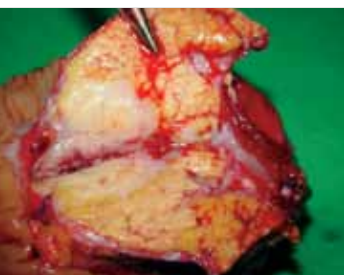


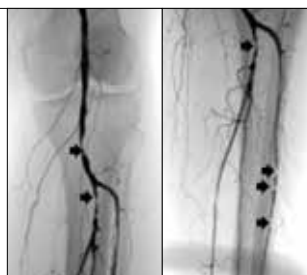


THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Хирургические аспекты
лечения рака
поджелудочной железы

Surgical Aspects in
Targeted Therapy for
Pancreatic Cancer



Важные аспекты
интервенционной
радиологии

Interventional
Radiology -
Important Aspects

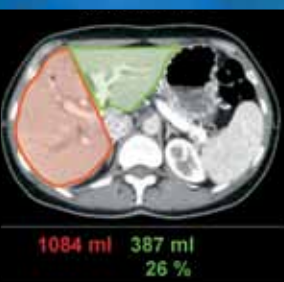


Pancreatic Cancer

Рак поджелудочной железы



© 2011 LINEA NOVA



Прогресс в
хирургии печени

Progress in
Liver Surgery

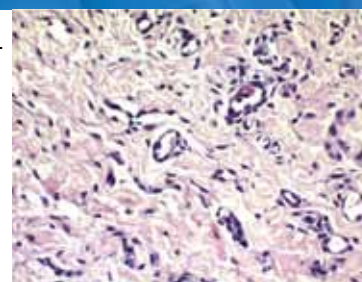
1084 ml 387 ml
26 %

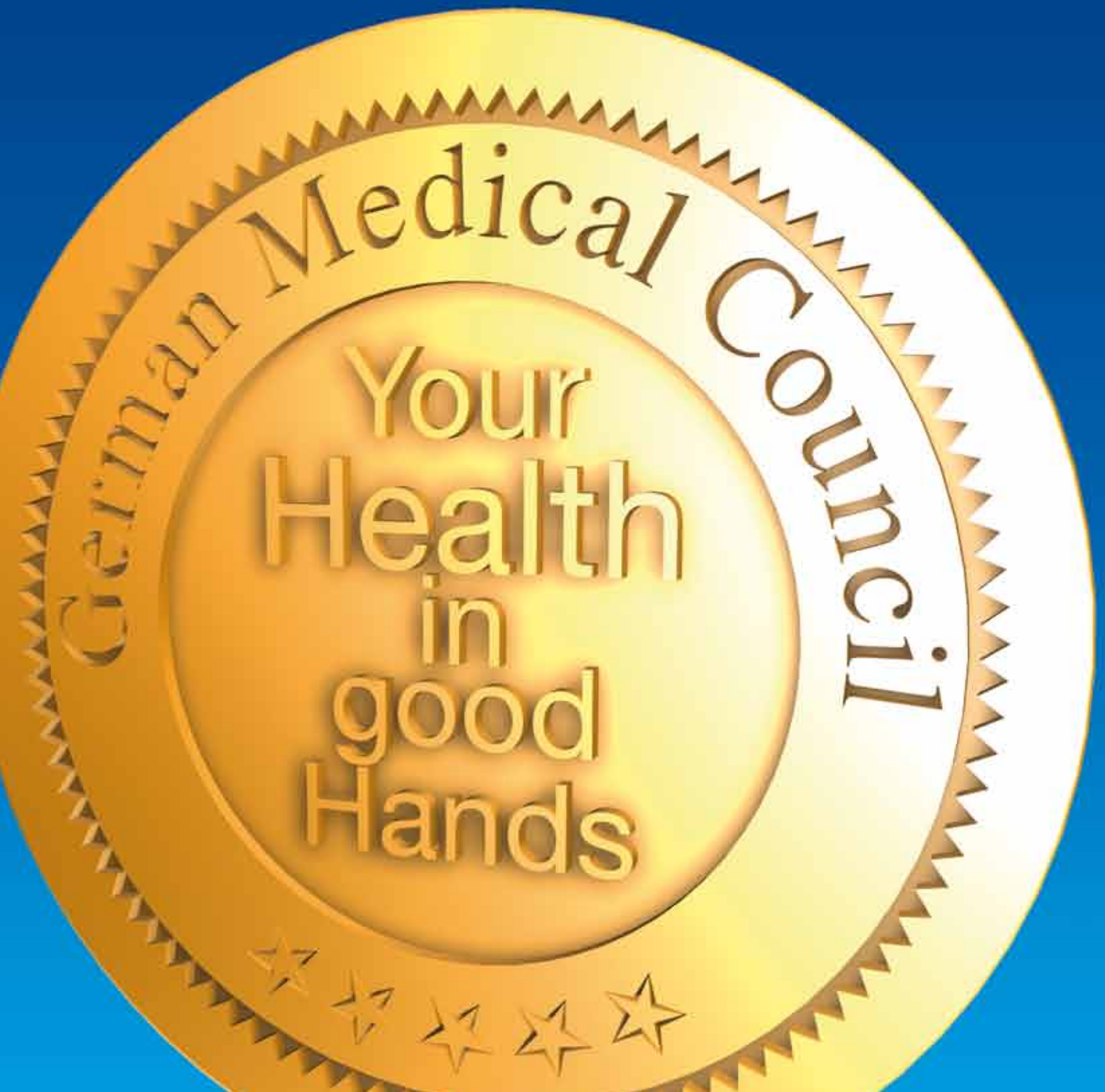


930 ml 494 ml
35 %

Влияние модификации поверх-
ности зубного импланта на
оссео- и периинтеграцию

Influence of Dental Implant
Surface Modifications on
Osseo- and Periointegration





German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



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.

Германия занимает лидирующую позицию в области медицины.

Германские больницы, клиники и доктора имеют прекрасную репутацию. Постоянно растущее число иностранных пациентов, которые приезжают в Германию на лечение, подтверждает этот факт.

Пациенты со всего мира с удовольствием едут в Германию на лечение, поскольку рассматривают Германию как безопасную страну и доверяют немецким клиникам и врачам. Они чувствуют себя желанными гостями и наслаждаются местным гостеприимством.

Германский Медицинский Совет является партнером известных немецких клиник, медицинских центров, специалистов и организует самое лучшее лечение для пациентов со всего мира, предлагая им весь спектр услуг.



www.german-medical-council.de

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@gmjjournal.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@gmjjournal.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
Russian:
Dr. Erica Igonina

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

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

SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
subscription@gmjjournal.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

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@gmjjournal.com

www.german-medical-journal.eu

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

Дорогие читатели!

Мед на iPad

Это то, чего мы так долго ждали: iPad от Apple является большим шагом в будущее.

Когда несколько лет назад мы начали издавать на высококачественной бумаге Немецкий медицинский журнал, мы уже осознали тот факт, что технический прогресс продолжится, и в скором времени будут доминировать цифровые медиа. Мы предполагали, что эпоха печатных книг, газет и журналов придет к концу, и их заменят цифровые аналоги. Поэтому, мы уже на раннем этапе представили журнал в электронном варианте и порой встречались с непониманием, особенно здесь, в Германии. Однако, наши молодые, хорошо образованные медицинские про-

фессионалы в «молодых», быстро развивающихся странах были твердо убеждены, что изменения будут происходить более быстрыми темпами, чем это можно было видеть в то время. Успех подтвердил нашу убежденность. Благодаря цифровизации журнала, число наших читателей резко, подобно взрыву, увеличилось от 40 000 до более чем 240 000.

Около половины наших читателей - из арабоязычных стран, для которых изначально предназначался журнал и с которых все началось. Вторая половина распределяется среди читателей почти из всех стран мира.

Они читают английский вариант журнала, который первоначально был предназначен только для справочной информации.

Развитие неизбежно привело нас к другим странам и языкам, которые также имеют большое число потенциальных читателей. Поэтому настоящий выпуск публикуется, кроме арабского, в русско-английском варианте, а следующий выйдет и в испанско-английском.

Мы убеждены, что iPad произведет революцию в мире средств массовой информации. Для нас это произошло уже сегодня: Мед на iPad. Самые последние новости из мира медицины в любое время и в любом месте:

Добро пожаловать в Немецкий медицинский журнал!

Surgical Aspects in Targeted Therapy for Pancreatic Cancer **12**

New Treatment Option that Opens Up New Avenues in the Treatment of Resistant Hypertension – Renal Sympathetic Denervation **24**

Concept for the Treatment of Pelvic Ring Injuries in Elderly Patients – a Challenge **28**

Basic Principles and Indications of the PET/CT **42**

Progress in Liver Surgery **50**

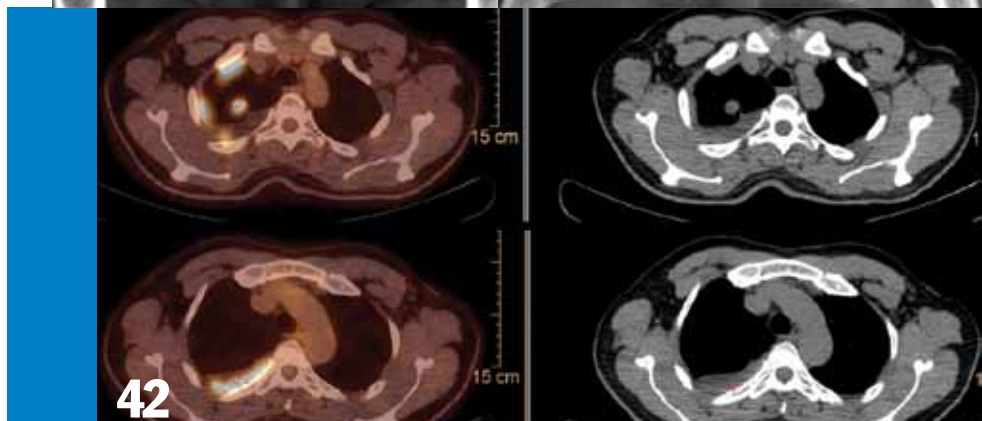
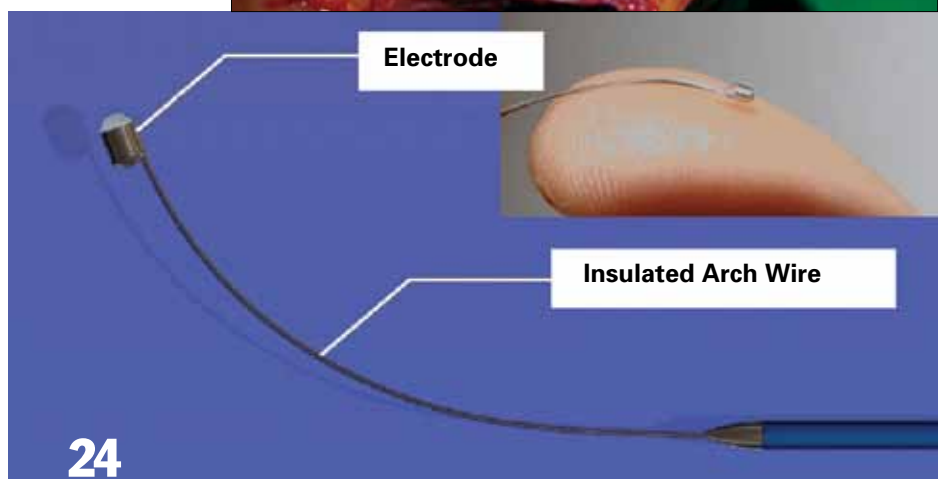
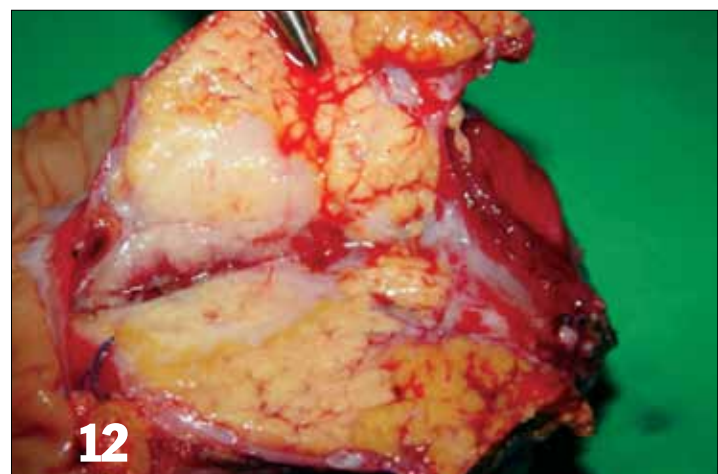
Interventional Radiology - Important Aspects **62**

Influence of Dental Implant Surface Modifications on Osseo- and Periointegration **76**

State of the Art Genetic Testing of Mental Retardation **84**

Possibilities of Modern Ophthalmology **90**

Diagnostic and Therapeutic Standards in Patients with Faecal Incontinence **94**



12 Хирургические аспекты
лечения рака поджелудочной железы

24 Ренальная симпатическая
денервация – новый подход в
лечении резистентной
гипертензии

28 Сложности лечения
повреждений тазового кольца
у пожилых пациентов

42 Основные принципы ПЭТ/КТ и
показания к ее проведению

50 Прогресс в хирургии печени

62 Важные аспекты
интервенционной радиологии

76 Влияние модификации поверхности
зубного импланта на оссео-
и периоинтеграцию

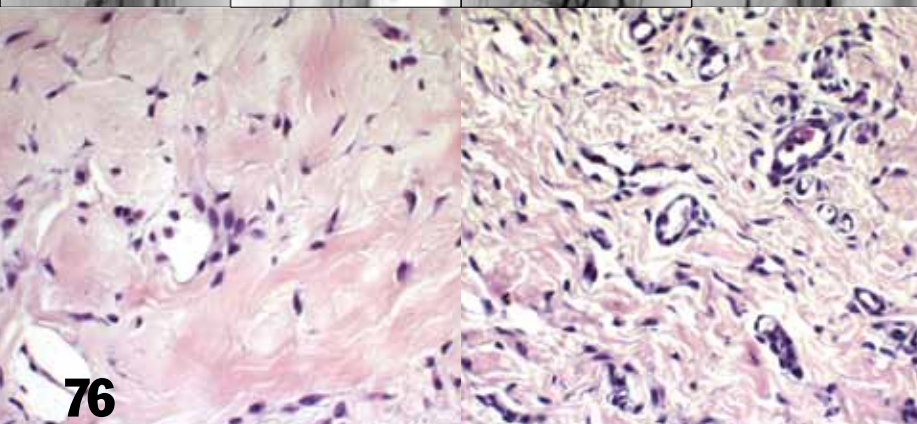
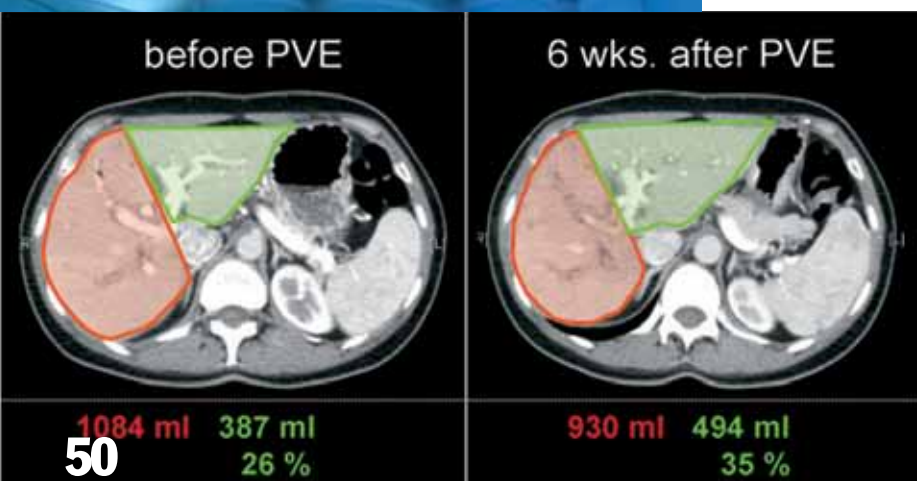
84 Новейшие генетические
тесты умственной
отсталости

90 Возможности современной
офтальмологии

94 Диагностические и терапевтические
стандарты для пациентов с
недержанием кала



© 2011 LINEA NOVA



KLOSTER GRAFSCHAFT



SPECIALIST HOSPITAL FOR PNEUMOLOGY AND ALLERGOLOGY

Prof. Dr. Dieter Köhler
Specialist Hospital Kloster Grafschaft
Annostrasse 1
57392 Schmallenberg
Germany

Phone: 0049 - 29 72 - 791 - 25 01
www.krankenhaus-klostergrafschaft.de

The hospital Kloster Graftschaft (Graftschaft Abbey) is a special hospital of maximum care for pulmonary and bronchial medicine, respiratory medicine, sleep medicine and allergology. Our extensive technical and personnel equipment on university level allows for this comprehensive diagnostics. In addition, the hospital exhibits two state-of-the-art intensive care units with a total of 14 beds.

Weaning centre

One main focus of the hospital is the weaning of long-term respiration patients from the respirator. About 200 patients from intensive care units in whole Germany and partially in European countries are admitted to us usually via helicopter. Our hospital is thus the largest and most successful weaning centre in Germany.

Pneumology

In the field of general pneumology, diseases such as bronchial asthma, chronic bronchitis, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis of varying causation, collagenosis with pulmonary involvement, sarcoidosis, bronchial carcinomas, pleural mesothelioma, tuberculosis and pneumonia are diagnosed and treated.

Kloster Graftschaft (Graftschaft Abbey) - клиника, специализированная в области респираторной медицины, лечения заболеваний бронхов и легких, медицины сна и аллергологии. Наше современное техническое оснащение и высококвалифицированный медицинский персонал позволяет проводить плановую диагностику и лечение на уровне немецкой университетской медицины. Клиника также располагает двумя блоками интенсивной терапии на 14 мест. Медицинские направления клиники:

Отлучение от искусственной вентиляции легких

В специализированном центре пациентам с длительной искусственной вентиляцией легких помогают быстро и легко отвыкнуть от аппарата ИВЛ и перейти на самостоятельное дыхание. Ежегодно с помощью вертолета в центр госпитализируются 200 пациентов из блоков интенсивной терапии со всей Германии и стран Европы. Наш центр – самый крупный в Германии по данному виду специализированной помощи.

Пульмонология

В клинике проводится диагностика и лечение таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, эмфизема легких, фиброз легких различного генеза, коллагеноз с поражением лег



Sleep medicine

The department of sleep medicine specialises in the diagnosis and treatment of sleep-related nightly respiratory disturbances and overstrained respiratory muscular system of varying causation by means of different non-invasive respiratory methods.

Early rehabilitation

A further main focus is the department for early rehabilitation. Long-term respiration patients are rehabilitated here by means of extensive medical treatment, physical therapy, remedial gymnastics and partially speech therapy to an extent that most of them are able to live in their domestic environment again without any help after they have been discharged.

Occupational pulmonary diseases

A department for occupational pulmonary diseases is also integrated in the hospital. This includes the diagnosis and treatment of silicosis, asbestosis and asbestos-related tumour diseases of the lungs and the costal pleura (pleural mesothelioma), chemical-irritant bronchial asthma and chronic bronchitis. This department also contains an extremely efficient medical rehabilitation division.

ких, саркоидоз, бронхиальная карцинома, легочная мезотелиома, туберкулез легких и пневмония.

Медицина сна

В одном из отделений центра проводится диагностика и лечение расстройств респираторной системы, возникающих во время сна и при перегрузке мышц дыхательной системы, с помощью неинвазивных методов.

Ранняя реабилитация

В клинике пациенты после длительной искусственной вентиляции легких проходят интенсивную реабилитацию с помощью методов физиотерапии, лечебной гимнастики, терапии речи, направленную на полное восстановление дыхания, чтобы пациент мог обходиться дома без посторонней помощи.

Профзаболевания легких

В отделении заболеваний легких, связанных с определенными профессиями, проводится диагностика и лечение следующих заболеваний: силикоза, асбестоза и связанных с асбестовым производством опухолей легких и плевры (плевральной мезотелиомы), вызванной химическими агентами бронхиальной астмы и хронических бронхитов. Данное отделение также имеет возможность проводить интенсивную реабилитацию.





Allergology

Finally, the hospital has its own allergological department. Allergic asthma, allergic rhinitis, allergic rhinosinusitis, neurodermatitis, eczema, allergic exanthema, urticaria, angioneurotic oedema, contact allergy, intolerance to drugs, drug hypersensitivity, nutritional allergy, insect poison allergy, irritable bowel syndrome and chronic diarrhoea are diagnosed and treated here.

The special hospital Kloster Grafschaft is located in beautiful surroundings in the midst of Schmallenberg in the Sauerland. The rambling, calm and well-kept park of the hospital contributes to your recovery, in addition to the high-quality medical care and treatment.

Аллергология

Клиника располагает собственным аллергологическим отделением, в котором проводится диагностика и лечение астмы, аллергического ринита, аллергического риносинусита, нейродермита, экземы, аллергической экзантемы, уртикарной сыпи, ангионевротического отека, контактной аллергии, непереносимости лекарств, повышенной чувствительности к лекарствам, пищевой аллергии, аллергии на яд насекомых, синдрома раздраженного кишечника, хронической диареи.

Специализированная клиника Kloster Grafschaft расположена в живописном месте в центре города Шмалленберг района Сауерланда Земли Северная Рейн-Вестфалия. Великолепный парк, окружающий клинику, способствует реабилитации и выздоровлению пациентов.

Surgical Aspects in Targeted Therapy for Pancreatic Cancer

**Хирургические аспекты
лечения рака поджелу-
дочной железы**

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 con-

text 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

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хирургическое лечение

Введение

Причиной возникновения большинства периапулярных опухолей является деятельность поджелудочной железы. Именно панкреатический компонент ответствен за большинство опухолей желчных протоков [1]. Таким образом, инвазивная дуктальная аденокарцинома протоков является наиболее распространенной опухолью поджелудочной железы [2]. В настоящее время рак поджелудочной железы является четвертой по значимости причиной смертности от раковых заболеваний в США и Западной Европе, что свидетельствует о необходимости усиления борьбы с этим заболеванием [3]. Полное удаление опухоли, так называемая радикальная резекция, остается единственным потенциально эффективным методом для пациентов, страдающих раком поджелудочной железы.

Несмотря на то, что за счет технических усовершенствований в хирургии поджелудочной железы показатель операционных ослож-

нений и смертности в течение последних 30 лет значительно снизился, некоторые хирургические аспекты неясны и по-прежнему остаются спорными вопросами. В частности, роль хирургических подходов в контексте новых вариантов адъювантного лечения и эффективное междисциплинарное взаимодействие являются проблемными для хирургов, оперирующих на поджелудочной железе. Данная статья содержит краткий обзор нынешних хирургических стандартов, перспектив и ограничений (Рис. 1).

Надлежащее предоперационное обследование

Поскольку большинство раковых опухолей поджелудочной железы возникают в ее правой части, основным симптомом является желтуха, которая появляется в результате обструкции панкреатической части общего желчного протока. Однако из-за часто встречающегося позднего появления клинических симптомов для большинства пациентов радикальная резекция в момент постановки диагноза [4], не представляется возможной. Особенно у пациентов с раком левой стороны поджелудочной железы, у ко-

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 biliary 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 aggressive 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 mesenteric 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

to the fact that jaundice usually does not improve, the disease is often not diagnosed, until the tumor has metastasized. In the current time preoperative clarification of localization and spread of the tumor with the help of computerized tomography (CT) is a preferred method of visualization. In this context it is important to emphasize, that the assessment of resectability of the tumor should only be performed with the help of laparotomy.

Radiological signs (CT / MPT) of unresectability, such as invasion of the mesenteric root, portal system or visceral arteries should not be considered as contraindication for surgical exploration. In such cases only surgical exploration can confirm unresectability. 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 biliary 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.

Because of the aggressive 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 mesenteric 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

Contraindications to Resection of the Pancreas

Because of the aggressive 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 mesenteric 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

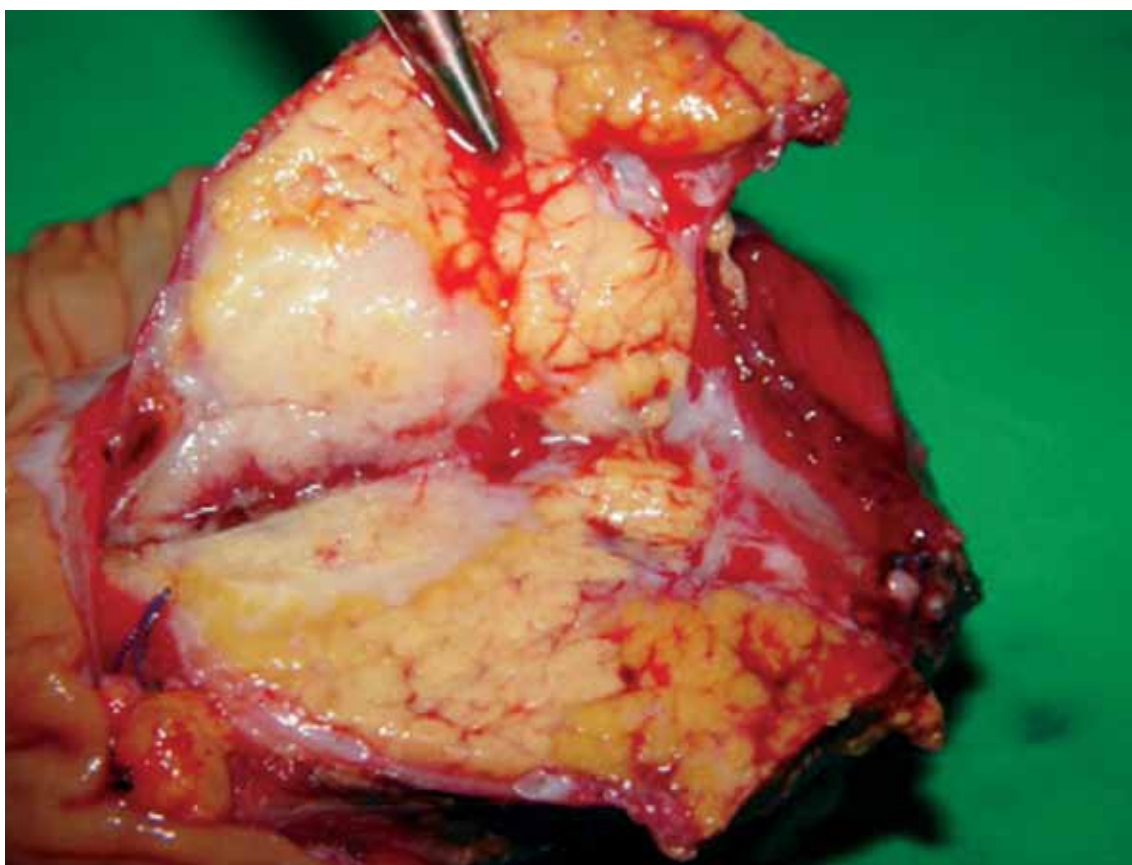


Fig.1: Ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. The tumor is clearly circumscribed and surrounded by soft, tan lobulated pancreatic tissue without signs of pancreatitis.

Рис.1: Протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы. Опухоль четко контурирована и окружена мягкой, темной дольчатой тканью поджелудочной железы без признаков панкреатита.

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 pancreaticoduodenectomy (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

наличие отдаленных метастазов, в том числе карциноматоз брюшины. Метастатическая стадия заболевания обуславливает краткосрочную выживаемость. Также противопоказаниями к радикальной операции являются: опухолевое поражение корня брыжейки, и / или висцеральных артерий (верхней брыжеечной артерии, чревного ствола или печеночной артерии). В настоящее время опухолевое поражение верхнего брыжеечно-воротного венозного соединения более не должно рассматриваться как противопоказание к резекции поджелудочной железы [11]. В связи со значительным увеличением риска смертности у пациентов с сопутствующей тяжелой патологией показания для панкреатикодуоденальной резекции должны быть

тщательно проанализированы. Благодаря снижению показателя смертности после проведения резекции поджелудочной железы в последние годы все активнее стала обсуждаться целесообразность паллиативной резекции. В частности, вопрос о том, должна ли быть предложена паллиативная резекция пациентам с метастазами в печень, по-прежнему остается без ответа.

Стандартные методы хирургического вмешательства

В настоящее время стандартным методом вмешательства при периапулярных злокачественных новообразованиях является пилоросохраняющий вариант панкреатикодуоденэктомии. В отличие от стандартных операций Уиппла,

be performed, also based on the principles of surgical oncology, as no-touch-technique 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 anastomosis. However, to prevent a leakage from the pancreatico-jejunal anastomosis, different anastomotic techniques have been published during recent years. Which technique of pancreatico-jejunal anastomosis, whether end-to-side or end-to-end, and whether duct-to-mucosa, does not seem to influence the anastomotic leak incidence significantly [16-18]. Several strategies have been established in the past to improve the safety of the pancreatico-enteric 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 shows that the surgical results after pancreatogastrostomy are similar to those presented after pancreatico-jejunosomy [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 summary, 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-

указанный метод сохраняет весь желудок, в том числе привратник, резецируя двенадцатиперстную кишку, обычно на 2–3 см дистальнее кольца привратника. Дискуссия относительно онкологической радикальности пилоросохраняющей хирургической техники должна отойти в прошлое [12, 13]. Пилоросохраняющая панкреатикодуоденэктомия является безопасной и радикальной операцией, которая не ухудшает прогноз [14].

Хирургическим лечением левосторонней карциномы (тела поджелудочной железы или ее хвоста) является так называемая левосторонняя (дистальная) панкреатическая резекция. Такие резекции должны быть выполнены на основе принципов хирургической онкологии: тактики неприкосновенности и стандартного иссечения перипанкреатических лимфатических узлов единым блоком в сочетании с спленэктомией. В зависимости от распространенности левосторонней карциномы резекция должна быть расширена в направлении головки поджелудочной железы для достижения свободных от опухоли краев (субтотальная левосторонняя панкреатэктомия). Поджелудочно-кишечный анастомоз является слабым местом хирургии поджелудочной железы. Изнуряющие курсы лечения по поводу его несостоятельности являются наиболее нежелательными осложнениями. Хирургическая резекция опухоли поджелудочной железы также включает профилактическую обработку оставшейся ее части [15].

Одним из наиболее часто используемых методов является панкреатоеюнальный анастомоз. Для предотвращения несостоятельно-

сти панкреатоеюнального анастомоза, в последние годы были предложены и опубликованы различные методы. Методика выполнения панкреатоеюнального анастомоза, будь то «конец-в-бок» или «конец-в-конец», и был ли проток поджелудочной железы анастомозирован со слизистой оболочкой тощей кишки («слизистая к слизистой»), незначительно влияют на появление подтекания в области анастомоза [16–18].

За последние годы было создано несколько стратегических методов для улучшения состоятельности поджелудочно-кишечного анастомоза после резекции поджелудочной железы.

