



Animal Experiment of Legg-Calve-Perthes Disease in Piglets, Puppies and Growing Rabbits

Sung-Man Rowe, MD, PhD

Department of Orthopedic Surgery, Chonnam National University Hwasun Geriatric Hospital, Jeonnam, Korea

Legg-Calve-Perthes 병의 동물 실험 -새끼돼지, 강아지, 어린 토끼를 중심으로

노 성 만

전남대학교 화순노인전문병원 정형외과

Legg-Calve-Perthes Disease (LCPD)는 1909-1910년 최초로 보고된 이래 100년이라는 긴 세월이 흘렀지만, 아직도 소아 고관절 질환 중 가장 미개척 분야이며 특히 병의 원인, 병의 자연 경과, 치료 방법 등의 분야에서 학자들 간에 서로 다른 의견을 보이고 있다.

LCPD가 임상적으로 관심의 대상이 되는 것은 환자들의 상당수에서 골두의 변형이 관찰되며 이러한 골두 변형은 속발성 고관절염을 초래하고 나아가 관절 치환술의 대상이 되기 때문이다.

LCPD의 치료에 있어서 무엇보다 중요한 것은 이러한 골두 변형의 예방이다. 그러나 많은 학자들의 노력에도 불구하고 발병의 원인으로부터 치료 방법에 이르기까지 어느

것도 시원하게 밝혀진 것이 없는 실정이다¹⁾.

이처럼 LCPD가 미해결 분야의 질환으로 남아 있는 데에는 LCPD가 가지고 있는 아래와 같은 몇가지 특성 때문이다.

첫째로, LCPD는 사망에 이르는 질병이 아니어서 연구에 필요한 골두 표본을 얻기가 쉽지 않다.

둘째로, LCPD는 의사가 직접 육안으로 병든 골두를 관찰할 수 있는 기회가 드물다. 우리가 때로 수술적 접근을 하지만 환부인 골두로부터 거리가 있는 대퇴골 절골술 또는 무명골 절골술 이어서 관절낭을 열고 골두를 관찰할 수 없다.

셋째로, disease period가 매우 길어서 충분한 추적 조사가 어렵다. LCPD는 주로 6-8세에 발병하여 성장 완료 시까지 골두의 변화가 이어지기 때문에 최소 10년 가까이 추적 조사를 하여야 하며 속발성 관절염의 발생여부를 확인하기 위하여서는 수십 년의 추적이 필요하다.

넷째로, 대부분 문헌들은 자연경과에 대한 연구가 드물고, 대조군 과의 연구도 결여되어 있다.

다섯째로, 많은 치료법이 소개되어 있으나 확립된 견해가 없고 학자에 따라 선호도가 있을 뿐이다.

이처럼 다양한 결함들을 부분적으로나마 해결하기 위하여 자연스럽게 동물 실험이 시도되었지만 동물 실험은 아직은 초보단계이며 많은 한계점이 지적되고 있다.

또한 동물 실험은 모든 동물에서 가능한 것이 아니어서 문헌 조사에 의하면 새끼 돼지²⁻⁴⁾, 강아지^{5,6)}, 그리고 어린 토끼⁷⁻¹²⁾가 보고되어 있을 뿐이다.

저자가 LCPD에 관심을 갖기 시작한 것은 1975년이였다.

Submitted: November 7, 2012 1st revision: December 11, 2012
2nd revision: December 20, 2012 Final acceptance: December 21, 2012
Address reprint request to

Sung-Man Rowe, MD, PhD

Department of Orthopedic Surgery, Chonnam National University
Hwasun Geriatric Hospital, 160 Ilsim-ri, Hwasun-eup, Hwasun-gun,
Jeonnam 519-809, Korea

TEL: +82-61-379-7676 FAX: +82-61-379-7681

E-mail: smrowe@chonnam.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1975년부터 정년 퇴임하던 2004년까지 30여년 동안 LCPD에 매달렸다. 자연스럽게 환자가 늘어나 정년 무렵에는 등록된 환자가 872명(968관절)에 달하였고 이들 중 수백 명이 최소 10년 이상 follow-up 되었다. 그러나 오랜 시간의 노력에도 불구하고 LCPD의 미해결 분야가 좁혀져 간다고 느낄 수가 없었다. 자연스럽게 동물 실험의 필요성을 깨닫게 되었고 문헌조사를 통하여 LCPD와 유사한 형태학적 변형을 보이는 동물이 어린 성장기의 토끼, 새끼 돼지, 그리고 체구가 왜소한 애완용 강아지 임을 알게 되었다.

