

bij de uitgroei van het aangezicht van de mens functioneert. Daarvoor zijn wel aanwijzingen te vinden, onder meer in de schedels van mensen van verschillende leeftijd met onbehandelde aangezichtsspleten, bestudeerd door Van Limborgh (1966).

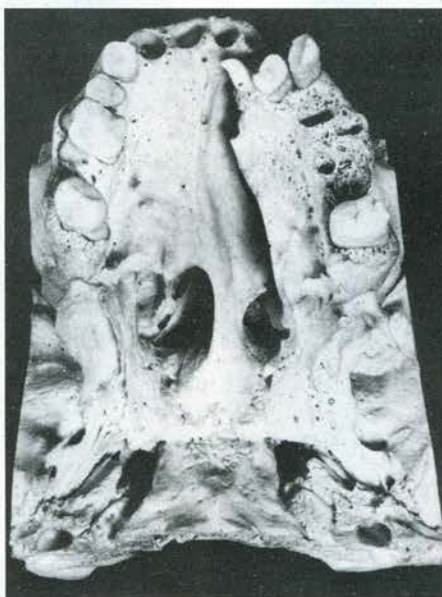
Hij kwam tot de conclusie dat tijdens de postnatale ontwikkeling van de schedel, bij aanwezigheid van verschillende soorten aangezichtsspleten, patronen van schedelafwijkingen tot ontwikkeling komen, die specifiek zijn voor het soort aangezichtsspleet. Verwoerd-Verhoef (1974) toonde aan dat in wezen dezelfde patronen van schedelafwijkingen ontstaan, wanneer bij jonge konijnen overeenkomstige aangezichtsspleten worden aangebracht.

Volwassen schedels van mens en konijn met een éézijdige kaak- en gehemeltepleet vertonen bijvoorbeeld beide (afb. 11 en afb. 10b) een deviatie van de bovenkaak naar de gezonde zijde en een retropositie van de bovenkaak aan de spleetzijde (Verwoerd e.a., 1976).

Deze overeenkomstige ontwikkeling van de aangezichtsschedel bij aanwezigheid van aangezichtsspleten mag gelden als een aanwijzing voor het functioneren van (gedeeltelijk?) gelijke morfogenetische mechanismen.

De bovengenoemde rol van het kraakbenige neustussenschot in samenspel met de suturen in en achter de bovenkaak, moet worden beschouwd als één van de vele epigenetische factoren in de uitgroei van de bovenkaak. Zeker zullen ook van belang zijn de uitgroeiende onderkaak, de kauwspieren, de occlusie, de ontwikkeling van gebits-

elementen, de positie van de tong etc. Dit neemt niet weg, dat het hier voorgestelde deel-mechanisme klinische betekenis heeft, zoals bij ingrepen aan het neustussenschot bij de correctie van aangezichtsspleten en de behandeling van aangezichtstraumata. Het belang van experimenteel onderzoek wordt vergroot, doordat de gevolgen van een behandeling voor de uitgroei van de schedel bij kinderen vaak pas na de puberteit zichtbaar worden. Men kan dus een bepaalde techniek vele jaren toepassen alvorens gealarmeerd te worden door nadelige effecten op de uitgroei van het aangezicht.



Afb. 11. Bovenkaak van een volwassen mense-lijke schedel met een éézijdige kaak-gehemeltepleet: deviatie van de bovenkaak naar de gezonde zijde, retropositie aan de spleetzijde (Van Limborgh, 1966).

#### Summary:

Experimental results demonstrated that the

growing cartilage of the nasal septum stimulates the postnatal lengthening and forward displacement of the maxilla. This morphogenetic function of the septal cartilage is of importance for the interpretation of asymmetric growth of cleft-affected skulls and for the treatment of congenital or traumatic anomalies of the facial skull in young children.