Один из вариантов реконструкции после резекции поджелудочной головки является панкреатогастростомы [19]. В настоящее время используются три различных метода для создания панкреатогастростомы: имплантация оставшейся части поджелудочной железы в желудок, имплантация протока поджелудочной железы (Вирсунгова протока) в желудок и наложение анастомоза между протоком и слизистой оболочкой желудка. (Рис 2, 3.). По данным специальной литературы, результаты после панкреатогастростомы аналогичны тем, которые получены после панкреатоеюностомы. [20–22]. В то же время продолжает обсуждаться вопрос о том, что длительная секреция поджелудочной железы в желудок вызывает образование щелочного сока, который воздействует на слизистую оболочку желудка. Ныне не существует убедительных данных, свидетельствующих о корреляции между повышенным риском возникновения пептической язвы и поджелудочно-желудочным ана-

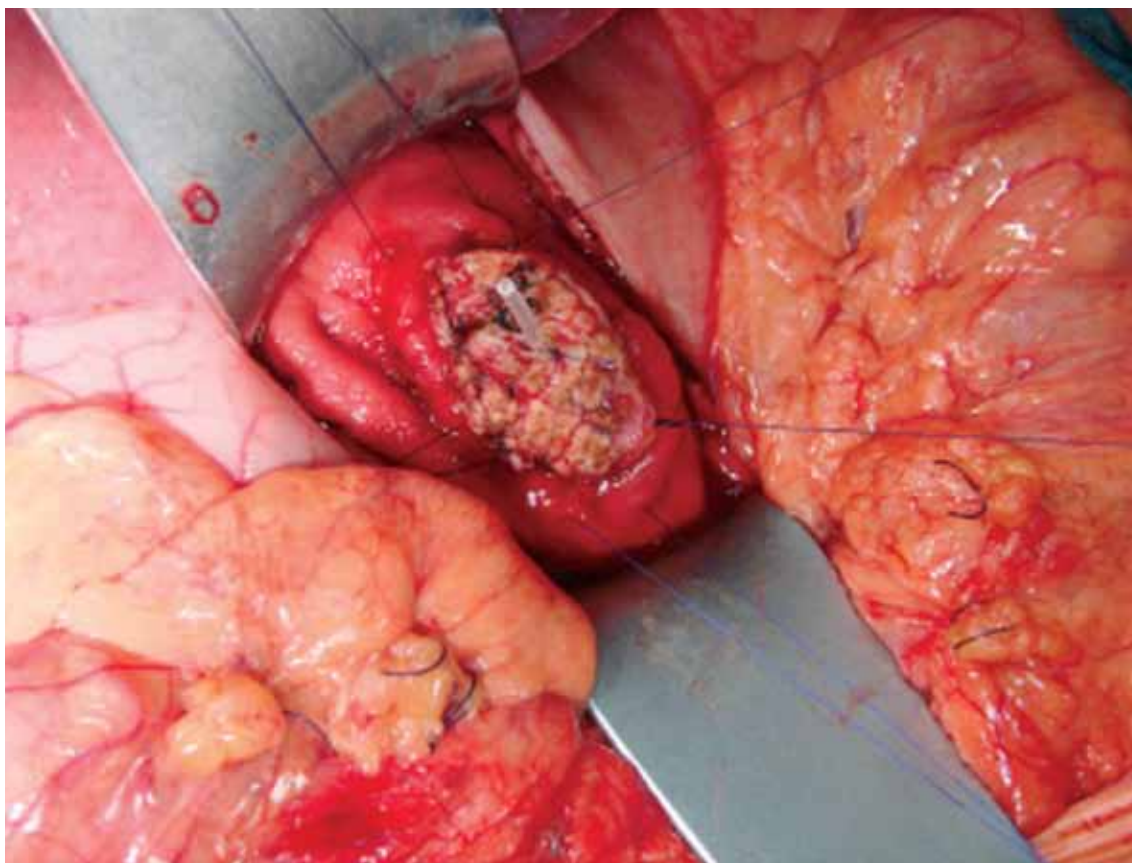


Fig. 2: View into the opened stomach. The pancreatic stump has been placed through the dorsal gastric wall and sutured in mattress technique. Additionally, a short tube has been inserted into the pancreatic duct of the remnant.

Рис: 2. Вид желудка изнутри. Культи поджелудочной железы помещена в желудок через его заднюю стенку и ушита матрасным швом. Кроме того, в проток оставшейся части поджелудочной железы введена короткая дренажная трубка.

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 hepatoduode-

nal 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

стомозом [23]. В целом, успешное функционирование анастомоза больше зависит не от выбора метода, а от концентрации хирурга на тщательном выполнении технических методов, с которыми он хорошо знаком [24].

В последнее время было разработано несколько стратегических методов для улучшения прогноза.

В качестве одного из подходов была предложена панкреатикодуоденэктомия [25]. Идея заключалась в том, что удаление всей поджелудочной железы может устранить мультифокальное заболевание, достичь широкого иссечения краев и позволяет избежать оттока секрета поджелудочной железы, панкреатита или наложения поджелудочной фи-

стулы. Тем не менее некоторые исследования показали, что медиана выживаемости у пациентов после тотальной панкреатикодуоденальной резекции была значительно ниже по сравнению с пациентами, перенесшими частичную панкреатикодуоденальную резекцию [26]. Удаление поджелудочной железы может вызвать серьезные метаболические дисфункции как следствие утраты эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы. Одним из последствий является сахарный диабет в сочетании с повторяющимися эпизодами тяжелой гипогликемии [27].

Поэтому в настоящее время тотальная панкреатэктомия более не является методом выбора при лечении карциномы головки под-

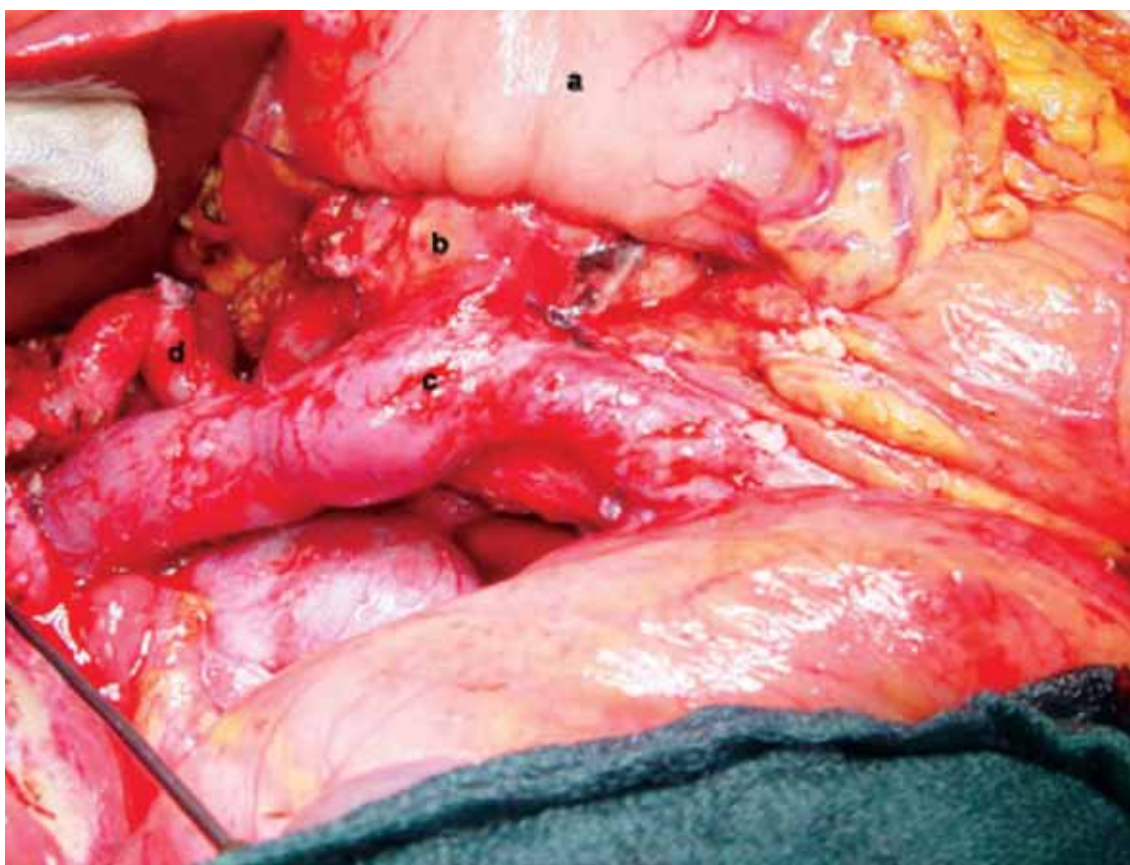


Fig. 3: Pancreatic remnant after implantation into the stomach (a: Stomach, b: Pancreatic remnant, c: Portal vein, d: Hepatic artery)

Рис. 3: Оставшаяся часть поджелудочной железы после ее имплантации в желудок (а – желудок, b – оставшаяся часть поджелудочной железы, c – портальная вена, d – печеночная артерия).

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 trial. No differences could be detected in overall survival, survival for pN0/ pN1, tumor recurrence, body weight, quality of life 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

желудочной железы. Однако у отдельных пациентов, например, в случае многоочаговой карциномы, может быть целесообразным проведение тотальной панкреатикодуоденальной резекции.

Диссекция лимфатических узлов

Во время резекции, как сообщается, более чем у 70% пациентов может быть обнаружено поражение лимфатических узлов [28]. Стандартная диссекция лимфатических узлов определяется как радикальная лимфаденэктомия вдоль гепатодуоденальной связки, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, мезентериальных вен и воротной вены. Обоснованием для так называемой расширенной лимфаденэк-

томии стали исследования, показавшие возможность поражения лимфоузлов вне границы стандартной диссекции [29]. Nagakawa и др. продемонстрировали метастатическое поражение лимфатических узлов в парааортальной области между чревным стволом и точкой отхождения нижней брыжеечной артерии [30]. Эти данные позволили сделать заключение о том, что эти лимфатические узлы должны быть удалены единым блоком во время радикальной резекции. Таким образом, расширенная лимфодиссекция включает двустороннюю резекцию парааортальной лимфатической ткани от диафрагмы до нижней брыжеечной артерии, а латерально – до ворот правой почки [31]. Несколько недавних исследований показали вари-

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 con-

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 pancreaticoduodenal	100	2,70	3
16	paraortic	100	3,40	2
14	superior mesenteric artery	47	0,80	0
8	common hepatic artery	40	0,60	0
17	anterior pancreaticoduodenal	40	0,60	0
12	hepatoduodenal ligament	27	0,60	0
6	infrapyloric	7	0,10	0

Table 1

Таблица 1

traindication 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

абельность результатов при проведении расширенной диссекции лимфатических узлов.

Nimura с соавт. сравнили 51 пациента после стандартной лимфаденэктомии и 50 больных после расширенной лимфодиссекции в проспективном рандомизированном исследовании. Не было выявлено различий относительно показателей общей выживаемости, выживаемости на стадии pN0 / pN1, рецидива опухоли, веса тела, качества жизни и акта дефекации [32, 33]. Neoptolemos с соавт. показал, что метастатическое поражение группы лимфатических узлов 8а (находится на общей печеночной артерии) является независимым прогностическим фактором после пилоросохраняющей резекции [34]. Два следующих рандомизированных исследования в Балтиморе выявили аналогичные показатели общей заболеваемости, хотя и продемонстрировали увеличение показателя задержки опорожнения желудка после расширенной лимфодиссекции [35, 36]. Таким образом, современным стандартом

хирургии опухолей головки поджелудочной является резекция головки поджелудочной железы без расширенной лимфаденэктомии [37](Таблица 1).

Резекция сосудов

Опухолевое поражение портальной или верхней брыжеечной вены всегда было дискуссионным вопросом в хирургии поджелудочной железы. Fuhrmann с коллегами обнаружили, что опухоли, примыкающие к верхней брыжеечной вене, воротной вене и чревному стволу, не показали особой злокачественности [38]. Они пришли к выводу, что локализация опухоли на вене не свидетельствовало о ее агрессивности, а носило, скорее, функциональный характер. Более того, гистологические исследования резектированных вен подтвердили раковое поражение венозной ткани в 20–70% образцов [39, 40]. Эти данные показывают, что у значительного процента пациентов с подозрением на венозную инвазию опухоли выявляется только воспалительный процесс. Поэтому поражение портальной вены не должно служить абсолютным противопоказанием для резекции поджелудочной железы.

Новые данные показывают, что необходимость портальной резекции не влияет на общую выживаемость пациентов. Lygidakis и соавт. показал, что пациенты с портально-брыжеечной венозной инвазией имели более длительную, 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами, которые были рандомизированы по только паллиативному шунтированию [41]. Несколько хирургических методов в случае венозного поражения являются общеприня-

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 pancreatotomy 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 occasional resection of the celiac axis, superior mesenteric artery and middle colic artery with vascular reconstruction has to be performed [47, 48]. However, extended pancreatotomy failed to improve the long-term survival rate and carried a high operative mortality [49]. In summary, the role of extended pancreatotomy 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

Impact of portal vein resection on long-term survival (Review of the literature)						
Author	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
Taschieri et al. [59]	164				12	10
van Geenen et al.[60]	34	3	55	6		14

Table 2

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 synchronous liver metastasis were rand-

тими: тангенциальная резекция и венозная патч-пластика («заплата»), сегментарная резекция с перевязкой селезеночной вены и первичный анастомоз или перевязка селезеночной вены и пересадка лоскута. А также: сегментарная резекция с сохранением селезеночной вены и наложением первичного анастомоза или пересадкой лоскута. [42, 43] (Таблица 2).

В подгруппе пациентов с поражением магистральных брюшных артерий резекция как метод лечения была отклонена даже при отсутствии отдаленных метастазов. С одной стороны, поражение крупных сосудов, таких как чревный ствол, для большинства хирургов является противопоказанием к резекции. С другой – радикальная резекция сосудов в таких случаях может обеспечить полное удаление опухоли и долгосрочное выживание. Так, операция по Арлебу предусматривает резекцию единым блоком чревного ствола с дистальной панкреатэктомией при лечении больных с локальной карциномой тела и хвоста поджелудочной железы. Анатомическим и физиологическим преимуществами для такого подхода является наличие кол-

латерального кровообращения между верхней брыжеечной артерией и гепатобилиарной системой через интактную панкреатодуоденальную аркаду [44, 45]. Однако такие хирургические методики еще не являются стандартной техникой и, следовательно, применяются только у тщательно отобранных пациентов.

Значение расширенной панкреатэктомии

На фоне улучшения отдаленных результатов резекции поджелудочной железы позиция хирургов относительно хирургического лечения рака поджелудочной, не распространяющегося за пределы ее ложа, стала более радикальной. В последнее время за счет расширенного хирургического вмешательства увеличился показатель резектабельности [46].

В последние 20 лет интерес хирургов был больше сосредоточен на окружении поджелудочной железы, чем на ней самой. Согласно принципу «чем больше, тем лучше», расширенная панкреатэктомия подразумевает резекцию всей поджелудочной железы, соседних мягких тканей и основного лимфатического дренажа поджелудочной железы. В дополнение к общей панкреатикодуоденальной резекции единым блоком с субтотальной дистальной гастрэктомией должна быть проведена резекция панкреатической части портальной вены и, иногда, резекция чревного ствола, верхней брыжеечной артерии и средней ободочной артерии с реконструкцией сосудов. [47, 48].

Однако расширенная панкреатэктомия не улучшает долгосрочную выживаемость и вызывает высокую операционную смертность

omized in two groups. One group would receive standard gemcitabine until the tumor shows 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 adenocarcinoma 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-

[49]. Таким образом, роль расширенной панкреатэктомии в лечении запущенных форм аденокарциномы поджелудочной железы в настоящее время незначительна.

Паллиативная резекция головки поджелудочной железы

Цель паллиативной терапии – продление жизни за счет уменьшения угрожающих жизни последствий обструкции желчных протоков и двенадцатиперстной кишки и улучшение качества жизни путем устранения проблем, связанных с ростом опухоли. Это не означает, что только хирургия предлагает эффективное решение, что не существует других методов терапии и лишь резекция опухоли дает шанс для долгосрочного выживания. Следовательно, целью современной хирургии рака поджелудочной железы не должен быть выбор пациентов с наибольшими шансами на излечение. Наоборот, все большее число пациентов должны быть рассмотрены как кандидаты для резекции поджелудочной железы, даже при малейших шансах более длительного периода выживания и улучшения качества жизни.

Расширение показаний к резекции должно включать и стадию M1 у отдельных пациентов. Вескими аргументами в пользу расширения критериев резектабельности стали результаты последних многоцентровых исследований адъювантной химиотерапии после R0 и R1 резекций при лечении рака головки поджелудочной железы, которые показали, что даже у пациентов с R1 послеоперационная адъювантная терапия давала хороший результат [50]. На сегодняшний день нет

проспективных данных, в которых паллиативная резекция была бы исследована в рамках рандомизированного протокола. Для выяснения роли паллиативной резекции головки поджелудочной железы мы разработали протокол проспективного рандомизированного исследования. Мы получили протокол, по которому пациенты с раком головки поджелудочной железы и метастазами в печень могут быть рандомизированы в две группы. Одна группа будет получать стандартное лечение гемцитабином до прогрессирования опухоли, в то время как пациентам второй группы будет проведена резекция головки поджелудочной железы с последующим стандартным лечением гемцитабином (ISRCTN20060588). В связи с этим паллиативная резекция головки поджелудочной железы не рассматривается как стандартный метод лечения вне указанных протоколов исследования.

Резекция при рецидиве рака поджелудочной железы

Несмотря на значительный прогресс в хирургии поджелудочной железы за последние 20 лет, частота 5-летней выживаемости пациентов после резекции остается в пределах 15–20% [51]. Одной из причин этого феномена является то, что даже после радикальных резекций опухолевые клетки могут быть обнаружены по краям оставшейся после резекции ткани в 50% случаев [52]. Еще одной причиной может быть наличие недиагностированных системных заболеваний, что приводит к метастазированию в печень и перитонеальному карциноматозу у 50% больных [53, 54]. На случай рецидива опухоли не существует определенной хирургической стратегии. Иными сло-

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

- Klimstra D: Pancreas. Sternberg SS: Histology for pathologists 1997(New York, Lippincott-Raven).
- 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.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009.
- Flanders: Pancreatic adenocarcinoma: Epidemiology and genetics. J Med Gene 1996, 33:889-898.
- 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.
- Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH: Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. Am J Surg 1982, 144(3):325-329.
- 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.
- Nakeeb A, Pitt HA: The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. Hepatogastroenterology 1995, 42(4):332-337.
- Sohn TA: Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? J Gastrointest Surg 2000, May-Jun;4(3):258-267; discussion 267-258.
- 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.
- 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.
- Klinkenbijl JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J: The advantages of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. Ann Surg 1992, 216(2):142-145.
- 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.
- Shoenberg: Pylorus-preserving partial duodenectomy for ductal pancreatic carcinoma - a prospective clinical trial. Dig Surg 2000 2000(17 (suppl 1)):100 (abstract).
- 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.
- Braasch JW, Gagner M: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy—technical aspects. Langenbecks Arch Chir 1991, 376(1):50-58.
- Cattell: Resection of the pancreas: discussion of special problems. S Clin North Am 1943, 23:53-53.
- 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.
- Mason GR, Freeark RJ: Current experience with pancreaticogastrostomy. Am J Surg 1995, 169(2):217-219.
- Mason GR: Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreaticoduodenectomy: review. World J Surg 1999, 23(3):221-226.
- Ihse I, Axelsson J, Hansson L: Pancreatogastrostomy after subtotal pancreatectomy for cancer. Dig Surg 1999, 16(5):389-392.
- Arnaud JP, Bergamaschi R, Casa C, Serra-Maudet V: Pancreatogastrostomy following pancreaticoduodenectomy: a safe drainage procedure. Int Surg 1993, 78(4):352-353.
- Hyodo M, Nagai H, Tsukahara M, Sato K: Peptic diseases and Helicobacter pylori infection after pancreaticogastrostomy. Hepatogastroenterology 2000, 47(36):1753-1757.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Birk D: Localisation of lymph node metastasis in pancreatic cancer. A rational for extended resection? Pancreas 2000, 21:41 (abstract).
- Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978, 41(3):880-887.
- 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.
- Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA: Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and

вами, целесообразность повторной резекции при раке поджелудочной железы совершенно неясна. В своих последних публикациях Kleef с соавт. сообщили о результатах повторных резекций у пациентов с рецидивом рака поджелудочной железы. Они обнаружили увеличение медианы выживаемости у пациентов, перенесших повторные резекции по сравнению с пациентами, которым была проведена диагностическая лапаротомия или паллиативное шунтирование. Интересно, что также было выявлено увеличение средней продолжительности жизни у больных с длительным интервалом от резекции для повторного хирургического вмешательства. Все другие данные показывают, что резекция при рецидиве аденокарциномы поджелудочной железы существенно не увеличивает выживаемость [55].

Целью дальнейших исследований должно стать определение подгрупп пациентов, потенциально излечимых путем повторной операции. Следовательно, повторная резекция при рецидиве рака поджелудочной железы пока еще не может быть рекомендована вне рандомизированных клинических испытаний.

Заключение

В настоящее время хирургическая резекция локальной аденокарциномы поджелудочной железы остается единственным потенциально лечебным вариантом для пациентов с указанным видом рака. Достижения в хирургической технике и периперационная помощь, которая значительно улучшились за последние двадцать лет, вызвали увеличение числа показаний к хирургическому вмешательству.

В последние годы стандартным хирургическим вмешательством периапулярных злокачественных новообразований стала пилоросохраняющая панкреатикодуоденэктомия. Резекции опухолей на поздних стадиях, включая резекцию портальной вены, также могут быть выполнены с низким показателем периперационной смертности.

Несмотря на появление новых методов диагностики, эксплоративная операция по-прежнему очень важна для окончательной оценки резектабельности. В то же время диагностическая лапаротомия дает неполную информацию относительно локальной резектабельности и не может быть рекомендована для полного уточнения.

Противопоказаниями для резекции поджелудочной железы являются отдаленные метастазы, перитонеальные метастазы и опухолевая инфильтрация висцеральных артерий. Однако в настоящее время опухолевая инвазия в области слияния брыжеечных вен с портальной более не должна рассматриваться как противопоказание.

Диссекцию лимфатических узлов современный стандарт резекции определяет как радикальную лимфаденэктомию вдоль печеночно-двенадцатиперстной связки, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а брыжеечные и воротная вены оставляются без расширенной диссекции лимфатических узлов. Паллиативная резекция головки поджелудочной железы и повторная резекция при рецидиве рака поджелудочной железы в настоящее время существуют только в пределах протоколов клинических испытаний.

- chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002, 236(2):137-148.
32. Nimura Y: Standard versus extended lymphadenectomy. Prospective Randomized Trial. 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 periaampullary 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 pancreatotomy 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 pancreatotomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977, 186(1):42-50.
 48. McFadden DV, Reber HA: Cancer of the pancreas: radical resection-supporting view. *Adv Surg* 1994, 27:257-272.
 49. Sindelar WF: Clinical experience with regional pancreatotomy 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, Fahike 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 pancreatotomy 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, Cam-
pion JP: Total pancreatotomy 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 spleno-mesenteric-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

Доктор Маркус Бахра, д-р
медицинских наук
Профессор, доктор Петер
Нойехаус, д-р медицинских наук

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

Ренальная симпатическая денервация – НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Background

Hypertension is a major global public health concern and wide-spread 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

Введение

Гипертензия является одной из глобальных проблем здравоохранения, «номером один» по распространенности. Особенно это касается промышленно развитых стран, где уровень заболеваемости гипертонией в ближайшие годы будет повышаться. Около 30–40% взрослого населения в мире страдает от гипертонии, из них 10–15% – резистентной формой гипертонической болезни. Некоторые пациенты с артериальной гипертонией вынуждены пожизненно принимать лекарственные препараты для снижения артериального давления и уменьшения вероятности сердечных приступов, почечной недостаточности или инсульта. Однако, несмотря на ежедневный прием антигипертензивных препаратов, около половины из этих пациентов имеют неадекватно контролируемое кровяное давление. Многие пациенты не достигают адекватного контроля артериального давления, несмотря на использование нескольких препаратов, а также диеты и изменения образа жизни. Для лечения гипертонии уже были опробованы многие фармакологические препараты. Однако проблема до сих пор не решена: при неконтроли-

руемом артериальном давлении существует очень высокий риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистой недостаточности.

Гиперактивность симпатической нервной системы механистически активизирует освобождение норадреналина из почек и, вероятно, является важным фактором самого существования гипертонии и ее прогрессирования [1]. В ранее проведенных исследованиях в Хомбурге и Австралии был проведен тщательный отбор пациентов с целью исключения вторичных форм гипертонии. В частности, был исключен стеноз почечной артерии

Процедура

Процедура ренальной денервации проводится с помощью эндоваскулярного катетера с электродом на конце, который разрушает симпатические нервы путем радиочастотной (РЧ) абляции (Рис. 1).

Через бедренную артерию и аорту катетер вводится до просвета основной почечной артерии. Направляющий катетер используется для установки в почечной артерии катетера Symplicity (Adrian Inc, США), который подключен к

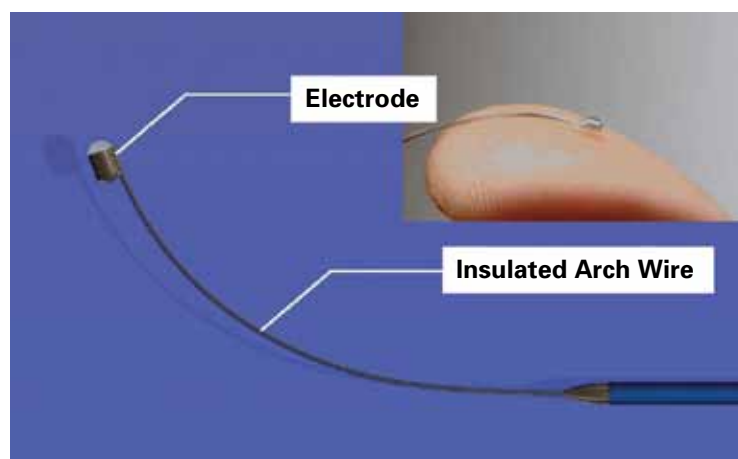


Fig. 1: Symplicity treatment catheter for interventional renal denervation.
Рис 1: Катетер Symplicity для проведения интервенционной почечной денервации.

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

РЧ-генератору. Верхушка катетера располагается в основном стволе почечной артерии. до ее первого ветвления. Применяется многократное РЧ-воздействие. Мощность воздействия контролируется генератором, точки воздействия выбираются по окружности, путем перемещения кончика катетера сзади в проксимальные отделы почечной артерии.

Обычно применяются от четырех до шести воздействий на каждую почечную артерию для проведения денервации по всей окружности сосуда (рис. 2). Аблации проводятся с шагом >5 мм в продольном направлении и по окружности сосуда. Каждое РЧ-воздействие занимает около 2 минут.

Первые результаты показали снижение артериального давления: систолического – на 20–35 мм рт. ст. и диастолического – на 10–15 [2]. Дальнейшее наблюдение показало, что кровяное давление остается стабильным в течение всего периода наблюдений (24 месяца). Соответственно, нет показаний для повторной иннервации. В дополнение к значительному снижению артериального давления и его нормализации у

многих пациентов улучшается самочувствие и сон, уменьшается головная боль и симптомы симпатической гиперактивности. Кроме того, Махфууд с соавт. [3] недавно сообщили о заметном улучшении показателей метаболизма глюкозы и изменении резистентности к инсулину при сахарном диабете 2 типа. Последнее наблюдение имеет важное значение, поскольку резистентная гипертония часто связана с нарушением метаболизма глюкозы и сахарным диабетом 2 типа, не говоря уж о сердечно-сосудистых рисках, характерных для гипертонии.

Новый катетерный интервенционный метод обладает лечебным потенциалом для достижения контроля артериального давления у многих пациентов с высоким риском инфаркта и инсульта. Кроме того, это даст возможность снизить дозу препарата во избежание побочных эффектов: головокружения, ортостатических симптомов, нарушения обмена веществ и эректильной дисфункции. Запланированы долгосрочные исследования, чтобы оценить, снижение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с гипертонией после лечения новым методом.

Заключение

Почечная денервация с помощью катетера – это новый и очень перспективный вариант терапии

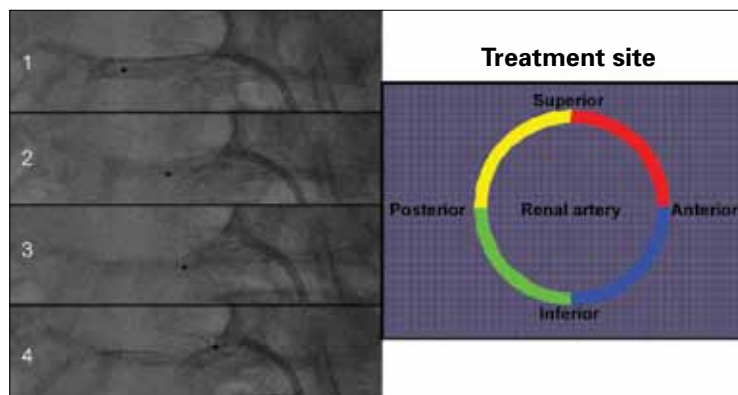


Fig. 2: Placement of the catheter in the renal artery and treatment sites.
Рис 2: Катетер находится в почечной артерии, в зоне точек воздействия.

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 sympa-

thetic 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. *Kardiologie* 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 Internal Intensive Care
University Hospital Saarland
boehm@uks.eu
felix.mahfoud@uks.eu

пациентов с резистентной гипертонией. Во время миниинвазивной процедуры кончик катетера находится в дистальных почечных артериях, и в течение двух минут применяется РЧ-воздействие. Кончик катетера продвигаясь по артерии, вращается по окружности, осуществляя подачу РЧ-энергии на всем протяжении обратного пути по почечной артерии. Д-р Михаэль Бём, д-р Феликс Махфуд и их команда из отделения кардиологии, ангиологии и интенсивной терапии клиники Университета Саарланда пролечили наибольшее в Европе число пациентов, используя новый метод. С 2008 года отделение является специализированным Центром лечения гипертонии при Европейском обществе гипертонии (ESH). Профессор Бём работает в тесном сотрудничестве с Институтом Бейкера в Мельбурне, Ав-

Профессор, доктор Михаэль Бём
Доктор Феликс Махфуд

стралия. «После денервации мы наблюдаем немедленное и стабильное снижение кровяного давления на 30–35 мм рт. ст. в течение 12 месяцев, без каких-либо долговременных побочных эффектов», – объяснил он. Процедура занимает около 30–45 минут, и пациенты вскоре после вмешательства могут быть выписаны домой.

Интересно, что кроме резкого снижения артериального давления, почечная денервация влияет и на метаболизм глюкозы. Исследовательская группа из Хомбурга впервые продемонстрировала, что интервенционная почечная денервация улучшает чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы у пациентов с резистентной гипертонией [3].

Если рандомизированные контролируемые испытания подтвердят указанные первоначальные результаты, катетерная почечная симпатическая денервация может стать эффективным методом решения проблемы здравоохранения и может приобрести важное значение в снижении показателя сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с резистентной гипертонией.

2 for YOU

Two outstanding media
for your success.

German Medical Journal
Digital Edition Russian/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

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)

Сложности лечения повреждений тазового кольца у пожилых пациентов

Обзор базируется на данных, предоставленных исследовательской группой Study Group Pelvis III Немецкой Ассоциации хирургии травмы (2004–2009; 4532 случаев с 3410 повреждениями тазового кольца)

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 anatomi-

cal 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.

Тезисы

Наряду с группой 20–30-летних пациентов, у которых травмы таза обычно вызваны повреждающими факторами с высокой энергией, существует и другая группа с повреждениями этого типа – пожилые пациенты в возрасте 70–80 лет. Травмам с низкой энергией повреждающего фактора особенно подвержены представительницы женского пола, вследствие остеопороза и сопутствующих заболеваний. После сбора анамнеза выполняется осмотр таза. При необходимости за этим следует визуализация повреждения с помощью рентгеновского и КТ-сканирования с 3D-реконструкцией. Если есть сопутствующие травмы, используются дополнительные диагностические мероприятия (УЗИ, МРТ, ретроградная уретерография, цистография, экскреторная урография).