저자는 LCPD에 있어서 미해결 분야의 일부만이라도 해결할 수 있기를 기대하면서 십수년에 걸쳐 이들 3종의 동물을 대상으로 동물 실험^{4,5,10,11)}을 해왔으며 그 중 일부를 정리하여 보고한다(Fig. 1).

The Piglet Model⁴⁾

1. 실험 목적

LCPD에 있어서 대퇴 골두의 육안 및 방사선 상의 병리해부학적 변화를 확인하기 위하여 piglet model을 사용하였다. 특히 LCPD의 4 major deformity pattern인 coxa plana, coxa magna, coxa vara, 그리고 subluxation을 중심으로 관찰하였다.

2. 실험 방법

출생 후 4-5주(체중: 7-9 kg)된 30마리의 잡종 돼지(Yorkshire and Landrace)를 사용하였다. 모두에서 좌측 고관절에서 수술을 시행하고 우측 고관절은 대조군으로 사용하였다. No.2 ethibond suture로 대퇴경부를 감아 묶고(epiphyseal artery의 차단 위함) capital femoral epiphysis의 혈류 차단을 위하여 ligamentum teres을 절단하였다.

30마리 중 2마리는 수술 후 2주 내에 죽고 다른 두 마리는 술후 골절 발생으로 실험에서 제외하였다. 나머지 26마리는 각 실험 시기에 6-7마리씩 도살하였다. 실험 군은 초기 군은 2주와 4주, 중기군은 12주, 후기 군은 20주로 하였다(Table 1).

초기 군은 LCPD의 avascular 또는 early fragmentation stage에 비슷하도록 하여 실제 LCPD 환자의 초기 병변을 기대하였으며, 중기군은 fragmentation과 healing stage를 기대하였으며, 후기 군은 골성장 완료 후 관찰되는 잔여 병변을 관찰하고자 기대하였다.

실험 시기에 도달하면 양측 대퇴골과 골반골을 적출하고 계획된 관찰과 측정을 시행하고 X-선 촬영을 시행한 후 조직 검사를 위하여 10% formalin 용액에 보관하였다.



Fig. 1. (A-C) Photographs of animal models of LCPD in piglets, puppies, and growing rabbits.

Table 1. Piglet Groups according to Postoperative Periods

Postoperative Period (Weeks)	Stage of Human LCPD Simulated	Number of Piglets	Femoral Length (cm) ; Mean (SD)	Body Weight (kg) ; Mean (SD)
Early Period				
2 Weeks	Avascular or Early Fragmentation	6	10.2 (0.7)	15 (2.9)
4 Weeks		6	11.5 (0.3)	22 (3.3)
Intermediate Period				
12 Weeks	Fragmentation or Healing	7	15.8 (3.1)	62 (17)
Late Period				
20 Weeks	Skeletal Maturity	7	18.8 (4.3)	107 (21)

3. 실험 결과

epiphyseal height의 평균 감소(coxa plana)는 술후 2 주군은 1.5 mm, 4주군은 4.1 mm, 12주군은 5.0 mm 그리고 20주군은 7.2 mm ($rs=0.76$, $P=0.002$)였다. 대퇴골 두 직경의 평균 증가(coxa magna)는 4주군은 4.1 mm, 12주

군은 6.9 mm 그리고 20주군은 6.8 mm였다.

Articulotrochanteric distance의 평균 감소(coxa vara)는 2주군과 4주군에서는 mild 그리고 12주군과 20주군은 severe였다. 대퇴골두의 subluxation은 12주와 20주군에 서만 관찰되었다(Fig. 2) (Table 2).

