. 41 B, 56-69.

- REGEN, E. M. and WILKINS, W. E. (1936) The effect of large dosis of X ray on the growth of young bone.
J. Bone Joint Surg. 18, 61-68.
- REIDY, J. A., LINGLEY, J. R., GALL, E. A. and BARR, J. S. (1947) The effect of röntgen-irradiation on epiphyseal growth.
J. Bone Joint Surg. 29, 853-873.
- RING, P. A. (1953) Epiphyseal excision and transplattation in the rabbit.
J. Anat. 87, 459.
- RING, P. A. (1955) Effect of partial or complete excision of epiphyseal cartilage of the rabbit.
J. of Anat. 89, 79-92.
- RING, P. A. (1957) Shortening and paralysis in poliomyelitis.
Lancet, 283, 980-983.
- RING, P. A. (1958) Experimental bone lengthening by epiphyseal distraction.
Brit. J. Surg. 46, 169-173.
- RING, P. A. (1961) The influence of the nervous system upon the growth of bones.
J. Bone Joint Surg. 43 B, 121-140.
- ROSS, D. (1948) Disturbance of longitudinal growth associated with prolonged disability of the lower extremity.
J. Bone Joint Surg. 30 A, 103-115.
- ROUX, W. (1885) Beiträge zur Morphologie der funktionellen Anpassung, Beschreibung und Erläuterung einer knöchernen Kniegelenkankylose.
W. Roux Gesammelte Abhandlungen Band I, W. Engelmann, Leipzig, 1895.
- SALTER, R. B. and FIELD, P. (1960) The effect of continuous compression on living articular cartilage.
J. Bone Joint Surg. 42 A, 31-49.
- SCOTT, B. L. and PEASE, D. C. (1956) Electronmicroscopy of the epiphyseal apparatus.
Anat. Rec. 126, 465-296.
- SELYE, H. (1934) On the mechanism controlling the growth in length of the long bones.
J. Anat. 68, 289-292.
- SERVELLE, M. (1945) La vénographie va-t-elle nous permettre de démembrer le syndrome de Klippel et Trénaunay et l'hémangiectasie hypertrophique de Parkes Weber?
Presse Médicale 26, 353-354.
- SIFFERT, R. S. (1956) The effect of staples and longitudinal wires on epiphyseal growth.
J. Bone Joint Surg. 38 A, 1077-1088.
- SILSSONS, H. A. (1953) Experimental determination of rate of longitudinal bone growth.
J. of Anat. 87, 228-236.
- SMITH, W. S. and CUNNINGHAM, J. B. (1957) The effect of alternating distracting forces on the epiphyseal plates of calves.
Clin. Orthop. No. 10, 125-130.
- SPALTEHOLZ, W. (1953) Handatlas und Lehrbuch der Anatomie des Menschen.
S. Hirzel Verlag, Zürich en Stuttgart.
- SPANGLER, D. (1941) The effect of X ray therapy for closure of the epiphyses.
Preliminary rapport. Radiology 37, 310-314.

- STRAUB, G.F. (1929) Anatomical survival, growth and physiological function of an epiphyseal bone transplant.
Surg.Gyn.Obst. 48, 687-690.
- STROBINO, L.J., FRENCH, G.O. and COLONNA, P.C. (1952) The effect of increasing tensions on the growth of epiphyseal bone.
Surg.Gyn.Obst. 95, 694-700.
- STUMP, C.W. (1925) The histogenesis of bone.
J.Anat. 59, 136-154.
- TANNER, J.M. (1960) Human growth.
Pergamon Press, Oxford, London.
- TILLING, G. (1958) The vascular anatomy of long bones.
Acta Radiologica, suppl. 161.
- TÖNDURY, G. (1958) Entwicklungsgeschichte und Fehlbildungen der Wirbelsäule.
Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- TRUETA, J. (1950) La influencia de la circulación en el crecimiento de los huesos.
Boletines trabajos Soc. Argent. Ortop. Traumatol. 15, 114-117.
- TRUETA, J. (1951) Stimulation of bone growth by redistribution of the intra-osseous circulation.
J.Bone Joint Surg. 33 B, 476.
- TRUETA, J. (1957) The normal vascular anatomy of the human femoral head, during growth.
J.Bone Joint Surg. 39 B, 358-394.
- TRUETA, J. (1959) The blood supply adjacent to the epiphyseal plate and its influence on growth.
J.Bone Joint Surg. 41 B, 206.
- TRUETA, J. and MORGAN, J. (1960) The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method.
J.Bone Joint Surg. 42 B, 97-109.
- TRUETA, J. and LITTLE, K. (1960) The vascular contribution to osteogenesis. II. Studies with the electron microscope.
J.Bone Joint Surg. 42 B, 367-376.
- TRUETA, J. and AMATO, V.P. (1960) The vascular contribution to osteogenesis. III. Changes in the growth cartilage caused by experimental induced ischaemia.
J.Bone Joint Surg. 42 B, 571-587.
- TUPMAN, G.S. (1960) Treatment of inequality of the lower limbs.
J.Bone Joint Surg. 42 B, 489-501.
- VINKEN, P.J. (1959) Acceleratieverschijnselen.
Geneesk.Bladen, 49ste reeks.
- WEINMANN, I.P. and SICHER, H. (1947) Bone and bones, fundamentals of bone biology.
St.Louis, The C. V. Mosby Cy.
- WEL, J.P.W.Th.van (1945) Bijdrage tot de kennis van de groei der beenderen en de rol daarbij door de encoche d'ossification van Ranvier gespeeld.
Academisch Proefschrift, Utrecht.
- WILSON, C.L. and PERCY, E.C. (1956) Experimental studies on epiphyseal stimulation.
J.Bone Joint Surg. 38 A, 1096-1104.