Стандартная классификация АО/АТО (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen / Ассоциация по изучению остеосинтеза), которая не зависит от возраста пациента, хорошо показала себя на практике. Применения этой классификации в сочетании с описа-

нием пострадавшей анатомической области (транссимфизарной и т.д.) в повседневной клинической практике вполне достаточно, чтобы принять решение по необходимому лечению. Различают три типа переломов (А, В и С).

Часто встречающейся диагностической задачей у пожилых пациентов является так называемая дифференциация А- и В-перелома. В случае перелома А-типа лечение проводится нехирургическими методами. В случае постоянной боли проводится повторное исследование, которое, как правило, показывает еще один перелом, что приводит к изменению тактики лечения.

Реконструкция тазового кольца у пожилых пациентов имеет большое значение. Это уменьшает боль и позволяет быстро достичь главной цели – ранней реабилитации без длительной иммобилизации. У пожилых пациентов внешняя фиксация с супраацетабулярным винтовым позиционированием является эффективной процедурой, которая позволяет избежать вторичной нестабильности, в основном дорсальной. В отличие от переломов А-типа, переломы В и С лечатся хирургически.

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 ankylosed, 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

Как и у молодых пациентов, В-переломы стабилизируются вентрально, а С-переломы – дорсовентрально. В случае неотложной ситуации супраацетабулярная внешняя фиксация и, в случае необходимости, экстраперитонеальная тампонада применяются в Германии в качестве стандартных методов лечения для пациентов пожилого возраста. При проведении планового хирургического лечения используются стандартные процедуры, однако часто модифицированные – в зависимости от структуры кости.

Этиология и эпидемиология

Травмы тазового кольца составляют 3% от всех переломов и отмечаются у 25% всех пациентов с множественными травмами или политравмой. С эпидемиологической точки зрения выделяют два пика заболеваемости: с одной стороны, у молодых, как правило, пациентов мужского пола 25–35 лет, с другой – у пациентов пожилого возраста (80 лет и старше), в этом случае – преимущественно у женщин. В то время как у более молодых пациентов травмы таза очень часто встречаются только в сочетании с травмой высоких энергий, перелома тазового кольца у пациентов пожилого возраста можно ожидать уже при воздействии значительно более низкой энергии удара (низкоэнергетические, или бытовые травмы). В этом случае переломы можно рассматривать как

проявление дефекта структуры кости. Крестцово-подвздошные сочленения у пациентов пожилого возраста часто поражены анкилозом, и потому переломы подвздошной кости или крестца происходят с особой частотой именно в этой группе пациентов (21% = 171 / 811 пациентов с типом травмы С > 65 лет (Данные получены из реестра Study Group Pelvis III of the DGU/AO, период 2004–2009, 4532 случаев, из них 75% (3410) травмы тазового кольца)).

Из-за низкой энергии удара при переломах не отмечается значительного смещения, и поэтому их можно просто не заметить во время традиционной диагностики.

Осколки поперечных отростков 5-го поясничного позвонка, жалобы на боли в области задней части тазового кольца и «глубокую боль в спине» продолжительностью более одной недели всегда указывают на существование травмы задней части тазового кольца, требующей лечения, и требуют дальнейших диагностических мероприятий (включая КТ).

Большинство пациентов этой возрастной группы редко выживают после повреждений таза, вызванных массивной травмой.

Согласно исследованию Исследовательской группы Таз III Немецкой Ассоциации хирургии травмы (Study Group Pelvis III of the DGU/



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

Пример 1: Рис. 1, А. Пациентка АМК 84 лет: Падение на правую сторону; боковой перелом справа, который виден только на КТ-снимках.

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

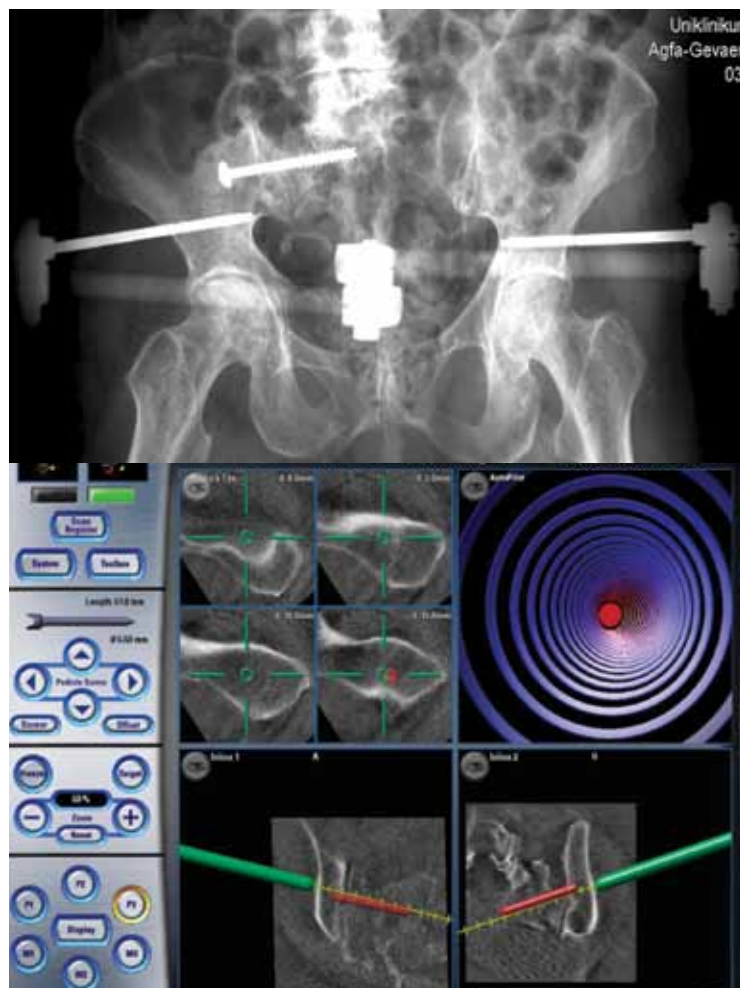


Fig. 1b: Recognisable previous anterior dislocation; navigation-supported iliosacral screw-osteosynthesis in S1 and anterior external fixation.

Рис. 1, В. Диагностируемая на предыдущем снимке передняя дислокация; навигационно направляемый илиосакральный винтовой остеосинтез в S1 и передняя внешняя фиксация.

АО), пациенты, которые попадают в клиники живыми благодаря современной системе спасения, согласно прогнозам, имеют высокий риск не выжить после этой травмы в долгосрочной перспективе только из-за возраста (сопутствующие заболевания, сепсис, полиорганная недостаточность).

Классификация

Перелом А-типа. Эти стабильное повреждение переднего полукольца без травмы связочного аппарата биомеханически важного заднего полукольца таза. По данным Исследовательской группы Таз III Немецкой Ассоциации хирургии травмы, они встречаются в 42% всех переломов и по-прежнему являются наиболее часто встречающимся типом перелома тазового кольца у пациентов старше 65 лет. Этот тип перелома происходит в 63% всех случаев (у пациентов моложе 65 лет эта цифра составляет 37%).

Перелом В-типа Это разрыв тазового кольца (заднего полукольца) по вертикальной оси таза. Может быть вызван внешними или внутренними вращательными движениями. Происходит раз-



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

Рис. 1, С. После удаления фиксации видно увеличение вентральной дислокации с миграцией S1 винта.

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

Рис. 1, D. Другое падение, на этот раз – на левую сторону; новой перелом В-типа слева.

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.

Рис. 1, Е. Такая же процедура, на этот раз с левой стороны с илиосакральными навигационно поддерживаемыми винтами и повторной вентральной внешней фиксацией. Видна каудально расположенная точка входа первой фиксации.

рыв передней части связок крестцово-подвздошных сочленений (внешние вращательные травмы) или вовлечен передний край крыла крестца (внутренние вращательные травмы). Вращательно-неустойчивое повреждение тазового кольца. Этот тип перелома происходит в 34% случаев всех травм тазового кольца (Исследовательская группа Таз III). У пациентов старше 65 лет этот тип перелома происходит в 39% всех случаев. Вызванные боковым падением внутренние вращательные травмы у пациентов старше 65 лет являются наиболее частой причиной переломов В-типа (74%). Для сравнения: у пациентов до 65 лет они составляют всего 57%.

Перелом С-типа:

В момент соответствующей травмы происходит чрезмерное вращение и сопутствующее (в основном краниокаудальное) смещение таза.

Таким образом, наступает полная поступательная и вращательная нестабильность таза с полным нарушением целостности костно-связочного комплекса, диафрагма таза всегда разорвана. Для пожилых пациентов даже

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 anti-coagulants (phenprocoumon, clopidogrel) due to existing underlying diseases. This may

низкой энергии удара достаточно для возникновения этого типа перелома. Часто отмечаются задние трансфораминальные переломы крестца (не заднего крестцово-подвздошного сочленения, в отличие от переломов крыльев крестца!). В реестре Исследовательской группы Таз III такие переломы могут быть обнаружены только у 5% всех пациентов старше 65 лет (171 / 811 переломов С-типа (21%). Для сравнения: у пациентов до 65 лет эта цифра составляет 79% (707 / 811 случаев). Трансiliaкальные переломы или крестцово-подвздошные переломовых вихи встречаются менее часто, но также являются столь же нестабильным повреждением. Если фрагменты кости проходят полулунный путь в крестцово-подвздошном отверстии и находятся латерально от подвздошной кости, такие переломы называют «полумесяц», или «полулунный перелом». Этот тип повреждений часто забывают при первичной диагностике, но они представляет собой особую опасность для вторичной дислокации с болезненным псевдоартрозом (так называемая проблема дифференциации В-С-переломов).

Сочетанное комбинированное повреждение таза: Под «сочетанной травмой таза» подразумевают перелом тазового кольца с сопутствующими повреждениями мягких тканей, т.е. дополни-

тельные травмы нервов, сосудов, мышц или тазовых органов [1]. Кровоизлияния, сепсис (инфицирование обширной забрюшинной гематомы и некрозы) и полиорганная недостаточность как результат длительного нарушения кровообращения создают при комплексной травме таза особые проблемы. Подавляющее большинство комбинированных повреждений таза происходит в рамках политравмы и свидетельствуют о чрезвычайно высокой энергии удара. Поскольку пожилые пациенты часто даже не могут пережить столь высокую энергию удара, эта травма играет второстепенную роль. Исследовательская Группа Таз III отметила сочетанную травму в 345 случаях (10%) от всего количества (3410) повреждений тазового кольца (2004–2009). 44 пациента со сложными травмами таза были старше 65 лет (13%); умерли 18 больных (41% всех комплексных травм у пациентов старше 65 лет). В 12 случаях у пациентов старше 65 лет со сочетанной травмой были отмечены тяжелые травмы мягких тканей, (27%); 8 из них погибли (67%). Для сравнения: из 301 пациента до 65 лет со сочетанной травмой (87%), 74 нанесен серьезный ущерб мягких тканей и только 9 пациентов умерли (12%). Это означает, что травмы мягких тканей увеличивают смертность, в частности, в пожилом возрасте. Также нужно учитывать, что зна-

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 ring 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

чительная часть пациентов старше 65 лет часто принимают антикоагулянты (phenprocoumon, клопидогрель) в связи с существующими основными заболеваниями. Это может привести к кровоизлиянию в область мышечной фасции таза (ягодичных или поясничной мышц), а также вызвать синдром сдавления (компармент-синдром) мягких тканей даже без переломов костей. Важно своевременно принять хирургические меры, которые должны осуществляться в первую очередь в сочетании с другими хирургическими вмешательствами по стабилизации тазового кольца [26, 33].

Открытый перелом таза: В случае открытого перелома тазового кольца перфорации кожи или полых органов таза происходят с частотой 0,9–4,8% от общего числа случаев переломов таза. Так же, как сочетанная комбинированная травма таза, открытый перелом таза отличаются высокой степенью летальности – до 50% в связи с септическими осложнениями [9]. В целом этот тип травмы таза не характерен для пожилых пациентов.

Диагностика

Если у пожилых пациентов отмечается сильная боль в области таза, то должна быть проведена КТ-диагностика, несмотря на благоприятные результаты обычного обследования таза.

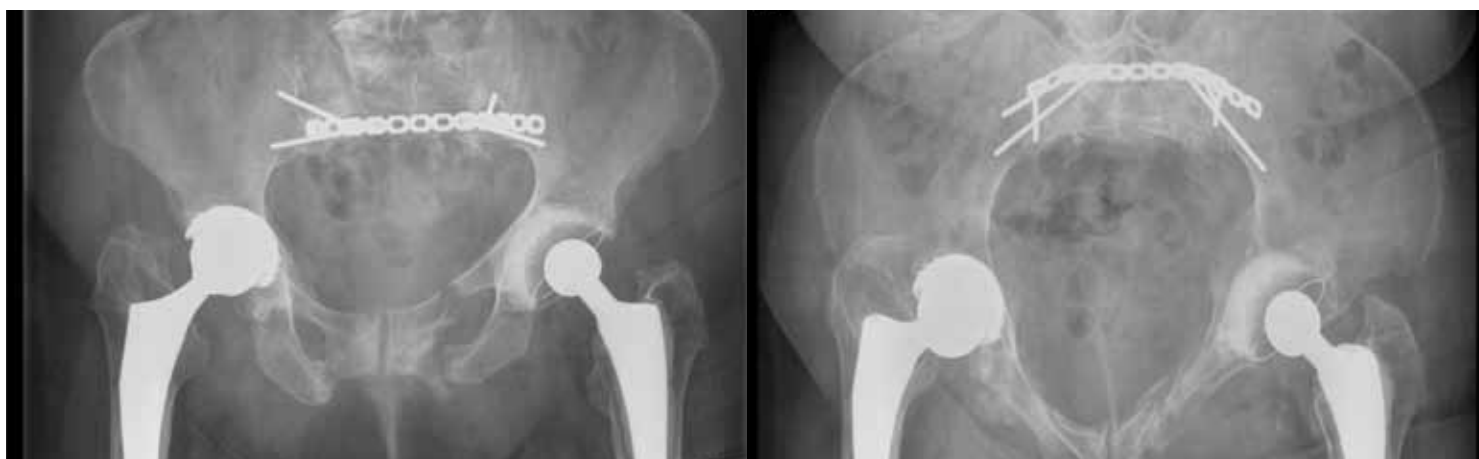
Лечение

Наличие сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов предполагает достаточную терапевтическую кардиопульмонарную подготовку перед операцией и, следовательно, часто проводится раннее вторичное хирургическое лечение. Лечение должно быть всесторонне обсуждено с пациентом, его родственниками или законными представителями. Первоначальное лечение должно быть направлено на восстановление стабильности тазового кольца, что обеспечит раннюю мобилизацию пациента и раннее проведение физкультуры. По возможности должны быть использованы консервативные методы лечения. Это принцип лечения относится к переломам типа А и В (с внутренним ротационным механизмом, которые являются стабильными).

В случае травмы С-типа обычно требуется вентродорзальное комбинированное хирургическое лечение.

Хирургическое лечение переломов таза у пожилых пациентов часто требует использования имплантатов, фиксированных под постоянным углом, в дополнение к околосуставному винтовому сжатию для стабилизации, и внесуставной стабилизации под фиксированным углом.

Также должно проводиться соответствующее послеоперационное наблюдение в хорошо оборудо-



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.

Пример 2: Рис. 2, А. Пациентка МТ, 78: Падение на ягодицы с двусторонними переломом крестца и левым боковым передним переломом тазового кольца; стабилизация с помощью пластинчатого остеосинтеза.

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

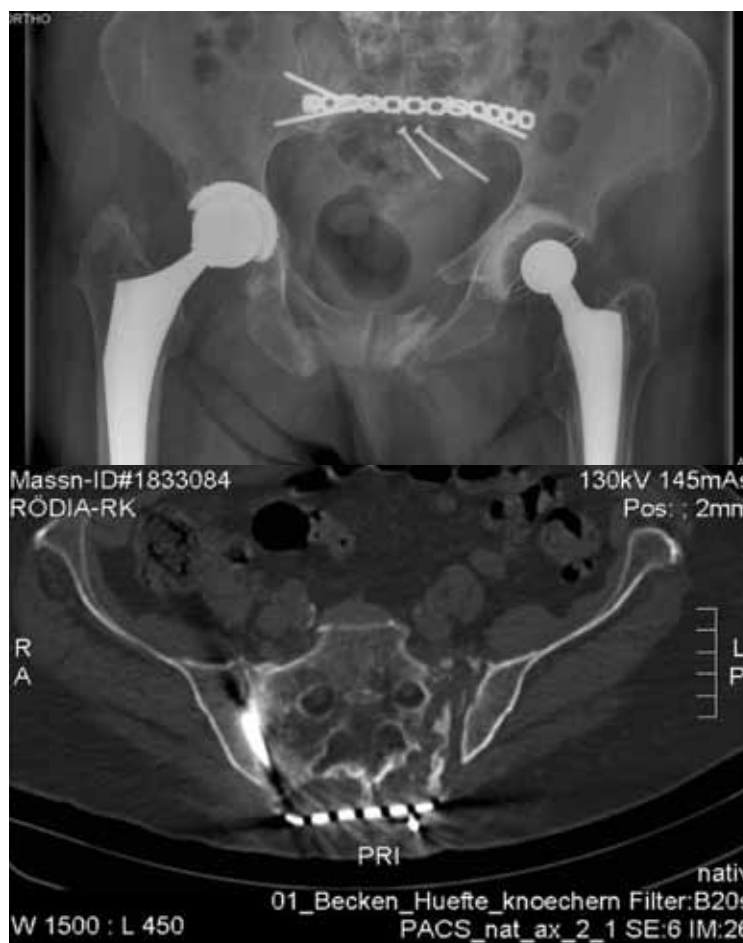


Fig. 2b: Aggravated pain after 5 months, no healing of the sacrum on the left side and implant slacking.

Рис 2, В. Усиление болей после 5 месяцев, незаживление крестца с левой стороны и ослабление имплантата.

ванных отделениях интенсивной терапии для достаточного контроля и ухода за пациентами после хирургического вмешательства. Это означает, что комплексная реконструкция тазового кольца должна выполняться в особых центрах, специализированных в данной области или имеющих достаточный опыт в хирургии таза.

Лечение переломов таза А-типа

Поскольку этот тип переломов является стабильным, в большинстве случаев консервативное лечение является достаточным. Однако у пожилых пациентов нужно уделить внимание сопутствующему повреждению заднего тазового полукольца.

В этом случае следует отличать его от перелома В-типа. Если уже при первом осмотре отмечается болезненность при пальпации выше крестца, то данные произведенного рентгеновского исследования должны быть тщательно проанализированы.

В случае неоднозначных результатов рентгена или невозможности мобилизации (из-за боли) в течение первых 5 дней должна быть выполнена компьютерная томография (КТ). Данное об-



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!

Рис. 2, D. Удаление металла из спинной пластины с помощью 3D-навигации, илиосакральный винтовой остеосинтез с левой стороны; после операции пациент может быть мобилизован почти безболезненно. Также нужно обратить внимание на начальное погружение винта, несмотря на шайбу!

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 paralgnesia 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

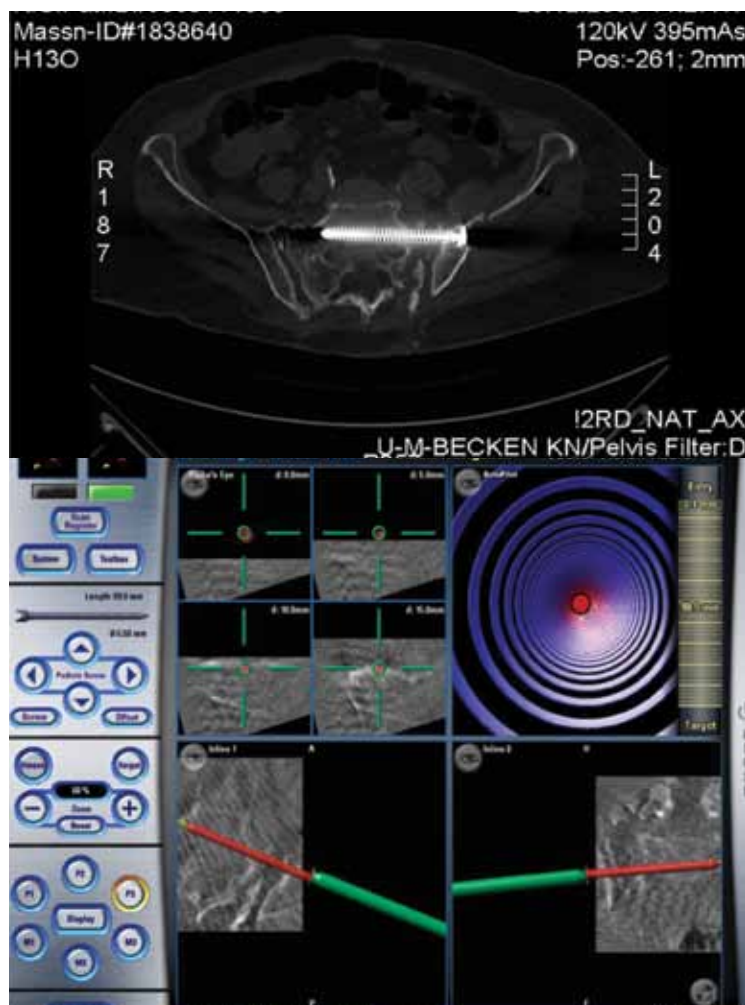


Fig. 2c: Metal removal of the dorsal plate and 3D navigation-supported, iliosacral screw-osteosynthesis on the left side; after surgery, the patient can be mobilised nearly painlessly.

Рис. 2, C. Удаление металла из дозальной пластины с помощью 3D-навигации, илиосакральный винтовой остеосинтез с левой стороны; после операции пациент может быть мобилизован почти безболезненно.

следование зачастую показывает поперечный перелом крестца В-типа (вентральная поперечная кортикальная компрессия – «вентральный изгиб крестца»). Лечebным мероприятием становится «миниинвазивная» супраацетабулярная внешняя фиксация в первые 3–4 недели, как терапия болевого синдрома. Это может быть дополнено установкой илиосакрального винта с помощью навигационной технологии. Перед удалением внешней фиксации производится рентгеновское исследование и проводится осмотр. В частности, фиксация ослабляется, и пациента просят ходить и сидеть. Если жалоб нет, фиксация снимается в амбулаторных условиях. При сохраняющихся нарушениях болевой чувствительности фиксация оставляется еще на 2 недели.

Лечение переломов таза В-типа
При данном типе перелома, отмечается только дорзальная ротационная нестабильность, поэтому, как правило, достаточно стабилизации переднего тазового кольца.

Для хирургической стабилизации стандартные процедуры для отдельных областей повреждения



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 transsacral traction screws on both sides + wire to stabilise the screws; after surgery, mobilisation using analgesia is possible.

Пример 3: Рис. 3, А. Пациентка HS, 86 лет: Поперечный двусторонний перелом, мобилизация невозможна из-за сильной боли, стабилизация с помощью 7,3-мм вытяжных винтов с двух сторон + стабилизация винтов с помощью проволоки; после операции – мобилизация с обезболиванием возможна.

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 cranio-caudal), 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 supra-acetabular Schanz screws is usually sufficient.

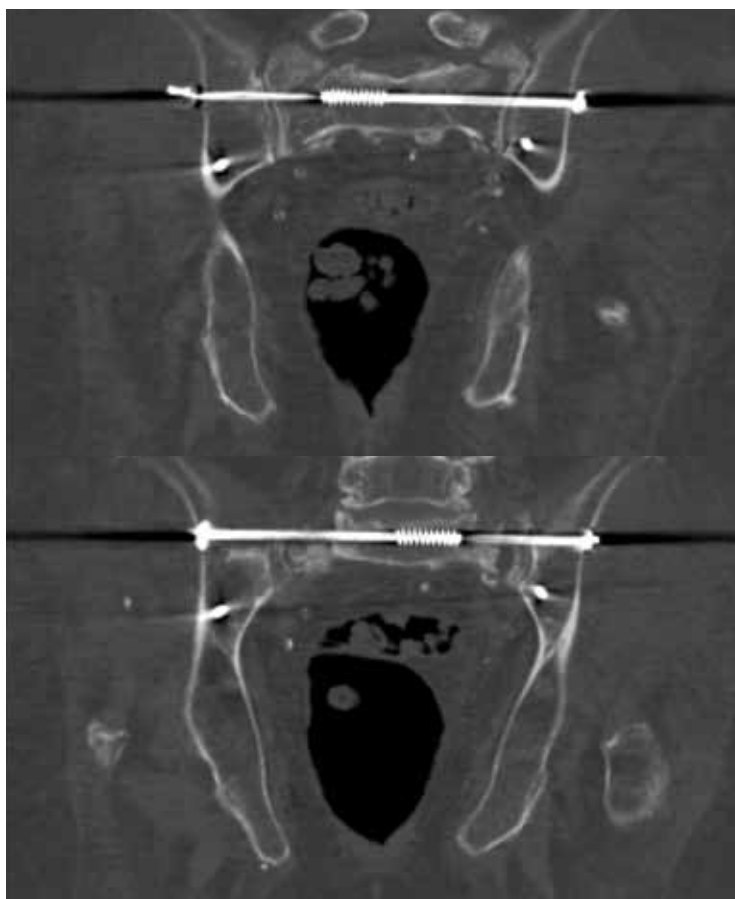


Fig. 3b: CT-checkup of the correct screw and wire position. The correctly positioned dorsal supraacetabular external fixation is also visible.

Рис. 3, В. КТ-обследование показывает нормальную позицию винта и проволоки. Также видна правильная дорсальная супраацетабулярная внешняя фиксация.

доказали свою эффективность и должны применяться независимо от возраста пациента. Положение «лежа на спине» для пожилого пациента должно быть достаточным для хирургической стабилизации.

Сращение

После открытой репозиции осуществляется стабилизация с помощью пластинки АО с анатомически адаптированными 3,5-мм 6-ю отверстиями (направление винта кранио-каудальное), которая также возможна в версии с фиксированным углом. Для достижения оптимального сжатия медиальные парасимфизальные винты должны быть использованы как сжимающие. Из-за остеопороза сам винт должен оставаться в кости и достигать противоположного кортикального слоя.

Транспубикальная нестабильность

Обычно достаточно применения простой внешней фиксации с супраацетабулярными винтами Schanz.

Лечение переломов таза С-типа

У пожилых пациентов все доступные области таза должны

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

быть стабилизированы вентрально в лежачем положении пациента. Для достаточной и безопасной мобилизации проводится комбинированный дорсовентральный остеосинтез (см. также пример 1 — рис. 1, A–F).

Трансiliaкальная нестабильность

В зависимости от направленности перелома в гребень подвздошной кости устанавливаются винты, и остеосинтез осуществляется с помощью ДС или реконструкционных пластин, если это возможно, с фиксированными углами, вдоль илиопектиальной линии

Крестцово-подвздошный вывих

Поскольку у пожилых пациентов смещения фрагментов костей незначительные – из-за низкой энергии удара, чрезкожные методы могут быть использованы для всех переломов без смещения или с небольшим смещением / закрытой репозиции. Они могут выполняться с помощью навигационных устройств. Трансiliaосакральное вытяжение винтами (7,3-мм) проводится в положении пациента лежа на спине. В случае открытого сопоставления требуется вентральный остеосинтез с помощью двух 3,5-мм пластин ДС пластин с 3 отверстиями – также в положении лежа (зарекомендовал себя как стандартная процедура).

После первичного переднебокового разреза в гребне подвздошной кости и смещения подвздошной мышцы медиальнее хорошо видно крестцово-подвздошное сочленение.

Еще одним преимуществом является возможность одновременно видения симфиза и крестцово-подвздошных сочленений в положении лежа. Этот метод значительно облегчает открытое вправление.

Перелом крестца

Из-за неудовлетворительных результатов консервативного лечения переломов крестца, в последние несколько лет для пожилых пациентов рекомендована только хирургическая стабилизация. Открытая репозиция у пожилых пациентов проводится редко – из-за сдавливания нервных корешков.

Зачастую при небольшом смещении (<5 мм) и отсутствии неврологических симптомов проводится модифицированный чрезкожный трансiliaосакральный тракционный винтовой остеосинтез в положении лежа

Отклонение от оригинальной методики в соответствии с Matta [15] осуществляется с помощью навигационного устройства, в дополнение к моделированию процедуры, для повышения безопасности, а также определения правильной боковой точки входа винта и оптимизации длины винта [32].

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

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

Поэтому рекомендуется метод 3D-навигации, который обеспечивает достаточное качество изображения даже при выраженном остеопорозе (рис. 1+2). В случае значительного остеопороза должны быть использованы винты длиной > 100 мм. Из-за риска вторичного смещения винтов («поворот винта назад») возможно дополнительное армирование винта с помощью провода процедуры (см. рис. 3, а-е.)

Дополнительная стабилизация заднего тазового полукольца достигается с помощью супраацетабулярной внешней фиксации для дополнительного вытяжения. Помимо двустороннего винтового, дальнейшая модификация описанных методов остеосинтеза осуществляется для стабилизации двусторонних переломов крестца. Чрескожно установленная пластина остеосинтеза в положении лежа является альтернативой или дополнением к винтовому остеосинтезу.

Предварительно изогнутая 5,0-мм 12–14-дырочная пластина устанавливается через два разреза дорсально от крестца выше подвздошных гребней; изначально вытягивают кость параллельно крестцово-подвздошным сочленениям с помощью двух длинных кортикальных винтов. Впоследствии определенная фиксация подвздошной кости осуществля-

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 Korosh 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, T.J.: 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,

ется винтами под фиксированным углом (Modification according to the descriptions of Hockertz, T.J.: Lecture Homburg Pelvic Course 2009). В литературе описан дорсальный позвоночный остеосинтез (одно- и двусторонний), на уровне L4/L5, поддерживающий крестец для обеспечения быстрой мобилизации пациента [4]. Кроме того, описаны первые результаты чрескожных инъекций цемента. Долгосрочных результатов пока не имеется. В 2008 году Frey с соавт. представили экспериментальные исследования по лечению переломов крестца, пораженного остеопорозом, путем чрескожного введения костного цемента (PMMA) в

сломанные крылья крестца с помощью 13-G шприца [3]. Всего указанным методом было пролечено 52 пациента, среди них 40 женщин, средний возраст 75,9 года, было отмечено значительное снижение боли. Авторы пришли к выводу, что метод заполнения цементом в случае переломов крестца с остеопорозом является эффективным и безопасным для быстрого уменьшения болевого синдрома и мобилизации пациентов.

Неотложная терапия переломов таза у пожилых пациентов

У всех пожилых пациентов с переломами тазового кольца, вызвавшими обильные кровотечения, первичная обработка проводится в соответствии с алгоритмом оказания экстренной помощи при травмах таза после краткосрочной и проблемно-ориентированных диагностики [10, 23, 24].

Осложнения

Пожилые пациенты с травмами таза относятся к группе высокого риска, в частности, в отношении постхирургических, тромбоэмболических осложнений. В обязательном порядке проводится адекватная профилактика низкомолекулярным гепарином, с контролем свертывания крови, и гемограммы (количество тромбоцитов) [28]. Раннее медикаментозное лечение и ранняя мобилизация дополнительно ми-

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 pelvic-crural 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.