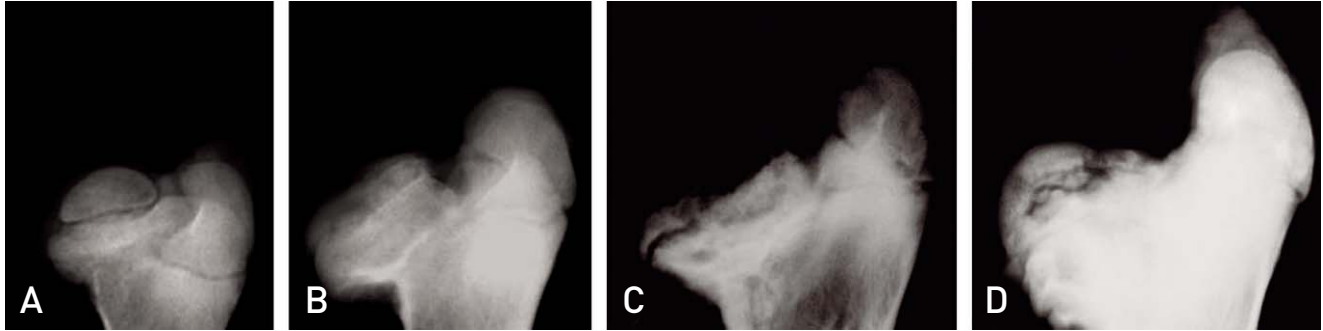


Fig. 2. (A-D) Composite radiographic findings from extracted femurs from a piglets sacrificed at postoperative week 4 (A), 8 (B), 12 (C), and 16 (D) showing gradual increase of coxa plana, coxa magna, and greater trochanter overgrowths.

Table 2. Macroscopical and Radiological Changes of the Femoral Head in 26 Piglets with Vascular Infarct

Postoperative Weeks	2	4	12	20	Rs*	P-value
Experimental Animal Number	6	6	7	7		
Coxa Plana						
Decrease in Epiphyseal Height ($\geq 10\%$)						
Appearance Rate, Number	1	4	4	7	0.55	0.004
Mean Height, mm (95% CI)						
Operated Side	9.5	6.9 (3.1-11)	10 (8.3-12)	9.7 (8.7-11)		
Normal Side	11	11 (10-12)	15 (14-17)	17 (16-18)		
Mean Decreased (95% CI), mm	1.5	4.1 (0.4-7.8)	5.0 (3.4-6.6)	7.5 (5.6-9.4)	0.76	0.002
%	14	37 (4-71)	33 (23-44)	43 (34-53)	0.42	0.1
Flattering of Articular Surface						
Appearance Rate, Number	1	2	4	7	0.62	0.001
Extent, Number						
Localized	1	1	1	2		
Generalized	0	1	3	5		
Coxa Magna ($\geq 10\%$)						
Appearance Rate, Number	0	1	5	6	0.70	<0.001
Mean Diameter, mm (95% CI)						
Operated Side	-	29	40 (36-44)	43 (40-47)		
Normal Side	-	25	33 (31-35)	37 (35-39)		
Mean Increase, mm (95% CI)	-	4.1	6.9 (3.2-11)	6.8 (3.9-9.6)	0.22	0.5
%	-	16	21 (10-32)	18 (11-26)	0.02	0.9
Greater Trochanter Overgrowth ($\geq 20\%$)						
Appearance Rate, Number	4	4	6	7	0.34	0.09
Grade, Number						
Mild	4	2	2	0		
Severe	0	2	4	7		
Lateral Subluxation						
Appearance Rate, Number	0	0	5	7	0.84	<0.001

* Rs: Spearman's Correlation Coefficient.

4. 실험 결론

실험결과 새끼돼지에서 LCPD 환자와 유사한 병리 해부학적 변화를 관찰할 수 있었다. 특히 새끼 돼지의 경우 혈류 차단 후 발생하는 골두 변형의 발달 과정을 연구하는데 매우 유익하였다. 그러나 병변의 육안적 및 방사선학적 유사성은 돼지의 몸무게가 가벼운 시기까지였으며 골성장 완료기(술후 20주)에는 과도한 몸무게(평균 107 kg)로 인하여 이미 약화된 골두와 비구가 붕괴되고 골두는 심하게 평편화 되어 버리는 약점이 있었다.

