No. 12 Digital Edition / eBook 1_2011 www.german-medical-journal.eu ISSN 1869-7836 peer-reviewed

German Medical Journal

المجلة الطبية الألمانية

FEATURING THE BEST OF MEDICINE

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

الجديد في الطب و العلاج

الاعتبارت الجراحية في المعالجة المطلوبة لسرطان البنكرياس

Surgical Aspects in Targeted Therapy for Pancreatic Cancer

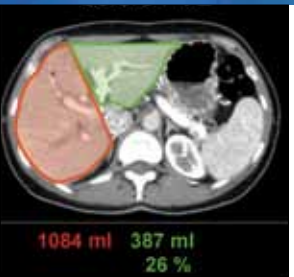
طب الأشعة التداخلي – عناصر هامة

Interventional Radiology - Important Aspects

Pancreatic Cancer

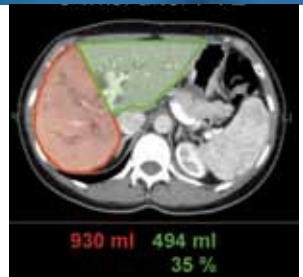
سرطان البانكرياس

© 2011 LINEANOVA



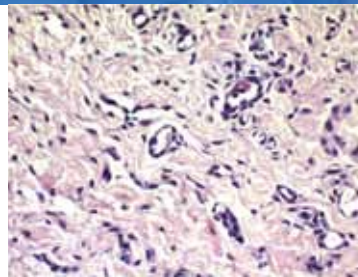
التقدم في جراحة الكبد

Progress in Liver Surgery



تأثير تعديلات سطوح السن المزروع على العظم وعلى الاندماج ماحول السن

Influence of Dental Implant Surface Modifications on Osseo- and Periointegration



German® Medical Council

Medical Treatment in Germany

German Medical Council
Your Health in good Hands

Germany takes a leading position in medicine.

German hospitals, clinics and medical doctors enjoy an excellent reputation. The continuously rising number of patients, who come to Germany to receive medical treatment and support, strongly confirms this fact.

Patients from the Gulf States gladly come to Germany to receive medical treatment because they regard Germany as a safe place and rely on German clinics and physicians. They feel welcome as guests and enjoy that they are encountered in an open-minded and friendly way.

German Medical Council, partner of renowned German hospitals, clinics and specialized practices, organizes the best medical treatment for patients from all over the world and offers them a full service package.

المجلس الطبي الألماني

تحتل ألمانيا موقع قيادي في الطب. وتتمتع المستشفيات الالمانية وعياداتها وكذلك الاطباء بشهرة ممتازة. ويدعم هذه الحقيقة الارقام المتزايدة للمرضى الذين يحضرون إلى المانيا للحصول على المعالجة الطبية.

يحضر الكثير من مرضى دول الخليج وبفخر إلى المانيا ليحصلوا على المعالجة الطبية لانهم يعتقدون ان المانيا هي بلد امنة ويعتمدون على مستشفياتها واطباؤها. يشعرون بانهم مرحب بهم كضيوف ويتمتعون بتعامل لطيف وبذهن متفتح.

إن المجلس الطبي الألماني شريك معروف للمستشفيات الالمانية المتجددة ، العيادات والتخصصات العلمية يقوم بتنظيم افضل معالجة طبية للمرضى من جميع انحاء العالم وتقدمها لهم بشكل مجموعة كاملة من الخدمات.

Medical Treatment in Germany

www.german-medical-council.de

Knowledge
Partner

Place your advert in the German Medical Journal Digital

To promote your company/ hospital please contact:
Tel: +49 - (0)89 - 57 87 57 89
service@gmjournal.com

www.german-medical-journal.eu

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 München
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30
info@gmjournal.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@gmjournal.com

EDITORIAL BOARD
Prof. Dr. rer. nat. Hans Fritz
Prof. Dr. med. Christian Sommerhoff

ADVISORY BOARD
Prof. Dr. med. Andreas B. Imhoff
Prof. Dr. med. Werner Knopp
Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer
Prof. Dr. med. Rüdiger Lange
Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann
Prof. Dr. med. Felix Schier
Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Dräger
Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn
Prof. Dr. med. Volker Tronnier
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Tschöpe

TRANSLATIONS
English:
Rene Kottke
Arabic:
Dr. Ibrahim Elzoubi

ART DIRECTION / PRODUCTION
Linea Nova Ltd.
info@linea-nova.com
www.linea-nova.com

ADVERTISEMENTS
www.german-medical-journal.eu
adverts@gmjournal.com
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30

SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
subscription@gmjournal.com
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30

Neither the editors nor the publisher can guarantee that all publications are correct. As soon as the author hands over his/her manuscript and illustrations, he/she authorizes their editing and publication. Unmarked photos and illustrations were given to the publisher by the respective authors. No guarantee for unsolicited manuscripts, photos and illustrations. Re-prints or reproduction of any kind – even in parts – may only be made with written permission of the publishing house and are subject to remuneration. In case of force majeure or disturbance of the industrial labour peace no claims for shipment or reimbursement arise.

Copyright 2011
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

Dear Reader,

med on the iPad

This is what we have been waiting for so long: the iPad by Apple is a big step towards the future.

When we introduced the German Medical Journal onto the market some years ago, back then printed on high-quality paper, we were absolutely aware of the fact that the technical development would not come to a standstill and the future would be dominated by digital media. We anticipated that the era of printed books, newspapers and magazines would come to an end and replaced by digital evolution. Consequently, we changed the journal over to digital technology at an early point; so early that we sometimes met with incomprehension, especially here in Germany.

However, we had young, well-educated medical professionals in the "young", rapidly developing countries in sight and stood in the firm belief that a change would come about, more rapidly than it could be seen to emerge at that time. The success confirmed our conviction. Due to the digitalisation of the journal, the number of our readers virtually exploded from 40,000 to more than 240,000.

About half of our readers are from Arabic-speaking countries, for which we initially designed the journal and with which it all began. The second half is distributed among readers from nearly all countries in the world. These people read the English part of the journal, which was originally intended to be a reference only.

The development inevitably led to us being concerned with other important countries and languages, which also have a great number of potential readers. Therefore, the current issue is published besides Arabic also in Russian/English and the next issue in Spanish/English in addition.

We are convinced that the iPad will revolutionise the worldwide media. For us this means already today: med on the iPad. Latest news from the world of medicine, whenever and wherever you like:

Welcome to the German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

عزيزي القارئ

med on the iPad

الطب على iPad: أنه ما كنا ننتظره منذ فترة طويلة أن iPad من شركة أبل هي خطوة كبيرة إلى المستقبل.

عندما قدمنا المجلة الطبية إلى السوق منذ سنوات مضت حيث تم طبعها على ورق ذوو نوعية عالية جداً، كنا على معرفة تامة على حقيقة أن التقدم التقني لن يقف أبداً وسوف يتم السيطرة على المستقبل بالإعلام الرقمي. ولقد تكهنا بأن حقبة الكتب المطبوعة، والصحف والمجلات سوف تنتهي ويستعاض بها بالتطور الرقمي وكنتيجة لذلك، فلقد تم تحول المجلة إلى التقنية الرقمية في مراحل مبكرة، وكان ذلك مبكراً لدرجة أنه لم يتم فهم ذلك خاصة هنا في ألمانيا.

ومع ذلك فإنه لدينا محترفون طبيون شباب وخاصة في الدول المتطورة بسرعة والشابة وكانوا ضمن المشهد وقفوا بقوة حول مفهوم أن التغيير قادم وبسرعة أكبر مما كان نتوقعه في ذلك الوقت. لقد أكد ترسيخ النجاح وبسبب تحول المجلة إلى الشكل الرقمي فإن عدد قراءنا ازداد في الحقيقة من ٤٠٠٠٠ إلى أكثر من ٢٤٠٠٠٠ قارئ.

يبلغ نصف قراءنا من البلاد المتحدثة باللغة العربية والذي قد صممنا المجلة في البداية من أجلهم وقد بدأت كذلك. بينما يتوزع النصف الثاني من كل أقطار العالم تقريباً وهؤلاء يقرؤون النص باللغة الإنكليزية والذي كان الهدف منه أن يكون مرجعاً.

وقاد هذا التطور إلى الأخذ بعين الاعتبار الدول الهامة الأخرى وكذلك اللغات الأخرى، والتي تملك عدد كبير من القراء. لذلك تم نشر هذا العدد بالإضافة إلى اللغة العربية باستعمال اللغة الإنكليزية / الروسية وفي العدد القادم أيضاً باللغة الإنكليزية / الإسبانية.

نحن مقتنعون بأن iPad سوف تقدم ثورة في عصر الإعلام ويعني ذلك لنا كما هو حالياً: الطب على iPad. آخر أخبار الطب في العالم حيثما وأينما أردتم.

نرحب بكم في المجلة الطبية الألمانية.

German Medical Journal
المجلة الطبية الألمانية
CINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

المحتويات

الاعتبارت الجراحية في المعالجة المطلوبة لسرطان البنكرياس ٨

خيارات علاجية جديدة تفتح الطريق لمعالجة ارتفاع التوتر الشرياتي المعند على المعالجة – إزالة التعصيب الودي للكلية ٢٠

التحدي في مبادئ معالجة رضوض حلقة الحوض في المرضى كبار السن ٢٤

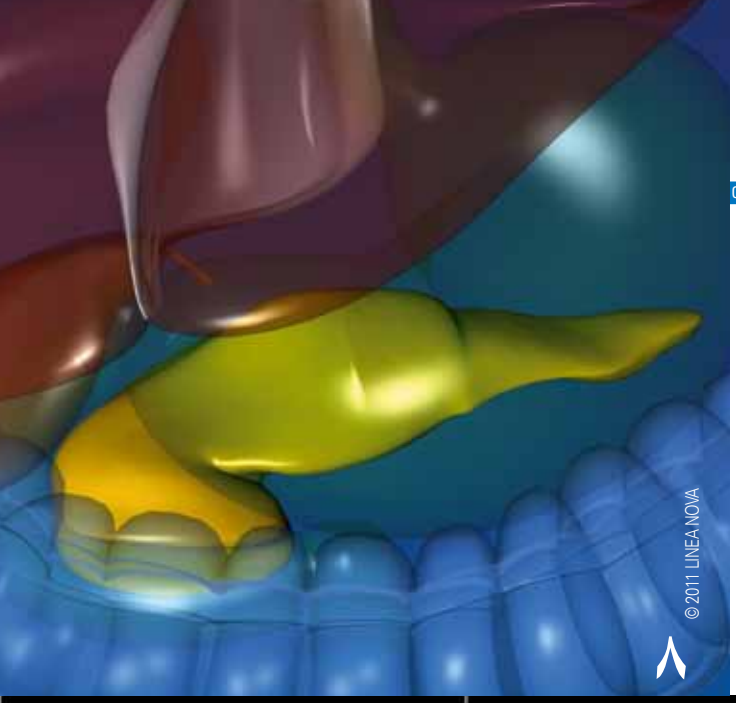
المبادئ الأساسية واستطباب التصوير الطبقي المحوري والتصوير الطبقي المحوري المصدرة للبوزيترون PET/CT ٣٨

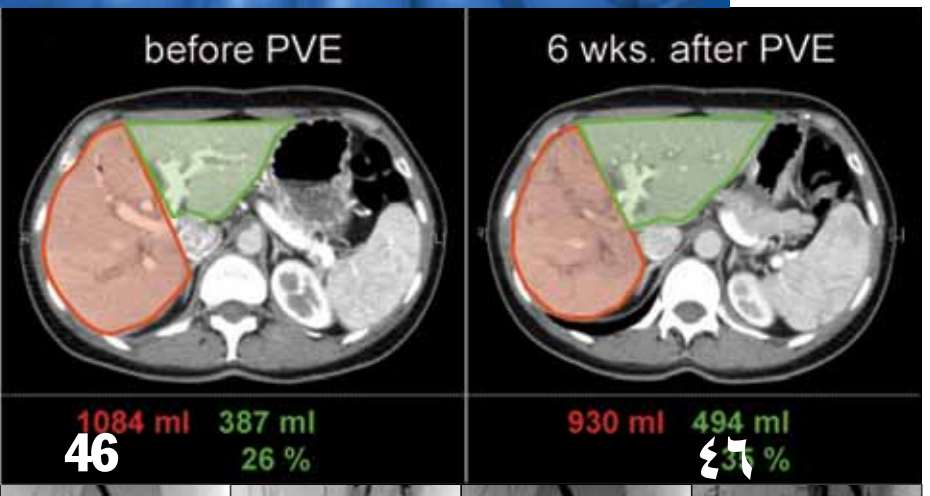
التقدم في جراحة الكبد ٤٦

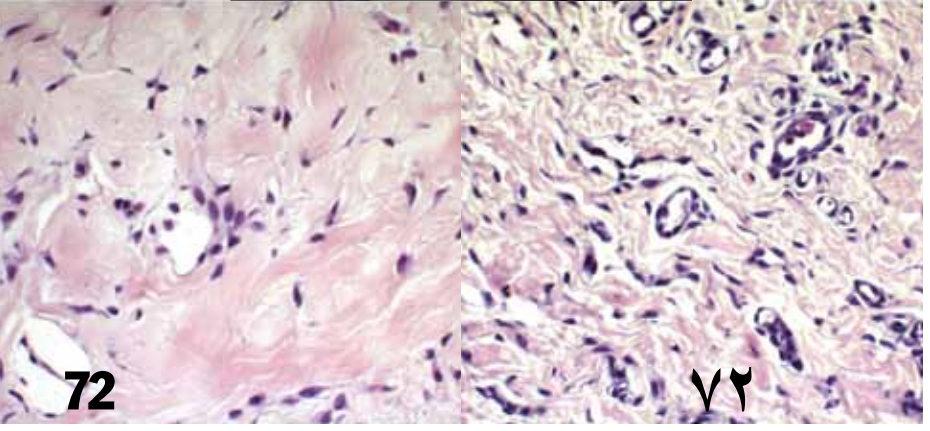
طب الأشعة التداخلي – عناصر هامة ٥٨

تأثير تعديلات سطوح السن المزروع على العظم وعلى الاندماج ماحول السن ٧٢

الوراثية عالية التقنية للتخلف العقلي ٨٠







German Medical Journal
المجلة الطبية الألمانية
THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

Contents

المحتويات

Surgical Aspects in Targeted Therapy for Pancreatic Cancer 8

New Treatment Option that Opens Up New Avenues in the Treatment of Resistant Hypertension – Renal Sympathetic Denervation 20

Concept for the Treatment of Pelvic Ring Injuries in Elderly Patients – a Challenge 24

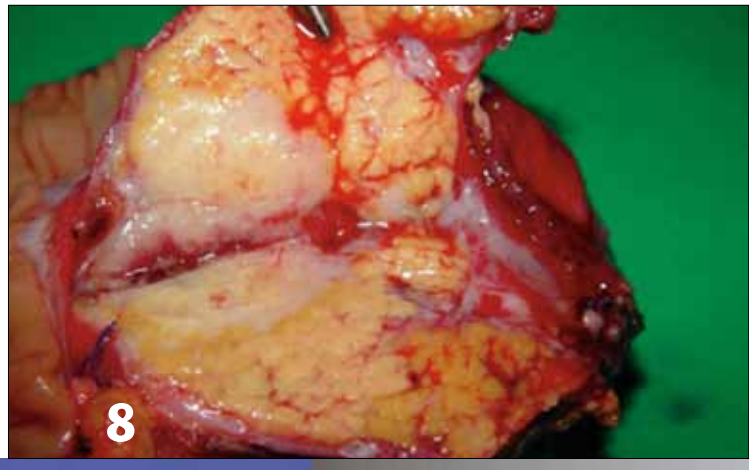
Basic Principles and Indications of the PET/CT 38

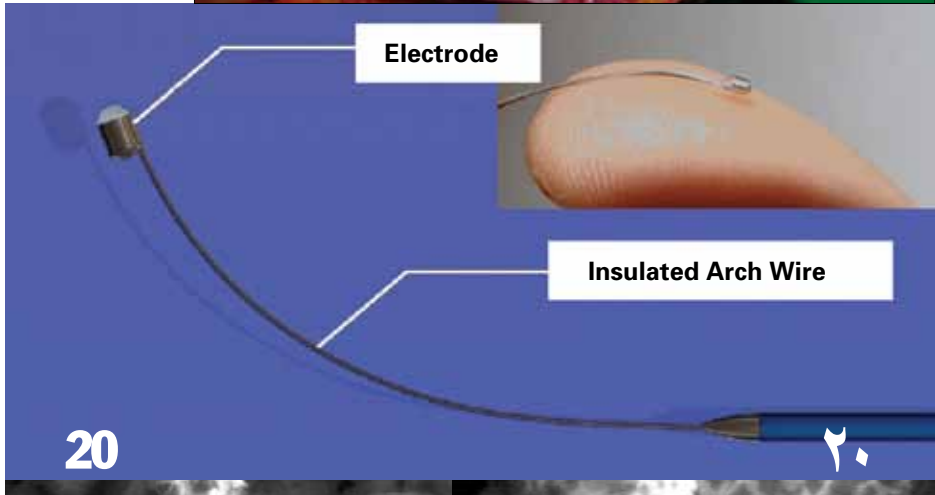
Progress in Liver Surgery 46

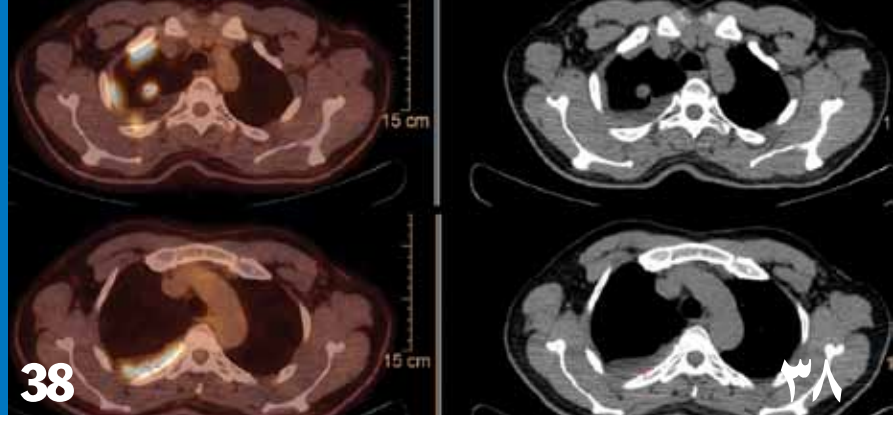
Interventional Radiology - Important Aspects 58

Influence of Dental Implant Surface Modifications on Osseo- and Periointegration 72

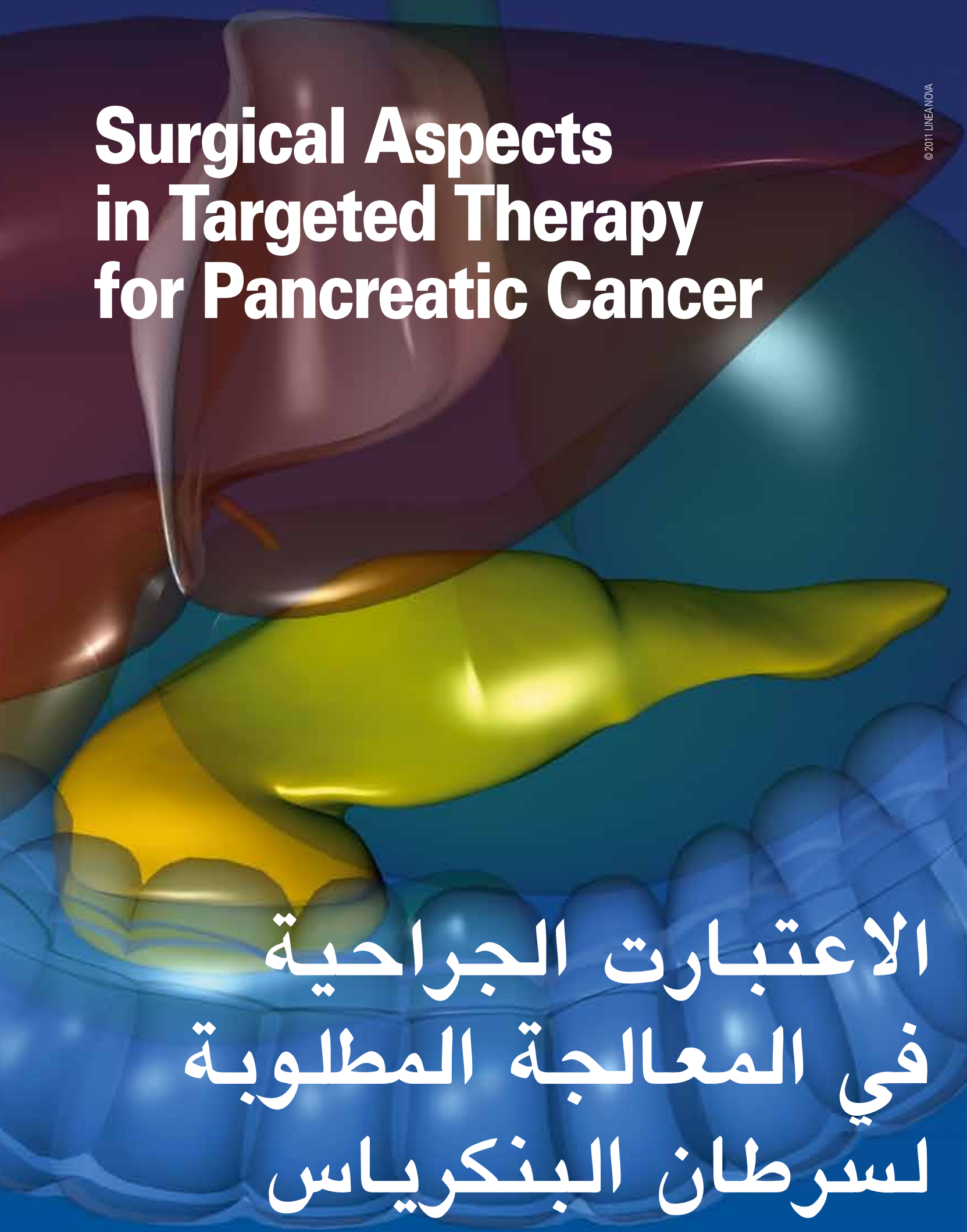
State of the Art Genetic Testing of Mental Retardation 80







Surgical Aspects in Targeted Therapy for Pancreatic Cancer



© 2011 LINEA NOVA

الاعتبارت الجراحية في المعالجة المطلوبة لسرطان البنكرياس

Ass.Prof. Dr. Marcus Bahra
Prof. Dr. Peter Neuhaus

Keywords: Pancreatic cancer, surgical therapy

Introduction

The majority of periampullary tumors originate from the pancreas. The pancreatic component that is responsible for most of the tumors is the duct-system [1]. Therefore, invasive ductal adenocarcinoma is the most common tumor of the pancreas [2]. Nowadays, pancreatic cancer has reached the fourth leading cause of cancer mortality in the USA and western europe, indicating the significance of committed efforts to fight this tumor [3]. Complete resection of the tumor, so called radical resection, remains the only potential curative option for patients confronted with the diagnosis of pancreatic cancer.

Whether technical improvements in pancreatic surgery during the last 30 years significantly decreased the perioperative morbidity and mortality, several surgical aspects are not clear yet and still open for discussion. Especially, the role of surgical approaches in the context of new adjuvant treatment options and effective interdisciplinary interactions are challenges to pancreatic surgeons. The following manuscript tries to give a short survey on the spectrum of current surgical standards, perspectives and limits (Fig. 1).

Appropriate Preoperative Diagnostic Work Up

Because most pancreatic cancers arise in the right side of the pancreatic gland, the cardinal symptom is jaundice, resulting from obstruction of the intrapancreatic part of the common bile duct. However, due to the often delayed occurrence of clinical symptoms, for the majority of patients curative resection is not feasible at the time of diagnosis [4]. Especially in patients with pancreatic cancer arising from the left side of the pancreatic gland, jaundice generally is missing, Therefore, the disease often is not diagnosed until the tumor is locally advanced or metastatic. Today, preoperative clarification of localisation and expansion of the tumor by computed tomography is the

المقدمة

تنجم معظم الأورام في منطقة ماحول المجّل من البنكرياس. إن الجزء من البنكرياس والمسؤول عن أغلب الأورام تنجم عن نظام الأقنية (١). لذلك فإن أكثر أورام البنكرياس شيوعاً هو سرطان الأقنية الغدية الغازية (٢). حالياً أصبح سرطان البنكرياس رابع سبب في مقدمة أسباب الوفيات لسرطان البنكرياس في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية (٣). ويبقى الاستئصال التام للورم أو مايدعى بالاستئصال الجذري هو الخيار الشافي المكن والوحيد للمرضى المشخص لديهم سرطان البنكرياس. ونظراً للتطورات التقنية في جراحة البنكرياس خلال الثلاثين السنة الماضية أدت إلى إنقاص نسبة المراضة والوفيات ماحول الجراحة ولكن هناك اعتبارات جراحية متعددة ماتزال غير واضحة ومفتوحة للنقاش. وخاصة دور الطرق العلاجية في منحى استعمال خيارات المعالجة المرافقة والجديدة والتفاعلات الفعالة ضمن فرق المعالجة هي تحديات لجراح البنكرياس ومن خلال النص التالي نعطي تصفح قصير لطيف الاعتبارات الجراحية الحالية، ومستقبلها وحدودها (شكل ١).

الإجراءات التشخيصية المناسبة التي تسبق العمل الجراحي

نظراً لحدوث أغلب سرطانات البنكرياس في الجهة اليمنى من البنكرياس فإن الأعراض الرئيسية هي اليرقان الناجم عن انسداد قسم القناة الصفراوية الجامعة والمتواجدة ضمن البنكرياس. مع ذلك وبسبب تأخر حدوث الأعراض السريرية فإن القطع الجراحي الشافي غير ممكن عند التشخيص (٤). خاصة لدى مرضى سرطان البنكرياس والناجمة عن القسم الأيسر من الغدة، حيث لايشاهد بشكل عام اليرقان، لذلك لايتم تشخيص المرض حتى يحدث تطور الورم موضعياً أو حدوث الانتقالات . حالياً أفضل وسيلة شعاعية هي استعمال التصوير الطبقي المحوري الذي يحدد قبل الجراحة موضع الورم وانتشاراته. ومن الهام في هذا المضمار أن نؤكد تقييم إمكانية القطع الجراحي

والتي تتم فقط من خلال تنظير البطن. العلامات الشعاعية الموصفة (CT/MRI) التي تشير إلى عدم إمكانية الجراحة قبل إصابة المحور البابي– المساريقي أوإصابة الشرايين الحشوية ويجب عدم اعتبارها بشكل عام هي مضادات استطباب لإجراء الاستقصاء الجراحي. وفي هذه الحالات يتم إجراء الاستقصاء الجراحي للتأكيد على عدم الفائدة الجراحية. مع ذلك فإن الاستقصاء بإجراء تنظير البطن هو ينفي فقط وجود الانتقالات البريتوانية الممكنة أو الانتقالات الكبدية، وبالتالي يعطي معلومات غير كاملة حول إمكانية الاستئصال الموضع ولايمكن التوصية به لإيضاح الوضع المحلي (٥).

وحالياً يعتبر دور تصوير الأقنية الصفراوية والبنكرياسية بالطريق الراجع عبر التنظير ERCP مهملاً كوسيلة غازية لدى المرضى الذين يشتبه بوجود أورام سرطانية خبيثة لديهم.ويجب استعمال MRI لإظهار منطقة ماحول المجّل بشكل واضح والمتضمنة تراكيب الأقنية وذلك في حالات منتقاة. مثل المرضى الذين لديهم يرقان شديد ومن المنطقي زرع شبكة صفراوية قبل قطع البنكرياس. يمكن أن تسبب انسداد القناة الصفراوية الخبيثة إلى التهاب أوعية صفراوية شديدة مؤدية إلى تجرثم الأقنية الصفراوية ومع ذلك يبقى زرع الشبكات قبل الجراحة قابلاً للنقاش. من جهة يمكن أن يكون هناك ارتباط مابين اليرقان الإنسدادي ومعدل الوفيات والإمراضية الجراحية (٧). ومن الناحية الأخرى أظهرت الدراسات الأخيرة على المستوى قصير الأمد أن إزالة الضغط عن الأقنية الصفراوية لايحسن من نتائج الجراحة بعد استئصال رأس البنكرياس (٨).

لقد فشلت الدراسات الاستقبالية بأن تظهر خفض هام في مدة بقاء المريض في المشفى أو إنقاص المراضة أو التفجير ماقبل الجراحة (٩، ١٠). إن الموجودات الأخيرة تشير إلى زرع الشبكات ماقبل الجراحة يبدو أنها تزيد من معدل حدوث أخماج الجروح ومن الممكن تجرثم الصفراء بعد زرع الشبكة في القناة الجامعة (٩). لايمكن التوصية بإجراء زرع الشبكة قبل الجراحة بشكل عام إن المرضى الذين لديهم يرقان بسبب انسداد القسم البعيد من القناة الصفراوية، لذلك فقط يستعمل في حالات اتنقائية بشدة.

مضادات استطباب قطع البنكرياس

نظراً لكون الورم ذو طبيعة غازية جداً ونظراً لوجود انتقالات باكرة فإنه فقط يمكن شفاء ٢٠٪ من المرضى بالاستئصال الجراحي لدى رؤية الطبيب لهؤلاء المرضى لأول مرة (٤). مع ذلك فإن الهدف الشافي الوحيد هو الاستئصال الجذري للورم. إن مضادات الاستطباب القوي لإجراء قطع البنكرياس والعفج هو وجود انتقالات بعيدة تتضمن الانتقالات السرطانية إلى البريتوان.

وتعرف مرحلة الانتقالات للمرضى على أنها مؤشر هام لقصر معدل الحياة. ومضادات الاستطباب الأخرى للجراحة الجذرية: الغزو الورمي إلى الجذور المساريفية والغزو للشرايين الحشوية (الشريان

preferred imaging modality. In this context it is important to emphasize that assessment of resectability should be only performed via laparotomy. Radiological (CT/MRI) signs of local inoperability, such as involvement of the mesenteric-portal axis or visceral arteries should not be interpreted in general as contraindication for surgical exploration. In such cases surgical exploration may indicated to confirm inoperability. However, laparoscopic exploration only excludes potential peritoneal carcinomatosis or liver metastasis, therefore gives incomplete information regarding the local resectability and can not recommended to clarify the local situation [5].

The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), as a invasive procedure, in patients with clinical and radiological suspicion of a pancreatic malignoma is negligible nowadays. Precise visualisation of the periampullary region including ductal structures should be performed using MRI-imaging. In selected cases, as in patients with severe jaundice, preoperative biliary stenting prior to pancreatic resection may be reasonable . Malignant biliary tract obstruction can cause severe cholangitis leading to cholangiosepsis [6].
Nevertheless preoperative stenting is still under discussion. On the one hand a correlation between obstructive jaundice and operative morbidity and mortality could be demonstrated [7]. On the other hand recent studies showed that short-term preoperative billiary decompression does not improve surgical results after pancreatic head resection [8].
Prospective trials have failed to show neither significant reduction of in-hospital time nor decreasing morbidity after preoperative drainage [9, 10]. Recent findings indicate that preoperative stenting seems to increase the rate of wound infections and possibly contaminate bile after instrumentation of the bile duct [9]. For that preoperative biliary stenting can not be recommended generally in jaundiced patients due to malignant distal bile duct occlusion, and therefore should only be used very selectively.

Contraindications for Pancreatic Resection

Because of the agressive nature of the tumor and due to early metastases in only 20% of patients curative resection is feasible at time of physician first contact [4]. However, the only curative intent is a radical resection of the tumor.
A strong contraindication for pancreaticoduodenectomy is the presence of distant metastasis including peritoneal carcinomatosis. A metastatic stage of the disease is known as a significant predictor of short expected survival. Further contraindications for radical surgery are: Tumor invasion of the mesenterical root and/or invasion of visceral arteries (superior mesenteric artery (SMA), celiac axis or hepatic artery). Nowadays, cancer invasion of the superior mesenteric-portal venous confluence (SMPCV) should no longer be considered as a contraindication for pancreatic resection [11]. Due

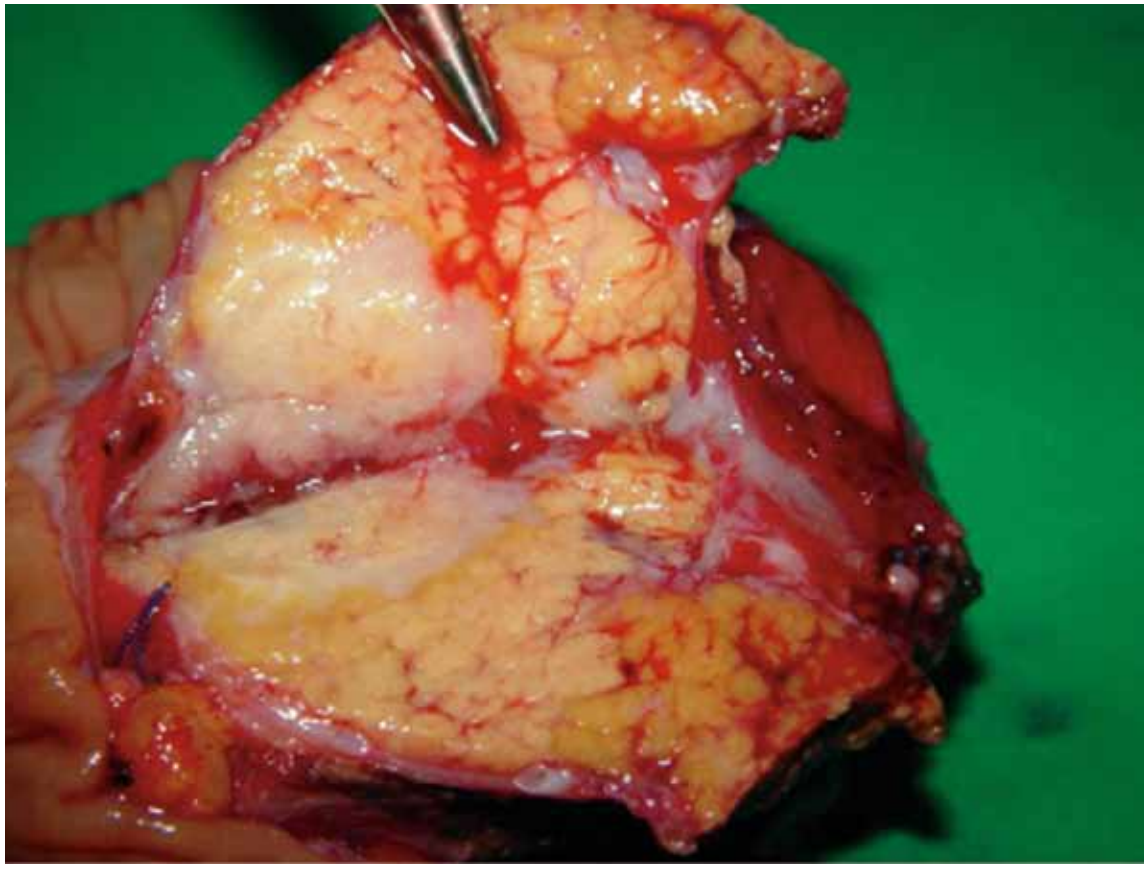


Fig.1: Ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. The tumor is clearly circumscribed and surrounded by soft, tan lobulated pancreatic tissue without signs of pancreatitis.

الشكل ١: ورم غدي في القناة رأس البانكرياس، لقد تم إحاطة الورم بشكل واضح وهو محاط بالأنسجة البانكرياسية المغصصة بدون علامات التهاب بانكرياس.

to the significant increased mortality risk for patients with concomitant severe disease indication for pancreaticoduodenectomy should be carefully evaluated in such patients. Because of declining surgical mortality rates after pancreatic resection, the significance of palliative resections has been discussed more and more in recent years. Especially, the question whether a palliative resection should be offered to patients with hepatic metastases is still unanswered.

Standard Surgical Procedures

Today, the standard resection procedure for periampullary malignancies is the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD). In contrast to the standard Kausch-Whipple operation this technique preserves the entire stomach, including the pylorus, cutting the duodenum usually about 2-3cm distal from the pyloric ring. The discussion regarding oncological radicality of the pylorus-preserving technique should belong to the past yet [12,13]. The pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy is a safe and radical operation which, does not affect the prognosis [14].

The surgical treatment of left sided carcinomas (pancreatic body or pancreatic tail) is the so- called pancreatic left resection. Such resections should

المساريقي العلوي SMA، المحور الزلاقي أو الشريان الكبدي) لاتعتبر في هذه الأيام فإن الغزو السرطاني للمحور البابي المساريقي العلوي SMPCV كمضاد استطباب لقطع البنكرياس (١١). وبسبب ازدياد نسبة خطورة الوفيات لدى المرضى الذين لديهم أمراض مرافقة شديدة فإنه يجب تقييم بحذر استطباب إجراء جراحة قطع البنكرياس والعفج. ونظراً لإنحدار معدلات الوفيات بعد جراحة استئصال البنكرياس فإنه يتم مناقشة إجراء القطع التلطيفي أكثر فأكثر في السنوات الأخيرة. خاصة التساؤل فيما إذا كان القطع التلطيفي يجب أن يتم لدى مرضى الانتقالات الكبدية والذي لم تتم الإجابة عليه.

الوسائل الجراحية القياسية

إن الطريقة الجراحية القياسية حالياً لاستئصال الخباثات ماحول المجّل هو جراحة استئصال البنكرياس والعفج مع المحافظة على البواب (PPPD). بالمقابل فإن عملية ويبل القياسية Kausch-Whipple فإن هذه التقنية تحافظ على كامل المعدة متضمنة البواب، قطع العفج حوالي ٢ – ٣ سم من حلقة البواب إن النقاش حول المعالجة الورمية الجذرية مع الحفاظ على البواب لم يعتبر إلى الآن من الماضي (١٢،١٣).

إن الاستئصال الجراحي للبنكرياس والعفج مع الحفاظ على البواب هو عملية آمنة وجذرية ولكن لاتؤثر

be performed, also based on the principles of surgical oncology, as no-touch-techique and standard en-bloc dissection of the peripancreatic lymph nodes and in general combined with splenectomy. Depending on the dimension of a left sided carcinoma, the resection has to be extended towards the pancreatic head to reach tumor free resection margins (subtotal left-sided pancreatectomy).

The pancreatico-enteric anastomosis is the weak point of pancreatic surgery. Devastating clinical courses after development of a pancreatic leak are a common feared complication. The operative resection of pancreatic cancer includes cautious handling of the pancreatic remnant [15]. One of the most commonly employed techniques is a pancreatico-jejunal anastomis. However, to prevent a leakage from the pancreatico-jejunal anastomosis, different anastomotic techniques have been published during recent years. Which technique of pancreaticojejunal anastomosis, whether end-to-side or end-to-end, and whether duct-to-mucosa, does not seem to influence the anstomotic leak incidence significantly [16-18]. Several strategies have been established in the past to improve the safety of the pancreaticoenteric anastomosis. One alternative reconstruction technique after pancreatic head resection is the introduction of a pancreatogastrostomy [19]. Three different principles to achieve pancreatogastrostomy are in use today: The implantation of the pancreatic remnant into the stomach, the implantation of only the pancreatic duct into the stomach, or an anastomosis between the pancreatic duct and the gastric mucosa. (Fig. 2, 3). A view through the literature showes that the surgical results after pancreatogastromstomy are similar to those presented after pancreaticojejunostomy [20-22]. There is still the discussion that long-term pancreatic secretion into the stomach causes alkaline juice, which affect the gastric mucosa. To date there is no substantial data showing a correlation between an increased risk of peptic ulcers and pancreato-gastric anastomosis [23]. In summery, rather than the choice of the variant used, however, the successful management of the pancreatic anastomosis depends more on the surgeon´s concentration on the meticulous execution of the technique with he is familiar [24].

In the past several strategies for improvement of prognosis have been established. One approach was the introduction of total pancreaticoduodenectomy [25]. The idea was that the removal of the entire pancreas can eliminate multifocal disease, achieve broad resection margins and allows the avoidance of as pancreatic leakage, pancreatitis or pancreatic fistula. However, several studies showed that the median survival for patients after total pancreaticoduodenectomy was significantly lower compared to patients undergoing partial pancreaticoduodenectomy [26]. The removal of the pancreatic gland can cause severe metabolic dysfunctions as a consequence to the loss of pancre-

على الإنذار (١٤).

يطلق اسم استئصال البنكرياس الأيسر على الاستئصال الجراحي لسرطانات الجهة اليسرى (جسم وذيل البنكرياس). يتم إجراء هذا القطع مبنياً على مبادئ علم الأورام الجراحي، مثل طريقة عدم اللمس no-touch-techique ومعيار تسليخ en-bloc dissection للعقد اللمفاوية مع الاستئصال للطحال بشكل عام. وبناء على أقطار سرطان الجزء الأيسر فإنه يمكن أن يمتد القطع باتجاه رأس البنكرياس للوصول إلى الحافة الخاليةمن الورم (استئصال الجزء الأيسر تحت التام للبنكرياس).

وتعتبر المفاغرة المعوية البنكرياسية أضعف نقطة في جراحة البنكرياس. ومن الاختلاطات الشائعة والتي تعتبر سريرياً مدمرة هو التسرب البنكرياسي. ويتضمن القطع البنكرياس لسرطان البنكرياس التعامل بحذر مع بقايا البنكرياس (١٥). وإحدى أهم التقنيات المطبقة والأكثر شيوعاً هو المفاغرات الصائمية البنكرياسية. مع ذلك فإنه لمنع التسرب من المفاغرات التي تم نشرها خلال السنوات الأخيرة.

ولم تؤثر على التسرب من خلال المفاغرات بشكل ملحوظ نوع المفاغرات الصائبة البنكرياسية فيما إذاكانت نهاية إلى نهاية أو نهاية إلى جانب أو إذا كانت المفاغرة من القناة إلى الغشاء المخاطي (١٦– ١٨). لقد تم تطوير استراتيجيات متعددة في الماضي لتحسين الأمان للمفاغرات البنكرياسية المعوية. وإحدى عمليات التصنيع البديلة لإستئصال رأس البنكرياس هو إجراء الوصل البنكرياسي المعدي (١٩). وتستعمل اليوم ثلاث مبادئ مختلفة للوصل المعدي البنكرياسي: زرع بقايا البنكرياس إلى المعدة، زرع فقط القناة البنكرياسية إلى المعدة، أو المفاغرات بين القناة البنكرياسية والغشاء المخاطي للمعدة (شكل ٢، ٣).

يظهر المشهد عبر الأدب الطبي أن النتائج الجراحية بعد الوصل المعدي البنكرياسي مماثلة لتلك النتائج بعد إجراء الوصل الصائمي البنكرياسي (٢٠–٢٢). ومايزال النقاش بأن الإفراز البنكرياسي طويل الأمد إلى المعدة مسبباً العصارة القلوية والتي تؤثر على المخاطية الهضمية. وحتى الآن لايوجد معلومات مؤكدة تظهر العلاقة بين ازدياد الخطورة للتقرحات الهضمية مع المفاغرات البنكرياسية المعدية (٢٣). الخلاصة أن التدبير الناجح للمفاغرات البنكرياسية يعتمد أكثر على التركيز للجراح على التقنية التي تدرب عليها لإنجاز العمل أكثر منه على اختيار شكل المفاغرة (٢٤).

لقد تم تأسيس تقدم في الإنذار من خلال الاستراتيجيات المختلفة السابقة. إحدى الطرق كانت الاستئصال التام للبنكرياس والعفج (٢٥). والفكرة كانت هي أن إزالة كل البنكرياس يمكن أن تتخلص من المرض متعدد البؤر، الحصول على حواف سليمة عريضة وكذلك تخيب التسرب البنكرياسي، النواسير البنكرياسية أو التهاب البنكرياس. مع ذلك أظهرت الدراسات بأن العمر الناصف للمرضى بعد الاستئصال

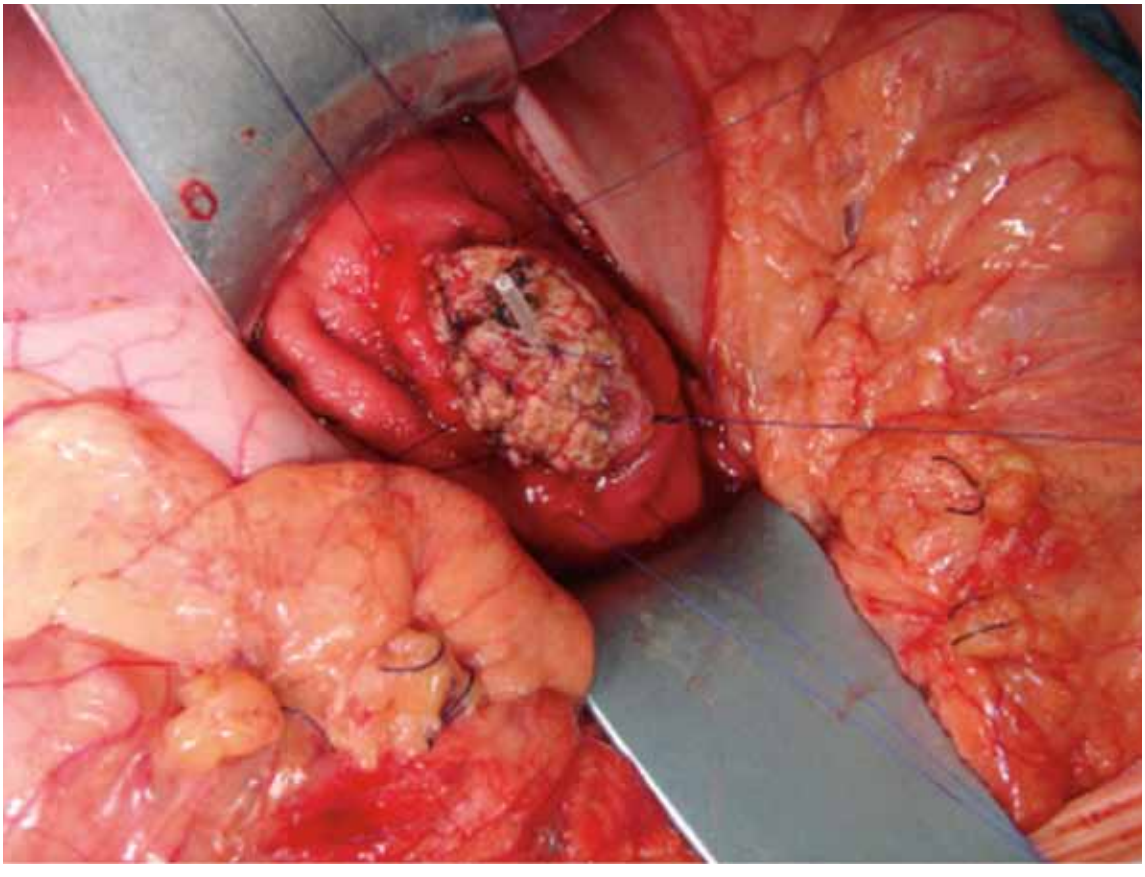


Fig. 2: View into the opened stomach. The pancreatic stump has been placed through the dorsal gastric wall and sutured in mattress technique. Additionally, a short tube has been inserted into the pancreatic duct of the remnant.

الشكل ٢: المنظر عبر المعدة المفتوحة لقد تم وضع القسم المقطوع من البانكرياس إلى الجدار المعدي القسم الظهري وتحت خياطته بتقنية mattress وبالإضافة إلى ذلك تم زرع انبوب إلى القناة البانكرياسية في الجزء المتبقي.

atic endocrine and exocrine function. One consequence is diabetes combined with recurrent episodes of severe hypoglycemia [27]. For that, nowadays total pancreatectomy is no longer the treatment of choice for carcinomas of the pancreatic head. However, in individual patient, e.g. in case of multicentric carcinomas, total pancreaticoduodenectomy can be reasonable.

Lymph Node Dissection

Affection of lymph nodes are reported to be found in more than 70% of patients after resection [28]. The standard lymph node dissection is defined as radical lymphadenectomy along the hepatoduodenal ligament, the celiac trunk and superior mesenteric artery, the mesenteric vein and portal vein.

The rationale for the so called extended lymphadenectomy is, that lymph node studies have shown positive lymph nodes beyond the bound of the standard dissection [29]. Nagakawa et al. could demonstrate metastatic lymph nodes of the paraaortic region, between the celiac trunk and the origin of the inferior mesenteric artery [30]. These findings led to the suggestion, that these lymph nodes should be removed en bloc during radical resection. The extended lymph node dissection therefore includes the resection of bilateral paraaortic lymphatic tissue from the

التام للبنكرياس والعفج كان منخفضاً بشكل ملحوظ بالمقارنة مع المرضى الذين تم استئصال البنكرياس والعفج جزئياً (٢٦).

إن استئصال غدة البنكرياس يمكن أن يسبب سوء وظيفة استقلابية شديد كنتيجة لفقد الوظيفة الغدية الداخلية والإفرازية الخارجية للبنكرياس. أحد أهم النتائج الداء السكري مترافق مع نوب متكررة لنقص السكر الشديد (٢٧).

لذلك السبب لم يعد حالياً استئصال البنكرياس التام الخيار الأول لسرطان جسم البنكرياس. ومع ذلك بناء على الحالة الفردية للمريض فإن الاستئصال التام للبنكرياس والعفج منطقي في حالات السرطانات متعددة البؤر.

تسليخ العقد اللمفاوية

لوحظ إصابة أكثر من ٧٠٪ من المرضى بعد إجراء القطع للعقد اللمفاوية (٢٨) واستئصال العقد اللمفاوي القياسي يتحدد بالاستئصال الجذري للعقد اللمفاوية على طول الرباط الكبدي العفجي، الجذع الزلاقي والشريان المساريقي العلوي والوريد المساريقي والوريد البابي. والمنطقية التي تدعم مايطلق عليه استئصال العقد اللمفاوية الواسع هو أن دراسة العقد اللمفاوية أظهرت وجود عقد لمفاوية مصابة ما بعد الروابط التي تم تسليخها بشكل قياسي (٢٩).

أظهر ناغاكاوا وزملاءه Nagakawa

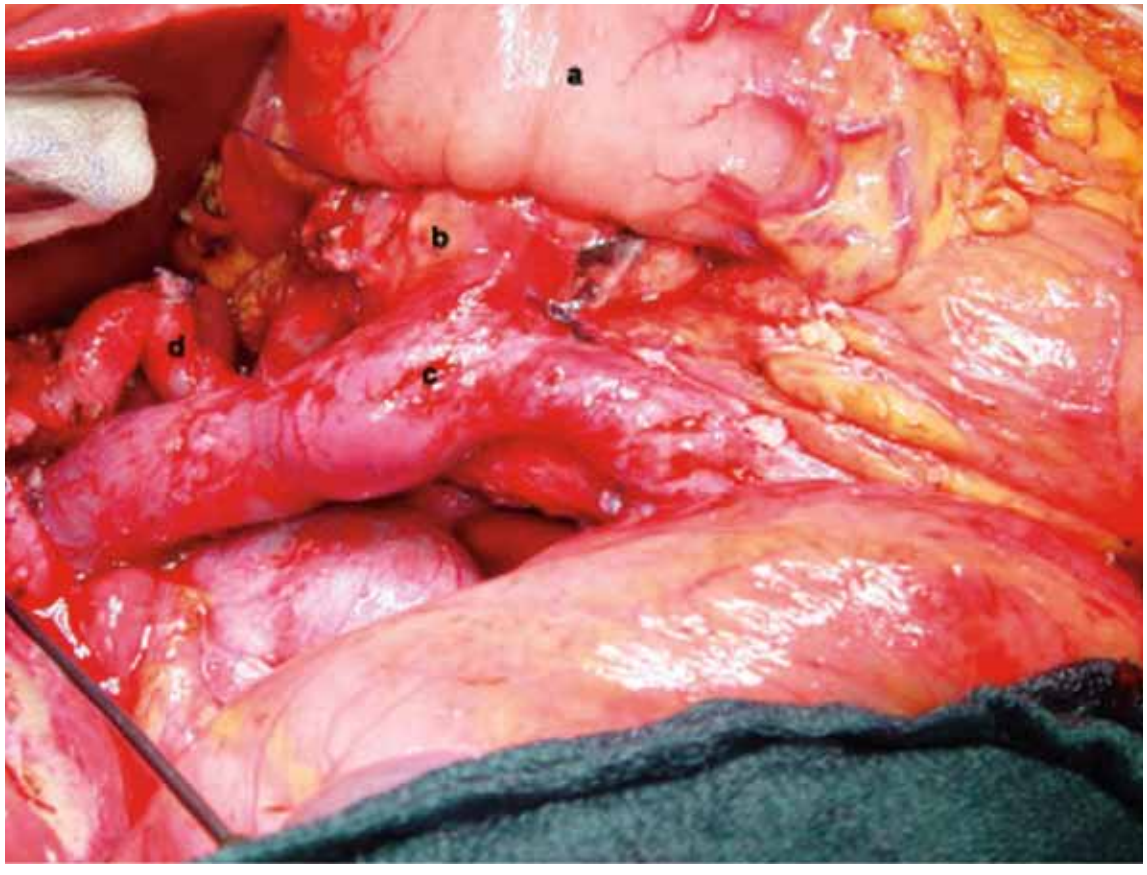


Fig. 3: Pancreatic remnant after implantation into the stomach (a: Stomach, b: Pancreatic remnant, c: Portal vein, d: Hepatic artery)

الشكل ٣: القسم المتبقي بعد الزرع إلى المعدة: أ – المعدة، ب– بقايا البانكرياس، جـ – الوريد البابي، د– الشريان الكبدي

diaphragm down to the inferior mesenteric artery and laterally to the hilum of the right kidney [31]. Several recent studies indicated a variability in results regarding the influence of an extended lymph node dissection. Nimura et al. compared 51 patients after standard lymphadenectomy versus 50 patients after extended lymph node dissection in a prospective randomized trail. No differences could be detected in overall survival, survival for pN0/ pN1, tumor recurrence, body weight, quality of live and bowel movements [32, 33]. Neoptolemos et al. demonstrated that metastatic involvement of lymph node 8a (located at the common hepatic artery) is an independent prognostic factor after pylorus-preserving resection [34]. Two further randomized studies from Baltimore reported a similar overall morbidity, although the study indicated an increased rate of delayed gastric emptying after extended lymph node dissection [35, 36]. The current standard of surgery for pancreatic head tumors therefore is a pancreatic head resection without extended lymphadenectomy [37](Table1).

Vascular Resection

Tumor invasion of portal or superior mesenteric vein has always been a controversial issue in pancreatic surgery. Fuhrmann and colleagues found that tumors adherent to

بأن العقد اللمفاوية المصابة في منطقة ماحول الشريان الأبهر بين الجذع الزلاقي ومنطقة الشريان المساريفي السفلي (٣٠). قادت هذه الموجودات إلى اقتراح أنه يجب إزالة هذه العقد اللمفاوية en bloc خلال الاستئصال الجذري. لذلك إن تسليخ العقد اللمفاوية الواسع يجب أن يتضمن إزالة العقد اللمفاوية ثنائية الجانب ماحول الأبهر والمخدرة من الحجاب إلى الشريان المساريفي السفلي وباتجاه الوحشي إلى سرة الكلية (٣١). أشارت الدراسات المتعددة مؤخراً إلى وجود تباين في النتائج بخصوص تأثير التسليخ الواسع للعقد اللمفاوية. قارن نيمورا وزملاءه Nimura et al. مابين مجموعة من المرضى مؤلفة من ٥١ مريض تم إجراء استئصال العقد القياسي مع مجموعة من ٥٠ مريض تم استئصال العقد اللمفاوية الواسع في دراسة استقبالية عشوائية. لم يوجد أي اختلاف بالنسبة لمعدل الحياة الكلي معدل الحياة /pN0 pN1 نكس الورم، وزن الجسم، نوعية الحياة وحركة الأمعاء (٣٢، ٣٣). أظهر نيوبتليموس Neoptolemos et al. أن الانتقالات التي تصيب العقد اللمفاوية 8a (والمتوضعة في من منطقة الشريان الكبدي الرئيسي) هي عامل إنذاري مستقل بعد الاستئصال الذي يحافظ على البواب (٣٤). أظهرت دراستان عشوائيتان من بالتيمور نتائج مماثلة حول الإمراضية الكلية، وبالرغم من أن الدراسات أشارت إلى ازدياد معدل تأخر إفراغ المعدة

بعد تسليخ العقد اللمفاوي الواسع (٣٥، ٣٦). لذلك فإن المقاييس الحالية للجراحة لأورام رأس البنكرياس تكون باستئصال رأس البنكرياس مع القطع الواسع للعقد اللمفاوية (٣٧)(جدول ١).