минимизируют риск тромбозов. При сочетанной травме значительно увеличивается риск возникновения местных осложнений и инфекций, поэтому заранее следует запланировать многократные хирургические вмешательства. Также в большинстве случаев возникают неврологические расстройства и урологические повреждения. Ранняя диагностика позволяет, в комплексе с другими методами (урологической функциональной диагностикой) немедленно начать специфическое лечение (например, установку постоянного катетера). В связи с изменением количества и качества костной ткани, невозможности сохранения частичных нагрузок, инфекциями, связанными с несколькими основными заболеваниями, остеосинтез в любой области таза может протекать с осложнениями.

Поскольку миграция или экстракция винтов чаще всего происходит в области заднего тазового полукольца, а инфицирование или ослабление фиксации – в вентральной области тазового кольца, после мобилизации показано широкое использование внешних записей. Эти осложнения должны быть выявлены своевременно, в противном случае может развиться псевдоартроз, что может привести к затяжным и болезненным процессам. В случае усиления болевого синдрома в ходе лечения или ощущений нестабильности должна быть проведена диагностика тазового кольца с помощью КТ, а в случае несостоятельности остеосинтеза – проведена ревизия.

Заключение

Лечение переломов тазового кольца у пожилых пациентов связано с совершенно новыми про-

блемами. Сопутствующие заболевания, иное качество костной ткани гериатрических больных усложняет необходимое хирургическое лечение. Качество репозиции перелома и достаточная стабилизация таза, тем не менее, являются наиболее важными критериями для хорошего долгосрочного результата у пожилых пациентов. Существует множество модификаций стандартных процедур, которые минимизируют вторичную хирургическую травму у пожилых пациентов.

Благодаря дополнительной возможности использования имплантатов под фиксированным углом при остеопорозе костей улучшается стабилизация и фиксация имплантатов (хотя абсолютно достоверных данных об этом пока не имеется). Быстрая и правильная оценка тяжести травмы и интенсивности кровотечения при первичном лечении являются решающими прогностическими факторами, особенно у пожилых пациентов. Необходимость хирургического лечения нестабильных переломов таза у пациентов пожилого возраста является бесспорным, однако адаптированные стратегии лечения повреждений различных повреждений тазового кольца и разных типов переломов таза нуждаются в дальнейшей разработке.

Благодарность

Мы хотели бы выразить нашу глубокую благодарность членам Исследовательской группы Таз III (Study Group Pelvis III of the DGU/AO), которые оказали нам помощь в работе путем сбора и оценки соответствующих данных. Мы также выражаем особую благодарность DGU за постоянную поддержку Исследовательской группы Таз III (2004–2009).

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. Fuchtmeyer, B., et al., 2004.[The minimally invasive stabilization of the dorsal pelvic ring with the transiliacal internal fixator (TIF)-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. Committee 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. Culemann¹ (MD)
Prof. Dr. W. Knopp¹ (MD)
Prof. Dr. F. Gebhard² (MD)
Prof. Dr. T. Pohlemann¹ (MD)
werner.knopp@uks.eu

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

Basic Principles and Indications of the PET / CT

Основные принципы ПЭТ / КТ и показания к ее проведению

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-

Тезисы

ПЭТ / КТ сочетает позитронно-эмиссионную и компьютерную томографии в одном устройстве, и таким образом, предоставляет и функциональные, и морфологические данные. Указанная технология является эффективным методом обследования всего организма. Оценка метаболических процессов с помощью ПЭТ зачастую является единственным способом обнаружения заболеваний на ранних стадиях.

Аналог природной глюкозы ФДГ (фтордезоксиглюкоза) ныне чаще всего используется как радиофармпрепарат для ПЭТ. Метаболизм глюкозы в злокачественно перерожденных, измененных воспалительным процессом тканях, а также в тканях сердечной мышцы и головного мозга во время физиологических процессов значительно увеличивается, благодаря чему повышается поглощение ими ФДГ.

Это стало основой метода выявления злокачественных опухолей и воспалительных процессов с помощью ФДГ-ПЭТ / КТ, а также оценки метаболических изменений в головном мозге и сердечной мышце.

В настоящее время ПЭТ / КТ-диагностика уже является предпочтительным методом визуализации, с широким спектром показаний к проведению, и благодаря этому может стать стандартным методом диагностики онкологических заболеваний.

ПЭТ / КТ была разработана, чтобы стать неотъемлемой частью современной визуализационной диагностики, что дает возможность провести обследование организма в целом (1, 2, 3). Метод использует сильные стороны ядерной медицины и объединяет их с достижениями радиологии. Оценка обменных процессов – зачастую единственный способ обнаружить заболевание на ранней стадии. Фундаментальным новшеством ПЭТ / КТ является более точная координация метаболических процессов (ПЭТ) и анатомических структур (КТ) с помощью слияния изображений (4). Расхождения между результатами ПЭТ и КТ при их проведении на отдельных устройствах значительно уменьшились при использовании ПЭТ / КТ-процедуры (5, 6).

Основные принципы ПЭТ / КТ

Существует большое количество радиофармпрепаратов для ПЭТ

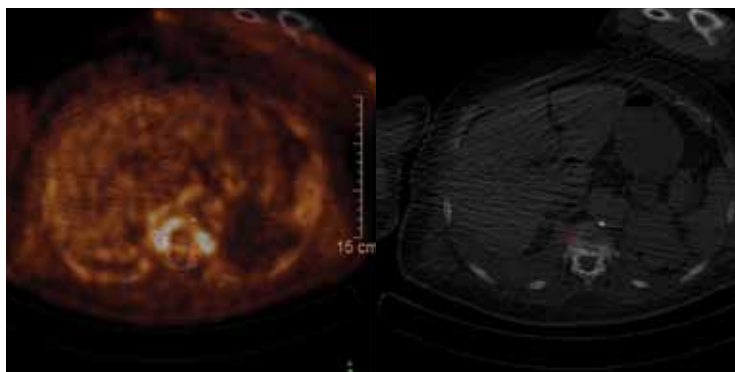


Fig. 1: Female patient status post 12th thoracic vertebral body fracture. An infiltration treatment in the region of the fractured segment was carried out to alleviate the pain. Thereupon the patient developed a sepsis with multiple arthritides positive for staphylococcus aureus as well as pneumonia. 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.

Рис. 1: Пациентка с переломом 12-го грудного позвонка. После инфузионной анестезии развился стафилококковый сепсис со множественными артритами и пневмонией. Первичный очаг воспаления не был определен ни с помощью МРТ, ни путем сцинтиграфии и КТ с контрастированием. Проведенная затем 18F-ФДГ ПЭТ / КТ показала полукруглые очаги повышенного метаболизма глюкозы в паравертебральных мягких тканях на уровне 12-го грудного позвонка, что соответствует первичному очагу воспаления.

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 fluorine-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

/ КТ. Большинство из них производится с помощью циклотрона в специальных центрах, радиохимическим оборудованием, после чего они транспортируются к месту проведения ПЭТ / КТ. Причем в основном используются позитрон-излучающие радионуклиды с более коротким периодом полураспада. Из-за относительно длительного периода полураспада – 109,8 минуты – изотоп 18 (18-F) является наиболее часто используемым радионуклидом в ПЭТ-диагностике.

Во время синтеза радиофармпрепарата для ПЭТ фармпрепарат, принимающий участие в определенных метаболических процессах в организме, метится 18F или другим позитрон-излучающим изотопом. Позитрон, излучаемый радионуклидом, сталкивается с

электроном. В результате образуются два гамма-кванта с энергией 511 кэВ, которые регистрируются с помощью камеры ПЭТ, что и позволяет локализовать радиоактивный распад в организме. Локальное увеличение поглощения радиофармпрепарата приводит к локальному увеличению излучения, которое, в свою очередь, отображается с помощью ПЭТ в виде участков повышенного излучения.

Радиофармацевтическая 18F-флуордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) – глюкоза, меченная изотопом 18F, – является наиболее часто используемым радиофармпрепаратом при проведении ПЭТ- и ПЭТ / КТ-диагностики и, кроме того, единственным полностью одобренным препаратом. Поэтому мы ограничимся описанием ПЭТ / КТ диагностики с 18F-ФДГ.

18F-ФДГ переносится в клетку посредством селективного транспортера глюкозы и фосфорилируется в ней до нормальной глюкозы. Однако, в отличие от фосфорилированной глюкозы, далее 18F-ФДГ не может быть метаболизирована и остается внутри клетки. ПЭТ с 18F-ФДГ дает

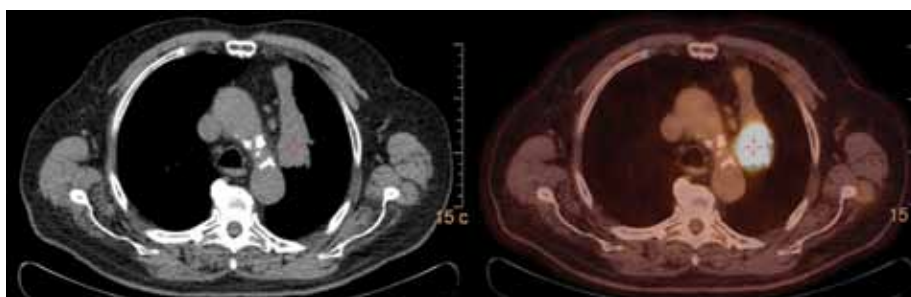


Fig. 2: Male patient with left hilar lung carcinoma. The consolidation situated ventrally of the hyperactive tumour exhibits a normal glucose metabolism and corresponds to an adjacent atelectasis. In addition, three partly pathologically enlarged mediastinal lymphatic nodes are shown at the same level; 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.

Рис. 2: Пациент с прикорневым раком легких слева. Консолидация тканей вентрально от гиперактивных участков опухоли показывает нормальный метаболизм глюкозы и соответствует смежным ателектазам. Кроме того, три увеличенных лимфатических узла средостения имеют нормальный метаболизм глюкозы. Таким образом, лимфогенное метастазирование исключено.

metabolised further and remains captured in the cell. PET imaging with ^{18}F -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 malignant 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 ^{18}F -FDG-PET/CT

Whereas oncologic problems make up the largest portion of indications for PET/CT, ^{18}F -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 ^{18}F -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 ^{18}F -FDG uptake.

Malignant cerebral tumours can also be assessed by means of the glucose analogue ^{18}F -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

трехмерное изображение регионального метаболизма глюкозы пациента. Экспрессия определенных переносчиков глюкозы в клеточную мембрану значительно усиливается в злокачественно измененной ткани, при воспалительных процессах в ткани, сердечной мышце и головном мозге при определенных физиологических процессах, что вызывает повышенное поглощение ФДГ. Это создает основу для выявления злокачественных опухолей и воспаления с помощью ФДГ-ПЭТ / КТ, а также оценки метаболических изменений в головном мозге и сердечной мышце (7).

Показания к ^{18}F -ФДГ ПЭТ / КТ

Онкологические проблемы составляют большую часть показаний для ПЭТ / КТ, и потому ^{18}F -ФДГ ПЭТ / КТ также может быть использован для локализации воспалительного очага (рис. 1). Обследование мозга при деменции, эпилепсии и оценка жизнеспособности миокарда могут также производиться с помощью специализированной ПЭТ.

В большинство злокачественных опухолей, а также их метастазах отмечается повышенный метабо-

лизм глюкозы и, следовательно, увеличение поглощения ^{18}F -ФДГ. Исключением являются гепатоцеллюлярные карциномы, карциномы предстательной железы, почечные, а иногда и уротелиальные карциномы, а также некоторые опухоли мягких тканей, в которых не наблюдается увеличение поглощения ^{18}F -ФДГ.

Злокачественные опухоли головного мозга также могут быть исследованы с помощью аналога глюкозы ^{18}F -ФДГ, однако необходимо отметить, что здоровые ткани мозга уже отличаются повышенным метаболизмом глюкозы, и потому злокачественно измененные ткани данной области иногда не могут быть определены с достаточной точностью.

В то же время другие существующие ПЭТ-индикаторы для определения опухолей с данной локализацией не были допущены для крупномасштабного клинического применения (табл. 1).

Обычно с помощью ПЭТ / КТ исследуется область тела от свода черепа до проксимальной части бедренной кости (8). При необходимости исследование мо-

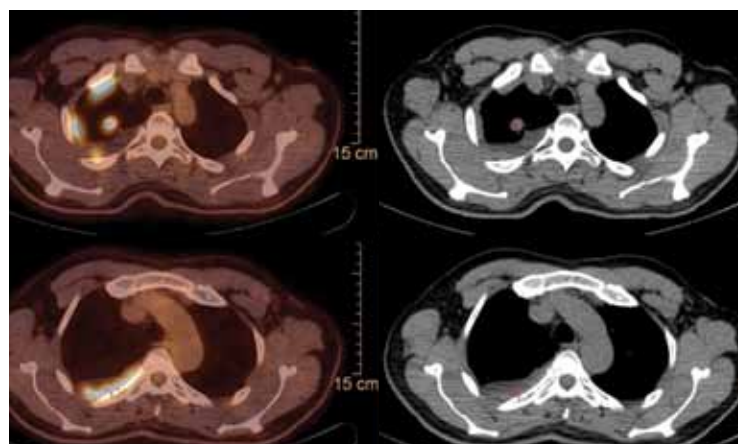


Fig. 3: In case of this patient, the contrast medium-enhanced CT showed a not clearly classifiable coin lesion in the right superior lobe of the lung as well as a concomitant, partly locular intrapleural effusion. The 18F-FDG-PET/CT showed a glucose metabolism of the coin lesion typical of malignant 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.

Рис. 3: У пациента при КТ со средней интенсивностью облучения с контрастированием выявлено образование неясной этиологии в форме монеты в правой верхней доле легкого, а также внутриплевральный выпот. 18F-ФДГ ПЭТ / КТ показывает типичный для злокачественной опухоли метаболизм глюкозы. Кроме того, выявлены плевральные узелки с тем же метаболизмом. Таким образом, может быть поставлен диагноз – рак легких с карциноматозом плевры.

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 contrast-ing 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 demon-

strating 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:

жет быть распространено на все тело. Это имеет смысл, например, при злокачественной меланоме, когда часто обнаруживаются метастазы в дистальных отделах конечностей. В зависимости от показаний и ранее проведенных обследований в рамках ПЭТ / КТ-диагностики может проводиться обычная КТ с низкой или с высокой лучевой нагрузкой, в том числе с контрастированием.

В случае КТ с низкой дозой полученные данные во время обработки используются для определения анатомической локализации данных ПЭТ (9). При ПЭТ / КТ с использованием небольшой лучевой нагрузки пациент подвергается значительно меньшему рентгеновскому излучению, чем при многослойных КТ (10).

ПЭТ / КТ всего тела может проводиться с целью как диагностики, так и наблюдения во время лече-

ния и после него. Дополнительная информация о метаболических изменениях, представленной ПЭТ, позволяет различать зло- и доброкачественные образования, например, из лимфатических узлов, которые определяются на КТ изображениях (рис. 2).

Метод ПЭТ / КТ способен продемонстрировать реакцию на лучевую или химиотерапию уже на ранней стадии лечения, что дает возможность как можно раньше скорректировать химиотерапевтический режим (11). Кроме того, ПЭТ / КТ после проведения химио- или лучевой терапии позволяет выявить остаточные ткани опухоли и помогает осуществить точное и эффективное хирургическое вмешательство по удалению еще активной части опухоли. ПЭТ / КТ может также предоставлять ценную информацию для оценки активности опухоли. Кроме того, ПЭТ / КТ используется для планирования радиотерапии с целью ограничения объема мишени (12).

В следующих разделах мы более подробно рассмотрим опухолевые образования, для выявления которых проводится 18F-ФДГ ПЭТ / КТ-диагностика.

Рак легких

Проведение ПЭТ / КТ показано в случае крупно- и мелкоклеточной карциномы легких для диагностики опухоли на ранней ста-

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 mediastinoscopies 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

дии, а также для выявления рецидивов и уточнения природы легочных образований. (рис. 3). Благодаря выявлению ранее не определяемых отдаленных метастазов ПЭТ / КТ помогает избежать ненужного хирургического вмешательства (13). Кроме того, может быть уменьшено число проводимых медиастиноскопий как результат выявления с помощью данного метода лимфатических узлов. ПЭТ / КТ также полезна для определения биологического объема мишени в радиотерапии. Преимущество ПЭТ / КТ по сравнению со стандартными процедурами состоит в том, что можно оценить реакцию на проводимую терапию и прогнозировать дальнейшее лечение.

Колоректальный рак

Первичная диагностика данного вида рака относится к области эндоскопических процедур, однако ПЭТ / КТ имеет серьезные преимущества при уточнении стадии заболевания и в диагностике рецидивов (14, 15). При лечении печеночных метастазов ПЭТ / КТ идеально подходит для оценки эффективности лечения как после хирургической резекции, так и после применения миниинвазивных методов – радиочастотной абляции или селективной внутренней радиотерапии.

Рак поджелудочной железы

Комбинированная функционально-морфологическая информация, полученная при проведении ПЭТ / КТ, особенно полезна при диагностике рецидивов рака поджелудочной железы. ПЭТ / КТ позволяет проводить дифференциацию между зло- и доброкачественными первичными опухолями с ограниченным распространением, а в дальнейшем – выявлять метастазы в ре-

гионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы.

Рак пищевода

Поскольку для указанной опухоли характерен повышенный метаболизм глюкозы, ПЭТ / КТ подходит для первичной диагностики, особенно для оценки лимфогенного метастазирования, а также наблюдения и диагностики рецидивов. Кроме того, имеется интересный подход к мониторингу эффективности терапии во время непрерывного лечения с целью адаптации неэффективных режимов химиотерапии на ранних стадиях лечения.

Опухоли головы и шеи

Как мультимодальный метод исследования, ПЭТ / КТ идеально подходит для оценки распространения впервые диагностированной опухоли, а также выявления лимфатических узлов и отдаленных метастазов. В 50% случаев проведение ПЭТ / КТ может привести к изменению режима лечения. ПЭТ / КТ также используется для планирования лучевой терапии.

Рак молочной железы

В целом с помощью ПЭТ / КТ можно диагностировать первичную опухоль и лимфо- и гематогенные метастазы, несмотря на то, что метод слабо чувствителен при малых размерах карциномы молочной железы. Эта процедура, таким образом, не подходит в качестве скринингового обследования или для оценки первичной опухоли. ПЭТ / КТ показана для уточнения лимфо- или гематогенного метастазирования, для оценки распространенности опухоли при местно распространенном раке молочной железы, а также для диагностики рецидива.

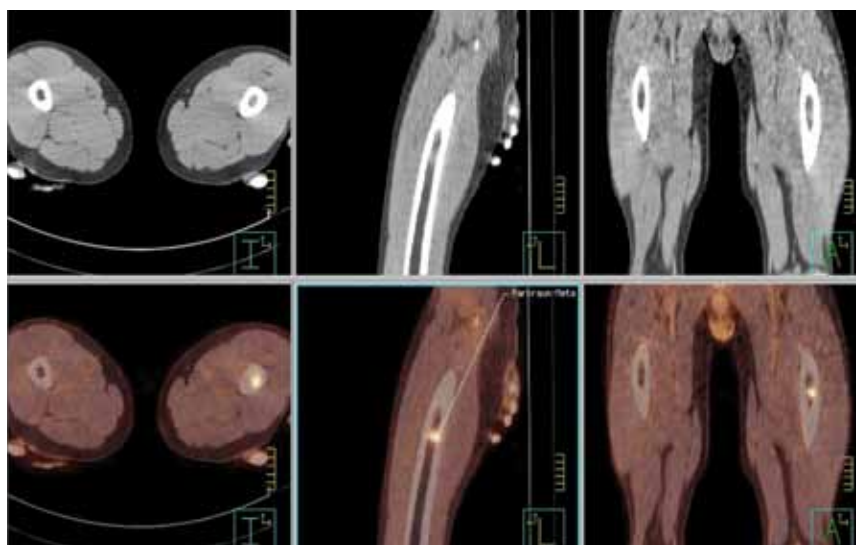


Fig. 4: Male patient status post malignant melanoma. The FDG-PET/CT was performed as whole-body staging and detected a solitary osseous metastasis in the medullary cavity of the left femoral shaft.

Рис. 4: Пациент со злокачественной меланомой. 18F-ФДГ ПЭТ / КТ всего тела выявила одиночный костный метастаз в мозговой полости диафиза левой бедренной кости.

spread, for the assessment of 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 detec-

tion 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

Злокачественные лимфомы

ПЭТ / КТ все чаще используется для оценки ремиссии после лечения, чтобы отличить нежизнеспособную остаточную массу опухоли от остающейся активной ее части.

Другое показание к применению – мониторинг эффективности лечения во время текущего курса с целью коррекции неэффективного терапевтического режима уже на ранней стадии. В принципе ПЭТ / КТ также может быть использована для первичной диагностики, хотя она и не может заменить биопсию костного мозга.

Злокачественная меланома

Злокачественная меланома обычно интенсивно поглощает ФДГ. ПЭТ / КТ ныне используется для выявления вовлеченных в патологический процесс лимфатических узлов, а также отдаленных метастазов и в диагностике рецидивов (рис. 4). Метастазы в головной мозг, однако, должны быть исключены с помощью МРТ.

Опухоли с невыявленной первичной локализацией

От одной до двух третей проведенных ПЭТ или ПЭТ / КТ приводит к выявлению первичной опухоли даже после правильно назначенных, но бесполезных по результатам диагностических исследований, включая радиологическую послойную визуализацию. Более того, результаты ПЭТ показывают необходимость изменения терапевтического режима примерно в 50% случаев. В случае подозрения на первичную опухоль нейроэндокринной системы вместо 18F-ФДГ должен быть использован аналог соматостатина.

Опухоли яичка

Значение ПЭТ / КТ в первичной диагностике в настоящее время по-прежнему остается дискуссионным. Однако показанием к ее проведению является выявление остаточной ткани опухоли после химиотерапии при лечении карциномы яичка. Не семинома-

seminal carcinomas constitutes 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

тозные же опухоли, особенно небольших размеров, не могут быть обнаружены с помощью ПЭТ.

Заключение

ПЭТ / КТ диагностика уже является предпочтительным методом визуализации с большим числом показаний к проведению и может стать стандартным методом диагностики в онкологии (16).

ПЭТ / КТ может быть чрезвычайно полезным методом диагностики и в других областях медицины: для локализации очага воспаления, при диагностике заболеваний головного мозга, для оценки состояния сердца и сосудов, например, при васкулитах.

Можно предположить, что в связи с появлением новых радиофармпрепаратов значение ПЭТ / КТ-диагностики будет возрастать, а спектр показаний к ее проведению значительно расширится.

Table 1 Таблица 1: Показания для ПЭТ / КТ и радиофармпрепараты для ПЭТ.

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. Blodgett 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-fluorodeoxyglucose 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, Pierr M, Weber WA et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. Strahlenther Onkol 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 Scher¹ (MD)
Dr. Benjamin Kläsner² (MD)
Prof. Dr. Thomas Helmberger² (MD)
Bernhard.Scher@medicenter-bogenhausen.com

¹MediCenter am Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH

²Institute of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH

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



Progress in Liver Surgery

Прогресс в хирургии печени

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

Introduction

Liver resection is the curative treatment approach 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 adequately judged under precise knowledge of the postoperative liver function.

Ключевые слова: хирургия печени, функциональные пробы печени, резекция печени, печеночные метастазы, опухоли печени, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома

Введение

Резекция печени применяется у пациентов с первичными и вторичными опухолями. Только в отдельных случаях гепатоцеллюлярной карциномы на ранних стадиях при циррозе печени трансплантация может рассматриваться как альтернативная лечебная стратегия. Другие медикаментозные и интервенционные методы, такие как химиотерапия, химиоэмболизация, местные абляции опухоли и радиоэмболизации не считаются эффективными. Таким образом, в течение последних десятилетий резекция печени развивалась как основной и безопасный хирургический метод. Перспективные долгосрочные результаты хирургического лечения холангиокарциномы [1], гепатоцеллюлярной карциномы и метастазов в печень, в основном colorectalного происхождения, способствовали в последнее время возрастанию уровня сложности хирургии печени, что позво-

ляет предлагать для пациентов даже с большими или мультифокальными опухолями хирургический метод лечения (при отсутствии внепеченочных проявлений опухоли). Однако недостаточное количество оставшейся после резекции паренхимы печени может быть серьезной проблемой для ее послеоперационного функционирования, а также эффективной регенерации.

Соответственно, остаточный объем печени и ее функционирование после резекции стали основными факторами, определяющими резектабельность. В то время как нормальная печень у молодых лиц может регенерировать, даже если одновременно удалено от 75 до 80% ее объема (рис. 1), у пожилых пациентов и у пациентов с поврежденной печенью эта критическая масса значительно меньше. Поэтому, особенно в тяжелых случаях и при расширенных резекциях печени, точное определение функционального резерва печени перед операцией и, тем самым, прогнозирование послеоперационных функциональных возможностей оставшейся после резекции части печени является наиболее сложной задачей в предоперационном об-

Fig. 1: Future liver remnant (FLR) after liver resection: the percentage of the future liver remnant sufficient (green), probably sufficient (orange) or not sufficient (red) in a 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).

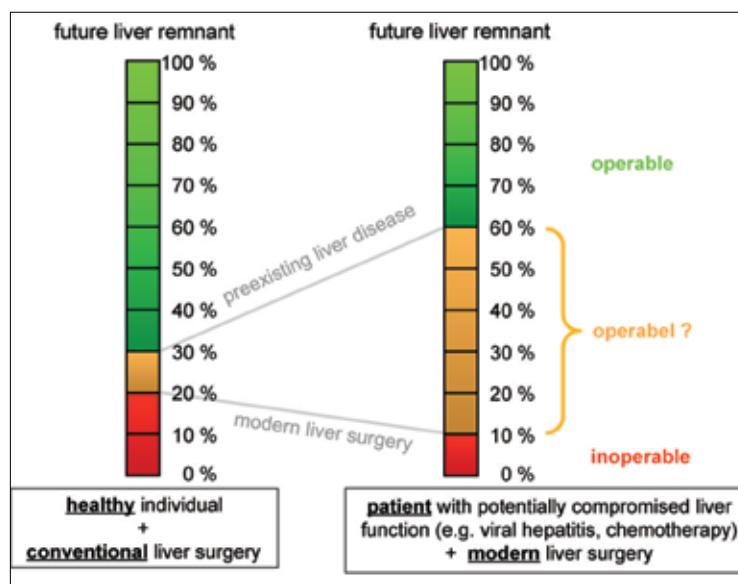


Рис. 1: Слева – будущий остаток печени (БОП) после резекции печени у здорового человека: достаточный (зеленый), вероятно достаточный (оранжевый) или недостаточный (красный). Современные технологии и методы реабилитации в хирургии печени позволяют значительно уменьшить объем БОП (правая колонка). В связи с функциональными нарушениями печени у некоторых пациентов, которым планируется резекция печени, в современной медицине допускается заметно меньший объем будущего БОП (см. текст).

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 percentage 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 regenerative 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 adequate patient selection is assured.

Preoperative Workup

Major aim of the preoperative diagnostic measures is to exclude any condition which contraindicates surgical resection, either from 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.

следовании пациента. Поскольку послеоперационная печеночная недостаточность является потенциально опасным для жизни состоянием и основной причиной смертности после резекции печени, оценка «риск/польза» каждой отдельной операции может быть осуществлена только на основе точного прогноза послеоперационной функции печени. Это особенно актуально, поскольку, с одной стороны, хирургия печени развивается в направлении оставления все меньших объемов печени (нескольких методов современной хирургии печени описаны ниже). С другой стороны, критический объем удаляемой печени в виде процентов от общего объема постепенно снижается в некоторых подгруппах пациентов с предварительно нарушенными функциями печени (рис 1). Последнее связано с несколькими причинами. Многие пациенты, которым выполняется операция на печени, предварительно проходят химиотерапию, и хорошо известно, что химиотерапевтические препараты в течение нескольких недель нарушают функции печени [2]. Кроме того, у определенного процента больных сохраняется хроническое повреждение печени, как,

например, синусоидальный обструктивный синдром после химиотерапии на основе оксалиплатина (FOLFOX) или стеатогепатит, связанный с лечением по протоколам с применением иринотекана (FOLFIRI). Оба эти условия, как известно, связаны с увеличением показателя послеоперационных осложнений. К тому же у пациентов с проявлениями стеатогепатита опасность летального исхода после операции заметно возрастает. Также пациенты с тяжелым стеатозом печени, циррозом печени и / или вирусным гепатитом имеют сниженный функциональный и регенеративный резерв печени, и потому риск послеоперационных осложнений у них более высок. То же характерно и для пожилых пациентов старше 70 лет, которым может быть выполнена резекция печени с минимальным риском при условии их адекватного отбора.

Предоперационное обследование

Основной целью предоперационного диагностического обследования является исключение любого условия, которое являет-

To minimize the risk 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 adequately 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 $^{13}\text{CO}_2$ which is pulmonarily exhaled. The ratio of the $^{13}\text{CO}_2 : ^{12}\text{CO}_2$ 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 $^{13}\text{CO}_2 : ^{12}\text{CO}_2$ 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 disappearance might be unspecific and misleading [4].

Liver imaging procedures: By improvements 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 adequately 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

ся противопоказанием для оперативного вмешательства, как с онкологической точки зрения (нерезектабельные внепеченочные проявления), так и с хирургической точки зрения (например, недостаточная сохранность функции печени для планируемой резекции).

Последнее особенно важно для пациентов, которым планируется расширенная резекция печени (удаление более чем 4 сегментов), но по причинам, описанным выше, это столь же важно и для пациентов, нуждающихся в малых резекциях печени или стандартной гемигепатэктомии. Свести к минимуму риск запланированного хирургического вмешательства является фундаментальной задачей, поскольку печеночная недостаточность по-прежнему является основной причиной смертности после резекции печени.

Оценка функции печени: Прогнозирование послеоперационной функции этого органа в течение многих лет было ахиллесовой пятой хирургии печени. До недавнего времени было трудно оценить функцию печени из-за отсутствия надежных тестов. Обычные параметры крови в качестве суррогатных показателей функции печени, такие как, например, сывороточный альбумин, билирубин или показатели коагуляции, показали свою неэффективность для прогнозирования функциональных резервов печени, поскольку данные параметры могут оставаться компенсированными даже при наличии значительно нарушенной функции печени.

Было разработано несколько динамических тестов для оценки функции печени, такие как MEGX-тест и ICG-клиренс (клиренс индоцианрина), однако

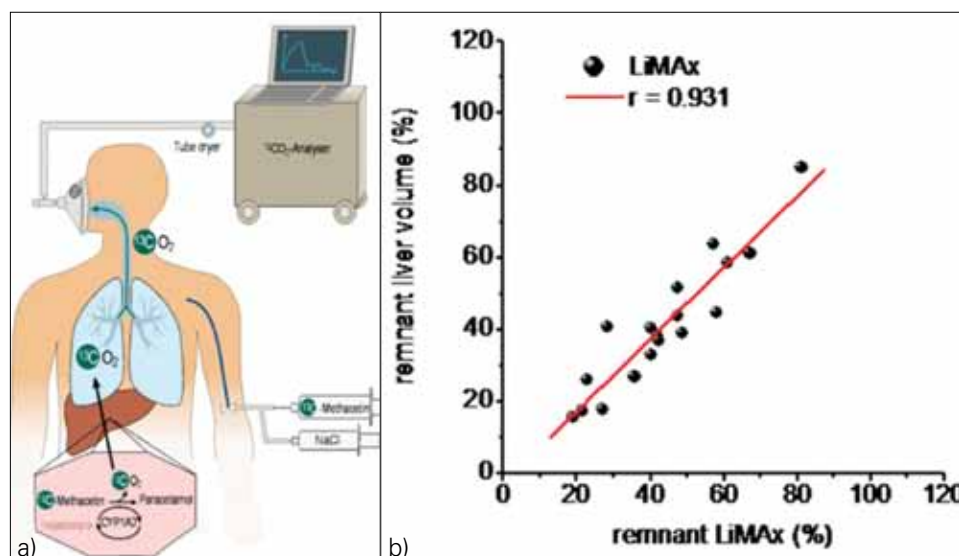
специфичность и прогностическая ценность этих тестов по-прежнему являются неудовлетворительными, и потому в современной хирургии печени их применение ограничено.