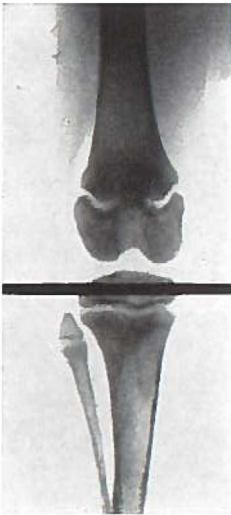
- WOLFF, J. (1868) Verhandlungen Ärztlicher Gesellschaften.
Berl. klin. W. schrift 5, 158-159.
- WOLFF, J. (1892) Das Gesetz der Transformation der Knochen.
Berlin, August Hirschwald.
- WOLFF, J. (1901) Über die Wechselbeziehungen zwischen der Form und Funktion der einzelnen Gebilde des Organismus.
Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig.
- WIJNEN, H.P. en GINNEKEN, P.J.J. van (1958) Two cases of substitution transplantation in growing bone.
Arch. Chir. Neerl. 10, 51-64.
- ZAAYER, T. (1871) De architectuur der beenderen.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 7, 113-131.



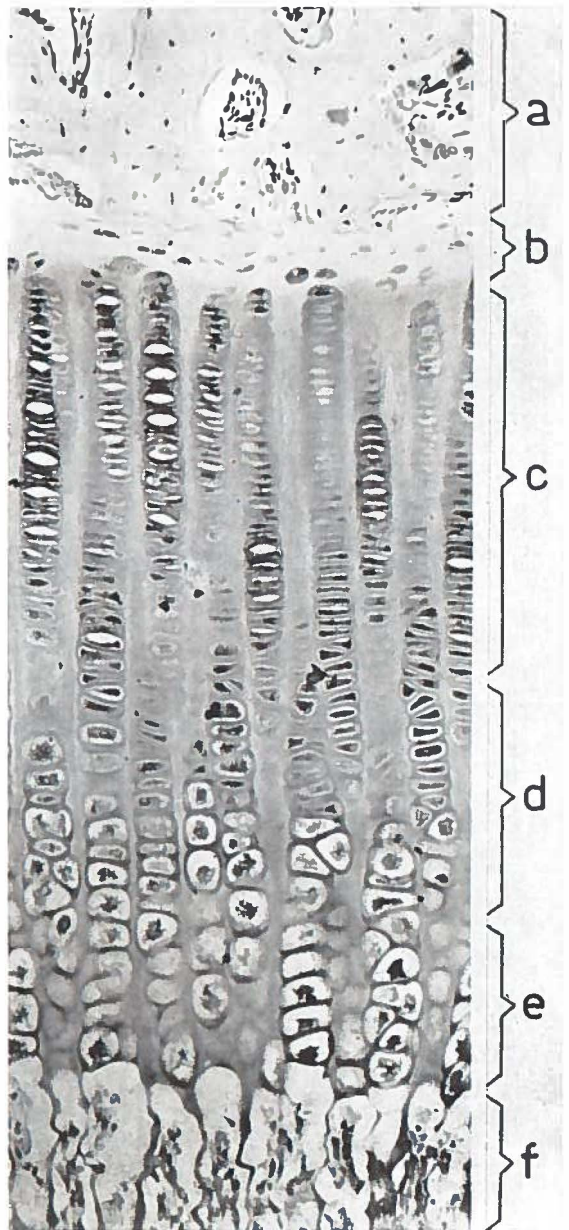
FIGUUR 1a: Röntgenfoto van de rechter knie van een 9-jarig kind na een epiphysiodese volgens de methode van de distale epiphysairschijf van het femur met 6 krammen om een verschil in beenlengte op te heffen (beenverkorting links door congenitale luxatio coxae).



FIGUUR 1b: Röntgenfoto van dezelfde knie als in fig. 1a op 13-jarige leeftijd. Alle krammen behalve één aan de laterale kant zijn door de druk van de groeiende epiphysairschijf gebroken. Hierdoor is een valgusdeformiteit van 13° in het distale deel van het femur ontstaan. In het proximale deel van de tibia is een varusstand van 10° opgetreden. In fig. 1a en 1b zijn de evenwijdig aan de epiphysairschijf lopende lijnen van vertraagde groei goed zichtbaar.



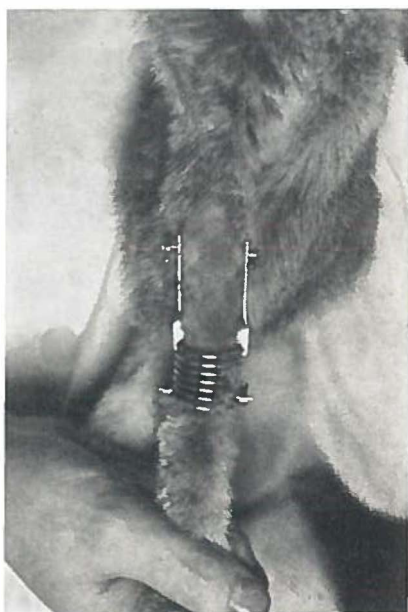
FIGUUR 2: Röntgenfoto in voor-achterwaartse richting van een achterpoot van een 6 weken oud konijn met een Kirschner-draad in de proximale epifyse van de tibia.