الاستئصال الوعائي

يعتبر الغزو الوعائي البابي أو الوريد المساريق العلوي موضوع مختلف عليه في جراحة البنكرياس. أظهر فهرمانت وزوملاؤه بأن الأورام الملتصقة بالشريان المساريقي والوريد البابي لم تظهر البتة أذية امراضية كبيرة (٣٨). وأجمعوا على أن الالتصاق الوريدي كان أكثر من ناحية توضع الورم وظيفياً أكثر منه كمؤشر لشدة المرض. والأكثر من ذلك فإن التقييم من الناحية التشريحية المرضية للأوعية المستأصلة قد أكدت على اعتبارات غزو الأوعية في ٢٠ – ٧٠٪ من العينات المأخوذة (٣٩، ٤٠).
تشير هذه المعلومات على أن هناك نسبة مئوية ملحوظة من المرضى الذين من المتوقع أن يكون لديهم غزو ورمي أظهرت وجود التصاق التهابي. لذلك فإن الغزو إلى وريد الباب يجب أن لايعتبر مضاد استطباب للقطع البانكرياس. أظهرت المعلومات الجديدة بأن الحاجة إلى القطع البابي لاتؤثر على معدل الحياة الكلي. وأظهر Lygidakis et al. وزملاؤه أن المرضى الذين لديهم إصابة في الجملة الوريدية البابية المساريقية لديهم معدل حياة لمدة ٥ سنوات أفضل بالمقارنة مع المرضى الذين تمت معالجتهم بالمعالجة الملطفة (٤١).

Pattern of lymph node metastases of 15 patients with positive paraaortic lymph nodes [33]

LN Group	Lokalisation	LN-positive patients %	Involved LN (mean)	Involved LN (median)
13	posterior pancreatico-duodenal	100	2,70	3
16	paraaortic	100	3,40	2
14	superior mesenteric artery	47	0,80	0
8	common hepatic artery	40	0,60	0
17	anterior pancreatico-duodenal	40	0,60	0
12	hepatoduodenal ligament	27	0,60	0
6	infrapyloric	7	0,10	0

Table 1

الجدول ١

هناك طرق جراحية متعددة في حال إصابة الأوردة. قطع Tangential مع قطع أجزاء من الأوردة مع زرع رقع وريدية مع ربط الوريد الطحالي والمفاغرات الأولية مع وضع طعوم مابينها. وهناك طرق أخرى القطع الجزئي مع المحافظة على الوريد الطحالي إما بإجراء مفاغرة أولية أو زرع طعم فيما بينها (٤٢ – ٤٣)(جدول ٢).

إن القطع الشافي في مجموعة جزئية من المرضى لم يتم القبول به بسبب وجود الغزو المباشر للشرايين الحشوية الكبيرة. وغالباً في غياب الانتقالات البعيدة. فمن جهة إن إصابة الأوعية الكبيرة مثل المحور الزلاقي هو مضاد استطباب واضح للاستئصال من قبل أغلب الجراحيين. ومن جهة أخرى فإن الاستئصال الوعائي الجذري في مثل هذه الحالات يمكن أن يؤدي إلى الاستئصال الكامل لورم مؤدياً إلى معدل حياة طويل الأمد.
لذلك فإن الإجراء الجراحي الممكن تطبيقه هو الاستئصال en-bloc

the superior mesenteric vein-portal vein trunk did not display eminent aggressiv biology [38]. They concluded that venous adherence was more a function of tumor localisation rather than an indicator of aggressiveness. Furthermore, pathological assessments of resected veins confirmed cancerous venous invasion in about 20 - 70% of resected specimens [39, 40]. This data indicates, that a significant percentage of patients with suspected venous tumor invasion only show an inflammatory adherence. For that, portal vein invasion should not lead to an absolute contraindication for pancreatic resection. New data indicate that the need for portal resection does not affect overall patient survival. Lygidakis et al. showed that patients with portal-mesenteric venous invasion had far better 5 - year survival compared with patients who were randomized to only palliative bypass [41]. Several surgical techniques in case of venous involvement are common: Tangential resection and venous patch-plastic, segmental resection with splenic vein ligation and primary anastomosis or splenic vein ligation and graft interposition. Further techniques are the segmental resection with splenic vein preservation either with primary anastomosis or again with graft interposition [42, 43](Table 2).

In a subgroup of patients curative resection is denied as a result of the direct invasion of major visceral arteries, often in the absence of distant disease. On the one hand the involvement of major vessels, such as the celiac axis, is a clear contraindication to resection for most surgeons. On the other hand, radical vascular resection in such cases can potentially implicate complete tumor removal leading long-term survival. The Appleby operation proposed en-bloc resection of the celiac trunk with distal pancreatectomy a the treatment of patients with locally invasive carcinomas of the body and tail of the pancreas. The anatomic and physiological premises for this approach is the presence of collateral circulation between the superior mesenteric artery (SMA) and the hepatobiliary system by way of an intact pancreaticoduodenal arcade [44, 45]. However, such surgical approaches have not yet been established as a standard technique and therefore are only indicated in highly selected patients.

Significance of Extended Pancreatectomy

In efforts to improve the long-term results after pancreatic

للجذع الزلاقي مع الاستئصال للقسم البعيد من البنكرياس. لمعالجة المرضى المصابين بالكارسينوما الغازية موضعياً لجسم وذيل البانكرياس. ومايتبقى تشريحياً وفيزيولوجياً لهذه الطريقة هو وجود الدوران الجانبي بين الشريان المساريقي العلوي SMA والجهاز الكبدي الصفراوي عن طريق القوس البانكرياسي العفجي السليم (٤٤، ٤٥). مع ذلك فإن الطرق الجراحية لم يتم التأكيد عليها كطريقة قياسية لذلك فإنها تستعمل فقط لدى مجموعة مختارة بدقة من المرضى.

أهمية الاستئصال الواسع للبنكرياس

من خلال الجهود لتحسين النتائج على المدى البعيد بعد استئصال البانكرياس فإن الميل إلى المعالجة الجراحية لسرطان البانكرياس الغير منتشر خارج السرير البانكرياسي أصبحت أكثر شدة. لقد ازداد معدل إمكانية الاستئصال للبانكرياس سابقاً بسبب المعالجة بالاستئصال الواسع الجراحي (٤٦). ومن خلال العشرين سنة الماضية فإن التركيز كان أقل على الغدة البانكرياسية وأكثر على المناطق المجاورة. وإن حقيقة كلما كان الاستئصال للبانكرياس واسعاً (الاستئصال الكامل للبانكرياس النسيج الرخو المجاور والأوعية اللمفاوية النازحة من البانكرياس) كلما كانت النتائج أفضل ويتم بالإضافة إلى الاستئصال en bloc الكلي للبانكرياس والعفج مع استئصال القسم البعيد من المعدة جزئياً، فإنه يجب قطع الجزء المار عبر البانكرياس من الوريد البابي وأحياناً قطع المحور الزلاقي والشريان المساريقي العلوي والشريان المساريقي المتوسط مع التصنيع الوعائي (٤٧، ٤٨). مع ذلك فإن الاستئصال الواسع للبانكرياس فشل في تحسين معدل الحياة طويل الأمد وحمل نسبة وفيات عالية (٤٩). وبالخلاصة فإن دور الاستئصال الواسع للبانكرياس لسرطان البانكرياس المتقدم مهمل في هذه الأيام.

قطع رأس البنكرياس الملطف

إن الهدف من المعالجة الملطفة هو إطالة فترة الحياة وذلك بإزالة الانسدادات الصفراوية والعفجية المهددة للحياة وتحسين نوعية الحياة بالتخلص من المشاكل العائدة لموضع الورم. وهذا لايعني فقط أن الجراحة تقدم أفضل معالجة تلطيفية، ولكن لايوجد معالجة فعالة بديلة متوفرة وفقط فإن قطع الورم يوفر هذه الفرصة على المدى الطويل للحياة. لذلك فإن الجراحة الحديثة لسرطان البنكرياس يجب أن تقدم إلى مجموعة مختارة من المرضى والتي تمتلك فرصة كبيرة للشفاء. وبالمقابل فإن

Impact of portal vein resection on long-term survival (Review of the literature)

Author	n	Histological portal vein invasion (%)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival (months)
Ishikawa et al.[56]	35	86		34	14	9
Takahashi et al.[57]	79	61	65	12		14
Launois et al.[58]	14	21	23	15		13
Taschiery et al. [59]	164				12	10
van Geenen et al.[60]	34	3	55	6		14

Table 2

الجدول ٢

resection, attitudes toward surgical treatment of pancreatic cancer without spread outside the pancreatic bed have become more aggressive. In the past, more extended surgical treatment has increased the resectability rates [46]. In the last 20 years there has been less focus on the pancreatic gland and more on its surroundings. True to the maxim "more is better" extended pancreatectomy means the resection of the entire pancreas, the adjacent soft tissues, and the primary lymphatic drainage of the pancreas. Additional to an en bloc total pancreaticoduodenectomy with subtotal distal gastrectomy, the resection of the transpancreatic portion of the portal vein and ocassional resection of the celiac axis, superior mesenteric artery and middle colic artery with vascular reconstruction has to be performed [47, 48]. However, extended pancreatectomy failed to improve the long-term survival rate and carried a high operative mortality [49]. In summary, the role of extended pancreatectomy for advanced pancreatic adenocarcinoma is negligible nowadays.

Palliative Pancreatic Head Resection

The goal of palliative therapy is to prolong life by relieving life threatening biliary and duodenal obstruction to improve quality of life by eliminating local tumor associated problems. This does not mean, that only surgery offers the best possible palliation, but no effective alternative therapies are available and only resection of the tumor offers a chance for long-term survival. For that, the goal of modern pancreatic cancer surgery should not be the selection of patients with the greatest chance for cure. Contrariwise, the selection of patients in whom resection provides a chance for longer survival and better quality of life should be considered for pancreatic resection. Increasing the rates of resection might also include M1 resections in selected patients. Further arguments for extending the resectability criteria are supported by the results of recent multicenter trials in adjuvant chemotherapy after R0 and R1 resections for pancreatic head carcinoma indicating that even the patients with R1 resection showed a benefit from postoperative adjuvant resection [50]. To date no prospective data are available in which a palliative resection was investigated in a randomized fashion. To elucidate the role of palliative pancreatic head resection we conducted a prospective randomised study. We derived a protocol in which patients with carcinomas of the pancreatic head and synchronic liver metastasis were rand-

omized in two groups. One group would receive standard gemcitabine until the tumor showes progression. Whereas the other group would receive a pancreatic head resection followed by standard gemcitabine treatment (ISRCTN20060588). Therefore palliative pancreatic head resections are not indicated beyond accepted study protocols.

Resection for Recurrent Pancreatic Cancer

Although the significant progress in pancreatic surgery over the last 20 years the 5 - year survival rate of resected patients are still between 15 - 20% [51]. One reason for this phenomena is that, even after curative resection, tumor cells are detectable on the edge of resected specimens in up to 50% of cases [52]. A further reason seems to be the presence of systematic occult disease at the time of diagnosis leading to liver metastasis and peritoneal carcinomatosis in up to 50% patients [53, 54]. In case of tumor recurrence, there are no established surgical strategies. In other words: The significance of re-resection for pancreatic carcinoma is completely unclear. In a recent paper Kleef et al. reported on the outcome of patients re-operated for recurrent pancreatic cancer. They found an increased median survival in patients undergoing resection compared with patients undergoing exploration or palliative bypass. Interestingly, they found an increased median survival for patients with a prolonged interval from resection to recurrence. Over all data show that resection for recurrent adencarcinoma of the pancreas does not significantly increase survival [55]. The aim of further studies should be to identify subgroups of patients potentially benefit from reoperation. For that, re-resection for recurrent pancreatic cancer cannot be recommended outside randomized controlled trials yet.

Summary

Today, surgical resection of localized adenocarcinoma of the pancreas still remains the only potentially curative option for these patients. Advances in surgical techniques and perioperative care have improved significantly during last twenty years, causing an extension of indications for surgical intervention. As a standard resection procedure for periampullary malignancies the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD) has been established in recent years. Resections of advanced tumors including portal vein resections can be carried out safely nowadays with low perioperative mortality rates. Although new diagnostic techniques are established, surgical exploration is still very important for the final assessment of resectability. However, laparoscopic exploration only gives incomplete information regarding the local resectability and can not be recommended to clarify the local situation. Contraindications for pancreatic resection are distant metastasis, peritoneal metastasis and tumor infiltration of visceral arteries. But, nowadays, cancer invasion of the mesenteric-

اختيار المرضى الذين سوف يقدم لهم القطع فرصة أفضل للحياة ونوعية أفضل للحياة يجب أن يتم اختيارهم لإجراءات قطع المعدة. إن ازدياد معدل القطع من الممكن أن يتضمن قطع M1 في بعض المرضى. لقد تم دعم الجدال أكثر من أجل توسيع معايير القطع من قبل نتائج الدراسات متعددة المراكز للمعالجة الكيميائية المرافقة بعد قطع R1 ، R0 لسرطان رأس البنكرياس والتي تشير إلى حتى أن قطع R1 لدى المرضى أظهر فوائد من القطع المرافق (٥٠). وإلى الآن لايوجد معلومات استقبالية والتي فيها يتم الدراسة العشوائية من أجل القطع التلطيفي.

ولإيضاح دور قطع رأس البكرياس التلطيفي فلقد تم إجراء دراسة عشوائية استقبالية. ولقد تم وضع برتوكول لدى المرضى المصابين بسرطان رأس البنكرياس مع انتقالات كبدية متزامنة حيث تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين. إحدى المجموعتين تتناول مادة غيمس تايبن gemcit-abine حتى يُظهر تطورالورم. بينما يتم إعطاء المجموعة الأخرى قطع رأس البنكرياس متبوعاً بالمعالجة القياسية لـ غيمس تايبن gemcitabine و ISRCTN20060588. لذلك فإن المعالجة التلطيفية بقطع رأس البنكرياس هي غير مستطبة خارج هذا البروتوكول.

الاستئصال لسرطان البنكرياس الناكس

بالرغم من أن التطور الملحوظ في جراحة البنكرياس خلال العشرين سنة الماضية كان معدل الحياة لمدة خمس سنوات للمرضى الذين تم قطع البنكرياس لم يزل تتراوح بين ١٥ – ٢٠٪ (٥١).
سبب واحد يكمن خلف هذه الظاهرة من بعد القطع الشافي فإن وجود الخلايا الورمية في حواف العتبة المقطوعة يصل إلى ٥٠٪ من الحالات (٥٢). ويبدو أن هناك سبب آخر هو وجود مرض مجهري جهازي عند التشخيص والذي يؤدي إلى الانتقالات إلى الكبد وسرطان البريتوان في ٥٠٪ من المرضى (٥٣، ٥٤).
وفي حال نكس الورم فإنه لايوجد أي استراتيجية جراحية مؤكدة.
وبكلمات أخرى:
إن أهمية إعادة القطع لسرطان البنكرياس هو غير واضح بشكل تام. مرضى دراسة مؤخرة من قبل كليف وزملاءه Kleef et al التي أظهرت النتائج على المرضى الذين تم إعادة العملية من أجل سرطان البنكرياس الناكس حيث وجدوا ازدياد المعدل الناصف للحياة لدى المرضى الذين تم القطع لديهم بالمقارنة مع المرضى الذين تم لديهم الاستكشاف أو المجازات الملطفة، وبشكل مدهش لقد وجدوا زيادة في وسطي معدل الحياة لدى المرضى مع ازدياد مدة الزمن مابين وقت القطع حتى حدوث النكس.
وبشكل عام تظهر النتائج بأن الاستئصال من أجل معالجة الادينوكارسينوما الناكسة في البنكرياس لاتزيد من معدل الحياة (٥٥). لذلك فإن الهدف من الدراسات الأخرى يجب أن تحدد المجموعات الجزئية من المرضى والذين من الممكن أن يستعيدوا من إعادة العملية. لذلك إن إعادة القطع

portal venous confluence should no longer be considered as a contraindication. In regard to lymph node dissection the current standard resection is defined as a radical lymphadenectomy along the hepatoduodenal ligament, the celiac trunk and superior mesenteric artery, the mesenteric vein and portal vein without extended lymph node dissection. Palliative pancreatic head resections and re-resections for recurrent pancreatic cancer are not indicated to date beyond accepted study protocols.

References
1. Klimstra D: Pancreas. Sternberg SS: Histology for pathologists 1997(New York, Lippincott-Raven).
2. Klimstra DS AN: Benign and malignant tumors of the pancreas. In Odze RD (eds): Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, Philadelphia, Saunders, pp 699-731 2004.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009.
4. Flanders: Pancreatic adencarcinoma: Epidemiology and genetics. J Med Gene 1996, 33:889-898.
5. Friess H, Kleeff J, Carlos Silva J, Sadowski C et al. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. J Am Coll Surg 1998(186(6)):675-682.
6. Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH: Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. Am J Surg 1982, 144(3):325-329.
7. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV, Davies GC: Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. Br J Surg 1984, 71(3):234-238.
8. Nakeeb A, Pitt HA: The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. Hepatogastroenterology 1995, 42(4):332-337.
9. Sohn TA: Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? J Gastrointest Surg 2000, May-Jun;4(3):258-267; discussion 267-258.
10. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM: Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 2005, 92(3):356-361.
11. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, Meunier B, Campion JP, Greco L, Sutherland F: Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? World J Surg 1999, 23(9):926-929.
12. Klinkenbijl JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J: The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. Ann Surg 1992, 216(2):142-145.
13. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. Ann Surg 2004, 240(5):738-745.
14. Shoenberg: Pylorus-preserving partial duodenectomy for ductal pancreatic carcinoma - a prospective clinical trial. Dig Surg 2000 2000(17 (suppl 1)):100 (abstract).
15. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, Lillemoe KD, Pitt HA: A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995, 222(4):580-588; discussion 588-592.
16. Braasch JW, Gagner M: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy--technical aspects. Langenbecks Arch Chir 1991, 376(1):50-58.
17. Cattell: Resection of the pancreas: discussion of special problems. S Clin North Am 1943, 23:53:53.
18. Langrehr JM, Bahra M, Jacob D, Glanemann M, Neuhaus P: Prospective randomized comparison between a new mattress technique and Cattell (duct-to-mucosa) pancreaticojejunostomy for pancreatic resection. World J Surg 2005, 29(9):1111-1119, discussion 1120-1111.
19. Mason GR, Freeark RJ: Current experience with pancreatogastrostomy. Am J Surg 1995, 169(2):217-219.
20. Mason GR: Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreatoduodenectomy: review. World J Surg 1999, 23(3):221-226.
21. Ihse I, Axelson J, Hansson L: Pancreaticogastrostomy after subtotal pancreatectomy for cancer. Dig Surg 1999, 16(5):389-392.
22. Arnaud JP, Bergamaschi R, Casa C, Serra-Maudet V: Pancreatogastrostomy following pancreatoduodenectomy: a safe drainage procedure. Int Surg 1993, 78(4):352-353.
23. Hyodo M, Nagai H, Tsukahara M, Sato K: Peptic diseases and Helicobacter pylori infection after pancreatogastrostomy. Hepatogastroenterology 2000, 47(36):1753-1757.
24. Trede M, Richter A, Wendl K: Personal observations, opinions, and approaches to cancer of the pancreas and the periampullary area. Surg Clin North Am 2001, 81(3):595-610.
25. Moossa AR, Scott MH, Lavelle-Jones M: The place of total and extended total pancreatectomy in pancreatic cancer. World J Surg 1984, 8(6):895-899.
26. Karpoff HM, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC: Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 2001, 136(1):44-47; discussion 48.
27. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. Ann Surg 1995, 221(6):721-731; discussion 731-723.
28. Birk D: Localisation of lymph node metastasis in pancreatic cancer. A rational for extended resection ? Pancreas 2000, 21:41 ((abstract).
29. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978, 41(3):880-887.
30. Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Mori K, Nakano T, Takeda T, Konishi I, Miyazaki I: The pattern of lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas. A histologic study of the surgical findings in patients undergoing extensive nodal dissections. Int J Pancreatol 1993, 13(1):15-22.
31. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA: Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and

لسرطان البنكرياس الناكس لايمكن أن يتم التوصية به خارج الدراسات العشوائية المنظمة إلى الآن.

الخلاصة

حالياً القطع الجراحي للأدينوكارسينوما الموضعة في البنكرياس لاتزال هي المعالجة الشافية الوحيدة الممكنة لهؤلاء المرضى. وإن التقدم في التقنيات الجراحية والعناية ماحول الجراحة قد تحسنت بشكل ملحوظ خلال العشرين سنة الماضية مؤدية إلى توسيع استطبابات التداخل الجراحي وكعملية قطع قياسية للخباثات ماحول المجل فإن استئصال البنكرياس والعفج مع الحفاظ على البواب (PPPD) قد تأسست خلال السنوات الماضية.

إن الاستئصال للأورام المتقدمة والتي تتضمن قطع الوريد البابي يمكن إجراؤها بأمان هذه الأيام مع معدلات وفيات ماحول الجراحة منخفضة. بالرغم من الوسائل التشخيصية الجديدة قد تأسست فإن الاستكشاف الجراحي مايزال هاماً للتقييم النهائي لإمكانية الاستئصال. مع ذلك فإن الاستكشاف بتنظير البطن فقط يعطي معلومات غير كاملة بخصوص الاستئصال الموضع ولايمكن التوصية به لإيضاح الأحوال الموضعية.

chronic pancreatitis. Ann Surg 2002, 236(2):137-148.
32. Nimura Y: Standard versus extended lymphadenectomy. Prospective Randomized Trail. EHPBA, 6th Congress 2005, (abstract).
33. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Shibata K, Aramaki M, Kitano S: Outcome of paraaortic node-positive pancreatic head and bile duct adenocarcinoma. Am J Surg 2004, 187(6):736-740.
34. Connor S: Metastatic involvement of lymph node 8a is an independent prognostic factor in pancreatic cancer. Pancreas 2002, 27::374-375 (abstract).
35. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Kloppel G, Dhaene K, Michelassi F: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 1998, 228(4):508-517.
36. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002, 236(3):355-366; discussion 366-358.
37. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP: Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 2004, 91(11):1410-1427.
38. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB: Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg 1996, 223(2):154-162.
39. Tashiro S, Uchino R, Hiraoka T, Tsuji T, Kawamoto S, Saitoh N, Yamasaki K, Miyauchi Y: Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. Surgery 1991, 109(4):481-487.
40. Bold RJ, Charnsangavej C, Cleary KR, Jennings M, Madray A, Leach SD, Abbruzzese JL, Pisters PW, Lee JE, Evans DB: Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. J Gastrointest Surg 1999, 3(3):233-243.
41. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, Malliotakis A, Pedonomou M, Solomou EK, Safioleas M et al: Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study. Hepatogastroenterology 2004, 51(56):427-433.
42. Cusack JC, Jr., Fuhrman GM, Lee JE, Evans DB: Managing unsuspected tumor invasion of the superior mesenteric-portal venous confluence during pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 1994, 168(4):352-354.
43. Shiraishi M, Nagahama M, Miyaguni T, Shimoji H, Kusano T, Mute Y: Two-step portal bypass to reconstruct an invaded superior mesenteric vein in pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1998, 45(21):882-884.
44. Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, Mateo R, Matsuoka L, Sher L, Genyk Y, Selby R: Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. Am J Surg 2006, 192(3):330-335.
45. Machado MA, Surjan RC, Nishinari K, Makdissi FF, Machado MC: Iliac-hepatic arterial bypass for compromised collateral flow during modified Appleby operation for advanced pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 2009.
46. Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H, Kawazoe Y, Kim K, Haku A, Umeyama K, Miyazaki I: Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 1992, 175(3):259-265.
47. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME: Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. Ann Surg 1977, 186(1):42-50.
48. McFadden DW, Reber HA: Cancer of the pancreas: radical resection--supporting view. Adv Surg 1994, 27:257-272.
49. Sindelar WF: Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1989, 124(1):127-132.
50. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. Jama 2007, 297(3):267-277.
51. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK et al: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. Ann Surg 1997, 225(5):621-633; discussion 633-626.
52. Smeenk HG, Incrocci L, Kazemier G, van Dekken H, Tran KT, Jeekel J, van Eijck CH: Adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for patients undergoing R-1/R-2 resections for pancreatic cancer. Dig Surg 2005, 22(5):321-328.
53. Tepper J, Nardi G, Sutt H: Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. Cancer 1976, 37(3):1519-1524.
54. Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I: Recurrence of exocrine pancreatic cancer--local or hepatic? Hepatogastroenterology 1993, 40(4):384-387.
55. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, Friess H, Buchler MW: Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg 2007, 245(4):566-572.
56. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Furukawa H, Sasaki Y, Fujita M, Kuroda C, Iwanaga T: Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. Ann Surg 1992, 215(3):231-236.
57. Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H, Maeda D, Murai S, Yamataka K, Tsuzuki T: Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations. World J Surg 1995, 19(4):653-659; discussion 660.
58. Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, Ramee MP, Paul JL, Malledant Y, Campion JP: Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. World J Surg 1993, 17(1):122-126; discussion 126-127.
59. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, Sampietro GM, Cristaldi M, Danelli P, Pisacreta M: Surgical treatment of pancreatic tumors invading the splenomesenteric-portal vessels. An Italian Multicenter Survey. Hepatogastroenterology 1999, 46(25):492-497.
60. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ: Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. Surgery 2001, 129(2):158-163.

Ass.Prof. Dr. Marcus Bahra (MD, PhD)
Prof. Dr. Peter Neuhaus (MD)
Department of General, Visceral and Transplantation Surgery
Charité University Hospital Berlin, Campus Virchow
Marcus.Bahra@charite.de

الدكتور ماركوس بهرا
الأستاذ الدكتور بيتر نيوهاوس

New Treatment Option that Opens Up New Avenues in the Treatment of Resistant Hypertension – Renal Sympathetic Denervation

خيارات علاجية جديدة تفتح الطريق لمعالجة ارتفاع التوتر الشرياتي المعند على المعالجة – إزالة التعصيب الودي للكلية

Background

Hypertension is a major global public health concern and widespread disease number one. Especially, in the industrialized countries its prevalence will increase in the years ahead. Some 30-40% of the world's adult population suffer from hypertension, and, of these, 10-15% suffer truly resistant hypertension. Several hypertensive patients are faced with lifelong intake of medicines for reducing their chances of suffering from heart attacks, renal insufficiency or stroke. Despite the daily intake of many antihypertensive drugs, nearly half of these patients continue to have inadequately controlled blood pressure. Many patients do not achieve adequate blood pressure control despite the use of multiple medications as well as dietary and lifestyle modifications. Many pharmacological therapies have been tried. But still, when blood pressure is not controlled, there is a very high burden of stroke, heart attack and cardiovascular death. Mechanistically, hyperactivity of the sympathetic nervous system activates norepinephrine release from the kidneys and seems to be an important contributor for maintaining hypertension and its progression [1]. In previous studies in Homburg and Australia patients were intensively evaluated to exclude secondary forms of hypertension. In particular, renal artery stenosis was excluded.

The Procedure

The renal denervation procedure itself involves endovascular catheter base approach to disrupt renal sympathetic nerves using radiofrequency (RF) ablation applied at an electrode at the catheter tip (Fig. 1).

The catheter is placed via the femoral artery and the aorta to the lumen of the main renal artery. A guiding catheter is used to insert the Symplicity catheter (Adrian Inc., USA) in the renal artery and is connected to a RF generator. The catheter tip is placed before the first junction in the main trunk of the renal artery. Multiple RF treatments are applied. The developed key is controlled by the generator and several points of RF application

الخلفية

يعتبر ارتفاع التوتر الشرياني مشكلة صحية عالمية بالإضافة إلى كونه المرض رقم واحد من حيث الانتشار. خاصة في الدول الصناعية. وسيزداد انتشاره في السنوات القادمة. يعاني حوالي ٣٠ – ٤٠٪ من كبار السن من العالم من ارتفاع التوتر الشرياني ويعاني ١٠ – ١٥٪ من هؤلاء من ارتفاع توتر شرياني معند. يتناول مرضى التوتر الشرياني كثير من الأدوية مدى العمر لإنقاص فرص إصابتهم بنوب قلبية، قصور كلية أو حوادث وعائية دماغية. بالرغم من تناول عدد من الأدوية المضادة لارتفاع التوتر الشرياني وبشكل يومي، يعاني نصف هؤلاء من عدم القدرة على التحكم بشكل مناسب بالتوتر الشرياني. لايتم لدى الكثير من المرضى التحكم الكافي بارتفاع التوتر الشرياني بالرغم من استعمال العديد من الأدوية وكذلك تعديل أسلوب الحياة والحمية. بالرغم من أنه تم تجريب العديد من المعالجات الدوائية ولكن يستمرعدم التحكم بالضغط بشكل، هناك خطورة عالية من الفالج الدماغي، النوب القلبية والوفيات قلبية المنشأ. تؤدي زيادة فعالية الجملة العصبية الودية ميكانيكياً إلى تفعيل تحرر النورايبي نفرين من الكليتين ويبدو أنه مساهم هام جداً للاستمرار ارتفاع التوتر الشرياني وتطوره (١). في دراسات سابقة في هامبورغ واستراليا حيث تم تقييم المرضى بشكل مكثف لاستثناء الأسباب الثانوية من ارتفاع التوتر الشرياني وخاصة تضيق الشريان الكلوي.

العملية

يتورط في عملية إزالة التعصيب ذاتها إجراء الطريقة عبر قثطرة الأوعية الدموية لقطع الأعصاب الودية الكلوية باستعمال الأمواج الترددية والتي يتم تطبيقها من خلال ذروة القثطرة (شكل ١).

يتم إيصال القثطرة إلى لمعة الشريان الكلوي عن طريق مدخل عبر الشريان الفخذي الى الأبهر. يتم إدخال السلك الدليل من البداية ليستعمل لإدخال القثطرة Symplicity (شركة ادريان، الولايات المتحدة الأمريكية) إلى الشريان الكلوي عندئذ يتم وصلها إلى مولد الأمواج الترددية. حيث

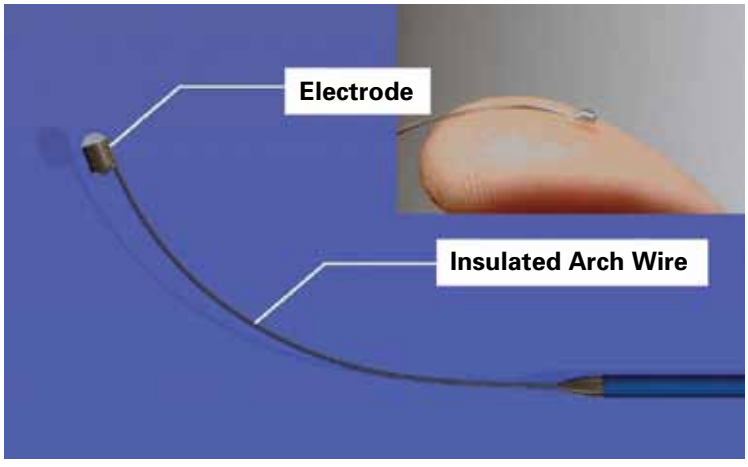


Fig. 1: Symplicity treatment catheter for interventional renal denervation.
الشكل ١: بساطة المعالجة عن طريق القثطرة لإزالة التعصيب عن طريق القثطرة.

are chosen circumferentially by pulling back the catheter tip into the proximal renal artery. Four to six treatments are applied in each individual renal artery in order to apply denervation to the full circumference of the vessel (Fig. 2). The ablations are separated both longitudinally and rotationally with a spacing of >5 mm. Each RF energy depletion takes about 2 minutes.

The first results have shown that blood pressure reduction is pronounced mounting to 20-35 mmHg systolic and 10-15 mmHg diastolic [2]. There is evidence that the blood pressure reflects stable over the available observation period, i.e. 24 months. Accordingly, there are no evidences of re-innervation. In addition to profound blood pressure reduction and high normalization rates in many patients, patients subjectively feel better, report better sleep and experience less headaches and symptoms of hypertension and sympathetic overactivity. Furthermore, Mahfoud et. al. [3] recently reported a marked improvement of metabolic parameters of glucose metabolism, improvement of insulin resistance and diabetes mellitus type 2. The later finding is of particular importance because resistant hypertension is frequently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes adding to the cardiovascular risk which is already imposed by hypertension.

This new catheter-based interventional approach has the potential to achieve blood pressure control in many patients who are not at levels which optimally prevents the occurrence of cardiovascular death, stroke and heart attack. Furthermore, there is a chance that drug exposure in the treated individuals can be reduced avoiding side effects like dizziness, orthostatic symptoms, metabolic disorders and erectile dysfunction. Long term studies are planned in order to assess how expressed the reduction of cardiovascular endpoints are.

Summary

Catheter-based renal denervation is a new and very promising therapy option for patients with resistant hypertension. During the minimally invasive procedure, the tip of the catheter is directed into the distal renal artery and two minutes of RF energy is applied. The tip

يتم وضع ذروة القثطرة قبل الوصلة الأولى في الجذع الرئيسي للشريان الكلوي. يتم تطبيق عدد من المعالجات بالأمواج الترددية. يتم التحكم بالعملية عن طريق مولد الأمواج الترددية وبشكل دائري وبسحب ذروة القثطرة إلى القسم القريب من الشريان الكلوي. يتم تطبيق المعالجة ٤ – ٦ مرات في كل شريان كلوي من أجل تطبيق إزالة التعصب إلى كامل محيط الوعاء (شكل٢). يتم الفصل مابين تطبيقات المعالجة سواء كانت طولية أو دائرية بمسافات أكثر من ٥ملم. ويتم إعطاء طاقة الأمواج الترددية حوالي دقيقتين.

أظهرت الدراسات انخفاض الضغط الانقباضي بمقدار ٢٠– ٣٥ ملم والانبساطي ١٠ – ١٥ ملم زئبقي (٢). هناك إثباتات بأن التوتر الشرياني قد استقر خلال فترة المتابعة مثلاً ٢٤ شهراً. وبناء على ذلك فإنه لايوجد أي دليل على عود التعصيب الودي بالإضافة إلى خفض التوتر الشرياني بشكل كبير والمعدلات العالية من عود الضغط الشرياني إلى الطبيعي لدى الكثير من المرضى. وبالتالي يشعر المرضى بتحسن أفضل، وينامون بشكل أفضل ويعانون بشكل أقل من الصداع وأعراض فرط فعالية الودي وارتفاع التوتر. والأكثر من ذلك فإن محفوظ وزملاءه (٣) قد ذكروا تحسن في العلامات الاستقلابية لإستقلاب السكر وتحسن في المقاومة للأنسولين وكذلك الداء السكري نمط ٢. إن الموجودات الأخيرة هامة خاصة في حال التوتر الشرياني المعند والذي كثيراً مايترافق مع ضعف استقلاب السكر والنمط ٢ للداء السكري بالإضافة إلى الخطورة القلبية الوعائية والتي والتي تزداد بوجود ارتفاع التوتر الشرياني.

تمتلك هذه الطريقة الجديدة المعتمدة على القثطرة القدرة على التحكم بارتفاع التوتر الشرياني لدى الكثير من المرضى وبالتالي تمنع حدوث الوفيات القلبية المنشأ، الفالج الدماغي والنوبات القلبية. والأكثر من ذلك هناك فرصة لإنقاص التعرض إلى الأدوية لدى الأفراد المعالجين بها وبالتالي إنقاص التعرض إلى الدواء، أعراض هبوط التوتر الإنتصابي، الاضطرابات الاستقلابية وسوء الوظيفة الجنسية. ولقد تم وضع الخطط طويلة الأمد لدراسة أي مدى يتم التعبير عن هذا الخفض على مستوى الإصابات القلبية الوعائية.

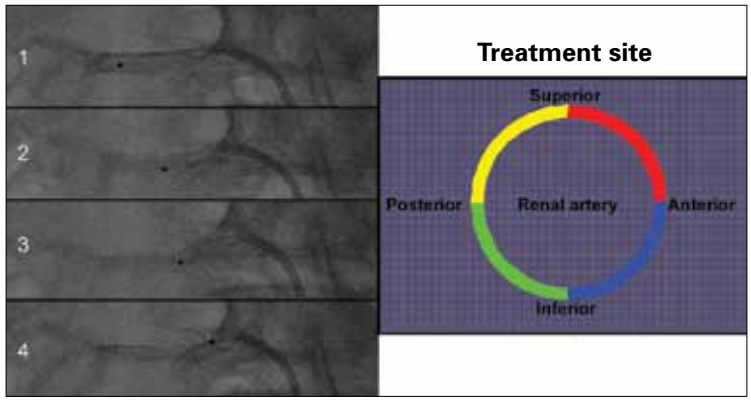


Fig. 2: Placement of the catheter in the renal artery and treatment sites.
الشكل ٢: وضع القثطرة في الشريان الكلوي وفي مواقع المعالجة.

is withdrawn, circumferentially rotated within the artery, and a further two minutes of energy is applied, and so on all the way back through the renal artery. Prof. M. Böhm, Dr. F. Mahfoud and their team treated most patients in Europe using the novel technique. Since 2008 the division is appointed as a Hypertension Excellence Centre of the European Society of Hypertension (ESH). Prof. Böhm works in a close cooperation with the Baker Institute in Melbourne, Australia. "After denervation we see an immediate and sustained reduction in blood pressure of 30-35 mmHg, which sustained over 12 months, without any long-term adverse events» he explained. The procedure only takes about 30-45 minutes and patients can be discharged very early after the intervention.

Interestingly, beside a dramatic blood pressure reduction, renal denervation influences also glucose metabolism. The research group from Homburg demonstrated for the first time, that interventional renal denervation improves insulin sensitivity and glucose metabolism in patients with resistant hypertension [3].

If randomised controlled trials confirm these initial findings, catheter-based renal sympathetic denervation might be helpful in the management of this public health issue and could be important in reducing the high cardiovascular morbidity and mortality in patients with resistant hypertension.

References
1. Mahfoud F, Schlaich M, Cremers B, Böhm M. Novel technique: Interventional renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Kardiologe 2009;3:474-479
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009;373:1275-1281
3. Mahfoud F, Ukena C, Cremers B, et al. Renal Denervation Improves Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension. J Hypertension 2010;28

Prof. Dr. Michael Böhm (MD)
Dr. Felix Mahfoud (MD)
Dept. for Internal Medicine III
Cardiology, Angiology and
Intensive Care
University Hospital Saarland
boehm@uks.eu
felix.mahfoud@uks.eu

الخلاصة

تعتبر طريقة إزالة التعصيب الودي عن طريق القثطرة هي خيار علاجي واعد لمرضى ارتفاع التوتر الشرياني المعند. خلال هذه الطريقة قليلة الخطورة يتم توجيه ذروة القثطرة إلى القسم البعيد من الشريان الكلوي ويتم تطبيق دقيقتين من الأمواج الترددية. ثم يتم سحب ذروة القثطرة ويتم تدويرها بشكل دائري داخل الشريان ويتم تطبيق دقيقتين أخرى من الأمواج الترددية. وهكذا إلى أن يتم سحب ذروة القثطرة إلى الخلف.

لقد عالج كلاً من مايكل بوم وفليكس محفوظ وفريقهما في قسم أمراض القلب وأمراض الأوعية وقسم العناية المشددة في جامعة سارلاند أغلب مرضى أوروبا مستخدمين هذه الطريقة وتم منذ عام ٢٠٠٨ اعتبار هذا القسم المركز الأول لارتفاع التوتر الشرياني من قبل جمعية ارتفاع التوتر الشرياني الأوروبية (ESH). قام الأستاذ بوم بالعمل بتعاون كبير مع معهد بيكر في مالبورن في استراليا تم ملاحظة هبوط الضغط وبشكل مستمر بمقدار ٣٠ – ٣٥ ملم زئبقي ولمدة أكثر من ١٢ شهر بدون تأثيرات جانبية طويلة الأمد. تستمر العملية لمدة ٣٠ – ٤٥ دقيقة ويمكن أن يتخرج المريض باكراً بعد إزالة التعصيب. وبشكل مثير للدهشة فإنه بالإضافة لخفض التوتر الشرياني فإن إزالة التعصيب أثرت على استقلاب السكر. وأظهر الباحثون من همبورغ وللمرة الأولى بأن إزالة التعصيب الكلوي التداخلي أدى إلى تحسين الحساسية للأنسولين واستقلاب سكر الدم لدى المرضى الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني معند (٣). وإذا أثبتت الدراسات العشوائية هذه الموجودات الأولية فإنه يمكن لهذه الإجراءات التي تزيل التعصب الودي الكلوي أن تكون مفيدة في تدبير هذه المواضيع الصحية العامة ويمكن أن تكون هامة في فحص الأمراض القلبية الوعائية العالية والوفيات لدى المرضى ذوو ارتفاع التوتر الشرياني المعند على المعالجة.

الأستاذ الدكتور مايكل بوم
الدكتور فليكس محفوظ

Profile: Medical Doctor from Germany

Medical Competence from Germany

German Medical Doctors, German Operating Teams:

You are a German specialist or medical professional and looking for a new challenge in the Middle East?

You are an operating team and also interested in short-term engagements in Arabic countries?

Please register here with your profile, your qualifications, expectations and ambitions: www.**germandoctors**.de

Your data will be treated with the strictest confidence and will not be disclosed to the public.

- Orthopedics
- Cardiology
- Neurosurgery
- Pain Therapy
- Ophthalmology
- Dermatology
- Diabetology
- Endocrinology
- Gynecology
- Heart Surgery
- Oncology
- Pediatric Surgery
- Spine Surgery
- Sports Medicine
- Neurology
- Allergology
- Dentistry
- Hand Surgery
- Anestesiology
- Visceral Surgery
- Cancer Therapy
- Trauma Surgery

GERMAN DOCTORS

www.germandoctors.de

in cooperation with:

German Medical Journal

Concept for the Treatment of Pelvic Ring Injuries in Elderly Patients – a Challenge

Review based on the data provided by the Study Group Pelvis III of the DGU (German Association for Trauma Surgery) (2004 – 2009; 4532 cases with 3410 pelvic ring injuries)

مبدأ معالجة أذيات حلقة الحوض في المرضى كبار السن – هي التحدي

هذه المراجعة مبنية على معلومات تم تزويدها من قبل مجموعة دراسة الحوض III للجمعية الألمانية لجراحة الرضوض.

Summary

Whereas pelvic injuries in patients during their 20's and 30's are typically caused by high-energy traumas, another group suffering this type of injury are elderly patients between the age of seventy and eighty. Due to osteoporosis and comorbidity, particularly the female gender is affected by low-energy traumas.

After taking medical history, a physical examination of the pelvis is performed. If necessary, this is followed by imaging with X-ray and CT-scan with 3D reconstruction. If there are concomitant injuries, additional diagnostic measures are essential (sonography, MRI, retrograde ureterography, cystography, excretion urogram).

The standard AO/ATO classification (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen / Association for the Study of Internal Fixation) has proved well and does not depend on the age of the patient. A distinction is made between three different types of fractures (type A, B and C). This classification in combination with the description of the affected anatomical region (transsymphysis, transpubic, etc.) is in daily clinical practice sufficient to decide in favour of the necessary treatment.

There are frequent diagnostic problems in elderly patients (so-called differentiation of A-B problem). At first a type A fracture is diagnosed and treated by non-surgical measures. In case of persistent pain, the imaging is repeated and an additional (insufficiency-) fracture is shown. The therapeutic regime has to be changed using this new information.

The reconstruction of the pelvic ring is of major significance especially for elderly patients. This reduces the pain and the primary objective, the earliest possible rehabilitation without prolonged immobilisation, can be achieved. In elderly patients, the external fixation with supraacetabular screw positioning is an effective procedure. As a result, secondary insufficiency-instability (mostly dorsal) can be avoided. Whereas type A fractures can almost exclusively be treated by means of non-surgical measures, type B and C usually need surgery.

الملخص

بينما تحدث رضوض الحوض لدى المرضى الشباب في سن الثلاثينات أو العشرينات بسبب الرضوض عالية الطاقة. تحدث هذه الكسور لدى كبار السن مابين السبعينات والثمانينات بسبب تخلخل العظام والأمراض المرافقة لها وخاصة لدى النساء وتتأثر بالرضوض منخفضة الطاقة.

يتم إجراء الفحص السريري للحوض بعد أخذ القصة الطبية للمريض، وإذا كان هناك ضرورة يتم إجراء تصوير طبقي محوري مع إعادة التصنيع ثلاثي الأبعاد. إذا كان هناك أذيات مرافقة فان اجراء الوسائل التشخيصية الإضافية هي ضرورية (الأمواج الصوتية، المرنان، تصوير الإحليل الراجع، تصوير المثانة، تصوير الجهاز البولي الإفراغي).

إن التصنيف القياسي AO/ATO لدراسة التثبت الداخلي قد تم إثبات فعاليتها ولاتعتمد على عمر المريض.

لقد تم تحديد ثلاث أنواع من الكسور (نمط A، نمط B، نمط C). إن استعمال هذا التصنيف مع وصف المنطقة المصابة تشريحياً (عبر العجز، عبر العانة ...) في التطبيق السريري اليومي كافي لإقرار أي نوع من المعالجة هي الضرورية

هناك مشاكل تشخيصية كثيرة في كبار السن (والتي يطلق عليها التمييز مابين مشاكل نمط A–B). في النط الأول A فإنه يتم تشخيص ومعالجة الكسور بطرق غير جراحية وفي حال استمرار الألم فإنه يعاد التصوير حيث يمكن مشاهدة كسور إضافية لم نكن مشاهدة بشكل كاف. ويتغير نظام المعالجة باستعمال هذه المعلومات الجديدة.

لإعادة تصنيع حلقة الحوض أهمية كبيرة خاصة لدى كبار السن حيث تخفض هذه العملية الألم والهدف الأول هو الحصول على إعادة التأهيل بأبكر وقت ممكن بدون إطالة فترة التثبيت.

وطريقة التثبيت الخارجي باستعمال البراغي supraacetabular وإذا كان هناك حاجة استعمال السطام خارج البريتواني قد تأسست في ألمانيا كمعالجة قياسية لدى المرضى كبار السن. تستعمل الطرق القياسية الجراحية في حال أن الاستطباب الجراحي مؤكد ويمكن تعديل هذه الطرق حسب تركيب العظم.

الآلية الإمراضية والوبائيات

تشكل كسور حلقة الحوض حتى ٣٪ من جميع الكسور. ويمكن أن تكون هناك أذيات مرافقة في ٢٥٪ من الحالات وخاصة في حال وجود أذيات متعددة ورضوض متعددة. ومن الناحية الوبائية فإن هناك ذروتين لحدوث هذه الكسور من جهة الشباب وبشكل نموذجي الذكور (٢٥ – ٣٥ سنة) ومن جهة أخرى كبار السن (٨٠ سنة وأكثر) وفي هذه الحالة بشكل مسيطر من النساء.

بينما تترافق كسور الحوض بشكل غالب مع الرضوض عالية الطاقة، فإن كسور حلقة الحوض لدى كبار السن يمكن توقعها إثر تأثير الرضوض قليلة الطاقة (تسبب الحوادث المنزلية هذه الرضوض قليلة الطاقة) ويمكن اعتبار هذه الكسور هي علامة لعوز في تركيب العظام.

ونظراً لأن المفصل العجزي الحرقفي لدى كبار السن هو حالة مقسطة ankylotic فإن هذا السبب يكمن خلف حدوث الكسور غير الحرقفية أو الكسور المباشرة للعصعص تحدث بشكل متكرر عند مجموع كبار السن (٢١٪ = ١٧١/٨١١ عند مرضى الأذيات نمط C لدى المرضى أكبر من ٦٥ سنة)(١). وبسبب كون حدوث التأثيرات القليلة للرضوض قليلة الطاقة خلال الحوادث فإنه لايميل الكسور لإحداث خلوع هامة وبالتالي بسهولة يمكن overlooked خلال طرق التشخيص التقليدية.

إن قطع Chipping للنواتئ المعترضة للفقرة القطنية الخامسة، يحدث الأعراض المستمرة الواضحة في منطقة حلقة الحوض الخلفية والألم العميق الذي يستمر لأكثر من أسبوع يجب أن يكون دائماً استطباب لوجود أذيات الحلقة الخلفية للحوض والتي تطلب المعالجة والبدء بتطبيق الوسائل التشخيصية الأخرى (متضمنة تصوير طبقي محوري).

لدى هذه المجموعة من المرضى فإن أغلب المرضى يعانون من أذيات الحوض والمسببة بالرضوض الكبيرة.

وحسب الدراسة التي قدمتها مجموعة دراسة الحوض III للجمعية الألمانية لجراحة الرضوض، فإن المرضى الذين يصلون أحياناً إلى المشافي بسبب تطور شبكة وسائل الانقاذ الحديثة يمكن أن نتوقع نسبة خطورة عالية لعدم إنقاذهم على المدى البعيد بسبب العمر لوحده (الأمراض المرافقة، تجرثم الدم، الفشل المتعدد في الأعضاء الأخرى).

التصنيف

الكسور نمط A

هناك كسور مستقرة الحلقة الأمامية للحوض بدون أذيات نظام

Like in young patients, B fractures are stabilized ventrally and C fractures dorsoventrally. In case of emergency, the supraacetabular external fixation, and where required, extraperitoneal tamponade have been established in Germany as the standard treatment methods for elderly patients. For the definite surgical management, standard procedures are used but they often have to be modified depending on the bone structure.

Aetiology and Epidemiology

The incidence of pelvic ring injuries amounts to 3% of all fractures. A concomitant pelvic ring injury is expected in 25% of all patients with multiple injuries or polytraumas. From the epidemiologic point of view, there are two peaks of incidence: on the one hand, in young, typically male patients (25 – 35 years), on the other, in elderly patients (80 years and over), in this case predominantly in women. Whereas in younger patients pelvic injuries very often occur only in combination with a high-energy trauma, a pelvic ring fracture in elderly patients can already be expected through a significantly lower energy impact (low-energy trauma caused by domestic accident). In this case, fractures can be regarded as the manifestation of a deficient bone structure. The sacroiliac joint in elderly patients is often ankylotic, which is the reason why transiliac fractures or direct sacrum fractures occur with special frequency in this group of patients (21% = 171 / 811 patients with type C injury > 65 years (Figures obtained from the data register of the Study Group Pelvis III of the DGU/AO, period 2004 – 2009 with altogether 4532 cases, thereof 75% (3410) of pelvic ring injuries)). Because of the low energy impact during the accident, however, the fracture frequently does not tend to significant dislocation and can thus be easily overlooked during conventional diagnostics. Chipping of the transverse processes of the lumbar vertebral body 5, clear persistence of complaints in the posterior pelvic ring region and “deep back pain” lasting for more than one week should thus always be an indication for the existence of a posterior pelvic ring injury requiring treatment and entail further diagnostic measures (incl. CT).

Most of the patients of this age group rarely survive pelvic injuries caused by a massive trauma. According to a study of the Study Group Pelvis III of the German Association for Trauma Surgery, patients who reach the clinic alive due to a

Case study 1: Fig. 1a: Pat AMK 84 y, f: Fall onto the right side; right-lateral fracture only recognisable in the CT image.

الحالة رقم١: الشكل 1a: مريضة عمرها ٨٤ سنة سقطت على الجانب الأيمن. فقط تم التعرف على الكسر من خلال صور الطبقي المحوري.

modern rescue network are predicted to have a high risk of yet not surviving this injury in the long term because of their age alone (comorbidity, sepsis, multiple organ failure).

Classification

Type A Fractures: These are stable anterior pelvic ring lesions without injury of the osteoligamentous structures of the biomechanically important posterior pelvic ring. According to the investigations of the Study Group Pelvis III of the DGU, these are with an incidence of 42% of all fractures still the most frequently occurring group of pelvic ring fractures; in patients > 65 years, this type of fracture occurs in 63% of all cases (comp: in patients < 65 years, this figure is 37%).

Type B Fractures: These are pelvic ring interruptions on the vertical axis of the pelvis. They may develop either through external or internal rotational movements. The ventral ligament sections of the sacroiliac joint are ruptured (external rotational injury) or the ventral edge

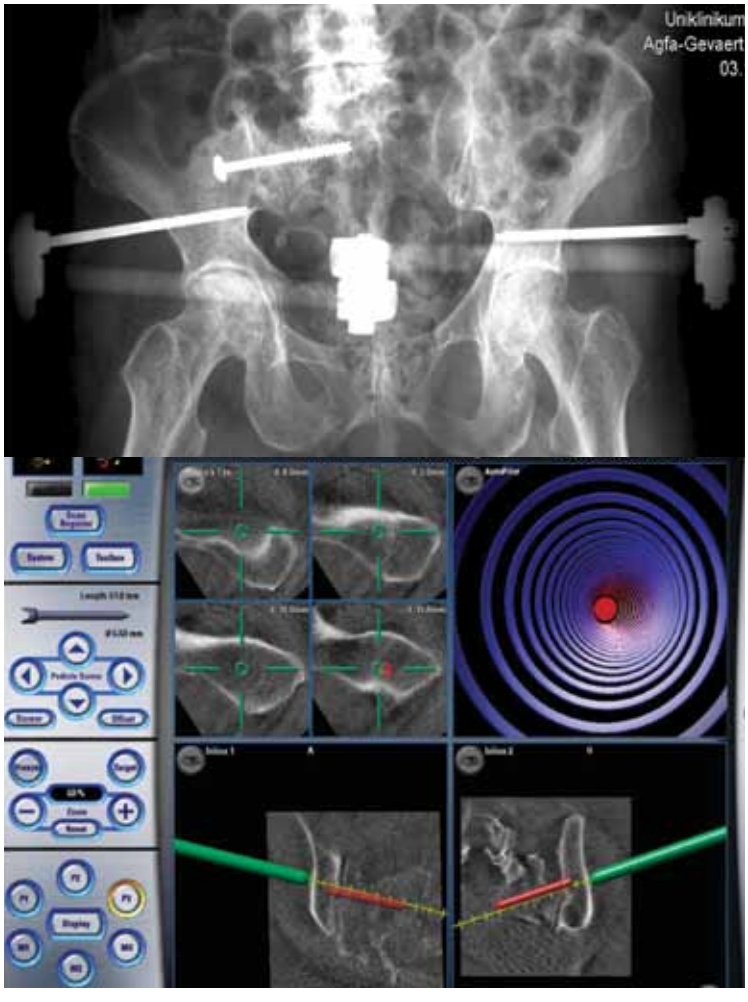


Fig. 1b: Recognisable previous anterior dislocation; navigation-supported iliosacral screw-osteosynthesis in S1 and anterior external fixation.

الشكل 1b: التعرف على تبدل أمامي سابق. إن الملاحة قد دعمت تصنيع العظم بالبرغي في المنطقة الحرقفية العجزية في S١ مع التثبيت الخارجي الأمامي.

الأربطة العظمية لحلقة الحوض الخلفية الهامة من الناحية الحيوية المكانيكية حسب استقصاءات لمجموعة دراسة الحوض III لـ DGU، تشكل هذه الكسور نسبة ٤٢٪ من جميع الكسور وهي المجموعة الأكثر حدوثاً في كسور حلقة الحوض لدى المرضى الأكبر من ٦٥ عاماً. بينما يحدث هذا النموذج من الكسر لدى ٦٣٪ من جميع حالات الكسور الحوضية (تشكل هذه الكسور لدى المريض الأقل من ٦٥ سنة ويشكلون نسبة ٣٧٪).

الكسور نمط B

تحدث هذه الكسور بقطع حلقة الحوض على المحور العمودي للحوض. ويمكن أن يتطور لديهم إما بسبب الحركات الدورانية الداخلية أو الخارجية. حيث يمكن أن يتمزق القسم البطني من الرباط لمفصل العجزي الحرقفي sacro-iliac (أذيات الدوران الخارجية) أو انضغاط الحافة البطينية للعجز ala sacralis (أذيات الدوران الداخلي). لذلك يضطرب نظام الحلقة الظهرية للحوض (عدم استقرار دوراني).

Fig. 1c: After removing the fixation, an increasing ventral dislocation with migration of the S1 screw becomes evident.

الشكل ١c: بعد إزالة التثبيت ازداد التبدل في الاتجاه البطني مع وضوح هجرة البرغي الموجود في S١.

Fig. 1d: Another fall, this time onto the left side; new left-lateral type B fracture.