Новый протокол исследования, названный LiMAx (максимальный функциональный резерв печени), который помог преодолеть эти ограничения, был разработан и применяется с 2003 года на кафедре общей, висцеральной и трансплантационной хирургии в клинике «Шарите» в Берлине [3].

Тест LiMAx исследует метаболизм меченого изотопом ^{13}C метацина, который метаболизируется только в печени печеночным цитохромом P450 1A2 – изоферментом, проявляющим активность только в печени. После в/в введения меченый метацин мгновенно метаболизируется в ацетаминофен и $^{13}\text{CO}_2$, который удаляется через легкие. Соотношение $^{13}\text{CO}_2 : ^{12}\text{CO}_2$ может быть определено с помощью подходящего устройства, которое непосредственно связано с пациентом в режиме онлайн (рис. 2, а). Таким образом, анализ выдыхаемого воздуха осуществляется автоматически, и функциональный резерв печени рассчитывается посредством кинетики соотношения $^{13}\text{CO}_2 : ^{12}\text{CO}_2$ в течение 60 мин [3]. Тест использовался в течение нескольких лет, и было показано, в частности, что резекция определенного объема печени приводит к эквивалентному уменьшению значения LiMAx после операции. Так, LiMAx тест показал более высокую корреляцию ($r = 0.94$; $P < 0.001$, рис 2, б) с резидуальным объемом печени, чем ICG-тест [3]. Так, у пациентов с механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой, исчезновение индоцианрина при

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

Рис. 2: LiMAx-тест (а) и его корреляция с объемом удаленных тканей печени во время операции по забору печени от живого донора (в соответствии с [3]).



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: Adequate 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-

IGC-тесте может быть неспецифическим и вводящим в заблуждение [4].

Методы визуализации: За последние годы благодаря усовершенствованию КТ- и МРТ-технологий возможности выявления и дифференцирования первичных и вторичных опухолей печени значительно повысились. Так, первичная опухоль печени может быть диагностирована посредством КТ и МРТ с контрастированием без проведения биопсии печени более чем в 90% случаев [5]. Также методика выявления метастазов в печени стала более чувствительной за счет разработки контрастного трехфазного мультиспирального КТ-сканирования и новой контрастной МРТ печени. Однако выявление небольшой гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени с помощью контрастной мультиспиральной КТ является проблемой, что приводит к трудностям в диагностировании опухоли.

Специализированная МРТ с контрастом Gd-EOB-DTPA помогает намного эффективнее обнаруживать гепатоцеллюлярную кар-

циному на фоне цирроза печени по сравнению с обычными КТ и МРТ [6]. Кроме того, с помощью КТ-вольюметрии могут быть определены общий объем печени, а также объем доли печени после резекции (рис. 3, а). Сочетание данного метода виртуальной резекции с LiMAx-тестом позволяет рассчитать послеоперационный функциональный резерв печени в виде показателя LiMAx-теста. Это значение позволяет оценить риск печеночной недостаточности и принимать решение на стадии предоперационного планирования, чтобы избежать критических значений функции печени после операции [6]. Если прогнозируется критическое функциональное состояние печени после операции, должны быть применены новейшие методы для увеличения и функционального восстановления оставшейся части печени (см. ниже) при невозможности проведения нехирургического лечения.

Определение стадии опухоли:

Точная предоперационная диагностика стадии опухолевого процесса обязательна при первичных и вторичных опухолях печени.

tors like postoperative complications (infections [8], vascular problems, bile leaks [9], etc). Whereas the first two points can nowadays be adequately predicted, the last point can be avoided by adequate 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 adequate 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 adequate 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 sufficient 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 hypertrophy of the FLR and reducing postoperative morbidity and mortality without influencing 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 developed 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

При первичных опухолях должны быть исключены внепеченочные проявления, как в случае метастазов колоректального рака, поскольку в последнем случае резекция возможна только при резектабельности внепеченочных опухолей.

Пациентам с печеночными метастазами колоректального рака и, соответственно, высоким риском рецидива опухоли по шкале Fong score перед операцией рекомендовано проведение ПЭТ-КТ [7] для исключения внепеченочных проявлений опухоли.

Методы увеличения резектабельности опухолей печени

Результат операции в раннем послеоперационном периоде определяется функциональным состоянием печени, ее объемом, скоростью регенерации и наличием повреждающих факторов – послеоперационных осложнений (инфекций [8], сосудистых проблем, желчного свища [9], и т. д.). В то время как первые два фактора можно прогнозировать, последнего можно избежать в большинстве случаев за счет адекватной хирургической техники и знания анатомии печени. Поэтому ныне в хирургии печени отмечается довольно низкая периоперационная смертность [10], несмотря на радикализацию хирургических вмешательств. Помимо достижений в области хирургической техники, это основано и на эффективной реабилитации остатка печени даже в сложных случаях. Тем не менее частота послеоперационной печеночной недостаточности после резекции печени составляет 0,7–9,1% [11].

Чтобы уменьшить риск возникновения печеночной недостаточности, целесообразно проводить расширенную резекцию только будучи уверенными в том, что

оставшаяся после резекции часть печени будет функционировать нормально. Если до настоящего времени только перед расширенной резекцией печени, с удалением от 70 до 80% ее объема, хирурги прогнозировали функциональное состояние оставшейся части печени, а в случае менее сложных вмешательств, как правило, это не проводилось, ныне прогнозирование стало возможно с помощью LiMAX-теста.

Эмболизация воротной вены:

Если прогнозируемые послеоперационный объем печени и ее функции находятся в критическом диапазоне, гипертрофия будущего остатка печени (БОП) может быть достигнута путем эмболизации портальной вены в контралатеральной доле (рис. 3). Эмболизация воротной вены может быть выполнена через чрескожный чреспеченочный доступ с помощью КТ-флюороскопии или, если это не представляется возможным (например, из-за локализации опухоли), путем прямой катетеризации подвздошно-ободочной вены посредством мини-лапаротомии.

После введения катетера в форме свиного хвостика в главный ствол портальной вены осуществляется прямая портграфия для визуализации анатомии портальной вены. Затем микрокатетер вводится в сегментарную ветвь правой воротной вены и выполняется эмболизация с помощью увеличивающихся в размере частиц эмболизирующего агента Contour® PVA Embolization Particles для достижения периферического застоя в эмболизированной доле печени (рис. 3). После 3–6 недель проводится визуализация печени и исследование ее функций, в случае доста-

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.

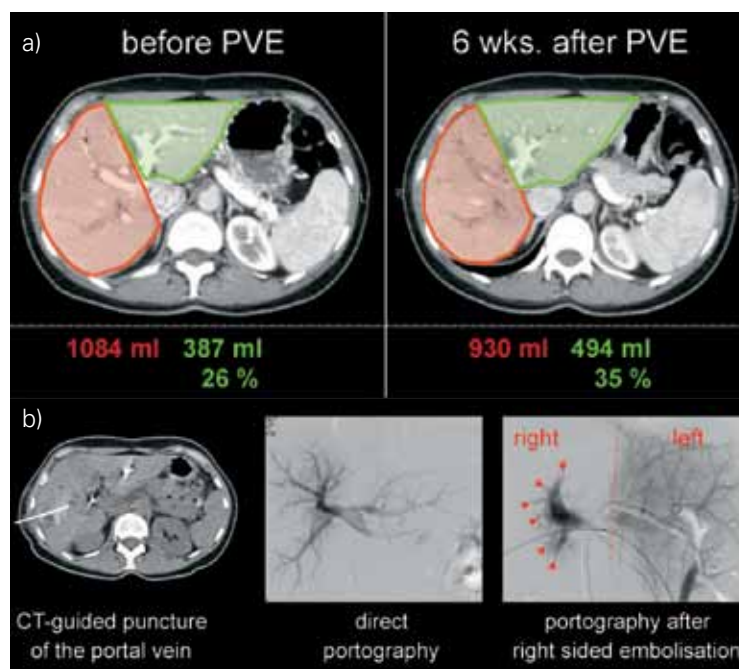


Рис. 3: Метод эмболизации портальной вены: а – волуметрия БОП (зеленый) до и после эмболизации портальной вены; б – КТ-контролируемая пункция воротной вены и эмболизация правой доли до прекращения перфузии на периферии.

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 down-sizing 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 down-sizing, a so called "conversion chemotherapy" should be initiated. In contrast to a purely palliative chemotherapy, conversion protocols should aim at a maximum tumor regression. Therefore 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, re-

staging is performed approximately 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 approach 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. Therefore 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-

точной гипертрофии БОП проводится операция. С помощью эмболизации портальной вены может быть достигнуто относительное увеличение БОП – на 20–40% [12]. Это является основой для безопасного выполнения расширенной резекции печени как, например, правосторонняя трисегментарная резекция при центральном раке желчных протоков. В ходе исследований было доказано, что эмболизация портальной вены у пациентов с нарушениями функции печени при тяжелом циррозе или фиброзе печени является безопасным и эффективным методом достижения гипертрофии печени, а также снижения послеоперационных осложнений и смертности без учета долгосрочных онкологических результатов [13].

Двухэтапная гепатэктомия: В случае билатеральных метастазов все печеночные метастазы в течение одной операции удалить невозможно. Поэтому концепция двухэтапной гепатэктомии была разработана, в основном, для пациентов с метастазами колорек-

тального происхождения. Во время первой операции одна доля (в основном левая) освобождается от всех метастазов и в то же время выполняется эмболизация портальной вены правой доли печени. После периода восстановления и достижения гипертрофии может быть выполнена правосторонняя гемигепатэктомия.

С использованием указанного подхода резекция печени возможна даже в случае множественного билатерального метастазирования при наличии двух свободных или почти свободных от опухоли сегментов печени.

Конверсионная химиотерапия:

Указанный метод уменьшения опухоли также применяется в основном у пациентов с метастазами колоректального рака в печень, поскольку при первичных и вторичных опухолях печени химиотерапия менее эффективна.

Если метастазы колоректального рака в печени на момент постановки диагноза являются нерезектабельными, но опытный гепатобилиарный хирург может оценить их как резектабельные после уменьшения их размера, должна быть проведена так называемая «конверсионная химиотерапия». В отличие от чисто паллиативной химиотерапии, конверсионные протоколы должны быть направлены на максимальную регрессию опухоли.

ated very inconvenient 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 concerning 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 laparoscopic liver resection for HCC [16].

The problem of liver function has been addressed 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. Therefore 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 early 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 shown, 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 randomized trial answer-

Используются в основном современные протоколы тройной терапии, например, FOLFOX или FOLFIRI, в сочетании с Cetuximab у пациентов с опухолями с KRAS дикого типа [14], или FOLFOXIRI, который эффективен у 70% у пациентов с опухолями с KRAS дикого типа и с KRAS мутацией [15].

Обследование с целью уточнения стадии опухоли проводится каждые два месяца. В случае регрессии опухоли и ее хирургической резектабельности операция выполняется как можно скорее, чтобы ограничить гепатотоксичность химиотерапии. В случае прогрессирования опухоли и окончательной ее нерезектабельности химиотерапия проводится по паллиативным протоколам. Использование подобной агрессивной конверсионной химиотерапии позволяет производить резекции более чем в 10% случаев первоначально нерезектабельных печеночных метастазов колоректального рака.

Сочетание резекции печени с абляцией:

В ходе исследований было выявлено, что местные абляции опухоли эффективнее паллиативной химиотерапии у пациентов с метастазами колоректального рака в печени. Следовательно, резекцию печени целесообразно сочетать с методом локальной абляции опухоли, главным образом, радиочастотной абляции – либо во время операции, либо позднее, посредством чрескожного подхода. Это показано для пациентов с резектабельными метастазами в печени, когда одна небольшая опухоль расположена очень «удобно» и не может быть удалена обычным методом без значительного увеличения периоперационного риска.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

В случае небольшой опухоли печени, при компенсированных циррозах, минимальная резекция печени целесообразна и безопасна и даже имеет преимущества относительно частоты послеоперационных осложнений, особенно у больных ГЦК.

Первые полученные данные свидетельствуют о том, что частота возникновения раневой инфекции и послеоперационного асцита как обратимых осложнений, которые часто отмечаются после операции у пациентов с циррозом печени может быть уменьшена при выполнении лапароскопической резекции печени при ГЦК [16].

Проблема функции печени были подробно освещены выше. В то время как пациенты, не страдающие циррозом печени, и пациенты с ее хорошим функциональным состоянием допускаются даже к расширенной гемигепатэктомии (рис. 4), функции печени являются одной из основных проблем у больных с ГЦК и циррозом печени. У многих пациентов с ГЦК и нарушениями функции печени существуют и специфические факторы риска, такие как хронический вирусный гепатит, NASH, алкогольный цирроз печени и др. Поэтому при разработке стратегии лечения должны быть рассмотрены все риски резекции печени, и если прогностическое послеоперационное функциональное состояние печени не является достаточным, целесообразно остановиться на альтернативных видах лечения.

Альтернативным лечебным подходом является трансплантация печени, которая показана при циррозе печени с ГЦК. Однако трансплантация показана только пациентам с ГЦК на ран-

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.

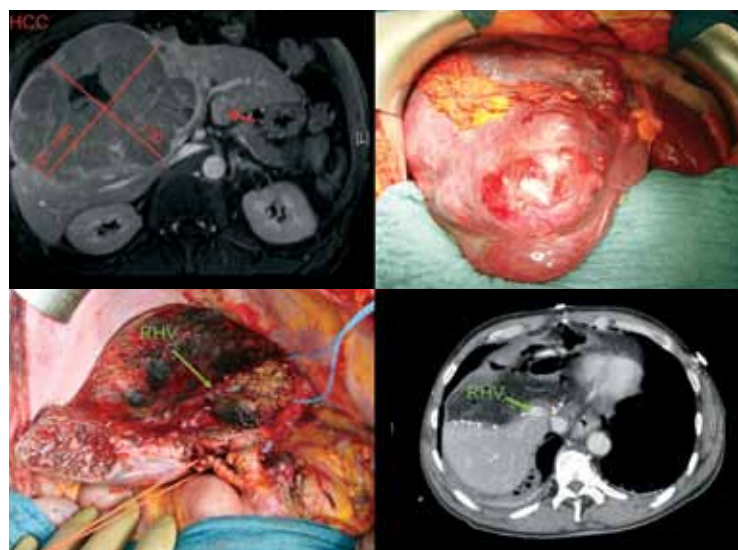


Рис. 4: Клинический случай большой ГЦК без цирроза печени, левосторонняя трисектизомия: предоперационная МРТ, вид во время и после операции, КТ после неосложненного послеоперационного периода.

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 difficult 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. Therefore 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 preparation relatively far from the tumor - in contrast to other approaches, 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

них стадиях при соответствии так называемым Миланским критериям или расширенным критериям (критериям, расширенным «до семи») Критериям «до семи» соответствуют опухоли, при которых количество опухолевых узлов и максимальный диаметр самой крупной опухоли не превышает 7 см [17]. Даже в более запущенных случаях трансплантация печени отдельным пациентам остается одним из вариантов лечения: опыт показывает, что не у всех пациентов наступает рецидив опухоли.

Были описаны несколько перспективных попыток более конкретно прогнозировать риск рецидива опухоли у пациентов вне Миланских критериев после трансплантации печени на основе претрансплантационных параметров. Эти «опухолево-биологические» критерии отбора включают, например, ДНК-индекс отдельной опухоли. Было выявлено, что в опухолях с ДНК-индексом ниже 1,5 риск рецидива составляет менее 20%, даже в случае опухолей, превышающих Миланские критерии [18]. Соответственно, у пациентов с хорошим ответом после предоперационной трансартериальной химиоэмболизации

(TACE) был отмечен низкий показатель риска рецидива опухоли после трансплантации печени, в то время как у пациентов с прогрессированием опухоли после TACE риск развития рецидива ГЦК [19] очень высок. После трансплантации печени у пациентов с ГЦК есть надежда, что новые иммуносупрессивные препараты, такие как сиролимус, смогут снизить риск рецидива опухоли или, по крайней мере повысить выживаемость после трансплантации печени. Однако эти данные пока базируются на ретроспективном анализе [20], результаты проспективных рандомизированных испытаний, которые помогли бы ответить на этот вопрос, будут доступны в ближайшее время [21]. В целом, результаты трансплантации печени при ГЦК уже улучшаются за счет современного предоперационного лечения, включая неoadjuvantную TACE, адекватного отбора пациентов и современного иммуносупрессивного протокола, однако степень воздействия каждого из этих методов дифференцировать довольно сложно.

Холангиокарцинома

Центральный рак желчных протоков (холангиокарцинома ворот

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 diameter 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 aggressive surgical approaches 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 an ongoing discussion about the benefit of neoadjuvant chemotherapy before liver resection of resectable colorectal liver metastases. Especially the prospective 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 metastases 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 effects of chemotherapy. These include the sinusoidal obstruction syndrome after oxaliplatin based protocols (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 adjuvant chemotherapy after liver resection are still lacking. A recent analysis based on a multicenter database has shown, that in patients with a singular metachronous 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 group undergoing perioperative chemotherapy did

печени, опухоль Клацкина) требует расширенной резекции печени, с удалением, в большинстве случаев, большей части функциональной паренхимы. Следовательно, оптимальное восстановление оставшейся части печени и точная оценка ее функции являются абсолютно необходимым условием для безопасного выполнения этой операции. Особенно это касается так называемой «резекции единым блоком», впервые описанной в 1999 году [1], которая требует периоперационного мультимодального лечения с целью снижения рисков для пациента. Указанная операция обеспечивает максимальную онкологическую радикальность, поскольку используется оперативная техника, при которой манипуляции проводятся относительно далеко от опухоли – в отличие от других методов, когда, например, полностью иссекается бифуркации портальной вены, что обуславливает существенный риск распространения опухолевых клеток и впоследствии риск рецидива опухоли предполагается более высоким [1].

Пациентам с неоперабельной центральной холангиокарциномой, но без поражения лимфатических узлов, также может быть рекомендована трансплантация печени как с неoadъювантной химиолучевой терапией, как это практикуется в группе Мэйо [22], так и без нее [23] у тщательно отобранных пациентов.

Адекватный отбор пациентов может обеспечить 5-летнюю выживаемость от 50 до 70% пациентов после трансплантации печени. В паллиативной терапии недавно было выявлено, что сочетание химиотерапии с использованием гемцитабина + цисплати-

на значительно улучшает медиану выживаемости с 11,7 до 8,2 месяцев ($p = 0,002$) по сравнению с монотерапией гемцитабином у пациентов с раком желчных путей. Насколько данная комбинация может быть полезной в качестве адъювантной терапии после хирургической резекции – должно стать предметом отдельного исследования.

Метастазы колоректального рака в печень (МКРП)

В настоящее время резектабельность МКРП определяется возможностью удаления всех метастазов при сохранении не менее 30% нормальной паренхимы печени. Некоторые применявшиеся ранее противопоказания к резекции печени: более 3 метастазов, диаметр опухоли более 5 см, билобарные метастазы, – ныне уже не актуальны [24]. Некоторыми исследованиями было показано: принципиально важным вопросом является полная резекция всех метастазов [25], и даже при гистологически неблагоприятном варианте возможно долгосрочное выживание.

Недавно также было выявлено, что результаты резекции R1 и резекция R0 сопоставимы по показателям общей и безрецидивной выживаемости (61% против 57 и 28% против 17 соответственно [25]. Это означает, что агрессивный хирургический подход оправдан, даже при небольшом запасе прочности и невозможности обеспечить низкий показатель послеоперационных осложнений. Кроме того, исследования показали, что у пациентов с более чем 2 метастазами и опухолью размером более 5 см может отмечаться долгосрочная выживаемость и курбельность [26].

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

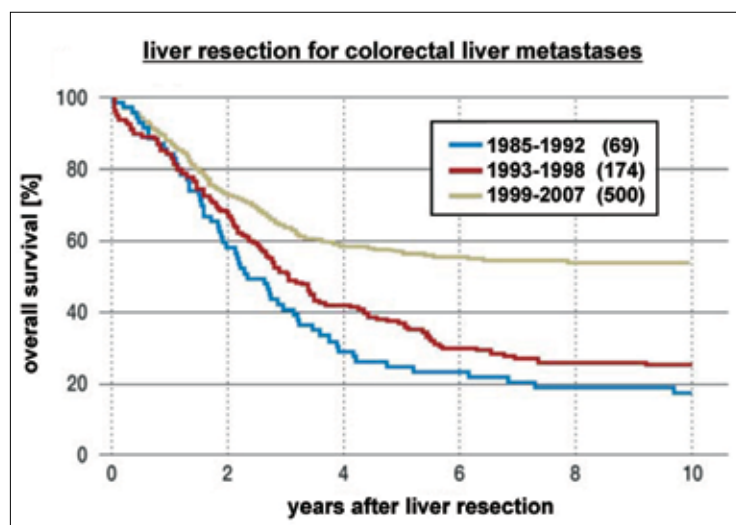


Рис. 5: Результаты резекции печени при метастазировании колоректального рака через разные периоды времени (Charité Campus Virchow в соответствии с [32])

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. Unquestionable 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 approach might improve overall survival. 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 approach 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

В настоящее время продолжается дискуссия о пользе неоадьювантной химиотерапии до резекции печени при резектабельных МКРП. Особенно активно обсуждались результаты проспективного рандомизированного исследования Nordlinger с соавт [27]. Основной критике в этом исследовании подверглось то обстоятельство, что периоперационная химиотерапия могла бы повысить выживаемость, однако пациенты в контрольной группе вообще ее не получали.

Общепринято считать, что многие пациенты получают преимущества от химиотерапии, однако сроки ее проведения (периоперационная vs адьювантная) продолжают обсуждаться. Многие хирурги предпочитают адьювантную химиотерапию из-за известных побочных эффектов химиотерапии. К ним относится синусоидальный обструкционный синдром после протокола лечения с оксалиплатином (FOLFOX) или стеатогепатит, вызванный лечебным протоколом с иринотекаином (FOLFIRI). Оба эти состояния, как известно, связаны с увеличением показателя осложнений после операции на печени [27], у пациентов с проявлениями стеа-

тогепатита отмечается увеличение послеоперационной летальности [28]. Тем не менее достоверных данных по сравнению периоперационной и адьювантной химиотерапии по-прежнему недостаточно.

Недавний анализ базы данных многоцентрового исследования показал, что у пациентов с единичными метастазами в печени размером более 5 см в диаметре, получавших адьювантную химиотерапию, 5-летняя общая выживаемость составляет 65%, что значительно выше, чем у пациентов без химиотерапии (5-летняя общая выживаемость 55%, $p < 0,01$). В то же время группа пациентов, которым была проведена периоперативная химиотерапия, не показала увеличения выживаемости по сравнению с группой, не получавшей химиотерапию. Проведение предоперационной химиотерапии значительно увеличило показатель послеоперационных осложнений – с 24 до 37% [29]. Следовательно, неоадьювантную химиотерапию у пациентов с резектабельными метастазами в печени и низкий риск рецидива опухоли следует воспринимать с осторожностью.

extrahepatic tumor burden is surgically resectable. Accordingly, patients with resectable pulmonary and liver metastases have 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 nineties 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 safely performed even in selected patients older than 70 years of age [10].

Бесспорным показанием к проведению предоперационной химиотерапии являются потенциально резектабельные метастазы в печень, т. е. опухоль, которая может стать резектабельной после уменьшения ее размеров за счет химиотерапии. Данный вопрос представлен выше, в разделе «Методы увеличения резектабельности опухолей печени».

Пациенты с синхронными метастазами колоректального рака в печени представляют отдельную нозологическую форму, для которой характерен высокий риск рецидива опухоли даже после резекции первичной опухоли и ее метастазов в печень. Оптимальная стратегия лечения в этой подгруппе по-прежнему обсуждается. В частности, в работе Mentha с соавт [30]. был предложен подход «печень-первая» к лечению, который, по мнению авторов, может улучшить общую выживаемость.

Данная методика включает неoadъювантную химиотерапию с последующей резекцией метастазов в печени, затем неoadъювантную лучевую терапию рака прямой кишки и, наконец, резекцию кишки. Она противоположна обычной терапии, когда вначале проводится резекция первичной опухоли с последующей резекцией печени.

Однако при оценке выживаемости при этом подходе можно опираться только на ретроспективные, неконтролируемые данные. Эти данные не могут быть обсуждены здесь подробно, но даже не обоснованная научно практика может применяться в случае нескольких метастазов в печени и первичной опухоли вне прямой кишки, тогда как в случае множественных метастазов печени и / или первичной опухоли

в прямой кишке подход «печень-первая» может быть полезным в плане отбора пациентов для резекции печени и раннего начала системной химиотерапии в группе пациентов с высоким риском распространения опухоли.

В то время как у больных с первичными злокачественными новообразованиями печени (ГЦК, холангиокарцинома) внепеченочные метастазы являются противопоказанием к резекции печени, в случае МКРП – наоборот, до тех пор, пока внепеченочная опухоль остается резектабельной. Соответственно, было выявлено, что у пациентов с резектабельными легочными и печеночными метастазами отмечается вполне приемлемая выживаемость после резекции [31].

Благодаря использованию современных методов диагностики, химиотерапии и хирургических методов лечения выживаемость после резекции печени при МКРП в последнее время значительно увеличилась (рис. 5). Несмотря на большее число сложных пациентов, например, с интенсивной предоперационной химиотерапией, пожилого возраста, с большим количеством метастазов, пациентов, которым проводится предоперационная эмболизация портальной вены, и пациентов, которым требуется повторная резекция печени, периоперационная смертность не увеличилась и по-прежнему составляет 2% (наш собственный опыт), как это было в 80-х и ранних 90-х для менее сложных случаев (рис. 5). В ходе проспективного многоцентрового исследования было показано, что резекция печени при МКРП может быть выполнена даже у отдельных пациентов старше 70 лет [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, Reyes 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, Reyes 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, Stoeckmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński 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-Benschheid 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 recipients. *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 RV, Collette L, Praet M, Bethel 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, Bhangu 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, Ardisson 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

Доктор медицинских наук
Даниэль Зеехофер, профессор
Питер Нойхаус

Interventional Radiology

Important Aspects

Важные аспекты интервенционной радиологии

Keywords: Interventional Radiology, Peripheral arterial disease (PAD), Hepatic malignancies, Vertebral fractures, Endovascular therapy, Radio-frequency 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

Ключевые слова: интервенционная радиология, заболевания периферических артерий, злокачественные опухоли печени, переломы позвоночника, эндоваскулярная терапия, радиочастотная абляция (РЧА), чрескожная вертебропластика, селективная интервенционная радиотерапия

В течение последнего десятилетия интервенционная радиология бурно развивалась: появилось множество новых интервенционных методов, которые заменили хирургические вмешательства при лечении широкого спектра заболеваний. По сравнению с традиционной хирургией, интервенционная радиология – значительно менее инвазивный метод с более низкими показателями осложнений и смертности.

В некоторых случаях процедура может быть выполнена амбулаторно и многократно, что делает метод экономически выгодным.

В двух отделениях интервенционной радиологии Центра клинической радиологии в Мюнхене (кампусы Гроссхадерн и Инненштадт) проводится широкий спектр интервенционных процедур (сосудистых, а также внесосудистых),

которые выполняются опытными специалистами в области интервенционной радиологии.

Эндоваскулярные процедуры уже имеют почти 50-летние традиции, с начала 60-х годов прошлого века, когда в поликлинике кампуса Инненштадт в Мюнхене, где и начиналась немецкая ангиология, была предпринята первая попытка эндоваскулярного лечения заболеваний периферических артерий.

Ныне многопрофильная группа экспертов занимается почти всеми видами сосудистых заболеваний в Центре болезней сосудов. Опытная команда отделения интервенционной радиологии, включающая интервенционных радиологов, сосудистых хирургов и ангиологов, выполняет все стандартные и недавно разработанные эндоваскулярные виды вмешательства.

Эндоваскулярные вмешательства Заболевания периферических артерий (ЗПА)

ЗПА определяется как частичная или полная обструкция периферических артерий (иногда в процесс вовлекается и нижняя брюшная аорта). В 95% случаев это обусловлено атеросклерозом, одной

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

из наиболее распространенных и опасных патологий, которая является причиной смерти в почти 50% всех случаев за год. Остальные 5% приходятся на другие причины (воспаление, генетическая предрасположенность, травмы), что статистически уменьшается с возрастом. ЗАП можно разделить на 2 субформы: острую и хроническую ишемию конечностей (ОИК и ХИК, соответственно). ОИК происходит от внезапной эмболической / атеротромботической обструкции сосуда, в то время как ХИК связана с прогрессирующим атеросклерозом.

Общепринятые классификации (Fontaine, Rutherford) выделяют различные стадии ЗПА в зависимости от клинических симптомов (табл. 1). Риск ампутации возрастает с развитием стадии заболевания и особенно высок на стадиях III и IV (Fontaine) и на стадиях 4-6 (Rutherford), соответственно. Эти поздние стадии заболевания характеризуются постоянной болью и, в некоторых случаях, поражением кожи. Распространенность ЗПА, согласно данным специальных исследований, колеблется от 3 до 10%. Среди населения в возрасте свыше 70 лет распространенность ее возрастает до 20%. В связи с тем, что население развитых стран стремительно стареет, ожидается дальнейший рост распространенности данного заболевания. Прогрессирование симптомов отмечаются у 25% пациентов.

В последние десятилетия мы стали свидетелями постоянного увеличения пациентов с сахарным диабетом и симптоматической ЗПА.

Эти пациенты имеют очень высокий риск ампутации (50% высоких ампутаций после 1 года), по-

скольку тяжелые патологические изменения происходят в артериях на периферии конечностей (с преобладанием нижних). Прогноз на 2020 год – увеличение сосудистых вмешательств на 40%!

В последние 10 лет эндоваскулярные методы в лечении ЗПА становятся все более и более важными. По сравнению с хирургическими вмешательствами они менее инвазивны, в некоторых случаях они могут быть выполнены в амбулаторных условиях, многократно повторены без увеличения риска и являются экономически эффективными. Техническое совершенствование применяемых материалов и устройств позволяют обеспечивать результаты лечения, которые сопоставимы с таковыми при использовании методов обычной сосудистой хирургии.

Пособием при определении, подходит ли пациент с ЗПА для эндоваскулярного лечения, являются недавно обновленные и опубликованные руководства, как международные (Transatlantic intersociety consensus 2, TASC-2, табл. 2), так и национальные (AWMF – на немецком языке). Отбор пациентов для эндоваскулярных вмешательств зависит от локализации, морфологии и степени выраженности патологических изменений.

Эндоваскулярное лечение ЗПА

Эндоваскулярное лечение включает так называемые «обычные» методы, такие как баллонная ангиопластика и стентирование, а также последние разработки, например, баллоны и стенты с лекарственным покрытием, устройства для атерэктомии («режущие» баллоны).