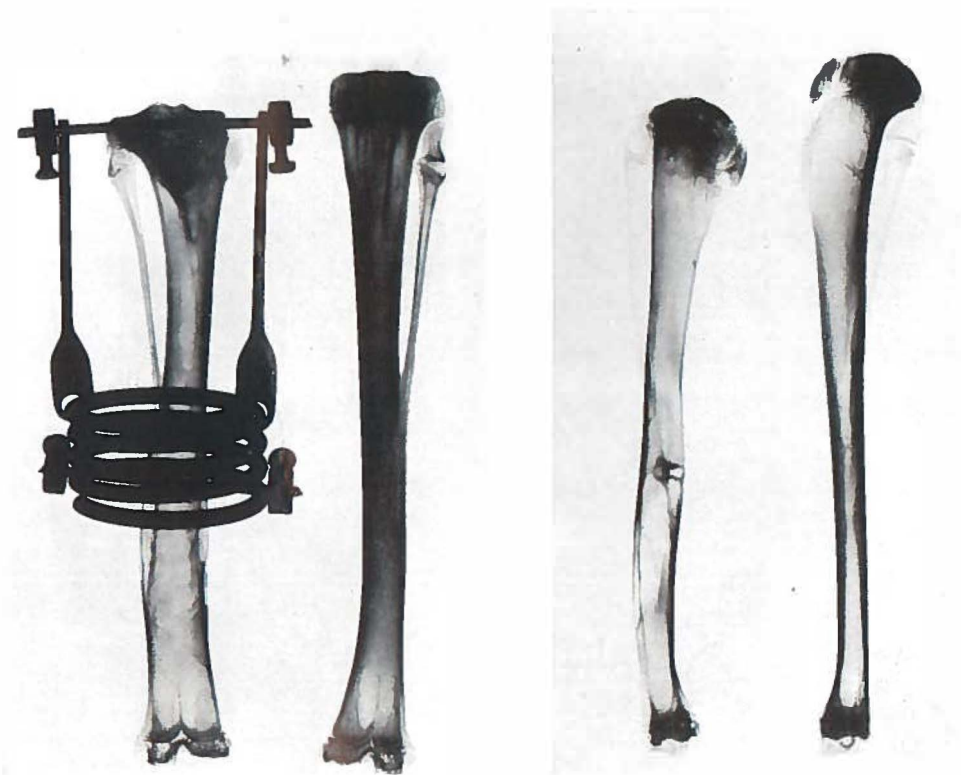
FIGUUR 3: Microscopisch beeld van de proximale epiphysair-schijf in de tibia van een 6 weken oud konijn. *a.* Vaatrijke plaat van compact beenweefsel. *b.* Zone van rustende cellen. *c.* Zone van prolifererende cellen. *d.* Zone van hypertrophische cellen. *e.* Zone van gedegeneerde cellen en *f.* Ossificatiezone.



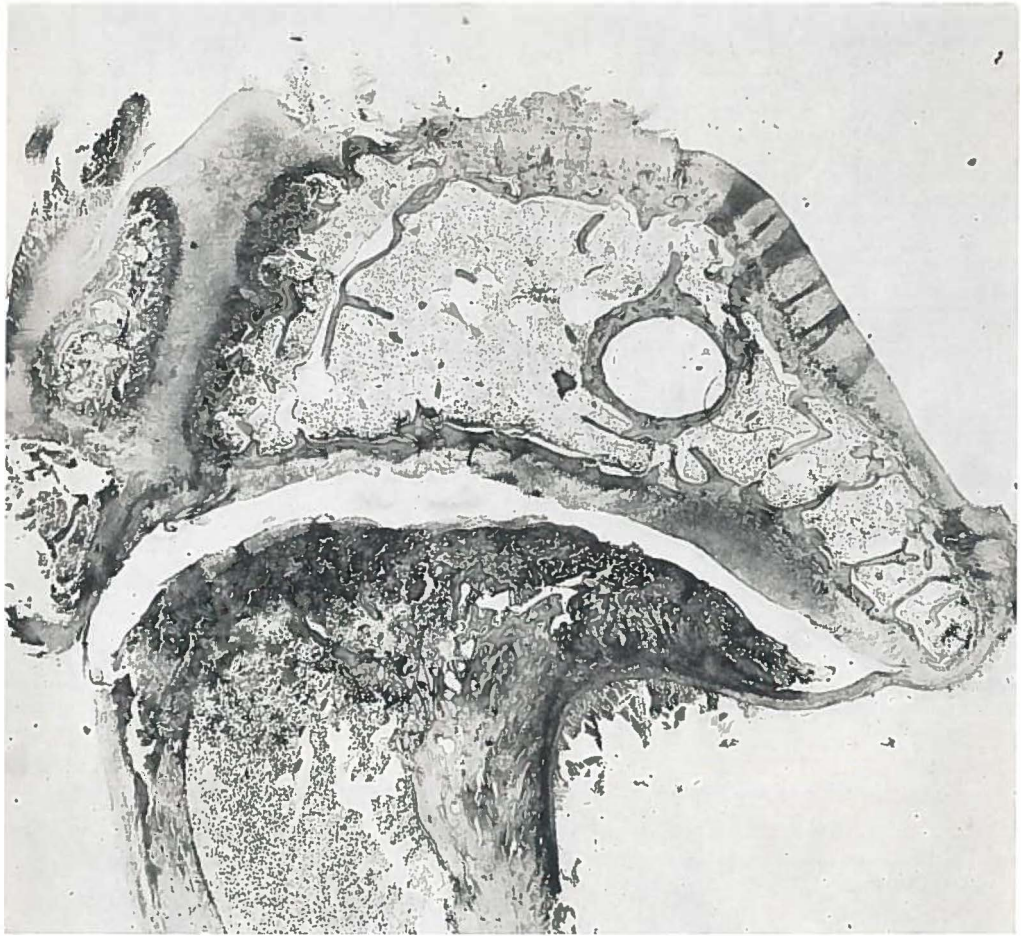
FIGUUR 4: Wijze van bevestiging van de veer en de metalen plaatjes aan de Kirschnerdraden.