الشكل ١d: سقوط آخر وهذه المرة على الجانب الأيسر وجود كسر جديد في الجهة اليسرى الجانبية.

of the ala sacralis is impressed (internal rotational injury). The dorsal pelvic ring structure is thus interrupted (rotationally unstable). This type of fracture occurs in 34% of all pelvic ring injuries (Study Group Pelvis III). In patients > 65 years, this type of fracture occurs in 39% of all cases. Caused by lateral fall, the internal rotational injury in patients > 65 years is the most frequent cause for a type B injury (74%); by comparison, it only makes up 57% of the type B injuries in patients < 65 years.

Type C Fractures: Due to a corresponding trauma, excessive rotation and concomitant (mostly craniocaudal) translation of the pelvis occurs. Thus, full translational and rotational instability of the pelvis occurs; the continuity of the dorsal pelvic structures is completely interrupted. In case of elderly patients, a low energy impact is sufficient for this type of fracture to occur. Dorsal transforaminal sacrum fractures are frequently present (no posterior sacroiliac ligament bridging of the fracture in contrast to ala

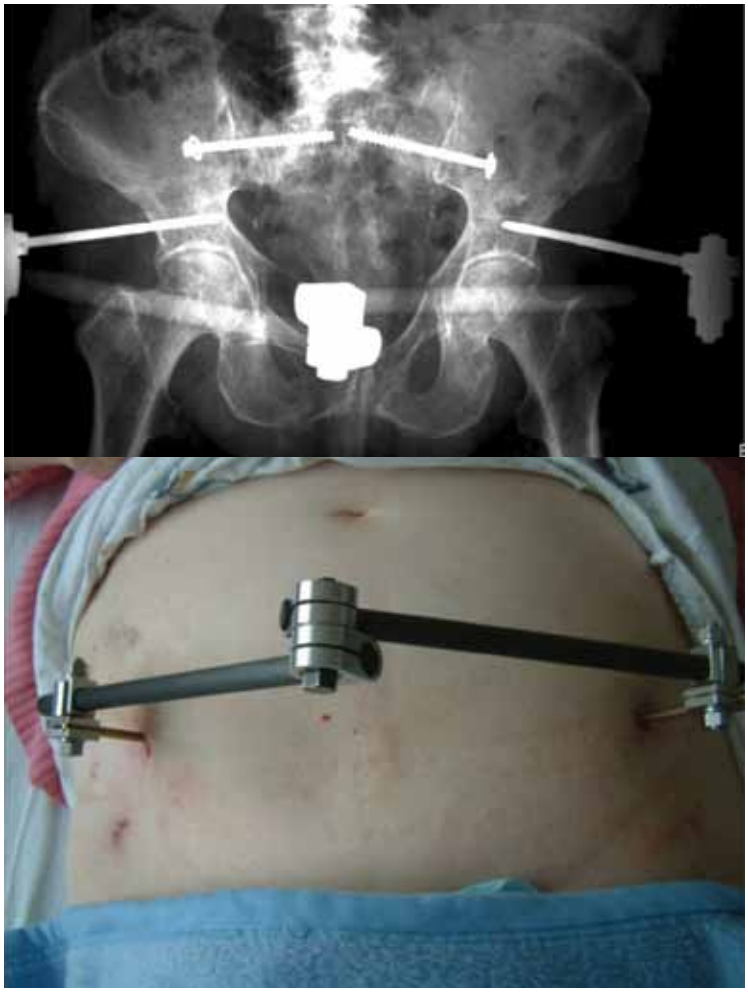


Fig. 1e: Same procedure, this time left-laterally with iliosacral, navigation-supported screws and reapplication of a ventral external fixation. The somewhat caudally located entrance points of the first fixation are still recognisable in the clinical picture.

الشكل ١e: نفس الطريقة، هذه المرة في الجهة اليسرى الجانبية تم تثبيت البرغي في المنطقة العجزية الحرقفية بدعم مراقبة الملاحة وتم إعادة تطبيق التثبيت الخارجي من الجهة البطنية. ويمكن سريرياً ملاحظة من الناحية اليلية وجود نقاط الدخول للتثبيت الأول.

يحدث هذا النمط من الكسور بنسبة ٣٤٪ من جميع أذيات حلقة الحوض (مجموعة دراسة الحوض III) يحدث هذا النمط من الكسور لدى المرضى الأكثر من ٦٥ عام بنسبة ٣٩٪ من كل الحالات.
وتحدث هذه الكسور بسبب السقوط على الجانب، أذيات الدوران الداخلي لدى المرضى الأكبر من ٦٥عاماً بنسبة ٧٤٪ من كسور نمط B.
وبالمقارنة فإنها تحدث فقط بنسبة ٥٧٪ لنموذج B من المرضى الأقل ٦٥ سنة.

الكسور نمط C

تحدث بسبب الرضوض الشديدة الدورانية والخلوع المصاحبة (غالباً ماتكون بالاتجاه الرأسي الذيلي) للحوض. لذلك فإنه يحدث الخلوع التامة وعدم الاستقرار الدوراني للحوض. وعادة ماتكون الرضوض ذات الطاقة القليلة كافية لإحداث هذا النمط من الكسور لدى كبار السن. وتكون الكسور العجزية المارة عبر الثقبة متواجدة بكثرة في الرباط العجزي الحرقفي الخلفي على العكس من كسورالعجز ala sacralis. في دراسة الحوض من

sacralis fractures!). In the pelvic register of the Study Group Pelvis III, these can be found in only 5% of all patients > 65 years with type C injuries (171 / 811 type C fractures (21%). By comparison, this figure is 79% in patients < 65 years (707 / 811 cases). Transiliac fractures or sacroiliac luxations occur less frequently but are just as unstable. If these fractures take a semilunar path out of the sacroiliac gap and run laterally into the iliac bone, these are referred to as "crescent or semilunar fractures". This type of fracture may easily be overlooked during primary diagnostics but constitutes a special risk for a secondary dislocation with painful pseudoarthroses (so-called differentiation of B-C problem).

Complex Pelvic Injuries: A "complex pelvic injury" is understood to be a pelvic ring fracture with concomitant peripelvic soft-tissue damage, i.e. an additional injury of nerves, vessels, muscles or the pelvic viscerae [1]. Haemorrhages, an increased sepsis rate (contamination of extensive, retroperitoneal haematomas and necroses at large-scale decollements) and the multiple organ failure as a result of mostly long-term depression of the blood circulation make the complex pelvic injury a special problem. The large majority of complex pelvic injuries occurs within the scope of a polytrauma and is an indication for an extraordinarily high energy impact. Since elderly patients often do not even survive this high energy impact, this injury only plays an overall subordinate role in elderly patients. The Study Group Pelvis III found complex traumas in 345 cases (10%) of altogether 3410 pelvic ring injuries (2004 - 2009). 44 patients with complex pelvic trauma were older than 65 years (13%); thereof altogether 18 patients died (= 41% of complex traumas > 65 years). In 12 cases of patients > 65 years with complex trauma, a severe soft-tissue injury as part of the complex trauma could be found (27%); thereof alone 8 patients died (67%). By comparison: From 301 patients < 65 years with complex trauma (87 %), 74 patients suffered severe soft-tissue damage and only 9 patients died (12%). This means that soft-tissue trauma contributes to a significantly increased mortality rate in particular at older age. In doing so, it must not be neglected that a considerable portion of patients over the age of 65 years frequently take anticoagulants (phenprocoumon, clopidogrel) due to existing underlying diseases. This may

قبل مجموعة دراسة الحوض III، فإن هذه يمكن أن تحدث في ٥٪ من جميع مرضى ذوو العمر الأكبر من ٦٥ سنة وتشكل نمط C ٢١٪ من هذه الكسور ١٧١ من أصل ٨١١ مريض فإن ٧٩٪ من هذه الكسور تحدث لدى المرضى الأقل من ٦٥ سنة ٧٠٧ مريض من أصل ٨١١. تحدث الكسور عبر الحرقفة أو الخلوع المفصل العجزي الحرقفي بشكل أقل وتظهر على شكل عدم استقرار.

وإذا أخذت هذه الكسور مسار نصف هلالي بعيداً عن الفُرجة العجزية الحرقفية وتسير إلى الوحشي إلى العظم الحرقفي، يشار إليها بالكسور القوسية أو نصف الهلالية. يمكن عدم مشاهدة هذا الكسر بسهولة خلال التشخيص الأولي ولكن تشكل خطورة خاصة لإحداث الخلع الثانوي مع الاعتلال المفصلي الكاذب (لذلك يطلق عليه التمييز بين مشاكل B–C).

أذيات الحوض المركبة

تطلق هذه العبارة الكسور الحوضية المركبة إذا ترافق كسور حلقة الحوض مع إصابة مرافقة للنسيج الرخو ماحول الحوض، مثلاً أذيات إضافية في الأعصاب، الأوعية، العضلات ، أو أحشاء الحوض (١). النزوف، ازدياد معدلات الخمج (تلوث الأورام الدموية خلف البريتوان وتنخرها الواسع الانتشار)، وكذلك قصور الأعضاء المتعدد كنتيجة للإنضغاط طويل الأمد للدوران الدموي ممايجعل للكسور المختلطة أهمية خاصة.

إن الغالبية العظمى من كسور الحوض المركبة تحدث في إطار الكسور المتعددة وتشير عادة إلى الرضوض عالية الطاقة الغير اعتيادية. ونظراً لكون كبار السن نادراً مايتم إنقاذهم من هذه الكسور فإن الكسور تلعب دوراً قليلاً في كبار السن.

لقد وجدت مجموعة دراسة الحوض III ٣٤٥ حالة من الكسور المركبة (١٠٪) من جميع كسور الحوض (٣٤١٠ مريض) مابين عام ٢٠٠٤ – ٢٠٠٩. كان هناك ٤٤ مريض أكبر من ٦٥ سنة لديهم كسور مركبة (١٣٪). لقد توفي ١٨ مريض (٤١٪ من مرضى الكسور المركبة لدى المرضى الأكبر من ٦٥ سنة) وحدث لدى ١٢ مريض من المرضى الأكبر من ٦٥ سنة أذيات نسيج رخوة شديدة كجزء من الرضوض المركبة بنسبة ٢٧٪ توفي ٨ مرضى (٦٧٪) منهم بالمقارنة من أصل ٣٠١ مريض عمرهم أقل من ٦٥ سنة ولديهم رضوض مركبة بنسبة ٨٧٪ عانى ٧٤ مريض منهم من أذيات نسج رخوة فقط توفي ٩ مرضى (١٢٪). ويعني هذا أن رضوض الأنسجة الرخوة تساهم بزيادة معدل الوفيات وخاصة لدى المرضى كبار السن. وبذلك يجب

result in forced haemorrhage in the muscular fascia regions of the pelvis (gluteal or psoas muscles) as well as a compartment syndrome and soft-tissue damage may develop even without existing bone injuries. It is important to take surgical measures in due time, which should already be carried out in the first place in combination with other surgical stabilisation measures [26, 33].

Open Pelvic Fractures: In case of open pelvic ring fractures, osseous perforations of the outer skin or the hollow organs of the pelvis occur with an incidence of 0.9 - 4.8% of all cases of pelvic fractures. Just like complex pelvic injuries, open pelvic fractures exhibit a high degree of lethality of up to 50% due to septic complications [9]. All in all, this type of injury only plays a minor role in elderly patients.

Diagnostics

Note: In case of elderly patients with severe pain in the pelvic region, CT diagnostics should be taken into consideration in spite of the often normal findings of the pelvis examination.

Treatment

The frequent concomitant comorbidity of the patients entails that a sufficient internal-medical (cardiopulmonary) preparation of the patient prior to the surgery is unavoidable in most of the cases and therefore an early-secondary surgical treatment is often carried out. As a matter of principle, the treatment should be comprehensively discussed with the patient, his relatives or legal representatives. In doing so, the initiated treatment should be aimed at the restoration of the pelvic rind stability and allow for early physical fitness and mobilisation of the patient. Whenever possible, conservative treatment methods should be used. As a matter of principle, this applies to all type A fractures and type B injuries with internal rotational mechanisms which can also be regarded as stable. In case of type C injuries, a combined ventrodorsal surgical treatment is usually required.

The sufficient surgical treatment of pelvic ring fractures in elderly patients frequently requires the use of fixed-angle implants in addition to the complete pelvic instrumentation, in order to enable both a juxta-articular compression screw stabilisation and an abarticular fixed-angle stabilisation.
The sufficient post-surgical supervision in a well-equipped intensive care unit should also be provided for in order to ensure

عدم اهمال القسم الملحوظ من المرضى فوق عمر ٦٥ سنة والذين كثيراً مايتناولون مضادات التخثر (كلوبيدغريل، فينوبروكيومون) بسبب الأمراض الموجودة لديهم. ويمكن أن يقود هذا إلى نزف ضاغط في منطقة اللفافة العضلية للحوض (عضلات البسواس والاليوية -glu teal). كما أن هناك تناذر الحجرة وأذية النسج الرخوة التي تحدث بدون وجود أذيات عظمية. إنه من الهام أن يتم اتخاذ الإجراءات الجراحية في الوقت المناسب والتي يجب تطبيقها في المكان الأول بمرافقة الإجراء الجراحي للتثبيت (٢٦، ٣٣).

الأذيات الحوضية المفتوحة

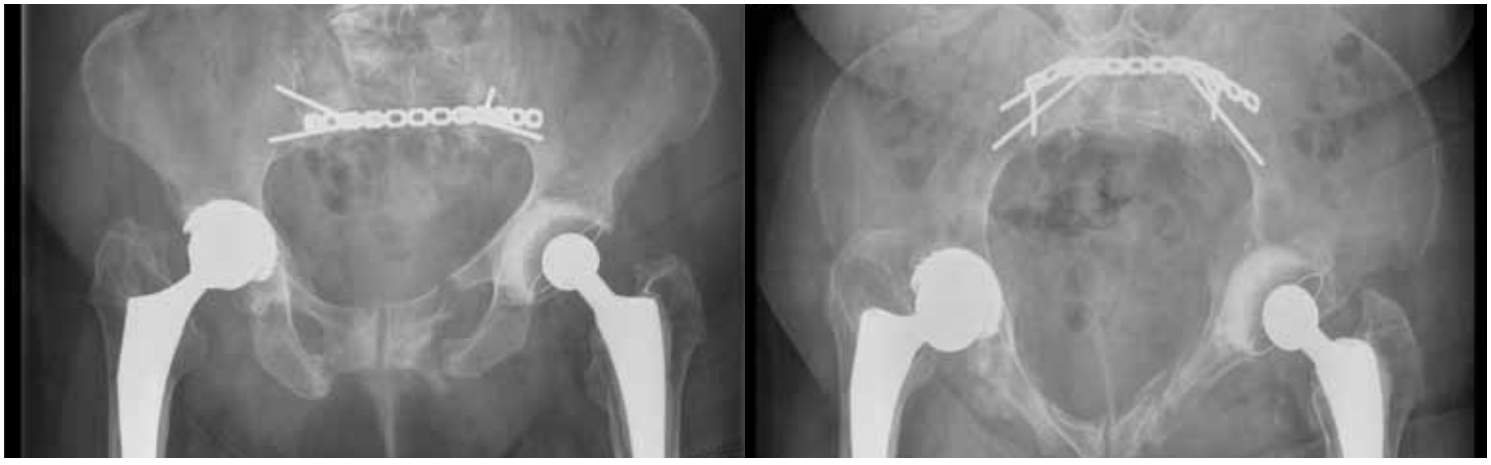
في حال وجود كسور حلقة الحوض المفتوحة التقرحات العظمية -os seous للجلد الخارجي أو الأعضاء المجوفة في الحوض تحدث بنسبة ٤,٨ – ٠,٩٪ في جميع حالات الكسور الحوضية. فقط مثل أذيات الحوض المركبة فإنه تظهر الكسور المفتوحة درجة عالية من الوفيات تصل إلى نسبة ٥٠٪ والعائدة إلى الاختلاطات الجرثومية (٩) ولكن هذا النوع من الأذيات يلعب دوراً صغيراً في كبار السن.

الوسائل التشخيصية

ملاحظة: في حال وجود إصابة مرضى كبار السن بألم شديد في منطقة الحوض، فإن يجب الأخذ بعين الاعتبار التشخيص بالتصوير الطبقي المحوري بالرغم من كون الفحص السريري للحوض طبيعي.

المعالجة

بسبب وجود أمراض مرافقة فإنه يجب إجراء الفحص الباطني الكافي لهؤلاء المرضى (من الناحية القلبية والصدرية) وتحضير المريض قبل الجراحة أمر لابد منه في أغلب الحالات، ولذلك فإن المعالجة الجراحية الثانوية المبكرة عادةً ماتتم. وكمبدأ يجب أن تتم مناقشة المعالجة بشكل مفهوم مع المريض وكذلك مع أقاربه أو ممثليهم. وبإجراء ذلك فإن المعالجة الأولية تتم بإعادة ثبات الحلقة الحوضية والسماح المبكر للرشاقة الفيزيائية وتحريك المريض عندما يمكن ذلك، يجب أن يتم استعمال طرق المعالجة المحافظة. وكمبدأ يجب تطبيق هذه على جميع الكسور نمط A و B آليات الدوران الداخلي والتي يمكن اعتبارها ككسور مستقرة وفي حال أذيات نمط C فإن إجراء المعالجة الجراحية الظهرية والبطنية معاً عادةً ماتتم.
غالباً ماتحتاج المعالجة الجراحية الكافية لكسور حلقة الحوض عند كبار إلى طعوم زاوية ثابتة بالإضافة إلى التجهيزات الحوضية الكاملة، من أجل تمكين كلا تثبيت البرغي لضغط المفصل juxta-



Case study 2: Fig. 2a: Pat MT 78 y, f: Fall onto the buttocks with bilateral sacrum fracture and left-lateral anterior pelvic ring fracture; stabilisation with dorsally inserted plate-osteosynthesis.

الحالة رقم ٢: الشكل ٢a: مريضة عمرها ٧٨ سنة سقطت على مؤخرتها مع وجود كسر ثنائي الجانب من العجز وكسر في حلقة الحوض الأمامية الجانبية. تم إجراء التثبيت بواسطة صفيحة لتصنيع العظم من الناحية الظهرية.

the sufficiently safe monitoring and caring of the handicapped patient after the surgery. This means that complex reconstructions of the pelvic ring should usually be reserved to special centres with experience in pelvic surgery.

Treatment Concept in Case of Type A Pelvic Injuries

As these are stable types of fractures, conservative treatment is sufficient in most of the cases.

In particular in elderly patients with type A pelvic ring injury, a concomitant injury of the posterior pelvic ring should be paid attention to. In this case, distinctions to type B injuries are fluent. In case local tenderness on pressure above the sacrum shows itself as early as during the first physical examination, the produced x-ray images must be meticulously analysed. In case of ambiguous x-ray findings or unfeasible mobilisation (pain!), the CT examination has to be made up for within the first 5 days. In this case, a concomitant transalar sacrum fracture in terms of a type B2 internal

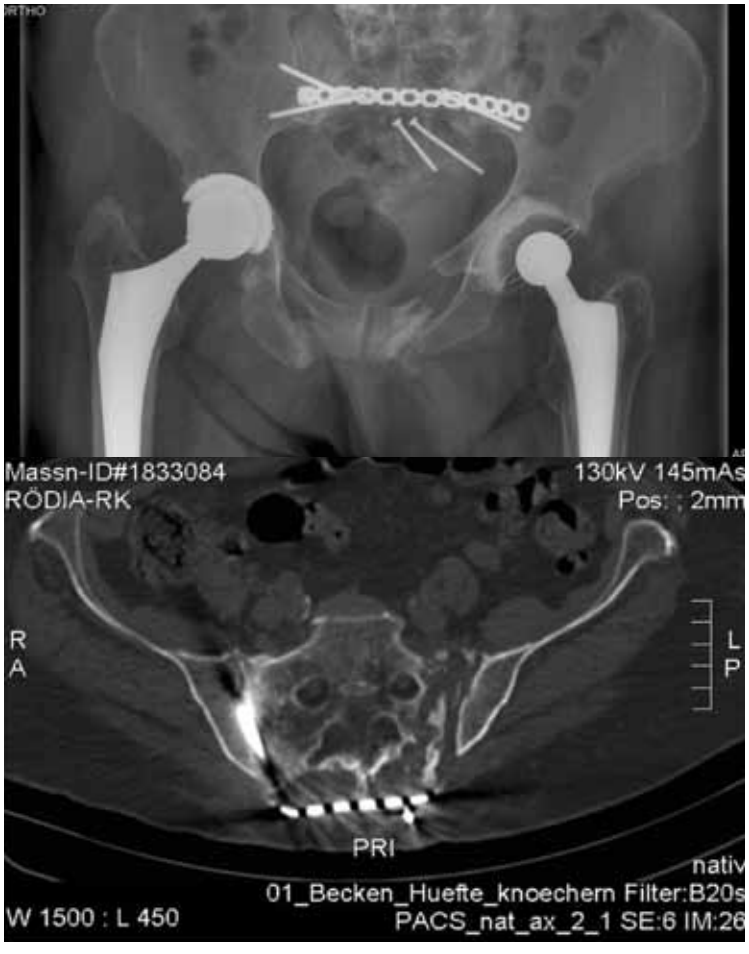


Fig. 2b: Aggravated pain after 5 months, no healing of the sacrum on the left side and implant slackening.

الشكل ٢b: ازدياد الألم بعد ٥ أشهر، لم يشاهد شفاء على العجز أو الجهة اليسرى وتم ملاحظة implant slackening.

articular والتثبيت ذو الزاوية الثابتة abarticular. إن المراقبة الكافية بعد الجراحة في وحدة عناية مشددة مجهزة يجب تطبيقها لنكون متأكدين من مراقبة آمنة والعناية بالمرضى المقعدين بعد الجراحة. يعني ذلك أن إعادة التصنيع المعقدة لحلقة الحوض يجب أن تجرى في مراكز خاصة لديها خبرات في جراحة الحوض.

اعتبارات علاجية للأذيات من نمط A

إن المعالجة المحافظة كافية لعلاج الأنماط المستقرة من الكسور.

وخاصة لدى المرضى كبار السن المصابين بكسور نمط A في حلقة الحوض، إن وجود أذيات مرافقة لحلقة الحوض الخلفية أمر يجب الاهتمام به. في هذه الحالة يجب تمييزه عن أذيات نمط B. في حال وجود مضض موضعي بالضغط على العجز يظهر مبكراً خلال الفحص الفيزيائي الأولي ويجب تحليل الصور الشعاعية وتجهيزها مباشرة. وفي حال وجود علامات شعاعية غامضة أو عدم القدرة على التحريك (الألم). فإنه يجب

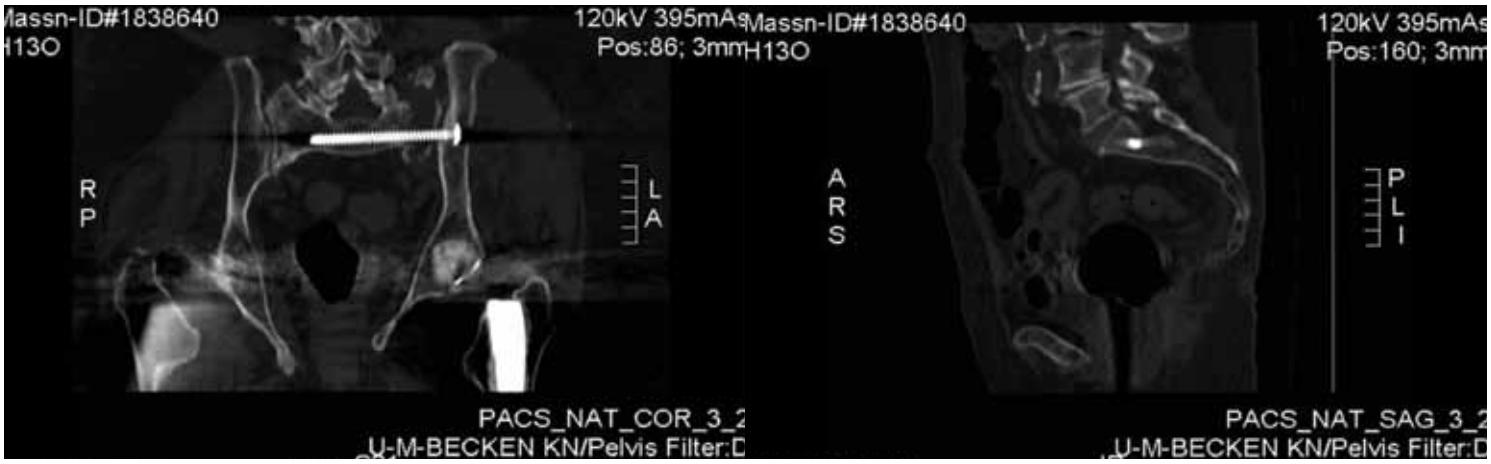


Fig. 2d: Metal removal of the dorsal plate and 3D navigation-supported, iliosacral screw-osteosynthesis on the left side; after surgery, the patient can be mobilised nearly painlessly. Also note the initial sinking of the screw in spite of the washer!

الشكل ٢d: إزالة المعدن من الصفيحة الظهرية بدعم من الملاحة ثلاثية الأبعاد، ووجود تصنيع العظم بالبرغي للمنطقة الحرقفية العجزية في الجانب الأيسر وتم تحريك المريض بعد الجراحة بدون ألم تقريباً ولاحظ أيضاً أن البرغي كان sinking في البداية بالرغم من وجود washer.

rotational injury is frequently detected (ventral transalar cortical compression of the sacrum as "ventral sacrum bend"). As the therapeutic consequence, a supraacetabular external fixation as "minimal-invasive" measure is applied for the period of 3-4 weeks as pain therapy. This may be supplemented by a navigation-supported iliosacral screw. Prior to removing the external fixation, x-ray images are made and the patient is subjected to a physical examination. For this purpose, the cross bar of the fixation is loosened and the patient is requested to walk and sit. If no new complaints occur, the entire fixation is removed in the same outpatient session. In case the patient still exhibits paralgesia or pain aggravation during this "pain provocation attempt", the cross bar of the fixation is attached again and left there for the period of additional two weeks.

Treatment Concept in Case of Type B Pelvic Injuries

In case of this type of injury, there is a purely dorsal rotational instability; stabilisation of the

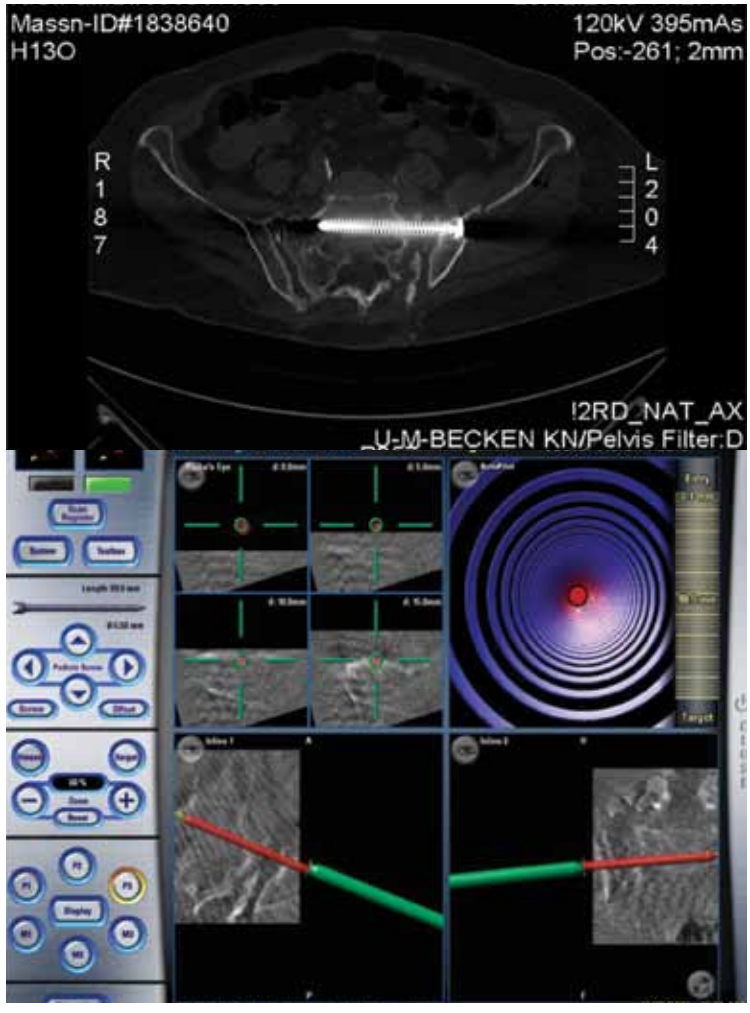


Fig. 2c: Metal removal of the dorsal plate and 3D navigation-supported, iliosacral screw-osteosynthesis on the left side; after surgery, the patient can be mobilised nearly painlessly.

الشكل ٢c: إزالة المعدن من الصفيحة الظهرية وبدعم من الملاحة ثلاثية الأبعاد، لوحظ وجود تصنيع العظم بالبرغي في المنطقة الحرقفية العجزية في الجهة اليسرى، وبعد إجراء الجراحة تمكن المريض من الحركة بدون ألم.

إجراء التصوير الطبقي المحوري خلال الخمسة الأيام الأولى. في هذه الحالة عادة مايتم التحري عن الكسور العابرة transalar لعظم العجز بشكل مرافق وهي نموذج الأذيات الدورانية الداخلية نمط B٢ (الانضغاط العجزي البطني). وكنتيجة علاجية فإن التثبيت الخارجي supraacetabular كوسيلة قليلة الغزو تطبق لمدة ٣ – ٤ أسابيع كمعالجة للألم. ويمكن دعم هذه الطريقة بدعم البرغي الحرقفي العجزي iliosacral.

يتم إجراء تصوير شعاعي قبل إزالة التثبيت الخارجي ويتم فحص المريض سريرياً. ومن أجل ذلك يتم إرخاء القضبان المعترضة للتثبيت الخارجي ويتم إزالة التثبيت بالكامل عند التأكد من عدم وجود أعراض جديدة عند مشي المريض وجلوسه بعد إرخاء القضبان المعترضة. وفي حال أظهر المريض وجود خدر paralgesia أو حدوث تفاقم في الألم خلال مناورة تحريض الألم السابقة يتم ربط القضبان المعترضة مرة أخرى ويتم تركها في موقعها لمدة أسبوعين إضافيين.

Case study 3: Fig. 3a: Pat HS 86 y, f: Transsacral bilateral insufficiency fractures, no mobilisation because of severe pain, stabilisation with 7.3-mm transiliosacral traction screws on both sides + wire to stabilise the screws; after surgery, mobilisation using analgesia is possible.

الحالة رقم ٣: الشكل ٣a: مريضة عمرها ٨٦ سنة كسر ثنائي الجانب عبر العصعص متفتت، لاتوجد حركة بسبب الألم. تم التثبيت بوضع برغي٧,٣ملم للسحب عبر الحرقفي العصعصي في الجانبين + سلك لتثبيت البرغي. بعد الجراحة تمت الحركة مع استعمال المسكنات.

anterior pelvic ring is usually sufficient. For surgical stabilisation, standardised procedures for the individual injured regions have proved effective and should be applied irrespective of the patient's age.

Generally, dorsal decubitus positioning of the elderly patient should be sufficient for surgical stabilisation.

Symphysis

After open reduction, the stabilisation is carried out with an anatomically adapted 3.5-mm 6-hole AO symphysis plate (screw direction craniocaudal), which is also available as fixed-angle version. In order to achieve optimum compression, the medial, parasymphysis screws should be used as compression screws. Because of osteoporosis, the longest possible screw paths should be achieved in the bone, including the opposite corticalis.

Transpubic Instability

The application of a simple external fixation with supraacetabular Schanz screws is usually sufficient.

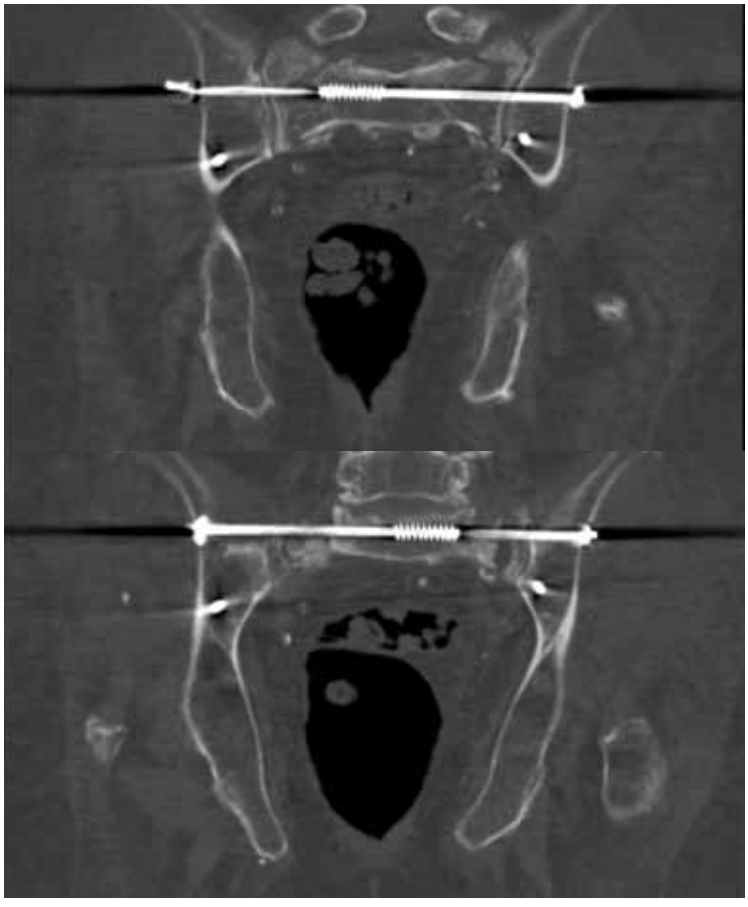


Fig. 3b: CT–checkup of the correct screw and wire position. The correctly positioned dorsal supraacetabular external fixation is also visible.

الشكل ٣b: تم استعمال التصوير الطبقي المحوري لفحص البرغي وموضع السلك. يمكن مشاهدة التثبيت الخارجي supraacetabular والمتوضع بشكل صحيح في الناحية الظهرية.

مبدأ معالجة أذيات الحوض

نمط B

في حالة الإصابة بهذا النوع من الأذيات لايكون هناك فقط عدم استقرار في الدوران الظهري. ويكون تثبيت الحلقة الحوضية الأمامية كافياً عادةً. ومن أجل الحصول على التثبيت الجراحي فإن طرق متعددة قياسية يمكن أن تطبق بشكل إفرادي على المنطقة المصابة قد أثبتت فعاليتها ويجب تطبيقها بغض النظر عن عمر المريض. وبشكل عام فإن وضعية الإستلقاء الظهري dorsal decubitus عند كبار السن يعتبر كافياً ويجب أن يكون كافياً للحصول على التثبيت الجراحي.

Symphysis

يتم بعد الرد المفتوح إجراء التثبيت بواسطة صفائح سيفودية AO تحتوي ٦ ثقوب بقطر ٣,٥ملم وهي متكيفة تشريحياً (اتجاه البراغي يكون بالاتجاه الذيلي الحقفي) وكذلك هناك أشكال ذات زاوية ثابتة. وللحصول على التماسك المثالي فإنه يجب استعمال البراغي المحاذية للسفود وإلى الأنسي

منها كبراغي تثبيت وبسبب حدوث تخلخل العظم فإنه يجب الحصول على أطول فترة ممكنة للتثبيت بالبراغي من العظم وتتضمن القشر المقابل.

عدم استقرار العانة

إن تطبيق التثبيت الخارجي البسيط بواسطة براغي شانز supra-acetabular عادة مايكون كافي.

مبدأ المعالجة في حال وجود أذيات الحوض نموذج C

في حال وجود مريض مسن يحبب تثبيت جميع المناطق القادرين على الوصول إليها حيث يكون المريض بوضعية الاستلقاء الظهري. يجب تطبيق التصنيع الظهري البطني لتأمين تثبيت آمن (انظر الحالة في الدراسة الأولى (شكل ١).

عدم الاستقرار عبر الحرقفي

يتم تطبيق براغي شد على عرف الحرقفة حسب مسار الكسر وبالتالي التصنيع العظمي بواسطة DC أو صفائح إعادة التصنيع، وبفضل الصفائح ذات الزاوية الثابتة على طول الخط iliopectineal.

الخلع العجزي الحرقفي

بما أن هناك تبدل خفيف فقط في الكسور عند المرضى كبار السن والعائد إلى الطاقة القليلة للرض، فإن الطرف عبر الجلد يجب أن يتم لكل الحالات التي لاتترافق مع تبدل أو هناك تبدل خفيف في الكسور واستعمال الرد المغلق إن أمكن للكسر ويمكن إجراء هذه بوسائل تقليدية باستعمال محول الصدر أو بمساعدة جهاز ملاحة مناسب. وعادة مايتم زرع براغي سحب للمنطقة العصعصية الحرقفية (باستعمال قنيات بقطر ٧,٣ملم) ويكون المريض بوضعية الاستلقاء الظهري.

وفي حال الحاجة لاستعمال الرد الجراحي فإنه يتم تصنيع العظم بواسطة صفيحة بطينية ويتم تثبيتها واستعمال صفائح DC ذات ثقوب ثلاثة قطرها ٣,٥ملم ويكون المريض بوضعية الاستلقاء supine وهذه الطريقة أثبتت نفسها كطريقة قياسية. بعد إجراء الجرح البدئي الأمامي الجانبي في منطقة العرف الحرقفي وإزاحة العضلة الحرقفية iliac إلى الأنسي يظهر عندئذ المفصل العجزي الحرقفي بشكل واضح. والفائدة الأخرى من ذلك فهو إمكانية إظهار symphysis والمفصل الحرقفي العصعصي بنفس الوقت في وضعية الاستلقاء الظهري. وهذه الطريقة تسهل أيضاً إجراء الرد المفتوح إذا كان ضرورياً.

كسر العجز

نظراً للنتائج الغير جيدة لطرق المعالجة المحافظة بعد كسور العظم

Treatment Concept in Case of Type C Pelvic Injuries

In case of geriatric patients, all reachable regions should preferably be stabilised ventrally in supine position of the patient. A combined dorsoventral osteosynthesis should be carried out for sufficient and secure mobilisation (see also case study 1 (Fig. 1).

Transiliac Instability

Depending on the path of the fracture, the iliac crest is provided with traction screws and an osteosynthesis with DC or reconstruction plates, if possible with fixed angles, along the iliopectineal line is carried out.

Sacroiliac Luxation

Since often only a slight fracture dislocation occurs in elderly patients due to the low energy impact, percutaneous methods should be used for all non-dislocated or only slightly dislocated fractures and/or possible closed fracture reductions. This may be carried out conventionally by means of an image converter or with the help of a navigation device. Transiliosacral traction screws (7.3-mm cannulised with washer) are often inserted in supine position of the patient. In case an open reduction is required, the ventral plate-osteosynthesis with stabilisation by two 3-hole 3.5-mm DC plates also in supine position has established itself as the standard procedure. After the initial anterolateral incision in the iliac crest and shifting the iliac muscle medially, the sacroiliac joint is well visible. A further advantage is the possibility of simultaneously displaying the symphysis and the sacroiliac joint in supine position. This method considerably facilitates the necessary open reduction.

Sacrum Fractures

Due to unsatisfactory results of conservative treatment methods after sacrum fractures with possible subsequent insufficiency fractures, surgical stabilisation has been continued to be recommended during the last few years also in case of geriatric patients. There is rarely an indication for open reductions in elderly patients (nerve root compression). In case of often only slight dislocation (< 5 mm) and patients without accompanying neurology, the percutaneous transiliosacral traction screw-osteosynthesis in supine position is preferably used as modified procedure. Deviating from the original technique according to Matta [15], a lateral image via the image converter is now produced in addition to the inlet and outlet projections for the purpose of increasing the safety, in order to secure

Clinics and Members of the Study Group Pelvis III (2004 – 2009)	
Medizinische Hochschule Hannover	Prof. Dr. med. C. Krettek Axel Gänsslen
Universitätsklinikum Freiburg	Prof. Dr. med. N.P. Südkamp Hagen Schmal, Oliver Hauschild
Universitätsklinikum Kiel	Prof. Dr. med. A. Seekamp Lars Mieth, Ole Furkmann
Städtisches Klinikum Braunschweig	Prof. Dr. med. H. Reilmann Gabriele Streicher, J. Bergmann
BG-Unfallklinik Tübingen	Prof. Dr. med. K. Weise Fabian Stuby, Gunnar Ochs
Klinikum Augsburg	Prof. Dr. Dr. h.c. E. Mayr Michael Ecker, Stefan Nuber
Berlin Charité Campus Virchow	Prof. Dr. med. N.P. Haas K. Schaser, T. Engelhardt, N. Schwab
Evangel. Stift St. Martin Koblenz	Prof. Dr. med. F. Baumgaertel Dietmar Doemling
Universitätsklinikum Leipzig	Prof. Dr. med. Ch. Josten Joerg Boehme, Stephanie Schibur, Odilo Trabold
Universitätsklinikum Mainz	Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Rommens A. Hofmann, P. Ingelfinger
Universitätsklinikum Münster	Prof. Dr. med. M. J. Raschke Marc Schult, Thomas Fuchs
BG Unfallklinik Murnau	Prof. Dr. med. V. Bühren Andreas Thannheimer
Universitätsklinikum Magdeburg	Prof. Dr. med. S. Winckler Francis Holmenschlager
Universitätsklinikum Jena / BG Unfallklinik Bergmannstrost Halle	Prof. Dr. Dr. rer. nat. G. O. Hofmann Ivan Marintschev, Florian Gras
Friederikenstift Hannover	Prof. Dr. med. H. Lill Stephan Wunder
Universitätsklinikum des Saarlandes	Prof. Dr. med. T. Pohlemann Ulf Culemann, Georg Tosounidis Rafal Kurowski
Universitätsklinikum Ulm	Prof. Dr. med. F. Gebhard Gert Krischak, Alexander Scola
Universitätsklinikum Würzburg	Prof. Dr. med. R. Meffert H. Jansen
Klinikum Berlin Buch	Dr. med. U. J. Teßmann Jan Baranczyk
Städtisches Klinikum Karlsruhe	Prof. Dr. med. C. Müller Thomas Sroka

the correct lateral entrance point of the screw and thus ensure the optimum screw length [32]. In this respect, the C-arm-based 3D navigation-supported method is highly recommended, which usually provides sufficient image quality also in osteoporotic bones (Fig. 1+2). In case of significant osteoporosis, the longest possible screws (> 100 mm) reaching up to over the medium line of the sacrum should be used. Because of the risk of secondary screw dislocation ("back-twist of the screws"), there is the general possibility of additional screw reinforcement by means of wire cerclages as a modified procedure (see Fig. 3). Additional stabilisation of the ventral pelvic ring by means of a supraacetabular external fixation in terms of an additional traction chord is also required.

Besides the bilateral screw-osteosynthesis, further modifications of the described osteosynthesis techniques are used to stabilise bilateral sacrum fractures. The percutaneously inserted plate-osteosynthesis in prone position constitutes an alternative or an addition to the screw-osteosynthesis. A pre-bent 5.0-mm 12-14-hole LCP is inserted via two incisions dorsally from the sacrum above the iliac crests and initially

العجزي مع إمكانية حدوث كسور لاحقة بسبب العوز، فإن التثبيت الجراحي استمر لكونه الطريقة التي تم التوصية بها خلال السنوات القليلة الماضية وخاصة عند كبار السن. هناك حالات نادرة يستطب منها الرد المفتوح لدى كبار السن (حالات الضغط على جذر العصب) وفي حال وجود تبدل خفيف أقل من ٥ملم ولا يوجد إصابات عصبية مرافقة فإنه فقط في هذه الحالة يتم الشد عبر المفصل الحرقفي العجزي عبر الجلد بزرع براغي المصنعة للعظم والمريض بوضعية الاستلقاء الظهري وهي مفصلة كطريقة معدلة. وكطريقة مشتقة من التقنية الأصلية لـ Matta (١٥)، فإن الصورة الجانبية والناجمة عن محول الصور يمكن إجراءها حالياً بالإضافة إلى وضعيات المدخل والمخرج من أجل زيادة السلامة ومن أجل تأمين مدخل صحيح جانبي للبرغي وبالتالي التأكيد على طول كافي مثالي للبرغي (٣٢). وفي هذا المجال فإنه يوصى بشكل كبير باستعمال الطريقة المدعومة باستعمال الملاحة ثلاثية الأبعاد لجهاز الأشعة القوسي، والتي عادة ماتعطي نوعية كافية كذلك في حالات العظام المصابة بالتخلخل (شكل ١ + ٢). في حال وجود تخلخل عظمي واضح فإنه يجب استعمال أطول برغي ممكن (أكثر من ١٠٠ملم) ليصل حتى الخط

Clinics and Members of the Study Group Pelvis III (2004 – 2009)	
Klinikum rechts der Isar der TU München	Prof. Dr. med. U. Stöckle Benjamin König, A. Schäffler
Klinikum Dortmund	Dr. med. J.-P. Stahl Axel Knipper, Marcus Aicher, Lilian Goharian, Ulrich Leyer
Klinikum Fulda	PD Dr. med. M. Hessmann Michael Buhl
Universitätsklinikum Bonn	Prof. Dr. med. C. Burger Koroush Kabir
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	Prof. Dr. med. R. Neugebauer Michael Zellner
Klinikum Nürnberg	PD Dr. med. H. - J. Bail Roland Biber
BG Unfallklinik Ludwigshafen	Prof. Dr. med. P.A. Grützner Cornelius Jacobs, Chr. Woelfl
Klinikum Biberach	PD Dr.med. R. Stiletto Claudia Chatenay, Klaus Robert
Klinikum Rosenheim	Prof. Dr. med. G. Regel
Universitätsklinikum Regensburg	Prof. Dr. med. M. Nerlich Toni Ernstberger

Expression of thanks: We would like to express our thanks to the members of the Study Group Pelvis III of the DGU/AO, who made this work possible by collecting and evaluating the corresponding data. We also address our special thanks to the DGU for the continuous support of the Study Group Pelvis III.

drawn towards the bone in parallel to the sacroiliac joint by means of 2 long cortical screws. The definite fixation to the iliac bone is subsequently performed via fixed-angle screws (Modification according to the descriptions of Hockertz, TJ.: Lecture Homburg Pelvic Course 2009).

By modifying the dorsal vertebral column osteosynthesis, a spinopelvic support of the dorsal sacrum against L4/L5 has been described (unilateral and bilateral) in order to ensure the rapid mobilisation of the patient [4]. Furthermore, first results after percutaneous cement injections are being reported, although there are no long-term results available yet. In 2008 Frey et al. presented a pilot study on the treatment of osteoporotic sacrum fractures by percutaneous injection of bone cement (PMMA) into the ala sacralis fractures via a 13-G syringe [3]. A total number of 52 patients, among them 40 women, with an average age of 75.9 years were treated in the above-described manner. The VAS showed significant pain alleviation; in one specific case, an S1 pseudoradiculitis was found (completely regressive after steroid injection). The authors concluded that the cement filling in case of osteoporotic sacrum fractures is an efficient and safe method to achieve rapid pain alleviation and mobilisation of the patients.

Emergency treatment of pelvic fractures in elderly patients

In all patients with pelvic ring fracture and pelvis-induced massive haemorrhage, an initial treatment according to the pelvic trauma algorithm is carried out after a brief target and problem-oriented diagnosis [10, 23, 24].

Complications

Elderly patients suffering from injuries in the pelvic ring region belong to the high-risk group in particular for post-surgical,

الأنسي لعظم العجز. ونظراً لإمكانية حدوث انزياح في البرغي بواسطة طريقة حلقة السلك كطريقة معدلة wire cerclages (انظر الشكل ٣).

يمكن إضافة التثبيت باستعمال التثبيت الخارجي supraacetabular لكسور حلقة الحوض البطينية وهو عبارة عن شد إضافي إذا كان مطلوباً.

بالإضافة إلى التصبغ العظمي ثنائي الجانب، فإن هناك تعديلات أخرى على تقنيات التصنيع العظمي الموصوفة تم استعمالها لإحداث التثبيت الثنائي الجانب لكسور العجز.

يشكل زرع الصفيحة عبر الجلد لتصنيع العظم بوضعية الجلوس prone إجراءً بديلاً أو إضافياً. تزرع الصفيحة المحنية مسبقاً والتي تحتوي على ١٢ – ١٤ ثقب بقطر ٥ ملم من خلال شقين من الناحية الظهرية من العجز فوق العرف الحرقفي ويتم سحبها في البدء باتجاه العظم وبشكل موازٍ إلى المفصل العجزي الحرقفي باستخدام برغيين طويلين. يتم إجراء التثبيت الدائم إلى العظم الحرقفي لاحقاً من خلال براغي ذات منحنى ثابت (٢).

بتعديل تصنيع العظم للعمود الفقري الظهري، يمكن إجراء الدعم الشوكي الحوضي للعجز الظهري مقابل الفقرة القطنية الرابعة والخامسة ولقد تم وصف ذلك (أحادي أو ثنائي الجانب) من أجل التأكد من سرعة تحريك المريض (٤). والأكثر من ذلك فإن أول النتائج بعد حقن الاسمنت عبر الجلد تم نشرها، وبالرغم من أنه لايوجد هناك نتائج طويلة الأمد. قدم فري وزملاءه دراسة على معالجة كسور العجز الناجم عن تخلخل العظام عن طريق عن طريق الحقن عبر الجلد للاسمنت العظمي (PMMA) إلى كسور ala sacralis من خلال سيرنج قياس ١٣ (٣). لقد تم معالجة ٥٢ مريض من ضمنهم ٤٠ امرأة بهذه الطريقة وكان متوسط العمر ٧٥,٩ سنة أظهر VAS إزالة الألم بشكل واضح، وفي حالة واحدة لوحظ وجود S١

thromboembolic complications. Sufficient prophylaxis with low-molecular heparin including the control of the coagulation status (anti-XA level) and the haemogram (thrombocytes) should be aimed at [28]. Early medical treatment and early mobilisation additionally minimise the risk of a deep pelvicrural thrombosis.
Complex traumas exhibit an increased rate of local soft-tissue complications and infections, which is why the necessity of multiple interventions has to be planned in advance during the management.

In most of the cases, neurological disorders and urological damage are fatefully associated with the injury. An early diagnosis allows for the immediate initiation of a specific treatment in cooperation with other disciplines (e.g. urological functional diagnostics, permanent catheter treatments, etc.). Due to reduced bone strength, impossibility of retaining partial loads or infections arising from multiple underlying diseases, osteosynthesis complications can be found in elderly patients in the entire pelvic region. Whereas screw migrations or extractions increasingly occur in the posterior pelvic ring area, pin infections or slackening in the ventral pelvic ring region occurs after mobilisation at the increased use of external fixations. These complications should be reviewed in due time, as otherwise pseudoarthroses may develop, which may lead to protracted and painful processes. In case of pain aggravation in the course of the treatment or sensations of instability, the symptoms should be clarified by diagnostic measures by means of a CT examination of the pelvic ring; in case of osteosynthesis failure, a revision should be aimed at.

Conclusion

The medical treatment of pelvic ring fractures in elderly patients confronts the treatment management with entirely new challenges. In addition, existing underlying diseases and the often poor bone quality of the geriatric patients make the necessary surgical treatment more difficult. The quality of the achieved fracture reduction and the sufficient stabilisation of the pelvis are nevertheless the most important criteria for a good long-term result also in elderly patients.
There is a great variety of modified standard procedures available, which help minimise the secondary surgical trauma also in case of elderly patients. Due to the additional possibility of using fixed-angle implants in osteoporotic bones, improved stabilisation and fixation of the implants is expected; the corresponding verification for this, however, is not yet available. Within the scope of the primary treatment situation, the rapid and correct estimation of the severity of the injury and the intensity of the haemorrhage are decisive prognostic factors in particular in case of elderly patients.
The necessity of surgical treatment of unstable pelvic fractures at old age is undisputed; however, sound and age-adapted treatment strategies for the various injured pelvic regions and types of pelvic injuries still need to be developed.

pseudoradiculitis (التراجع التام بعد حقن السيتروئيد). استنتج الكاتب بأن ملئ الاسمنت في حال وجود كسور العجز بسبب تخلخل العظام هو فعال وآمن للحصول على إزالة سريعة للألم وتأمين حركة المريض.

المعالجة الاسعافية لكسور الحوض في المرضى الكبار السن

تتم المعالجة البدئية لجميع المرضى المصابين بكسور حلقة الحوض والأورام الدموية المشكلة بسبب رضوض الحوض حسب جدول الرض الحوضي وبعد التعرف المختصر على الحالة المرضية مع تشخيص المشكلة المرضية (١٠،٢٣،٢٤).

الاختلاطات

يعتبر المرضى الكبار السن والذين يعانون من كسور في منطقة حلقة الحوض من مجموعة المرضى ذوو الخطورة العالية وبشكل خاص حدوث الاختلاطات الخثرات الصمية مابعد الجراحة. يجب التأكيد على الحصول على وقاية كافية بالهيبارين ذوو الوزن الجزئي الصغير، والتحكم بحالة التخثر (مستوى anti-XA) وكذلك مستوى الخلايا الخثرية (٢٨). وتقلل المعالجة المبكرة والحركة المبكرة للمريض من حدوث الخثار الحوضي العميق.
تؤدي الرضوض المركبة إلى ازدياد معدل الاختلاطات الموضعية في الأنسجة الرخوة وإلى الأخماج، وهذا مايفسر الضرورة للتداخلات المتعددة التي يجب التخطيط لها خلال التدبير.
في أغلب الحالات فإن الاضطرابات العصبية والأذيات البولية تترافق مع الأذيات الشديدة. ويسمح التشخيص المبكر بالبدء بالمعالجة النوعية المحددة والفورية بالتعاون مع أعضاء الفريق الآخر (مثلاً الوسائل التشخيصية الوظيفية، المعالجة بالقثطرة الدائمة... الخ).
وبسبب نقص قوة العظم، فإن استحالة الحصول على الحمل الجزئي وحدوث الخمج والناجمين عن الأمراض الموجودة مسبقاً، يمكن أن تشاهد اختلاطات تصنيع العظم في المرضى الكبار السن في كامل منطقة الحوض. بينما هجرة البراغي أواستئصالها يحدث بشكل زائد في منطقة حلقة الحوض الخلفية، حدوث خمج pin أو slackening في منطقة حلقة الحوض البطينية تحدث بعد الحركة وبسبب الاستعمال التثبيت الخارجي. ويجب مراجعة هذه الاختلاطات مع مرور الوقت، وإلا فإن اعتلال المفاصل الكاذي يمكن أن يتطور والذي يؤدي إلى نواتئ أو انجذابات مؤلمة.

في حال ازدياد الألم أثناء المعالجة أو شعور المريض بعدم الثبات، فإنه يجب توضيح الأعراض بالوسائل التشخيصية باستعمال الطبقي المحوري لحلقة الحوض. في حال فشل تصنيع العظم يجب إعادة العمل المطلوب.

الخلاصة

تتصادم المعالجة الطبية لكسور حلقة الحوض في كبار السن مع كامل التحديات الجديدة. بالإضافة إلى وجود الأمراض السابقة ونوعية العظم السيئة لدى المرضى كبار السن كان ذلك يجعل من الصعوبة إنجاز المعالجة الجراحية الضرورية. إن أهم معايير النتائج طويلة الجيدة

للمعالجة حتى في كبار السن هي: نوعيد رد الكسر الذي تم الحصول عليه والثبات الكافي للحوض. هناك تنوع كبير في الإجراءات القياسية المعدلة والمتوفرة، والتي تساعد على التقليل من الرضوض الجراحية الثانوية عند المرضى كبار السن.

وبسبب إمكانية استعمال اطعوم ذات الزاوية الثابتة في مرض تخلخل العظام فإنه من المتوقع أن تتحسن استقرار وتثبيت هذه الطعوم، ولكن الإيضاحات حول ذلك لم تتوفر بعد، وفي إطار وضع المعالجة الأولية فإن التقييم السريع والصحيح لشدة الأذية وشدة الورم الدموي هم عوامل إنذارية دقيقة وخاصة لدى كبار السن. إن ضرورة المعالجة الجراحية في حال الكسور الحوضية الغير مستقرة في العمر المتقدم غير مبتوت فيها، مع ذلك فإن استراتيجيات المعالجات المعدلة بالنسبة للعمر لمختلف أذيات منطقة احوض وأنماط الأذيات الحوضية تحتاج إلى تطوير.