Целью всех видов интервенционных процедур является улучшение

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.

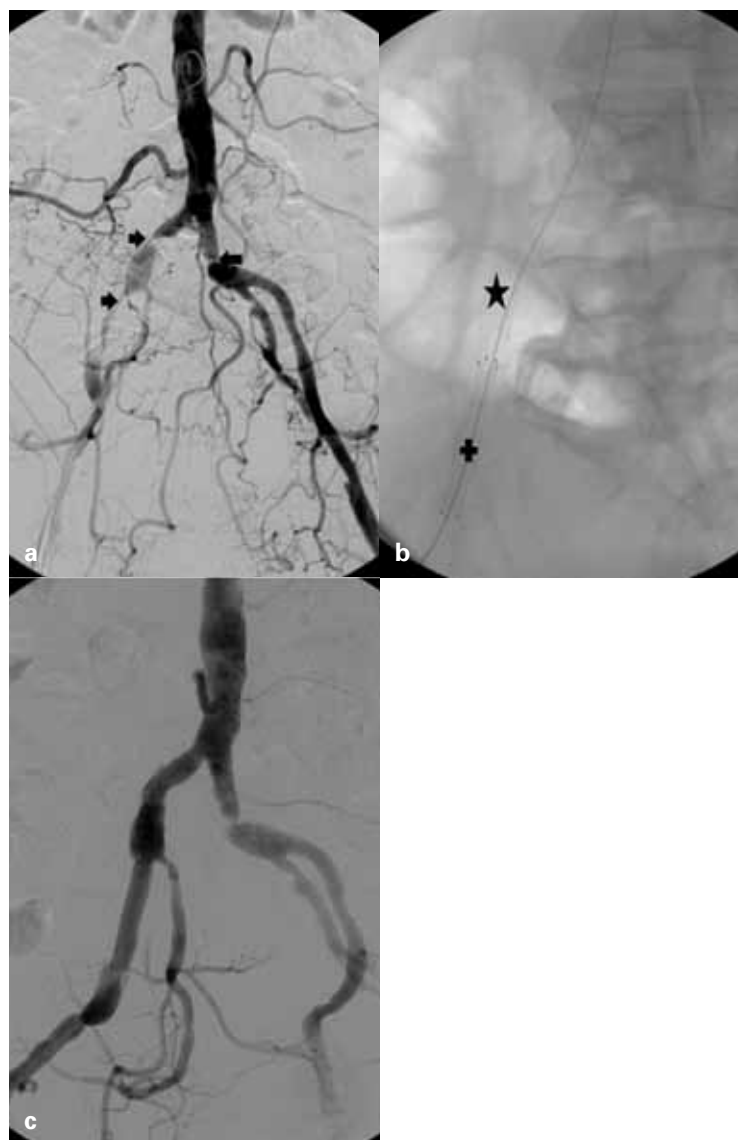


Рис. 1. 73-летний пациент с нитевидным стенозом правой ОПА, левой ОПА и правой НПА (стрелки, 1, а). ЧТА и стентирование баллонораскрывающимся стентом (правая ОПА; звездочка) и самораскрывающимся стентом (правая НПА; крестик) с защитой правой внутренней подвздошной артерии (1, b, c). От лечения левостороннего стеноза пациент отказался.

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 access 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 Turbocath catheter as well as all kinds of drug eluting devices are used if appropriate. These

ни периферического кровообращения в краткосрочной перспективе и сохранение пораженной конечности – в долгосрочной.

В связи с началом применения меньших по размеру систем доступа к сосудам (4-French) и подходящих катетеров риск кровотечения в месте прокола может быть уменьшен, как и время иммобилизации после вмешательства. Меньший размер систем позволяет осуществлять также трансбрахиальные подходы, не требующие в некоторых случаях иммобилизации пациентов после вмешательства. В нашем учреждении 80% периферических эндо-

васкулярных процедур (т.е. дистальнее общей бедренной артерии) могут быть выполнены с использованием системы 4-French (собственный опыт).

Только вмешательства на брюшной аорте / тазовой артерии по-прежнему требуют применения систем 5–8 French.

Брюшная аорта / Тазовые артерии (Общая подвздошная артерия (ОПА) / Наружная подвздошная артерия (НПА))

Лечение обструкции инфраренального сегмента аорты и тазовых артерий является обязательным на всех этапах ЗПА, поскольку это является важной начальной процедурой.

Согласно руководству TASC-2, эндоваскулярный подход является предпочтительным для корот-

ких образований или при наличии одного очага (рис. 1). Также рекомендуется дополнительное стентирование тазовых артерий, так как часто отмечается выраженная кальцификация данных образований.

В нашем институте в 95% всех случаев мы проводим успешную реканализацию с сохранением проходимости сосуда в течение 5 лет у более чем 81% пациентов.

Поверхностная бедренная артерия / Подколенная артерия

Интервенционная терапия в первую очередь рекомендована для обструкций коротких участков сосудов и стенозов, без вовлечения

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

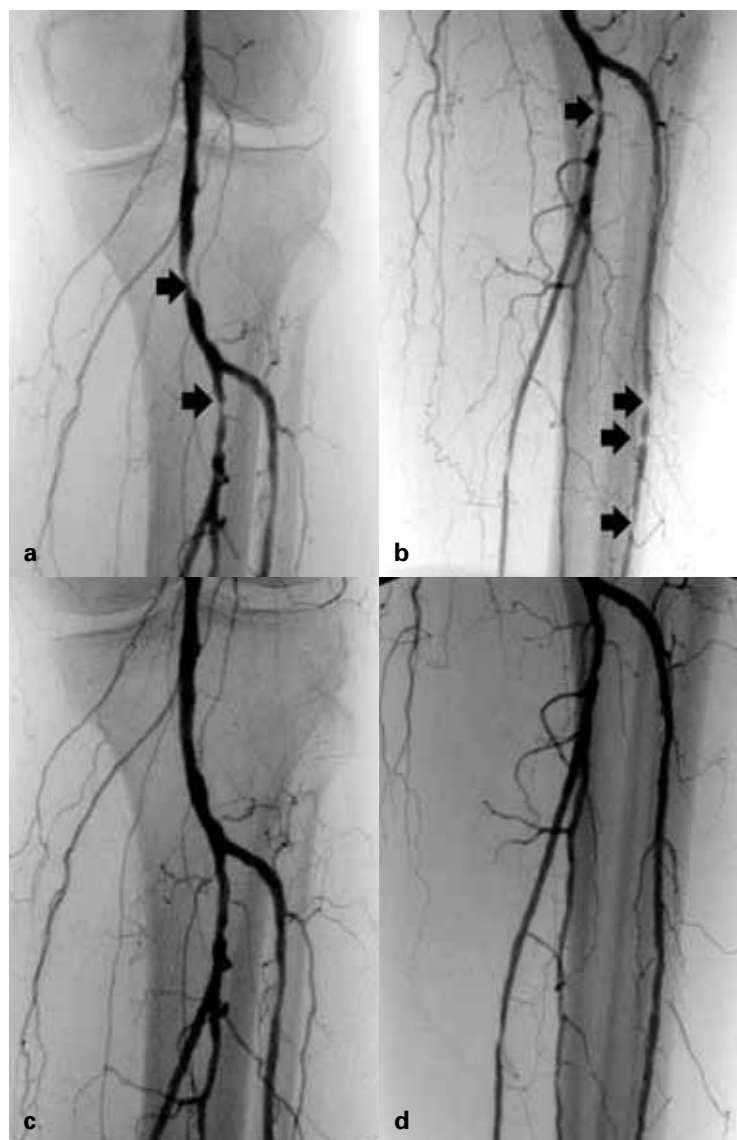


Рис. 2. 71-летний пациент со множественными стенозами нижней подколенной артерии с нарушением гемодинамики (2, а; стрелка) и проксимальных артерий голени (2, б; стрелки). Удовлетворительный результат после ЧТА (2, с, д), имплантация стента не нужна.

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

бедренной бифуркации или трифуркации в области голени. В дополнение к традиционной баллонной ангиопластике, при необходимости используются недавно разработанные методики, такие, как прямая атеректомия с помощью катетеров Silverhawk и Turbohawk, а также все виды устройств с лекарственным покрытием. Эти новые технологии значительно расширили показания и возможности эндоваскулярного лечения бедренно-подколенной сосудистой сети, сохраняя при этом для пациента возможность шунтирования. Стентирование рекомендуется в случае остаточно-

го стеноза более 50% и расслоения стенки сосуда, нарушающего кровоток.

В последнее время разработаны более длинные и гибкие системы стентирования, которые дают возможность лечения все более сложных образований, таких как C и D по классификации TASC, или даже общей хронической окклюзии. Однако такого рода процедуры должны применяться только у тщательно отобранных пациентов, на основе междисциплинарных консультаций. В частности, это может стать альтернативным видом лечения в случае, когда хирургическое лечение невозможно из-за сопутствующих заболеваний (оценка данных по данному методу еще продолжается).

Артерии голени

Пациенты с поражением подколенной артерии отличаются от пациентов с обструкцией подвздошных или бедренно-подколенных сосудов. Во-первых, они обычно находятся в поздней стадии заболевания, как правило, с критической ишемией конечностей и болью в покое или даже с изъязвлением. Более 40% этих больных страдают диабетом, и их число продолжает расти. Для них характерно комплексное поражение всех трех артерий голени, в основном с длинными и кальцинированными окклюзиями большеберцовой артерии при сохранении частичной прохо-

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

димости малоберцовой артерии (рис. 2). Кроме того, эта группа пациентов является особенно сложной для лечения из-за нескольких сопутствующих заболеваний, таких как почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, полинейропатия и атеросклероз. В отличие от случаев поражения подвздошных и бедренно-подколенных сосудов, главная цель эндоваскулярного лечения заболеваний сосудов в этом участке – не сохранить проходимость в долгосрочной перспективе, а спасти конечности и предотвратить ее ампутацию. Недавно разработанный баллонный катетер и системы стентирования для вышеупомянутых малых сосудов значительно увеличил арсенал интервенционной радиологии.

Ныне эндоваскулярная терапия рекомендована практически при всех видах обструкций сосудов голени. Обычная баллонная ангиопластика, при необходимости – в сочетании с несамораскрывающимися системами стентирования коронарных сосудов, – обеспечивает сохранение конечностей в 75–96% всех случаев и достаточную реканализацию в 60%–75% всех случаев с длительностью более 1 года. Недавно начавшееся использование стентов с лекарственным покрытием улучшило показатель сохранения конечности более чем в 98% всех случаев с длительностью более 1 года.

Новые разработки Стенты с лекарственным покрытием

Эти стенты покрыты цитостатиками (например, паклитакселом), чтобы препятствовать пролиферации неointимы после ангио-

пластики и таким образом защищать результаты реваскуляризации. Цитостатики адсорбированы на полимеры.

Несмотря на то, что подобные стенты хорошо зарекомендовали себя при установке в коронарных артериях, их использование для периферических сосудов в течение длительного периода времени не было рекомендовано, поскольку результаты нескольких исследований не показали преимуществ стентов с лекарственным покрытием по сравнению с «голыми» металлическими стентами. Это было связано, в основном, с негативными воздействиями полимерного покрытия.

В настоящее время применяются как недавно разработанные полимерные стенты, как с покрытием, так и без него. Использование стентов на полимерной основе Sirolimus в подколенной сосудистой сети обеспечивает достаточно стойкую реканализацию в 92% случаев через 12 месяцев после вмешательства (1), и достаточно стойкую – в 95% случаев через 24 месяца после вмешательства (2).

В бедренно-подколенной сосудистой сети недавно разработанная бесполимерная система стентирования с паклитакселом показала многообещающие результаты (PTX Zilver PTX registry, предварительные данные).

Использование этих стентов при лечении сосудистых поражений разных размеров (9,9 + / – 8,2 см) продемонстрировало ряд существенных преимуществ по сравнению с обычной баллонной ангиопластикой и «голыми» металлическими стентами по следующим показателям: выживаемость без осложнений, первичная проходимость и рестеноз (после 12 меся-

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).



Рис. 3. 20-летний пациент с коротким выраженным рестенозом дистального участка бедренно-большеберцового шунта (3, а; стрелка). Долгосрочная дилатация с помощью БЛП (3, b). Достаточная реканализация (3, c).

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

цев). 40% пациентов с TASC C / D образованиями первоначально лечились обычными методами сосудистой хирургии. Около 50% пациентов страдали диабетом.

Однако у стентов с лекарственным покрытием есть и один серьезный недостаток: как и обычные системы, они являются постоянными имплантатами, с риском разрушения с течением времени. В связи с этим биорассасывающийся стент с лекарственным покрытием может стать более привлекательной альтернативой. Разработка биорассасывающейся системы стентирования была

вызвана концепцией, что работа стента необходима лишь в течение короткого времени и что постоянные обычные системы стентирования требуют длительной антикоагулянтной терапии. Кроме того, постоянные системы стентирования уменьшают / модулируют будущие терапевтические возможности и могут разрушиться. В настоящее время различные системы проходят тестирование в доклинических испытаниях, однако до сих пор достоверных клинических данных не имеется.

Баллоны с лекарственным покрытием

Баллоны с лекарственным покрытием (БЛП – рис. 3) – альтернативный способ доставки антипролиферативного средства к стенке сосуда.

В экспериментах на животных данная концепция была подтверждена: в частности, было показано, что препараты, применяемые таким образом, не только проникли в стенку сосуда, их можно было определить в нем в течение не менее 28 дней.

Препарат распространяется из баллона во время чрезкожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА). Баллоны с лекарственным покрытием имеют – по сравнению с аналогичными стентами – преимущества временного устройства: можно избежать долгосрочных осложнений, например, переломов и дислока-

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.



Рис. 4: 63-летний пациент с коротким кальцинированным стенозом подколенной артерии (P2 сегмент; стрелка на 4, а). Удовлетворительный результат после повторной эндоваскулярной атерэктомии с использованием специального катетера.

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

ций. Кроме того, потенциально важные сосудистые ответвления (коллатерали) остаются сохраненными. Кроме того, в случае рестеноза процедура может быть выполнена повторно. Первые полученные данные относительно вмешательств на бедренно-подколенной сосудистой сети (клинические испытания Thunder; период наблюдения – 2 года) показывают значительное снижение повторных вмешательств у пациентов, у которых применялись баллоны с лекарственным покрытием по сравнению с пациентами, при лечении которых применяли обычные баллоны. Однако применение таких баллонов ограничено в случае большой протяженности поражения или выраженного обызвествления.

Тем не менее, нельзя усомниться в том, что устройства с лекарственным покрытием уже входят в арсенал эндоваскулярных вмешательств и будут играть важную роль в ближайшем будущем, поскольку они имеют потенциал для существенного улучшения результатов эндоваскулярных методов лечения.

Прямая атерэктомия

Атерэктомия позволяет удалять атеросклеротические бляшки посредством механического их иссечения (рис. 4).

Для этого мы используем специализированные катетеры, оснащенные небольшой вращающейся фрезой, которая может выдвигаться и выборочно иссекать ткани (Silverhawk и Turbohawk катетеры). Иссечение проводится «шаг за шагом», то есть путем повторных движений, чтобы захватить бляшку на всю длину и по всей окружности.

Благодаря отсутствию расширения сосудистой стенки не наносится баротравма, что снижает риск повреждения, а также риск пролиферации неоинтимы. На сегодняшний день проведено единственное одноцентровое клиническое испытание (3, 4) (TALON: Лечение периферических сосудов с помощью SilverHawk, 2006).

В этих докладах показатель проходимости сосудов колеблется от 67 до 82% (после 12 месяцев наблюдения). Число пациентов, включенных в исследования, составило от 60 до 82 человек. Показатель осложнений составил <3,2%. Для дальнейшей оценки метода необходимо проведение многоцентровых исследований с большим числом пациентов. Однако даже в настоящий момент прямая атерэктомия является

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



Рис. 5: Эндоподтекание 2 типа после эндоваскулярного лечения аневризмы инфраренальной аорты (5, а; стрелка); КТ-контролируемая пункция аневризмального мешка (5, b); эмболизация с ониксом, дополнительное применение спиралей (5, c).

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 indispensable. 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-

ся важным компонентом эндоваскулярного лечебного арсенала. Она играет важную роль для лечения классических «нестентированных» участков, таких как подколенная артерия или бедренная бифуркация, поскольку это позволяет снизить риск до минимума, сохраняя возможность выполнения подколенного шунтирующего анастомоза. Кроме того, данный метод предоставляет новые возможности для лечения особо кальцинированных поражений, как правило, не поддающихся лечению без дополнительного стентирования.

Необходимо отметить, что и в настоящее время метод является инструментом только для экспертов и доступен лишь в специализированных центрах.

Внесосудистые вмешательства Эмболизация опухолей аорты

Миниинвазивная эмболизация опухолей аорты – принципиально новый подход, который позволяет снизить показатель осложнений и смертности среди отдельных пациентов, требующих хирургического вмешательства.

Мы выполняем эмболизацию проникающей язвы аорты, стойкие эндоподтекания после эндоваскулярного лечения аневризмы (рис. 5) и ложных аневризм, которые иногда возникают после хирургического вмешательства на позвоночнике.

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

Микрокатетер вводится под контролем рентгеноскопии и доставляет в область поражения окклюзирующий агент для «запечатывания» – в комбинации со спиралью, с целью стабилизации. В нашем институте мы используем смесь сополимеров этилена и винилового спирта, растворенных в диметилсульфоксиде (эмболизация) и порошке тантала (для обеспечения видимости). Сополимеры этилена и винилового спирта показывают наиболее низкий показатель реканализации среди всех материалов для эмболизации, известных до сих пор. Они безопасны, просты в использовании и показывают быстрое осаждение при контакте с водными растворами. Это позволяет осуществлять визуальный контроль при выполнении вмешательства.

Существенным недостатком (в редких случаях) являются анафилактикоидные симптомы, дыхательные нарушения, вплоть до синдрома острой дыхательной недостаточности, ангионекрозы, смещение катетера и выраженный болевой синдром.

Чтобы избежать тяжелых осложнений, необходимо тщательное предварительное обследование пациентов и их постоянный мониторинг во время процедуры. Риск ангионекроза, смещения катетера и выраженный болевой синдром можно свести к минимуму медленным введением эмболизационного материала.

Что касается результатов, оценка данных еще продолжается. Несмотря на то, что мы можем опираться только на наш собственный опыт, мы предполагаем, что мининвазивная эмболизация образований в области аорты – это новый эффективный подход, ко-

торый должен получить высокую оценку в будущем.

Радиочастотная абляция (РЧА) злокачественных внутрипеченочных образований

РЧА является инвазивной процедурой, которая подходит для физического разрушения опухолевых масс диаметром до 5 см. РЧА является самой распространенной термической процедурой. Это связано с ее сравнительно высокой эффективностью, легкостью выполнения и низким уровнем осложнений (менее 2% (5)). Эта процедура может быть направлена на лечение опухолей печени (первичных и метастатических), почек, легких и костей. Таким образом, высокие частоты переменного тока (450–750 кГц) применяются под рентгеноскопическим контролем посредством зонда, который вводится в пораженные ткани (рис. 6).

Ток стимулирует движение ионов с последующим нагреванием тканей, вызывая коагуляционный некроз. Для контроля над процедурой в реальном времени могут быть использованы различные методы визуализации: УЗИ, КТ или МРТ. В нашем институте мы предпочитаем руководствоваться КТ-контролем, поскольку изображения могут быть получены легко и быстро, а показатель получения артефактов значительно снижен по сравнению с УЗИ или МРТ. Также нет очевидного преимущества интраоперационной РЧА относительно общей выживаемости (6).

В большинстве случаев процедура может быть выполнена с использованием седативных средств и местной анестезии, без общего наркоза. Наиболее важным условием является стабиль-

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.

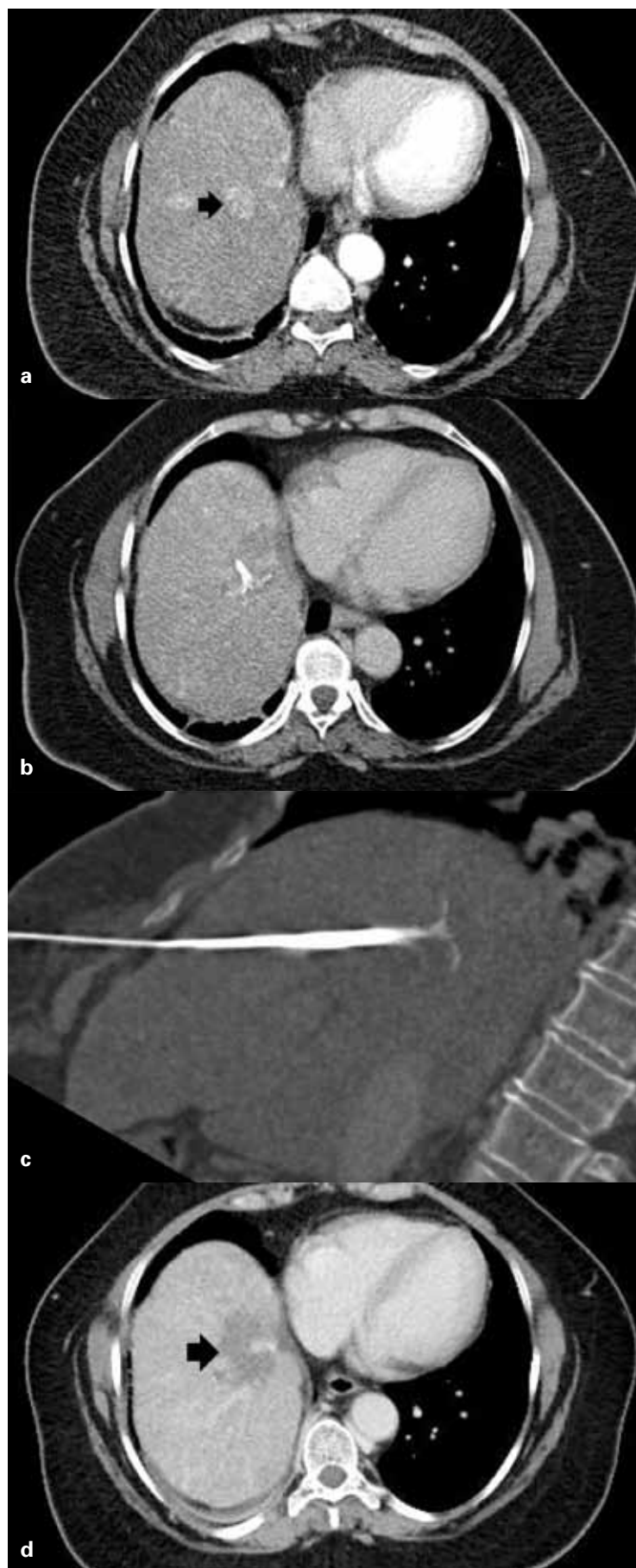


Рис. 6. Гиперваскуляризированная гепатоцеллюлярная карцинома в сегменте 8 (6, а; стрелка). Чрескожная РЧА (6, b, c). Увеличенная эхонегативная область после вмешательства (6, d; стрелка), указывающая на коагуляционный некроз.

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

ность гемостаза. Количество внутрипеченочных образований, которые подвергаются процедуре, – не более 5.

Длительность процедуры зависит от размера опухоли, равно как и показатель рецидива (7,8). Кроме самой опухоли, вокруг должна быть удалена по 1 см соседней здоровой ткани.

Во время вывода зонда в конце лечения абляция должны быть продолжена, чтобы избежать распространения опухолевых клеток и уменьшить риск кровотечения по ходу зонда

Эффективность РЧА может быть улучшена путем сочетания с эмболизацией питающих опухоль сосудов, что позволяет уменьшить термическое воздействие. Незначительные осложнения без необходимости их лечения включают: плевральный выпот, малую субкапсулярную гематому и временное повышенное повышение температуры (9).

Более тяжелые осложнения, требующие терапевтического вмешательства, включают: инфекции / сепсис, аллергические реакции, скопление большого количества жидкости, которую необходимо слить, а также пенетрацию желудка / кишечника (которые видны, если для мониторинга было использовано УЗИ (10)).

При соблюдении всех условий РЧА злокачественных внутрипеченочных поражений дает отлич-

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.

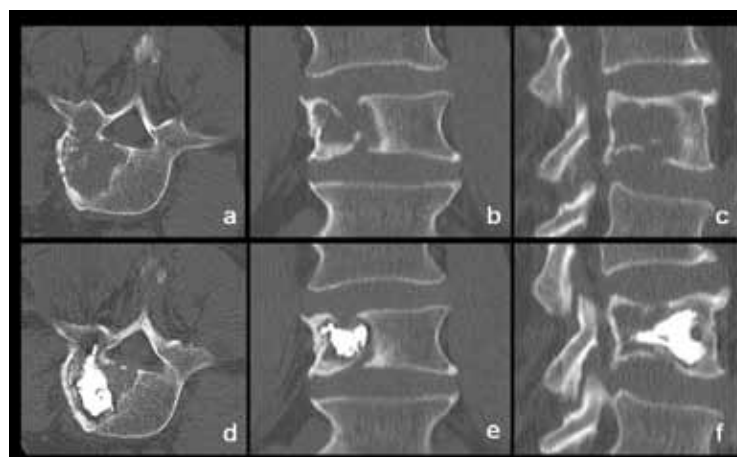


Рис. 7. 62-летний пациент со множественной миеломой с крупным болезненным остеолитическим образованием четвертого поясничного позвонка (7, а-с). ЧВ была выполнена с использованием 3 мл костного цемента. Результат представлен на рис. 7, d-f.

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-

ные результаты. Особенно результаты абляции одиночных печеночных метастазов колоректального рака сопоставимы с их хирургической резекцией (средняя продолжительность жизни – 37 месяцев (РЧА) по сравнению с 41 месяцем (хирургия))(11). РЧА – миниинвазивный, многократный и экономически эффективный (сокращает время пребывания пациента в больнице) метод лечения.

Чрескожная вертебропластика (ЧВ)

ЧВ является миниинвазивным методом, разработанным для стабилизации этиологически различных симптоматических переломов позвоночника (например, при остеопорозе, различных злокачественных новообразованиях (метастазах, миеломе, лимфоме), а также для терапии лекарственно устойчивого болевого синдрома в результате перелома позвонков – с целью избежать неврологических осложнений и улучшить качество жизни пациентов. ЧВ может быть выполнена под местной анестезией, а также под общим наркозом. Рабочая канюля вводится под рентгеноскопическим контролем (как правило, использует-

ся КТ, которая обеспечивает быстрое получение изображений и отличную видимость применяемого костного цемента) в среднюю часть передней трети тела поврежденного позвонка. Доступ зависит от анатомической области.

В то время как задний доступ (первоначально – «за ножками», в качестве альтернативы – «вне-ножковый» заднелатеральный подход) устанавливается для грудного и поясничного отделов позвоночника, вертебропластика шейного отдела позвоночника требует вентрального доступа – для защиты позвоночных артерий. После визуальной коррекции правильного положения канюли под таким же контролем осуществляется введение костного цемента.

Интравертебральное наполнение цементом считается достаточным, если передние две трети тела позвонка заполнены цементом и если цемент распределен однородно по обе его стороны (Gangi с соавт, руководство CIRSE).

Стабилизация достигается при частичной замене костной структуры и «опалубки» оставшихся трабекул (рис. 7). Уменьшение боли обусловлено нейротоксичностью цемента. В случаях опухолевых разрушений после применения ЧР частота рецидивов снижается. Этот феномен объясняется цитотоксичностью костного цемента.

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).

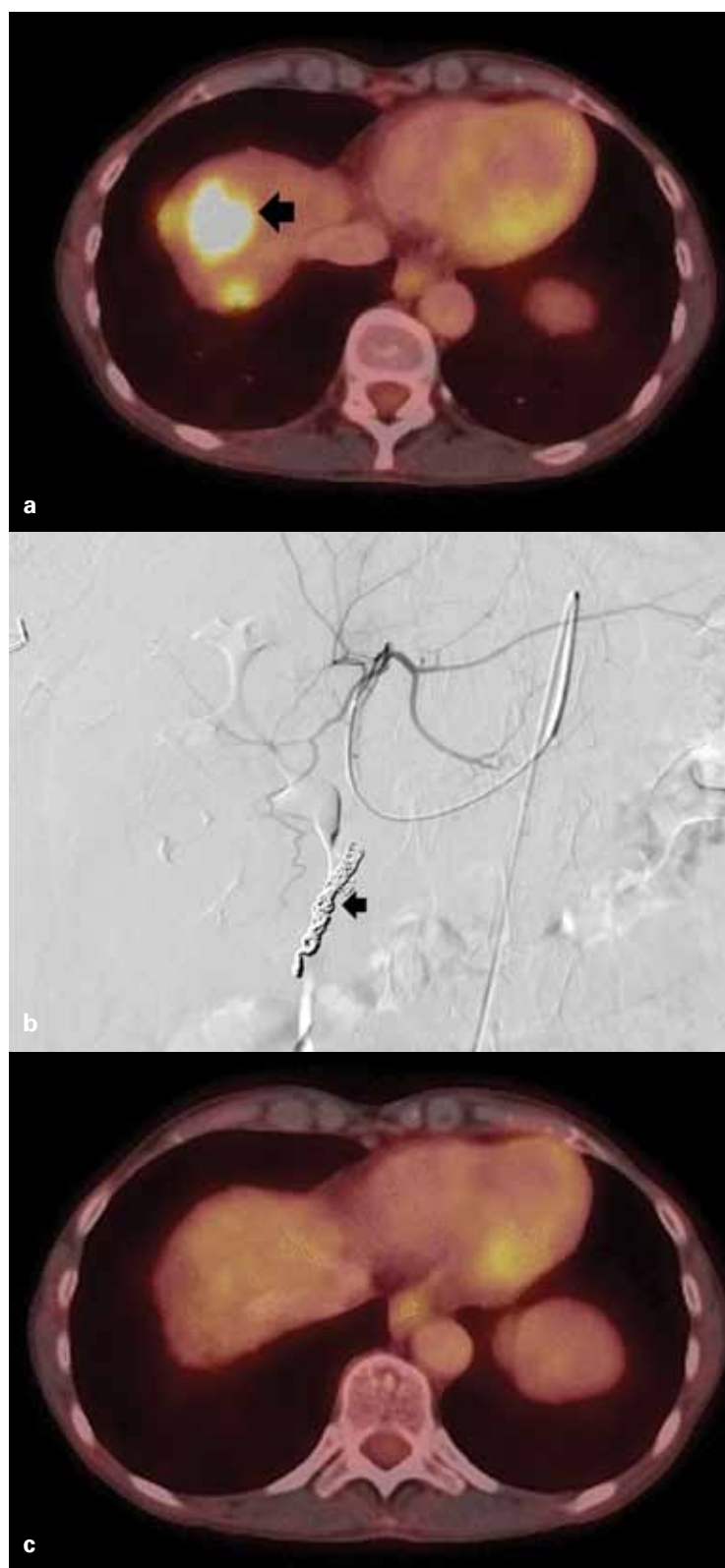


Рис. 8. Пациент с метастазами колоректального рака во 2-м сегменте печени до (8, а; стрелка) и спустя 9 месяцев после СИРТ (8, с). Существенное снижение ФДГ поглощения (8, с). Рис. 8, б. Ангиограмма левой печеночной артерии после катетеризации. Гастроудоденальная артерия спирализована (стрелка).

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

ЧВ применяется у пациентов со стойким болевым синдромом на фоне оптимизированной терапии анальгетиками и больных, у которых имеются серьезные побочные эффекты (например, спутанность сознания) от анальгезии (12).