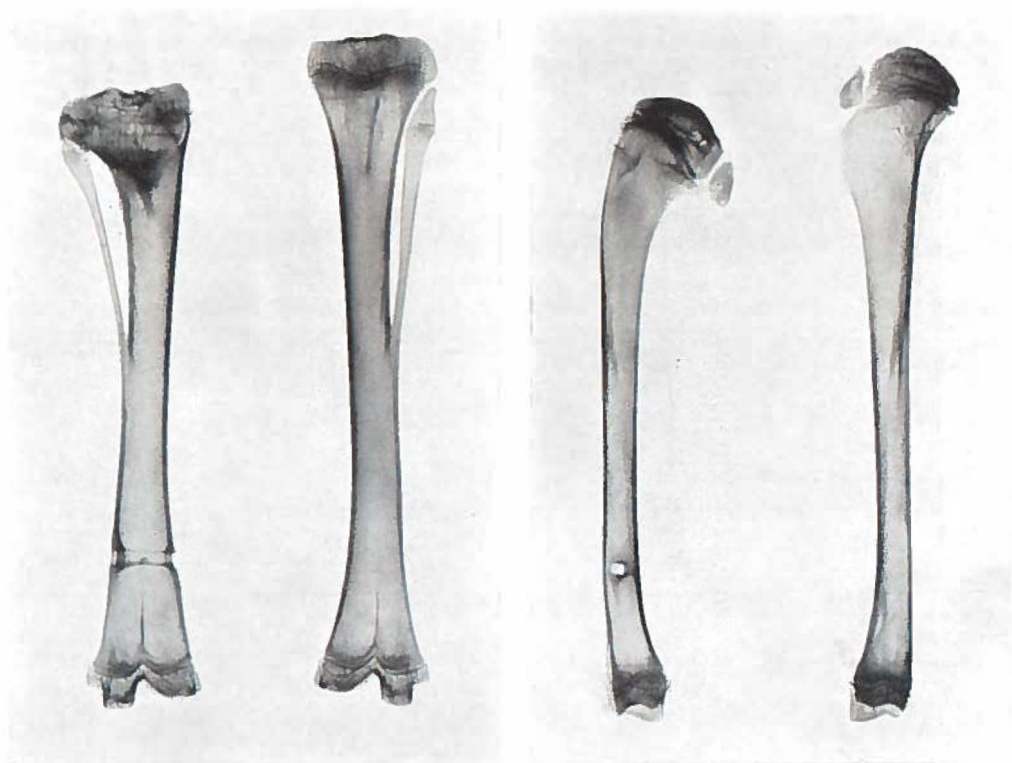
FIGUUR 4a: Achterpoot van een konijn met veer.



FIGUUR 5: Röntgenbeelden van de rechter en linker tibia van konijn 8. Op de voor-achterwaartse foto van de rechter tibia is de veer in situ gelaten en oefende op dat moment een druk 2985 gr uit. Het lichaamsgewicht van konijn 8 bedroeg aan het einde van de proef 1870 gr. Door de druk van de veer is de proximale Kirschnerdraad licht gebogen. Zie ook tekstfig. VI en fig. 10.