تعبير عن الشكر

نود أن نعبر عن شكرنا لأعضاء مجموعة دراسة الحوض III لـ DGU/AO، والذين جعلوا من هذا العمل ممكناً وذلك بجمع وتقييم المعلومات حول هذا الموضوع. وكذلك نود أن نعبر عن الشكر الخاص لـ DGU للدعم المستعمر لمجموعة دراسة الحوض III. مشافي وأعضاء مجموعة دراسة الحوض III (٢٠٠٤ – ٢٠٠٩).

Literature
1. Bosch, U., et al., 1992.[Classification and management of complex pelvic trauma]. Unfallchirurg, 95(4): p. 189-96.
2. Burkhardt, M., et al., 2005.[Strategies for surgical treatment of multiple trauma including pelvic fracture. Review of the literature]. Unfallchirurg, 108(10): p. 812, 814-20.
3. Frey, M.E., et al., 2008.Percutaneous sacroplasty for osteoporotic sacral insufficiency fractures: a prospective, multicenter, observational pilot study. Spine J, 8(2): p. 367-73.
4. Fuchtmeier, B., et al., 2004.[The minimally invasive stabilization of the dorsal pelvic ring with the transiliacal internal fixator (TIFI)--surgical technique and first clinical findings]. Unfallchirurg, 107(12): p. 1142-51.
5. Ganz, R., et al., 1991.The antishock pelvic clamp. Clin Orthop Relat Res, (267): p. 71-8.
6. Gardner, M.J., S. Parada, and M.L. Chip Routt, Jr., 2009.Internal rotation and taping of the lower extremities for closed pelvic reduction. J Orthop Trauma, 23(5): p. 361-4.
7. Giannoudis, P.V. and H.C. Pape, 2004. Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries. Injury, 35(7): p. 671-7.
8. Gonzalez, R.P., P.Q. Fried, and M. Bukhalo, 2002.The utility of clinical examination in screening for pelvic fractures in blunt trauma. J Am Coll Surg, 194(2): p. 121-5.
9. Grotz, M.R., et al., 2005.Open pelvic fractures: epidemiology, current concepts of management and outcome. Injury, 36(1): p. 1-13.
10. Hak, D.J., W.R. Smith, and T. Suzuki, 2009.Management of hemorrhage in life-threatening pelvic fracture. J Am Acad Orthop Surg, 17(7): p. 447-57.
11. Hammerberg, K.W., 2005.New concepts on the pathogenesis and classification of spondylolisthesis. Spine, 30(6 Suppl): p. S4-11.
12. Hauschild, O., et al., 2008.Mortality in patients with pelvic fractures: results from the German pelvic injury register. J Trauma, 64(2): p. 449-55.
13. Hufner, T., et al., 2004.New indications for computer-assisted surgery: tumor resection in the pelvis. Clin Orthop Relat Res, (426): p. 219-25.
14. Kamysz, J. and M. Rechitsky, 2008. Pubic bone cement osteoplasty for pubic insufficiency fractures. J Vasc Interv Radiol, 19(9): p. 1386-9.
15. Matta, J.M. and P. Tornetta, 3rd, 1996. Internal fixation of unstable pelvic ring injuries. Clin Orthop Relat Res, (329): p. 129-40.
16. Mears D.C., R., H.E., Pelvic and acetabular fractures. 1986, NJ: Slack.
17. Meighan, A., et al., 1998.Pelvic fractures: the golden hour. Injury, 29(3): p. 211-3.
18. Noda, M., et al., 2008.Visualization of efficacy of recombinant factor FVIIa in a pelvic fracture patient. J Trauma, 64(6): p. E86-8.
19. Osborn, P.M., et al., 2009.Direct retroperitoneal pelvic packing versus pelvic angiography: A comparison of two management protocols for haemodynamically unstable pelvic fractures. Injury, 40(1): p. 54-60.
20. Pehle, B., et al., 2003.[Significance of physical examination and radiography of the pelvis during treatment in the shock emergency room]. Unfallchirurg, 106(8): p. 642-8.
21. Pohlemann, T., et al., 2004.Pelvic emergency clamps: anatomic landmarks for a safe primary application. J Orthop Trauma, 18(2): p. 102-5.
22. Pohlemann, T., et al., 1996.[Severe pelvic injury with pelvic mass hemorrhage: determining severity of hemorrhage and clinical experience with emergency stabilization]. Unfallchirurg, 99(10): p. 734-43.
23. Pohlemann, T. and A. Gansslen, 2001. [Treatment of pelvic injuries (1)]. Zentralbl Chir, 126(7): p. W49-55.
24. Pohlemann, T., A. Gansslen, and C.H. Stief, 1998.[Complex injuries of the pelvis and acetabulum]. Orthopade, 27(1): p. 32-44.
25. Pohlemann, T., et al., 1996.[Pelvic fractures: epidemiology, therapy and long-term outcome. Overview of the multicenter study of the Pelvis Study Group]. Unfallchirurg, 99(3): p. 160-7.
26. Regel, G., et al., 1997.[Fracture management in polytrauma. Timing and tactics]. Unfallchirurg, 100(3): p. 234-48.
27. Seekamp, A., M. Burkhardt, and T. Pohlemann, 2004.[Shock trauma room management of pelvic injuries. A systematic review of the literature]. Unfallchirurg, 107(10): p. 903-10.
28. Slobogean, G.P., et al., 2009.A systematic review of thromboprophylaxis for pelvic and acetabular fractures. J Orthop Trauma, 23(5): p. 379-84.
29. Spanjersberg, W.R., et al., 2009.Effectiveness and complications of pelvic circumferential compression devices in patients with unstable pelvic fractures: a systematic review of literature. Injury, 40(10): p. 1031-5.
30. Surgeons, A.C.o. Comittee on Trauma: Advanced Trauma Life Support Course for Physicians. in Student Manual. 2004: American College of Surgeons.
31. Tiemann, A.H., J. Bohme, and C. Josten, 2006.[Use of the pelvic clamp in polytraumatised patients with unstable disruption of the posterior pelvic ring. Modified technique--risks--problems]. Orthopade, 35(12): p. 1225-36.
32. Tosounidis, G., et al., 2007.[Percutaneous sacroiliac lag screw fixation of the posterior pelvic ring. Increasing safety by standardization of visualization and insertion technique]. Unfallchirurg, 110(8): p. 669-74.
33. Tscherne H, P.T.H., Becken und Acetabulum. 1998, Berlin: Springer - Verlag.
34. Verbeek, D., et al., 2008.Acute management of hemodynamically unstable pelvic trauma patients: time for a change? Multicenter review of recent practice. World J Surg, 32(8): p. 1874-82.
35. Wild, M., et al., 2005.[Angiographic embolization of seriously bleeding vessels as an emergency procedure after traumatic disruption of the symphysis]. Zentralbl Chir, 130(2): p. 170-3.

Prof. Dr. U. Culemann[1] (MD)
Prof. Dr. W. Knopp[1] (MD)
Prof. Dr. F. Gebhard[2] (MD)
Prof. Dr. T. Pohlemann[1] (MD)
werner.knopp@uks.eu

[1]Clinic for Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Saarland University Hospital
[2]Clinic for Trauma, Hand, Plastic and Reconstructive Surgery, Ulm University Hospital

Basic Principles and Indications of the PET / CT

المبادئ الأساسية واستطباب التصوير الطبقي المحوري والتصوير الطبقي المحوري المصدرة للبوزيترون PET / CT

Summary

PET/CT combines positron emission tomography and computer tomography in one device and joins functional and morphological information. This procedure constitutes a practicable examination technique for the entire body. The assessment of metabolic processes by means of PET is often the only way to detect a disease at an early stage. The glucose analogue FDG is currently the most frequently used PET tracer. The glucose metabolism in malignantly transformed tissue but also in inflammatory altered tissue and physiologically in the cardiac muscle as well as in the brain is significantly increased, so that increased uptake of FDG occurs. This forms the basis for the detection of malignant tumours and inflammations by means of FDG-PET/CT as well as the assessment of metabolic alterations in the brain and the cardiac muscle. Nowadays PET/CT diagnostics is already the preferred imaging method for a great number of indications and exhibits the potential of rising to a standard position in oncologic diagnostics.

PET/CT, which combines positron emission tomography and computer tomography in one device, has developed to become an integral part of state-of-the-art imaging diagnostics. It does not only join functional and morphological information but it also constitutes a practicable examination technique for the entire body (1, 2, 3). It underlines the strong points of nuclear-medical diagnostic measures and combines them with radiological domains. The assessment of metabolic processes is often the only way to detect a disease at an early state. The fundamental novelty of the PET/CT is the more accurate coordination of metabolic processes (PET) and anatomical structures (CT) by means of image fusion (4). Divergences between the PET and CT findings on separate examination devices are considerably reduced using the PET/CT procedure (5, 6).

Basic Principles

Depending on the indication, there are a great number of radiopharmaceuticals available for the PET/CT procedure. Most of the PET radiophar-

الخلاصة

إن PET/CT يجمع مابين التصوير الطبقي المحوري والتصوير الطبقي المحوري المصدرللبوزيترون في جهاز واحد يتضمن الوظيفتين والمعلومات المورفولجية. تشكل هذه الوسيلة تقنية للفحص عملية لكامل الجسم. وإن تقييم العمليات الاستقلابية بواسطة PET هي غالباً الطريقة الوحيدة للتحري عن المرضى في المراحل المبكرة. وأكثر المركبات المستعملة التي يتم التحري عن آثارها في PET هي مماثلات الغلوكوز FDG.

يشاهد استقلاب السكر في الأنسجة المتحولة ورمياً وكذلك في الأنسجة المصابة بالالتهاب وبشكل فيزيولوجي في العضلة القلبية وكذلك في الدماغ حيث تكون مزدادة. لذلك يمكن أن يحدث زيادة في قنص FDG . وتشكل هذه الأساس للتحري عن الأورام الخبيثة والأخماج بواسطة FDG–PET/CT وكذلك تقييم التبدلات الاستقلابية في الدماغ والعضلة القلبية. حالياً إن الوسيلة التشخيصية PET/CT هي الطريقة التصويرية المفضلة لعدد كبير من الاستطبابات وتظهر ازدياد إمكانية استعمال البوزيترون القياسي في تشخيص الأورام. لقد تم تطوير PET/CT في نفس الجهاز لتصبح جزء أساسي من الوسائل التشخيصية الرفيعة المستوى. وهي لاتجمع فقط الوظيفة والمعلومات الموفولوجية ولكن تؤلف وسيلة تقنية للفحص بشكل عملي لكامل الجسم (١،٢،٣). إنها تشير إلى العناصر القوية في الوسائل التشخيصية الطبية النووية وتضمنهم مع القوى الشعاعية. إن تقييم العمليات الاستقلابية هو عادة الطريقة الوحيدة للتحري عن المرض في المراحل المبكرة. والمثال الأساسي لـ PET/CT هو التناسق الأكثر دقة مابين العمليات الاستقلابية PET والتراكيب التشريحية بطريقة التحام الصور (٤). إن الافتراق مابين موجودات PET وموجودات CT في جهازين مستقلين تؤدي بشكل هام إلى خفض استعمال إجراءات PET/CT (٥،٦).

المبادئ الأساسية

يتوفر هناك عدد كبير من المواد الدوائية المستعملة بإجراءات PET/ CT وتعتمد هذه على الاستطبابات.

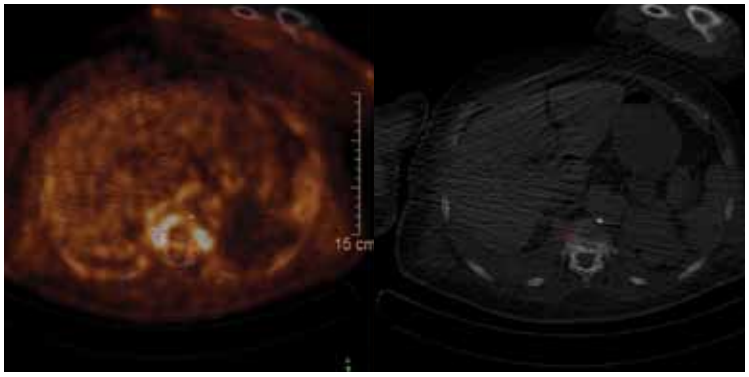


Fig. 1: Female patient status post 12th thoracic vertebral body fracture. An infiltration treatment in the region of the fractured segment was carried out to alleviate the pain. Thereupon the patient developed a sepsis with multiple arthritides positive for staphylococcus aureus as well as pneunomia. The primary focus of inflammation could not be localised by means of magnetic resonance imaging, skeletal scintigraphy and contrast medium-enhanced CT. The FDG-PET/CT conducted thereupon shows semicircular glucose metabolism increase of the paravertebral soft tissues at the level of the 12th thoracic vertebral body, which corresponds to the primary focus of inflammation.

الشكل ١: حالة مرضية بعد كسر في جسم الفقرة الصدرية ١٢. تم إجراء ترشيح المعالجة في الجزء المكسور من الفقرة وذلك لإزالة الألم. بعد ذلك حدث لدى المريض تجرثم مع وجود التهاب مفاصل متعدد إيجابي بالمكورات العنقودية المذهبة وكذلك ذات رئة. لم يتم تحديد مصدر البؤرة الأولية باستعمال المرنان وباستعمال ومضان العظام والتصوير الطبقي المحوري المعزز باستعمال المادة الظليلية واستعمال FDG-PET/CT والتي أظهرت وجود بقع نصف دائرية زائدة الاستقلاب للغلوكوز في الأنسجة الرخوة ماحول الفقرات في مستوى جسم الفقرة ١٢، والتي تتناسب مع بؤرة الخمج البدئي.

maceuticals are cyclotron products. The examination substance is thus produced in centres with installed cyclotron and radiochemical equipment and transported to the location of the PET/CT. In doing so, the comparably short half-life of most of the PET radionuclides (positron emitters) has to be taken into account. Due to its relatively long half-life of 109.8 minutes, the positron emitter flour-18 (18-F) is the most frequently used radionuclide in PET diagnostics. During the synthesis of a PET radiopharmaceutical, 18F or another positron emitter is combined with a tracer, which takes part in a certain metabolic process of the body. The positron emitted by the radionuclide hits a tissue electron after only a few minutes of flying distance and the two particles eliminate each other. During this process, two gamma quanta of 511 keV each emitted in opposite directions are generated, which are detected by means of the PET camera. This allows for localising the decay within the body. The locally increased uptake of the radiopharmaceutical leads to the local increase of the emission, which in turn can be displayed by means of PET in the form of a localised increased enhancement.

The radiopharmaceutical 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG), the glucose marked with the positron emitter 18F, is the far most frequently used radiopharmaceutical in PET and PET/CT diagnostics and in addition also the currently only generally approved one. Hence, we confine ourselves to describing PET/CT diagnostics with 18F-FDG in the following sections. 18F-FDG is transported to the cell via the selective glucose transporter and analogically phosphorylated there to normal glucose. In contrast to phosphorylated glucose, however, 18F-FDG cannot be

أغلب المواد الدوائية الشعاعية PET هي منتجات سبكلوترون، لذلك فإن الفحص يجرى في المراكز التي تم تجهيزها بالسيلوترون والتجهيزات الشعاعية الكيميائية ويتم نقلها إلى موضع PET/CT وبإجراء ذلك فإن نصف عمرها القليل نسبياً ((الريديونيوكليد) المشعات البوزيترونية) يجب الأخذ بعين الاعتبار ذلك. ونظراً لطول عمر المشع فلور –١٨ (F–١٨) ١٠٩,٨ minutes فإنه يعتبر أكثر المشعات استعمالاً في الوسائل التشخيصية للـ PET.

خلال تصنيع المواد الدوائية الشعاعية للـPET فإن ١٨F أو أي بوزيتروني آخر متحداً مع المادة التي يمكن اقتفاءها، والتي تأخذ دوراً في عمليات استقلابية محددة في الجسم يقوم البوزيترون الصادر عن راديوبنوعلايد بضرب الكترونات النسيج بعد بضع دقائق من المسافات الطائرة ويقضي الجزئين كلا منهم الآخر. وخلال هذه العملية تصدر مقدارين من إشعاعات غاما ٥١١ keV باتجاهين متعاكسين، ويتم التحري عنهما من خلال كاميرا PET. ويسمح ذلك بتحديد موضع decay في الجسم. إن زيادة القنص الموضعية للمواد الدوائية المشعة يؤدي إلى زيادة الإشعاع الموضعي، والذي بدوره يمكن أن يتم قياسه بوسائل PET على شكل زيادة المادة الموضفة.

تعتبر مادة ١٨ فلورو ديوكي غلوكوز ١٨F–FDG هي المادة الدوائية الشعاعية الأكثر استعمال في الوسائل التشخيصية PET و PET/CT وهي حالياً الوحيدة التي الموافقة عليها بشكل عام وتتألف من الغلوكوز المعلم بالمشع للبوزيترون ١٨F.

يتم نقل ١٨F–FDG إلى الخلايا عبر ناقل خاص للغلوكوز حيث يتم فسفرته إلى الغلوكوز الطبيعي. بالمقابل لفسفرة الغلوكوز فإنه لايمكن استقلاب ١٨F–FDG

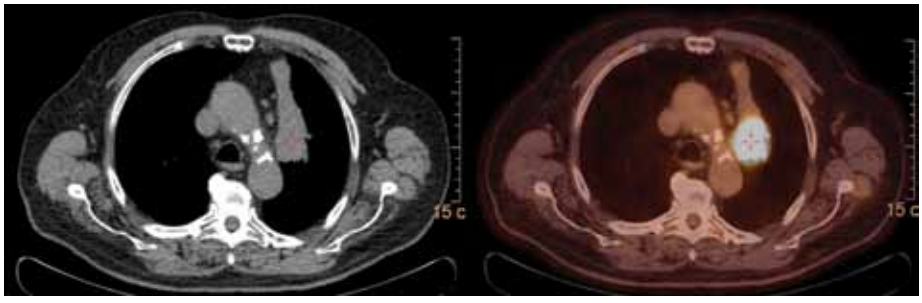


Fig. 2: Male patient with left hilar lung carcinoma. The consolidation situated ventrally of the hyperactive tumour exhibits a normal glucose metabolism and corresponds to an adjacent atelectasis. In addition, three partly pathologically enlarged mediastinal lymphatic nodes are shown at the same level; however, all of them exhibit a normal glucose metabolism in the PET. A lymphogenic metastatic spread could thus be excluded on the basis of the PET/CT result.

الشكل ٢: مريض لديه كارسينوما في سرة الرئة اليسرى. أظهرت الكثافة والمتوضعة ventrally إلى وجود ورم فعال جداً ويظهر استقلاب طبيعي للغلوكوز ويشير إلى انخماص مجاور. بالإضافة إلى وجود ثلاث أجزاء من العقد اللمفاوية المتضيقة والمتضخمة مرضياً بشكل جزئي في نفس المستوى مع ذلك يظهر الجميع استقلاب طبيعي للغلوكوز في PET. إن الانتقالات اللمفاوية يمكن استثنائها بناء على نتائج PET/CT.

metabolised further and remains captured in the cell. PET imaging with 18F-FDG provides a three-dimensional image of the patient's regional glucose metabolism. The expression of certain glucose transporters in the cell membrane is significantly enhanced in malignantly transformed tissue but also in inflammatory altered tissue, the cardiac muscle and the brain, so that increased uptake of FDG occurs. This forms the basis for the detection of malignant tumours and inflammations by means of FDG-PET/CT as well as the assessment of metabolic alterations in the brain and the cardiac muscle (7).

Indications for 18F-FDG-PET/CT

Whereas oncologic problems make up the largest portion of indications for PET/CT, 18F-FDG-PET/CT can also be used to localise an unclear inflammatory focus (Figure 1). Dedicated PET examinations of the brain e.g. in dementia or epilepsy diagnostics and the myocardial vitality diagnostics represent further indications.

In oncology, most of the malignant tumours as well as their metastases exhibit an enhanced glucose metabolism and thus an increased 18F-FDG uptake, in contrast to healthy tissue. Exceptions from this are hepatocellular carcinomas, prostate carcinomas, renal cell carcinomas and sometimes also urothelial carcinomas as well as some soft tissue tumours, which exhibit no reliable increase in the 18F-FDG uptake.

Malignant cerebral tumours can also be assessed by means of the glucose analogue 18F-FDG to a limited extent only, as healthy brain tissue already exhibits an extremely enhanced glucose metabolism and malignant areas thus sometimes cannot be identified with sufficient certainty. There are other PET tracers available for verifying the existence of such tumours, these are, however, not yet been admitted for large-scale clinical application (Table 1).

The area examined during the PET/CT examination usually reaches from the calvaria to

أكثر ويبقى كماهو ليتم قنصه من الخلية.إن التصويربالـPET وباستخدام مادة ١٨F–FDG تزودنا بصورثلاثية الأبعاد للاستقلاب الموضعي للغلوكوز لدى المريض.إن التعبير عن ناقلات الغلوكوز المحددة في غشاء الخلية يتم تعزيزه بشكل واضح في الأورام والأخماج باستخدام وسيلة PET/CT ،18F-FDG-PET/CT وكذلك يتم تقيم التبدلات الاستقلابية في الدماغ والعضلة القلبية (٧).

استطبابات استعمال 18F-FDG-PET/CT

بينما تشكل المشاكل الورمية أكبر جزء من الاستطبابات لـ PET/CT، 18F-FDG-PET/CT يمكن أن تستعمل لتحديد موقع البؤر الالتهابية الغير واضحة (شكل ١). استعمال الفحص بالـ PET في الدماغ مثلاً العته أو الوسائل التشخيصية للصرع وتشخيص حيوية العضلة القلبية تشكل استطبابات أخرى.

تؤدي أغلب الأورام الخبيثة وانتقالاتها في الأورام إلى زيادة استقلاب الغلوكوز وبالتالي زيادة قنص ١٨F–FDG مقارنة بالأنسجة السوية. والاستثناء من هذا هو سرطان الخلايا الكبدية. كارسينوما البروستات. كارسينوما الخلية الكلوية. وأحياناً أيضاً سرطان الاحليل وكذلك بعض أورام الأنسجة الرخوة.

وهذه الأورام لاتظهر زيادة في قنص ١٨F–FDG. يمكن تقييم الأورام المخبئة الخبيثة بطريقة ١٨F–FDG إلى حد ما فقط حيث أن النسيج الدماغي يظهر وبقوة زيادة قنص واستقلاب الغلوكوز وكذلك تقفل المناطق الخبيثة لذلك لايمكن أحياناً تحديد الأورام بدرجة مؤكدة. هناك مواد أخرى يمكن تعقبها باستعمال PET لإيضاح مثل هذه الأورام، ولكن لم يتم إلى الآن قبولها على مستوى عالي في التطبيقات السريرية (جدول ١).

إن المنطقة التي عادة مايتم تصويرها PET/CT تصل من منطقة الترقوتين calvaria إلى القسم القريب من الفخد (٨) وإذا كان ضرورياً يمكن أن تتسع المنطقة المصورة إلى كامل الجسم. وهذه

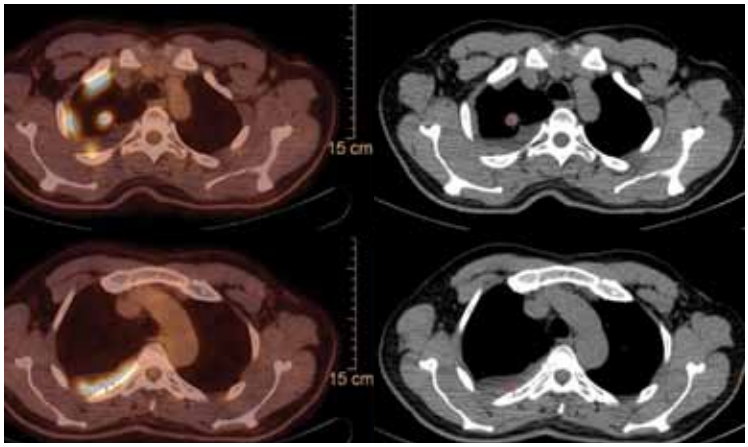


Fig. 3: In case of this patient, the contrast medium-enhanced CT showed a not clearly classifiable coin lesion in the right superior lobe of the lung as well as a concomitant, partly locular intrapleural effusion. The 18F-FDG-PET/CT showed a glucose metabolism of the coin lesion typical of malignant tumours. In addition, pleural nodules were shown, which also exhibited a glucose metabolism typical of malignant tumours. The diagnosis lung carcinoma with pleural carcinosis could thus be made with the help of PET/CT.

الشكل ٣: في حالة هذا المريض فإن التصوير الطبقي المحوري المعزز باستعمال المادة الظليلية أظهر وجود أذية على شكل قطعة النقود غير قابلة للتصنيف بشكل واضح من الفص الأيمن العلوي للرئة وكذلك وجود انصباب جنبي موضع بشكل جزئي. أظهر استعمال 18F-FDG-PET/CT وجود استقلاب للغلوكوز مميز للأورام الخبيثة في عقدة الأذية على شكل قطعة النقود. بالإضافة إلى مشاهدة عقيدات جانبية والتي أظهرت وجود استقلاب للغليكوز نموذجي للأورام الخبيثة.تأكد تشخيص كارسينوما الرئة مع سرطان جنبي بمساعدة PET/CT.

the proximal femurs (8). If necessary, the imaging area can be extended to include the entire body. This makes sense for instance during staging of malignant melanomas, where metastases in the distal extremities are not unusual. Depending on the indication and the previously conducted examinations, a native low-dose CT or a full diagnostic CT including intravenous contrasting can be carried out within the scope of PET/CT diagnostics. In case of low-dose CT, the CT data set during the appraisal is merely used for the anatomical allocation of the PET findings (9).
During PET/CT using the low-dose CT technique, the patient is exposed to significantly less radiation than during conventional diagnostic multilayer CT of the same examination area (10).

As a matter of principle, PET/CT whole-body examinations may be conducted within the scope of the primary staging as well as the follow-up of patients with malignant diseases. The additional metabolic information provided by the PET facilitate the distinction between malignant and benign lesions, e.g. of a lymphatic node identifiable in the CT image (Figure 2). As a functional procedure, PET/CT is capable of demonstrating a response to a radiotherapy or chemotherapy at an early stage, so that for example an ineffective chemotherapeutic regime can be adapted as early as possible (11). Furthermore, PET/CT following a chemotherapy or radiotherapy is capable of identifying still existing residual tumour tissue and contributing to concentrate the surgical intervention on still active tumour portions. PET/CT may also provide valuable information for the assessment of the operability of a specific tumour. An additional field of application of the PET/CT is the radiotherapy planning for the purpose of limiting the target volume to still vital tumour portions or metastases (12). In the following sections we take a closer look at the tumour entities that are most frequently indicated for 18F-FDG-PET/CT diagnostics:

منطقية وخاصة في تحديد المراحل للورم الصباغي الخبيث. حيث الانتقالات إلى الأطراف البعيدة هي عادية. وحسب الاستطباب والفحوص التي تم إجراؤها سابقاً فإنه يمكن إجراء تصوير طبقي محوري بجرعة أصلية قليلة أو تشخيص كامل بالطبقي المحوري CT ويتضمن استعمال المواد الظليلة ضمن مجال استعمال التشخيص بـ PET/CT (٩).

في حال استعمال CT ذو الجرعة الصغيرة فإن المعلومات هي فقط تستعمل لتحديد الموضع التشريحي لموجودات الـ PET، يتم تعريض المريض إلى إشعاع أقل بشكل ملحوظ من التصوير الطبقي المحوري متعدد الطبقات التشخيصي التقليدي لنفس المنطقة المفحوصة (١٠).

وكمبدأ فإن الفحص بالـ PET/CT لكامل الجسم يمكن أن يجرى في إطار التقييم المرحلي الأولي وكذلك متابعة للمرضى المصابين بالأمراض الخبيثة.وتسهل المعلومات الاستقلابية الإضافية الواردة من PET التمييز مابين الأذيات الخبيثة من السليمة مثلاً العقد اللمفاوية المحددة باستعمال التصوير الطبقي المحوري CT (شكل ٢). وكوسيلة وظيفية فإن PET/CT قادر على تحديد الاستجابة للمعالجة الشعاعية أو المعالجة الكيمائية في مرحلة مبكرة، وبالتالي مثلاً فإن النظام المعالجة الكيمائية الغير فعالة يمكن تحديها في مرحلة مبكرة قدر الإمكان(١١). والأكثر من ذلك يسمح PET/CT بعد المعالجة الكيميائية أو المعالجة الشعاعية تحديد فيما إذا كان هناك نسيج ورمي باقي ويساهم في التركيز على التداخل الجراحي على القسم من الخلايا الورمية الفعال. ويمكن أن يقدم PET/CT معلومات ثمينة لتقييم إمكانية الجراحة لأورام محددة. وهناك حقل إضافي لتطبيق PET/CT هي التخطيط للمعالجة الشعاعية بهدف تحديد حجم الورم الهدم إلى القسم الحيوي من الورم أو الانتقالات(١٢). في القسم التالي سوف نلقي نظرة قريبة على كينونة الورم والتي هي كثيراً مايستطب فيها التشخيص بـ ١٨F–FDG–PET/CT.

Lung Carcinomas

PET/CT is indicated for both macrocellular and the less frequent parvicellular lung carcinomas to determine the initial tumour stadium as well as to verify relapses and characterise unclear pulmonary masses (Figure 3). Due to the verification of previously unknown distant metastases, PET/CT can contribute to avoiding unnecessary surgical interventions (13).

In addition, the number of mediascinoscopies can be reduced as a result of the accurate lymphatic node staging. PET/CT is also useful for the definition of the biological target volume in radiotherapy. The superiority of PET/CT over standard procedures can be seen to emerge in the assessment of the treatment response and the prognosis.

Colorectal Carcinomas

Primary diagnostics is a domain of endoscopic procedures; however, PET/CT holds a solid position in staging and relapse diagnostics (14, 15). When treating hepatic metastases, PET/CT is perfectly suitable for assessing the treatment success both after surgical resections and minimal-invasive methods, such as the radio frequency ablation or the selective internal radiotherapy.

Pancreas Carcinomas

The combined functional-morphological information provided by the PET/CT is particularly useful during the verification of relapses at known pancreas carcinoma. PET/CE allows for the differentiation between malignant and benign tumours in the primary situation to a limited extent only. The localisation of regional lymphatic node metastases and distant metastases represent further indications.

Oesophageal Carcinomas

Since this tumour entity usually exhibits an extremely enhanced glucose metabolism, the PET/CT is principally suitable both for primary staging, in particular for the assessment of a lymphogenic metastatic spread, and follow-up and relapse diagnostics. Furthermore, there is an interesting approach of therapy monitoring during ongoing treatment in order to adapt an ineffective chemotherapy regime at an early stage, if required.

Head and Neck Tumours

As a multimodal examination method, PET/CT is perfectly suitable for the assessment of primary tumour extensions as well as the detection of lymphatic node and distant metastases. In up to 50% of the cases, the PET/CT result may lead to the adaptation of the treatment regime. PET/CT is meanwhile also being used for radiotherapy planning.

Mammary Carcinomas

In principle, PET/CT is capable of verifying both the primary tumour and lymphogenic and haematogenic metastases, although it only exhibits a low sensitivity for small mammary carcinomas. This procedure is thus not suitable as screening examination or for the assessment of the primary tumour. PET/CT is indicated for the clarification of a lymphogenic or haematogenic metastatic spread, for the assessment of

سرطان الرئة

يستعمل PET/CT في كلا نوعين لسرطان كبير الخلايا وأقل شيوعاً في سرطانات الرئة parvicellular لتحديد الحالة الأولية للورم وكذلك لإيضاح النكس ومواصفات الكتل الرئوية الغير واضحة (شكل ٣). ونظراً لإيضاح الانتقالات الغير معروفة البعيدة، فإن PET/CT يمكن أن يساهم في تجنب التداخلات الجراحية الغير ضرورية (١٣) بالإضافة إلى أنه يمكن إنقاص عدد إجراءات تنظير المنصف كنتيجة للتقييم المرحلي للعقد اللمفاوية. وكذلك فإن PET/CT أيضاً مفيد لتحديد حجم الهدف الحيوي للمعالجة الشعاعية. إن الأفضلية للـ PET/CT على الطرق التقليدية يمكن أن تظهر في تقييم الاستجابة للمعالجة والإنذار.

كارسينوما المستقيم والكولون

إن التشخيص البدئي يأتي نتيجة لإجراءات التنظير ولكن يملك PET/CT دوراً قوياً في التقييم المرحلي وتشخيص النكس (١٤، ١٥) عند معالجة الانتقالات الكبدية، فإن PET/CT يناسب تماماً لتقييم نجاح معالجة الانتقالات بعد الاستئصال الجراحي أو بالطرق الجارحة قليلاً مثل المعالجة بالتر بالأمواج الترددية أو المعالجة الشعاعية الداخلية الانتقائية.

كارسينوما البانكرياس

إن المعلومات المشتركة الوظيفية والمورفولوجية المقدمة من قبل PET/CT هي مفيدة بشكل خاص خلال إيضاح نكس الحالات المعروفة من كارسينوما البانكرياس. يسمح PET/CT للتمييز مابين الأورام السليمة والخبيثة في الحالات البدئية إلى حد ما فقط. تحديد إصابة العقد اللمفاوية الموضعية بالانتقالات تمثل استطبابات أخرى.

كارسينوما المري

تظهر نوعية الورم زيادة شديدة في استقلاب الغلوكوز، لذلك فإن PET/CT مناسب من حيث المبدأ لتقييم الانتشار والانتقالات اللمفاوية، وكذلك المتابعة وتشخيص نكس المرض. والأكثر من ذلك فإن هناك طريقة مهمة لمراقبة المعالجة أثناء إعطاءها من أجل تحديد نظام المعالجة الكيمائية الغير فعال في مرحلة مبكرة إذا كان ذلك مطلوباً.

أورام الرقبة والرأس

كطريقة متعددة الموديلات فإن PET/CT مناسب بشكل كامل لتقييم امتدادات الورم البدئي وكذلك التحري عن الانتقالات إلى العقد اللمفاوية والانتقالات البعيدة. في حوالي ٥٠٪ من الحالات يمكن أن تقود نتائج PET/CT إلى الأخذ بنظام المعالجة، وكذلك يمكن استعمال PET/CT لوضع المخطط للمعالجة الشعاعية.

سرطان الثدي

من حيث المبدأ إن PET/CT قادر على توضيح الورم البدئي وكذلك الانتقالات اللمفاوية والدموية، بالرغم من كونها تظهر حساسية قليلة بالنسبة لكارسينوما الثدي الصغيرة.لذلك فإن هذه الوسيلة غير مناسبة كفحص للمسح أو تقييم الورم البدئي. يستطب PET/CT لإيضاح الانتشار الورم الدموي أو اللمفاوي وذلك لتقييم انتشارات الورم الموضعية للأورام المتقدمة وكذلك تشخيص حالات النكس.

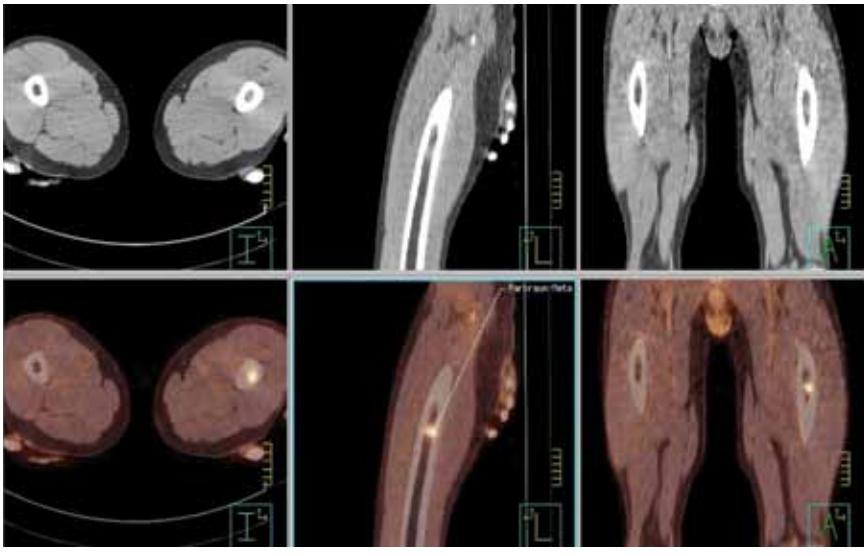


Fig. 4: Male patient status post malignant melanoma. The FDG-PET/CT was performed as whole-body staging and detected a solitary osseous metastasis in the medullary cavity of the left femoral shaft.

الشكل ٤: حالة مريض بعد الورم الصباغي الخبيث. لقد تم استعمال FDG-PET/CT للتقييم المرحلي بشكل كامل الجسم والذي أظهر وجود انتقالات عظمية معزولة في تجويف لب عظم الفخذ الأيسر.

the tumour extension at locally advanced mammary carcinomas as well as for relapse diagnostics.

Malignant Lymphomas

PET/CT is increasingly used to assess the remission status after the treatment in order to distinguish a non-vital residual tumour mass from still vital tumour portions. Another indication is the therapy monitoring during ongoing treatment for the purpose of adapting an ineffective therapeutic regime at an early stage, if required. In principle, PET/CT can also be used for primary staging, although it cannot replace the invasive bone marrow biopsy.

Malignant Melanomas

Malignant melanomas usually exhibit an extremely intensive FDG uptake. PET/CT is currently used for lymphatic node staging as well as the detection of distant metastases and in relapse diagnostics (Figure 4). The existence of cerebral metastases should, however, be excluded by means of MRI.

Cancer of Unknown Primary Syndrome

In one to two-third of the cases, PET and/or PET/CT leads to the localisation of the primary tumour after adequate but futile diagnostics including previous radiological sectional imaging. Moreover, the PET result leads to the adaptation of the therapeutic regime in about 50% of the cases. In case of suspected neuroendocrine primary tumour, a somatostatin analogue should be used as tracer instead of 18F-FDG.

Testicular Tumours

Whereas the significance of PET/CT in primary staging is currently still disputed, the assessment of residual tumour tissue after chemotherapy of seminal carcinomas constitutes

اللمفوما الخبيثة

مايزال PET/CT يستخدم بشكل متزايد لتقييم حالة الهجوع بعد المعالجة من أجل التمييز مابين الأورام المتبقية الغير حيوية والأقسام الورمية الحية.

هناك استطباب آخر لمراقبة المعالجة خلال إعطاء المعالجة من أجل التكيف بنظام المعالجة الغير فعال بشكل مبكر،إذا كان مطلوباً. من حيث المبدأ يمكن استعمال PET/CT في التقييم المرحلي البدئي بالرغم من أنه لايمكن أن يستبدل الخزعة لنقي العظام الغازية.

الأورام الصباغية الخبيثة

تظهر الأورام الصباغية قنص FDG الشديد جداً. لذلك فإن PET/CT تستعمل حالياً للتقييم المرحلي للعقد اللمفاوية وكذلك التحري عن الانتقالات البعيدة وتشخيص النكس (شكل ٤). بينما نفي وجود الانتقالات الدماغية يتم فقط باستعمال المرنان.

تناذر السرطان الغير معروف بدئياً

يقود استعمال PET أو\واستعمال PET/CT إلى تحديد موضع الورم البدئي في واحد إلى اثنين من ثلاث حالات بعد الاستعمال المناسب للوسائل التشخيصية مثل التصوير المقطعي الشعاعي السابق. والأكثر من ذلك فإن نتائج PET تقود إلى تحديد النظام العلاجي في ٥٠٪ من الحالات.وفي حال الشك بوجود ورم بدئي غدي عصبي، فإنه تستعمل مماثلات السومانوستاتين يجب أن يستعمل بدلاً من ١٨F– FDG كمادة يتم تعقبها من قبل PET.

سرطان الخصية

بينما يعتبر استعمال PET/CT في التقييم المرحلي حالياً مختلف عليه، فإن تقييم الورم المتبقي بعد

a clear indication. By contrast, non-seminomatous tumours, in particular if they are small, might not be detected by means of PET.

Conclusion

In summary it may be said that PET/CT diagnostics is already the preferred imaging method for a great number of indications and exhibits the potential of rising to a standard position in oncologic diagnostics (16). PET/CT can be an extremely useful diagnostic instrument also in case of non-oncologic problems, such as the localisation of the focus of inflammation, brain diagnostics as well as the assessment of the heart and vessels, e.g. vasculitides. It can be assumed that due to the wide range of new, very specific PET radiopharmaceuticals available, PET/CT diagnostics will continue to gain in significance in the near future and the already considerable indication spectrum of this procedure will be significantly extended.

Indications for PET/CT and suitable PET radiopharmaceuticals		
Oncology	Standard radiopharmaceuticals	18F-fluorodesoxyglucose
	Skeletal metastases	18F-sodium fluoride
	Prostate and urothelial carcinomas	18F- or 11C-choline
	Neuroendocrine tumours	Somatostatin receptor ligands
Neurology	Dementia diagnostics	18F-fluorodesoxyglucose
	Epilepsy diagnostics	18F-fluorodesoxyglucose
	Cerebral tumours	18F-fluoroethyltyrosine
Inflammatory Diagnostics	Fever of unknown origin, vasculitides, etc.	18F-fluorodesoxyglucose
Cardiology	Vitality diagnostics	18F-fluorodesoxyglucose
	Myocardial perfusion	82-rubidium

Table 1

الجدول ١

Literature
1. Beyer T, Townsend DW, Brun T et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med 2000; 41: 1369–1379.
2. Beyer T, Townsend DW. Putting 'clear' into nuclear medicine: a decade of PET/CT development. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 857–861. 3.
3. Blodegtt TD, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: Form and Function. Radiology 2007, 242: 360–385.
4. Czernin J. PET/CT: imaging structure and function. J Nucl Med 2004; 45 (suppl 1): 1S-103S.
5. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y et al. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. J Nucl Med 2003; 44: 240–243.
6. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. Semin Nucl Med 2003; 33: 193–204.
7. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. J Clin Oncol 2006; 24: 3282–3292.
8. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. J Nucl Med 2006; 47: 885–895.
9. Kuehl H, Antoch G. How much CT do we need for PET/CT? A radiologist's perspective. Nuklearmedizin 2005; 44 (suppl 1): S24–S31.
10. Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Münzig W, Müller SP, Beyer T. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. J Nucl Med 2005; 46: 608–613.
11. Young H, Baum R, Cremerius U et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using 18F-fluoro-deoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer 1999; 35: 1773–1782.
12. Grosu AL, Piert M, Weber WA et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. Strahlenther Onckol 2005; 181: 483–499.
13. Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. J Nucl Med 2004; 45 (suppl 1): 66S-71S.
14. Wahl RL. Why nearly all PET of abdominal and pelvic cancers will be performed as PET/CT. J Nucl Med 2004; 45 (suppl 1): S82-S95.
15. Kim J, Czernin J, Auerbach M, et al. Comparison between 18FDG-PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2005; 46: 587–595.
16. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: Literature-based evidence as of September 2006. J Nucl Med 2007; 48 (Suppl 1): 78S-88S.

Dr. Bernhard Scher[1] (MD)
Dr. Benjamin Kläsner[2] (MD)
Prof. Dr. Thomas Helmberger[2] (MD)
Bernhard.Scher@medicenter-bogenhausen.com

[1]MediCenter am Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH
[2]Institute of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH

المعالجة الكيميائية لكارسينوما الأقنية المنوية هو استطباب واضح. بالمقابل الأورام ليست على حساب الأقنية المنوية non-seminomatous وخاصة إذا كانت صغيرة يمكن أن تشخص باستعمال PET.

الخلاصة

يمكن القول أن التشخيص باستعمال PET/CT هو طريقة التصوير المفضلة في عدد كبير من الاستطبابات وتظهر إمكانية زيادة موفقة في الوسائل التشخيصية الورمية (١٦).
ويمكن أن يكون PET/CT وسيلة تشخيصية مفيدة بشكل كبير أيضاً في المشاكل الغير ورمية مثل تحديد موضع الخمج البؤري، الوسائل التشخيصية للدماغ وكذلك تقييم القلب والأوعية مثلاً التهاب الأوعية. يمكننا أن نفترض بسبب وجود مدى واسع للمواد الدوائية الشعاعية والنوعية المستعملة في PET، فإن استعمال الوسائل التشخيصية PET/CT سوف يستمر بالحصول على أهمية في المستقبل القريب وسوف تتسع وبشكل كبير مدى الاستطبابات الموجودة حالياً.

Profile: Hospital / Clinic in the Middle East

Medical Competence from Germany

Hospitals, Clinics in the Middle East:

You are looking for a medical doctor, medical professional or operating team from Germany?

German Doctors will find the suitable specialist / the suitable team for your institution.

Please register your clinic here with your clinic profile and provide your job description:
www.**germandoctors**.de

Your data will be treated with the strictest confidence and will not be disclosed to the public.

- Orthopedics
- Cardiology
- Neurosurgery
- Pain Therapy
- Ophthalmology
- Dermatology
- Diabetology
- Endocrinology
- Gynecology
- Heart Surgery
- Oncology
- Pediatric Surgery
- Spine Surgery
- Sports Medicine
- Neurology
- Allergology
- Dentistry
- Hand Surgery
- Anestesiology
- Visceral Surgery
- Cancer Therapy

المستشفيات، العيادات في منطقة الشرق الأوسط:

هل تبحثون عن أطباء، المهن الطبية، الأحترافيون الطبيون، الفريق الجراحي من ألمانيا ؟

مؤسسة الأطباء الألمان سوف تجد لكم الطبيب الأخصائي، الفريق المناسب لمؤسستكم.

من فضلكم سجل عيادتكم أو مستشفياتكم لدينا وارسلو بمواصفات الوظائف لديكم:
www.**germandoctors**.de

GERMAN DOCTORS

MEETING POINT

in cooperation with:

German Medical Journal

www.germandoctors.de

Progress in Liver Surgery

التقدم في جراحة الكبد

Keywords: liver surgery, liver function tests, liver resection, liver metastases, liver tumors, HCC, cholangiocarcinoma

Introduction

Liver resection is the curative treatment approache of choice for patients with primary and secondary liver tumors. Only in selected cases of early HCC in cirrhosis liver transplantation might be considered as alternative curative strategy. Other medical and interventional strategies like chemotherapy, chemoembolization, local tumor ablation and radioembolisation are not thought to be of curative nature. Therefore, liver resection has evolved as a frequent and safe surgical procedure within the last decades. Based on the promising long term results of liver surgery for cholangiocarcinomas [1], hepatocellular carcinomas and liver metastases, mainly of colorectal origin the extent and complexity of liver surgery has markedly increased recently, to offer even patients with large or multifocal tumors a surgical treatment option, if no extrahepatic tumor manifestations are present. Consequently, small residual livers remnants after resection can be a significant problem for postoperative liver function as well as for effective regeneration of the liver. Accordingly, residual liver volume and moreover residual function has evolved as the major determinant for surgical resectability. Whereas a totally normal liver in young individuals can regenerate, even if 75 to 80% of the liver are removed at one time (fig. 1), this critical liver mass is significantly lower in older patients and in patients with preexisting liver damage. Therefore, especially in critical cases and extended liver resections, accurate measurement of preoperative liver function and thereby prediction of postoperative residual liver function are the most challenging tasks in preoperative patient evaluation. Since postoperative liver failure is a potentially life threatening condition and a major cause of mortality after liver resection the risk-benefit ration of an individual operation can only be adaequately judged under precise knowledge of the postoperative liver function.

المقدمة

إن المعالجة المختارة الشافية لدى مرضى أورام الكبد البدئية أو الثانوية هو القطع الجراحي. فقط في حالات مختارة من سرطان الخلايا الكبدية في سياق تشمع الكبد فإنه يمكن إعتبار زرع الكبد هو استراتيجية شافية بديلة. وتعتبر المعالجات الأخيرة ليست ذات طبيعة شافية مثل المعالجات الدوائية والتداخلات مثل المعالجة الكيمائية، التصميم الكيماوي، المعالجة بالبتر الموضعي للأورام والتصميم الإشعاعي. لذلك فإن قطع الكبد تطور ليصبح الوسيلة الجراحية الآمنة والمتكررة خلال العقود السابقة. وبناء على النتائج طويلة الأمد لجراحة الكبد لكارسينوما الأوعية الصفراوية (١)، الكارسينوما الكبدية والانتقالات الكبدية وبشكل رئيسي ذات المصدر المستقيمي الكولوني ودرجة امتداد وتعقيد جراحة الكبد قد ازدادت بشكل ملحوظ حيث أصبحت تقدم للمرضى الذين لديهم أورام كبيرة والمتعددة، إذا لم يكن هناك علامات انتشارات خارج كبدية للورم. وكنتيجة لذلك فإن بقاء بقايا ورمية صغيرة بعد القطع فإنها تشكل مشكلة كبيرة لوظيفة الكبد بعد الجراحة وكذلك إعادة تشكل الكبد الفعال قد اعتبرت كمحدد للقطع الجراحي. بينما الكبد الطبيعي الكامل لدى الشباب يمكن أن يتجدد حتى لو تم استئصال ٧٥–٨٠٪ من الكبد دفعة واحدة (شكل ١) وهذه الكتلة الهامة تكون أصغر في كبار السن وكذلك الذين لديهم أذيات كبدية موجودة سابقاً. لذلك وخاصة في الحالات الحرجة والقطع الكبدي الواسع،فان القياسات الدقيقة لوظيفة الكبد قبل الجراحة – وبالتالي يمكن التنبؤ لوظيفة الكبد المتبقي – هي أكثر المهام تحدياً في تقييم المريض قبل الجراحة. حيث أن الفشل الكبدي بعد الجراحة يمكن أن يكون مهدداً للحياة وسبب رئيسي للوفيات بعد قطع الكبد الجراحي ومعدل الفائدة إلى الخطورة لكل مريض يمكن أن يُحكم عليه بشكل مناسب تحت المعرفة الدقيقة لوظيفة الكبد بعد الجراحة.

هذا صحيح بشكل خاص، حيث من جهة فإن مايحدد الجراحة الكبدية بشكل مستمر هو التوجه إلى ترك

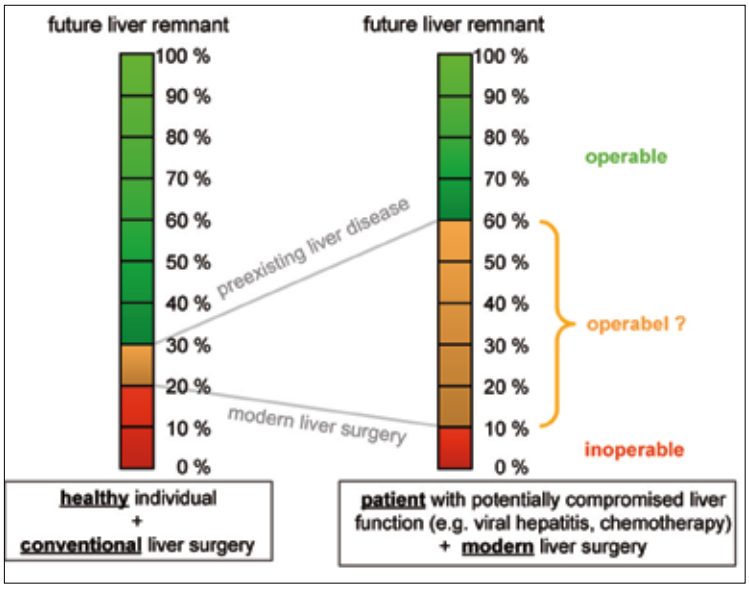


Fig. 1: Future liver remnant (FLR) after liver resection: the percentage of the future liver remanant sufficient (green), probably sufficient (orange) or not sufficient (red) in an healthy individual after one stage liver resection is shown on the left. In contrast using modern techniques in liver surgery the future liver remnant (determined at initial diagnosis) might be significantly lowered as discussed in the text by several methods (right column). Due to liver functional impairment in some patients scheduled for liver resection even markedly lower percentages of future liver remnant might be tolerated in modern medicine (see text).

الشكل ١: البقايا الكبدية المستقبلية FLR بعد قطع الكبد: النسبة المئوية للبقايا الكبدية الكافي مستقبلاً (الأخضر)، محتمل أن تكون كافية (برتقالي)، وغير كافية (أحمر) لدى مريض صحيح بعد قطع الكبد في مرحلة واحدة تشاهد في الجهة اليسرى. بالمقابل وباستخدام الطرق العصرية في الجراحة الكبدية فإنه يمكن تحديد البقايا الكبدية المستقبلية عند بدء التشخيص ويمكن أن تكون أقل كما تم نقاشه في النص باستعمال طرق متعددة (العمود الأيمن). وبسبب ضعف الوظيفة الكبدية لدى بعض المرضى والذين وضعوا على قائمة استئصال الكبد حتى نسب منخفضة للبقايا الكبدية المستقبلية والتي يمكن تحملها بالطب الحديث (انظر النص).

This is especially true, since on the one hand the limits of liver surgery are continuously pushed towards smaller liver remnants using several methods of modern liver surgery described below. On the other hand the critical liver volume as percantage of total liver volume is potentially decreased in several subgroups of patients with preexisting impaired liver function (fig. 1). The latter is due to several reasons. Many patients undergoing liver surgery have been treated by chemotherapy previously and it is well known, that chemotherapeutic agents impair liver function for several weeks [2] and in addition a certain percentage of patients will retain a chronic liver damage like the sinusoidal obstruction syndrome after oxaliplatin based chemotherapy (FOLFOX) or chemotherapy associated steatohepatitis (CASH) after irinotecan based protocols (FOLFIRI). Both of these conditions are known to be associated with an increased rate of complications after liver surgery, patients with manifestation of steatohepatitis show additionally an increased postoperative mortality. Also patients with severe steatosis of the liver, liver cirrhosis and/or viral hepatitis have an impaired functional and rgenerative reserve of the liver and thereby a potentially increased risk for postoperative complications. The same is true for older patients over 70 years of age, which still can undergo liver resection at an acceptable risk, but only if adaequate patient selection is assured.

Preoperative Workup

Major aim of the preoperative diagnostic measures is to exclude any condition which contraindicates surgical resection, either form the oncological point of view (i.e. irresectable extrahepatic disease) or from the surgical point of view (i.e. insufficient liver function for the planned extent of liver resection). The latter is obvious for patients with planned extended liver resections (removal of more than 4 segments) but for the reasons discussed above equally important in patients with minor liver resections or standard hemihepatectomies.

أقل جزء من بقايا الكبد باستخدام الطرق الجراحية الكبدية العصرية المتعددة والتي سوف يتم وصفها لاحقاً، ومن جهة أخرى فإن حجم الكبد الحرج مثل النسبة المئوية لحجم الكبد الكلي يمكن أن ينقص في مجموعات متعددة من المرضى الذين لديهم ضعف في وظيفة الكبد الموجودة سابقاً (شكل ١). ويعود هذا الأخير إلى أسباب متعددة. لقد تم معالجة العديد من المرضى الذين تم إجراء الجراحة لديهم بالمعالجة الكيميائية سابقاً. ومن المعروف جيداً بأن العوامل الكيمائية تضعف وظيفة الكبد لعدة أسابيع (٢) بالإضافة إلى هناك نسبة مئوية من المرضى لديهم أذية كبدية مزمنة مثل تناذر انسداد الجيوب بعد المعالجة الكيمائية المعتمدة على الأوكسي بلاتين (FOLFOX) أو المعالجة الكيمائية المترافقة مع التهاب الكبد الركودي steatohepatitis CASH بعد البروتوكولات المعتمدة على ايرينوتيكان irinotecan (FOLFIRI). كلا الحالتين معروف عنها أنها تترافق مع ازدياد معدل الاختلاطات بعد جراحة الكبد، تزداد معدل الوفيات بعد الجراحة بشكل إضافي لدى المرضى الذين لديهم علامات التهاب الكبد الركودي. وكذلك المرضى الذين لديهم تشحم شديد steatosis، تشمع كبد مع/ أو التهاب الكبد الفيروسي لديهم ضعف وظيفة الكبد ونقص الوظيفة التجدد الكبدي وبالتالي إمكانية ازدياد خطورة الاختلاطات مابعد الجراحة. نفس الشيء صحيح للمرضى الأكبر من ٧٠ سنة من العمر والذين يمكن أن يجرى قطع كبد لديهم لدرجة مقبولة من الخطورة ولكن فقط إذا تم اختيار المرضى بدقة.