#### Literatuur:

1. Limborgh, J. van (1966): De natuurlijke groei van schedels met kaak- en gehemeltepleten. Ned Tijdschr Geneesk 281-285.
2. Mastenbroek, G. J. (1978): De invloed van partiële resectie van het neustussenschot op de uitgroei van bovenkaak en neus. Acad. Proefschrift, Amsterdam.
3. Urbanus, N. A. M. (1974): Schedelgroei na sluiting van lip-, kaak- en gehemeltepleten. Experimentele toetsing van de beginselen van enige chirurgische methoden bij het konijn. Acad. Proefschrift, Amsterdam.
4. Urbanus, N. A. M., Verwoerd, C. D. A., Tonneyck-Müller, I., Verwoerd-Verhoef, H. L. (1977): Een kwantitatief onderzoek naar de groei van de schedel van het konijn. Ned Tijdschr Geneesk P. 656.
5. Verwoerd, C. D. A., Verwoerd-Verhoef, H. L., Urbanus, N. A. M. (1976): Skulls with facial clefts. Experimental surgery on the facial skeleton. Acta Oto-laryngol 81, 249-256.
6. Verwoerd, C. D. A., Urbanus, N. A. M., Verwoerd-Verhoef, H. L. (1979 a): Growth mechanisms in skulls with facial clefts. Acta Oto-laryngol 87, 335-339.
7. Verwoerd, C. D. A., Urbanus, N. A. M., Nijdam, D. C. (1979 b): The effects of septal surgery on the growth of nose and maxilla. Rhinology XVII: 51-61.
8. Verwoerd-Verhoef, H. L. (1974): Schedelgroei onder invloed van aangezichtsspleten. Een experimentele studie bij het konijn. Acad. Proefschrift, Amsterdam.

Adres: Dr. C. D. A. Verwoerd,  
Dr. N. A. M. Urbanus,  
1e Constantijn Huygensstraat 22,  
1054 BW Amsterdam.

## ONTWIKKELING EN GROEI VAN KRAAKBEEN

J. P. VELDHUIJZEN

*Uit de vakgroep Tandheelkundige Basisvakken,  
afdeling Orale Celbiologie,  
van de Vrije Universiteit te Amsterdam.*

In het skelet bestaat er gedurende het gehele leven een nauwe relatie tussen been en kraakbeen. De aanvankelijke

aanleg van b.v. pijpbeenderen is kraakbenig, waarbij mesenchymcellen gaan afronden, bij elkaar gaan lig-

gen en uiteindelijk een zgn. protochondraal weefsel vormen. Deze protochondrale cellen gaan intracellulaire matrixsubstantie vormen waardoor de cellen verder uit elkaar komen te liggen, zodat geïsoleerde chondrocyten ontstaan. Ook in het omringende mesenchym treden veranderingen op. Direct grenzend aan het ontstane kraakbeen condenseert het mesenchym tot

een perichondrium dat vervolgens aan de andere zijde overgaat in het omringende bindweefsel. In een dergelijke embryonale aanleg gaat zich centraal, in de diafyse, desmaal been vormen. De kraakbeencellen aan de beide uiteinden vertonen een vrij afgeplat beeld, terwijl in de rangschikking van de cellen geen enkele ordening is te zien. Bij voortgaande groei treedt er naast de beenvorming in het diafysegebied, ook proximaal, in de beide epifyses, ossificatie op. Uiteindelijk blijven twee, relatief dunne kraakbenige epifysairschijven over, waarvan de groei verantwoordelijk is voor de uiteindelijke lengtegroei van het beenstuk.

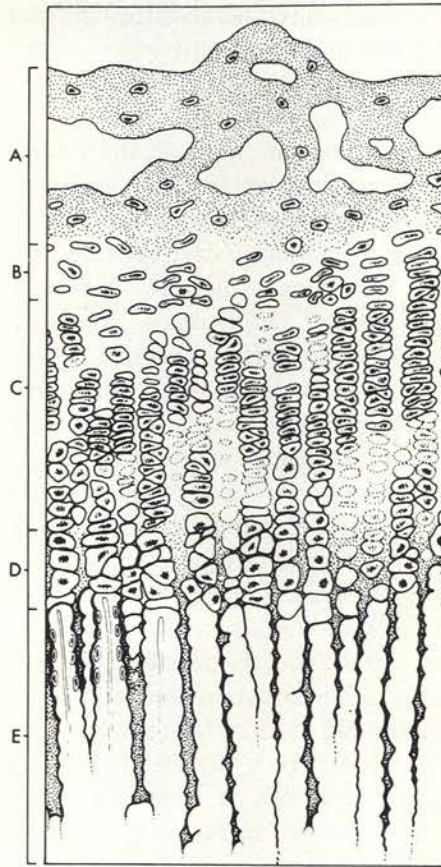
Kraakbeen kan op twee manieren groeien. Vanuit het omringende perichondrium kunnen zich cellen gaan differentiëren tot chondroblasten. Doordat deze cellen zich met matrix gaan omgeven groeit het weefsel vanaf de buitenkant: perichondrale groei. Daarnaast kan de groei van binnenuit geschieden. Hierbij gaan in het weefsel gelegen chondrocyten zich delen,