The Puppy Model⁵⁾

1. 실험 목적

Piglet model에서는 대퇴 골두의 4대 변형(coxa plana,

coxa magna, coxa vara, subluxation)을 육안과 방사선 소견을 중심으로 관찰 또는 계측 하였으나, puppy model에서는 ① 수술 방법을 다양하게 하고, ② 골두 골단 뿐 아니라 대퇴골의 근위 physis와 metaphysis에 대하여서도 관찰하고, ③ microscopic finding을 첨가하여 관찰하였다.

2. 실험 방법

출생 후 7-9주(체중 1.5-2.5 kg)된 68마리의 mongrel, weaned puppies을 사용하였다. 68마리 중 22마리는 실험에서 제외되었다. 이들 22마리는 후방탈구 3마리, 감염발생 5마리 그리고 실험초기사망 14마리였다. 실험에 사용된 46마리는 Table 3에 기록된 바와 같이 2주에서 5개월까지 주기적으로 도살하였다.

수술 방법은 46마리를 3가지 서로 다른 방법으로 나누어 시행하였다. 12마리는 관절낭의 단순절개군(Group A), 18

Table 3. Puppy Groups according to Extent of Surgery and Postoperative Duration

Groups/ Postoperative Period	2 Weeks	1 Month	2 Months	5 Months	Total
(A) Capsular Incision Only	3	3	3	3	12
(B) Division of Ligamentum Teres Only	4	4	5	5	18
(C) Division of Both Ligamentum Teres and Retinacular Artery	3	4	5	4	16
Total					46

Table 4. Macroscopic, Radiologic and Microscopic Examinations of the Femoral Head and Neck

Anatomic Location	Macroscopic Findings	Radiological Findings	Microscopic Findings
Articular Cartilage	Color Irregularity	Shape Irregularity of Surface	Number of Chondrocytes Grouping Phenomenon Irregularity of Surface
Ossific Nucleus	Coxa Magna Shape	Cystic Change Density Epiphyseal Height Shape Size	Number of Hematopoietic Cells Vascularity Viability of Trabeculae Degenerative Change of Marrow Space Repair Process
Physis	Anteversion Coxa Magna Medial Bowing Shortening of Neck Leg Length Discrepancy	Shortening	Fibrillation of Chondrocyte Column Microcystic Change Disruption of Chondrocyte Column
Metaphysis	Medial Bowing	Femoral Neck Shaft Angle Medial Bowing	Number of Hematopoietic Cells Vascularity Viability of Trabeculae Degenerative Change of Marrow Space Repair Process

마리는 ligamentum teres 절단 및 고관절의 일시적 아탈구(Group B) 그리고 나머지 16마리는 ligamentum teres와 eipiphyseal artery 모두를 절단(Group C)하였다(Table 3, 4).

수술 후에는 주기적으로 양측 고관절의 X-선 촬영을 2주 간격으로 시행하였다. 도살 후에는 양대퇴골을 적출하고 10% formaline solution에 보관하였다.

수술방법은 Zoletils[®](7.5 mg/kg of tiletamine and 7.5 mg/kg zolazepam)을 정맥주입하여 전신마취를 시행하고

좌측 고관절의 전내방에 약 3 cm정도의 피부절개를 가하였다.

Pectineus muscle과 femoral neurovascular bundle 사이의 간격을 분리하여 고관절의 전방 관절낭을 노출시켰다. Group A에서는 단순히 전방관절낭을 수직 절개하였고, Group B는 관절낭을 절개하고 고관절 아탈구 상태에서 ligamentum teres을 절단한 후 원상정복 하였으며, Group C는 관절낭 절개 후 ligamentum teres를 절단하고 대퇴골두를 탈구시키어 대퇴경부를 철사로 감은뒤 열을 가