الإجراءات ماقبل الجراحة

الهدف الرئيسي للوسائل التشخيصية ماقبل الجراحة هو نفي وجود أي مضاد ات استطباب للقطع الجراحي من وجهة النظر الورمية (مثلاً وجود انتشار خارجي كبدي غير قابل للقطع) أو من وجهة النظر الجراحية (مثلاً وجود قصور في وظيفة الكبد حسب اتساع القطع الكبدي المراد إجراؤه). والأخير واضح لدى المرضى الذين سيتم

To minimize the risk of of the planned surgical intervention is fundamental, since liver failure is still a major cause of mortality after hepatectomy.

Evaluation of liver function: Predicting postoperative liver function has been the Achilles' heel of liver surgery for many years. Until recently it was difficult to adaequately measure liver function due to limitations in liver function testing. Conventional blood parameters as surrogates for liver function, e.g. serum albumin, bilirubin or coagulation parameters (INR) have been shown to be unreliable for the prediction of the residual liver function, since these parameters may remain compensated, even under presence of markedly impaired liver function. Several dynamic tests for the assessment of liver function like the MEGX-test and the ICG-clearance have been developed, however the specificity and the predictive value of these test is still unsatisfactory, and therefore they are of limited value in modern liver surgery. A novel test protocol, termed LiMAx (maximum liver function capacity) test, has been developed at the Department of General, Visceral and Transplantation Surgery at the Charité Hospital in Berlin since 2003 to overcome these limitations [3]. The LiMAx test measures the metabolism of ^{13}C labelled methacetin, which is metabolized exclusively in the liver by a hepatic cytochrome P450 1A2 isoenzyme, which is ubiquitously active throughout the liver but not found outside the liver. After i.v. injection, the labelled methacetin is instantly metabolized into acetaminophen and $^{13}CO_2$ which is pulmonarily exhaled. The ratio of the $^{13}CO_2$: $^{12}CO_2$ can be determined online by a suitable device which is directly connected to the patient (fig. 2a). Thereby, breath analysis is performed automatically and liver function capacity is calculated from the kinetics of the $^{13}CO_2$: $^{12}CO_2$ ratio over a period of 60 min as described in detail previously [4]. The test has been established for several years, and it has been shown among others, that the resection of a certain percentage of liver volume leads to an equivalent decrease in the LiMAx value after surgery. With it, the LiMAx test showed a significantly higher correlation ($r = 0.94$; $P < 0.001$, fig. 2b) with remnant liver volume than e.g. the ICG test [4]. Especially in patients with obstructive jaundice like hilar cholangiocarcinoma patients, the ICG dissapearance might be unspecific and misleading [4].

Liver imaging procedures: By improvemts in the CT as well as MRI technique the detection and differentiation of primary and secondary liver tumors has markedly improved over the years. Thereby the entity of a primary liver tumor can be adaequately predicted based on imaging procedures (CT, MRI with liver specific contrast media) without the need of an additional liver biopsy in more than 90% of cases [5]. Also the diagnosis of liver metastases has become more sensitive both by introduction of contrast enhanced triple-phase multislice detector CT-scans and by introduction of liver new

إجراء قطع جراحي واسع (قطع وإزالة أكثر من ٤ فصوص كبدية). ولكن للأسباب التي تم نقاشها سابقاً هي هامة بشكل متعادل لدى المرضى الذين سيتم استئصال قسم صغير من الكبد أو القطع الكبدي النصفي القياسي. ولإنقاص خطورة التداخل الجراحي المخطط له هي أساسية، حيث مايزال قصور الكبد هو سبب رئيسي للوفيات بعد استئصال الكبد.

تقييم وظائف الكبد

يعتبر التنبؤ بوظائف الكبد مابعد الجراحة حجر الزاوية لعدة سنوات. حتى مؤخراً فإنه من الصعب قياس وظيفة الكبد بشكل كافي بسبب التحدد في وظيفة الكبد مثلاً حيث تعتبر العلامات الدموية التقليدية معبرة عن وظائف الكبد surrogates مثلاً ألبومين المصل، بيلوربين أو علامات التخثر INR ظهرت على أنها غير موثوقة بها في التنبؤ عن وظيفة الكبد امتبقية، حيث هذه العلامات يمكن أن تبقى معاوضة. حتى بوجود ضعف بوظيفة الكبد ملحوظة.

هناك عدد من الاختبارات الحركية متعددة ليقيم وظيفة الكبد مثل اختبار MEGX وتصفية ICG اللذان تم تطويرهما، مع ذلك إن نوعية والقيمة الإنذارية لهذه الاختبارات ماتزال غير جيدة، لذلك لها قيمة محدودة في جراحة الكبد العصرية. وهناك بروتوكول الاختيار يطلق عليه LiMAx (سعة وظيفة الكبد العظمى) تم تطويره في قسم جراحة الكبد والجراحة الحشوية والجراحة العامة في مستشفى تشاريين في برلين منذ عام ٢٠٠٣ للتغلب على هذه المحددات (٣).

يقيس اختبار LiMAx استقلاب الميثاسين الموسوم بالكاربون ^{13}C والذي يتم استقلابه فقط في الكبد من قبل سيتوكروم P450 ومماثلات الأنزيم 1A2، والذي يعتبر فعال فقط الكبد ولايوجد خارج الكبد. بعد حقن الميثاسين الموسوم فإنه مباشرة يستقلب إلى اسيتاامينوفين و $^{13}CO_2$ الذي يتم طرحه عبر الزفير وإن النسبة مابين $^{13}CO_2$: $^{12}CO_2$ يمكن أن تحدد مباشرة من قبل جهاز مناسب موصول مع المريض (شكل ٢a). لذلك تحليل النفس يتم بشكل اوتوماتيكي ويتم حساب السعة الوظيفية الكبدية من الحرائكية للتناسب $^{13}CO_2$: $^{12}CO_2$ خلال ٦٠ دقيقة كما تم وصفه سابقاً (٣). لقد تم استعمال هذا الجهاز لعدة سنين، وأظهر من بين الاختبارات الأخرى بأن قطع لنسبة مئوية محددة من حجم الكبد تؤدي إلى نقص معادل من قيمة LiMAx بعد الجراحة. وباستخدامها أظهر اختبار LiMAx ارتباط عالي ($r = ٠,٩٤$; $P > ٠,٠٠١$)(شكل ٢b) مع حجم الكبد الباقي مثلاً اختيار ICG (٣) وخاصة لدى المرضى الذين لديهم يرقان إنسدادي مثل مرضى سرطان الأوعية الصفراوية cholangiocarcinoma، إن اختفاء ICG يمكن أن يكون غير نوعي ويقود إلى نتائج مشوشة (٤).

وسائل تصوير الكبد: وبتطور تقنيات الجهاز الطبقي المحوري CT والمرنان MRI فإن التحري وتمييز الأورام الكبدية الأولية والثانوية قد تحسن بشكل ملحوظ خلال سنوات. لذلك يمكن باستعمال تقنيات التصوير أن نتوقع نوعية الأمراض الكبدية البدئية (استعمال مواد ظليلة خاصة MRI، CT) وبدون

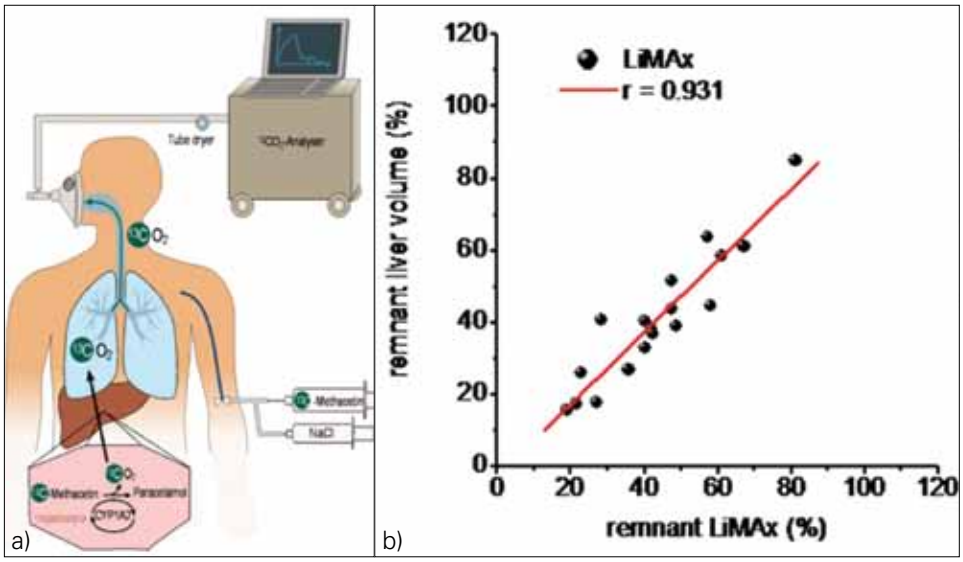


Fig. 2: Principle of the LiMAx liver function test (a) and correlation with the volume of removed liver tissue during liver living donation surgery (b) (according to [3]).

الشكل ٢: مبادئ LiMAx لاختيارات وظائف الكبد (a) والعلاقة مع حجم النسيج الكبدي الذي تمت إزالته خلال جراحة الكبد للمتبرعين الأحياء (b)(حسب ٣).

MRI contrast media. Correct diagnosis of small HCCs in liver cirrhosis is often a problem using contrast enhanced multislice CT-scans, leading to a delay of tumor diagnosis. Liver specific MRI contrast media like Gd-EOB-DTPA have been shown to significantly improve the detection of small hepatocellular carcinomas in cirrhosis compared to CT scans and conventional MRI [6].

In addition, the exact total liver volume as well as the volume of the futur liver remnant (FLR) can be determined by CT-volumetry (fig. 3a). Combination of this virtual resection with the LiMAx liver function test enables the calculation of residual postoperative liver function expressed as LiMAx value. This value predicts the risk of liver failure and allows the implementation of a decision tree in the preoperative planning to avoid critical values of postoperative liver function [6]. If a critical postoperative liver function is predicted, further methods for conditioning and growth of the future liver remnant have to be undertaken (see below), or if impossible non-surgical alternatives are to be discussed to put the patient not a risk to undergo a surgical operation with a very high risk of severe postoperative complications.

Tumor staging: Adaequate preoperative tumor staging is essential in primary and secondary liver tumors. Extrahepatic manifestations of the tumor have to be excluded for primary liver tumors, and they have to be known for colorectal liver metastases, since for the latter resection is only indicated, if the extrahepatic disease is also resectable. Especially for CRLM-patients with a high risk of tumor recurrence, i.e. patients with a high clinical risk score (Fong score) preoperative PET-CT [7] is recommended to detect or exclude extrahepatic tumor burden.

Methods to Increase the Resectability of Liver Tumors

The early postoperative outcome is determined by liver function, liver volume, liver regeneration and disruptive fac-

الحاجة إلى خزعة كبدية إضافية في ٩٠٪ من الحالات (٥) وكذلك تشخيص انتقالات الكبد أصبحت أكثر حساسية باستعمال التصوير الطبقي المحوري متعدد المقاطع الطور الثالث المعزز باستعمال المواد الظليلية – وباستعمال المواد الظليلية الجديدة لـ MRI. إن التشخيص الدقيق لأورام الخلايا الكبدية الصغيرة في تشمع الكبد هي عادة مشكلة باستعمال التصوير الطبقي المحوري متعدد المقاطع الظليل، يقود إلى التأخر في تشخيص الورم. أظهرت المواد الظليلية النوعية للكبد من MRI مثل مادة Gd-EOB-DTPA أظهرت تحسن ملحوظ في التحري عن كارسينوما الخلية الكبدية صغير الخلايا في تشمع الكبد بالمقارنة مع التصوير الطبقي المحوري وتصوير MRI التقليدي (٦).

بالإضافة إلى حجم الكبد الكلي الدقيق وكذلك حجم الكبد المتبقي في المستقبل (FLR) يمكن تحديدها بالتصوير الطبقي المحوري الحجمي (شكل ٣a).

باستخدام المشاركة مابين القطع التخيلي للكبد مع اختيارات وظائف وظيفة الكبد مابعد الجراحة مثل قيمة LiMAx. هذه القيمة يمكن أن تتنبأ عن خطورة القصور الكبدي وتسمح بتطبيق شجرة القرار في المخطط التحضيري لما قبل الجراحة لتجنب القيم الحدية في وظيفة الكبد مابعد الجراحة (٦). إذا تم التنبؤ بوظيفة الكبد بعد الجراحة، فإنه يمكن تطبيق طرق عديدة من التأهيل ونمو الجزء المتبقي من الكبد مستقبلاً (انظر لاحقاً). أو إذا كان مستحيلاً إجراء الجراحة فإنه يمكن مناقشة استعمال الطرق الغير جراحية البديلة لكي لانضع المريض في خطورة إجراء العمليات الجراحية مع حدوث نسبة عالية جداً لخطورة حدوث اختلاطات شديدة مابعد الجراحة.

التقييم المرحلي للورم: إن التقييم الكافي والمرحلي للورم ضروري في الأورام الكبدية الأولية والثانوية. يجب نفي العلامات الخارجية الكبدية للورم الكبدي البدئي، حيث من المعروف الانتقالات الكولونية المستقيمة للأورام الكبدية حيث فقط في هذا المجال يمكن قطع

الكبد، إذا كان من الممكن قطع الانتقالات خارج الكبدية، خاصة لدى مرضى CRLM ويحملون خطورة نكس الورم مثلاً المرضى ذووا درجات الخطورة العالية (Fong score)، فإن استعمال PET-CT (٧) قبل الجراحة مستطب للتحري ونفي خطورة وجود أورام خارج كبدية.

طرق زيادة القطع الجراحي في الأورام الكبدية

يمكن تحديد نتائج مابعد الجراحة المبكرة بواسطة وظائف الكبد، حجم الكبد، إعادة التجديد الكبدي والعوامل المخزنة مثل اختلاطات مابعد الجراحة (الأخماج (٨)، الاختلاطات الوعائية ، تسرب الصفراء (٩)) بينما يمكن التنبؤ بالنقطتين الأوليتين فإنه يمكن تجنب النقطة الأخيرة باستعمال تقنيات الجراحة المناسبة ومعرفة التشريح الكبدي في أغلب الحالات لذلك فإن جراحة الكبد تترافق مع نسبة وفيات ماحول الجراحة قليلة (١٠)، بالرغم من زيادة الاستئصال الجذري في الإجراءات الجراحية. وبعيداً عن التطورات في تقنيات الجراحة فإن إجراء تهيئة بقايا الكبد في المستقبل هي حالات معقدة. مع ذلك فإن دراسة التحليلية الفائقة قدرت معدل قصور الكبد مابعد الجراحة بعد استئصال الكبد تتراوح مابين ٠,٧٪ وبين ٩,١٪ (١١). ولإنقاص خطورة الفشل الكبدي، فإن الإجراءات الجراحية الواسعة فقط ممكنة ، إذا كانت بقايا الكبد بحالة مثالية. بينما قبل إجراء الجراحات الواسعة وذلك باستئصال ٧٠ – ٨٠٪ من حجم الكبد، فإن أغلب الجراحون يأخذون بعين الاعتبار تهيئة البقايا الكبدية، بينما في الإجراءات الأقل حجماً فإنه الاعتبارات لذلك عادة مفقودة ولكن حالياً متوفر باستخدام قيمة LiMAx.

تصميم وريد الباب

إذا كان حجم ووظيفة الكبد بعد الجراحة ضمن الحدود الحرجة فإنه يمكن الحصول على ضخامة FLR باستعمال تصميم الفص المقابل (شكل ٣) يمكن إنجاز تصميم الوريد البابي إما بالمدخل عبر الجلد إلى الكبد أو تحت التنظير التصوير الطبقي المحوري من خلال ipsi-laterally وإذا كان هذا غير ممكناً (مثلاً بسبب توضع الورم) من خلال الدخول المباشر عبر الوريد الدقاقي الكولوني ileocolic من خلال فتح بطن جراحي صغير. بعد إجراء إدخال قثطرة بكتيل إلى الجذع البابي الرئيسي، يتم إجراء التصوير البابي المباشر وذلك لإيضاح تشريح وريد الباب، بعد ذلك يتم إدخال قثطرة شعرية إلى فروع وريد البابي الأيمن ويتم إجراء التصميم وذلك بزيادة حجوم جزئيات PVA حتى تحدث الركودة المحيطية في الفص الكبدي المراد تصميمه (شكل ٣). يتم إعادة تصوير الكبد ووظائف الكبد بعد ٣ – ٦ أسابيع، ويتم إجراء الجراحة في حال وجود تضخم كافي لـ FLR. وباستعمال تصميم الوريد البابي يتم حدوث زيادة نسبية في القسم الذي سيبقى مستقبلاً بنسبة ٢٠ – ٤٠٪ (١٢). هذه هي القاعدة التي تكمن خلف طرق قطع الكبد الواسع مثل قطع الأقسام الثلاثة اليمنى للكبد لمعالجة سرطان الأقنية الصفراوية. كذلك المرضى الذين لديهم ضعف في وظيفة الكبد والعائدة لتليف

tors like postoperative complications (infections [8], vascular problems, bile leaks [9], etc). Whereas the first two points can nowadays be adaequately predicted, the last point can be avoided by adaequate surgical technique and knowledge of liver anatomy in most cases. Therefore liver surgery is associated with a low perioperative mortality nowadays [10], despite an increasing radicality of the surgical procedures. Apart from advances in surgical technique, this is partially based on adaequate conditioning of the future liver remnant in complicated cases. However, a meta-analysis estimated the overall incidence of postoperative liver failure after hepatectomy between 0.7% and 9.1% [11]. To reduce the risk of liver failure, extended procedures are only feasible, if the remnant liver is in optimal condition. Whereas before extended procedures with removal of 70 to 80% of liver volume, all surgeons are considering preoperative conditioning of the liver remnant, in less extensive procedures an adaequate trigger for these considerations was missing, but is now available with the predicted postoperative LiMAx value.

Portal vein embolisation: If the predicted postoperative liver volume and -function are within a critical range, hypertrophy of the FLR can be achieved by portal vein embolization of the contralateral lobe (fig. 3). Portal vein embolization can be performed using either a percutaneous transhepatic access established ipsilaterally via CT-fluoroscopy or if this is not possible (e.g. due to localization of the tumor) direct cannulation of an ileocolic vein via mini-laparotomy can be alternatively performed. After insertion of a pigtail catheter into the main portal trunk, direct portography is performed to visualize the portal vein anatomy. Afterwards, a microcatheter is introduced into the branches of the right portal vein and embolization is performed using increasing sizes of PVA particles until peripheral stasis in the embolized liver lobe (fig. 3). After 3 to 6 weeks imaging and liver function procedures are repeated, and surgery is performed in case of sufficent hypertrophy of the FLR. By using portal vein embolization a relative increase of the future liver remnant of 20 to 40 % can be achieved [12]. This is the basis for safe performance of extended liver resection procedures like right trisectionectomy for central bile duct cancer. Also for patients with impaired liver function due to severe liver fibrosis or liver cirrhosis portal vein embolization has been shown to be safe and effective in inducing hypertorphy of the FLR and reducing postoperative morbidity and mortality without incluencing the long term oncological outcome [13].

Two stage hepatectomy: In case of bilateral liver metastases it might not be possible to remove all metastases during a single operation. Therefore the concept of two stage hepatectomy has been develloped mainly for patients with metastases of colorectal origin. During the first operation one lobe (mostly the left lobe) is freed of all metastases and at the same

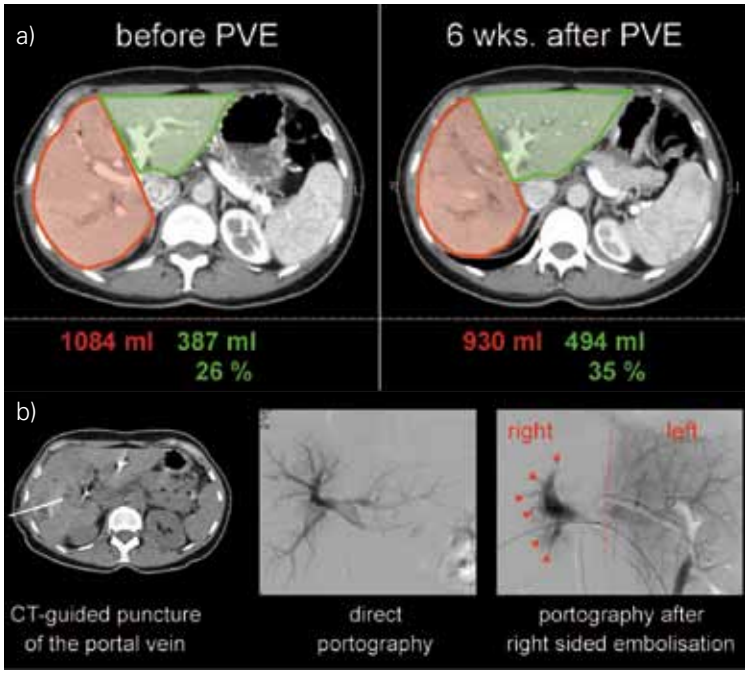


Fig. 3: Principle of portal vein embolization: (a) volumetry of the future liver remnant (green) before and after portal vein embolization (b) CT-guided puncture of the portal vein and embolization of the right lobe until no portal perfusion is observed in the periphery.

الشكل ٣: مبادئ إجراء التصميم الوريد البابي (a) التقييم الحجمي للبقايا الكبدية مستقبلاً (الأخضر) قبل وبعد تصميم الوريد البابي، (b) إجراء الخزع تحت توجيه التصوير الطبقي المحوري وتصميم الفص الكبدي الأيمن حتى لايتبقى تروية بابية في المحيط.

time a portal vein embolization of the right liver lobe is performed. Again, after a period of recovery and liver hypertrophy a right hemihepatectomy can be performed. Using this approach, liver surgery is feasible in cases with multiple bilateral metastases, as long as two segments are free or almost free of tumor.

Conversion chemotherapy: This concept of tumor downsizing is also mainly applied in patients with colorectal liver metastases, since chemotherapy is less effective in other primary and secondary liver tumors. If colorectal liver metastases are irresectable at the time of diagnosis, but an experienced hepatobiliary surgeon assesses the tumors resectable after potential downsizing, a so called "conversion chemotherapy" should be initiated. In contrast to a purely palliative chemotherapy, conversion protocols should aim at a maximum tumor regression. Therfore potent modern protocols of triple therapy are mainly used, e.g. FOLFOX or FOLFIRI in combination with Cetuximab in patients with k-ras wild-type [14], or FOLFOXIRI, which has a response rate of up to 70% in patients with k-ras wild-type and with k-ras mutations [15]. Depending on the pre-treatment tumor extension, restaging is performed approximeteley every two months. In case of tumor regression and surgical resectability, operation is performed as soon as possible, to limit hepatotoxicity of the chemotherapy. In case of tumor progression and definitive irresectability chemotherapy is de-escalated to palliative protocols. Using this aggressive approch of conversion chemotherapy more than 10% of initially irresectable colorectal liver metastases can undergo curative resection.

Combination of liver resection and local ablation: It has been shown, that local tumor ablation is superior to palliative chemotherapy in patients with CRLM. Therfore liver resection might be combined with a method of local tumor ablation, mainly radiofrequency ablation, either intraoperatively or later on by a percutaneous approach. This proceeding is suitable for patients, who have resectable liver metastases, but one small tumor is situ-

الكبد الشديد أو تشمع الكبد فإن تصميم وريد الباب ظهر بأنه آمن وفعال في تحريض ضخامة FLR وبالتالي إنقاص الأمراض مابعد الجراحة وكذلك الوفيات بدون التأثير على النتائج طويلة الأمد من الناحية الورمية (١٣).

استئصال الكبد على مرحلتين: في حال وجود انتقالات كبدية ثنائية الجانب فإنه من غير الممكن إزالة الانتقالات جميعها في عملية واحدة. لذلك تم تطوير استئصال الكبد على مرحلتين للمرضى الذين لديهم انتقالات من مصدر كولوني مستقيمي. خلال العملية الأولى يتم استئصال فص كبدي واحد (على الأغلب الفص الأيسر) حيث يتم تحريره من كل الانتقالات ويتم بنفس الوقت تصميم الوريد البابي للفص الكبدي الأيمن. وبعد فترة نقاهة وضخامة الكبد يتم استئصال نصف الكبد. باستخدام هذه الطريقة فإن جراحة الكبد ممكنة في حال وجود انتقالات ثنائية الجانب طالما أن هناك فصين خاليين من الورم.

المعالجة الكيميائية القالبة: هذا المبدأ الورمي يقوم بتصغير الورم يمكن تطبيقه بشكل رئيسي لدى المرضى الذين لديهم انتقالات سرطانية من الكولون والمستقيم إلى الكبد. حيث أن المعالجة الكيمائية أقل فعالية في معالجة الأورام الكبدية البدئية أو الثانوية. فإذا كانت الانتقالات الكبدية لسرطان الكولون والمستقيم غير قابلة للقطع الجراحي فإن الجراح الخبير في هذا المجال يمكن أن يقيم إمكانية القطع الجراحي وذلك بعد تصغير حجم الورم إذا كان ممكناً. بالمقارنة مع المعالجة الكيميائية الملطفة، فإنه يجب أن تهدف البروتوكولات القالبة إلى الحصول على أفضل تراجع للورم. لذلك أفضل بروتوكولات عصرية ممكنة هي المعالجة الثلاثية والتي يمكن استعمالها مثلاً FOLFOX أو FOLF-IRI أو بالمشاركة مع سيتوكسي ماب في المرضى الذين لديهم نموذج k-ras (١٤) أو FOLFOXIRI، والتي يحصل على معدل استجابة تصل إلى ٧٠٪ لدى المرضى نموذج k-ras أو شذوذات mutations k-ras (١٥).

وبناء على امتداد الورم قبل المعالجة، فإنه يجب إجراء العمل الجراحي باسرع وقت ممكن وذلك لإنقاص السمبة الكبدية بسبب

ated very inconvinient and can not be resected or only by a marked increase of the perioperative risk.

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

In case of small hepatocellular carcinoma in compensated cirrhoses, minimally invasive liver resection has been shown to be feasible and safe and might even has advantages concernig the rate of postoperative complications, particularly in HCC patients. First data suggest, that especially the rate of wound infections and postoperative ascites associated reversible complications, which are often seen after surgery in cirrhotic patients might be reduced by laparsocopic liver resection for HCC [16].

The problem of liver function has been adressed in detail above. Whereas in patients without cirrhosis and in patients with good liver function, even extended hemihepatectomies are tolerated well (fig. 4), liver function is one of the major problems in HCC patients with cirrhosis. Many HCC patients have an impaired function due to HCC specific risk factors like chronic viral hepatitis, NASH, alcoholic liver cirrhosis and others. Therfore during planning of the treatment strategy risks of liver resection have to be considered, and if the predicted postoperative liver function is not sufficient alternative treatments are indicated. The alternative curative approach is liver transplantation, which cures the underlying liver cirrhosis and the HCC at the same time. However, liver transplantation is indicated only in patients with eraly HCC within the so called Milan criteria or maybe up to seven criteria. The up to seven criteria include tumors, where the sum of the number of tumor nodules and the maximum diameter of the largest tumor in cm is 7 or less [17].

In case of more advanced tumors, liver transplantation might still be an option, since not all of these patients experience tumor recurrence. Several promising attempts to more specifically predict the risk of tumor recurrence for patients outside the Milan criteria after liver transplantation based on pretransplant parameters have been described. These "tumor-biological" selection criteria include for example the DNA-index of an individual tumor. It has been schown, that in tumors with a DNA index below 1.5 the risk of tumor recurrence is below 20%, even in tumors exceeding the Milan criteria [18]. Accordingly, patients with a good response after preoperative transarterial chemoembolization (TACE) have been shown to be at low risk for tumor recurrence after liver transplantation, whereas patients with progress after TACE have a very high risk of HCC recurrence [19].

After liver transplantation for HCC, there is hope, that new immunosuppressive agents like sirolimus might reduce the risk of tumor recurrence or at least prolong the survival after liver transplantation. However, these data are so far based only on retrospective analyses [20], the results of a prospective randomzed trial answer-

استعمال المعالجة الكيمائية. وفي حال إزدياد الورم وأصبح من غير الممكن إجراء القطع الجراحي فإنه يمكن إنقاص المعالجة الكيمائية والتحول إلى البروتوكلات الملطفة. باستخدام هذه الطريقة المشددة باستعمال التحويل بالمعالجة الكيمائية يمكن إجراء القطع الجراحي للأورام الكبدية الإنقالية من المستقيم والكولون لأكثر من ١٠٪ من هذه الأورام.

المشاركة مابين قطع الكبد والمعالجة بالبتر الموضعي:

لقد ظهر بأن معالجة الأورام الموضعية بالبتر هي أفضل من المعالجة الملطفة الكيمائية في مرضى CRLM. لذلك فإن قطع الكبد يمكن أن يتشارك مع طرق المعالجة الباترة للأورام الموضعية وخاصة باستعمال الأمواج الترددية. هذا الإجراء مناسب للمرضى الذين تم قطع الانتقالات الكبدية، ولكن هناك ورم صغير ذو موضع غير مناسب للجراحة ولايمكن استئصاله أو أن يكون ذو خطورة مابعد الجراحة عالية.

كارسينوما الخلايا الكبدية HCC

في حال وجود كارسينوما الخلايا الكبدية الصغير على تشمع كبدي معاوض، فإنه يمكن إجراء القطع الجراحي بالطرق الغازية قليلاً، أظهرت أنها ممكنة وآمنة وربما لها فوائد فيما يتعلق معدل الاختلاطات مابعد الجراحة، وخاصة في كارسينوما الخلايا الكبدية HCC. لقد اقترحت المعلومات الأولية خاصة أن معدل إخماج الجروح والحبن ماحول الجراحة تترافق مع اختلاطات غير قابلة للتراجع، والتي يمكن أن تظهر بعد الجراحة لدى مرضى التشمع الكبدي والتي يمكن إنقاصها بإجراء قطع الكبد عن طريق تنظير البطن لكارسينوما الخلايا الكبدية (١٦).

لقد تم مناقشة مشكلة وظيفة الكبد بالتفصيل سابقاً. بينما من المرضى بدون تشمع ولدى المرضى ذو وظيفة الكبد طبيعية، فإنه حتى الاستئصال الكبد الواسع لنصف الكبد يمكن تحمله بشكل جيد (شكل ٤)، إن مشكلة وظيفة الكبد هي مشكلة رئيسية في مرضى كارسينوما الخلية الكبدية مع وجود التشمع. يكون لدى الكثير من مرضى كارسينوما الخلية الكبدية HCC ضعف في وظيفة الكبد بسبب عوامل الخطورة الخاصة بـ HCC مثل التهاب الكبد الفيروسي المزمن، NASH، التشمع الكبدي الدوائي ... إلخ.

لذلك خلال التخطيط لإستراتيجية المعالجة يجب الأخذ بعين الاعتبار خطورة قطع الكبد، وإذا لم يتم التنبؤ بوظيفة الكبد مابعد الجراحة بشكل كافٍ فإن إجراء المعالجة البديلة مستطب. إن المعالجة الشافية البديلة هي زرع الكبد، والتي تؤدي إلى شفاء التشمع وكارسينوما الخلايا الكبدية بنفس الوقت. مع ذلك فإن زرع الكبد مستطب لدى المرضى الذين لديهم كارسينوما الخلايا الكبدية المبكر في إطار معايير ميلانو أو حتى الوصول إلى المعايير السبعة. وتتضمن هذه المعايير السبعة للأورام ، حيث مجموع عدد العقد الورمية وأعظم قطر لأكبر ورم لايتجاوز السبعة (١٧).

وفي حال وجود ورم متقدم، مازال زرع الكبد خياراً، حيث ليس كل هؤلاء المرضى يعانون من النكس. تمت عدة محاولات لتمديد وبشكل

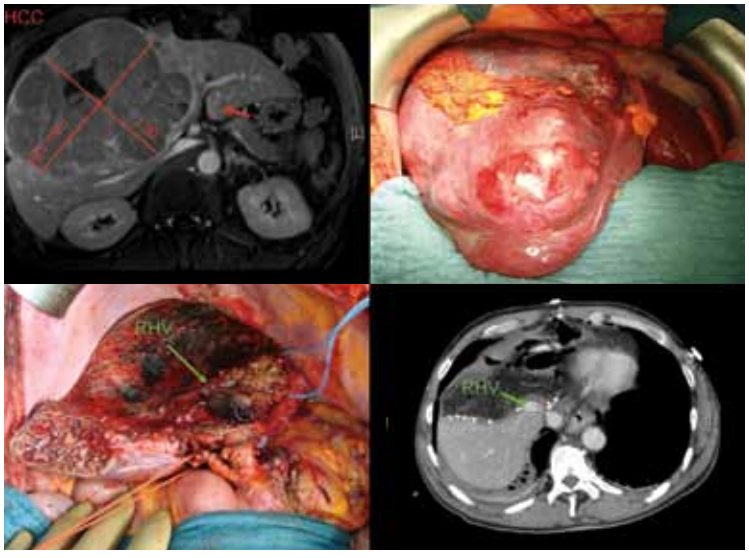


Fig. 4: Exemplary case of a large HCC without liver cirrhosis, resected by left trisectionectomy: Preoperative MRI, intraoperative view before and after resection and CT after an uneventful postoperative course.

الشكل ٤: حالة تمثيلية لورم كبدي HCC بدون تشمع، تم قطعه باستئصال ثلاثي الأقسام اليسرى: المشاهد قبل الجراحة بالمرنان، وأثناء الجراحة قبل وبعد القطع وإجراء التصوير الطبقي المحوري CT بعد إجراء الجراحة للتقيم.

ing this question finally will be available in the near future [21]. Overall, the results of liver transplantation for HCC already have improved under modern perioperative management including neoadjuvant TACE, adequate patient selection and modern immunosuppressive regimens; however the individual impact of each of these measures is diffcult to differentiate.

Cholangiocarcinoma (CC)

Central bile duct tumors (hilar cholangiocarcinomas, Klatskin tumors) require extended liver resections, with removal of a majority of functional liver parenchyma in most cases. Therfore optimal conditioning of the liver remnant and precise assessment of liver function are absolute prerequisite for safe performance of these operations. Especially the so called "hilar en bloc resection" described first in 1999 [1] requires a perioperative multimodal treatment to not set the patient at an exceptional risk. However, if applied, this procedure offers a maximum oncological radicality, since the bile duct cancer is operated by a no touch technique with preperation relatively far from the tumor - in contrast to other approches, where for example the portal vein bifurcation is completely dissected with a substantial risk of tumor cell dissemination and an subsequently assumed higher risk of tumor recurrence [1].

In lymph node negative patients with inoperable hilar cholangiocarcinoma also liver transplantation either with extensive neoadjuvant radiochemotherapy as practiced by the Mayo group [22], but potentially also without neoadjuvant therapy [23] can be considered in carefully selected patients. Adequate patient selection implied, 5 year survival rates of 50 to 70% are achievable after liver transplantation.

In the palliative setting, it has been recently shown, that a combination chemotherapy using gemcitabine plus cisplatin significantly improves the median survival from 11.7 to 8.2 months (p=0.002) compared with gemcitabine monotherapy in patients with biliary tract cancers. If this combination

نوعي إمكانية التنبؤ بخطورة نكس الورم للمرضى الذين هم خارج معايير ميلانو بعد زرع الكبد بناء على المعايير ماقبل زرع الكبد. تتضمن هذه المعايير (الورمية الحيوية) مثلاً مؤشر DNA للأورام الفردية. لقد تم ملاحظة أن الأورام ذات المشعر DNA أقل من ١,٥ فإن نكس الورم اقل من ٢٠٪ حتى في الأورام التي تزيد على معايير ميلانو (١٨). بناء على ذلك فإن المرضى الذين يظهرون استجابة جيدة للمعالجة بالتصميم الكيمائي عبر الشرايين بعد الجراحة (TACE) هم ذوو خطورة قليلة لحدوث نكس الورم بعد زرع الكبد لسرطان الخلية الكبدية HCC و هناك أمل بأن العوامل المثبطة للمناعة الجديدة مثل سيروليموس يمكن أن تنقص خطورة نكس الورم وعلى الأقل فإنها تطيل معدل الحياة بعد زرع الكبد. مع ذلك فإن هذه النتائج مبنية على تحليل دراسات بالطريق الراجع (٢٠)، وسوف تتوفر في المستقبل القريب نتائج الدراسات العشوائية للإجابة على هذه الأسئلة (٢١). وبشكل إجمالي فإن نتائج زرع الكبد لمعالجة كارسينوما الخلايا الكبدية قد تحسنت بسبب التدبيرات الحديثة ماحول الجراحة والمتضمنة المعالجة المرافقة الحديثة بـ TACE، اختيار المرضى بشكل مناسب واستعمال أنظمة مثبطات المناعة الحديثة، مع ذلك من الصعب التمييز عن تأثيرات كل من هذه الأنظمة بشكل معزول.

كارسينوما الأقنية الصفراوية CC

تتطلب أورام الأقنية الصفراوية المركزية (كارسينوما الأوعية الصفراوية) في سرة الكبد، أورام كلاتكسين إلى استئصال كبدي واسع، مع استئصال القسم الأعظم من البرانشيم الكبدي الفعال وظيفياً في أغلب الحالات. لذلك فإن التهيئة المثلى لبقايا الكبد والتقييم الدقيق لوظيفة الكبد هي متطلبات ضرورية ومطلقة لإنجاز بنجاح وسلامة لهذه العمليات. وخاصة مايطلق عليه (القطع السري en bloc) والتي تم وضعها لأول مرة عام ١٩٩٩ (١) يتطلب معالجة متعددة الأنظمة قبل الجراحة لكي لايتم وضع المريض تحت خطورة استثنائية. وإذا تم تطبيق هذه الطريقة فإنها تقدم أكبر استئصال جذري ورمي، حيث يتم إجراء جراحة عدم اللمس لسرطان القناة

is also helpful in the adjuvant setting after surgical resection remains to be investigated.

Colorectal Liver Metastases (CRLM)

Nowadays, resectability of colorectal liver metastases is mainly defined by the ability to resect all lesions while leaving at least 30% of nontumoral liver parenchyma. Older contraindications for liver resection like more than 3 metastases, maximum tumor dimater less than 5 cm, bilobar metastases etc. are not valid any more [24]. It has been demonstrated in several studies, that e.g. the width of the safety margin is not relevant, the most important issue is complete resection of all metastases [25], and even if this results in a histologically R1, long term survival has been reported. It could be demonstrated recently, that after R1 resection and R0 resection comparable overall and disease-free survival rates could be achieved (61% vs. 57%, and 28% vs. 17%, respectively [25]. This means, that agressive surgical approches are justified, even if only a small safety margin is achievable and provided the postoperative complication rate is low. It has also been shown, that also in patients with more than three metastases and with tumors larger than 5 cm long term survival and cure can be achieved [26].

There is a ongoing discussion about the benefit of neaoadjuvant chemotherapy before liver resection of resectable colorectal liver metastases. Especially the porspective randomized study of Nordlinger et al. [27] has been extensively discussed. Although perioperative chemotherapy could increase the progression free survival in this study, the main criticism of that study was, that patients in the control group did not undergo any chemotherapy at all. It has been generally accepted, that many patients with colorectal liver metatsases may benefit from chemotherapy, however the ideal timing of chemotherapy, i.e. perioperative versus adjuvant chemotherapy is still under debate. Many surgeons tend to adjuvant approaches, since there are several known side effect of chemotherapy. These include the sinusoidal obstruction syndrome after oxaliplatin based rotocols (FOLFOX) or chemotherapy associated steatohepatitis (CASH) after irinotecan protocols (FOLFIRI). Both of these conditions are known to be associated with an increased rate of complications after liver surgery [27], patients with manifestation of steatohepatitis show additionally an increased postoperative mortality [28]. However, data with a high level of evidence comparing perioperative versus adjvant chemotherapy after liver resection are still lacking. A recent analysis based on a multicenter database has shown, that in patients with a singular metachrounus liver metastases larger than 5 cm in diameter, adjuvant chemotherapy is associated with a 5 year overall survival of 65%, which was significantly higher than in patients without chemotherapy (5 year overall survival 55%, p< 0,01). In contrast the groupo undergoing perioperative chemotherapy did

الصفراوية مع إجراء التحضيرات نسبياً بعيداً عن الورم بالمقارنة مع الطرق الأخرى، والتي يتم فيها مثلاً تسليخ تفرع وريد الباب بالكامل مع حدوث خطورة إنتشار خلايا الورم وبالتالي من المفترض حدوث نسبة نكس عالية للورم (١)، ويمكن معالجة مرضى كارسينوما الأقنية الصفراوية السرية سلبية العقد اللمفاوية والغير قابلة للجراحة بواسطة زرع الكبد إما بالمعالجة الشعاعية الكيميائية المرافقة الواسعة كما تم إجراؤها من قبل مجموع Mayo (٢٢)، ويمكن أيضاً بدون المشاركة مع هذه المعالجة (٢٣) ويتم إجراء هذه المعالجة لدة مجموعة منتقاة من المرضى. إن معدل الحياة لمدة ٥ سنوات تصل إلى ٥٠ – ٧٠٪ لدى المجموعة من المرضى المنتقاة بشكل مناسب. وفي إطار المعالجة التلطيفية ظهر مؤخراً بأن المشاركة مابين المعالجة الكيمائية باستعمال غيم سيتابين بالإضافة إلى سيزبلاسينين قد حسنت بشكل ملحوظ وسطي معدل الحياة في ٨,٢ شهر إلى ١١,٧ شهر (p=٠,٠٠٢) بالمقارنة مع المعالجة ب غيم سيتابين لوحده في مرضى سرطان الطرق الصفراوية. إمكانية إجراء هذه المشاركة مفيدة كمعالجة مرافقة بعد القطع الجراحي بقيت بحاجة لإستقصاء سرطانات الكبد الانتقالية من الكولون والمستقيم CRLM.

انتقالات سرطان الكولون والمستقيم إلى الكبد CRLM

يُحدد –هذه الأيام– إمكانية قطع انتقالات سرطان الكولون والمستقيم إلى الكبد بشكل رئيسي القدرة على استئصال كل الأذيات الكبدية مع ترك ٣٠٪ من النسيج الكبدي غير الورمي. ولم تعد حاليا مضادات الاستطباب السابقة ذات قيمة مثل وجود اكثر من ٣ انتقالات ورمية. أن يكون حجم الورم اقل من ٥سم، الانتقالات إلى الأعمدة الصفراوية ...الخ (٢٤). لقد ظهرت من خلال عدة دراسات بأن عرض حواف الأمان ليس لها علاقة، وان الأكثر أهمية هو الاستئصال الكامل لجميع الانتقالات (٢٥)، حتى ولو كانت النتائج الخلوية R١ ، فإنه تم نشر وجود حياة لمدة طويلة. ولقد تم إظهار انه بعد قطع R١ و R٠ الكامل ذو نتائج جيدة بالمقارنة مع المعدلات العامة (٦١٪ vs. ٥٧٪). ومعدلات الحياة الخالية من المرض (٢٨٪ vs. ١٧٪) وهذا يعني بأنه يجب تعديل الطرق الجراحية الغازية بشدة، حتى ولو كان هناك فقط هوامش أمان صغيرة وبالتالي الحصول على معدل اختلاطات مابعد الجراحة قليلة. ولقد أظهرت أيضاً بأن المرضى الذين لديهم أكثر من ثلاث انتقالات أكبر من قطر ٥سم يمكن أن نحصل على معدلات شفاء وحياة على المدى البعيد (٢٦).

وهناك جدل مستمر حول فائدة المعالجة الكيمائية المرافقة قبل استئصال الكبد لمعالجة الانتقالات الكبدية لسرطان الكولون والمستقيم والقابلة للجراحة. خاصة الدراسة العشوائية الاستقبالية لـ نورد لينيغر وزملاءه (٢٧) التي ناقشت ذلك بشكل مكثف. بالرغم من أن المعالجة الكيمائية حول الجراحة يمكن أن تؤدي إلى زيادة نسبة معدل الحياة والخالية من المرض في هذه الدراسة، لكن كان الانتقاد الرئيسي لهذه الدراسة

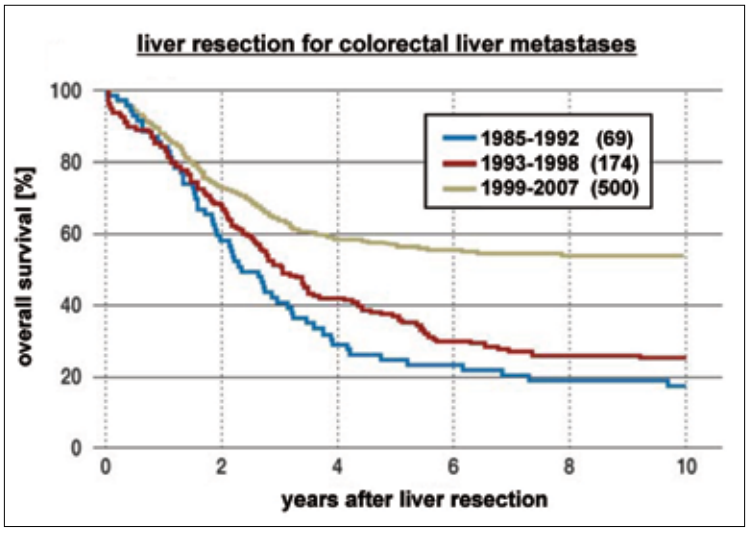


Fig. 5: Results after liver resection for colorectal liver metastases during different time periods. (Charité Campus Virchow according to [32])

الشكل ٥: النتائج بعد قطع الكبد لمعالجة انتقالات سرطان الكولون والمستقيم إلى الكبد خلال فترات زمنية مختلفة حسب (٣٢).

not show a significantly higher survival than the group without chemotherapy. Preoperative chemotherapy increased the postoperative complication rate significantly from 24% to 37% [29]. Therefore neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable liver metastases and a low risk of tumor recurrence should be considered cautiously. Unquestionalble indications for preoperative chemotherapy are **potentially** resectable liver metastases. This means a tumor manifestation within the liver, which might be curatively resectable after down-sizing by chemotherapy. This concept is discussed above in the section "Methods to increase the resectability of liver tumors". Patients with synchronous colorectal liver metastases represent a distinct entity, which have a high risk of tumor recurrence even after curative resection of the primary and the liver metastases. The optimum treatment strategy in this subgroup is still under debate. It has been proposed by Mentha et al. [30] that a liver first apporach might improve overall surival. This liver first approach includes neoadjuvant chemotherapy followed by resection of the liver metastases, afterwards neoadjuvant radiotherapy of rectal cancer and finally rectal resection. This is in contrast to conventional concepts with initial resection of the primary and subsequent liver resection. However these assumptions of a survival benefit only rely on retrospective, non controlled data. These data can not be discussed in detail here, but a not evidence based practical proposal would be to use a conventional approch in case of few liver metastases and a primary outside the rectum, whereas in case of multiple liver metastases and/or a primary in the rectum the liver first approach might be beneficial in terms of patient selection for liver resection and early initiation of a systemic chemotherapy in a group of patients with high risk of tumor dissemination.

Whereas in patients with primary liver malignancies (HCC, cholangiocarcinoma) extrahepatic distant metastases represent a contraindication for liver resection, this is not true for CRLM, as long as the

بأن المرضى في مجموعة المراقبة لم يتناولوا أي معالجة كيميائية. ومن المقبول بشكل عام بأن العديد من المرضى الذين لديهم انتقالات كبدية من سرطان الكولون والمستقيم يمكن أن يستفيدوا من المعالجة الكيميائية، ومع ذلك فإن التوقيت المثالي للمعالجة الكيميائية مثلاً ماحول الجراحة أم مرافقة للجراحة مايزال مختلف عليها. يميل الكثير من الجراحين إلى استعمال الطرق المرافقة للجراحة، حيث هناك عدد كبير معروف من التأثيرات الجانبية للمعالجة الجراحية. تتضمن هذه الاختلاطات تناذر انسداد الجيوب الوريدية الكبدية بعد إعطاء بروتوكول المعالجة بـ أوكسالي بلاتين oxaliplatin (FOLFOX) أو التهاب الكبد الركودي المرافق للمعالجة الكيمائية (CASH) بعد بروتوكول irinotecan (FOLFIRI). ومعروف عن هاتين الحالتين ترافقهما مع ازدياد معدل الاختلاطات بعد جراحة الكبد (٢٧)، ويزداد لدى المرضى المصابين بالتهاب الكبد الركودي معدل الوفيات بعد الجراحة (٢٨). مع ذلك فإنه مازال ينقص وجود دراسات ذات إثباتات عالية لمقارنة المعالجة الكيميائية بعد قطع الكبد إما حول الجراحة أو مرافقة للجراحة. وأظهر تحليل مؤخراً تم إجراؤه على قاعدة بيانات متعددة المراكز أظهرت بأن المعالجة المرافقة للجراحة لدى مرضى ذوو انتقال ميتوكروناس وحيد وبقطر ٥سم أو أكبر، تترافق مع معدل حياة ٦٥٪ لمدة خمس سنوات، وكانت هذه أعلى بشكل واضح من المرضى الذين لم تتم معالجتهم (معدل الحياة ٥ سنوات كان ٥٥٪، p< 0,01).

بالمقارنة مع المعالجة الكيمائية في مجموعة المرضى الذين تناولوها ماحول الجراحة لم تظهر أي معدلات حياة أطول من المجموعة التي لم تعالج بالمعالجة الكيمائية. زادت معدلات الاختلاطات مابعد العمل الجراحي بشكل ملحوظ من ٢٤٪ إلى ٣٧٪ (٢٩) بعد استعمال المعالجة الكيمائية قبل الجراحة. لذلك فإن المعالجة الكيميائية المرافقة للجراحة و الخطورة القليلة لنكس الورم يجب الأخذ بها بعين الاعتبار بحذر. إن الاستطبابات من دون سؤال للمعالجة ماحول الجراحة

بالمعالجة الكيمائية والانتقالات الكبدية القابلة للاستئصال. وهذا يعني العلامات الورمية داخل الكبد والتي يمكن شفاءها بالجراحة ولكن بعد تقليص حجمها بالمعالجة الكيمائية. لقد تم مناقشة هذا المبدأ سابقاً في هذا القسم (طرق زيادة إمكانية استئصال أورام الكبد).

تشكل الأورام المتزامنة مع انتقالات سرطان الكولون والمستقيم كيان مستقل، حيث تمتلك خطورة عالية لنكس الورم حتى بعد المعالجة الجراحية الشافية للورم البديل وانتقالاتها إلى الكبد.

المعالجة المثلى لهذه المجموعة ماتزال تحت الجدال. واقترح مينثا وزملاءه (٣٠) بأن طريقة الكبد يمكن أن تحسن معدل الحياة الإجمالي. وتتضمن الطريقة الأولى على الكبد المعالجة الكيمائية المرافقة يتبعها قطع انتقالات الكبد، وبعد ذلك المعالجة الشعاعية المرافقة لسرطان المستقيم وأخيراً قطع المستقيم وهذه تعاكس الاعتبارات التقليدية بالقطع البدئي للورم البدئي ثم قطع الانتقالات الورمية. وتعتمد الفائدة على مستوى البقاء أحياء على الدراسات بالطريق الراجع أي على الدراسات الغير منظمة. لايمكن مناقشة هذه الدراسات هنا بالتفصيل، والاقتراح العملي والغير معتمد على الأدلة يكون باستعمال الطريقة التقليدية في حال وجود أورام انتقالية كبدية قليلة مع وجود الورم الخارجي في المستقيم، بينما في حال الأورام الانتقالية المتعددة للكبد أو البدئية في المستقيم فإن طريقة معالجة الكبد أولاً يمكن أن تكون أكثر فائدة في مبادئ اختيار المرضى لجراحة الكبد والبدء المبكر بالمعالجة الكيميائية المنظمة في مجموعة المرضى ذوو الخطورة العالية لانتشار الورم. وبينما وجود الانتقالات خارج الكبدية البعيدة للأورام الكبدية البدئية (HCC، كارسينوما الطرق الصفراوية) هي مضاد استطباب لقطع الكبد، هذا غير صحيح بالنسبة للأورام الكولون والمستقيم المنتقلة إلى الكبد CRLM، طالما أن الأورام خارج الكبد قابلة للاستئصال.

وبناءً على ذلك فإن الأورام الكبدية والرئوية الانتقالية أظهرت نسبة حياة مقبولة بعد الاستئصال الشافي (٣١).

لقد تحسن مؤخراً وبشكل ملحوظ المعدل الكلي للبقاء على الحياة، بعد استئصال الكبد بمعالجة الانتقالات لسرطان الكولون والمستقيم وذلك بسبب استعمال طرق التشخيص الحديثة، وطرق المعالجة الجراحية والكيمائية (شكل ٥).

وبالرغم من وجود عدد كبير من الحالات المرضية المعقدة مثلاً المعالجة الواسعة الكيمائية ماقبل الجراحة، المرضى كبار السن، المرضى الذين لديهم عدد كبير من الانتقالات الورمية، المرضى الذين خضعوا لتصميم وريد الباب ماقبل الجراحة أو المرضى الذين تم تكرار القطع الكبدي لهم فإن نسبة الوفيات ماحول الجراحة لم تزداد ولم تزال حوالي ٢٪ (بناء على خبراتنا) كما كانت عليه النسبة في الثمانينات وبداية التسعينات في سلسلة من الحالات الأقل تعقيداً (شكل ٥).

ولقد أظهرت الدراسة التحليلية متعددة المراكز والاستقبالية أن قطع الكبد لمعالجة انتقالات سرطان الكولون والمستقيم يمكن إنجازها بأمان حتى في مجموعة المرضى الأكبر من ٧٠ سنة (١٠).

extrahepatic tumor burden is surgically resectable. Accordingly, patients with resectable pulmonary and liver metastases haven been shown to have acceptable survival rates after curative resection [31].

Using modern diagnostics, chemotherapy and surgical treatment approaches, the overall survival after liver resection for colorectal metastases has significantly improved recently (fig. 5). Despite a higher number of complex patients e.g. extensive preoperative chemotherapy, older patients, patients with a higher number of metastases, patients undergoing preoperative portal vein embolisation and patients undergoing repeated hepatectomies the perioperative mortality has not increased and is still about 2% in our own experience, as it was in the eighties and early ninties in a series of less complex cases (fig. 5). It has been shown in a prospective multicentric analysis, that nowadays, liver resection for colorectal metastases can be savely performed even in selected patients older than 70 years of age [10].