waarbij de zo ontstane dochtercellen veelal op een karakteristieke manier bij elkaar blijven liggen: enchondrale groei.

Deze enchondrale groei speelt een belangrijke rol bij groeiprocessen in de epifysairschijf van pijpbeenderen en in de condylus van de mandibula, waarop we nader in zullen gaan.

### Epifysairschijf

In de epifysairschijf zijn verschillende, laagsgewijs gerangschikte elementen aan te treffen (afb. 1). Deze opbouw vertoont, binnen de groep van de mammalia, slechts geringe kwantitatieve verschillen. De typische rangschikking blijft gelijk. De groei van het kraakbeen in de epifysairschijf is endochondraal. Delende cellen zijn voornamelijk aan te treffen in de buitenste cellagen van de prolifererende zone en deels in de daarop aansluitende germinatieve zone. Door voortdurende delingen schuiven de cellen in de rijtjes op, worden groter, vormen matrix en worden uiteindelijk hypertrofe chondrocyten genoemd. In het meta-



Afb. 1. Schematische weergave van de bouw van de epifysairschijf.

A: epifysair bot; B: germinatieve zone; C: prolifererende zone; D: hypertrofe zone; E: metafyysair gebied. (Daggers en Kuijpers: Jagtman, 1978).

fyse-gebied worden deze hypertrofe kraakbeencellen vervangen door bot. Ten aanzien van de factoren die een rol spelen bij de regulatie van de groei van het epifysaire kraakbeen bestaan er verschillende, vaak tegenstrijdige meningen. Uit transplantatie-experimenten van hele pijpbeenderen naar atypische, goed gevasculariseerde gebieden (Meickle, 1973; Noel, 1973) blijkt echter dat de groei voor een aanzienlijk gedeelte bepaald wordt door intrinsieke, d.w.z. genetisch reeds vastgelegde, factoren. Tijdens de normale groei ondergaat de epifysairschijf echter ook voortdurend invloeden vanuit de omgeving (epigenetische of extrinsieke factoren) die medebepalend zijn voor de uiteindelijke groei.

Naast het dieet en endocriene factoren moeten hiertoe onder meer ook gerekend worden de bloedvoorziening en innervatie van de epifysairschijf en

mechanische (en elektrische) krachten.

Siffert (1956) veronderstelde dat onder invloed van comprimerende, mechanische krachten de delingsprocessen in de cellen van de prolifererende zone zouden worden geremd. Ook anderen (Holtrop, 1967; Bourret en Rodan, 1975) zijn van mening dat extrinsieke factoren een rol spelen bij de groei van epifysair kraakbeen en dat deze factoren met name de delingsprocessen in de prolifererende zone beïnvloeden. Daggers en Kuipers (1978) veronderstellen dat de invloed van vele extrinsieke factoren indirect is en verloopt via wijzigingen in de bloedvoorziening van de epifysairschijf. Anderen echter (Erikson, 1976; Basset, 1971; Rodan et al., 1975) laten zien dat met name mechanische en elektrische krachten een directe werking kunnen hebben op kraakbeencellen, waarbij de groei wordt beïnvloed.