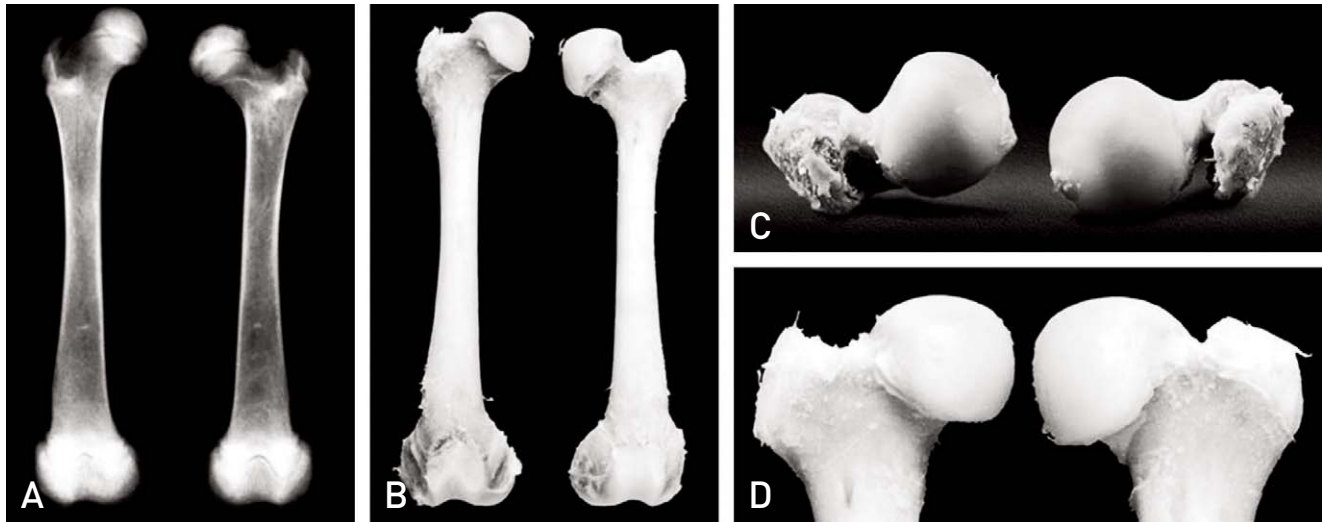


Fig. 3. (A) Radiography of the extracted femurs from a puppy of Group C at postoperative two months showing a decrease in epiphyseal height and cystic changes of the ossific nucleus at left operated femur. (B) Macroscopic photography showing shortening of 2.5 mm with a mild degree of medial bowing of the femoral neck at left operated femur. (C-D) Macroscopic appearances of both extracted femurs five months after operation showing remarkable increase in anteversion and coxa magna of the operated left femur.

Table 5. Presence (+) or Absence (-) of Abnormal Findings of the Femoral Head and Neck in Three Experimental Groups in Puppy Model

Postoperativ/ Group Period		Macroscopic Abnormalities				Radiological Abnormalities		Microscopic Abnormalities			
		Articular Cartilage	Head	Neck	Leg Length Discrepancy	Head	Neck	Articular Cartilage	Ossific Nucleus	Physis	Metaphysis
2 Weeks	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	B	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-
	C	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-
1 Month	A	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
	B	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+
	C	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
2 Months	A	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
	B	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5 Months	A	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
	B	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	Repair	Repair

하여 epiphyseal artery 의 혈류를 차단하였다. 시술 후에는 탈구된 관절은 해부학적 위치로 정복하고 관절낭을 완전 봉합하여 탈구를 예방하였다. 수술 후 5일동안 gentamycin 1 mg/kg/day를 근육 주사 하였다.

3. 실험결과

Ligamentum teres만의 절단군(Group B)과 중복혈행차단군(Group C, ligamentum teres와 retinacular artery 동시차단군)에 있어서 모두 저명한 대퇴골두의 변형을 보였으나, 중복차단군(Group C)에서 단독차단군(Group B)에 비하여 골두변형의 빈도와 severity가 보다 저명하였다(Fig. 3) (Table 5).

4. 실험결론

체구가 적은 일부의 애완용 강아지를 대상으로 대퇴골두에 가는 혈류의 흐름을 차단하였던바 LCPD환자에서 관찰되는 것과 유사한 형태학적 변화를 관찰할 수 있었다.