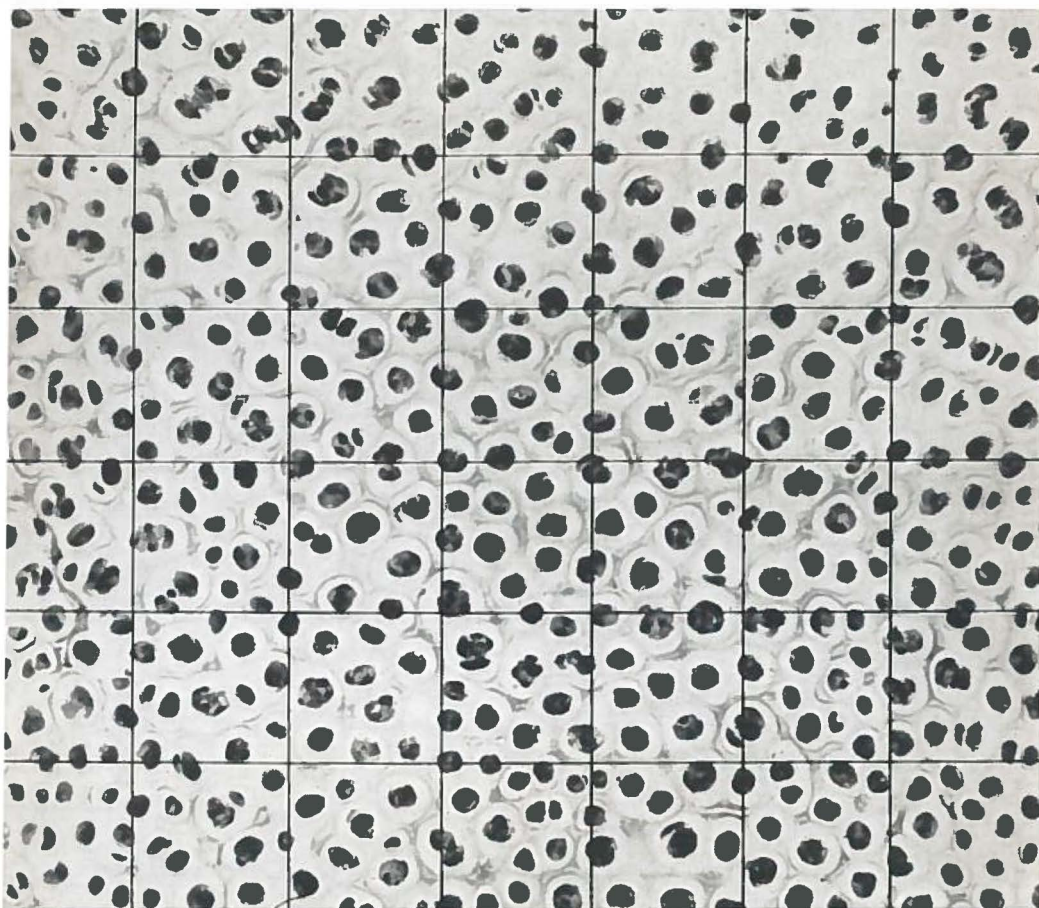
FIGUUR 6: Afbeelding van het proximale deel van de rechter tibia van konijn 5, waarin een epiphyseolysis is opgetreden. De epiphysairschijf is van de metaphyse losgescheurd. In de epiphyse is het boorkanaal van de proximale Kirschnerdraad met compact beenweefsel er omheen zichtbaar. De druk van de veer steeg in 14 dagen van 1890 gr tot 2565 gr. Aan het einde van de proef bedroeg het lichaamsgewicht van het proefdier 1310 gr. Vergroting 9 \times . Zie ook tekstfig. VIII.



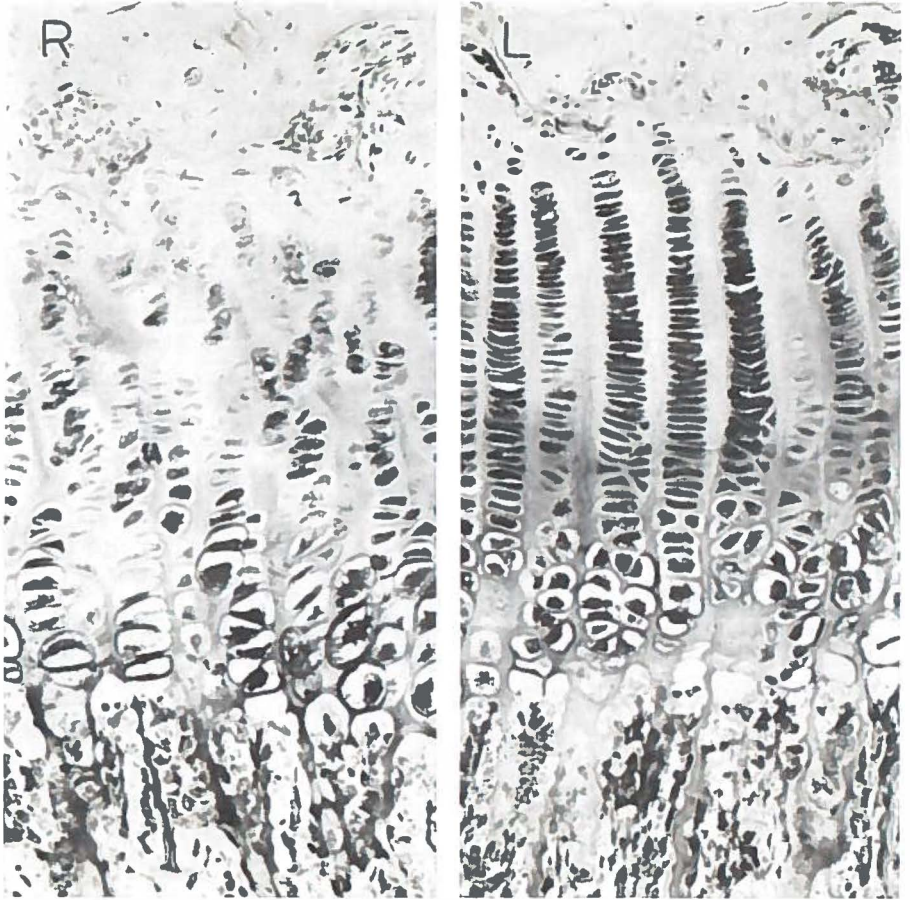
FIGUUR 7: Röntgenbeelden van de rechter en linker tibia van konijn 11. Rond het boorkanaal van de distale Kirschnerdraad in de rechter tibia is compact bot afgezet. Het proximale deel van de rechter tibia is door de druk van de veer naar ventraal gegroeid. Het vlak van de proximale epiphysairschijf in de tibia maakt met de lengteas van het bot rechts een hoek van ongeveer 30°, links een hoek van 90°. De druk van de veer steeg in 14 dagen van 1445 gr tot 2470 gr. Aan het einde van de proef bedroeg het lichaamsgewicht van het proefdier 1315 gr. Zie ook tekstfig. VII en fig. 13.