References
1. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1999, 230: 808-818
2. Lock JF, Westphal T, Malinowski M, Neuhaus P, M. Stockmann Impact of neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases on liver function before hepatectomy (abstr.). HPB, 12 (Suppl. 1), P-352
3. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne C, Martus P, Fricke M et al.(2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. Ann Surg 250:119–125.
4. Stockmann, Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, Neuhaus P: Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis? Hepatogastroenterology 56: 734-738, 2009
5. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al.: Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. Invest Radiol 2010; 45(3): 133-141
6. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P: The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. HPB (Oxford) 12: 139-146, 2010
7. Vriens D, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT, Oyen WJ. Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Apr;53(2):224-44
8. Seehofer D, Stockmann M, Schirmeier A, Nüssler AK, Cho SR, Rayes N, Koch M, Schiller R, Menger MD, Neuhaus, P: Intraabdominal bacterial infections significantly alter regeneration and function of the liver in a rat model of major hepatectomy. Langenbeck's Arch Surg 392: 273-284, 2007
9. Lederer A, Schirmeier A, Stockmann M, Carter J, Rayes N,. Glanemann M, Menger MD, Nüssler AK, Neuhaus P, Seehofer D: Beeinflussung des Regenerationsprozesses nach 70% Leberresektion durch ein postoperatives Galleleck im Rattenmodell. Chirurgisches Forum 37: 179-181, 2008
10. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, Poston GJ, Wicherts DA, de Haas RJ; LiverMet-Survey Centres. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. Br J Surg. 2010 Mar;97(3):366-76
11. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R et al. (2008) Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver Int 28:767– 780.
12. Denecke T, Steffen IG, Grieser C, Seehofer D, Weigelt A, Schnapauff D, Rothe JH, Podrabsky P, Langrehr J, Ricke J, Neuhaus P, Hänninen EL. Arterial vs. Portal Venous Embolization for Induction of Hepatic Hypertrophy Before Extended right hemihepatectomy in Klatskin Tumors – a Prospective Randomized Study. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2011 (in press)
13. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, et al.: Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival. Surgery 2009; 145(4): 399-405.
14. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):38-47
15. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. Ann Surg 2009;249:420–425
16. Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, et al.: Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study. Surg Endosc 2010; 24(5): 1170-1176.
17. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009, 10: 35-43
18. Jonas S, Al-Abadi H, Benckert C, Thelen A, Hippler-Benscheid M, Saribeyoglu K, Radtke B, Pratschke J, Neuhaus P. Prognostic significance of the DNA-index in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Ann Surg 2009, 250 :1008-1013
19. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, Victor A, Pitton M. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2006, 12: 1260-1267
20. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2010, 51: 1237-1243
21. Schnitzbauer AA, Lamby PE, Mutzbauer, I, Zuelke C, Schlitt, HJ, Geissler EK. The SiLVER study: an investigator initiated trial to determine if sirolimus use improves HCC recurrence free survival in affected liver transplant reciepients. Transplant Int 2009, 22(Suppl. 2): 84
22. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Transplantation 2006, 82: 1703-1707
23. Seehofer D, Thelen A, Neumann UP, Veltzke-Schlieker W, Denecke T, Kamphues C, Pratschke J, Jonas S, Neuhaus P. Extended bile duct resection and liver transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma: long-term results. Liver Transpl 2009, 15: 1499-507
24. Poston GJ. Surgical strategies for colorectal liver metastases. Surg Oncol 2004 Aug-Nov;13(2-3):125-36
25. de Hass RJ, Wicherts DA, Flores E, et al: R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 248:626–636, 2008
26. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol. 2007, 25(29):4575-80
27. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1007–1016
28. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006;24:2065–2072
29. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, Ijzermans J, Hubert C, Ruers T, Capussotti L, Ouellet JF, Laurent C, Cugat E, Colombo PE, Milicevic M. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? Ann Surg. 2010; 252: 774-787
30. Mentha G,Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD.Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg 2006;93:872–878
31. Borasio P, Gisabella M, Billé A, Righi L, Longo M, Tampellini M, Ardissone F. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. Int J Colorectal Dis. 2010 Oct 20. [DOI: 10.1007/s00384-010-1075-6]
32. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2010 May;107(19):335-42

Ass.Prof. Dr. Daniel Seehofer (MD)
Prof. Dr. Peter Neuhaus (MD)
Department of General, Visceral and Transplantation Surgery
Charité University Hospital Berlin, Campus Virchow
chirurgie@charite.de

الدكتور دانيال سيهوفر
الأستاذ الدكتور بيتر نيوهاوس

Interventional Radiology
Important Aspects

طب الأشعة التداخلي
عناصر هامة

Keywords: Interventional Radiology, Peripheral arterial disease (PAD), Hepatic malignancies, Vertebral fractures, Endovascular therapy, Radiofrequency ablation (RFA), Percutaneous vertebroplasty, Selective interventional radiotherapy(SIRT)

Interventional Radiology has undergone breathtaking development during the last decades. Interventional techniques have replenished or even replaced surgical procedures in a wide variety of diseases. Compared to open surgery interventional radiology is less invasive with a comparatively lower morbidity and mortality rate. In some cases it can be performed as outpatients´ procedure, it is repeatable and cost-effective. The two sections of interventional radiology at the Department of Clinical Radiology in Munich (Grosshadern and Downtown campus) cover a broad spectrum of interventional procedures (vascular as well as non-vascular), which are performed by highly experienced interventional radiology experts. However, endovascular procedures have a nearly 50 years lasting tradition, starting in the early 60ies of the last century at the Munich Policlinic downtown campus where the German specialty of Angiology was founded and the first attempts of endovascular treatment of PAD (peripheral arterial disease) were taken. Today, an interdisciplinary team of experts is dealing with almost all types of vascular diseases at the 'Centre for Vascular Diseases'. The team consists of interventional radiologists, vascular surgeons and angiologists. In the interventional radiology suite all established and newly developed endovascular procedures are available and used by a highly experienced team that has been working together for years.

Vascular Interventions

Peripheral Arterial Disease (PAD)

PAD is defined as a partial or complete obstruction of the peripheral arteries including the lower abdominal aorta. In 95% of all cases it is caused by arteriosclerosis, one of the most common and dangerous pathologies worldwide responsible for about 50% of all

لقد تطورت الأشعة التداخلية خلال العقود الماضية. لقد قلصت الطرق التداخلية أو حتى قامت بإستبدال العمليات الجراحية في عدد كبير من الأمراض. وبالمقارنة مع الجراحة المفتوحة فإن التداخلات الشعاعية هي أقل خطورة مع معدل أقل من الإمراضية أو الوفيات. في قليل من الحالات يمكن أن يتم إجراءها للمرضى الخارجيين، ويمكن إعادتها وهي قليلة التكلفة. هناك قسمين للأشعة التداخلية في قسم الأشعة السريرية في ميونخ (كروس هادرن ومجمع في مركز المدينة) ويغطي هذين القسمين طيف واسع للعمليات التداخلية (الوعائية بالإضافة إلى اللاوعائية) ويقوم بهذه العمليات خبراء متدربين بشكل عالي في التداخلات الشعاعية. مع ذلك فإن التداخلات عبر الأوعية لها عمر ٥٠ سنة من التقاليد، حيث تم البدء بها منذ أوائل الستينات من القرن الماضي ببناء مجمع مركز المدينة متعدد العيادات في ميونخ، حيث تم تأسيس اختصاص علم الأوعية وتمت أول محاولة للمعالجة عبر الأوعية لمعالة (داء الشرياني المحيطي PAD) يتعامل حالياً فريق متعدد الاختصاصات حيث يقوم الخبراء تقريباً بجميع أنماط الداء الوعائي في مركز أمراض الأوعية ويتألف الفريق من طبيب أشعة تداخلي، جراح أوعية وأخصائي بأمراض الأوعية. يتواجد في جناح الأشعة التداخلية جميع الطرق العلاجية داخل الأوعية التي تم تأسيسها وتلك تعتبر حديثة ويقوم بهذه الإجراءات فريق من الخبراء الذين يعملون معاً لعدة سنوات.

التداخلات الوعائية

الداء الشرياني المحيطي PAD

يعرف الـ PAD على أنه الانسداد الجزئي أو التام للشرايين المحيطية والتي تتضمن الأبهر البطيني السفلي. وسببها في ٩٥٪ من الحالات التصلب العصيدي والذي يعتبر واحد من أهم الآليات المرضية الأكثر شيوعاً وخطورة في العالم وهي مسؤولة عن ٥٠٪ من الوفيات السنوية. ويشكل الـ ٥٪ الباقية الأسباب الأخرى (الخمج ، التشوهات الوراثية، الرضوض) وهذه تتناقص إحصائياً مع إزدياد العمر. ينقسم PAD إلى شكلين فرعيين:

deaths per year. The remaining 5% fall upon other reasons (inflammation, genetic disposition, trauma) that statistically decrease with increasing age.

PAD can be divided in 2 subforms: Acute and chronic limb ischemia (ALI and CLI, respectively). ALI originates from a sudden embolic / atherothrombotic vessel obstruction, whereas CLI is due to progressive arteriosclerosis. The established classifications (Fontaine, Rutherford) distinguish different stages of PAD depending on the clinical symptoms (Table 1). The risk of amputation grows with the increasing stage of the disease and is especially high in stages III and IV (Fontaine) and in stages 4-6 (Rutherford), respectively. These late stages are characterized by persistent pain and, in some cases, skin lesions.

The prevalence of PAD in dedicated investigations ranges from 3% to 10%. In a population over 70 years of age, prevalence rises up to 20%. Since the populations of developed countries are showing an increasing ageing, a further rise of prevalence is expected. Progressive symptoms are presented by 25% of patients. In the last decades, we witnessed a continuous increase of diabetic patients with symptomatic PAD. These patients have a very high risk of amputation (50% major amputations after 1 year), since severe pathologic alterations of the arterial vessels are preferably located in the periphery of the extremities (with dominance of the lower extremities). An increase of vascular interventions by 40 % is predicted for the year 2020! In the last 10 years, endovascular approaches in the therapeutic management of PAD have become more and more important. In comparison to surgical procedures, they are less invasive, in some cases they can be performed on an outpatient basis, they can be repeated without major increased risks and are cost-effective. Technical improvements of the applied materials now enable results of treatment that are comparable to those of vascular surgery. In order to facilitate the decision whether a patient with PAD is appropriate for the endovascular approach, periodically updated guidelines, international (Transatlantic intersociety consensus 2 (TASC-2), Table 2) as well as national (AWMF guidelines (in German language)) have been published and were updated recently. The selection of patients for endovascular approaches thereby depends on localization, morphology and extent of the pathologic alterations.

Endovascular Treatment of PAD

Endovascular treatment of PAD encompasses established "conventional" techniques, such as balloon angioplasty and stenting as well as recent developments like drug eluting balloons, drug eluting stents, atherectomy devices or cutting and scoring balloons. The aim of all kinds of interventional procedures is an improvement of the peripheral blood flow in the short, and a preservation of the affected limb in the long term. Due to the recent

نقص تروية الأطراف الحاد ALI والمزمن CLI. تنجم نقص التروية الحاد من الصمات الحادة، انسدادات الأوعية الخثرية التصلبية، بينما نقص تروية الأطراف المزمن CLI يعود إلى التصلب العصيدي المتقدم. يميز تصنيف فونتان ورزرفورد (Fontaine, Rutherford) مابين مراحل مختلفة للداء الشرياني المحيطي بناء على الأعراض السريرية (شكل ١). تزداد خطورة بتر الأطراف مع ازدياد مرحلة المرض وبشكل خاص في المرحلة IV، III لفونتان والمرحلة الرابعة – السادسة لـ رزرفورد. وتتميز هذه المراحل المتأخرة بوجود ألم مستمر وفي بعض الحالات أذيات جلدية. يتراوح انتشار PAD في الدراسات مابين ٣ – ١٠٪ وترتفع هذه النسبة إلى ٢٠٪ لمجموعة المرضى ذوو الأعمار فوق الـ ٧٠سنة. ونظراً لأن أعمار المواطنين في الدول المتقدمة أصبحت متقدمة في العمر، فإنه من المتوقع أن يزداد انتشار هذا المرض. تحدث الأعراض المتطورة في أكثر من ٢٥٪ من المرضى. لقد لاحظنا ازدياد مستمر لوجود داء السكري مع الداء الشرياني المحيطي PAD. هؤلاء المرضى لديهم نسبة عالية من البتر (٥٠٪ من البتور بعد سنة)، ونظراً لوجود تبدلات تشريحية مرضية شديدة في الشرايين وهي تقضل إصابة الأطراف المحيطية (مع سيطرة على الأطراف السفلية). ويمكن توقع زيادة التداخلات الوعائية بنسبة ٤٠٪ لعام ٢٠٢٠. وخلال العشر سنوات السابقة فإن طرق المعالجة عبر الأوعية لمعالجة الداء الشرياني المحيطي أصبحت أكثر أهمية بالمقارنة مع الطرق العلاجية فهي أقل خطورة وفي بعض الحالات يمكن إجراؤها على مرضى خارجيين، ويمكن إعادتها بدون خطورة ازدياد الخطورة وهي ذات تكلفة أقل.

لقد جعل تطور تقنيات المواد المطبقة نتائج المعالجة متميزة لتلك الجراحة الوعائية. من أجل تسهيل القرار فيما إذا كان مرضى الداء الشرياني المحيطي PAD مناسبين للطرق عبر الأوعية، وإن التوصيات التي تم تعديلها بشكل دوري وبشكل دولي (فإن الاتفاق عبر المحيط ٢ TASC-2، جدول ٢) وكذلك على المستوى الوطني توصيات AWMF في اللغة الألمانية تم نشرها وتم تعديلها مؤخراً.

إن اختيار المرضى لهذه الطرق العلاجية عبر الأوعية تعتمد على توضع أو الشكل المورفولوجي وامتداد التبدلات التشريحية المرضية.

المعالجة ضمن الأوعية للداء الشرياني المحيطي PAD

تتضمن المعالجة داخل الأوعية للداء الشرياني المحيطي PAD الوسائل التقليدية مثل التوسيع بالبالون وزرع الشبكة وكذلك التطورات الأخيرة بتطور البوالين المطلية بمادة دوائية، أجهزة قطع العصيدة أو البوالين القاطعة. إن الهدف من كل هذه الطرق التداخلية هو تحسين انسياب الدم المحيطي على المدى القصير والحفاظ على الطرق المصاب على المدى البعيد. وبسبب استخدام مجموعات الإدخال الصغيرة مؤخراً (٤ فرينش) والقثاطر المناسبة، إن خطورة النزف من مواقع الدخول يمكن أن تنقص وكذلك زمن مابعد التصميم التداخلي.ويمكن استعمال

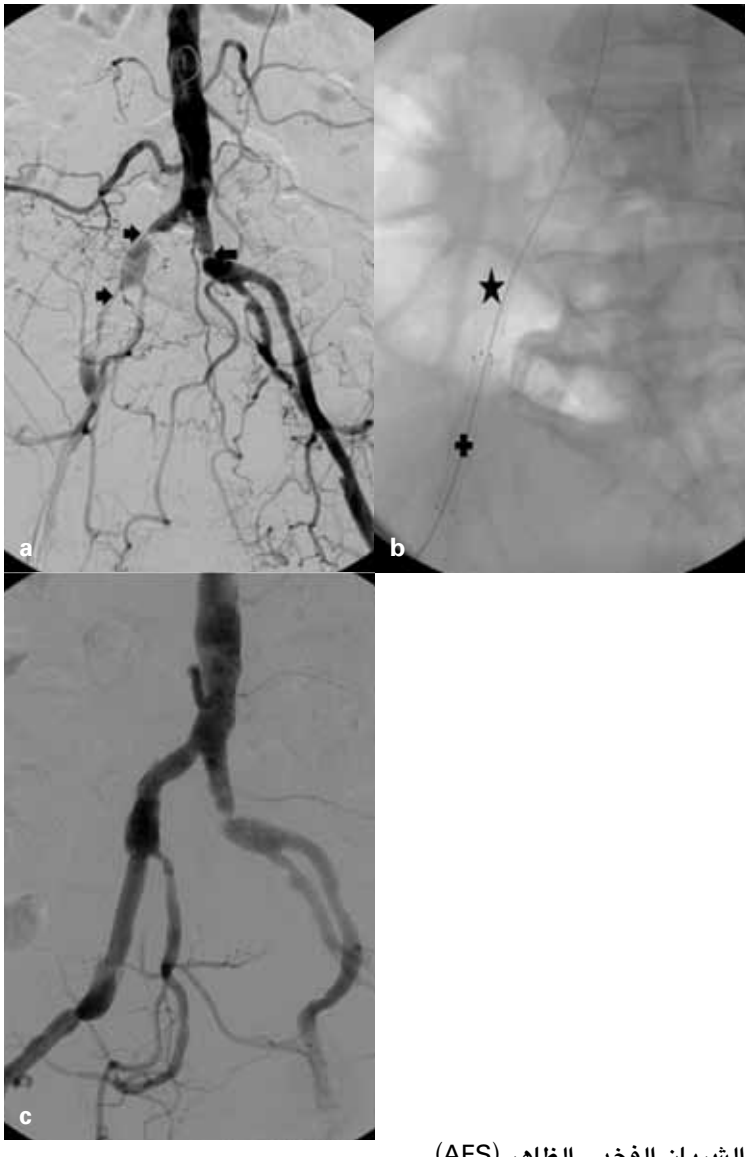


Fig. 1: 73 y. old patient with filiform stenoses of the right AIC, the left AIC and the right AIE (arrows; 1a). PTA and stenting with a balloon-expandable stent (right AIC; star) and a self-expandable stent (right AIE; crux) with protection of the right internal iliac artery (1b,c). Treatment of the left-sided stenosis was refused by the patient.

الشكل ١: مريض عمره ٧٣ سنة لديه تضيقات filiform للشريان AIC وكذلك الشريان الأيسر AIC والأيمن AIE (الأسهم، ١a). توسيع شرياني مع شبكة قابلة للتمدد بالبالون (AIC الأيمن، النجمة) وشبكة تتوسع بذاتها (AIE الأيمن، المنحني) مع حماية الشريان الحرقفي الباطن (١b,c). رفض المريض معالجة التضيق والجهة اليسرى.

introduction of smaller vascular access systems (4 French) and compatible catheters, the risk of bleeding at the access site could be reduced as well as the post-interventional immobilization time. The lower size also enables transbrachial approaches no longer requiring post-interventional immobilization of the patients in some well selected cases. At our institution, 80% of peripheral endovascular procedures (i.e. distal from the common femoral artery (AFC)) can be performed with 4-French-systems (own experience). Only interventions of the abdominal aorta / pelvic arteries continue to require accession systems ranging from 5 to 8 French.

Abdominal Aorta / Pelvic Arteries -
Common Iliac Artery (AIC) / External Iliac Artery (AIE)
Treatment of obstructions of the infrarenal aorta and pelvic arteries is mandatory in all stages of PAD since this will be an important inflow procedure. According to the TASC-2 consensus, the endovascular approach is preferred for short or unifocal lesions (Fig. 1). Additional stenting of the pelvic arteries is recommended since heavy calcifications are seen quite frequent in these lesions. At our institute, we achieve a successful recanalization in at least 95% of all cases with a 5 years patency rate of more than 81%.

Superficial Femoral Artery (AFS) / Popliteal Artery (AP)
Interventional therapy is primarily recommended for short distance obstructions and stenoses not involving the femoral bifurcation or the lower leg's trifurcation. In addition to traditional balloon angioplasty newly developed techniques like directional atherectomy with the Silverhawk and Turbohawk catheter as well as all kinds of drug eluting devices are used if appropriate. These

هذا القطر الصغير من استعمال الطرق عبر الشريان الكعبري والذي لم يَعِد يتطلب استخدام التصميم مابعد التداخل في بعض الحالات المدروسة ٨٠٪ من الوسائل التداخلية عبر الأوعية المحيطية (مثلاً القسم البعيد من الشريان الفخدي الرئيسي AFC). يمكن أن تجرى عن طريق مجموعة إدخال ٤ فرينش (خبرات ذاتية). فقد التداخلات عبر الأبهر البطيني/ الشرايين الحوضية لم تزل تحتاج مجموعة إدخال ٥ – ٨ فرينش.

الأبهر البطيني/الشرايين الحوضية
الشريان الحرقفي الرئيسي AIC والشريان الحرقفي الظاهر AIE
من الواجب معالجة الانسدادات تحت تفرع الشريان الكلوي وكذلك الشرايين الحوضية في جميع مراحل البدء الشرياني المحيطي حيث أنها هامة كوسيلة لتحسين انسياب الدم. وحسب إجماع TASC-2 فإن الإجراءات داخل الأوعية المحيطية مفضلة إذا كانت الإصابة قصيرة أو وحيدة الإصابة (شكل ١). هناك توصية بزرع شبكات إضافية في الشرايين الحوضية حيث يمكن مشاهدة تكلسات كثيفة في هذه الأذيات. لقد حصلنا في مركزنا على إعادة توعية على الأقل في ٩٥٪ من الحالات مع نسبة استمرار الشرايين مفتوحة في ٨١٪ لمدة خمس سنوات من المتابعة.

الشريان الفخدي الظاهر (AFS) الشريان الرضفي Popliteal
إن المعالجة التداخلية مطلوبة بشكل بدئي للإنسدادات قصيرة المسافة والانسدادات التي لاتصيب التفرعات الفخدية أو تفرعات الساق السفلية بالإضافة إلى التوسيع بالبالون التقليدي فإن هناك طرق جديدة مقل قطع التصلب العصيدي المباشر باستعمال قثاطر Silverhawk and Turbohawk وكذلك استعمال جميع الأجهزة المطلية إذا كانت مستطبة. لقد وسعت هذه التقنيات استطبابات وإمكانيات المعالجة عبر الأوعية للأوعية الفخدية

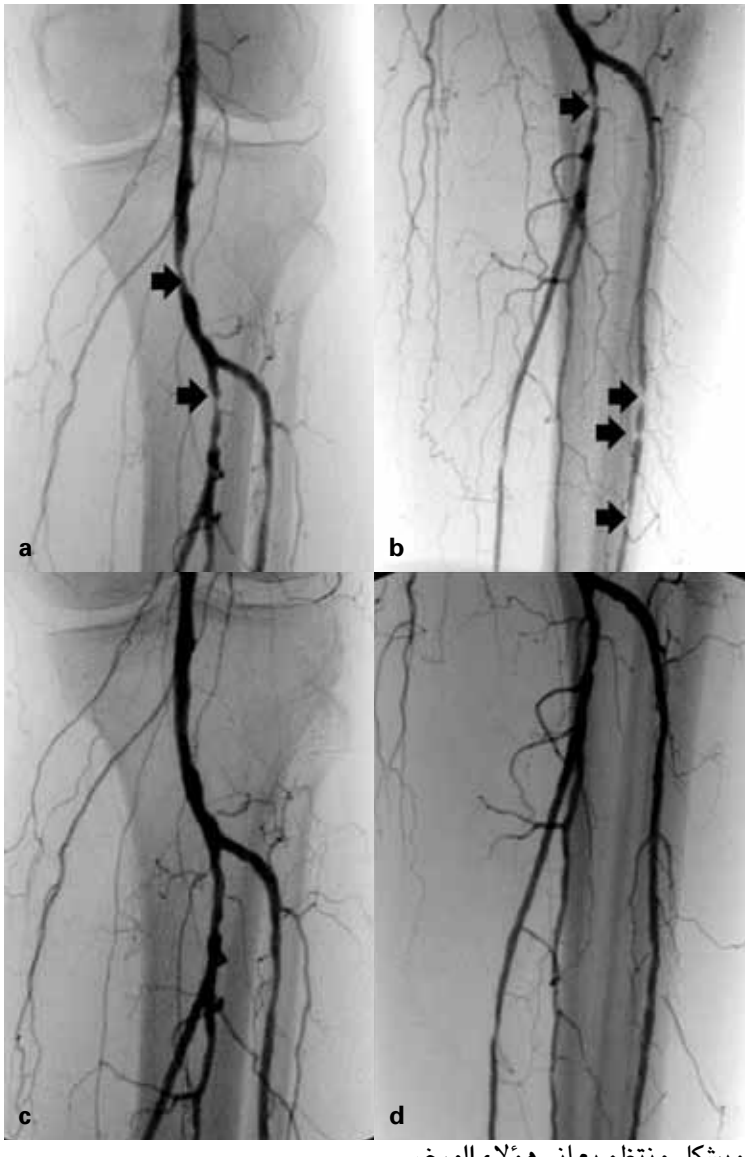


Fig. 2: 71 y. old patient with multiple haemodynamic relevant stenoses of the lower popliteal artery (2a; arrow) and the proximal lower leg arteries (2b; arrows). Satisfying result after PTA (2c,d), no stent implantation necessary

الشكل ٢: مريض عمره ٧١ سنة لديه تضيقات متعددة هامة من الناحية الهيموديناميكية للشريان الرضفي السفلي popliteal (أسهم، ٢a) والقسم القريب من شرايين الساق (أسهم، ٢b) نتائج ناجحة بعد التوسيع (٢c,d) ولم يكن من الضروري زرع شبكة.

new techniques have enlarged the indications and possibilities of endovascular treatment of the femoro-popliteal vasculature tremendously, preserving such important therapeutic options like bypass surgery for the patient. Stenting is recommended for residual stenoses >50% and dissections compromising the blood flow. Recently developed longer and more flexible stent systems now offer the possibility to treat longer or more complex lesions like TASC C and D lesions or even chronic total occlusions (CTO). Again, this type of procedure should be applied only in well selected cases and following interdisciplinary consultation. In particular this is an alternative therapeutic strategy if surgical treatment is not an option due to comorbidities. Regarding this new approach, data evaluation is still in progress.

Lower Leg Arteries

Patients with infrapopliteal lesions are different from patients with iliac or femoro-popliteal obstructions in many respects. First, they normally are in a later stage of the disease, typically with critical limb ischemia and pain at rest or even with ulceration. More than 40% of these patients are diabetics, with this number still increasing. They regularly suffer from several complex lesions of all three crural vessels, mostly with long and calcified occlusions of the tibial arteries and only a patent but insufficient peroneal artery (Fig. 2). Moreover, this group of patients is especially challenging due to several comorbidities, such as renal insufficiency, coronary heart disease, or polyneuropathy and mediasclerosis. Unlike the iliac and femoro-popliteal vessels, the main goal of endovascular treatment in this vessel region is not long term patency of the treated segment but limb salvage and avoidance of major amputation. Newly developed

الرضفية femoro-popliteal بشكل كبير والحفاظ على هذه الوسائل العلاجية يُبعد المرضى عن جراحة المجازات للمرضى.

يُوصى بزرع الشبكات في حال بقاء تضيق أكثر من ٥٠٪ أو وجود تسلخ مؤثر على انسياب الدم. لقد تم تطوير أنظمة من الشبكات أطور وأكثر مرونة وبالتالي تقدم إمكانية معالجة للإصابات الطويلة أو الأكثر تعقيداً مثل TASC C و TASC D وحتى الإصابات السادة بشكل كامل ومزمنة (CTO). ومرة أخرى فإن هذا النمط من الطرق العلاجية يجب تطبيقها في حالات منتقاة بشكل جيد وبعد إستشارة متعددة الفرق. وبشكل خاص كوسيلة علاجية بديلة إذا كانت المعالجة الجراحية ليست خيار بسبب الأمراض المرافقة. وبخصوص هذه الطريقة فإن تقيم المعلومات مايزال مستمراً.

شرايين الساق السفلية

يختلف المرضى المصابين بأذيات تحت الرضفة عن المرضى ذوو الإنسدادات الحرقفية أو الفخذية في عدة نقاط.

أولاً: يتظاهر هؤلاء المرضى في مراحل متأخرة من المرض وبشكل نموذجي نقص تروية الطرف الهام والألم أثناء الراحة أو التقرحات. أكثر من ٤٠٪ من هؤلاء المرضى هم سكريين وهذا الرقم بإزدياد وبشكل منتظم يعاني هؤلاء المرضى من إصابات معقدة لثلاث أوعية رئيسية، أكثرها إصابات طويلة ومتكلسة وإنسدادية للشرايين الظنبوبية tibial فقط يكون الشريان peroneal مفتوح ولكن غير كافية (شكل ٢). والأكثر من ذلك فإن هذه المجموعة من المرضى تشكل تحدي بسبب وجود أمراض مرافقة، مثل القصور الكلوي، الداء الإكليلي القلبي، إعتلال الأعصاب المتعددو والتصلب المتوسط.

وبشكل لايشابه إصابة الأوعية الحوضية والأوعية الفخذية الرضفية، فإن الهدف الأساسي من

balloon catheters and stent systems for these small vessels have greatly enlarged the armamentarium of interventional radiology. This led to the recommendation of an endovascular first strategy in nearly all kinds of crural vascular obstructions. Conventional balloon angioplasty - if necessary in combination with not self-expanding coronary stent systems - yields a preservation of the extremity in 75%-96% of all cases and a sufficient recanalization in 60%-75% of all cases after 1 year. The recent use of drug-eluting stents improved the rate of extremity preservation to more than 98% of all cases after 1 year.

New Developments

Drug Eluting Stents

Drug eluting stents are coated with cytostatics (e.g. paclitaxel) in order to inhibit neointimal proliferation after angioplasty and to protect the results of revascularization. The cytostatics are adsorbed to polymers. Although well established in the coronary arteries, their use in the peripheral vasculature has not been recommended for a long period of time since several small trials failed to show a benefit of the drug coating in comparison to bare metal stents. This effect was mainly related to negative actions of the polymer coating. Today, both, newly developed polymers as well as polymer free drug eluting stents are available. The use of polymer based Sirolimus eluting stents in the infrapopliteal vasculature shows a persistent sufficient recanalization in 92% of all cases 12 months after intervention (1), and a persistent sufficient recanalization in 95% of all cases 24 months after intervention, respectively (2). In the femoro-popliteal vasculature the recently introduced polymer-free paclitaxel coated stent systems also delivered promising results (Zilver PTX registry, preliminary data). Using these stents in order to treat a wide range of lesion sizes (9,9 cm +/- 8,2 cm) demonstrated some significant advantages in comparison to conventional balloon angioplasty / bare metal stents regarding event-free survival, primary patency and rate of restenosis (after 12 months). 40% of the included patients showed TASC C/D lesions, i.e. lesions primarily treated by vascular surgery so far. About 50% of the patients were diabetics. However, there is one serious drawback so far: Like conventional systems, drug eluting stents are permanent implants with the risk of fracture over the time.

Bioabsorbable drug eluting stents may represent another attractive approach. The development of bioabsorbable stent systems is stimulated by the concept that stent action is only necessary for a short time, and that persistent conventional stent systems require prolonged anticoagulation. Moreover, persistent stent systems reduce / modulate future therapeutic options and are at risk of fracture. Presently, different systems are being tested in a preclinical setting and no clinical data are available so far.

Drug Eluting Balloons

Drug eluting balloons (DEB's; Fig. 3) provide an alternative

المعالجة داخل الأوعية في منطقة هذه الشرايين ليس أن تبقى مفتوحة على المدى البعيد لهذه القطعة إنما الحفاظ على الطرف ويتجنب البتر. وإن تطوير أنظمة البوالين والقثاطر الحديثة لهذه الأوعية الصغيرة قد وسعت بشكل كبير لإجراء التداخلات الشعاعية وقادت هذه إلى التوصية إلى استعمال التداخلات عبر الأوعية أولاً تقريباً في كل أنواع الانسدادات الوعائية الهامة.

يحافظ التوسيع بالبالون التقليدي وإذا كان من الضروري استعمال أنظمة الشبكات والتي لاتتمدد لوحدها إلى الحفاظ على الأطراف بنسبة ٧٥ – ٩٦٪ من كل الحالات وإعادة التوعية بشكل كاف بنسبة ٦٠ – ٧٥٪ من كل الحالات بعد عام من المتابعة. وإن استخدام الشبكات المطلية دوائياً حسن من الحفاظ على الأطراف لأكثر من ٩٨٪ من الحالات بعد سنة من المتابعة.

تطويرات حديثة

الشبكات المطلية بمادة دوائية

يتم طلاء الشبكات بمادة موقفة لنمو الخلايا (مثلاً باكليتاكسيل (e.g. paclitaxel) من أجل تثبيط نمو بطانة جديدة بعد توسيع الشاريين وذلك للحفاظ على نتائج إعادة التوعية يتم إمتزاز المادة الموقفة لنمو الخلايا إلى بوليمراز. وبالرغم من أن استعمالها مثبتاً في الشرايين الإكليلية فإن استعمالها في الأوعية المحيطية لم يتم التوصية به منذ فترة طويلة بسبب الدراسات السريرية الصغيرة التي فشلت في إظهار فوائد إضافية للشبكات الدوائية بالنسبة للشبكات المعدنية. يعود هذا التأثير بشكل رئيسي إلى التأثيرات السلبية للغلاف المؤلف من البوليمراز. حالياً فإن كلاً من الشبكات الدوائية ذات البوليمراز الحديثة أو الشبكات الدوائية التي لاتحتوي بوليمراز. أدى استعمال الشبكات الدوائية المطلية بالـ سيروليموس Sirolimus في الأوعية تحت الرضفة أظهرت وجود توعية مفتوحة بشكل مستمر في ٩٢٪ من الحالات لمتابعة ١٢ شهر بعد التداخل (١) و ٩٥٪ لمدة ٢٤شهر بعد التداخل (٢). وأعطى استعمال أنظمة الشبكات الدوائية بالـ باكليتاكسيل التي لا تحتوي بوليمراز نتائج واعدة (المعلومات الأولية Zilver PTX registry).

إن استعمال هذه الشبكات لمعالجة طيف واسع من الأذيات (٩,٩ سم + ٨,٢ سم) قد أظهرت بعض الفوائد الواضحة بالمقارنة لاستعمال توسيع الشرايين بالبالون التقليدي/استعمال الشبكات المعدنية وذلك إذا تم اعتبار نسبة الحياة الخالية من الحوادث نسبة فتحة الشرايين الأولية ومعدل عود التضيق (بعد ١٢شهر) ٤٠٪ من المرضى المدروسين كان لديهم أذيات TASC C/D مثلاً الأذيات المعالجة من قبل جراح أوعية. كان حوالي ٥٠٪ من المرضى مصابين بالداء السكري. كان هناك حالة واحدة تم انسحابها من الدراسة وبشكل مشابه للنظام التقليدي فإن الشبكات الدوائية هي طعوم دائمة تحمل خطورة النكس عبر الزمن. وتقدم الشبكات الدوائية القابلة للإمتصاص طريقة أخرى جذابة. تم تطوير هذه الشبكات الممتصة حيوياً محرض بالمفهوم الذي يقول بأن تأثير الشبكة فقد ضروري لفترة قصيرة، وإن استعمال الشبكات الدائمة التقليدية بحاجة لإستعمال مضادات التخثر لمدة

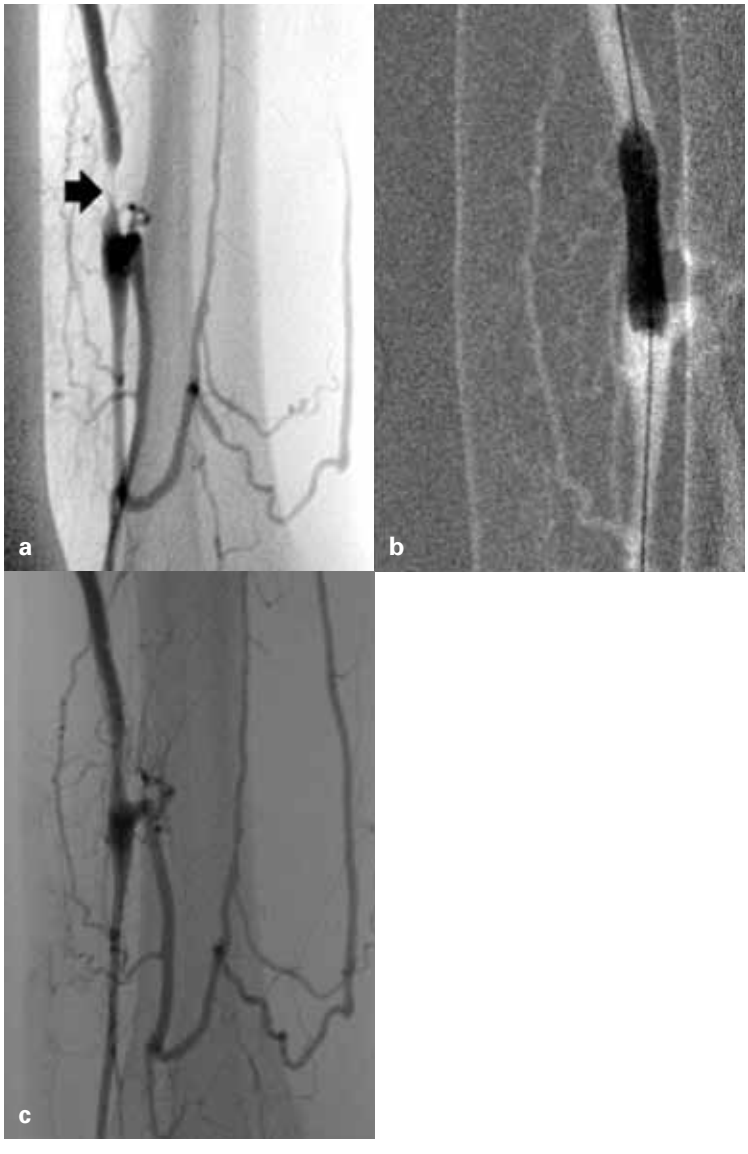


Fig. 3: 20y. old patient with a short-extended high-grade restenosis of a distal origin femoro-tibial bypass (3a; arrow). Long-term dilation with DEB (3b). Sufficient recanalization (3c).

الشكل ٣: مريض عمره ٢٠ سنة لديه عود تضيق قصير للقسم البعيد من منشأ المجازة الفخذية الظنبوبية femoro-tibial (سهم، ٣a). توسيع طويل الأمد بـ DEB (٣b) إعادة توعية كافية (٣c).

way to supply antiproliferative drugs to the vessel wall. In animal experiments this concept could be confirmed and it has been shown that drugs applied in this way did not only permeate into the vessel wall but were also detectable there for at least 28 days. The drug is dissolved from the balloon during PTA. DEB's have – in comparison to Drug eluting stents – the advantage of a temporary device, i.e. long term complications like fractures / dislocations can be avoided. Also, potentially important side branches / collateral vessels are saved. Furthermore, in the case of restenosis, the procedure can be easily repeated. First data addressing interventions in the femoro-popliteal vasculature (THUNDER trial; 2 years observation period) show a significant reduction of the rate of reinterventions in patients treated with DEB's in comparison to patients treated with conventional balloons. However, the use of DEB's is limited in cases of long distance lesions / severe calcifications so far.

Nevertheless, no one would doubt that drug eluting devices already are an important part of our endovascular arsenal and will play an important role in the near future since they have the potential to substantially improve the results of different kinds of endovascular procedures.

Directional Atherectomy

Atherectomy enables to remove obstructive arteriosclerotic plaques by means of mechanical excision (Fig. 4). For this purpose, we use specialized catheters armed with small rotating cutters that can be selectively cored or exposed (Silverhawk and Turbohawk catheters). The debulking is performed "step by step", i.e. generally repeated passages are needed in order to

طويلة والأكثر من ذلك إن نظام الشبكات الدائم يؤدي إلى انقاص والتواسط الخيارات العالاجية المستقبلية وهم تحت خطورة حدوث النكس. تم اختبار عدد من الأنظمة المختلفة حالياً في الطور ماقبل السريري ولم تتوافر إلى الآن أي معلومات سريرية.

البوالين المطلية بمادة دوائية

تقدم البوالين المطلية بمادة دوائية DEB's (شكل ٣) بديلاً لتحرير الدواء المضاد لنمو بطانة الأوعية. تم تأكيد ذلك في التجارب على الحيوانات والتي أظهرت ليس فقط أن هذه الأدوية تخترق إلى جدار الوعاء فحسب بل استمر وجودها على الأقل لمدة ٢٨ يوم. يتم تحرر الدواء من البالون أثناء توسيع الشريان ويمتلك البالون المطلي بمادة دوائية فائدة كونه جهاز مؤقت بالمقارنة مع الشبكات المطلية بالمادة الدوائية. وبالتالي يمكن تجنب الاختلاطات طويلة الأمد مثل النكس أو تغير موضعها. وكذلك الحفاظ على الفروع الجانبية والأوعية التفاغرات، والأكثر من ذلك حدوث عود التضيق يمكن بسهولة إعادة الإجراء. إن المعلومات الأولية القادمة من دراسة THUNDER trial فترة ملاحظة لمدة عامين والتي ناقشت التداخلات في الأوعية الفخذية الرضفية femoro-popliteal أظهرت إنخفاض ملحوظ في معدل إعادة التداخل لدى المرضى المعالجين بالبوالين المطلية بمادة دوائية بالمقارنة مع المرضى المعالجين بالبوالين التقليدية. مع ذلك فإن استعمال هذه البوالين المطلية بمادة دوائية محدودة في حالات التضيقات الطويلة أو التضيقات المتكلسة بشدة مع ذلك فإنه لايوجد أحد يشك بأن الأجهزة المطلية بمادة دوائية تشكل حالياً جزءاً هاماً من التجهيزات التي تستعمل داخل الأوعية وسوف تلعب دوراً هاماً في المستقبل القريب حيث تمتلك هذه الأجهزة

Fig. 4: 63 y. old patient with short-extended calcified stenosis of the popliteal artery (P2 segment; arrow in 4a). Satisfying result after repetitive endovascular atherectomy using a atherectomy catheter.

الشكل ٤: مريض عمره ٦٣ سنة لديه تضيق قصير متكلس للشريان الرضفي popliteal (قسم P٢، السهم في ٤a). كانت النتائج جيدة بعد إعادة استئصال البطانة عبر الشريان باستخدام القثطرة الخاصة بإزالة التصلب العصيدي.

cover the whole circumference / the full length of the lesions. Due to the avoidance of dilation there is no barotrauma to the vessel wall, reducing the risk of dissection as well as the risk of neointimal proliferation. As yet, there are only single centre experiences (3,4) (TALON (Treating Peripherals with SilverHawk: Outcomes Collection) registry 2006). In these reports, the rate of primary patency ranges from 67% to 82% (after 12 months). Between 60 and 82 patients were included in the studies. Complication rate was < 3.2%. For further evaluation, multi-centre studies including higher numbers of patients are required.

Even now, however, directional atherectomy can be considered an important component of our endovascular arsenal. It plays a role for treatment of classical "No-stent–regions" such as the popliteal artery or the femoral bifurcation since it will reduce the risk for bail-out stenting to a minimum by keeping the option for popliteal bypass anastomosis. In addition, it offers new possibilities for treatment of severely calcified lesions, usually not treatable without additional stent placement. Though, presently it is still an expert tool and only at specialized centres available.

Non-Vascular Interventions

Embolization of aortic lesions

Minimal-invasive embolization of aortic lesions is a brandnew approach in order to reduce morbidity and mortality of selected patients requiring surgical procedures so far. We perform embolization of penetrating aortic ulcers, persistent endoleaks after endovascular aneurysm repair (EVAR; Fig. 5) and false aneurysms that occasionally arise from spine surgery. Thereby, a microcatheter is introduced percutaneously under fluoroscopic control addressing the lesion and an occluding agent is applied for sealing – in combination with coils for further stabilization. At our institution, we use a mixture of ethylene vinyl alcohol copolymers dissolved in dimethyl sulfoxide (embolization) and tantalum powder (visibility). Ethylene vinyl alcohol copolymers show the lowest recanalization rate of all embolic materials known so far. They are safe, easy to use and show a fast precipitation when exposed to aqueous solutions. This enables

القدرة على تحسين نتائج العمليات التداخلية من مختلف الأنماط داخل الأوعية.

قطع البطانة المباشر

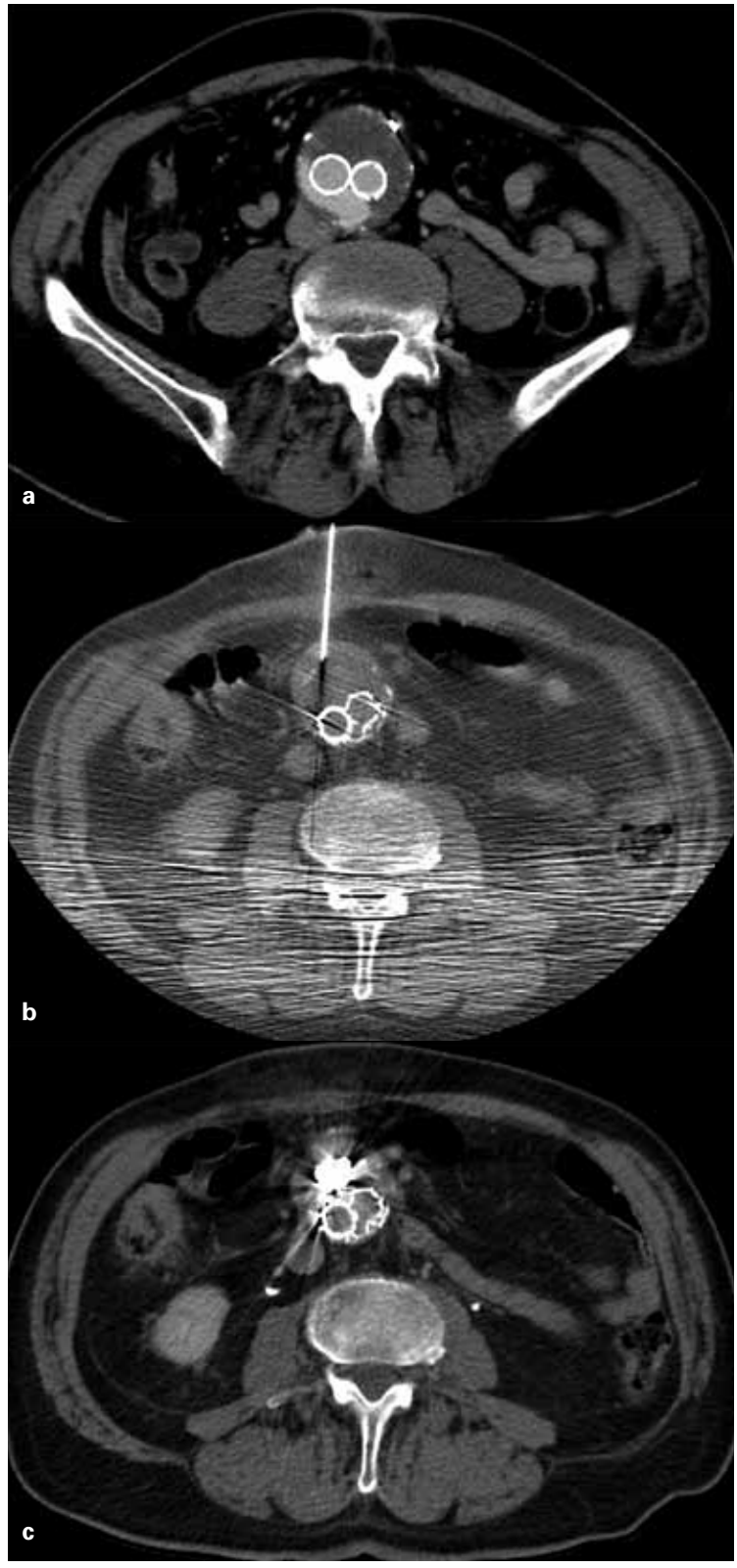
يزيل القطع المباشر للبطانة العصدية السادة بقطع ميكانيكي (شكل ٤). تستخدم لهذا الهدف قثاطر خاصة مجهزة بآلة قاطعة دورانية صغيرة والتي يمكن بشكل انتقائي تتمركز أو تتسع. يتم إزالة الحجم خطوة خطوة مثلاً يمكن تكرار مرور هذه الآلة عدة مرات من أجل تغطية كافة أنحاء المحيط/ كامل طول الأذية. ونظراً لعدم إجراء التوسيع فإنه لايوجد هناك أذية ضاغطة على جدار الوعاء وبالتالي إنقاص خطورة التسلخ وكذلك خطورة فرط نمو البطانة.
لايوجد حالياً سوى مركز واحد لديه الخبرة (٣، ٤). هناك دراسة TALON والتي تشمل نتائج دراسة المعالجة المحيطية registry ٢٠٠٦ . وفي هذه التقارير كان معدل بقاء الأوعية مفتوحة ٦٧٪ – ٨٢٪ بعد ١٢ شهر. ومابين ٦٠ – ٨٢ من المرضى تم إدخالهم في هذه الدراسة. معدل الاختلاطات كان أقل من ٣,٢٪ وللتقييم الأفضل فإنه يتطلب الدراسات متعددة المراكز والتي تتضمن عدد كبير من المرضى.
حتى الآن فإن استئصال بطانة الشريان المباشرة يمكن أن تعتبر عنصراً هاماً من تجهيزاتنا المستعملة داخل الأوعية وتلعب دوراً هاماً لمعالجة الإصابات التقليدية والتي لايمكن استعمال الشبكة قبل إصابة الشريان الرضفي popliteal أو تقرع الشريان الفخذي. ويمكن بالتالي إنقاص خطورة انسحاب الشبكة إلى أقل نسبة بالحفاظ على خيار إجراء المفاغرة الجراحية الرضغية popliteal.
بالإضافة تقدم خيار علاجي للأذيات المتكلسة بشدة والتي عادة لايمكن معالجتها بدون زرع شبكة إضافية ومع ذلك فإن هذه الطريقة لم تزل تجرى بيد خبيرة في مراكز متخصصة متوفرة.

التداخلات الغير وعائية

تصميم الأذيات الأبهرية

إن تصميم الأذيات الأبهرية بالطريقة قليلة الخطورة هي طريقة حديثة جداً الهدف منها إنقاص خطورة والوفيات في مجموعة مختارة من المرضى والتي تطلب إجراءات جراحية. يتم إجراء التصميم للتقرحات الأبهرية المثقوبة استمرار التسرب بعد

Fig. 5: Type 2 endoleak after EVAR of the infrarenal aorta (5a; arrow); CT-guided puncture of the aneurysm sac (5b); embolization with onyx, additional application of coils (5c).



الشكل ٥: النمط الثاني من التسرب داخل البطانة بعد EVAR للأبهر تحت الكلية (سهم، ٥a)، خزع جيب أم الدم الموجه بالتصوير الطبقي (٥b). التصميم بمادة الاونيكس بالإضافة إلى تطبيق الكويل (٥c).

an immediate imaging-based control of success. Important drawbacks (in rare cases) comprise anaphylactoid symptoms, respiratory disturbances up to ARDS, angionecrosis, catheter displacement and severe pain syndrome. In order to avoid severe complications, a careful preinterventional exploration of the patients and their continuous monitoring during the procedure are indispensible. The risk of angionecrosis, catheter displacement and severe pain syndrome can be minimized by slow injection of the embolization material.

Regarding the results, data evaluation is still in progress. Though we can only provide our own experience, we guess that minimal-invasive embolization of aortic lesions is an attractive approach that should be further evaluated in the future.

Radiofrequency Ablation (RFA) of Malignant Intrahepatic Lesions

RFA is an interventional procedure suited for physical destruction of tumour masses up to a diameter of 5 cm. RFA is the most common applied thermic procedure. This fact is due to its comparably high efficacy, easy performance and low complication rate (less than 2%(5). It can be adminis-

إصلاح أم الدم عن طريق الأوعية EVAR (شكل ٥) وكذلك أمهات الدم الكاذبة والتي تنتج أحياناً عن جراحة العمود الفقري.

وهنا يتم إدخال قثطرة دقيقة عبر الجلد تحت مراقبة الأشعة التنظيرية للوصول إلى الأذية وتطبيق المادة السادة لإغلاقها. ويمكن الحصول على استقرار أكثر بتطبيق الكويل coils. يتم في مركزنا استعمال مزيج من ايتيل فينيل كحول الـ كوبل ميراز محلول بمادة داي ميتل سلفوكساید dimethyl sulfoxide (الصمة) وبودرة تانتاليوم tantalum powder (مادة مرئية). وتشكل مادة ايتيل فينيل الكحول كوبولميراز Ethylene vinyl alcohol copolymers أقل معدل لإعادة التوعية من المواد المصنوعة منها الصمات المعروفة إلى الآن.

إنها آمنة سهلة الاستعمال وتأخذ شكل الإصابة بسرعة عند تعرضها للمحاليل السائلة. تمكن هذه من التصوير المباشر والتحكم بنجاح الإجراء. ومن السلبيات في حالات نادرة هو حدوث الأعراض التآفية. حدوث الاضطرابات التنفسية حتى حدوث ARDS، تخثر الأوعية انزياح القثطرة وتناذر الألم الشديد. ومن أجل تجنب الاختلاطات الشديدة يمكن استقصاء المريض بدقة قبل التداخل ويجب إجراء المراقبة بشكل مستمر خلال الإجراء.

tered to hepatic (primary and metastatic), renal, pulmonary and bone tumours. Thereby, high-frequency alternating current (450-750 kHz) is applied under fluoroscopic control over a probe introduced into the tissue to be treated (Fig. 6). The current stimulates ionic movements with consecutive tissue heating, inducing coagulation necrosis. For real time control, different imaging modalities can be employed: Ultrasound (US), Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI). At our institute, we prefer the CT-guided control since images can be easily and fast acquired. The rate of artefacts is reduced in comparison to US or MRI. RFA of intrahepatic malignancies can be applied percutaneously as well as intraoperatively. So far, there is no obvious advantage of intraoperative RFA regarding overall survival (6).

In most cases, the percutaneous procedure can be performed with analgosedation and local anaesthesia without the need of general anaesthesia. The most important prerequisite is sufficient haemostasis. The number of treated intrahepatic lesions should not be greater than 5. The duration of the procedure depends on tumour size, as does the rate of recurrence (7,8). In addition to the tumour, a 1 cm safety margin of adjacent healthy tissue should be ablated. During the withdrawal of the probe at the end of the treatment, ablation should be maintained in order to avoid tumour cell dissemination and to reduce the risk of bleeding into the access route of the probe. The efficacy of RFA can be further improved by combination with previous embolization of feeder vessels since the thermic convection is reduced.

Minor complications without the need for treatment comprise pleural effusions, small subcapsular haematomas and temporarily elevated temperature (9). More severe complications – requiring therapeutic intervention – include infection / sepsis, allergic reactions, large fluid collections that should be drained, and penetrations of the stomach / bowel (only described if US was used for monitoring the procedure (10).

RFA of malignant intrahepatic lesions yields excellent results if the prerequisites are respected. Especially the ablations' results of solitary hepatic metastases of colorectal cancer are comparable with those of surgical resection (mean survival time: 37 months (RFA) compared to 41 months (surgery))(11). RFA is minimal-invasive, repeatable and cost-effective (reduced retention time of patients at hospital).

Percutaneous Vertebroplasty (PV)

PV is a minimal-invasive procedure developed for the stabilization of aetiologically different symptomatic vertebral fractures (e.g. osteoporosis, various malignancies (metastases, myeloma, lymphoma)) as well as for the management of drug-resistant pain syndrome as a result of vertebral fracture in order to avoid especially neurologic complications and to improve the patients' quality of life. PV can be performed

يمكن إنقاص خطورة إحداث النخر الوعائي وانزياح القثطرة من مكانها وتناذر الألم الشديد يحقن المادة المشكلة للصمة لبطء. وبخصوص النتائج فإن تقييم المعلومات مايزال مستمراً، وبالتالي نستطيع فقط إعطاء خبراتنا الذاتية. نتوقع استعمال التصميم بالطريقة القليلة الخطورة للأذيات الأبهرية هي طريقة جذابة ويجب تقييمها أكثر في المستقبل.

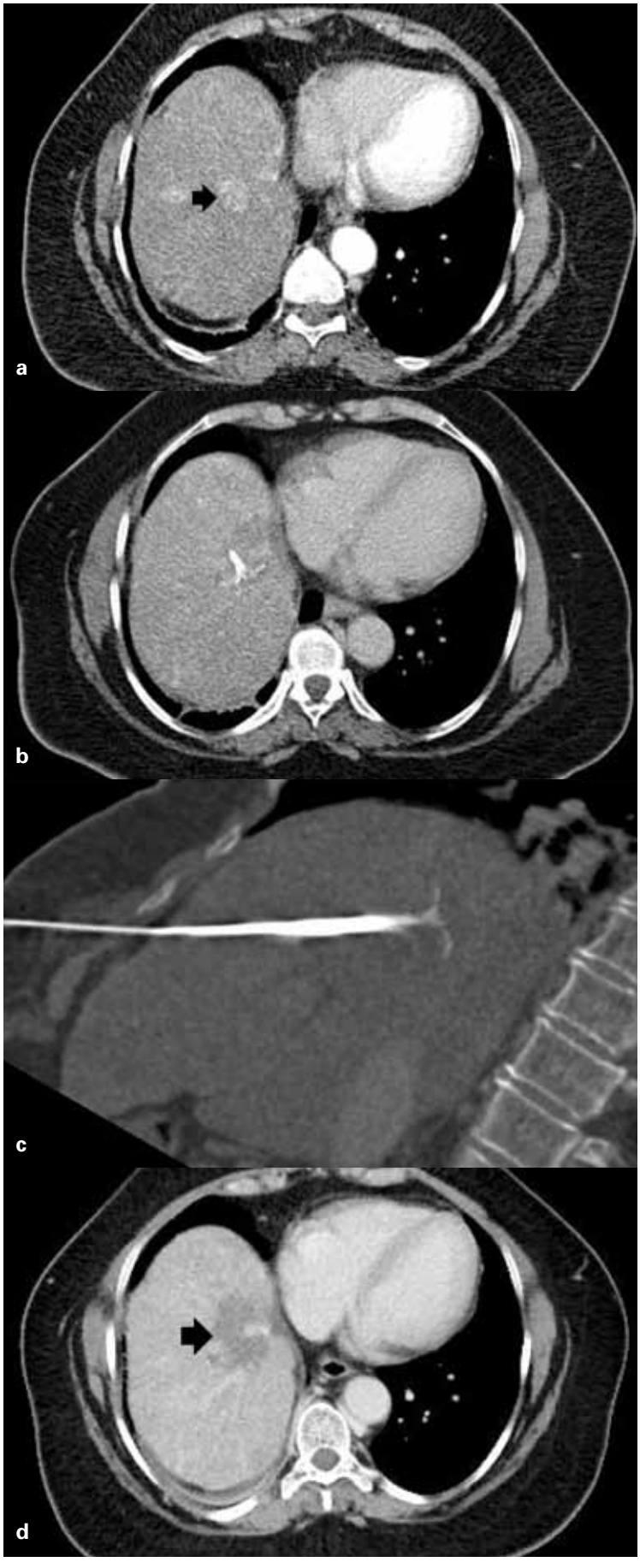
معالجة الأذيات داخل الكبد الجنبية عن طريق البتر بالأمواج الترددية RFA

تناسب طريقة البتر بالأمواج الترددية التخريب الفيزيائي للكتل الورمية حتى قطر ٥سم. وطريقة RFA هي الطريقة الحرارية الأكثر شيوعاً. وهذه الحقيقة تعود إلى الفعالية العالية، وسهولة الإجراء ومعدل منخفض للإختلاطات (أقل من (٥) ٢٪). يمكن تطبيقها على الكبد (الأورام البدئية والانتقالية)، الأورام الرئوية والعظمية لذلك يتم تطبيق التيار المتناوب العالي التواتر (٤٥٠ – ٧٥٠ كيلوهرتز) تحت التحكم بالتنظير الشعاعي من خلال مجس يصل إلى المنطقة النسيجية المراد معالجتها (شكل ٦). يقوم التيار بتحريض حركة الشوارد ومايتبعه من ارتفاع درجة حرارة محرضة التنخر الخثري. وللتحكم بالوقت الحقيقي فلقد تم استعمال موديلات مختلفة للأشعة، الأمواج الصوتية، الطبقي المحوري، الرنين المغناطيسي MRI. وفي مركزنا فإنه تفضل التحكم عن طريق الطبقي المحوري حيث يمكن الحصول على الصور بسرعة وبسهولة. وكذلك فإن معدل التشويش أقل منه من الأمواج الصوتية والمرنان. ويمكن تطبيق المعالجة بالأمواج الترددية RFA للأورام الكبدية إما عن طريق الجلد أو أثناء الجراحة، وإلى الآن من الواضح أنه لايوجد فوائد أكثر باستعمال RFA أثناء الجراحة بالنسبة لمعدل الحياة الكلي (٦). في أغلب حالات المعالجة عبر الجلد فإنها تتم بتهدئة المريض وإعطاء مخدر موضعي بدون الحاجة إلى الجراحة العامة. وأكثر مايتطلبه تحضير المريض هو أن يكون الإرقاء الدموي كافي. يجب أن يكون عدد الأذيات داخل الكبد أقل من ٥ أذيات.