The Growing Rabbit Model¹⁾

1. 실험목적

LCPD의 원인과 병리에 대한 많은 연구에도 불구하고 LCPD골두변형의 pathogenesis는 아직도 불분명하다. 그러나 병의 초기에 발생하는 대퇴골두의 측방아탈구(subluxation)가 대퇴골두변형의 주된 원인이라는 데에는 이견이 없다. 그러나 LCPD는 사망에 이르는 병이 아니며 환부를 수술한다 하더라도 골두를 직접 다루지는 않기 때문에 골두변형의 과정을 육안적으로 관찰한 논문은 찾아보기 어렵다. 그러므로 비록 subluxation이 골두변형의 주된 원인이라 할지라도 이를 실험적으로 입증한 논문은 매우 드물다⁷⁾. 저자는 아탈구가 대퇴골두의 변형에 어떠한 영향을 미치는가를 규명할 목적으로 성장기 가토의 골두혈행을 차단하고 동측 슬관절을 신전위 석고 고정하여 아탈구를 유발하였다.

2. 실험방법

출생후 4-5주(500-600 g)된 72마리의 어린 토끼를 사용하였다. 좌측 고관절을 실험하였으며 우측 고관절을 대조군으로 하였다. 대퇴골두 골단으로의 혈류 차단은 돼지와 강아지에서와 마찬가지로 ligamentum teres의 절단과 대퇴경부의 결찰(epiphyseal artery차단)을 병행하였다. 본 실험에서는 아탈구가 골두의 병변에 어떠한 영향을 미치는지 알기 위하여 Michelsson과 Lagenskiöld가 제안한 것처럼 환지의 슬관절을 신전 석고 고정하였다¹³⁾.

실험군은 3군으로 나누어 Group A는 혈류차단과 슬관절 고정을 시행한 경우, Group B는 혈류차단만 시행하고 슬관절은 자유롭게 방치한 경우, Group C는 혈류 차단없이 슬관절의 신전위 고정만 시행하였다. 처치후 2주 간격으로 양측 고관절의 X-선 사진을 촬영(A-P and frog-lateral view)하고 1주에서 12주 사이에 도살하였다(Table 6).

도살후 양대퇴골을 적출하여 육안으로 그리고 방사선학적으로 관찰하고 조직검사를 위하여 10% formalin 용액에 보관하였다. 수술은 전신마취하에 시행하였다. 전신마취는 Zoletil(50 mg/kg Tiletamine and 50 mg/kg Zolazepam)과 Ketamin(50 mg/kg Ketamine hydrochloride)을 근육 주사하였다. 피부절개는 대퇴골 대전자부에 횡으로 약 2 cm 절개하여 gluteal muscle과 short external rotator muscle을 분리한 후 고관절의 후방 관절낭을 노출시켰다. 노출된 관절낭은 비구연을 따라 횡으로 절개한 후 후지를 내전 및 굴곡시키어 대퇴골두가 후방으로 아탈구 되면, 이때 ligamentum teres을 절단하였다. 대퇴골두는 후방탈구시키어 3-0 silk로 대퇴경부를 강하게 감아 결찰함으로써 경부의 혈류를 차단하였다. 탈구는 다시 정복하고 피부는 봉합한 후 gentamycin 1 mg/kg을 근육주사 하였다.

3. 실험결과

주기적으로 촬영한 X-선 사진과 적출한 대퇴골의 관찰결과 육안과 X-선 소견에서 각각 6가지의 이상소견(변형)을 관찰하였다. 이러한 변형의 빈도와 중증도를 실험군별로 비교 검토하였던바 Group A 군에서 Group B 또는 Group C보다 Overall incidence of deformity ($P<0.001$), head deformity score ($P<0.001$) 그리고 incidence of a

Table 6. Rabbit Groups according to the Vascular Interruption and the Cast Immobilization of the Knee

Group	N	Weeks after Experimental Procedure				
		1	2	4	8	12
(A) Operation + Cast	25	4	6	5	6	4
(B) Operation Only	25	4	5	6	5	5
(C) Cast Only	22	4	5	4	4	5

total collapse of the capital femoral epiphysis가 모두 높았다(Fig. 4) (Tables 7-10).