ЧВ не должна применяться для лечения бессимптомных переломов позвонков, у пациентов с остеомиелитом (спондилитом), геморрагическим диатезом (коагулопатией), корешковым синдромом или опухолевым поражением спинномозгового канала. Болевые синдромы, обусловленные компрессией нервных корешков или спинного мозга, не могут быть уменьшены посредством ЧВ.

Процедура должна быть выполнена очень тщательно, если у пациента имеется частичное / полное разрушение заднего края соответствующих тел позвонков или у пациентов с тяжелыми аллергическими реакциями в анамнезе.

Необходимо избегать одномоментного вмешательства более чем на 3 позвонках (12).

Осложнения включают: утечку цемента в эпидуральные вены, позвоночный канал или межпозвонковое отверстие, инфекцию и пневмоторакс (при вмешательстве в грудном отделе позвоночника). Риск утечки особенно велик при частичном / полном разрушении заднего края позвонка.

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).

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

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.

Таблица 1. Стадии ЗПА. Сравнение существующих систем классификации.

/ 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, Tzolakis 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, Tieleman 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

Однако его можно уменьшить за счет увеличения вязкости цемента. Полезность предварительной КТ с контрастным усилением эпидуральных вен остается спорным вопросом, поскольку отмечаются определенные трудности при визуальном различении костного цемента с остаточным контрастом (12).

Наиболее важной конечной точкой в оценке терапевтического успеха ЧВ является уменьшение боли. Это может быть достигнуто в 90% всех случаев. ЧВ должна быть также направлена на предотвращение разрушения тела позвонка не более чем на 33%. Если разрушение больше, должен быть рассмотрен вариант кифопластики. Кифопластика сочетает ЧВ с предварительной баллонной дилатацией для восстановления уменьшившейся высоты тела позвонков. Селективная интервенционная лучевая терапия (СИЛТ)

СИРТ является сравнительно новым методом лечения поздних стадий первичных и вторичных опухолей печени, которые не отвечают на обычные терапевтические режимы, например, системную / внутриаартериальную химио- или иммунотерапию, хирургическое вмешательство, радиочастотную абляцию, трансартериальную химиоэмболизацию (13).

Небольшие радиоактивные смоляные или стеклянные основные микросферы, содержащие бета-изотоп иттрий-90 медленно (30–60 мин) вводятся в печеночную артериальную систему после селективной катетеризации основных ветвей печеночной артерии, вызывая высокодозное облучение и артериальную микроэмболизацию на определенном участке печени.

Этот метод основан на наличии двойной сосудистой сети в печени: в отличие от нормальной печеночной ткани, которая в основном кровоснабжается портальными венами, опухоли печени имеют артериальное кровоснабжение.

После внутриаартериальной инъекции радиоактивные микросферы накапливаются в капиллярной системе опухолей. Селективная катетеризация печеночных ветвей и эмболизация боковых является обязательной для предотвращения попадания микросфер и в другие органы, например, в желудок.

Среднее расстояние излучения иттрия-90 – 2,5 мм. Это дает возможность избирательного разрушения опухолевой ткани, в то время как нормальная ткань печени не подвергается изменениям (рис. 8). Перед проведением СИРТ должны быть исключены внепеченочные метастазы посредством методов диагностиче-

- 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. Radiologie 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. Radiologie 45(1):55-62.
10. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, FioCCA R, Servadio G, Rizzato 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. Radiologie 43(9):723-8.
13. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, Schmitz A, Lutz J, Koch W, Tatsch K, Lubienski 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, Oliver 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

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

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. Hittinger¹ (MD)
Dr. M. Treitl¹ (MD)
Dr. C. Trumm² (MD)
Ass.Prof. Dr. T. Jakobs² (MD)
Ass.Prof. Dr. U. Linsenmaier¹ (MD)
Prof. Dr. Dr. M. Reiser^{1,2} (MD)
Markus.Hittinger@med.uni-muenchen.de

Таблица 2. TASC II классификации.

ской визуализации (ПЭТ-КТ/МРТ, обычной ангиографии с макроагрегатным альбумином ^{99m}Tc). Печеночная / почечная функции не должны быть значительно нарушенными. Обструкция воротной вены является противопоказанием для использования СИРТ – в этих случаях артериальная перфузия так же имеет важное значение для

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

нормальной печеночной ткани, и направленное селективное обогащение микросферами опухоли усугубляется. Процент печеночно-легочного шунтирования не должен превышать 20%. Побочные эффекты включают: боль в животе, тошноту, лихорадку, в редких случаях – пептические язвы, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, пневмонит, радиационный гепатит (14). Первые данные о весьма ограниченной группе пациентов, отобранных для проведения СИРТ в качестве альтернативы обычному лечению, могут предоставить Van Hazel с соавт. (15), а также Sharma с соавт. (16). Последний, в частности, описывает преимущество сочетания СИРТ и системной химиотерапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком в сравнении с пациентами, получавшими только химиотерапию относительно показателей общей выживаемости и времени до прогрессирования процесса. Аналогичные наблюдения были сделаны Cosimelli с соавт. (17) и Ricke с соавт. (18) у пациентов, не поддающихся обычным видам лечения. У больных с запущенной гепатоцеллюлярной карциномой после применения СИРТ отмечается увеличение медианы выживаемости (19), даже в случае частичной/полной обструкции воротной вены. Однако поскольку изучение долгосрочных результатов еще продолжается, окончательная оценка метода не может быть проведена. Следует подчеркнуть, что СИРТ в настоящий момент не является радикальным лечебным подходом, но обладает потенциалом нового мининвазивного паллиативного метода у пациентов с поздними стадиями рефрактерных опухолевых заболеваний печени.

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

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 pe-

riods 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

Влияние модификации поверхности зубного импланта на оссео- и периоинтеграцию

Ключевые слова: модификация поверхности; цитокины; оссеоинтеграция; показатель приживаемости, периоинтеграция

Тезисы

В последнее время в стоматологической имплантологии отмечается тенденция к сложной имплантации. Достижения в области хирургической техники ныне позволяют устанавливать зубные имплантаты с максимальной стабильностью даже при значительном отсутствии жестких и мягких тканей. На долгосрочную стабильность имплантатов в основном влияют процессы оссео- и периоинтеграции, поэтому целью многочисленных исследований является модификация поверхности имплантата путем абляционных и аддитивных процедур для оптимизации процессов заживления.

Введение

Использование внутрикостных зубных имплантатов является сегодня стандартной процедурой для функциональной реабилитации жевательной системы пациентов после потери зубов [22]. Описан более чем 95%-ный показатель успешности имплантации за период наблюдений более 5

лет [4]. Тенденция к сложной имплантации обусловлена увеличением среднего возраста населения и, соответственно, ростом сопутствующих заболеваний в стоматологической имплантологии. Как результат постоянно растущего спроса на качество жизни, отмечается повышенная потребность в эстетически привлекательной, основанной на имплантатах, реставрации зубов. Состояние локальных твердых и мягких тканей имеют одинаково важное значение для успешной установки имплантатов.

Достаточная высота и толщина костной ткани (высота: верхняя челюсть > 10 мм, нижняя – 7–10 мм; ширина для верхней и нижней челюсти – 4–6 мм) является основным требованием для закрепления имплантата таким образом, чтобы он обеспечивал стабильность в локальной кости [9]. Методы увеличения костной ткани, такие как синус-лифтинг [28] или остеопластика (наращивание и пересадка костной ткани) [33], позволяют выполнить имплантацию зубов при значительном отсутствии костной ткани. Особенно сложная ситуация возникает при выраженной атрофии верхней челюсти.

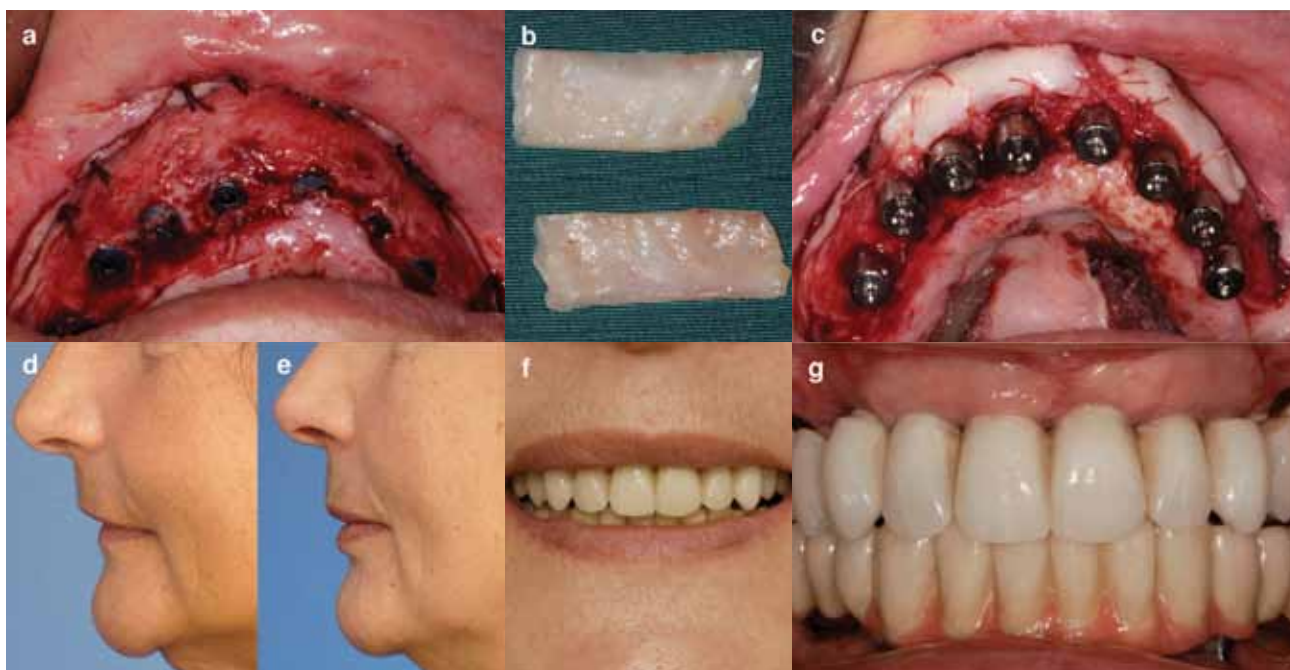


Fig. 1: Management of extensive lack of bone in the maxilla following explantation. To improve the vertical and horizontal amount of bone the patient received a sinus floor elevation as well as onlay grafting of autogenous, avascular bone grafts from the iliac crest bilaterally. Insertion of 8 dental 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.

Рис. 1. Тактика при выраженном отсутствии костной ткани верхней челюсти после экзплантации. Для увеличения вертикального и горизонтального объема костной ткани пациенту проведен синус-лифтинг, а также билатерально наложен аутогенный аваскулярный костный трансплантат из гребня подвздошной кости. Установка 8 имплантатов (BEGO Semados RI, диаметр 3,75 мм, длина 15 мм) была выполнена через 14 недель. Через 6 месяцев имплантаты были раскрыты и проведена вестибулопластика с использованием свободного лоскута с твердого неба (a, b, c). Последующая протодонтическая реабилитация проведена с помощью циркониевого моста, что позволило гармонизировать профиль пациента: начало лечения (d), окончание лечения (e). Кроме того, достигнуты значительное улучшение вида пациента в анфас (f) и эстетически изменена ротовая полость.

augmentation osteoplasty with autologous, monocortical bone transplants of the anterior iliac 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.

Наращивание костной ткани с помощью аутологичных монокортикальных трансплантатов переднего гребешка подвздошной кости обеспечивает ее достаточное количество и установку эндооссальных имплантатов с хорошей устойчивостью (рис. 1, рис. 2).

Что касается мягких тканей, то достаточное количество кератинизированной десны является важным определяющим фактором для успешной имплантации [12]. В соответствии с рекомендациями Berglundh и Lindhe, ее ширина вокруг имплантата должна быть не менее 3 мм [2]. Особенно в случае адентии, когда, как правило, остается только узкая полоса кератинизирован-

ной десны в области альвеолярного отростка. Достаточно широкая «прикрепленная» десна может быть «сделана» методом пересадки трансплантата слизистой оболочки с твердого неба. В этом случае место изъятия трансплантата обычно заживает без осложнений [11].

Независимо от хирургической техники, состав поверхности имплантата, однако, влияет на оссеоинтеграцию и заживление мягких тканей.

В этой статье рассматривается воздействие модификаций поверхности имплантата на процессы оссеоинтеграции и заживления периимплантных мягких тканей.

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 ($S_a < 0.5 \mu\text{m}$), 2) slightly rough surfaces ($S_a = 0.5 - 1 \mu\text{m}$), 3) moderately rough surfaces ($S_a = 1 - 2 \mu\text{m}$) and 4) rough surfaces ($S_a > 2 \mu\text{m}$), [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 ($S_a < 0.5 \mu\text{m}$) and slightly rough

Характеристики поверхности

Характеристики поверхности имплантата во многом определяют их топографией и химическим составом [31]. Наиболее важным топографическим параметром поверхности в стоматологической имплантологии является показатель S_a – средняя глубина шероховатости. Поверхности имплантата, по Albrektsson и Wennerberg, могут быть разделены на 4 группы – в зависимости от степени их шероховатости: 1) гладкие поверхности ($S_a < 0,5 \mu\text{м}$), 2) слегка шероховатые ($S_a = 0,5-1 \mu\text{м}$), 3) умеренно шероховатые ($S_a = 1-2 \mu\text{м}$) и 4) шероховатые ($S_a > 2 \mu\text{м}$) [1]. Каждая модификация поверхности отличается как топографией, так и химическим составом.

Оссеоинтеграция

Хирургическая травма, вызванная установкой имплантата, вызывает ряд сложных биологических реакций на клеточном и молекулярном уровне. Заживление губчатой кости проходит 3 частично перекрывающихся фазы: 1) остеокондукцию; 2) формирование новой кости; 3) ремоделирование [5].

Остеокондукция, привлечение остеогенных стволовых клеток к поверхности имплантата, является наиболее важным этапом внутрикостного заживления [15]. Поверхность имплантата адсорбирует фибриноген, который действует как «адаптер» для адгезии тромбоцитов [3]. Со своей стороны, тромбоциты на поверхности имплантата активизируются и продуцируют различные остеогенные факторы роста. Фибриноген протеолитически расщепляется в фибрин, который формирует временные, трехмерные сети вокруг имплантата.

В результате активизации факторов, выделяемых тромбоцитами, остеогенные стволовые клетки перемещаются по фибриновому каркасу к поверхности имплантата. Эта миграция вызывает реконтракцию временной фибриновой матрицы [25].

Следующая фаза формирования кости характеризуется прогрессивной деградацией органической костной матрицы благодаря остеогенным клеткам, которые появляются на поверхности имплантата и двигаются по направлению к периферии. Далее в результате накопления фосфата кальция происходит минерализация матрицы.

После первых двух фаз заживления кости биологическая связь между имплантатом и костной тканью полностью сформирована – оссеоинтеграция произошла. В последующей фазе ремоделирования происходит организация периимплантной костной ткани за счет резорбтивных процессов [6].

Влияние модификаций поверхности на оссеоинтеграцию

Влияние шероховатости поверхности имплантата на оссеоинтеграцию было тщательно исследовано. В частности, было выяснено влияние фактора шероховатости поверхности на процесс остеокондукции (рис. 3).

При увеличении шероховатости увеличивается и поверхность имплантата, что приводит к последующему увеличению адсорбции фибриногена и скорости активации тромбоцитов. Кроме того, фибриновый каркас более прочно прикрепляется к шероховатым поверхностям [24]. Существует общее мнение, что имплантаты с гладкой ($S_a < 0,5 \mu\text{м}$) и слегка шероховатой поверхностью (S_a

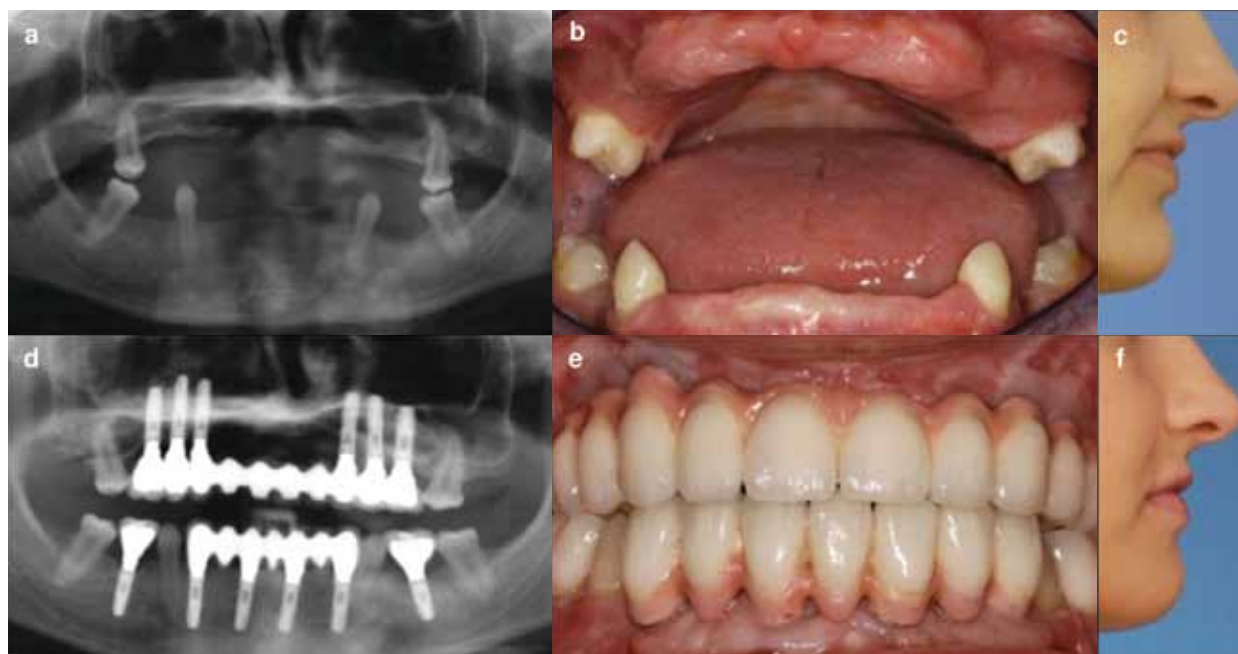


Fig. 2: Management of extensive lack of bone in young patients. Pre-operatively the patient presented with an extensive oligodontia (a) with vertical atrophy of both jaws (b) and concomitant reduction of the height of the lower third of the face (c) as a result, ectodermal dysplasia. After augmentation 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.

Рис.2. Тактика при обширном отсутствии костной ткани у молодого пациента. До операции у пациента – выраженная олигодонтия (а) с вертикальной атрофией обеих челюстей (б) и сопутствующее снижение высоты нижней трети лица (с), как результат эктодермальной дисплазии. После увеличения костного ложа установлены эндооссальные имплантаты, мосты и одиночные коронки (д, е), что обеспечило гармонизацию профиля (ф) и области рта пациента (г).

surfaces ($S_a = 0,5 - 1 \mu m$) display worse osseointegration than implants with moderately rough ($S_a = 1 - 2 \mu m$) and rough surfaces ($S_a > 2 \mu m$). 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

$= 0,5-1 \mu m$), демонстрируют худшую оссеоинтеграцию, чем имплантаты с умеренно шероховатой ($S_a = 1-2 \mu m$) и шероховатой поверхностью ($S_a > 2 \mu m$). Кроме того, было выявлено лучшее соприкосновение кости и имплантата с умеренно шероховатой поверхностью, чем с шероховатой [31]. Однако остается неясным, являются ли выявленные эффекты результатом разной степени шероховатости или же изменения его химического состава (каждый тип шероховатости характеризуется определенным химическим составом) [13].

С целью оптимизации химического состава поверхности имплантата были разработаны различные органические и неорганические покрытия. Покрытие имплантатов экстрацеллюлярными

пептидами (например, коллагеном) была оценено в нескольких экспериментах на животных, целью которых было улучшение остеокондукции (рис. 3). Согласно Европейской ассоциации оссеоинтеграции (ЕАО), улучшение оссеоинтеграции в дальнейшем ожидается за счет покрытия поверхности имплантата пептидами с последовательностью экстрацеллюлярной матрицы. [13]. Покрытие биоактивными материалами, такими как костный морфогенный белок (Bone Morphogenic Protein, BMP -2), вероятно всего, неэффективно. Поскольку БМП-2 также вызывает потерю костной массы, такое покрытие может даже уменьшить степень оссеоинтеграции [13]. Имплантаты, покрытые тонким слоем фосфата кальция (CaP), были разработаны для повыше-

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 rough-

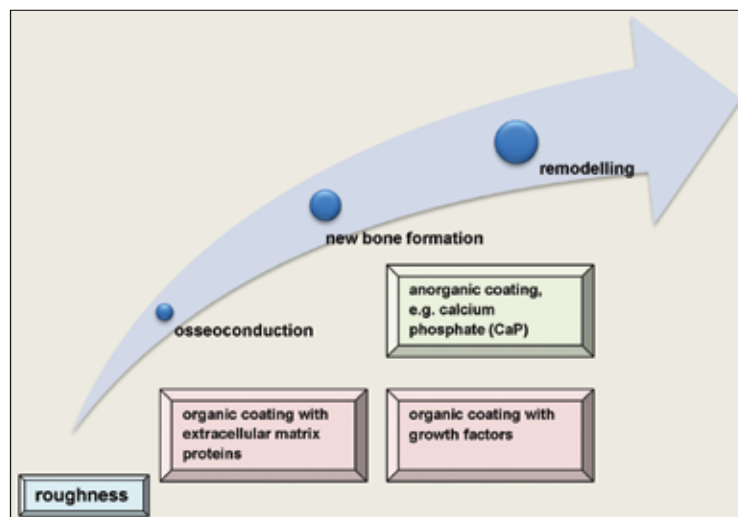


Fig. 3: Summary of the impact of surface topography and composition on the partial stages of osseointegration. Surface roughness and coating with organic factors such as extracellular matrix proteins or BMP-2 affect the osteoconduction processes whereas inorganic coatings help new bone to form.

Рис.3. Воздействие топографии поверхности и состава имплантата на отдельные этапы остеоинтеграции. Шероховатость поверхности и покрытие органическими материалами, такими как матричный белок или BMP-2, влияет на процессы остеоинтеграции, тогда как покрытия неорганического происхождения способствуют формированию новой кости.

ness 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 bio-activation 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

ния минерализации костной ткани в фазе формирования кости (рис. 3) [8]. В экспериментах на животных такие имплантаты показали улучшение остеоинтеграции по сравнению с обычными имплантатами. Однако клинические испытания таких имплантатов еще не проводились [13].

Заживление периимплантных мягких тканей – периointegration

Как и заживление кости, восстановление мягких тканей также включает 3 перекрывающиеся фазы: 1) фазу воспаления; 2) фазу пролиферации; 3) фазу ремоделирования [26]. В первую фазу рана заполняется макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Эти фагоцитарные клетки защищают рану от микробного загрязнения и выделяют факторы роста, что стимулирует пролиферацию фибробластов, формирование нового эпителиального покрова и сосудов

в области раны. Пролиферативная фаза заживления раны сменяется фазой ремоделирования. В этой фазе происходит апоптоз большинства фибробластов, и в области профиля выступления формируется периимплантная рубцовая ткань [27].

Влияние модификаций поверхности на периointegration

Несмотря на большое количество проведенных экспериментов на животных и клинических исследований, в которых изучали влияние модификаций поверхности имплантата на процесс остеоинтеграции, полученные данные о значении поверхности имплантата для заживления и восстановления слизистой оболочки в области профиля выступления являются более чем скромными.

В экспериментах на животных мы исследовали влияние шероховатости поверхности плеча имплантата на периимплантное воспаление с помощью трансмуккозных имплантатов. После 12 недель гистологически была выявлена небольшая воспалительная реакция слизистой оболочки в области профиля выступления гладкого плеча имплантата, в то же время выраженное воспаление проявилось в области умеренно шероховатой поверхности его профиля выступления (рис. 4).

Кроме того, был изучен эффект биоактивации трансмуккозной части имплантата на заживление мягких тканей.

Учитывая важную роль гликопротеина ламинина-5 на процесс адгезии эпителия слизистой оболочки полости рта к поверхности имплантата, Werner с соавт. соединил производные ламинина-5 с титаном. Эксперименты in

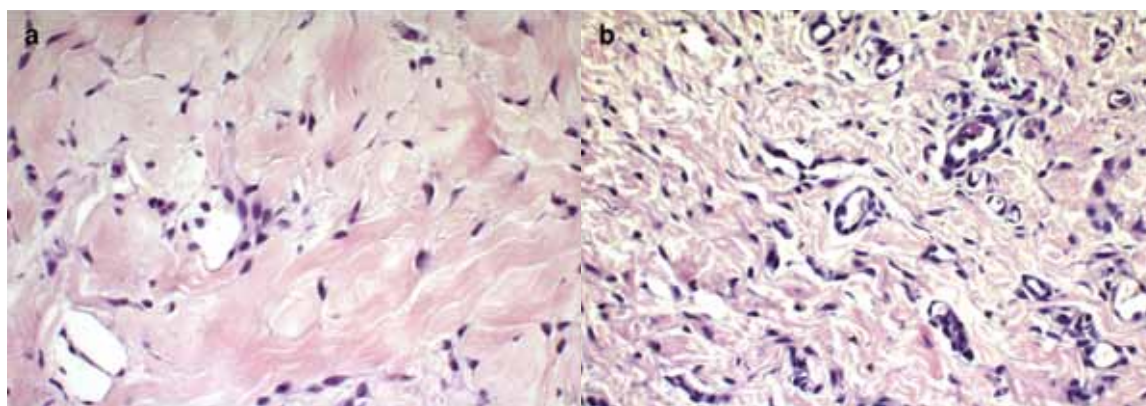


Fig. 4: Histological representation of inflammation reactions in the peri-implant mucosa. 12 months after implantation and transmucosal healing, mild inflammation was evident around emergence profile of the smooth implant shoulder (a), whereas there was a strong indication of inflammation of the peri-implant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

Рис.4. Гистологическая картина воспалительной реакции в периимплантной слизистой оболочке. Через 12 месяцев после имплантации и заживления слизистой было отмечено небольшое воспаление вокруг профиля выступания гладкого плеча импланта (а), в то же время наблюдалось выраженное воспаление периимплантных тканей в области умеренно шероховатого плеча имплантата (б). Окраска гематоксилин-эозином, увеличение: 400х.

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 in vivo 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 ($S_a = 1 - 2 \mu m$) in the area of the bone contact are preferable whereas smooth surfaces ($S_a < 0.5 \mu m$) 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

vitro с человеческими эпителиальными клетками из ротовой полости показали увеличение пролиферации в функциональной группе по сравнению с контрольной. Эти результаты также были подтверждены пилотным экспериментальным исследованием на собаках [32].

Как и эпителиальная адгезия, неоваскуляризация имеет важное значение для адекватного заживления мягких тканей. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), гликопротеин, связывающий гепарин, является одним из наиболее важных медиаторов ангиогенеза при заживлении ран [23].

Но из-за короткого периода полураспада (9 часов в ткани) местное его применение в форме белка является неэффективным [29]. Возможным механизмом для пролонгации действия VEGF является экстракорпоральная трансфекция аутологических фибробластов и их повторное помещение в область раны, что относится к мето-

дам in vivo тканевой инженерии. Эта технология была уже опробована на крысах: были выявлены улучшение показателя образования новых сосудов [19], а местные или системные побочные эффекты не были обнаружены [18].

Выводы

Имеющиеся данные, полученные в ходе экспериментов на животных и клинических исследований, не позволяют четко определить в долгосрочной перспективе «идеальную» модель поверхности имплантата, которая бы удовлетворяла функционально и эстетически.

Что касается топографии поверхности, то умеренно шероховатая поверхность ($S_a = 1-2 \mu m$) в области контакта с костью предпочтительнее, в то же время в области профиля выступания следует отдавать предпочтение гладким поверхностям ($S_a < 0,5 \mu m$). Что же касается химического состава поверхности зубного имплантата, то в современной литературе не содержится практических рекомендаций.

- 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, Ommernborn 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 Zahnärztl 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 allogeneous 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, Srou 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 Maxillo-
facial Surgery, Plastic Surgery,
University Hospital Jena
Cornelia.Mueller1@med.uni-jena.de

Корнелия Катарина Мюллер
Штефан Шульце-Мосгау MD,
DMD, PhD

ChiliconValley



HOT AND SPICY

WEB DESIGN
SITE OPTIMIZATION
FLASH
CMS

www.chiliconvalley.de

State of the Art Genetic Testing of Mental Retardation

Новейшие генетические тесты умственной отсталости

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

Тезисы

Применение новых технологий в генетической диагностике стали основой надежных, чувствительных и эффективных методов выявления генетических нарушений при умственной отсталости (УО). Основные методы диагностики УО, как, например, хромосомный анализ, уже устарели, новые технологии чипов обнаруживают генетические нарушения, такие как дупликации или делеции участков хромосом, с гораздо более высоким разрешением. Если микроскопическое исследование обычно позволяет обнаружить делеции участков ДНК размером не менее 5 мегабаз (5 млн. пар оснований), множество чип-технологий дают возможность визуализировать делеции и дупликации участков размером даже менее 100 килобаз (100 тыс. пар оснований). При помощи данного метода геномные aberrации обнаружены у 15% пациентов с УО при нормальной кариограмме.

Однако подавляющее большинство генетических нарушений при УО считаются моногенными, с альтерацией одной пары нуклеотидов ДНК или с очень небольшой делецией или дупликаци-

ей. Ныне известно, что более чем 90 генов X-хромосомы вызывают УО, которая чаще встречается у мужчин.

Благодаря использованию усовершенствованных технологий нового поколения в настоящее время было генетически расшифровано большинство X-сцепленных синдромных и неспецифических форм УО. Следовательно, указанная технология также позволяет выявить генетические нарушения при аутосомно-рецессивной форме УО и других пороках развития, особенно у кровных родственников, или de novo возникающей УО, представляя шанс для пренатальной диагностики при беременности.

Введение

Умственная отсталость, которая характеризуется IQ < 70, поражает 2% населения. Более тяжелые формы с IQ < 50 встречаются у 0,5% (опубликовано Ropers и Hamel в 2005, Nature Reviews Genetics 6:46-57).

До сих пор хромосомный анализ, который позволял выявить наличие дополнительных хромосом – трисомию или частичные

Fig. 1: Schematic representation of molecular karyotyping: DNA of the patient which is isolated from whole blood will be fragmented by restriction enzymes such as Styl and/ or NspI. Subsequently, specific DNA sequences (adaptors) are merged to the DNA fragments allowing its widespread amplification and labeling. 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.