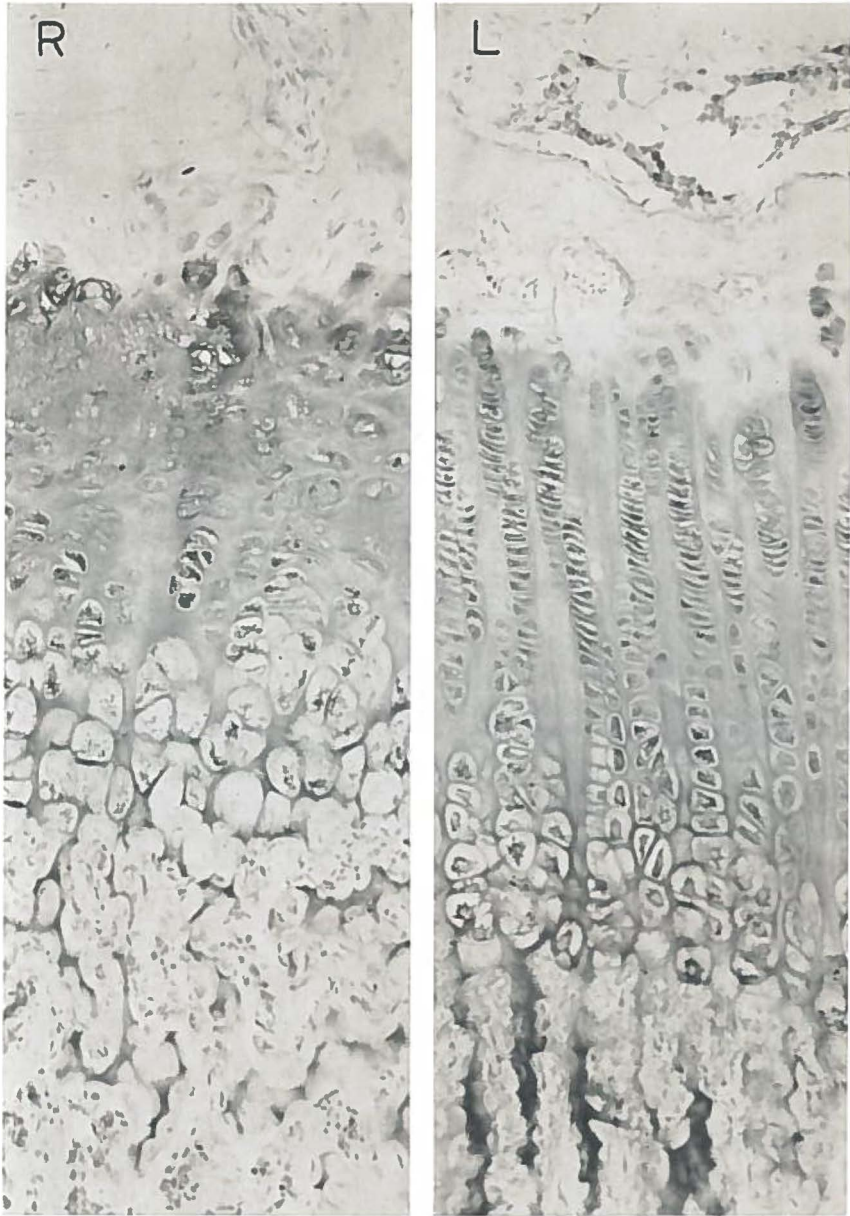
FIGUUR 8: Zijdelingse röntgenfoto van de rechter tibia van konijn 12. De proximale epiphyse is met de tuberositas tibiae naar dorsaal afgegliden. De druk van de veer steeg in 21 dagen van 670 gr tot 2300 gr. Het lichaamsgewicht bedroeg aan het einde van het experiment 1180 gr.



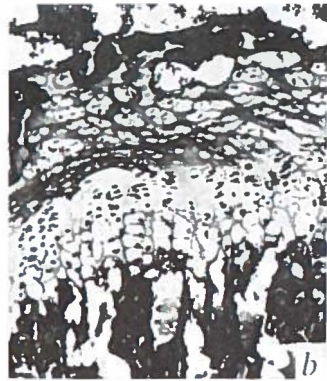
FIGUUR 9: Transversale coupe door de zone van prolifererende cellen in de proximale epiphysairschijf van een konijn van 6 weken. Op de afbeelding zijn horizontale en verticale lijnen getrokken op een onderlinge afstand van 0.1 mm (200 × vergroot). Per 0.01 mm² bevinden zich gemiddeld 10 kolommen; per mm² epiphysairschijf dus 1000 kolommen van kraakbeencellen. In de afbeelding zijn een aantal mitosen zichtbaar.