تعتمد مدة الإجراء على حجم الورم وكذلك معدل النكس (٧، ٨) وبالإضافة إلى الورم فإن هناك حافة أمان ١ سم من النسيج السليم يجب أن تعالج. أثناء سحب المجس في ختام المعالجة يجب أن نستمر بتطبيق الأمواج الترددية لكي لايتم نشر الخلايا وإنقاص معدل خطورة النزف إلى مجرى المجس. يمكن تحسين فعالية RFA بمرافقته مع تصميم مسبق للوعاء المغذي للورم حيث تنخفض نسبة convection الحراري.

هناك اختلاطات صغرى لاتحتاج إلى معالجة مثل انصباب الجنب، الأورام الدموية الصغيرة تحت لوح الكتف، وارتفاع درجة الحرارة المؤقت (٩). وتطلب الاختلاطات الأشد التداخل وتضمن الخمج وتجرثم الدم، التفاعلات التحسسية لتجمع السوائل والتي تحتاج إلى تفجير، وكذلك انثقاب المعدة / الأمعاء (لقد تم وصف ذلك في الحالات التي تم استعمال الأمواج الصوتية كوسيلة مراقبة)(١٠). لقد أعطت المعالجة بالأمواج الترددية RFA للأذيات الكبدية

Fig. 6: Hypervascularized hepatocellular carcinoma in segment 8 (6a; arrow). Percutaneous RFA (6b,c). Enlarged hypodense area after the intervention (6d; arrow) indicating coagulation necrosis.



الشكل ٦: وجود سرطان الخلية الكبدية المفرط النوعية في الفص الكبدي الثامن (سهم، ٦a). استعمال المعالجة بالأمواج الترددية RFA. وجود منطقة ناقصة الكثافة بعد التداخل (سهم، ٦d) تشير إلى التنخر الخثري.

under local as well as under general anaesthesia. Thereby, a canula is introduced under fluoroscopic control (usually CT, because of the fast image acquisition and the excellent visibility of the applied bone cement) into the median portion of the anterior third of the affected vertebral body. The access depends on the anatomical region. Whereas the posterior access (primary over the pedicles, alternatively extrapedicular posterolateral approach) is established for the thoracic and lumbar spine, vertebroplasties of the cervical spine require a ventral access in order to protect the vertebral arteries. After image-controlled correct positioning of the canula, the image-guided injection of bone cement is performed. Intravertebral cement deposition is considered to be sufficient if the anterior two thirds of the vertebral body are filled with cement and if the cement is distributed homogenously to both of its sides (Gangi et al. CIRSE quality improvement guidelines). Stabilization is achieved if partial replacement of the bone destruction and shoring of the remaining trabecula could be accomplished (Fig. 7). Pain reduction is caused by physical neurotoxicity of the cement. In cases of neoplastic destruction, the rate of recurrence is reduced

الخبيثة نتائج ممتازة إذا تم تحقيق متطلبات ماقبل الإجراء.
خاصة لمعالجة الانتقالات الكبدية المفردة لسرطان الكولون والمستقيم ونتائجها جيدة بالنسبة للقطع الجراحي (معدل الحياة: ٣٧ شهر لمجموعة المعالجة بـ RFA و ٤١شهر لمجموعة المعالجة الجراحية)(١١).
إن المعالجة بالأمواج الترددية قليلة الغزو قابلة للإعادة وفعالة (إنقاص مدة بقاء المريض في المستشفى).

تصنيع الفقرات عبر الجلد PV

لقد تم تطوير إجراء تصنيع الفقرات عبر الجلد PV لتحقيق استقرار لكسور الفقرات العرضي والناجمة عن أسباب مرضية مختلفة (انتقالات، ورم نقوي، اللمفوما) وكذلك لتدبير تناذر الألم المعند على المعالجة الدوائية، والناجم عن كسور الفقرات وذلك لتجنب الاختلاطات العصبية خاصة ولتحسين نوعية الحياة. يمكن تطبيق PV تحت التخدير الموضعي أو التخدير العام. لذلك فإنه يتم إدخال قنية تحت التحكم الشعاعي (عادة الطبقي المحوري، نظراً لسهولة وسرعة وجودة الصور الشعاعية للطبقات العظمية، إلى القسم الناصف للثلث الأمامي لجسم الفقرة المصابة. ويعتمد المدخل على المنطقة التشريحية. بينما يتم

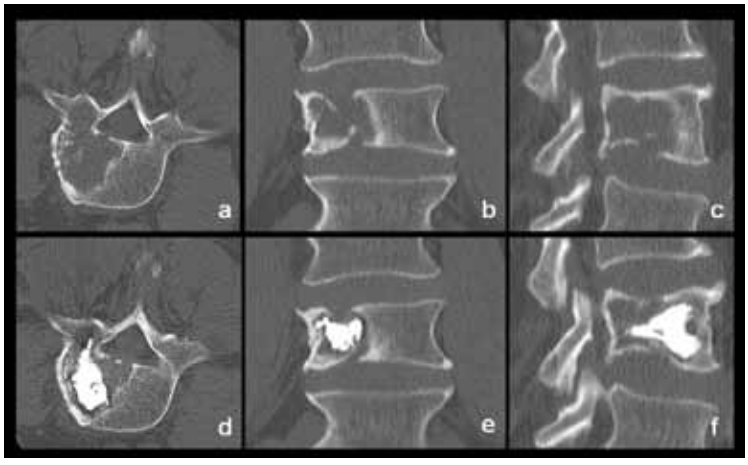


Fig. 7: 62 y. old patient suffering from multiple myeloma with large painful osteolytic formation of the fourth lumbar vertebral body (7a-c). PV was performed applying 3 ml bone cement. The result is depicted in Fig. 7d-f.

الشكل ٧: مريض عمره ٦٢ سنة يعاني من ورم نقوي متعدد مع تشكل انحلال عظمي لجسم الفقرة الظهرية القطنية الرابعة مؤلم. (٧a-c). تم استعمال تصنيع الفقرة عبر الجلد PV بتطبيق ٣مل من السمنت العظمي تظهر النتائج في الشكل ٧d-f.

after applying PV. This phenomenon has been ascribed to the cytotoxic character of the bone cement.

PV is applied with patients suffering from persistent pain syndrome despite optimized therapy with analgesics / patients that have acquired severe side effects (e.g. sedation, confusion) under analgesics (12). PV should not be performed to treat asymptomatic vertebral fractures, patients with osteomyelitis / spondylodiscitis, haemorrhagic diathesis / uncorrected coagulopathy, radicular symptoms or tumoural invasions of the spinal canal. Pain syndromes based on the compression of nerve roots or the spinal cord cannot be improved by PV. The procedure should be executed very carefully if there are partial / complete destructions of the posterior edges of the respective vertebral bodies or in patients with previous severe allergic reactions. The "one-time treatment" of more than 3 vertebral bodies should be avoided (12).

Complications comprise cement leakage into the epidural veins, the spinal canal or the intervertebral foramina, infection and pneumothorax (associated with interventions at the thoracic spine). The risk for leakage is especially elevated if there are partial / complete destructions of the posterior edges. It can be reduced by increasing the viscosity of the cement. The usefulness of preinterventional contrast-enhanced CT of the epidural veins is discussed controversially since there may be difficulties to differentiate between bone cement and residual contrast medium (12).

The most important endpoint in evaluating the therapeutic success of PV is pain reduction. This can be achieved in a sufficient manner in 90% of all cases. PV should also aim at preventing collapse of the vertebral body by more than 33%. If a major collapse of the respective vertebral body is present, kyphoplasty instead of PV should be considered. Kyphoplasty combines PV with preceding balloon dilation in order to re-establish the affected vertebral body height.

Selective Interventional Radiotherapy (SIRT)

SIRT is a relatively new method for the treatment of advanced primary and secondary liver tumors not or no longer respond-

استعمال المدخل الأمامي لإصابة الفقرات الصدرية والقطنية (بشكل أساسي فوق pedicles وبشكل بديل طريقة فوق extrapedicular posterolateral approach الخلفية الوحشية، بينما يتم استعمال المدخل البطيني لتصنيع فقرات العمود الرقبي للحصول على حماية للشرايين البطينية بعد وضع القنية في الموقع الصحيح بالتحكم بواسطة الأشعة يتم تطبيق حقن السمنت عبر القنية وتحت التنظير الشعاعي. ويعتبر وضع السمنت داخل الفقرات وسيلة فعالة إذا تم ملأ الثلثين الأماميين من جسم الفقرة وإن يكون السمنت متجانساً في كلا الجانبين (غانجي وزملاءه التوصيات CIRSE quality improvement guidelines لتحسين النوعية). يتم الحصول على الثبات إذ تم الاستبدال الجزئي للعظم المتخرب والحصول على shoring للحدية المتبقية (شكل ٧). ينقص الألم بسبب السمية العصبية الفيزيائية للسمنت. في حال تخرب المواد المصنعة الجديدة فإنه يمكن إنقاص معدل النكس بعد تطبيق PV. وهذه الظاهرة مميزة للحالة السمية للخلايا الناجمة عن السمنت العظمي.

يتم تصنيع الفقرات عبر الجلد PV للمرضى الذين يعانون من تناذر الألم المستمر بالرغم من المعالجة المثالية بالمسكنات وكذلك المرضى الذين لديهم تأثيرات جانبية عالية (مثل التهدئة التخليط) الناجمة عن المسكنات (١٢).

تطبيق PV للمرضى المصابين بكسور الفقرات اللاعرضي، المرضى المصابين بالتهاب العظم والنقي، التهاب الفقرات المقسط، الاعتلالات المزمنة/اعتلالات الخُثار الغير مصحح أعراض radicular أو الغزو الورمي إلى الحبل الشوكي. لايمكن تحسين الألم الناجم عن انضغاط جذور الأعصاب أو الناجمة عن الحبل الشوكي باستعمال PV. يجب تطبيق هذا الإجراء بحذر شديد إذا كان هناك تخرب جزئي أو كلي للحواف الخلفية لأجسام الفقرات المصابة وكذلك لدى المرضى الذين لديهم سوابق تحسسية. ويجب تجنب معالجة أكثر من ثلاث فقرات في جلسة واحدة (١٢).

وتتضمن الاختلاطات تسرب السمنت إلى الأوردة فوق الجافية، القناة الشوكية، أو إلى الثقوب مابين الفقرات، الخمج في سرة الصدر (المترافقة مع التداخلات على مستوى النخاع الصدري). وتزداد خطورة تسرب السمنت إذا كان هناك تخرب جزئي أو كامل للحواف الخلفية. ويمكن إنقاص هذه الخطورة بزيادة لزوجة

Fig. 8: Patient with metastasis from colorectal cancer in segment 2 of the liver before (8a; arrow) and 9 months after SIRT (8c). Substantial decrease of FDG uptake in Fig. 8c. Fig. 8b shows an angiogram of the left hepatic artery after catheterization. The gastroduodenal artery was coiled (arrow).

الشكل ٨: لدى المريض انتقالات من سرطان الكولون والمستقيم إلى الفص الثاني من الكبد قبل (السهم، ٨a) وبعد ٩ اشهر من المعالجة بـ SIRT (٨c). لوحظ وجود نقص في قنص FDG في الشكل ٨c. يظهر الشكل ٨b صورة وعائية للشريان الكبدي الأيسر بعد القثطرة. وتم وضع كويل في الشريان المعدي العفجي.

ing to established therapeutic regimens (e.g. systemic / intraarterial chemo- or immunotherapy, surgery, RFA, transarterial chemoembolization (TACE))(13). Small radioactive resin- or glass-based microspheres containing the beta emitter Yttrium-90 are injected slowly (30-60 min) in the hepatic arterial system after selective catheterization of the hepatic artery's main branches inducing a high-dose interstitial radiotherapy and an arterial microembolization in the fields of interest. This method is based on the dual vascular supply of the liver: hepatic tumours have a predominant arterial supply – in contrast to normal hepatic tissue which is mainly supplied by the portal veins. Following intraarterial injection the radioactive microspheres are accumulated in the capillary system of the tumours. Superselective hepatic branch cannulation and embolization of side branches is mandatory in order to prevent for deposition of microspheres in other organs, e.g. the stomach. Yttrium-90 shows an average radiation distance of 2.5 mm. This enables selective destruction of neoplastic tissue whereas the normal liver tissue is not affected (Fig. 8).

Before applying SIRT, extrahepatic metastases have to be excluded with diagnostic

السمنت. ولقد تم مناقشة بتحفظ فائدة استعمال التصوير الطبقي المحوري الظليل للأوردة فوق الجافية قبل التداخل حيث أنه من الصعب التفريق مابين السمنت العظمي والمادة الصباغية المتبقية (١٢).

إن أهم النتائج الدالة على نجاح PV هو إنقاص الألم ويمكن الحصول على ذلك بطريقة كافية في ٩٠٪ من الحالات ويجب أن يهدف PV إلى منع انهدام جسم الفقرة في أكثر من ٣٣٪ من الحالات.وإذا كان هناك انهدام كبير في جسم الفقرة موجوداً فإنه يجب اعتبار تثبيت الفقرة بدلاً من PV. ويتضمن تثبيت الفقرة عملية تصنيع الفقرة PV يسبقه توسيع بالبالون من أجل إرجاع ارتفاع جسم الفقرة.

المعالجة الشعاعية التداخلية الانتقائية (SIRT)

إن طريقة SIRT حديثة نسبياً لمعالجة الأورام الكبدية البدئية والثانوية والتي لم تستجيب أو لم تعد تستجيب لأنظمة المعالجة المؤكسدة (مثل الجهازية/المعالجة عبر الشريان بالمواد الكيمائية أو المعالجة المناعية، الجراحية، المعالجة بالأمواج الترددية RFA التصميم عبر الشرايين بالمواد الكيمائية TACE)(١٣).

يتم استعمال الريسين ذو المادة المشعة القليلة أو المكورات

imaging (PET-CT/MRI, conventional angiography with ^{99m}Tc – macroaggregated albumine). Hepatic / renal function should not be severely impaired.
An obstruction of the portal vein restrains the administration of SIRT since in these cases the arterial perfusion is also essential for the normal hepatic tissue, and the aimed selective enrichment of the microspheres in the tumours is aggravated. The percentage of hepato-pulmonary shunting should not exceed 20%. Reported side effects comprise abdominal pain, nausea, fever and (in rare cases) peptic ulceration, gastrointestinal bleeding, mild pancreatitis, radiation pneumonitis and radiation hepatitis (14).

Fontaine		Rutherford	
Stage	**Symptoms**	**Stage**	**Symptoms**
I	Asymptomatic PAD	0	Asymptomatic PAD
	Chronic intermittent limb ischemia	1	Slight chronic intermittent limb ischemia (Doppler > 50 mmHg)
II	- Stage IIa: Pain-free interval > 200 m	2	Moderate chronic intermittent limb ischemia
	- Stage IIb: Pain-free interval < 200 m	3	Severe chronic intermittent limb ischemia (Doppler < 50 mmHg)
III	Continuous pain syndrome	4	Continuous pain syndrome
IV	Necrosis / Gangrene	5	Distal atrophic lesion with acral necrosis
		6	Ascending lesion (superior to the metatarsal bones)

Table 1: Staging of PAD. Comparison of the established classification systems.

الجدول ١: مراحل PAD بالمقارنة مع أنظمة التصنيف المؤكسد.

First data on limited cohorts of selected patients suggest a benefit of SIRT even in patients not / no longer responding to any established alternative therapies. Van Hazel et al.(15) as well as Sharma et al.(16) could demonstrate a superiority of the combination of SIRT / systemic chemotherapy in patients with metastasized colorectal cancer in comparison to patients receiving systemic chemotherapy alone regarding overall survival and time to progression, respectively. Similar observations were made by Cosimelli et al.(17) and Ricke et al.(18) in patients not / no longer responding to any established alternative therapies. In patients suffering from advanced hepatocellular carcinoma, an increase of the median survival rate after applying SIRT could be observed as well (19), even in very few selected patients with partial / complete obstruction of the portal vein. However, since the evaluation of long-term results is still in progress so far, a terminal evaluation of the method cannot be performed. It has to be emphasized that SIRT is no curative approach but a potential new low-invasive palliative method dedicated to the treatment of patients with advanced therapy-refractory neoplastic disease of the liver.

References
1. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Kagadis GC, Kraniotis P, Diamantopoulos A, Tsolakis J (2007) Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: enduring 1-year angiographic and clinical benefit. J Endovasc Ther 14(2):241-50.
2. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tielemans H, Beregi JP (2006) Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. J Endovasc Ther 13(6):701-10.
3. Keeling WB, Shames ML, Stone PA, Armstrong PA, Johnson BL, Back MR, Bandyk DF (2007) Plaque excision with the Silverhawk catheter: early results in patients with claudication or critical

المجهرية المينية على الزجاج والتي تحتوي على المادة المشعة بيتا لـ Yttrium-90. تحقن هذه المواد ببطء (٣٠ – ٦٠ دقيقة) في النظام الشرياني الكبدي بعد أن يتم قثطرة الشريان الكبدي الرئيسي وفروعه الرئيسية وتقوم بالتحريض بالجرعة العالية على الجرعة الشعاعية الخلالية والتصميم المجهري للشرايين في الحقل المطلوب معالجته. تعتمد هذه الطريقة على النظام المزدوج لتغذية الكبد، حيث الخلايا الورمية الكبدية تتغذى بشكل رئيسي من الشريان الكبدي بينما النسيج الطبيعي يتغذى من وريد الباب بشكل رئيسي.
تتجمع الكريات المجهرية الشعاعية بعد حقنها داخل الشريان في النظام الشعري للأورام.
إن إدخال الأقنية بشكل فائق الانتقائية إلى فروع الشرايين الكبدية وبالتالي تصميم الفروع الجانبية ضروري جداً لمنع توضع الكريات المجهرية في الأعضاء الأخرى مثل المعدة.
تعطى مادة Yttrium-90 معدل قطر تشعع ٢,٥ملم. ويساعد هذا على تخرب إنتقائي لنسيج الأورام بينما لايؤثر على النسيج الكبدي الطبيعي (شكل ٨).
يجب نفي وجود انتقالات خارج كبدية قبل استعمال SIRT وذلك باستخدام التصوير الشعاعي (الطبقي المحوري ، مرنان، تصوير الأوعية التقليدي بمادة سنبوم ^{99m}Tc والمتحدة مع جزيئات الألبومين الكبيرة). يجب أن لاتكون الوظيفة الكلوية والكبدية ضعيفة بشدة. يحدد من استعمال SIRT وجود انسداد وريد الباب لأن التروية الشريانية في هذه الحالات ضرورية للخلايا الكبدية السليمة وعندئذ فإن الوصول الانتقائي بالكريات المجهرية هو إلزامي.
ويجب أن لايزيد معدل المفاغرات الرئوية الكبدية عن ٢٠٪. وتضم الاختلاطات الألم البطنيو الغثيان، الحرارة، وفي حالات نادرة كلاً من التقرح الهضمي، النزف المعدي المعوي، التهاب البنكرياس الخفيف، التهاب الرئة الشعاعي، والتهاب الكبد الشعاعي (١٤).
تقترح المعلومات الأولية لمجموعة محدودة مختارة من المرضى وجود فائدة من استعمال SIRT حتى لدى المرضى الذين لم يعودوا يستجيبون لأي من المعالجات المؤكدة. وأظهر كلاً من فان هازل وزملاءه (١٥) Van Hazel et al. وكذلك شارما وزملاءه (١٦)، وجود فائدة أفضل باستعمال المعالجة المشتركة مابين SIRT مع المعالجة الشعاعية الجهازية من المرضى الذين يستعملون فقط المعالجة

الشعاعية الجهازية لوحدها وذلك بالنسبة لنسبة الحياة الكلية وكذلك الزمن اللازم لتطور المرضى.
ونفس الملاحظات نشرها كلاً من Cosimelli et al (١٧)
Ricke et al (١٨) لدى المرضى الذين لم يستجيبوا أو لم يعد لديهم استجابة لأي من الوسائل العلاجية المؤكدة البديلة.
وتم ملاحظة تحسن معدل الحياة باستعمال SIRT لدى مرضى سرطان الخلايا الكبدية المتقدم (١٩)، حتى في بعض حالات المرضى الذين لديهم انسداد جزئي أو كلي في الوريد البابي. مع ذلك ونظراً لأن تقييم النتائج طويلة الأمد ماتزال تحت الدراسة، فإن التقييم النهائي لايمكن إنجازه لهذه الطريقة. ويجب التأكيد على أن المعالجة SIRT هي طريقة غير شافية ولكن معالجة ملطفة جديدة قليلة الغزو مجهزة لمعالجة المرضى الذين لديهم ورم كبدي متقدم.

TASC II classification for lesions of the femoro-popliteal pathway

Lesion type	Description	Recommended therapy
A	- Circumscribed stenosis < 10 cm - Complete obstruction < 5 cm	Primary endovascular procedure
B	- Multiple haemodynamic relevant stenoses /complete obstructions, each < 5 cm, not involving the P3 segment of the popliteal artery - Severe calcified complete obstruction < 5 cm	Primary endovascular procedure
C	- Multiple stenoses / complete obstructions, total length > 15 cm, with or without extended calcifications - Restenoses / Re-Obstructions requiring therapy after 2 endovascular interventions	Primary operation (if there are no outstanding risk factors)
D	- Chronic complete AFC / AFS obstruction (> 20 cm), in addition alterations of the popliteal artery - Chronic complete obstruction of the popliteal artery / proximal part of the trifurcation	Primary operation

AFC = Common femoral artery; AFS = Superficial femoral artery

Table 2: TASC II classification

الجدول ٢: تصنيف TASC II

limb ischemia. J Vasc Surg 45(1):25-31.
4. Zeller T, Rastan A, Sixt S, Schwarzwälder U, Schwarz T, Frank U, Bürgelin K, Müller C, Rothenpieler U, Flügel PC, Tepe G, Neumann FJ. (2006) Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions. J Am Coll Cardiol 48(8):1573-8.
5. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, Claussen CD (2004) Radiofrequency ablation of liver metastases. Radiologe 44(4):347-57.
6. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ (2003) Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. Ann Surg Oncol 10(1):52-8.
7. De Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A (2000) Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. AJR Am J Roentgenol 175(6):1619-25.
8. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology 221(1):159-66.
9. Helmberger T, Hoffmann RT, Jakobs T, Leibecke T, Lubienski A, Reiser M (2005) Liver tumor ablation. Radiologe 45(1):55-62.
10. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, Servadio G, Rizzatto G, Mueller PR, Del Maschio A, Gazelle GS (1997) Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. Radiology 202(1):195-203.
11. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I (2003) Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. Br J Surg 90(10):1240-3.
12. Rand T, Lomoschitz F, Cejna M, Grohs A, Kettenbach J (2003) Percutaneous radiologically-guided vertebroplasty in the treatment of osteoporotic and tumorous spinal body lesions. Radiologe 43(9):723-8.
13. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, Schmitz A, Lutz J, Koch W, Tatsch K, Lubiensky A, Reiser MF, Helmberger T (2007) Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres. Eur Radiol 17(5):1320-30.
14. Pöpperl G, Helmberger T, Münzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K (2005) Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with non-resectable liver tumors. Cancer Biother Radiopharm 20(2):200-8.
15. Van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, Bower GD, Briggs GM, Rossleigh MA, Taylor DJ, George J (2009) Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. J.Clin.Oncol 27:4089-95.
16. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, Bower G, Shannon JA, Gibbs P, Steward WP (2007) Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. J.Clin. Oncol 20(25):1099-106.
17. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, Mancini R, Sperduti I, Pizzi G, Diodoro MG, Perrone M, Giampalma E, Angelelli B, Fiore F, Lastoria S, Bacchetti S, Gasperini D, Geatti O, Izzo F (2010) Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br.J.Cancer 103:324-31.
18. Ricke, J, Rühl, R., Seidensticker, M, and et al. (2009) Safety and efficacy of 90Y microsphere therapy in patients with extensive liver-dominant colorectal (CRC) metastases failing multiple lines of systemic chemotherapy: a matched-pair analysis. Ann Oncol 20(suppl 6)..WCGIC.
19. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, Courtney A: Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis (2004). J Vasc Interv Radiol 15:335-45.

Dr. M. Hittinger[1] (MD)
Dr. M. Treitl[1] (MD)
Dr. C. Trumm[2] (MD)
Ass.Prof. Dr. T. Jakobs[2] (MD)
Ass.Prof. Dr. U. Linsenmaier[1] (MD)
Prof. Dr. Dr. M. Reiser[1,2] (MD)
Markus.Hittinger@med.uni-muenchen.de

Department of Clinical Radiology, Ludwig-Maximilians-University of Munich
[1]Downtown Campus
[2]Grosshadern Campus

Influence of Dental Implant Surface Modifications on Osseo- and Perio-integration

تأثير تعديلات سطوح السن المزروع على العظم وعلى الاندماج ماحول السن

Keywords: surface modification, cytokines, osseointegration, bone implant contact ratio, periointegration

Abstract

An increasing trend towards implantation in complex cases is beginning to emerge in dental implantology. As a result of advances in surgical techniques, implants today can be inserted with primary stability even where there is an extensive lack of hard and soft tissue. The long-term stability of the implants inserted is, however, influenced considerably by the osseointegration and periointegration process. Faced with this, numerous current research efforts aim at modifying the implant surfaces by ablative and additive procedures in order to optimise the healing processes.

Introduction

The use of endosseous, dental implants is a firmly established procedure today for the masticatory functional rehabilitation of patients following tooth loss [22]. Success rates of more than 95% have been described for observation periods of more than 5 years [4]. A trend towards implantation in complex cases is beginning to emerge because of the increasing average age of the population with a concomitant increase in multi-morbidity in dental implantology. As a result of the concurrently increasing demand for quality of life there is an increased need for aesthetically attractive, implant-supported restorations. The locoregional hard and soft tissue conditions are equally significant for the successful insertion of implants.

A sufficient vertical and transverse amount of bone (vertical: maxilla > 10 mm, mandible = 7 – 10 mm; transverse maxilla and mandible = 4 – 6 mm) is a basic requirement for anchoring an implant so that it has primary stability in the local available bone [9]. Bone structure augmentation concepts, such as sinus floor elevation [28] or augmentation and grafting osteoplasty [33], however, enable implants to be provided where there is an extensive lack of bone. A particularly difficult situation here is the severely atrophic maxilla. With

الملخص

بدأ ازدياد الميل نحو زرع الأسنان في الحالات المعقدة بالظهور في علم الزروع السنية. وكنتيجة للتقدم في التقنيات الجراحية، فإنه يمكن غرس الطعوم بدرجة من ثبات أولي حتى لو كان هناك نقص كبير في الأنسجة الصلبة والرخوة. إن الثبات طويل الأمد للزروع المغروسة مع ذلك تتأثر بشكل ملحوظ للاندماج العظمي وعمليات الاندماج periointegration. ولمواجهة هذا فإنه تم إجراء عدة بحوث عديدة حالياً تهدف إلى تعديل سطوح الزروع بعمليات حقّها أو الإضافة من أجل الوصول إلى عمليات شفاء مثالية.

مقدمة

باستعمال العظم الداخلي فإن الزروع السنية قد تم تأسيس عملياتها بشكل قوي حالياً وذلك لإعادة تأهيل وظيفة المضغ للمرضى بعد فقدان الأسنان(٢٢). كان معدل النجاح أكثر من ٩٥٪ في الفترة التجريبية لخمس سنوات (٤). وبدأ ظهور إمكانية زرع الطعوم السنية في الحالات المعقدة بسبب ازدياد معدل الأعمار مع الازدياد المرافق في تعدد الأمراض في علم الزرع السني. وكنتيجة لازدياد الحاجة لنوعية حياة أفضل ازدادت الحاجة إلى إعادة الحصول على زروع جذابة جمالياً. إن حالة الأنسجة الرخوة والصلبة هي هامة بشكل متساوي من أجل غرس زروع ناجحة.

إن وجود كمية من نسيج عظمي عمودي أو معترض هو متطلب أساسي لربط الزروع وبالتالي الحصول على ثبات بدئي في العظم موضعياً (الفك العمودي العلوي ١٠ملم، الفك السفلي ٧ – ١٠ ملم القسم المعترض الفك والفك السفلي ٤ – ٦ ملم (٩). وهناك اعتبارات تجمع النسيج العظمي مثل ارتفاعقاعدة الجيب (٢٨) أو التجمع والنسيج العظمي المصنع للطعم المراد زرعه (٣٣)، ومع ذلك إمكانية تأمين الزروع عندما يكون هناك نقص كبير في العظم. وبشكل خاص هناك حالة صعبة وهي وجود فك علوي ضامر. وبإجراء التصنيع العظمي بغرس طعوم عظمية من عظم ذاتي وحيد القشر للعرف الحرقفي الأمامي، مع ذلك فإن كمية كافية من العظم

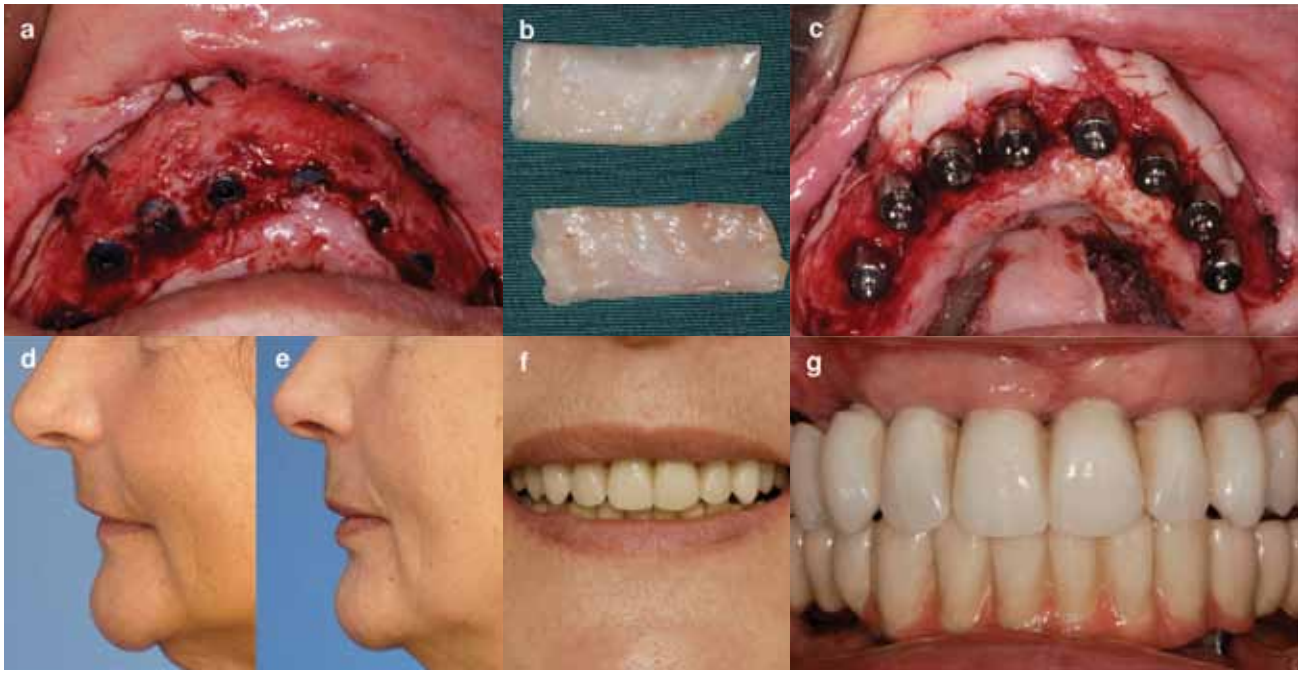


Fig. 1: Management of extensive lack of bone in the maxilla following explantation. To improve the vertical and horizontal amount of bone the patient received a sinus floor elevation as well as onlay grafting of autogenous, avascular bone grafts from the iliac crest bilaterally. Insertion of 8 dental implants (BEGO Semados RI; diameter 3.75 mm, length 15 mm) was performed after a time interval of 14 weeks. Implants were uncovered 6 months after implant insertion using the vestibuloplasty with free gingival grafts from the hard palate (a, b, c). Following prosthodontic rehabilitation using an implant retained zirconia bridge harmonization of the profile from treatment start (d) until end of treatment (e) was achieved. Furthermore, a significant improvement in the en face (f) and intraoral esthetics (g) was achieved.

الشكل ١: تدبير النقص الكبير في عظم الفك العلوي بعد انتزاع السن. ولتحسين كمية العظم العمودي والأفقي فإنه تم إجراء رفع لقاعدة الجيب وكذلك زرع طعم ذاتي حيث تم أخذ نسيج عظمي موعاة ومتناظر من العرف الحرقفي. تم زرع ثمانية طعوم سنية بفاصلة ١٤ أسبوع. تم الكشف عن هذه الطعوم بعد ٦ أشهر زرع الطعم باستعمال طريقة التصنيع الحلزوني بطعوم لثوية حرة مأخوذة من اللهاة الصلبة (a, b, c) وبعد إعادة التأهيل للبدائل السنية باستعمال الطعم المأخوذ من جسر زيكوبيا zirconia bridge بالتوافق مع النموذج منذ بداية المعالجة (d) حتى نهاية المعالجة (e) والأكثر من ذلك كان هناك تحسن ملحوظ في السطح (f) والمنظر الجمالي داخل الفم (g).

augmentation osteoplasty with autologous, monocortical bone transplants of the anterior illac crest, however, a sufficient amount of bone can normally be made to anchor endosseous implants so that they have primary stability (Fig. 1, 2).

As far as soft tissue is concerned, a sufficient amount of keratinised gingiva is an essential determining factor for a successful implant [12]. According to Berglundh and Lindhe's recommendations, this should not be less than a minimum width of 3 mm around the implant [2]. With long-standing edentulism in particular, there is normally only a narrow band of keratinised gingiva persisting the alveolar ridge area. A sufficiently wide "attached gingiva" can be made by the free graft of a mucosa transplant from the hard palate. In this case, the palatal donor site normally heals without any complications [11].

Regardless of surgical management, the surface composition of the implant, however, influences osseointegration and peri-implant soft tissue healing. The following article gives an overview of the impact of modifications to the implant surface on osseointegration and peri-implant soft tissue healing.

يمكن صنعها لربط الطعوم العظمية الداخلية الذاتية وبالتالي الحصول على الثبات البدئي (شكل ١، ٢) وإذا تم الأخذ بعين الاعتبار الأنسجة الرخوة، فإنه من الضروري توفر كمية كافية من اللثة المتفرقة وهي عامل ضروري لتحديد نجاح الزرع (١٢). وحسب توصيات بيرغلندا وليندا Berglundh and Lindhe's، فإنه يجب أن لايقل عرض اللثة عن ٣ملم حول الطعم (٢).

بغض النظر عن التدبير الجراحي فإن تركيب سطح الطعم المزروع مع ذلك يؤثر على الاندماج العظمي وشفاء النسيج الرخو ماحول الطعم. يعطي البحث الحالي نظرة عامة حول تأثير تعديلات سطح الطعم على الاندماج العظمي وشفاء النسيج الرخو ماحول الطعم المزروع.

خصائص السطح

يتحدد خصائص سطح الطعم بشكل كبير بالوضع الطوبرغرافي بالإضافة إلى التركيب الكيميائي (٣١). إن عناصر التوضع الطوبوغرافي في طب الزرع السني موصوف بقيم Sa الخشونة ، ويمكن تقسيم سطوح الطعم حسب البيركتسون وينبربيرغ Albrektsson and Wennerberg إلى أربع مجموعات حسب خشونة الطعم: ١) السطوح الناعمة (S_a < 0.5 µm), ٢) السطوح الخشنة

قليلاً (S_a = 0.5 – 1 µm)، ٣) السطوح الخشنة بشكل متوسط (S_a = 1 – 2 µm)، ٤) السطوح الخشنة (S_a > 2 µm)، (١) وتعديل كل سطح يؤدي إلى تبديل التركيب والتوضع الطبوغرافي (١٣).

الاندماج العظمي

يؤدي زرع الطعوم إلى تحريض تداخلات حيوية معقدة على المستوى الخلوي والنسيجي. يتم شفاء العظم الاسفنجي خلال ثلاث أطوار متراكبة جزئياً: ١) الاتصال العظمي ٢) تشكيل العظم الجديد ٣) إعادة التشكيل (٥).

النقل العظمي

إن الحصول على الخلايا الجذعية المولدة للطعم على سطح الطعم هو أهم طور في شفاء العظم الداخلي (١٥). يقوم سطح الطعم بامتزاز الفيبرونوجين والذي يقوم بدور الوسط لالتصاق الخلايا الخثرية (٣). وبناء على هذا الدور فإنه يتم تفعيل الخلايا الخثرية على سطح الطعم ويتم تحرير العديد من العوامل المختلفة المحرضة على تشكل الطعم. يتم تحول الفيبرونوجين إلى شكل حال إلى فبيرين وكنتيجة لذلك مؤقت شبكة ثلاثية الأبعاد حول العظم. وكنتيجة لذلك يتم تحرير عوامل النمو من الخلايا الخثرية، وتتحول الخلايا الجذعية المولدة للعظم لتتجمع حول سطح الطعم. وتؤدي هذه الهجرة إلى سحب اللحمة الليفية بشكل مؤقت (٢٥).

طور تشكل العظم الجديد

يتميز بالتدرك المستمر لـ اللحمة العظمية والذي يبدأ بالخلايا المولدة للعظم على سطح الطعم ومن ثم يستمر باتجاه المحيط. عندئذ يحدث تمعدن اللحمة كنتيجة لتوضع فوسفات الكالسيوم. وبعد انتهاء الطوربين السابقين يتم شفاء العظم ويتم تشكل الروابط الحيوية بين الطعم والعظام ويكتمل الاندماج العظمي. في الطور التالي هو طور التكييف وهو طور عالي التنظيم للعظم ماحول الطعم ويتم الحصول عليه بعمليات الإمتزاز (٦).

تأثير تعديلات السطح على الاندماج العظمي

لقد تم استقصاء تأثير خشونة السطح على الاندماج العظمي. حيث أثبت أن الخشونة تؤثر على عملية الاتصال العظمي خاصة شكل (شكل ٣). ويزداد تضخم سطح الطعم كلما ازدادت خشونة السطح مما يؤدي إلى ازدياد القدرة على امتزاز الفيبرونوجين ومعدل تفعيل الخلايا الخثرية ويزداد تجمع الفيبرين حول السطوح الخشنة (٢٤). وهناك اتفاق على أن الطعوم ذات السطح الناعم أقل من (S_a < 0.5 µm) والسطوح الخشنة قليلاً (S_a = 0.5 – 1 µm) تظهر اندماج عظمي أسوأ من السطوح الخشنة بشكل متوسط (S_a = 1 – 2 µm) والسطوح الخشنة (S_a > 2 µm). والأكثر من ذلك يكون التوضع العظمي يظهر بشكل أفضل في السطوح متوسطة الخشونة منها في السطوح الخشنة (٣١). ومع ذلك فإنه من أجل خشونة في السطح تقود أيضاً إلى تبدلات في تركيبها الكيميائي، وليس من الواضح فيما إذا كان التأثيرات الملاحظة عائدة إلى تبدلات في خشونة السطح أو إلى التبدلات المرافقة في تركيب السطح أو

Surface Characterization

The characteristics of an implant surface are largely determined by their topography and their chemical composition [31]. The most important surface topographical parameter in dental implantology is that described by the S_a value, roughness. According to Albrektsson and Wennerberg, implant surfaces can be divided into 4 groups according to their roughness: 1) smooth surfaces (S_a < 0.5 µm), 2) slightly rough surfaces (S_a = 0.5 – 1 µm), 3) moderately rough surfaces (S_a = 1 – 2 µm) and 4) rough surfaces (S_a > 2 µm), [1]. Each surface modification changes both the topography and the composition [13].

Osseointegration

The surgical trauma caused by inserting implants triggers complex, biological interactions at cellular and molecular level. The healing of the cancellous bone takes place here in 3 partially overlapping phases: 1) osteoconduction, 2) new bone formation and 3) remodelling [5].

Osteoconduction, the recruiting of osteogenic stem cells for the implant surface is the most important phase of endosseous bone healing [15]. The implant surface adsorbs fibrinogen which acts as an "adapter" for the adhesion of thrombocytes [3]. For their part the thrombocytes are activated on the implant surface and release various osteogenic growth factors. Fibrinogen is cleaved proteolytically into fibrin, which forms a temporary, three dimensional network around the implant. As a result of the activated growth factors secreted by the thrombocytes, osteogenic stem cells move along the fibrin scaffold to the implant surface. This migration causes a retraction of the temporary fibrin matrix [25].

The new bone formation phase that follows this is characterised by the progressive degradation of the organic bone matrix by osteogenic cells starting on the implant surface and continuing towards the periphery. Then the mineralisation of the matrix takes place as a result of calcium phosphate being deposited.

When the first two phases of osseous healing are complete, a firm biological bond between the implant and the bones is formed and osseointegration is complete. In the subsequent remodelling phase a higher organisation of the peri-implant bone is achieved by resorptive processes [6].

Influence of Surface Modifications on Osseointegration

The influence of the roughness of the surface on osseointegration was thoroughly investigated. It was established that the roughness influenced the osteoconduction process in particular (Fig. 3). As the roughness increased, an enlargement of the implant surface occurred with a subsequent increase in the fibrinogen adsorption capacity and activation rate of the thrombocytes. In addition, the fibrin scaffold is more firmly anchored to rough surfaces [24].
There is general agreement that implants with smooth (S_a < 0.5 µm) and slightly rough

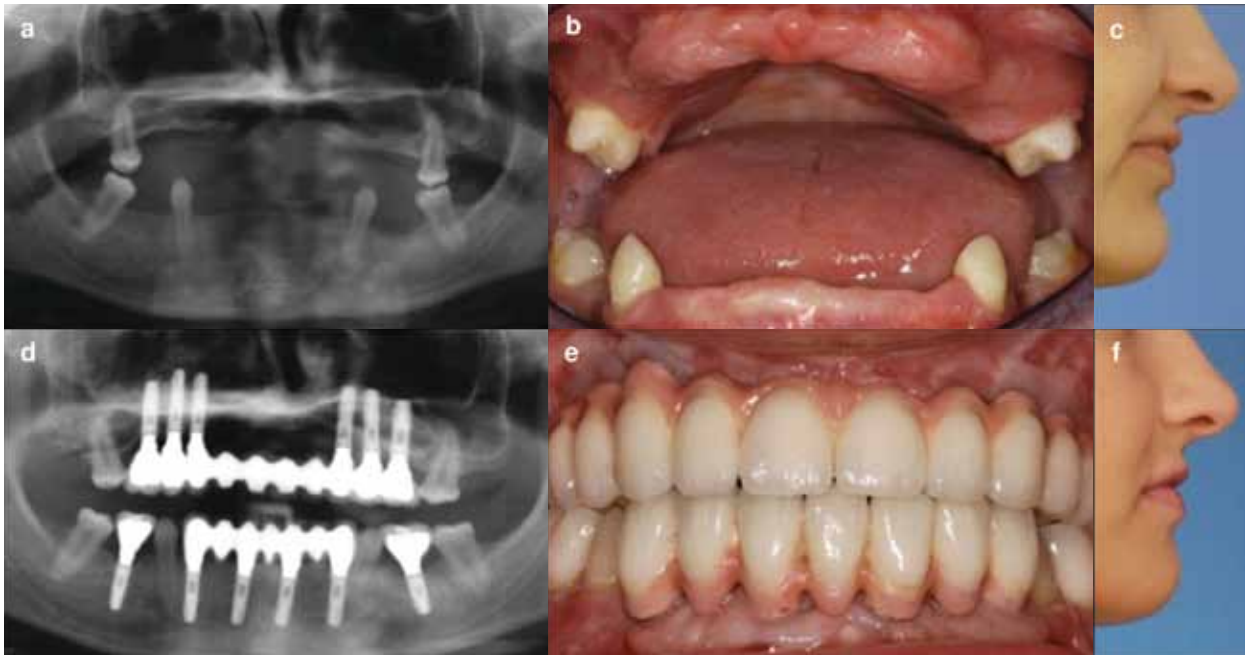


Fig. 2: Management of extensive lack of bone in young patients. Pre-operatively the patient presented with an extensive oligodontia (a) with vertical atrophy of both jaws (b) and concomitant reduction of the height of the lower third of the face (c) as a result, ectodermal dysplasia. After augmentation of the bony bed, inserting endosseous implants and providing implant-supported bridges and single crowns (d, e) harmonisation of the profile (f) and the perioral area (g) was achieved.

الشكل ٢: تدبير الخسارة الكبيرة للعظم لدى مريض شاب حضر المريض قبل الجراحة بفقدان عظمي كبير (a) ضمور عمودي لكلا الفكين (b) أو الضمور المصاحب لارتفاع للثلث السفلي للوجه (c) وكنتيجة لذلك حدوث عسر التصنيع في الأديم الظاهر. بعد تجميع السرير العظمي، غرس الطعم العظمي الذاتي وتقديم الجسور الداعمة للطعم وتاج وحيد (d, e) التوافق مابين البروفايل (f) منطقة ماحول الفم (g).

surfaces (S_a = 0.5 – 1 µm) display worse osseointegration than implants with moderately rough (S_a = 1 – 2 µm) and rough surfaces (S_a > 2 µm). Furthermore, better bone apposition was exhibited on moderately rough surfaces than on rough surfaces [31]. As, however, each roughening of the surface also leads to a change in its chemical composition, it is not clear whether the effects observed are due to a change in the roughness or the concomitant change in composition [13].

Various organic and inorganic coatings were developed in order to optimise the chemical composition of the implant surface. The coating of implants with extracellular matrix peptides (e.g., collagen) was evaluated several times in animal experiments with the aim of improving osteoconduction (Fig. 3). In accordance with a current European Association of Osseointegration (EAO) agreement, no basic improvement in osseointegration is, however, assumed as a result of coating the surface with peptide sequences of the extracellular matrix [13]. Bioactivation by growth factors, such as Bone Morphogenic Protein (BMP)-2, is probably likewise ineffective. As BMP-2 also causes bone loss, such a coating may even reduce osseointegration [13]. Implants with a thin calcium phosphate (CaP) coating were introduced in order to improve bone mineralisation in the new bone

التبدلات المرافقة في تركيب السطح (١٣).
تم تطوير أغلفة عضوية أو غير عضوية مختلفة من أجل الحصول على تراكيب كيمائية مُثلى لسطح الطعم. وتم تقييم هذه الأغلفة مع ببتيدات اللحمة الخارج خلوية (مثلاً الكولاجين) في تجارب على الحيوانات والهدف منها تحسين الاتصال العظمي (شكل٣). وحسب الجمعية الأوروبية الحالية للتواصل العظمي (EAO) فإنه لم يكن هناك تحسن أساسي على التواصل العظمي بناء على نتائج تغطية سطح الطعم مع تأثيرات الببتيدات في اللحمة خارج الخلوية (١٣). وكذلك من المحتمل أن المحرضات الحيوية لعوامل النمو مثل البروتين المشكل للعظم BMP-2 فهي غير فعالة ويؤدي (BMP)-2 إلى فقدان العظم، ومثل هذا التغليف قد يؤدي أيضاً إلى نقص الاندماج العظمي (١٣). تم تطوير الطعوم المغطى بسطح رقيق من فوسفات الكالسيوم من أجل تحسين التمعدن العظمي في طور التشكيل العظمي الجديد (شكل٣)(٨). في تجارب الحيوانات، أظهرت هذه الطعوم تحسن في الاندماج العظمي بالمقارنة مع الشواهد ذات السطوح غير المغلفة. مع ذلك لايوجد حالياً دراسات سريرية تؤدك ذلك (١٣).

شفاء الأنسجة الرخوة ماحول الطعم (ماحول الاندماج)

وكما هو في شفاء العظم فإن شفاء الأنسجة الرخوة ينقسم إلى ثلاثة أطوار متراكبة:

formation phase (Fig. 3) [8]. In animal experiments, such implants show improved osseointegration compared with uncoated controls. However, there are still no confirmatory clinical studies [13].

Peri-Implant Soft Tissue Healing – Periointegration

As for osseous healing, soft tissue healing is also divided into 3 overlapping phases: 1) Inflammatory phase, 2) Proliferative phase and 3) Remodelling phase [26]. In the inflammatory phase the wound is repopulated by macrophages and polymorphonuclear leukocytes. This phagocytic cell debris protects against microbial contamination and secretes growth factors. These stimulate the proliferation of fibroblasts, the formation of a new epithelial cover and the generation of vessels in the area of the wound. The proliferative phase of wound healing gives way to the remodelling phase. In this phase, apoptosis of the majority of the fibroblasts occurs and a fibre-rich, peri-implant scar tissue is formed at the implant emergence profile [27].

Influence of Surface Modifications on Periointegration

While a large number of animal experiment and clinical studies investigate the impact of modifications on osseointegration, up till now there has only been scanty data on the importance of the implant surface for healing and consolidating the mucosa in the implant emergence profile.

In a study using animal experiments, we investigated the impact of the surface roughness of the implant shoulder on peri-implant inflammation parameters with transmucosal healing implants. After a period of 12 weeks, a mild inflammatory reaction was evident histologically in the area of the mucosal emergence profile of the smooth shoulder, however, a severe inflammatory reaction was evident in the emergence area of the moderately rough surface (Fig.4).

Moreover, the effect of a bioactivation of the transmucosal implant area on soft tissue healing was investigated. Faced with the central role of the glycoprotein laminin 5 within the scope of the adhesion process of the oral mucous membrane epithelium to the implant surface, Werner et al. combined a laminin 5 derivative with titanium. In vitro experiments with human oral epithelial cells showed an

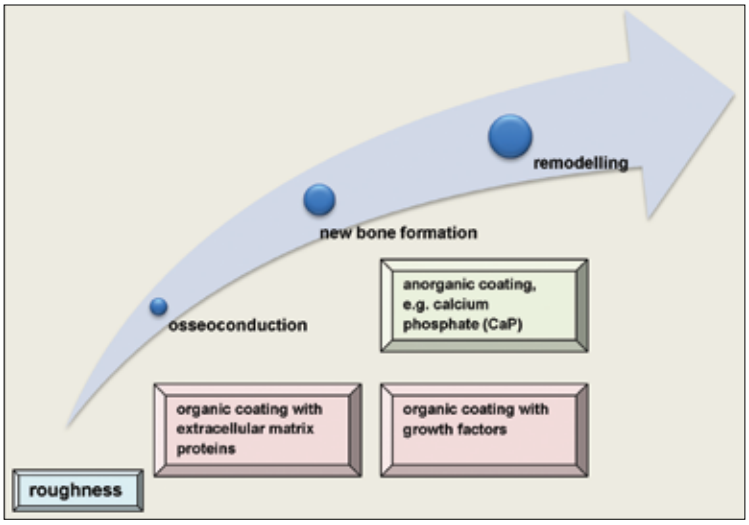


Fig. 3: Summary of the impact of surface topography and composition on the partial stages of osseointegration. Surface roughness and coating with organic factors such as extracellular matrix proteins or BMP-2 affect the osteoconduction processes whereas inorganic coatings help new bone to form.

الشكل ٣: ملخص تأثير طبوغرافية وتركيب سطح الطعم على المراحل الجزئية للاندماج العظمي. خشونة السطح وتغطيته بالعوامل العضوية مثل الروتين خارج الخلوي لـ اللحمة أو تأثير BMP-2 على عمليات الاتصال العظمي بينما تساعد الأغلفة الغير عضوية على تشكيل عظم الجديد.

١) الطور الالتهابي، ٢) طور النمو والانتشار، ٣) طور التكييف (٢٦). في الطور الالتهابي يمتلأ الجرح بالبالعات الكبيرة والكريات البيض ذات النواة متعددة الأشكال تقوم الخلايا البالغة بإزالة الدشيذ وتحمي ضد التلوث الجرثومي وتعزز عوامل النمو. ويؤدي ذلك إلى تحريض تكاثر الاروما ت الليفية، وتشكيل الغطاء الظهاري الجديد وتصنيع الأوعية الجديدة في منطقة الجرح. ويعطي طور النمو والتكاثر في الجرح الشافي الطريق لطور التكييف. حيث يتم في هذا الدور البلعمة من قبل أغلبية الاروما ت الليفية ويتشكل النسيج الغني بالألياف وتشكيل الندبة ماحول الطعم (٢٧).