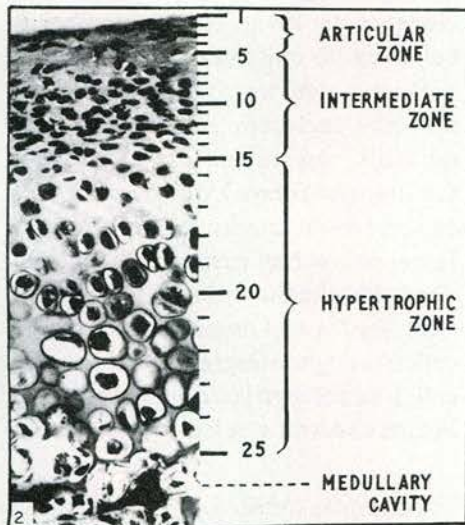
Uit het voorgaande kan worden geconcludeerd dat de groei van kraakbeencellen in de epifysairschijf voor een belangrijk deel wordt bepaald door intrinsieke factoren. Er is echter ook duidelijk aangetoond dat extrinsieke factoren een rol spelen bij de groei. Het aandeel in de groeiregulatie van deze factoren is echter geringer dan dat van de intrinsieke factoren. Deze factoren beïnvloeden met name de groei van de cellen in de prolifererende zone, welke cellen de belangrijkste delingspotentie bezitten van dit weefsel.

### Condylair kraakbeen

Naast het kraakbeen van de epifysairschijf vormt het condylaire kraakbeen een weefsel waaraan vrij veel onderzoek is verricht, mede doordat het wel wordt beschouwd als een van de belangrijkste groeicentra van de onderkaak. Het condylaire kraakbeen maakt niet zoals b.v. het epifysaire kraakbeen, deel uit van het aanvankelijk embryonaal aangelegde (primaire) kraakbeenskelet. Het ontstaat daarentegen in een later stadium in het membraanbot en wordt wel secundair of embryonaal kraakbeen genoemd. Na de geboorte wordt de aanvankelijk dikke kraakbeenlaag dunner en min-

der gevasculariseerd maar blijft, in tegenstelling tot het epifysaire kraakbeen wel gedurende het gehele leven aanwezig.

Niet alleen in de embryonale aanleg, maar ook in de opbouw van dit weefsel zijn duidelijke verschillen met het epifysaire kraakbeen te zien (afb. 2). Het kraakbeen van de condylus gaat slechts aan één zijde over in bot (waar enchondrale beenvorming plaatsvindt). Aan de andere zijde, de gewrichtszijde wordt het kraakbeen begrensd door het articulaire kraakbeen. Opvallend is dat de cellen in de intermediaire zone (prolifererende zone) niet geordend zijn gerangschikt in kolommen zoals dat het geval is bij de epifysairschijf in de juveniele toestand. Omdat deze rangschikking zonder regelmaat lijkt op de embryonale situatie in het pijpbeen, wordt condylair kraakbeen ook wel, ten onrechte, embryonaal kraakbeen genoemd.



Afb. 2. Doorsnede door het condylaire kraakbeen van de rat, waarin de diverse cellagen zijn aangegeven. (Blackwood, 1966).

Celdelingen vinden, evenals in de epifysairschijf, plaats in de prolifererende cellaag. Dit werd aangetoond door o.m. Blackwood (1966) met behulp van autoradiografie na injectie van  $^3\text{H}$ -thymidine. Duidelijk bleek daarbij dat de eerste granula in de emulsie gevonden werden boven cellen in de intermediaire zone, waarna de labelling, in de tijd, doorschuift naar de hypertrofe laag. Met betrekking tot de regulatie van de groei van het condylaire kraak-

been bestaan er, net als bij het epifysaire kraakbeen, tegenstrijdige meningen.

Aan de ene kant staat de, omstreden, mening van Moss (1962), die aanneemt dat de groei van het condylaire kraakbeen uitsluitend wordt bepaald door de 'functionele matrix'. Hieronder verstaat hij het normale samenspel tussen het betreffende beenstuk en die weefsels, organen en functionele ruimten die in relatie met het beenstuk staan (extrinsieke factoren).

Anderen, waaronder Meickle (1973) zijn op grond van implantatie-experimenten van mening dat de delingsactiviteit van de condylaire kraakbeencellen geheel wordt bepaald door intrinsieke factoren. Extrinsieke factoren zouden alleen van invloed zijn op de rijping van prolifererende cellen en de daarop volgende differentiatie in óf kraakbeencellen óf beencellen. Een tussen positie nemen o.m. Petrovic (1974) en Duterloo (1967) in, die van mening zijn dat weliswaar intrinsieke factoren een belangrijke rol spelen, maar dat ook extrinsieke factoren (waaronder veelal mechanische krachten worden verstaan) een onmiskenbare rol spelen in de normale groei van het condylaire kraakbeen.