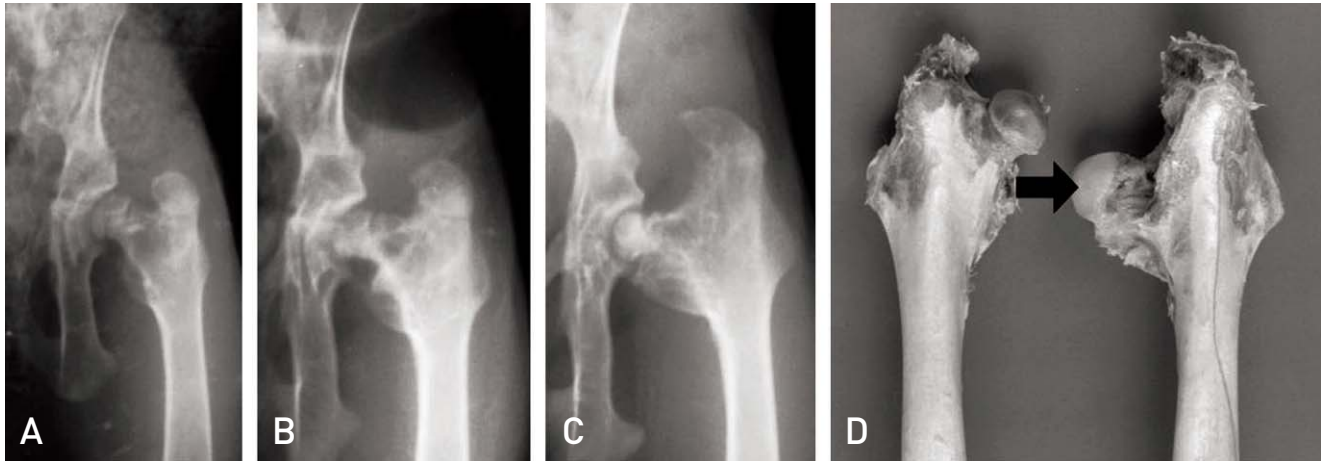


Fig. 4. (A) Radiograph before surgery showing normal hip of 5 week-year-old rabbit. (B) Radiograph at postoperative 4 weeks showing coxa vara and greater trochanter (GT) overgrowth. (C) Radiograph at 12 weeks showing further increase of deformities. (D) Macroscopic finding of extracted femur showing coxa magna, coxa vara, and GT overgrowth.

Table 7. Radiological and Macroscopic Abnormalities

Abnormal Findings	A Operation + Cast	B Operation Only	C Cast Only	P-value
Radiologic Findings				
Height Decrease of Ossific Nucleus	16	11	0	
Coxa Vara	19	11	0	
Epiphyseal Fragmentation or Cystic Change	7	7	0	
Total Epiphyseal Collapse	9	1	0	
Greater Trochanter Overgrowth	13	11	0	
Acetabular Dysplasia	18	8	4	
Macroscopic Findings				
Articular Surface Flattening	21	10	0	
Articular Surface Irregularity	21	10	1	
Severe Collapse of Femoral Head and Neck	9	1	0	
Coxa Magna (>0.2 mm)	22	11	13	
Anteversion or Retroversion	18	10	5	
Leg Length Discrepancy (>1 mm)	16	18	5	
Total	189	109	28	
Average (Total/Number of Rabbits)	7.6	4.4	1.3	<0.001

Table 8. Mean Head Deformity Score (HDS) after Procedures in Experimental Groups

Group	Head Deformity Score			Total	P-value
	1+2 Wks	4 Wks	9+12 Wks		
(A) Operation+Cast	2.7 (10)	5.3 (5)	6.6 (10)	4.9	0.004
(B) Operation Only	0.2 (9)	1.3 (6)	4.3 (10)	2.4	0.002
(C) Cast Only	0 (9)	0.3 (4)	0.6 (9)	0.3	0.071
P-value	0.007	0.029	<0.001	<0.001	

* Numbers in parentheses are sample sizes.

