

## **Chapter 10**

### **Samenvatting in het Nederlands**



Bot is als één van de weinige weefsels in staat om volledig te regenereren. De mechanismen achter dit fenomeen zijn van groot belang, niet alleen om de processen van botherstel en botmetabolisme te begrijpen, maar ook om inzicht te krijgen in de regeneratie van andere niet-skelet gerelateerde weefsels. De cruciale rol van groeifactoren bij de regulatie van botaanmaak en botresorptie wordt nu algemeen onderschreven. Desalniettemin behoeft de cascade van groeifactoren, die de regeneratie van bot dicteert, nog steeds opheldering. Distractie osteogenesis, waarbij botvorming wordt geïnduceerd onder geleidelijke distractie van twee botoppervlaktes, kan zowel als een orthopedische behandelingsmogelijkheid worden toegepast als experimenteel worden gebruikt om de basisbeginselen van botregeneratie te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 1** worden de doelstellingen van het proefschrift uiteengezet. Het eerste doel van dit proefschrift was om de klinische resultaten te evalueren van de behandeling van groeideformiteiten van het antebrachium met een distractie osteogenesis procedure en om prognostische factoren, die het functionele herstel kunnen voorspellen, te identificeren bij honden met deze groeideformiteiten. Het tweede streven was om de rol van lokale groeifactoren en groeifactoren in de circulatie te onderzoeken tijdens de regeneratie van bot, geïnduceerd door distractie. Het derde doel was om botgenezing te stimuleren in een model met een botdefect van kritische grootte.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de literatuur, waarbij de relevante kennis over bothistologie, histiogenese van bot, groeischijffracturen, fractuurgenezing, distractie osteogenesis, circulaire externe skelet fixatie, hormonale regulatie van botvorming, groeifactoren van het skelet en markers van botmetabolisme aan de orde komen.

De resultaten in **Hoofdstuk 3** tonen dat incongruentie van het ellebooggewricht en osteoarthritis van het ellebooggewricht en antebrachiocarpale gewricht belangrijke complicerende factoren zijn bij de behandeling van groeideformiteiten bij de hond. Behandeling met een circulair extern skelet fixatiesysteem was effectief bij het corrigeren van de hoek- en torsie-afwijkingen tengevolge van de groeideformiteit. Desalniettemin bleek het niet mogelijk te zijn om elk lengtedeficit van radius en ulna bij deze patiënten volledig te herstellen met een distractie procedure. De stand en functie van de betreffende extremiteit verbeterden bij alle honden. De mate van osteoarthrose van de elleboog en het antebrachiocarpale gewricht nam toe ondanks de chirurgische correctie van de groeideformiteit. De initiële osteoarthrose in de elleboog, de initiële functie, en het lengtedeficit van de radius en de ulna werden geïdentificeerd als prognostische factoren bij honden met groeideformiteiten van het antebrachium. Deze factoren moeten in beschouwing worden genomen om het functionele resultaat van de behandeling met een distractie osteogenesis procedure te voorspellen.

In **Hoofdstuk 4** wordt de expressie van groeihormoon (GH), groeihormoon receptor (GHR), insulin-like growth factor-I (IGF-I), insulin-like growth factor-II (IGF-II) en bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) beschreven in het door distractie geïnduceerde botregeneraat. Expressie van deze factoren werd beoordeeld in de consolidatiefase, waarbij distractie osteogenesis werd vergeleken met de vorming van nieuw bot geïnduceerd na een osteotomie. Daarnaast werden de plasma GH profielen en plasmaconcentraties bepaald van IGF-I, IGF-II, en insulin-like growth factor binding protein- 4 (IGFBP-4) en IGFBP-6. De expressie van GHR in het door distractie geïnduceerde botregeneraat was significant hoger dan in het nieuwgevormde bot geïnduceerd na een osteotomie. De expressie van GHR, IGF-I en BMP-2 in het door distractie geïnduceerde botregeneraat en in het nieuwgevormde bot geïnduceerd na osteotomie was verhoogd in vergelijking met de expressie van deze factoren in volgroeid bot. De hoeveelheid GH, IGF-I, IGF-II, IGFBP-4 en IGFBP-6 in de circulatie veranderde niet tijdens de distractie osteogenesis procedure. Wij concluderen dat een verhoogde expressie van GHR de gevoeligheid voor endogeen GH in de circulatie mogelijk verhoogt en daarmee de consolidatie van het botregeneraat na distractie osteogenesis bevordert.