Zo blijkt b.v. dat in een autoloog getransplanteerde ratten-condylus de groei gedurende de eerste 7 dagen normaal verloopt. Na 10 dagen is echter de normale chondrogenese gestopt (Duterloo, 1967). Ook uit experimenten van Lindsay (1977) blijkt dat mechanische krachten de groei van condylair kraakbeen in vivo kunnen beïnvloeden. Bij deze experimenten werd aan één zijde van de mandibula de beet verhoogd, waardoor een ongelijke belasting van het kaakgewricht en dus van het condylaire kraakbeen optrad. Dit resulteerde in een eenzijdige drukverlaging wat de cellen van de prolifererende laag aanzette tot verhoogde celdeling wat tot uiting komt in de toegenomen 'labellings-index'. Cellen in de hypertrofe zone reageerden niet op de verandering in de mechanische belasting.

Uit deze gegevens blijkt dat ook bij de groei van condylair kraakbeen intrin-

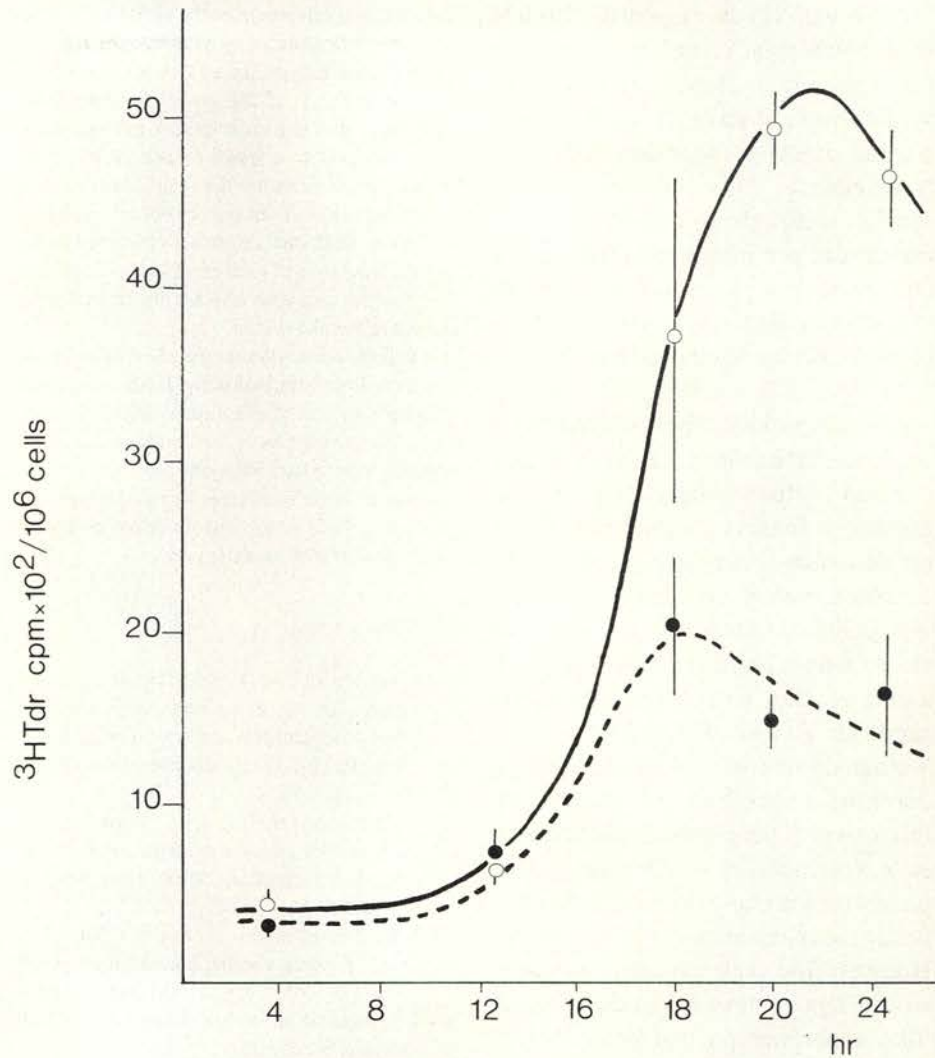
sieke factoren een belangrijke regulerende rol spelen. Echter ook is duidelijk aangetoond dat extrinsieke factoren een regulerende rol kunnen spelen in de groei van het condylaire kraakbeen. Ook hier bleek, evenals bij de epifysairschijf, dat deze extrinsieke factoren met name de celdelingsprocessen in de cellen van de intermediaire (prolifererende laag) beïnvloeden.