Table 9. Distribution of 10 Hips Showing Severe Collapse of Femoral Head and Neck in Experimental Groups

Group	Total N* of Rabbits	Total N of Rabbits with Severe Collapse	Head Status	Rabbits with Severe Collapse
(A) Operation + Cast	25	9 (36%)	Contained (n=9) Dislocated (n=16)	2 (22%) 7 (44%)
(B) Operation Only	25	1 (4%)	Contained (n=17) Dislocated (n=8)	1 (6%) 0 (0%)
(C) Cast Only	22	0 (0%)	Contained (n=22) Dislocated (n=0)	0 (0%) 0 (0%)

* N: Number.

Table 10. Head Deformity Scores (HDS) and Number of Severe Collapse of Femoral Head and Neck in 20 Rabbits Devascularized (Both Group A and B) and Sacrificed at 8 and 12 Weeks

Acetabulo-Femoral Relationship	Total N* of Rabbits	Head Deformity Score Mean	Range	Severe Collapse of Femoral Head and Neck
Fully Contained	5	4.4	3-5	0
Partially Contained (Subluxated)	10	5.5	3-7	3
Dislocated	5	7.2	6-8	5

 $P=0.006$, $\gamma=0.863$.

* N: Number.

4. 실험결론

본 실험에서는 대퇴골두의 아탈구가 더욱 빈번하고 더욱 심한 골두변형을 유발함을 확인함으로써 LCPD의 치료에 있어서 subluxation을 예방하여야 골두변형을 예방할수 있음을 알게 되었다.

REFERENCES

- Catterall A. *The natural history of Perthes' disease.* J Bone Joint Surg Br. 1971;53:37-53.
- Babyn PS, Kim HK, Gahuunia HK, et al. *MRI of the cartilaginous epiphysis of the femoral head in the piglet hip after ischemic damage.* J Magn Reson Imaging. 1998; 8:717-23.
- Kim HK, Su PH. *Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model.* J Bone Joint Surg Am. 2002;84-A:1329-34.
- Rowe SM, LEE JJ, Chung JY, Moon ES, Song EK, Seo HY. *Deformity of the femoral head following vascular infarct in piglets.* Acta Orthop. 2006;77:33-8.
- Rowe SM, Moon ES, Jung ST, Kim JW, Kim JS, Kim MS. *Experimental study of avascular necrosis of the femoral head in the puppy.* J Korean Orthop Assoc. 2003;38:447-53.
- Sanchis M, Zahir A, Freeman MA. *The experimental simulation of Perthes disease by consecutive interruptions of the blood supply to the capital femoral epiphysis in the puppy.* J Bone Joint Surg Am. 1973;55:335-42.
- Kamegaya M, Shinada Y, Akita T, Ogata S, Someya M, Tsuchiya K. *Experimental avascular necrosis of the femoral capital epiphysis and induced subluxation of the hip in young rabbits.* J Pediatr Orthop. 1990;10:1-5.
- Lemoine A. *Vascular changes after interference with the blood flow of the femoral head of the rabbit.* J Bone Joint Surg Br. 1957;39-B:763-77.
- Rösingh GE, James J. *Early phase of avascular necrosis of the femoral head in rabbits.* J Bone Joint Surg Br. 1969; 51:165-74.
- Rowe SM, Chung JY, Moon ES, Jung ST, Lee HJ, Lee JJ. *The effects of subluxation of the femoral head with avascular necrosis in growing rabbits.* J Pediatr Orthop. 2004;24:645-50.
- Rowe SM, Park SK. *Necrosis of femoral head in growing rabbit.* J Korean Orthop Assoc. 1986;1:29-34.
- Yoshiwara S. *An experimental study of ischemic damage and repair on the femoral head epiphysis in growing rabbits.* Nihon Seikeigeka, Gakkai Zasshi. 1994;68:978-89.
- Michellsson JE, Langensklöld A. *Dislocation or subluxation of the hip. Regular sequels of immobilization of the knee in extension of young rabbits.* J Bone Joint Surg Am. 1972;54:1177-86.