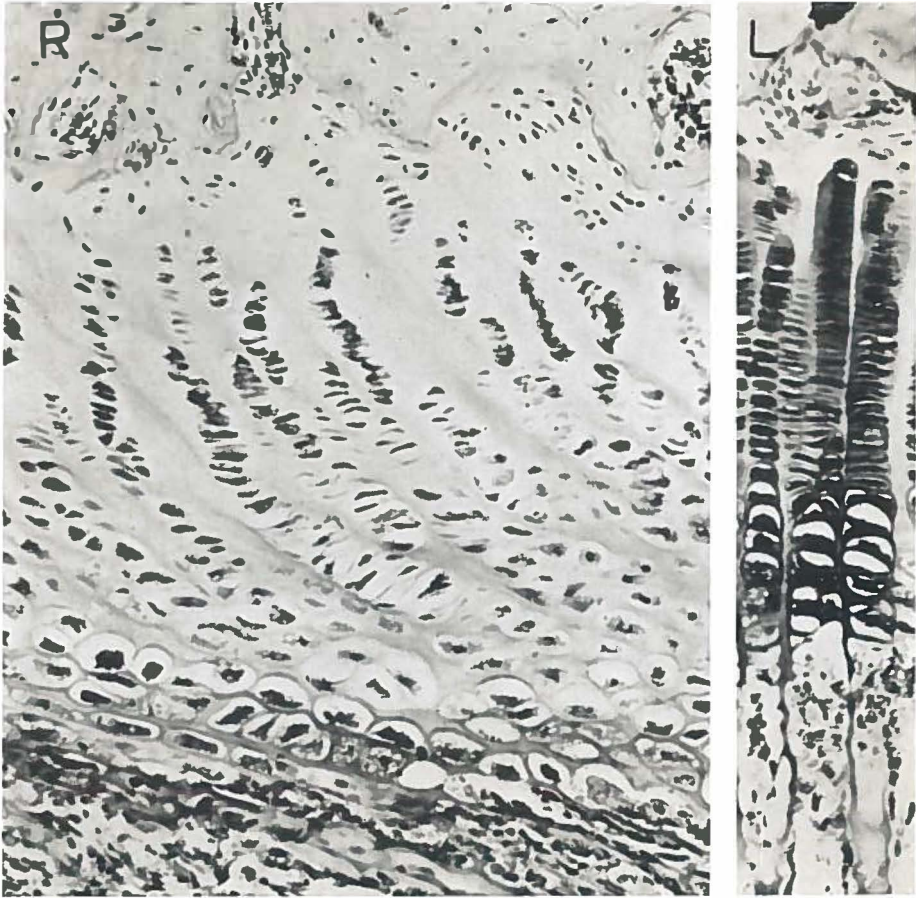
FIGUUR 10: Microscopische afbeeldingen van de proximale epiphysairschijven in de rechter en linker tibia van konijn 8. Sagittale coupes, 200 \times vergroot. De rechter groeischiif werd gecompriemd door een veer, waarvan de druk in 39 dagen steeg van 1510 gr tot 2985 gr. Het lichaamsgewicht van het konijn bedroeg aan het einde van het experiment 1870 gr. Zie ook tekstfig. VI en fig. 5.



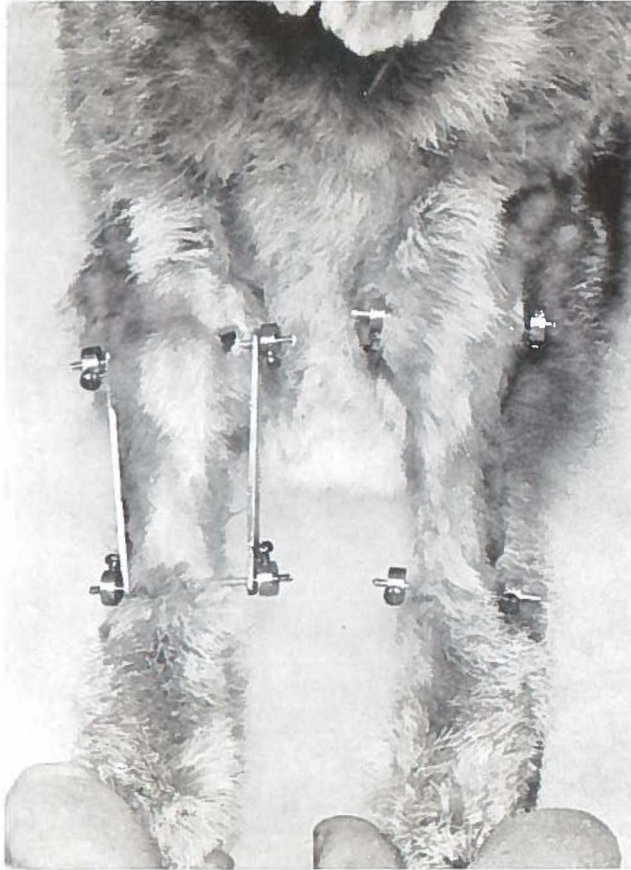
FIGUUR 11: Microscopische afbeeldingen van de proximale epiphysairschijven in de rechter en linker tibia van konijn 6. Sagittale coupes, 200 × vergroot. De rechter groeischiif werd gecompriemeerd door een veer, waarvan de druk in 41 dagen steeg van 1510 gr tot 2985 gr. Het lichaamsgewicht van het konijn bedroeg aan het einde van het experiment 1870 gr.