Er van uitgaande dat de groei van kraakbeen door extrinsieke factoren kan worden beïnvloed, is in de laatste jaren door een aantal groepen, waaronder sinds kort ook onze groep, onderzoek verricht naar het mechanisme van deze beïnvloeding en het cellulaire antwoord op de diverse stimuli. De groep van Basset is een belangrijke vertegenwoordiger van hen die het effect van elektrische stimuli op been- en kraakbeencellen bestuderen. De groep van Rodan bestudeert als een van de weinige naast elektrische stimuli, ook mechanische stimuli en hun relatie met de fysiologie van kraakbeencellen.

Rodan en zijn medewerkers vonden dat onder invloed van een constante mechanische kracht van fysiologische grootte, in intacte epifysairschijven van embryonale kippen, het cAMP-gehalte daalde (Rodan et al., 1975). Dit zelfde werd ook gevonden in de geïsoleerde kraakbeencellen. Bovendien bleek dat een verlaagd cAMP-gehalte ten gevolge van de mechanische kracht alleen kon worden aangetoond in cellen afkomstig van de prolifererende zone. Cellen uit de hypertrofe zone reageerden niet op de mechanische stimuli (Bourret en Rodan, 1976). Uit deze experimenten blijkt dat ook geïsoleerde kraakbeencellen in staat zijn te reageren op mechanische stimuli, die een extrinsieke factor betekenen voor het weefsel.

Bovendien blijkt dat alleen cellen met de grootste delingspotentie reageren, iets wat ook werd gevonden door Lindsay (1977) in een in vivo experiment. Deze constante mechanische krachten simuleren een situatie van rust in het organisme (spiertonus, dragen van lichaamsgewicht). In de expe-

rimenten die door onze groep zijn uitgevoerd (Veldhuijzen et al., 1979) is door middel van intermitterende krachten (IC) een situatie van activiteit gesimuleerd (lopen, springen). Bij de bestudering van het cAMP-gehalte bleek dat onder invloed van IC dit gehalte in intacte epifysen van embryonale kippetiba en in de eruit geïsoleerde cellen toenam. Kraakbeencellen schijnen dus te kunnen discrimineren, althans onder deze in vitro condities, tussen continue en intermitterende mechanische krachten van fysiologische grootte. Opgemerkt dient te worden dat in veel cellen een daling van het cAMP-gehalte vaak wordt gecorreleerd met een stijging van de delingsactiviteit. Een stijging in het cAMP-gehalte wordt daarentegen vaak gecorreleerd met dalende delingsactiviteiten en bij b.v. fibroblasten, met een toenemende proteoglycanen-productie. Om na te gaan of er inderdaad een effect van IC op de celdeling bestaat werd in weefselkweek een tweetal parameters bestudeerd. Allereerst werd de activiteit van het enzym ornithine decarboxylase (ODC) bepaald. In tot deling aangezette en snel delende cellen is de activiteit van dit enzym hoog, in rustende cellen daarentegen juist laag. Wordt een cel vanuit een rustsituatie tot deling aangezet dan bereikt de activiteit van dit enzym een maximum na 4-6 uur, om daarna weer af te nemen. De door ons gebruikte kraakbeencellen gaven voor ODC een waarde van 0.020 nMol CO<sub>2</sub>/10<sup>6</sup> cellen/uur te zien, terwijl 4 uur na toevoeging van serum (stimulatie tot deling) deze waarde was gestegen tot ongeveer 0.050 nMol CO<sub>2</sub>/10<sup>6</sup> cellen/uur. In tabel I is te zien dat IC deze waarde, gemeten na 4 uur, significant verlaagt. In een groot aantal experimenten werd een verlaging gevonden van 35-60% van de controlewaarde. De reactie op IC lijkt celspecifiek te zijn. Chondrosarcomacellen (getransformeerde kraakbeencellen) reageerden erop, terwijl fibroblasten dit niet deden (tabel I). Ook deze resultaten wijzen er op dat IC remmend werkt op de delingsactiviteit van kraakbeencellen uit de prolifererende laag. Dit is direct onderzocht door de inbouw van