تأثير تعديلات السطح ماحول الاندماج

بينما كان هناك عدد من الدراسات السريرية والتجريبية تستقصي تأثير تعديلات سطح الطعم على الاندماج العظمي فإن عدد مبعثر من المعلومات حول أهمية سطح الطعم على شفاء وتصلب النسيج المخاطي على مظهر الطعم. لقد استقصينا تأثير خشونة السطح للطعم الكتفي في تجارب على الحيوانات على العناصر الالتهابية ماحول الطعم والشفاء عبر النسيج المخاطي للطعم. بعد مرور ١٢ أسبوع فإن تفاعل التهابي خفيف كان واضحاً نسجياً في المنطقة المخاطبة للعظم الكتفي الناعم، ومع ذلك كان هناك التهاب واضح على السطوح الخشنة بشكل متوسط (شكل ٤)، والأكثر من ذلك فإن التحريض الحيوي للمنطقة المخاطبة ماحول الطعم على شفاء الأنسجة الرخوة تم استقصاءه. وبمواجهة الدور المركزي للغليكوبروتين لامينين ٥ glycoprotein laminin في إطار عملية الالتصاق للغشاء الظهاري للمخاطية الفموية إلى سطح الطعم، فلقد ضم وارنر وزملاءه Werner et al مشتقات لامينين ٥ laminin مع التيتانيوم titanium. أظهرت التجارب في المخبر على خلايا ظهارية فموية بشرية. ازدياد التكاثر في المجموعة متعددة الوظائف بالمقارنة مع مجموعة الشاهد. وتأكدت هذه النتائج من قبل نتائج الدراسة على الكلاب (٣٢). كماهو في التصاق النسيج الظهاري فإن تشكل أوعية جديدة لها أهمية ملحوظة على الشفاء الملائم للنسيج الرخو. ويعتبر عامل النمو للأوعية الظهارية (VEGF)، الغليكوبروتين الرابط للهيبارين هو أهم الوسائط لتصنيع الأوعية في شفاء الجروح (٢٣). ونتيجة لقصر نصف عمرها والبالغ ٩ ساعات في

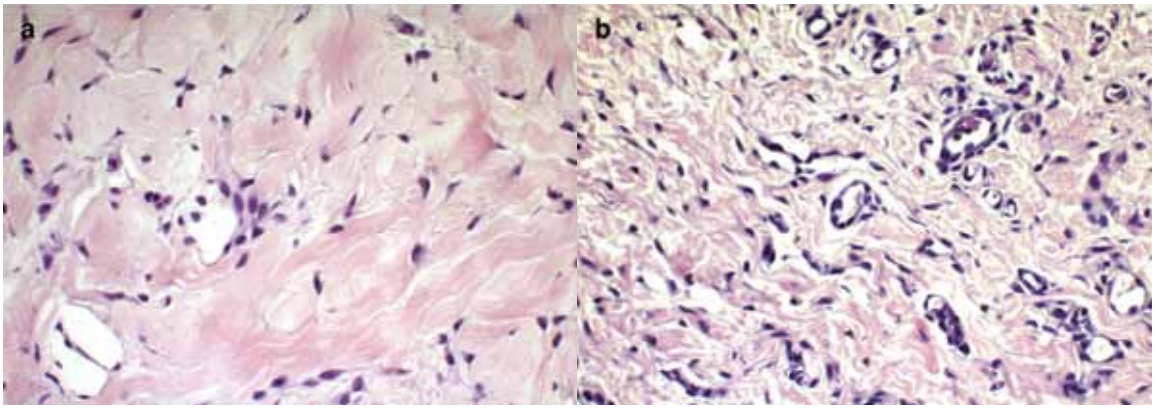


Fig. 4: Histological representation of inflammation reactions in the peri-implant mucosa. 12 months after implantation and transmucosal healing, mild inflammation was evident around emergence profile of the smooth implant shoulder (a), whereas there was a strong indication of inflammation of the peri-implant tissue in the area of the moderately rough shoulder (b). HE stain, original magnification: 400x.

الشكل ٤: المظاهر النسيجية للتفاعلات الالتهابية في الغشاء المخاطي ماحول الطعم. بعد ١٢ شهر من الزرع وشفاء الغشاء المخاطي، الخمج الخفيف ماحول القسم الظاهر لطعم الكتف الناعم (a) بينما هناك مظاهر قوية للالتهاب في النسيج ماحول الطعم في المنطقة لعظم الكتف الخشن (b).

increased proliferation in the functionalised group compared with the control. These results were confirmed by the data in a pilot study on dogs [32]. As well as epithelial adhesion, neovascularisation also has a significant importance for adequate soft tissue healing. The vascular endothelial growth factor (VEGF), a heparin binding glycoprotein, is one of the most important mediators for angiogenesis in wound healing [23]. As a result of its short half life of 9 hours in the tissue, a topical application in protein form is inefficient [29]. A possible system for the delayed release of VEGF is the extracorporeal transfection of autologous fibroblasts and their re-plantation in the area of the wound as part of an invivo tissue engineering approach. For this technique, an improvement in the new vessel formation rate [19] without detectable local or systemic side effects [18] has already been found in the rat model.

Conclusions

Using the available data from animal experiments and clinical studies, currently no "ideal" implant surface in relation to a functionally and aesthetically satisfying, long-term result can be defined. As far as the surface topography is concerned, however, moderately rough surfaces (S_a = 1 – 2 µm) in the area of the bone contact are preferable whereas smooth surfaces (S_a < 0.5 µm) in the area of the emergence profile should be favoured. With regard to the composition, no practical recommendation can be derived from recent literature.

Literature
1. Albrektsson T,Wennerberg A (2004) Oral implant surfaces: Part 1–review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. Int J Prosthodont 17: 536-543.
2. Berglundh T,Lindhe J (1996) Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. J Clin Periodontol 23: 971-973.
3. Broberg M, Eriksson C,Nygren H (2002) GpIIb/IIIa is the main receptor for initial platelet adhesion to glass and titanium surfaces in contact with whole blood. J Lab Clin Med 139: 163-172.
4. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard

الأنسجة، فإن تطبيقه موضعياً على شكل بروتين يعتبر غير كاف (٢٩).

وهناك نظام محتمل لتأخير تحرر VEGF باستخراجه خارج الجسم من الأورمات الليفية المتماثلة وإعادة زرعه في منطقة الجرح كجزء من طريقة تصنيع الأنسجة في الكائن الحي ولقد تحسن معدلات تشكيل أوعية جديدة باستعمال هذه الطريقة (١٩) بدون تأثيرات جانبية موضعية أو جهازية (١٨) في الدراسات على الفئران.

الخاتمة

بناء على المعلومات المتوفرة من الدراسات السريرية التجريبية فإنه لايوجد سطح أمثل للطعم فيما يتعلق بالوظيفة وكذلك بالمظهر الجمالي، ويمكن تحديد النتائج طويلة الأمد. وفيما يتعلق بطوبوغرافية السطح، فإن السطوح متوسطة الخشونة (S_a = 1 – 2 µm) في منطقة التماس مع العظم هي المفضلة بينما تفضل السطوح الملساء في القسم الظاهر من الطعم.

وفيما يتعلق بتركيب الطعم فإنه لايوجد توصيات عملية من خلال الدراسات الأخيرة.

J P, Behneke A, Behneke N, Hirt H P, Belser U C,Lang N P (1997) Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. Clin Oral Implants Res 8: 161-172.
5. Davies J E (2003) Understanding peri-implant endosseous healing. J Dent Educ 67: 932-949.
6. Depprich R, Ommerborn M, Zipprich H, Naujoks C, Handschel J, Wiesmann H P, Kubler N R,Meyer U (2008) Behavior of osteoblastic cells cultured on titanium and structured zirconia surfaces. Head Face Med 4: 29.
7. Donath K,Breuner G (1982) A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. J Oral Pathol 11: 318-326.
8. Esposito M, Murray-Curtis L, Grusovin M G, Coulthard P,Worthington H V (2007) Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. Cochrane Database Syst Rev CD003815.
9. Fenner M, Vairaktaris E, Fischer K, Schlegel K A, Neukam F W,Nkenke E (2009) Influence of residual alveolar bone height on osseointegration of implants in the maxilla: a pilot study. Clin Oral Implants Res 20: 555-559.
10. Freitag V, Stetter W,Holtje W J (1980) [Contact microradiography of bone sections with various radiation properties]. Dtsch Zahnarztl Z 35: 74-77.
11. Haeri A,Parsell D (2000) Creeping attachment: autogenous graft vs dermal matrix allograft. Compend Contin Educ Dent 21: 725-729; quiz 730.
12. Jeromin M,Schultze-Mosgau S (2008) Weichgewebemanagement bei der Implantatfreilegung. Wissen Kompakt 2: 39-44.
13. Junker R, Dimakis A, Thoneick M,Jansen J A (2009) Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res 20 Suppl 4: 185-206.
14. Matsui Y, Ohno K, Michi K,Tachikawa T (1994) Histomorphometric examination of healing around hydroxylapatite implants in 60Co-irradiated bone. J Oral Maxillofac Surg 52: 167-172; discussion 172-163.
15. Mavrogenis A F, Dimitriou R, Parvizi J,Babis G C (2009) Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact 9: 61-71.
16. Mueller C K, Lee S Y,Schultze-Mosgau S (2009) Characterization of interfacial reactions between connective tissue and allogenous implants used for subdermal soft tissue augmentation. Int J Oral Maxillofac Surg 38: 1194-1200.
17. Mueller C K,Schultze-Mosgau S (2009) Radiation-induced microenvironments - The molecular basis for free flap complications in the pre-irradiated field? Radiother Oncol 93: 581-585.
18. Mueller C K, Thorwarth M,Schultze-Mosgau S (2009) Transgenic overexpression of VEGF164 enhances topical neoangiogenesis without detectable local or systemic side effects. Ann Plast Surg accepted for publication:
19. Mueller C K, Thorwarth M W,Schultze-Mosgau S (2009) Angiogenic gene-modified fibroblasts for induction of localized angiogenesis. J Surg Res doi:10.1016/j.jss.2008.12.007
20. Mueller C K, Thorwarth M,Schultze-Mosgau S (2010) Transgenic overexpression of VEGF164 enhances topical neoangiogenesis without detectable local or systemic side effects. Ann Plast Surg 65: 85-90.
21. Mueller C K, Thorwarth M W,Schultze-Mosgau S (2010) Angiogenic gene-modified fibroblasts for induction of localized angiogenesis. J Surg Res 160: 340-348.
22. Nkenke E,Schliephake H (2009) Sofortbelastung und Sofortversorgung von Implantaten: Indikationen und Überlebensraten. Z Zahnärztl Impl 25: 151-159.
23. Otrock Z K, Makarem J A,Shamseddine A I (2007) Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. Blood Cells Mol Dis 38: 258-268.
24. Park J Y, Gemmell C H,Davies J E (2001) Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. Biomaterials 22: 2671-2682.
25. Pedersen S F, Hoffmann E K,Mills J W (2001) The cytoskeleton and cell volume regulation. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 130: 385-399.
26. Rodel F, Franz S, Sheriff A, Gaipl U, Heyder P, Hildebrandt G, Schultze-Mosgau S, Voll R E,Herrmann M (2005) The CFSE distribution assay is a powerful technique for the analysis of radiation-induced cell death and survival on a single-cell level. Strahlenther Onkol 181: 456-462.
27. Schlegel K A, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, Neukam F W, Rupprecht S,Thorwarth M (2006) Changes of mineralization of free autogenous bone grafts used for sinus floor elevation. Clin Oral Implants Res 17: 673-678.
28. Schleier P, Bierfreund G, Schultze-Mosgau S, Moldenhauer F, Kupper H,Freilich M (2008) Simultaneous dental implant placement and endoscope-guided internal sinus floor elevation: 2-year post-loading outcomes. Clin Oral Implants Res 19: 1163-1170.
29. Sprugel K H, McPherson J M, Clowes A W,Ross R (1987) Effects of growth factors in vivo. I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers. Am J Pathol 129: 601-613.
30. Thorwarth M, Schlegel K A, Wehrhan F, Srour S,Schultze-Mosgau S (2006) Acceleration of de novo bone formation following application of autogenous bone to particulated anorganic bovine material in vivo. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101: 309-316.
31. Wennerberg A,Albrektsson T (2009) Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res 20 Suppl 4: 172-184.
32. Werner S, Huck O, Frisch B, Vautier D, Elkaim R, Voegel J C, Brunel G,Tenenbaum H (2009) The effect of microstructured surfaces and laminin-derived peptide coatings on soft tissue interactions with titanium dental implants. Biomaterials 30: 2291-2301.
33. Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Thorwarth M, Neukam F W,Schlegel K A (2005) Onlay augmentation versus sinuslift procedure in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 5-year comparative longitudinal study. Int J Oral Maxillofac Surg 34: 885-889.

Cornelia Katharina Mueller
Prof. Dr.Dr. Stefan Schultze-Mosgau (MD, DMD, PhD)
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Plastic Surgery, University Hospital Jena
Cornelia.Mueller1@med.uni-jena.de

كورنيليا ك. مولر
الأستاذ الدكتور س. شولتزي موسجاو

WHAT ABOUT YOUR BRANDING FOR YOUR INTERNATIONAL STANDING?

IS YOUR ADVERTISING FIT FOR THE WORLDWIDE PLATFORM OF THE 21ST CENTURY?

Linea Nova
advanced communication
Ruffinistraße 16
D-80637 München
Telefon +49/(0)89/57 87 57 89
Telefax +49/(0)89/13 16 30
eMail info@linea-nova.com
Internet www.linea-nova.com

Branding / Corporate Design
Webdesign
3D-Artwork / Media Design

State of the Art Genetic Testing of Mental Retardation

الاختبارات الحديثة لتشخيص التخلف العقلي

Summary

Novel technologies in genetic diagnostics led to a very reliable, sensitive and more efficient detection of genetic causes of mental retardation (MR). Basic diagnostic of MR such as chromosome analysis is already obsolete as array technology detects genetic alterations such as duplications or deletions of chromosomal regions at much higher resolution. Whereas microscopic inspection usually detects deletions as large as 5 megabases (5 Mio base pairs) array technologies visualizes deletions and duplications even smaller than 100 kb (100 thousand base pairs). Using this approach genomic aberrations are detected in up to 15% of patients with MR with normal conventional karyograms. However, the vast majority of MR is thought to be monogenic with single base pair alterations or very small deletions or duplications. Today, more than 90 genes on the X chromosome are known causing MR most frequently in males. Using sophisticated next generation sequencing technology most of the X-linked syndromic and non-syndromic MR cases are now being deciphered. Subsequently, this technology allows also identifying genetic causes of autosomal recessive MR and malformation, in particular in consanguine families, or of de novo originated MR giving the chance for prenatal diagnosis in subsequent pregnancies.

Introduction

Mental retardation (MR) as defined by an IQ below 70 affects approximately 2% of the general population. More severe forms with an IQ < 50 has a frequency of about 0.5% (reviewed in Ropers and Hamel 2005, Nature Reviews Genetics 6:46-57).

Until today, chromosome analysis detecting additional chromosomes such as trisomies or partial chromosome alterations is a basis diagnostic in defining the genetic causes of MR. Indeed, trisomie 21, also called Down syndrome, is the most frequent form of MR. Besides these alterations one also finds structural changes such as inversions, unbalanced or balanced translocations, all with an increased familial

ملخص

قادت التقنيات التالية في التشخيص الجيني إلى الحصول على التحري الأكثر فعالية والأفضل حساسية وموثوقية في التحري عن الأسباب الجينية للتخلف العقلي إن الوسائل التشخيصية الأساسية للتخلف العقلي مثل التحليل الصيبغي هي حالياً obsolete مهملة كتقنية استعمال الأشعة التنضيدarray يمكن أن تكشف التبدلات الجينية قبل التضاعف أوالفقدان deletions في المناطق الصبغية بدقة أعلى بكثير. بينما الفحص المجهري يمكن أن يتحرى عن أذيات الفقدان deletions بحجم ٥ ميغا بيس (٥ أزواج من ميوبيس)، بينما تظهر تقنيات التنضيد array تظهر التضاعف والفقدان deletions أصغر من ١٠٠ كيلوبايت (أي ١٠٠ ألف من الأزواج الأساسية) وباستخدام هذه الطريقة يمكن الكشف عن الزوغان الوراثي حتى نسبة ١٥٪ من المرضى الذين لديهم تخلف عقلي بالطريقة كاربوغرام التقليدية. مع ذلك يعتقد أن الأغلبية العظمى من مرضى التخلف العقلي هي مورثية أحادية مع تبدلات في زوج أساسي واحد أو تضاعف أوالفقدان deletions صغير جداً. حالياً أكثر من ٩٠ مورثة على الصبغي الجيني X معروفة على أنها تسبب التخلف العقلي والأكثر شيوعاً لدى الرجال. وباستخدام طرق أكثر تعقيداً للتقنيات التسلسلية فإنه يمكن التميز بين التناذرات المرتبطة بالصبغي الجيني X أو التي لاتشكل تناذران وبالتالي فإن هذه التقنية تسمح بتحديد الأسباب الجينية الجسدية المقهورة للتخلف العقلي والتشوهات وخاصة لدى العائلات الأقارب consanguine، أو التخلف العقلي الناجم في الأحياء de novo معطية الفرصة للتشخيص أثناء الحمل في الحمول اللاحقة.

مقدمة

يعرف التخلف العقلي على أن IQ أقل من ٧٠ ويصيب ٢٪ من عامة الشعب. الشكل الأكثر شدة مع IQ أقل من ٥٠ يحدث نسبة ٠,٥٪ (Hamel، ٢٠٠٥ Nature Reviews Genetics ٦:٤٦–٥٧).

حتى اليوم فإن التحليل الصبغي قد أظهر وجود صبغيات إضافية مثل تثلث الصبغي أو التبدلات الصبغية الجزئية كقاعدة لتشخيص

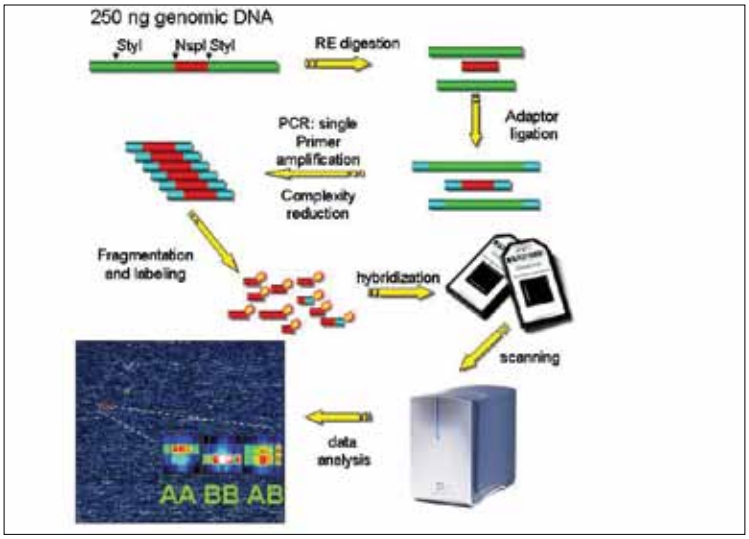


Fig. 1: Schematic representation of molecular karyotyping: DNA of the patient which is isolated from whole blood will be fragmentated by restriction enzymes such as StyI and/or NspI. Subsequently, specific DNA sequences (adaptors) are merged to the DNA fragments allowing its widespread amplification and labelling. Labelled DNA fragments are then hybridized onto millions of short oligonucleotides covering known polymorphisms in the genome which will be scanned allowing detection of missing (deleted) or duplicated DNA fragments.

الشكل ١: مخطط ترسيمي تمثل تنميط الجزيئي حيث يتم عزل DNA للمريض من عتبة الدم الكامل والتي يمكن تجزئتها من خلال انزيمات محددة مثل StyI و NspI. ثم يتم دمج تسلسل DNA محدد (كمستقبلات) إلى أجزاء DNA مما يسمح إلى تقنية وتزمير واسع. إن تزمير (تحديد) أجزاء DNA يتم hybridized إلى ملايين من الأجزاء النووية الوحيدة والقصيرة مغطية بولي مورفيزم المعروف (polymorphisms) من الحريطة الوراثية والتي يتم المسح عنها وتسمح بالتحري عن الأجزاء المضاعف أو المفقودة من DNA.

recurrence risk of unbalanced aberrations in future pregnancies. Using conventional karyotyping one usually reaches a resolution of about 5 - 10 million base pairs leaving smaller aberrations undetected. Due to the development of fluorescent in situ hybridisation (FISH) and subsequently of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) small deletions or duplications are detected particularly analysing telomeric regions (Flint and Knight 2003) in about 5-10% of unexplained MR.

If these routine screening methods do not detect chromosomal aberrations and if the physical characteristics of one patient do not allow a specific differential diagnosis and thus directed genetic testing, one usually has to rule out inborn error of metabolisms which will not be the scope of this review. Even then, the underlying cause of MR remains unknown in more than 65% (Rauch et al. 2006). Here we will concentrate on novel genetic screening technologies allowing the identification of the genetic causes in the fast majority of patients with syndromal and non-syndromal MR for which environmental or toxic causes have been ruled out. One recent technique which is already fundamental as a routine diagnostic tool, is the so-called chip or microarray technology, also known as molecular karyotyping, to identify deletions or duplications usually of an entire or several genes. This approach led to the definition of novel microdeletion / -duplication syndromes.

However, even with this technology, the great majority of genetic causes of patients with MR is not being deciphered. Here will give first insights into the transition of the most recent new generation sequencing technology to track down single base pair changes causing MR even without knowing the respective candidate gene or region. In combination both technologies will allow the detection of nearly all genetic causes of MR changing the routine of clinical syndromology and allowing more accurate family planning in future pregnancies or for close relatives.

الأسباب الوراثية للتخلف العقلي. وبالفعل فإن تثلث الصبغي ٢١، والذي يطلق عليه متلازمة دون هو أكثر أشكال التخلف العقلي شيوعاً. بالإضافة إلى هذه التبدلات يمكن مشاهدة تبدلات تركيبية مثل التقلبات inversions، أو تبدلات المواضع المتوازنة والغير متوازنة، وكذلك ازدياد معدل الخطورة العائلي للزوغان الغير متوازن في الحمول المستقبلية. ويمكن الوصول باستخدام الطرق التقليدية karyo-typing إلى دقة ٥ – ١٠ مليون زوج أساسي تاركاً الزوغان الأقل بدون تشخيص وبسبب تطور الأشعة واستعمالها مع FISH و MLPA فإن التبدلات أو الفقدان deletions التضاعف الصغير يمكن التحري عنه وخاصة في المجال telomeric (Flint and Knight ٢٠٠٣) في حوالي ٥ – ١٠٪ من الحالات الغير معللة للتخلف العقلي. وإذا لم نتحرى طرق المسح الروتينية هذه عن الزوغان الصبغي وإذا لم تسمح الخصائص الفيزيائية لمريض بإجراء تشخيص تفريقي محدد وبالتالي توجه إلى الإختبارات الوراثية. لذلك يجب أن تنفي أخطاء الاستقلاب الولادية والتي لامجال لمراجعتها هنا. وحتى مع ذلك فإن ٦٥٪ من أسباب التخلف العقلي غير معروفة (روش وزملائه Rauch et al ٢٠٠٦). وسنركز هنا على تقنيات المسح الوراثي الحديث novel والتي تسمح بتجديد الأسباب الوراثية في الأغلبية العظمى للمرضى الذين لديهم تخلف عقلي سواء على شكل تناذرات أو عدم وجود تناذرات والتي يمكن نفي لأسباب البيئة وخاصة السمية. إحدى الطرق الحديثة والتي هي وسيلة أساسية للتشخيص الروتيني والتي يطلق عليها chip لتحديد التضاعف أو الفقدان deletions المجهرية. مع ذلك وبالرغم من أن الأغلبية العظمى للأسباب الوراثية للتخلف العقلي لم تحدد. سوف نعطي هنا من الداخل التحول إلى استعمال الجيل الجديد من التقنيات التسلسلية للتحري عن التبدلات ذات الزوج الأساسي الوحيد والمسببة للتخلف العقلي حتى بدون معرفة الخلفية للمنطقة أو المورثة المدروسة.
وباستخدام كلا الطريقتين معاً سنسمح بالتحري تقريباً عن جميع الأسباب الوراثية (الجينية) للتخلف

SNP Microarrays to detect de novo duplications / deletions in patients with MR

Recent developments using array technology now allows scanning of the entire genome for microdeletions / duplications (Fig. 1).

Any variation in the copy number is called copy number variant (CNV). Most of the CNVs are benign (Buysse et al. 2009), have no obvious causative influence on the disease and may be inherited by one of the parents. However, there is a scientific debate whether these benign CNVs contribute to common multifactorial diseases (Zhang et al. 2009) as the level of expression of genes within or adjacent to the genomic interval may be affected. Nevertheless, in a child with MR most of the de novo CNVs which are not present in the parents and do not overlap with known CNVs are causative for the disease.

Caution needs to be taken if the deleted / duplicated chromosomal region does not contain any known genes or if the gene involved is not expressed in the brain or totally unknown in MR. In our diagnostic experience we found several examples of deleted genes which were unknown to be a benign CNV at the time of analysis or, for genes on the X chromosome which was transmitted by the mother, also be present in the unaffected uncle of the child with MR. Despite caution is needed if interpreting undescribed CNVs, the sensitivity of the microarray analysis is thought to have a 100 times higher resolution than conventional karyotyping and thus superior in deciphering genetic causes of MR (Fig. 2).

Most importantly, all previously known microdeletion syndromes are also detected using microarrays (McMullan et al. 2009). Furthermore, even low-level chromosomal mosaicisms and uniparental disomies (UPDs) can be detected using this technology (McMullan et al. 2009, Altug-Teber et al. 2005). We strongly encourage applying molecular karyotyping only after genetic counselling as some microdeletions may reveal risks cancer, and several inherited microduplications indicate a risk of epilepsy (Heinzen et al. 2010) or psychiatric disorders such as schizophrenia (Need et al. 2009, Stefansson et al. 2008).

Summarizing a large proportion of publications on the use of microarrays in about 22,000 patients with MR Miller and colleagues came to the conclusion that chromosomal microarrays should be the first-tier genetic diagnostic test (Miller et al. 2010). Even considering costs for the genetic analysis, microarray testing for chromosomal imbalances is superior to conventional strategies (karyotyping and subtelomere analysis) in MR (Regier et al. 2010). Currently, molecular karyotyping should be performed as basic test in patients with autism, developmental delay, mental retardation, and/or multiple congenital anomalies. However, despite its high resolution, deletions / duplications smaller than 100 kb or even at a single base pair level are not detectable even with the most

العقلي وبالتالي تعتبر التعابير السريرية على شكل تناذرات والسماح بالتخطيط الأسري الدقيق في الحمول المستقبلية ولدى الأقارب.

استعمال طرق التنضيد الشعاعي المجهري SNP للتحري عن التضاعف والفقدان deletions لدى مرضى التخلف العقلي

تسمح التطورات في تقنيات التنضيد لمسح صبغي بكامله للبحث عن التضاعف والفقدان deletions المجهري (شكل ١).

وأي تبدلات في الرقم المنسوخ يطلق عليه CNV وأغلب هذه التبدلات في CNV هي سليمة (Buysse et al ٢٠٠٩)، وليس لها تأثير سببي على المرض ويمكن أن تورث من أحد الأبوين. مع ذلك فإن هناك خلاف علمي فيما إذا كان CNVs السليم يساهم في الأمراض الشائعة متعددة العوامل (Zhang et al ٢٠٠٩) حيث يمكن أن تؤثر على مستوى التعبير من المورثات أو المسافات المجاورة للمورثات. مع ذلك فإن الأطفال الذين لديهم تخلف عقلي فإن أكثر CNVs والتي غير موجودة لدى الأبوين لاتتراكب مع CNVs المعروفة هي عوامل مسببة لهذا المرض. ويجب الحذر عند وجود deletions أو التضاعف في المنطقة الصبغية لاتحتوي مورثات معروفة أو إذا المورثة المصابة لم يتم التعبير عنها في الدماغ أو غير معروفة نهائياً في التخلف العقلي. ومن خلال خبراتنا التشخيصية فلقد وجدنا أمثلة عديدة على المورثات المفقودة deletions والتي لم تكن معروفة في حالات CNV السليمة عند التحليل، لمورثات الصبغي الجيني X والتي تنتقل من الأم، والتي هي موجودة أيضاً عند العم الغير مصاب للطفل المعاق عقلياً. بالرغم من أن الجذر مطلوب في النقاش حول CNV الغير موصوف سابقاً فإن حساسية التحليل الطيف المجهري أكثر دقة بـ ١٠٠ مرة من طرق التحنيط التقليدية karyotyping وبالتالي هي أفضل في تحديد الأسباب الوراثية للتخلف العقلي (شكل ٢). والأكثر أهمية فإن جميع التناذرات ذات الفقدان المجهري microdeletion السابقة تم التحري عنها بواسطة التنضيد المجهري (Mc-Mullan et al ٢٠٠٩) والأكثر من ذلك يمكن التحري عنها باستخدام هذه التقنية (UPDs) تشجع وبقوة تطبيق التحنيط الجزئي فقط بعد الاستشارة الوراثية، حيث من المحتمل أن تشير بعض الفقدان المجهري microdeletion إلى خطورة وجود سرطان والعديد من التضاعفات المجهرية المورثة يمكن أن تؤدي إلى الصرع (Heinzen et al ٢٠١٠) أو اضطرابات نفسية مثل الفصام (Need et al ٢٠٠٩، Stefansson et al ٢٠٠٨).

وبتلخيص نسبة كبيرة من المنشورات التي تناولت استخدام التحليل التنضيدي المجهري لدى ٢٢٠٠٠ مريض مصابين بالتخلف العقلي، من قبل ميلر وزملائه وصلوا إلى الخلاصة بأن التحليل التنضيدي المجهري الصبغي يجب أن يكون الاختبار الأول في اختبارات التشخيص (Miller et al ٢٠١٠). وبالأخذ بعين الاعتبار تكاليف التحليل الوراثي فإن اختبارات الطيف المجهري هي أفضل في البحث عن الاضطرابات الصبغية من الطرق التقليدية

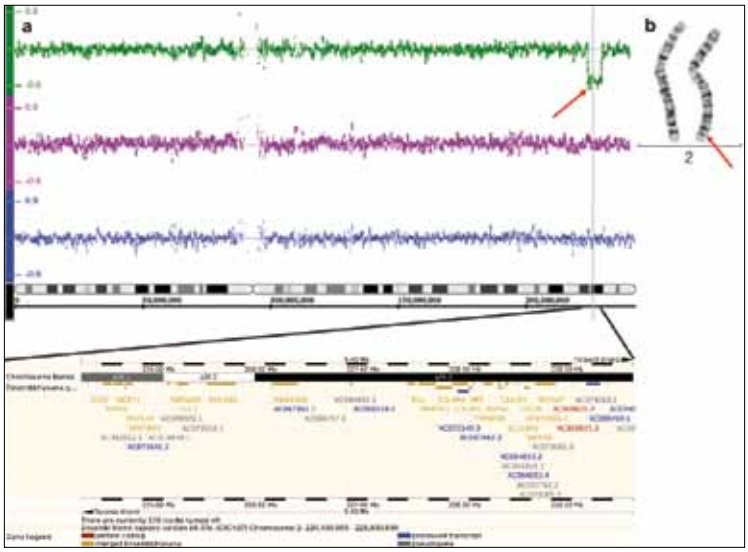


Fig. 2: Illustration of a 5.4 Mb deletion in 2q36.1-36.3 with the 500K Affymetrix SNP Array in a severely mentally retarded girl. a) Image of the parents-patient trio analysis, showing the de novo occurrence of the deletion (red arrow) and mapping of the deleted region according to Ensembl release 60 - Nov 2010. b) Selected GTG-banded chromosome 2 pair of the patient. The der(2) (red arrow) and the normal chromosome 2 can not be distinguished unequivocally at the 550 band level.

الشكل ٢: يظهر هذا الشكل فقدان ٥,٤ Mb في الصيغي ٢q٣٦,١–٣٦,٣ وذلك باستعمال طريقة الطيف 500K Affymetrix SNP Array لدى فتاة مصابة بتخلف عقلي شديد. آ– صورة لتحليل والدي المريضة تظهر حدوث الفقدان deletion (السهم الأحمر) ومع تحديد موقف الفقدان حسب Ensembl release 60 - Nov 2010.
ب– الزوج الثاني من الصيغات لديهم ارتباط GTG ومشار إليها der(2) بالسهم الأحمر وكذلك الصيغي الثاني الطبيعي لايمكن تمييزه بشكل غير متساوي على مستوى ٥٥٠ band.

dense high resolution microarrays. Thus, for this diagnostic area a new technology which is called next generation sequencing has been developed basically allowing the sequence analysis of the entire genome or at least of nearly all coding genes of an individual which is now being transferred from research into the clinic.

Next Generation Sequencing

Using very sophisticated novel technology, known as next generation sequencing (NGS), we are now able to reliably sequence entire individual genomes at reasonable costs and time (Ng et al. 2009). Actually, the generation of sequencing data of individual genomes is not the greatest challenge anymore but rather the bioinformatical analysis and evaluation of the clinical relevance of the received data. Recent application of this technology onto the identification of genetically unknown syndromes revealed the genetic causes even in single families. Despite initial doubts whether one would be able to identify a single disease causing mutation due to the complexity of the data and the large number of polymorphic DNA changes in one individual in general (two individuals differ each other at 2 to 3 Mio positions!) as well autosomal dominant (Hoischen et al. 2010) as autosomal recessive traits (Bilgüvar et al. 2010) and de novo mutations (Vissers et al. 2010) were solved through NGS. Even individual risk predictions for cardiac diseases and early sudden death seem to become possible (Ashley et al. 2010). In the field of MR we clearly have now two options: sequencing of a large number of genes known to be mutated in patients with MR, and unbiased sequencing of entire genomes in individual patients.

Due to the complexity of the data sequencing whole genomes, one currently uses the strategy to sequence only regions of which are being transcribed into RNA, the called exons. The entire number of exons is also called "exome", the strategy to sequence virtually all exons "all-exome-sequencing". For this, the exones have to be enriched by hybridization capturing, a method, which has not yet to-

karyotyping and subtelomere) analysis) لدى مرضى التخلف العقلي (Regier et al ٢٠١٠). حاليا فإن التنميط الجزيئي karyotyping يجب ان يتم كاختبار أساسي لدى مرضى الأنطوائية autism، تأخر التطور الحركي والتخلف الذهني، والتشوهات الخلقية. مع ذلك فإنه بالرغم من وجود الدقة العالية فإن الفقدان deletions والتضاعف اقل من ١٠٠ كيلو بايت أو حتى على مستوى زوج واحد أساسي لا يمكن تحريها حتى لو استعملنا الطيف المجهري عالي الدقة وبالتالي في مجال التشخيص هذا فإن التقنية الحديثة والتي تدعى الجيل التالي من التسلسل قد تم تطويرها بشكل أساسي لتسمح التحليل المتسلسل للمورثات الصبغية كاملة أو على الأقل جميع المورثات الموفرة للأفراد والتي حاليا تم انتقالها من الأبحاث إلى السريريات.

الجيل اقادم للاختيارات المتسلسلة

باستخدام طرق معقدة جدا والتي يطلق عليها الجيل القادم المتسلسل (NGS) حيث نستطيع حاليا أن نسلسل وبشكل موثوق جميع الجينات الفردية بتكلفة و وقت مقبولين (Ng et al ٢٠٠٩) وفي الحقيقة إن إيجاد المعلومات المتسلسلة عن الخريطة الوراثية للفرد لم تعد تحدي كبير، ولكن تعطي تحليل معلوماتي حيوي وتقيم العلاقة السريرية للمعلومات التي تم الحصول عليها.

إن التطبيق لهذه التقنيات تم مؤخراً للتعرف على التناذرات الغير معروفة وراثيا وأظهرت الأسباب الوراثية حتى في العائلات المفردة. بالرغم من الشكوك الأولية فيما إذا كان ممكن لأحدنا أن يحدد مرض مفرد مسببا عن الطفرة mutation بسبب نقيض المعلومات والعدد الكثير من تبدلات DNA متعددة الأشكال في الفرد الواحد وبشكل عام (يختلف اثنان عن بعضهما بتوضع ٢ – ٣ Mio) وكذلك الصفة المسيطرة الجسدية (Hoischen et al ٢٠١٠). وكذلك الصفة المقهورة جسدياً (Bilgüvar et al ٢٠١٠) والطفرات mutations في الكائن الحي تم إصلاحها من خلال NGS. حتى على مستوى التنبؤ بالخطورة الفردية للإصابة بالأمراض القلبية أو الموت المفاجئ المبكر أصبحت ممكنة (Ashley et al ٢٠١٠). وفي

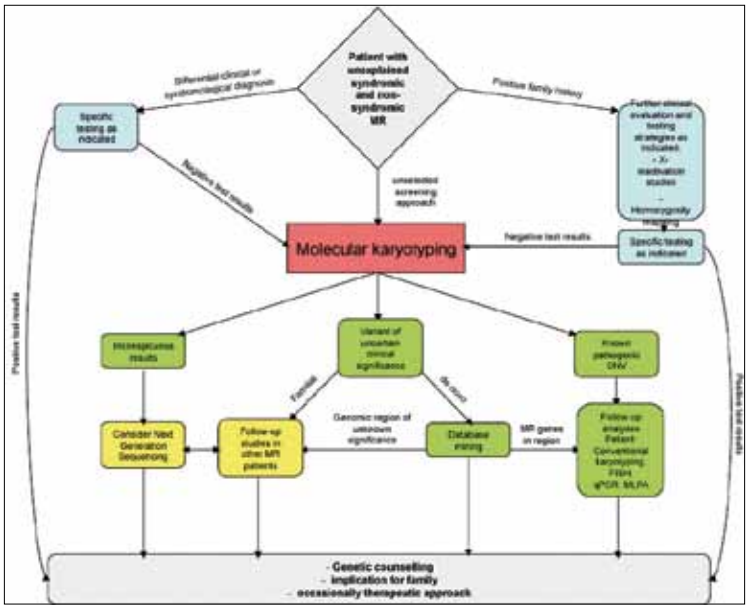


Fig. 3: Diagnostic work flow for clinical genetic testing implementing next-generation technologies to decipher the causes of MR.

الشكل ٣: مخطط أجزاء الوسائل التشخيصية في الاختبارات الوراثية باستعمال تقنيات الجيل القادم التحليل التسلسلي لإظهار أسباب التخلف العقلي.

إطار التخلف العقلي لدينا حالياً خيارين: الترتيب التسلسلي لعدد كبير من الموروثات والمعروف عنها ناجمة عن الطفرة mutated لدى المرضى الذين لديهم تخلف عقلي وإجراء التسلسل الصحيح لكل الخريطة الموروثة في حالات المرضى المختلفة وبسبب التعقيد في الترتيب التسلسلي لكل الخريطة الموروثة، وحالياً يتم استعمال استراتيجية الترتيب التسلسلي فقط في أماكن محددة والتي يتم نسخها الى RNA والتي تدعى الأكسونات exons والعدد الكلي الأكسونات exome يطلق عليها exons واسترتيجية التسلسل تتضمن نظرياً كل exons وجميع تسلسل exons. ويمكن الحصول على جميع الأكسونات exons بطريقة الالتقاط المزدوجة، والتي لم يتم اكتشافها بشكل كامل لأهداف تشخيصية. وبالتالي فإن الغالبية العظمى من جينات التخلف العقلي تم تحديد موضعها على الصبغي X ونقوم حالياً بإجراء الترتيب المتسلسل للصبغي X، وبشكل خاص لدى الذكور الذين لديهم تخلف عقلي أو النساء المصابات بعدم تفعيل الصبغي X وبشكل غير عشوائي. ويجب أن ننوه إلى أن الطفرات mutations في أكثر من ١٠٠٠ موروثة والتي يمكن أن يترافق مع التخلف العقلي مؤدياً إلى أنه من غير الممكن التنبؤ بما يتعلق بـ تسلسل جميع التبدلات سريرياً في الوقت الحالي. مع ذلك بالاعتماد على شبكة المصادر مثل الشبكة الألمانية للتخلف العقلي MRNET سوف تؤدي الحصول على القرارات التشخيصية المثالية وبشكل أسرع مثل «للجيل القادم التسلسلي» سوف تصبح أرخص، أسرع وأكثر موثوقية، وستقود المعلومات الواصلة بدون شك إلى ثورة كبرى في الوسائل التشخيصية للتخلف العقلي.

إن تطبيق التقنيات الحديثة جداً قد أدت إلى تعثر طريقة التشخيص هذه الأيام (شكل ٣) أول خطوة التحليل الصيغي قد استبدلت بالتنميط karyotyping الجزيئي بحساسية عالية لإظهار الزوغان لأصغر مقدار اوقل من ١٠٠ كيلو بايت. بشكل واضح إذا كان هناك شك لدى عالم

tally been explored for diagnostic purposes. Thus and as the great majority of all MR genes has been localized on the X chromosome, we are currently sequencing the "X-ome", in particular in males with MR or in affected females with non-random X-chromosome inactivation. It is anticipated that mutations in more than 1000 genes may be associated with MR, making it difficult to predict the functional relevance of all sequence changes identified right now. However, building up resources in network structures like the German network for mental retardation (MRNET) will optimize diagnostic decisions much faster. As "next generation sequencing" will become even cheaper, faster and more reliable, data received will undoubtedly lead to a major breakthrough in diagnostics of MR.

Implementing the very recent technologies does already change our diagnostic work up these days (Fig. 3). First step chromosomal analysis is being displaced by molecular karyotyping with higher sensitivity to visualize aberrations as small as 100 kb. Clearly, if the clinical geneticist does have a syndromal suspected diagnosis such as Angelman syndrome, testing of specific genes is indicated before unselected screening approaches. Also, relatively frequent genetic causes of MR such as Fragile X syndrome or myotonic dystrophy need always to be considered, in particular as large repeat expansions underlying MR are not being detected by next generation sequencing. However, in particular for affected males we propose sequencing of the X-ome analysing the great majority of known MR genes and most importantly also of non-syndromal manifestation in one test.

الوراثة السريري بتشخيص تناذر ما مثل تناذر اجلمان Angelman syndrome، فإن اختبار مورثات محددة يمكن إجراءها قبل استطباب إجراء الوسائل المسح الغير نوعية. وكذلك فإن الأسباب الوراثية الشائعة نسبياً للتخلف العقلي قبل تناذر الهشاشة X أو الحثل العضلي التشنجي myotonic dystrophy تحتاج دائماً إلى أخذها بعين الاعتبار، وبشكل خاص الامتداد المتكرر بكثرة والمسبب للتخلف العقلي لم يتم التحري عنه بواسطة التحليل التسلسلي للجيل القادم. مع ذلك وبشكل خاص للذكور المصابين نقترح التحليل التسلسلي X-ome لأغلبية جينات التخلف العقلي المعروفة وبشكل أكثر أهمية التي تظهر علامات لاتنتمي إلى تناذرات محددة في اختبار واحد.

الأستاذ الدكتور ألاف ريس
الدكتور بيتر باور
الدكتور ميخايل بونين
الدكتور أندرياس دوفكي

Prof. Dr. Olaf Riess (MD)
Ass.Prof. Dr. Peter Bauer (MD)
Dr. Michael Bonin (PhD)
Dr. Andreas Dufke (MD)
Department of Medical Genetics
University of Tübingen
Olaf.Riess@med.uni-tuebingen.de

References

Altug-Teber O, Dufke A, Poths S, et al.: A rapid microarray based whole genome analysis for detection of uniparental disomy. Hum Mutat 2005, 26:153-9

Bilgüvar K, Oztürk AK, Louvi A, et al.: Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. Nature. 2010, 467:207-10

Buysse K, Delle Chiaie B, Van Coster R, et al.: Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: lessons learned from a 1001 sample experience. Eur J Med Genet. 2009, 52:398-403

Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al.: Clinical assessement incorporating a personal genome. New Engl J Med 2010, 375 :1525-35

Flint J, Knight S: the use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. Curr Opin Genet Dev 2003, 13:310-6

Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ, et al.: Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. Am J Hum Genet 2010, 86:707-18

Hoischen A, van Bon BW, Gilissen C, et al.: De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. Nat Genet. 2010, 42:483-5.

McMullan DJ, Bonin M, Hehir-Kwa JY, et al.: Molecular karyotyping of patients with unexplained mental retardation by SNP arrays: a multicenter study. Hum Mutat. 2009, 30:1082-92

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al.: Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010, 86:749-64

Need AD, Ge D, Weale ME, et al.: A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. PLoS Genet 2009, 5, e1000373

Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al.: Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature 2009, 461:272-6

Rauch A, Hoyer J, Guth S et al.: Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. Am J Med Genet A 2006, 140:2063-74

Regier DA, Friedman JM, Marra CA: Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. Am J Hum Genet 2010, 86:765-72

Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature 2008, 455:232-6

Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, et al.: A de novo paradigm for mental retardation. Nat Genet. 2010 Nov 14

Zhang F, Gu W, Hurles ME, and Lupski JR.: Copy number variation in human health, disease, and evolution. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2009, 10:451-81

2 for YOU

Two outstanding media
for your success.

German Medical Journal
Digital Edition Arabic/English,
the Special Interest Journal
about German medicine.

www.german-medical-journal.eu

German Medical Online,
the ground-breaking **Online Platform**
for the International Community.

www.german-medical-online.com

German® Medical Journal

FEATURING THE BEST OF GERMAN MEDICINE

German® Medical Online

SHOWS WHAT GERMANY HAS TO OFFER

ChiliconValley

HOT AND SPICY

WEB DESIGN
SITE OPTIMIZATION
FLASH
CMS

www.chiliconvalley.de

Baden-Baden

World Spa & Event Resort in the Black Forest

Beautifully located in the sun drenched southwest corner of Germany at the foothills of the Black Forest, Baden-Baden is an elegant, world-famous thermal spa and climatic health resort, wellness and event paradise and cultural metropolis.

Today Baden-Baden is the perfect mix of Belle Époque ambiance and innovative 21st century wellness. Its famous healing thermal water, flowing from 12 springs, is not only used for well-tried therapies but also for modern and innovative treatments. Today the up to 68° degrees hot and healthful water pampers guests from all over the world in the two thermal baths – the modern **Caracalla Spa** and the historic Roman-Irish "**Friedrichsbad**". Furthermore many spa-hotels are particularly conducive to relaxation, offering unique wellness opportunities as well as individual health and wellness treatments.
Eight highly qualified clinics with different focuses and medical specialists with high reputation offer individual medical Check-ups, subject-specific consultation, comprehensive prevention and rehabilitation methods to the point of medical necessary operations. Individual and culture-related wishes of the guests will be considered at any time.

For more than 350 years the three kilometre splendiferous parks and gardens "**Lichtentaler Allee**" has been Baden-Baden's green and blooming visiting card. The masterpiece made of trees, fountains and flowers invites not only for healthy walks in crystal Black Forest air but also fascinates

بـادن–بـادن

المنتجع العالمي المليء بالفعاليات،
المنتجع الصحي العالمي في الغابات السوداء

يقبع في الزاوية الجنوبية الغربية المشمسة والجميلة في ألمانيا في أسفل هضاب الغابات السوداء، حيث يعتبر أشهر منتجع صحي للمياه المعدنية العالمي والمناخ الصحي للياقة والعاصمة الحضارية وجنة الفعاليات.

يُعتبر بادن–بادن هو المزيج التام لـ Belle Époque ambiance وابتكارات القرن الحادي والعشرين لليلياقة. تنبع مياهها الدافئة من ١٢ نبع ولاتفيد فقط المعالجات المجربة ولكن أيضاً المعالجات المبتكرة والعصرية.

تجذب المياه التي تصل إلى درجة حرارتها ٦٨ درجة مئوية الزوار من جميع أنحاء العالم وتنقسم هذه المياه إلى حماميين حراريين – الحمام العصري Caracalla كاراكالا والحمام الروماني الإيرلندي التاريخي Friedrichsbad فريدريخ باد. الأكثر من ذلك هناك الكثير من الفنادق الصحية ذهت المياه المعدنية والتي صممت للإسترخاء، والتي تقدم فرص مميزة لليلياقة وكذلك العناية بصحة الأفراد والمعالجة بالرشاقة.

هناك ثمان عيادات فائقة الخبرات، مختلفة الإختصاصات والاهتمامات الطبية وذات سمعة جيدة عالية، وتقدم بعد الفحوص الطبية الفردية الاستشارات محددة حسب الأشخاص، طرق إعادة تأهيل ووقاية بناءة تصل إلى العمليات الجراحية الضرورية. ويتم الأخذ بعين الاعتبار رغبات الضيوف والتي تتعلق بالمجتمع.

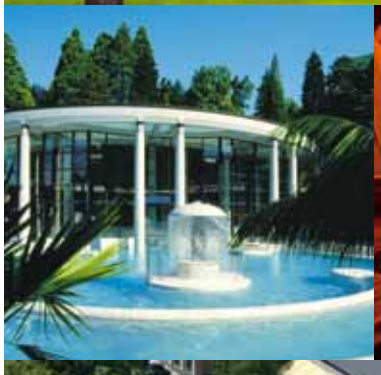
ولأكثر من ٣٥٠ سنة فإن الحديقة الرائعة والتي تمتد على ثلاثة كيلومترات Lichtentaler

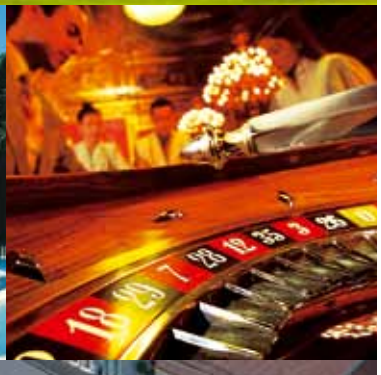
as a stylish mile for art and culture with the historic "**Trinkhalle**" (Pump Room), the world-famous "**Kurhaus**" – the social meeting place of the city – the **Casino**, the neo-baroque theatre as well as the **Museum of Modern Art Frieder Burda** designed by star architect Richard Meier. Europe's second largest opera and concert hall, the "**Festspielhaus**", guarantees cultural pleasure at the highest level and offers over 300 top class events yearly.

During the whole year Baden-Baden is setting for outstanding and sophisticated events: Three times a year the **International Horse Races**, the **International Vintage Car Meeting** mid of July, outstanding concerts at the parks and gardens "**Lichtentaler Allee**" and at the romantic courtyard of "Castle Neuweier" as well as international artists and performances at the "**Festspielhaus**".

In the picturesque streets and the small lanes of the neo-baroque old town of Baden-Baden, numerous exclusive boutiques invite you to first-class shopping. Everyone who searches for brand products, international labels and individual antiques, jewellery and presents will find himself in the right spot.

Besides well-known starred restaurants, cosy little taverns with local colour and fine Baden cuisine, bistros and countless street cafés in the centre, there is also Baden-Baden's "**Rebland**", one of the most popular Riesling growing districts in Germany and an insider tip for the gourmet and connoisseur of good wines. Germany's oldest and according to Marlene Dietrich "the most beautiful casino in the world" rounds off a perfect day in a playful manner and entices guests from all over the world to try their luck at the roulette table.





Baden-Baden Kur &
Tourismus GmbH
Solmsstrasse 1
76530 Baden-Baden / Germany
Phone: +49 (0) 7221 275 266
Fax: +49 (0) 7221 275 260
bbt@baden-baden.com
www.baden-baden.com

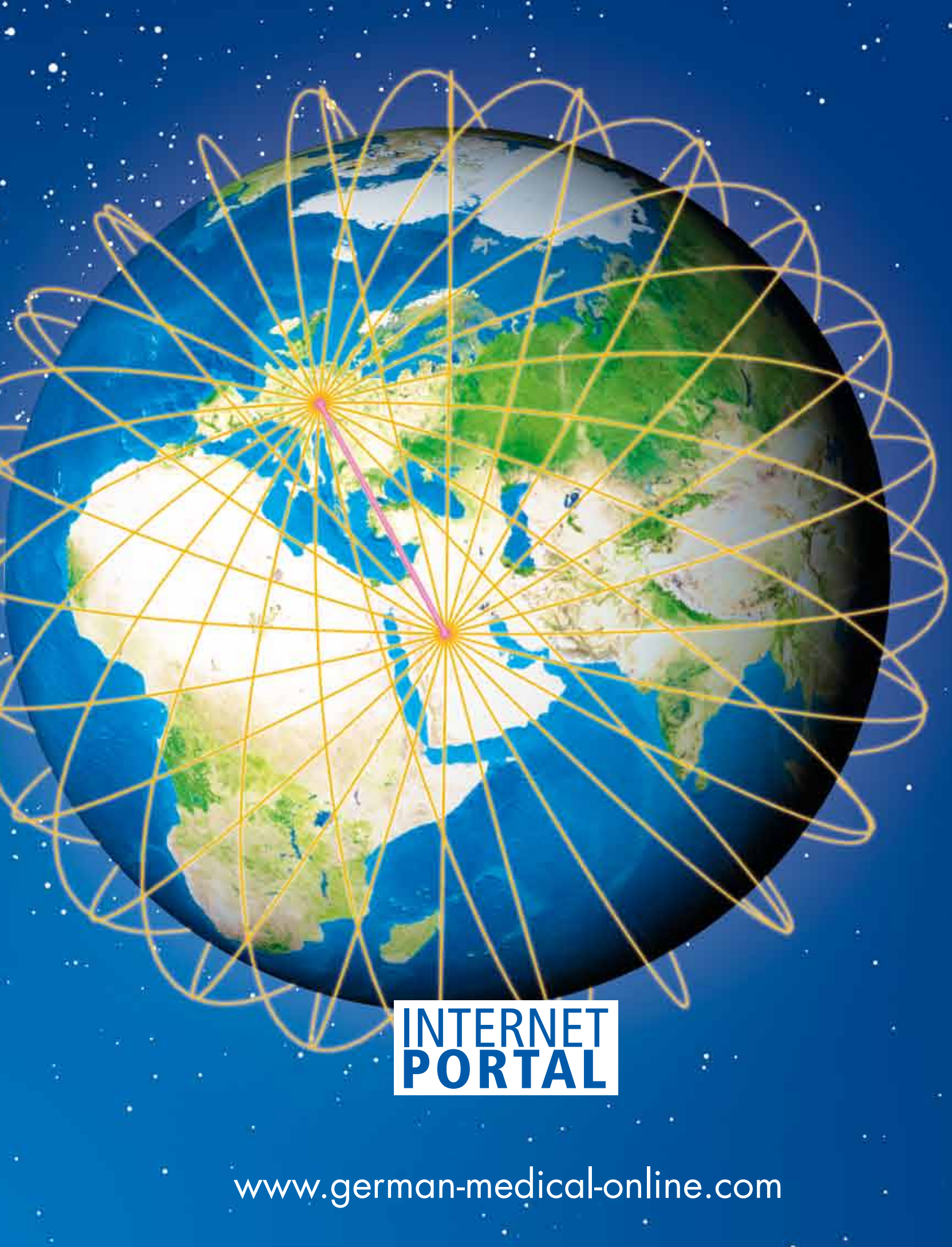
Allee حيث تعتبر بادن بادن بطاقة زيارة خضراء و هذه المنطقة المزهرة الفخمة المؤلفة من الأشجار والنوافير والأزهار تدعوا ليس فقط المشاة الأصحاء في هواء الغابة السوداء الشفاف ولكن أيضاً تحتوي الميل المصمم للفن والحضارة والأزياء والذي يمتلك Trinkhalle، وقصر اللقاءات الاجتماعية في المدينة المشهورة عالمياً كورهاوس (الكازينو) والمسرح الحديث باروك وكذلك المتحف للفن العصري فريدر بوردا والذي تم تصميمه من قبل نجم الفن المعماري ريتشارد مايير.

وثاني أكبر دار أوبرا في أوروبا وقاعة موسيقا ويضمن دار Festspielhaus، تقدم أكثر من ٣٠٠ فعالية ترفيهية سنوياً.

تقدم بادن بادن خلال كامل السنة بعدد من الفعاليات الكبيرة والمعقدة حيث يتم إجراء ثلاث سباقات عالمية للفروسية، واجتماع سيارات الخمور في منتصف تموز، الحفلات الموسيقية الفخمة في الحدائق Lichtentaler Allee، وكذلك في ساحة المحكمة الرومانسية (قلعة نوفيير)، وكذلك لقاء الرسامين الدولي وفعالياته في دار Festspielhaus.

وتدعوكم شوارع الباروك الجديدة و الممرات الضيقة الصغيرة والقسم القديم لبادن–بادن (نيو باروك) والمحلات المتعددة المميزة إلى التسوق من الدرجة الأولى. حيث تجدون أنفسكم في المكان الصحيح للحصول على المنتجات ذات الماركات العالمية والتحف القديمة، والمجوهرات.

بالإضافة إلى المطاعم ذات النجوم المعروفة والخمارات الصغيرة الدافئة والألوان المحلية. وكذلك طراز بادن بادن الجميل وكذلك البيستورز والمقاهي العديدة في مركز المدينة، وكذلك ريبلاند الموجود في بادن–بادن، والذي يعتبر أحد أفضل المقاطعات الناشئة الألمانية نمواً والتي تصُنع وتخزن أفضل الخمور. وحسب مارلين دايترخ يتواجد أقدم وأجمل كازينو في ألمانيا حيث يمكن قضاء يوم جميل من خلال الألعاب حيث تجذب الضيوف من جميع أنحاء العالم ليجربوا حظهم على طاولة الرولو.


INTERNET
PORTAL
www.german-medical-online.com

Germany is only seconds away.

Get informed about German clinics, hospitals, medtech, hotels and more.

WHO IS WHO
Hospitals Clinics
Medical Centers

WHO IS WHO
Practices
Medical Doctors

WHO IS WHO
Medical Equipment
MedTech Instruments

WHO IS WHO
Pharma Companies
Laboratories

WHO IS WHO
Patient and Travel
Services

German Medical Online

SHOWS WHAT GERMANY HAS TO OFFER

Hospital Planning Alliance Ltd.

Germany - U.A.E.

Hospital Planning

Hospital Planning, Building and Managing
Made in Germany

- Project Development
- Consultancy
- Design
- Architecture
- Engineering
- Management Structures
- Quality Management
- Hospital Certification

State-of-the-Art Solutions

www.hospital-planning.com

For more information about hospital planning scan this QR Code with your smartphone.

Let's design the future