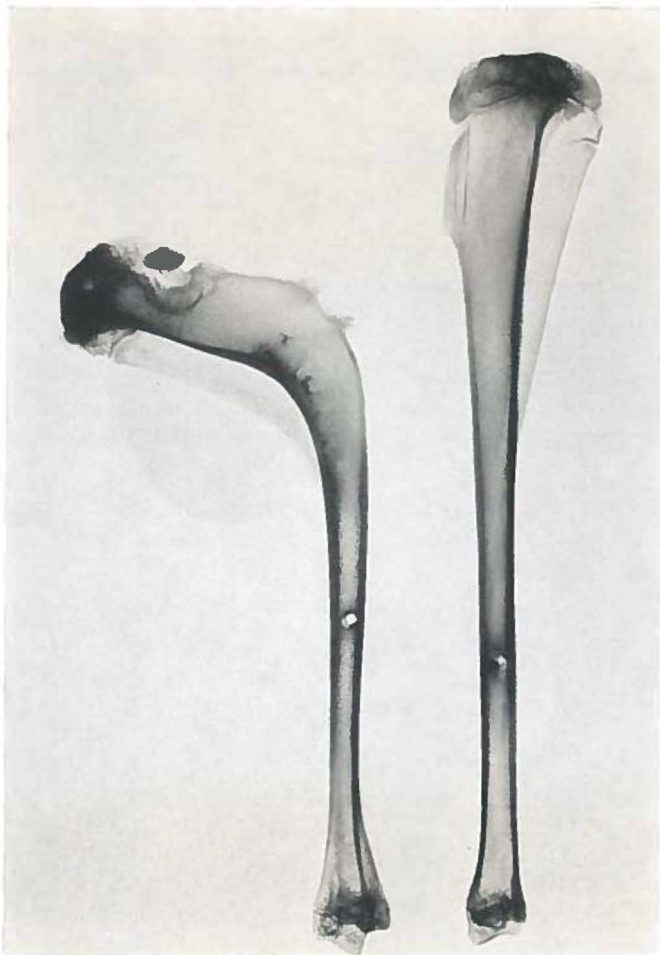
FIGUUR 12: Microscopische afbeeldingen van de epiphysairschijven van twee jonge ratten. *a.* Epiphysairschijf van een rat in goede voedingstoestand, *b.* epiphysairschijf van een rat met een chronische ziekte (otitis media). De hoogte van de epiphysairschijf is afgenomen en de kolommenstructuur is onregelmatig. (Overgenomen uit Acheson).



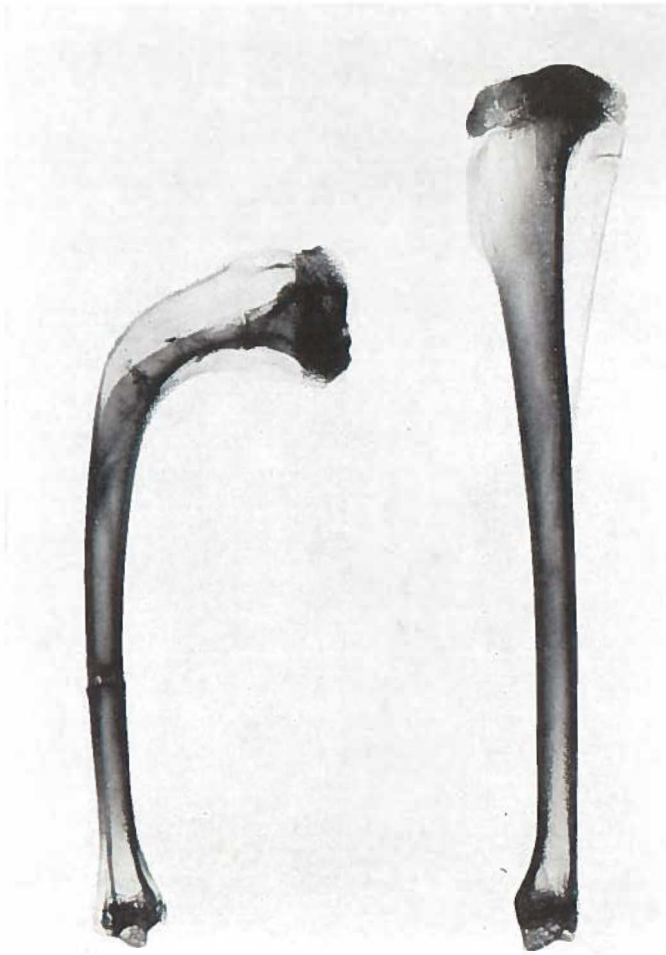
FIGUUR 13: Microscopische afbeeldingen van de proximale epiphysairschijven in de rechter en linker tibia van konijn 11. Sagittale coupes, 200 × vergroot. De rechter groeischijf werd gecompriëerd door een veer, waarvan de druk in 14 dagen steeg van 1445 gr tot 2470 gr. Het lichaamsgewicht van het dier bedroeg aan het einde van het experiment 1180 gr. Door de druk van de veer is de groeirichting van de epiphysairschijf veranderd. Zie ook tekstfig. VII en fig. 7.



FIGUUR 14: Achterpoten van konijn 24, waarin Kirschnerdraden zijn geboord. De beide draden in de rechter tibia zijn door twee metalen plaatjes met elkaar verbonden. Zie ook tekstfig. X en fig. 15.



FIGUUR 15: Zijdelingse röntgenfoto van de rechter en linker tibia van konijn 24, 4 maanden na het aanbrengen van Kirschnerdraden en plaatjes, zoals in fig. 14 is aangegeven. In de rechter tibia is een kromming naar ventraal opgetreden. Er is geen duidelijk lengteverschil tussen beide tibiae. De twee exostosen aan de ventrale zijde van de rechter tibia en de onregelmatige verdichtingen in de botstructuur ter hoogte van de knik zijn resten van geresorbeerd corticaal bot. Zie ook tekstfiguur X.



FIGUUR 16: Zijdelingse röntgenfoto van de rechter en linker tibia van konijn 30. In de rechter tibia waren op dezelfde wijze als bij konijn 24 Kirchnerdraden en plaatjes aangebracht (zie fig. 14 en 15). In de rechter tibia is een kromming naar dorsaal opgetreden. De onregelmatige verdichtingen in de botstructuur ter hoogte van de knik zijn resten van het gedeeltelijk geresorbeerde corticale bot.