Afb. 3. Effect van intermitterende kracht (IC) op de door serum gestimuleerde inbouw van <sup>3</sup>H-thymidine in DNA van embryonale prolifererende kraakbeencellen van de kip. (Gemiddelde ± SD; O: controlecellen; ●: cellen blootgesteld aan IC). (Veldhuijzen et al., 1979.)

Tabel I. Het effect van intermitterende kracht op de door serum gestimuleerde activiteit van het enzym ornithine decarboxylase (ODC) in verschillende celtypen (gemiddelde ± SD). Serum werd toegevoegd op t=0, en de ODC activiteit werd bepaald na 4 uur. (Veldhuijzen et al., 1979.)

	Control	Intermittent Compression
ODC (nMoles CO <sub>2</sub> /10 <sup>6</sup> cells/hour)		
Chick epiphyseal cartilage	0.058 ± 0.007	0.028 ± 0.001 <sup>*)</sup>
Rat chondrosarcoma	0.113 ± 0.002	0.081 ± 0.007 <sup>*)</sup>
Mouse fibroblast (L-cells)	1.024 ± 0.078	1.121 ± 0.083

<sup>\*)</sup> p < 0.001.

<sup>3</sup>H-thymidine (<sup>3</sup>HTdr) in DNA te bepalen na een pulse-labelling van 3 uur. Op diverse tijdstippen na toediening van serum en het blootstellen aan IC, werd de inbouw bepaald (afb. 3). Het bleek dat na ongeveer 12 uur een toename

was te zien in de DNA-synthese. De inbouw van <sup>3</sup>HTdr bereikte in de controlecellen een maximum na 20 uur en begon daarna weer te dalen. Ook in de cellen blootgesteld aan IC is aanvankelijk een lichte stijging te zien in de

inbouw van  $^3\text{HTdr}$ , maar al na 18 uur is de inbouw significant lager dan in de controlecellen. Hierna neemt deze waarde weer af en blijft daarbij voortdurend duidelijk lager dan in de controlecellen.

Heel duidelijk demonstreert dit experiment dat een intermitterende kracht (IC) de inbouw van  $^3\text{HTdr}$  in DNA van kraakbeencellen remt en dus remmend werkt op de celproliferatie.

Uit de besproken experimenten blijkt dat kraakbeencellen uit een zgn. groei-centrum, althans onder deze in vitro condities, reageren kunnen op direct op de cellen toegepaste mechanische krachten van fysiologische grootte. Het cellulair antwoord op een constante kracht blijkt een verhoogde celdeling te zijn, terwijl een intermitterende kracht de celdeling juist remt. Verder onderzoek zal moeten ophelderen of mogelijk ook de matrixproductie wordt beïnvloed door mechanische krachten. Bovendien zal verder onderzoek nodig zijn naar achterliggende mechanismen.

Hoewel nog vele vragen onbeantwoord zijn gebleven, kan door dergelijke experimenten een beter inzicht worden verkregen in de wijze waarop extrinsieke factoren zoals mechanische krachten de groei van harde weefsels kunnen beïnvloeden.

#### Summary:

Cartilage is widely found in developing skeletal tissue. Since it is in most cases replaced by bone

during the development of the skeleton, cartilage growth is important for skeletal growth.

In longbones intrinsic factors are very important in the regulation of the growth of epiphyseal cartilage. Also extrinsic factors are shown to have, however to a lesser extent, an effect on growth. Most probably the main effect of both regulating factors is on the cells of the proliferative zone. Both factors are also involved in the growth regulation of a different kind of cartilage: the condylar cartilage, which is important for the growth of the mandibula.

It is still not clear whether the effect of extrinsic factors is directly or indirectly. It is also not clear whether only cell proliferation is affected or that also other properties of the cartilage cells (e.g. matrixsynthesis) are affected.