In **Hoofdstuk 5** wordt de bruikbaarheid van de botmarkers osteocalcine (OC) en carboxyterminal cross-linked telopeptide van type I collageen (ICTP) bepaald om de mate van botvorming tijdens distractie osteogenesis bij de hond vast te stellen. Commercieel verkrijgbare immunoassay kits voor OC en ICTP werden gebruikt om respectievelijk botvorming en botresorptie tijdens een distractie osteogenesis procedure en gedurende botgenezing van een osteotomie te bepalen. De röntgenologisch waarneembare hoeveelheid nieuwgevormd bot werd bepaald met een densitometrische beeldanalyse. De plasmaconcentraties van OC en ICTP gaven de verschillen in de hoeveelheid nieuwgevormd bot niet weer. Wij concluderen dat de botmarkers OC en ICTP niet bruikbaar zijn bij het bepalen van respectievelijk botvorming en botresorptie in dit model van distractie osteogenesis bij de hond.

In **Hoofdstuk 6** wordt het gebruik van *delayed-image bone scintigraphy* (= de botfase van skeletscintigrafie) geëvalueerd om daarmee kwantitatief de mate van botvorming geïnduceerd door distractie te bepalen. *Delayed-image bone scintigraphy* is een niet-invasieve methode om veranderingen in de activiteit van het botmetabolisme vast te stellen. Botscintigrafie berust op de opname van een radioactieve technetium-99m tracer door nieuwgevormd bot. *Delayed-image bone scintigraphy* werd uitgevoerd gedurende een distractie osteogenesis procedure en vergeleken met botgenezing na een osteotomie. Scintigrafie ratios werden berekend en vergeleken met de hoeveelheid botvorming, zoals bepaald met densitometrische beeldanalyse. Distractie osteogenesis en botheling van de osteotomie resulteerden in verhoogde *delayed-image bone scintigraphy* ratios niet alleen in de betreffende

onderpoot, maar ook in het belendende dijbeen. *Delayed-image bone scintigraphy* was niet effectief om te differentiëren tussen de hoeveelheid door distractie en door osteotomie geïnduceerd bot. Wij concluderen dat *delayed-image bone scintigraphy* niet voldoende gevoelig is om botvorming kwantitatief te bepalen, maar is mogelijk wel bruikbaar om botgenezing in een vroegtijdig stadium te voorspellen.

Groeihormoon speelt een belangrijke rol in het botmetabolisme. Het behandelen van botdefecten is een belangrijk onderwerp binnen de orthopedische chirurgie. In **Hoofdstuk 7** poneren we de hypothese dat lokale continue GH toediening botgenezing in een botdefect van kritische grootte zal stimuleren. Botvorming in de defecten werd gekwantificeerd middels densitometrische beeldanalyse en histomorfometrie. Behandeling met GH resulteerde in het genezen van de botdefecten, maar een additioneel effect van lokale toediening werd niet aangetoond. Expressie van IGF-I was lager in het botregeneraat van de met GH behandelde honden, terwijl de expressie van IGF-II en GHR niet toenam. Groeihormoon toediening verhoogde de concentraties van IGF-I en IGF-II in de circulatie. Wij concluderen dat continue toediening van GH botgenezing bevordert in dit model van een botdefect met kritische grootte. Lokale toediening van GH gaf geen additionele verbetering van de botgenezing in dit model. Verhoogde plasma concentraties van IGF-I en IGF-II induceren hoogstwaarschijnlijk botvorming.

In **Hoofdstuk 8** worden de bevindingen, die zijn verkregen uit dit onderzoek, in samenhang met de hypothesen uit **Hoofdstuk 2** besproken.