To answer these questions, using cartilage and cartilage cells in an in vitro situation could provide a very usefull modelsystem.

#### Literatuur:

1. *Basset, C. A. L.*, (1971): Biophysical principles affecting bone structure. In: The biochemistry and structure of bone. Vol. III. Ed. G. H. Bourne; Acad. Press, N.Y. Pg. 1-76.
2. *Blackwood, H. J. J.* (1966): Growth of the mandibular condyle of the rat studied with tritiated thymidine. *Archs Oral Biol* 11: 493-500.
3. *Bourret, L. A., G. A. Rodan* (1976): The role of calcium in the inhibition of cAMP accumulation in epiphyseal cartilage cells exposed to physiological pressure. *J Cell Physiol* 88: 353-361.
4. *Daggers, J., A. M. Kuijpers-Jagtman* (1978): Subchondrale vascularisatie, periosteum en de groeiactiviteit van de epifysairschijf. Dissertatie, Nijmegen.
5. *Duterloo, H. S.* (1967): In vivo implantation of the mandibular condyle of the rat. Dissertatie, Nijmegen.
6. *Eriksson, Ch.* (1976): Electrical properties of bone. In: The biochemistry and physiology of bone. Vol. IV. G. H. Bourne, Acad. Press, N.Y. Pg. 329-384.
7. *Holtrop, M. E.* (1976): Factors influencing the growth rate in endochondral ossification. *Proc R. D. Acad* 70: 29-38.
8. *Lindsay, K. N.* (1977): An autoradiographic study of cellular proliferation of the mandibular condyle after induced dental malocclusion in the mature rat. *Archs Oral Biol* 22: 711-714.
9. *Meickle, M. G.* (1973): The role of the condyle in the postnatal growth of the mandible. *Amer J Orthod* 64: 50-62.
10. *Moss, M. L.* (1962): The functional matrix. In: *Vistas in orthodontics*. Ed. B. S. Kraus, R. A. Riedel, Lea and Febiger, Philadelphia. Pg. 85-89.
11. *Noel, J. F.* (1973): The control of growth in transplanted mammalian cartilage. *J Embryol Exp Morph* 29: 53-64.
12. *Petrovic, A.* (1974): Control of postnatal growth of secondary cartilages of the mandible by mechanisms regulating occlusion. *Cybernetic model. Trans Europ Orthod Soc* 69-75.
13. *Rodan, G. A., L. A. Bourret, A. Harvey, T. Mensi* (1975): 3', 5' cyclic AMP and 3', 5' cyclic GMP: Mediators of the mechanical effects on bone remodeling. *Science* 189: 467-469.
14. *Siffert, R. S.* (1956): The effect of staples and longitudinal wires in epiphysial growth. An experimental study. *J Bone Joint Surg* 38A: 1077-1088.
15. *Veldhuijzen, J. P., L. A. Bourret, G. A. Rodan* (1979): In vitro studies of the effect of intermittent compressive forces on cartilage cell proliferation. *J. Cell Physiol* 98: 299-306.

Adres: Dr. J. P. Veldhuijzen,  
De Boelelaan 1115,  
1081 HV Amsterdam.

## BIOCHEMISCHE ASPECTEN VAN DE TANDGROEI

J. H. M. WÖLTGENS

Uit het laboratorium voor Preventieve Tandheelkunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

In deze eeuw, tot de 60-er jaren, is de ontwikkeling van de tanden en met name van het glazuur vrij intensief onderzocht. Hierbij werd vooral gebruik gemaakt van de toen bekende histologi-

sche en autoradiografische technieken.

Men dacht dat, door de ontwikkeling van de tanden te onderzoeken, er mogelijkheden moesten ontstaan om de

tanden beter te laten verkalken, waardoor zij beter bestand zouden zijn tegen de zure aanval tijdens het cariësproces. Echter jammer genoeg kwam in 1960 plotseling een einde aan het onderzoek van de tandontwikkeling in relatie tot cariësresistentie. De hoge correlatie die gevonden werd tussen de hoeveelheid suikergebruik en de cariëstoename deed het cariësonderzoek plotseling omslaan in een onderzoek naar het metabolisme van suiker