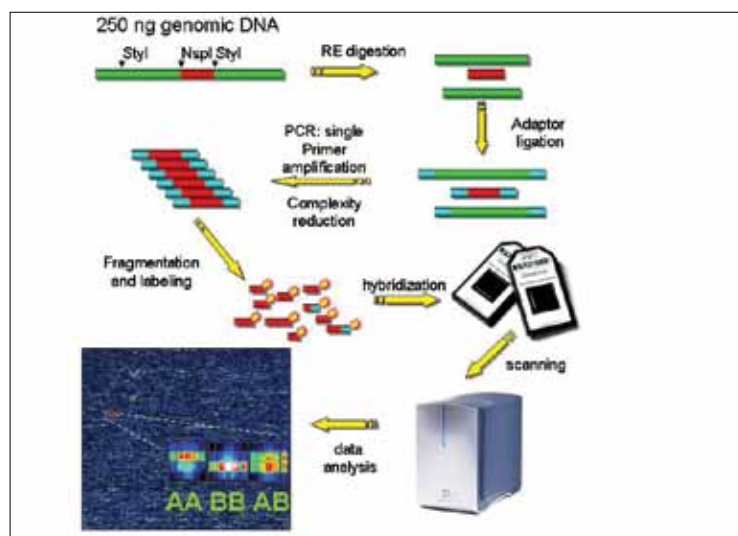


Рисунок 1: Схема молекулярного кариотипирования: ДНК пациента, выделенная из цельной крови, будет фрагментирована рестрикционными ферментами, такими как Styl и / или NspI. Впоследствии специфические ДНК-секвенсы (адаптеры) объединяют в фрагменты ДНК, которые можно амплифицировать и маркировать. Меченые фрагменты ДНК затем гибридизируются в миллионы коротких олигонуклеотидов, покрытых полиморфизмами из генома, которые будут сканированы для обнаружения выпавших (делеция) или удвоенных (дупликация) фрагментов ДНК.

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.

хромосомные альтерации, являясь основным методом диагностики при определении генетических причин УО. Так, трисомия по 21 хромосоме, которая также называется синдромом Дауна, является наиболее частой формой УО. Помимо указанных изменений, могут быть обнаружены и структурные: инверсии, несбалансированные или сбалансированные транслокации, для которых характерен повышенный риск повторения несбалансированных aberrаций при последующих беременностях.

Обычное кариотипирование достигает разрешения на уровне 5-10 млн. пар оснований ДНК, более же мелкие aberrации остаются незамеченными. Благодаря развитию флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) и разновидности полимеразной цепной реакции (MLPA), которая позволяет амплифицировать множество копий, могут быть выявлены малые делеции или дупликации, особенно при исследовании теломерных участков (Flint и Knight 2003) примерно в 5-10% случаев необъяснимых УО.

Если рутинные скрининговые методы не выявляют хромосомные

aberrations, а физические характеристики пациента не позволяют провести специфическую дифференциальную диагностику и генетические исследования, следует исключить врожденные нарушения метаболизма, которые выходят за рамки данной статьи. При этом основная причина УО остается невыявленной более чем в 65% случаев (Rauch с соавт. 2006).

Мы остановимся на новых генетических скрининговых технологиях, позволяющих выявить генетические изменения у большинства пациентов с синдромальной и неспецифической формами УО, у которых экологические или токсичные причины заболевания были исключены. Одним из последних методов диагностики, который выявляет делеции или дупликации всех или несколько генов и уже стал рутинным, является так называемый генетический чип (ДНК-чип), или микроматричная технология, известный также как молекулярное кариотипирование. Данный метод позволяет обнаруживать новые микроделеции / дубликации при ряде синдромов. Однако даже с применением этой технологии большинство генетических изменений

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 conven-

tional 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 mosaicism 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

у пациентов с УО до сих пор не расшифрованы.

В этой статье будут впервые рассмотрены усовершенствования в технологиях последнего поколения, которые позволяют обнаружить изменение единственной пары оснований ДНК, вызвавшее УО даже без знания соответствующего гена-кандидата и его локуса.

Сочетание обеих технологий позволит выявлять практически все генетически обусловленные случаи УО, что существенно изменит обычную клиническую практику и даст возможность проводить более точное планирование семьи и беременности у всех близких родственников.

Метод SNP Microarrays (ДНК-чипа) выявляет de novo дупликации / делеции у пациентов с УО.

Последние усовершенствования чип-технологий позволяют сканировать весь геном для обнаружения микроделеций / дупликаций (рис. 1).

Любые изменения количества копий ДНК в геноме называются «вариациями числа копий в геноме», или полиморфизмами, а также CNVs (от англ. single nucleotide polymorphisms). Большинство CNVs являются доброкачественными (Buysse с соавт., 2009), не вызывают заболевания и могут быть унаследованы от одного из родителей.

Однако продолжаются научные дебаты, в ходе которых обсуждается могут ли доброкачественные CNVs участвовать в возникновении многофакторных заболеваний (Zhang с соавт., 2009), на уровне экспрессии генов и геномных интервалов. Тем не менее у ребенка с УО большинство de

novo CNVs, которых нет у родителей и которые не пересекаются с известными CNVs, являются причиной заболевания.

Особого внимания требует ситуация, когда участок хромосомы с делецией / дупликацией не содержит каких-либо известных генов, либо поврежденный ген не экспрессирован в головном мозге или никогда не выявлялся при УО.

В нашем диагностическом эксперименте мы нашли несколько примеров делеции генов, которые были неизвестны в качестве доброкачественных CNVs, или генов на X-хромосоме, которые были переданы от матери, а также присутствовали у здорового дяди ребенка с УО.

При интерпретации еще не описанных CNVs необходима определенная осторожность, однако метод микрочипов обеспечивает в 100 раз более высокое разрешение, больше, чем обычное кариотипирование и, следовательно, он эффективнее при расшифровке генетических причин УО (рис. 2).

Важно, что все ранее известные микроделеции также были обнаружены с помощью микрочипов (McMullan с соавт., 2009).

Кроме того, даже хромосомный мозаицизм низкого уровня и однородительская дисомия (UPDs) могут быть обнаружены с помощью этой технологии (McMullan с соавт., 2009, Altug-Teber с соавт., 2005).

Мы настоятельно рекомендуем применение молекулярного кариотипирования только после генетического консультирования, поскольку некоторые микроделеции могут свидетельствовать о риске возникновения рака, а несколько унаследованных микро-

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.

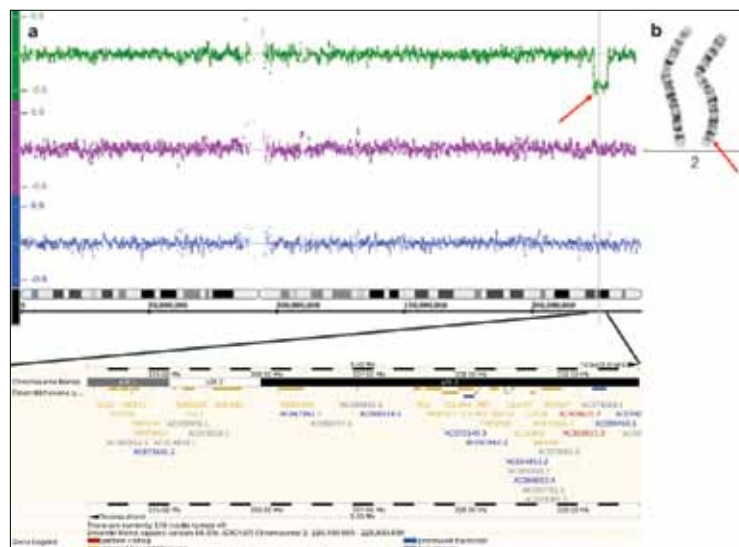


Рисунок 2: Иллюстрация 5,4 Mb делеции в 2q36,1–36,3 с 500K Affymetrix SNP, выявленная методом генетического чипа у девушки с выраженной УО: а – тройной анализ пациента и его родителей, показывающий de novo появление делеции (красная стрелка) и картирование выпавшего участка в соответствии с Ensembl 60 выпуска – ноябрь 2010 года; б – GTG-окрашенные хромосомы 2-й пары у пациента. Поврежденная 2 (красная стрелка) и нормальная хромосома 2 не могут быть различены на уровне 550 диска.

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 (Visser 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 exons have to be enriched by hybridization capturing, a method, which has not yet to

дуPLICATION – указывать на риск развития эпилепсии (Heinzen с соавт., 2010) или психических расстройств, таких как шизофрения (Need с соавт., 2009, Stefansson с соавт., 2008).

Подводя итоги множества публикаций об использовании микрочипов для обследования 22 000 пациентов с УО, Miller и его коллеги пришли к выводу, что применение хромосомных микрочипов должно стать методом генетической диагностики первого уровня (Miller с соавт. 2010). Даже с учетом расходов на генетический анализ тестирование с помощью микрочипов для выявления хромосомного дисбаланса имеет преимущество перед обычными методами (кариотипирование и теломерный тест) при диагностике УО (Regier с соавт., 2010). В настоящее время молекулярное кариотипирование должно быть выполнено в качестве основного анализа у пациентов, страдающих аутизмом, задержкой развития, умственной отсталостью и / или множественными врожденными аномалиями.

Однако, несмотря на его высокое разрешение, делеции / дупликации менее, чем 100 кб или даже

на уровне одной пары оснований ДНК с помощью технологии микрочипов не обнаруживаются. Поэтому для диагностики подобного уровня была разработана новая технология – секвенирование нового поколения, которая позволяет проводить последовательный анализ всего генома или, по крайней мере, почти всех кодирующих участков генома индивидуума и которая в настоящее время начала применяться в клинической практике.

Геномное секвенирование нового поколения

Использование чрезвычайно сложной новой технологии, известной как секвенирование нового поколения – NGS (от англ next generation sequencing), мы теперь в состоянии надежно секвенировать геном индивидуума – быстро и по разумной цене (Ng и др., 2009).

Действительно, секвенирование генома человека ныне не представляет особой проблемы, так же, как и биоинформационный анализ и оценка клинической значимости полученных данных. Последние применения этой технологии по идентификации генетически не определенных синдро-

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

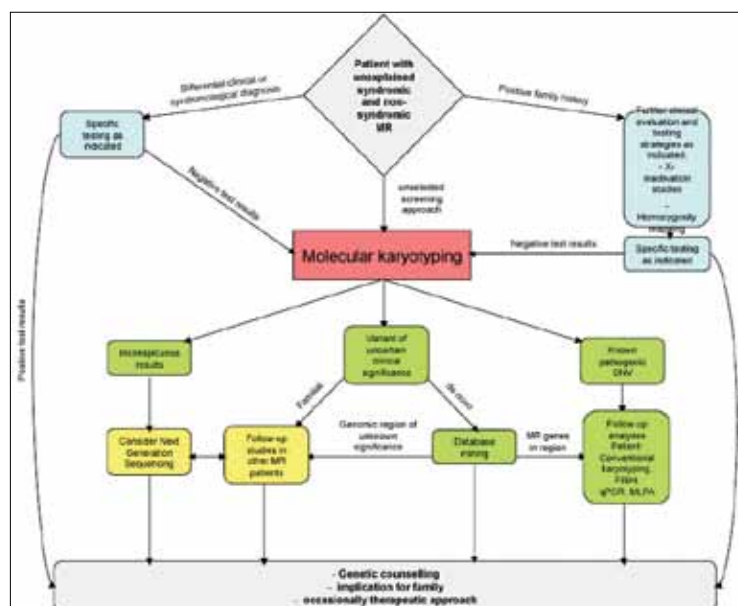


Рисунок 3: Поток пациентов для диагностики – клинического генетического тестирования с помощью технологий нового поколения, с целью уточнения причины УО.

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 karyo-

typing 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.

мов позволило выявить их генетические причины даже в отдельной семье.

Несмотря на первоначальные сомнения в том, можно ли с помощью данного метода идентифицировать заболевание, вызванное мутацией, из-за сложности получаемых данных и большого общего числа полиморфных изменений ДНК у одного индивидуума (два человека могут отличаться друг от друга на 2–3 Мbp-позиции), также с помощью NGS были выявлены аутосомно-доминантные (Hoischen с соавт. 2010), аутосомно-рецессивные признаки (Bilgüvar с соавт., 2010) и de novo мутации (Vissers и др., 2010). Стало возможным выявление риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и ранней внезапной смерти (Ashley и др., 2010).

В области исследования УО очевидно, имеется два варианта исследования: секвенирование большого числа генов, которые могут мутировать у пациентов с УО, и объективная полная расшифровка генома у отдельных пациентов.

Из-за сложности данных, получаемых при секвенировании целого генома, в настоящее время проводится секвенирование только кодирующих участков генов, т. е. тех участков генов (ДНК), которые транскрибируются в РНК – так называемых экзонов. Совокупность же всех экзонов называется «экзом», а метод виртуального секвенирования всех экзонов – «экзом-секвенированием».

Для этого экзоны должны быть обогащены путем гибридизации, методом, который еще не получил широкого применения для диагностических целей. Поскольку большинство всех УО-генов локализованы на X-хромосоме, мы в настоящее время секвенируем «X-ом», в частности, у мужчин с УО или у больных женщин, нерандомизированных по инактивации X-хромосомы.

Предполагается, что мутации более чем 1000 генов могут быть связаны с УО, поэтому трудно предсказать клиническое значение всех изменений кодирующих последовательностей ДНК, выявляемых в настоящий момент.

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 assessment 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

Visser 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

В любом случае, создание ресурсов в сетевых структурах, как, например, Немецкая сеть умственной отсталости (MRNET) позволит оптимизировать диагностические решения гораздо быстрее.

Как только «секвенирование нового поколения» станет еще дешевле, быстрее и надежнее, данные, полученные с помощью этого метода, несомненно, приведут к серьезным прорывам в диагностике УО.

Применение новейших технологий уже изменило методы диагностики (рис. 3).

Первоначальный хромосомный анализ был вытеснен молекулярным кариотипированием, чувствительность которого позволяет визуализировать aberrации размером в 100 Кб.

Очевидно, что если генетик-клиницист должен подтвердить такой диагноз, как, например, синдром Ангельмана, то до общего скрининга генома целесообразно проводить тестирования

не определенных генов. Кроме того, всегда должны тестироваться относительно частые генетические случаи УО, такие как синдром слабой X-хромосомы или миотоническая дистрофия, особенно если УО не была определена путем секвенирования нового поколения. Однако страдающим УО мужчинам мы предлагаем, в частности, секвенирование X-ома, при котором анализируются большинство известных генов УО и, самое главное, также неспецифические формы УО-проявления в одном тесте.

Рис. 2. Иллюстрация 5,4 Mb делеции в 2q36,1–36,3 с 500K Affymetrix SNP, выявленная методом генетического чипа у девушки с выраженной УО: а – тройной анализ пациента и его родителей, показывающий de novo появление делеции (красная стрелка) и картирование выпавшего участка в соответствии с Ensembl 60 выпуска – ноябрь 2010 года; б – GTG-окрашенные хромосомы 2-й пары у пациента. Поврежденная 2 (красная стрелка) и нормальная хромосома 2 не могут быть различены на уровне 550 диска.

Рис. 3. Поток пациентов для диагностики – клинического генетического тестирования с помощью технологий нового поколения, с целью уточнения причины УО

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

Профессор Олаф Рисс, доктор медицинских наук Питер Бауэр, кандидат медицинских наук Майкл Бонин, доктор медицинских наук Андреас Дукфе

Fig. 1: 25-year-old female patient with flexible, iris-supported lens. Visual acuity prior to surgery: without correction: 1/40 (2.5 %), with correction of -9.25 sph combined with -0.5 cyl A 0° 1.0 (100 %). Visual acuity after surgery: 1.2 (120%) without correction.

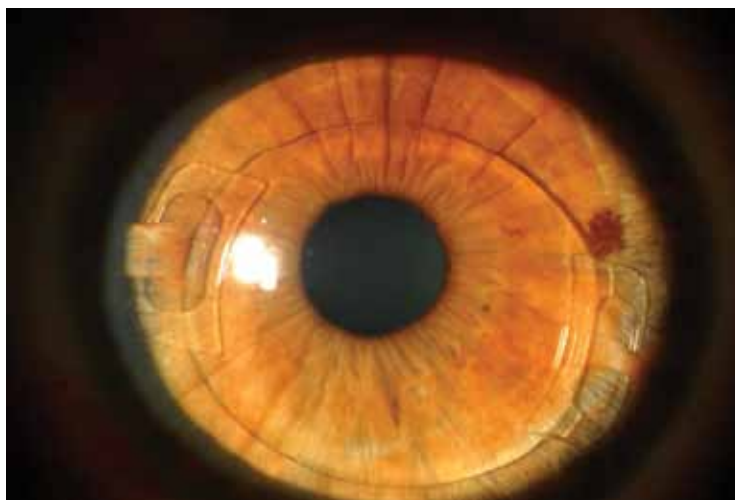


Рисунок 1: 25-летняя пациентка с гибкими ирис-клипс-линзами. Острота зрения до операции: без коррекции 1 / 40 (2,5%), с коррекцией -9,25 sph в сочетании с -0,5 0 cyl A° 1.0 (100%). Острота зрения после операции: 1.2 (120%) без коррекции.

Possibilities of Modern Ophthalmology

Возможности современной офтальмологии

In the last five years tremendous innovations have been accomplished in ophthalmology, which enable specific advances for patients. Below, three areas are listed as examples.

1) Iris-Supported Phakic Intraocular Lens (PIOL)

By means of a tunnel incision 3.2 mm in width, such an artificial lens can be inserted into the anterior chamber of the eye and attached to the iris (Fig. 1). The procedure is performed as outpatient surgery using local anaesthesia. Refractive errors of up to -23.5 dioptres in the case of myopia and up to +12 dioptres in hyperopia can be corrected with this operation to replace glasses or contact lenses. However, the anterior chamber (space between the innermost surface of the cor-

nea and the outermost surface of the iris) needs to have sufficient depth to avoid contact with the sensitive inner layer of the cornea (endothelium).

Surprisingly, PIOL is exceptionally well-tolerated; inflammatory conditions are only rare. In order to avoid a potentially arising increase in intraocular pressure, a small gap is opened in the iris prior to surgery using an argon/YAG laser.

This method is suitable for those individuals who do not want to or cannot have their refractive errors corrected by excimer laser, for instance in cases where the cornea is too thin or the refractive error too high. High astigmatism (up to 7.5 dioptres) can also be treated using this procedure

За последние пять лет в офтальмологии появились инновационные технологии, дающие возможности излечения многим пациентам. Ниже приведены три примера подобных достижений.

1) Факичная интраокулярная линза с фиксацией к радужной оболочке (ирис-клипс-линза).

С помощью туннельного разреза шириной 3,2 мм такая линза может быть помещена в переднюю камеру глаза и вставлена в радужную оболочку глаза (рис. 1). Процедура выполняется в амбулаторных условиях под местной анестезией.

Операция может скорректировать аномалии рефракции до -23,5 диоптрий в случае близорукости и до +12 диоптрий при дальнозоркости и избавить пациента от ношения очков или контактных линз. Однако передняя

камера (пространство между внутренней поверхностью роговицы и внешней поверхностью радужной оболочки глаза) должна иметь достаточную глубину, чтобы избежать контакта линзы с чувствительным внутренним слоем роговицы (эндотелием).

Удивительно, но ирис-клипс-линза исключительно хорошо переносится, воспаление возникает редко. Во избежание возможного повышения внутриглазного давления перед имплантацией линзы в радужке с помощью аргонowego лазера проделывают небольшое отверстие.

Этот метод подходит для тех пациентов, которые не желают или не могут корректировать зрение с помощью эксимерного лазера, например, в тех случаях, когда роговица слишком тонкая или

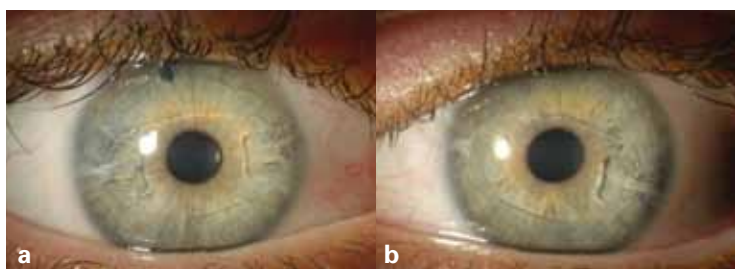


Fig. 2a, b: Right (a) and left (b) eye of a 25-year-old patient with toric, iris-supported artificial lens (2.25 cyl A 6° and 166°, respectively). Visual acuity after surgery: 1.25 (125 %) each, without correction.

Рисунок 2: Правый (a) и левый (b) глаз 25-летнего пациента с торическими ирис-клипс-линзами (2,25 cyl 6° и 166° соответственно). Острота зрения после операции: 1,25 (125%), каждый, без коррекции.

(Fig. 2a, b). In this case, the required PIOL axial length is marked prior to surgery using an argon laser, since the eye may turn due to local anaesthesia and a wrong axial position would be detrimental. By using laser-marking, precise positioning is guaranteed.

2) Reconstruction of Injury-Related Iris/Lens Defects

As a consequence of a variety of injuries, iris damage may occur to a varying degree. This often leads to a blinding glare causing a reduction in visual acuity.

Using specially stained artificial lenses, these defects can be covered to eliminate the glare to a large extent (Fig. 3a, b). This procedure thus creates an artificial pupil. As a result of the trauma, the lens is often also clouded (cataracta traumatica) or even missing entirely. In such cases, the lens can then be replaced by another artificial lens during the same surgery. (Fig. 4a, b).

These operations are relatively elaborate and complex, depending on the individual initial condition. Occasionally, surgical treatment of the retina and the vitreous body (pars plana vitrectomy) may also be necessary at the same time. All in all, the surgery is well

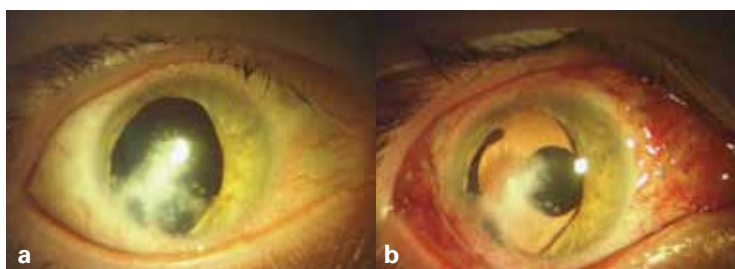


Fig. 3a, b: (a) Condition after car battery explosion, with corneal scarring, total loss of lens and partial loss of iris. Visual acuity: perception of hand motions. (b) Implanted iris-print lens with artificial pupil. Visual acuity: 0.16. Corneal transplantation (keratoplasty) is planned.

Рисунок 3: (a) Травма глаза вследствие взрыва автомобильного аккумулятора: рубцы роговицы, полная потеря хрусталика и частичная потеря радужки. Острота зрения: восприятие движения руки. (b) Имплантированная ирис-принт-линза с искусственным зрачком. Острота зрения: 0,16. Планируется пересадка роговицы.

же аномалия рефракции слишком велика. Выраженный астигматизм (до 7,5 диоптрий) также может быть скорректирован с помощью указанного метода (рис. 2a, b). Причем в этом случае перед операцией аргонным лазером должна быть отмечена осевая длина линзы, поскольку глаз вследствие местной анестезии может повернуться, что приведет к неправильному осевому положению линзы. Лазерная маркировка линзы гарантирует ее правильное позиционирование.

2) Реконструкция при травматических повреждениях радужки/хрусталика. Травмы глаза являются причиной различных повреждений его радужной оболочки. Это часто приводит к возникновению слепящих бликов, что вызывает снижение остроты зрения.

Использование специально окрашенных искусственных линз дает возможность во многом устранить эти дефекты, предотвращая появление большей части бликов (рис. 3a, b). Данная методика, таким образом, создает искусственный зрачок. В результате травмы хрусталик зачастую оказывается помутненным (cataracta traumatica) или даже полностью отсутствует. В таких случаях он может быть заменен искусственным хрусталиком во время той же операции (рис. 4a, b). Эти операции в целом достаточно слож-

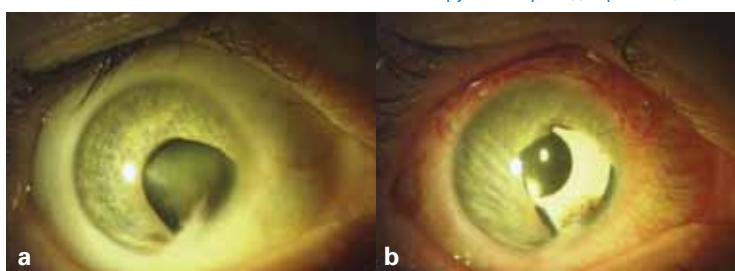


Fig. 4a, b: (a) Glass splinter injury with corneal scarring, partial loss of iris and clouding of the lens. (b) Cataract surgery (phacoemulsification) with implantation of an iris-print lens.

Рисунок 4: (a) Травма глаза осколками стекла с рубцами роговицы, частичной потерей радужной оболочки и помутнением хрусталика. (b) Удаление катаракты (факоэмульсификация) с имплантацией ирис-принт-линзы.



Fig. 5: Wet macular degeneration with bleedings and fluid leakage at the centre.

Рисунок 5: Влажная дегенерация желтого пятна с кровоизлияниями просачиванием жидкости в центре.

worth the effort to assure rehabilitation of the injured eye.

3) Age-Related Macular Degeneration (AMD)

This medical condition leads to loss of central vision and formation of a central scotoma (loss of the central field of vision). Consequently, faces etc. cannot be recognised anymore and reading is no longer possible.

A distinction is made between a dry and a wet form. Whereas the former is not amenable to treatment (yet), the wet form has recently become treatable with medication. The wet form (Fig. 5) with formation of new blood vessels (neovascularisation) and subsequent fluid leakage can currently be treated by three different, albeit similar, therapies (referred to as VEGF inhibitors). There are extensive studies on Ranibizumab and Pegaptanib, which confirm their efficacy. Positive experiences have now also been reported for the use of Bevacizumab.

In this procedure, the medication is injected into the vitreous body where it takes effect. The operation is performed as an outpatient surgery using eye-drop anaesthesia and aseptic technique. The VEGF inhibitors are also successful in the event

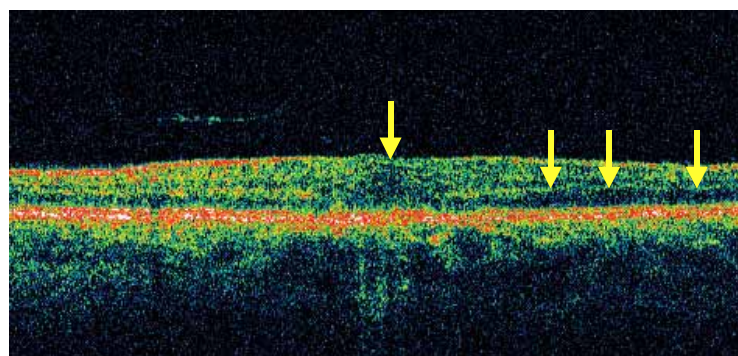
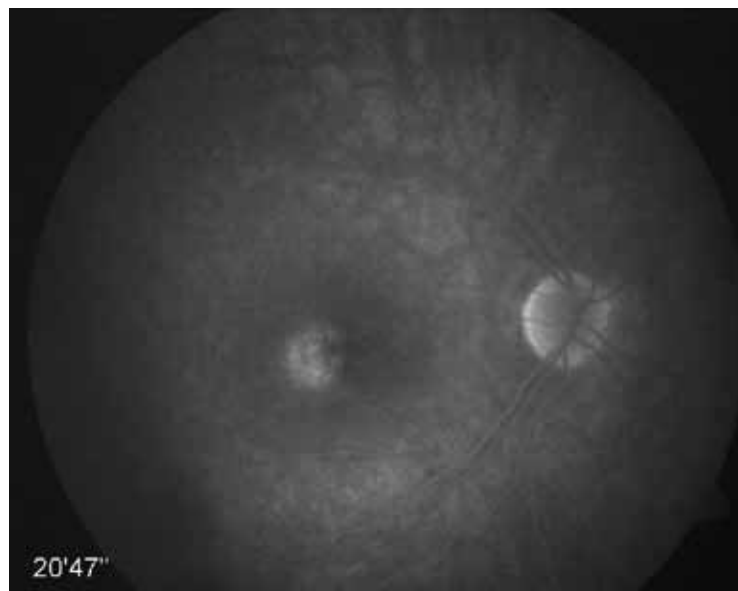
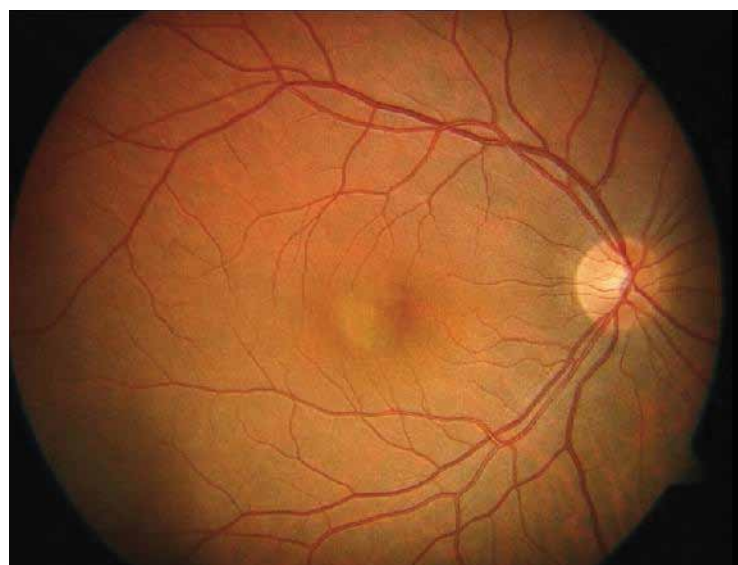


Fig. 6a – c: (a) Wet macular degeneration with visual acuity of 0.05 (5 %). (b) Dye test (fluorescein angiography) displaying neovascularisation. (c) Optical coherence tomography (OCT) with fluid accumulation at and next to the centre of the retina (arrows).

Рисунок 6: (a) Влажная дегенерация желтого пятна с остротой зрения 0,05 (5%). (b) Тест с окрашиванием (флюоресцентная ангиография), демонстрирующая неоваскуляризацию. (c) Оптическая когерентная томографии (ОКТ): скопление жидкости в центре и рядом с центром сетчатки (стрелки).

ны, но степень сложности зависит от индивидуальных особенностей глаза пациента и полученной травмы.

Иногда необходимо одновременное хирургическое лечение сетчатки и стекловидного тела (первичная витрэктомия). Однако операция стоит любых усилий хирурга для обеспечения реабилитации травмированного глаза.

3) Возрастная дегенерация желтого пятна или возрастная макулодистрофия (ВМД).

Это заболевание приводит к потере центрального зрения и формированию центральной скотомы (потери центрального поля зрения): пациент не различает лица, не может читать. Различают сухую и мокрую (влажную) форму ВМД. В то время как сухая форма пока что неизлечима, влажная последнее время подвергается лечению благодаря новым препаратам.

Лечение влажной формы ВМД (рис. 5) с образованием новых кровеносных сосудов (неоваскуляризацией) и последующим просачиванием жидкости может ныне проводиться тремя различными, хотя и схожими по своему действию препаратами (именуемыми VEGF-ингибиторами). Результаты тщательного исследования препаратов Ranibizumab и Pegaptanib подтверждают их эффективность. Положительный

of neovascularisation caused by high myopia, referred to as Grönblad-Strandberg syndrome, choroidal ruptures. A recovery can be achieved even in macular oedemas (collections of fluids at the area responsible for high acuity vision) resulting from diabetes, uveitis or vein thrombosis (Fig. 6a - c, 7a - c).

However, the VEGF inhibitors need to be injected repeatedly at an interval of about four weeks to achieve medium-term success. Due to the novelty of this type of treatment, long-term results do not exist yet. Nevertheless, there is now hope for many patients who could previously not be helped at all.

In these three areas, medical progress also becomes evident in ophthalmology that would have been inconceivable just a few years ago.

Prof. Dr. W. Behrens-Baumann (MD)
Clinic for Ophthalmology
Otto-von-Guericke University
Magdeburg
Augenlinik@uni-magdeburg.de

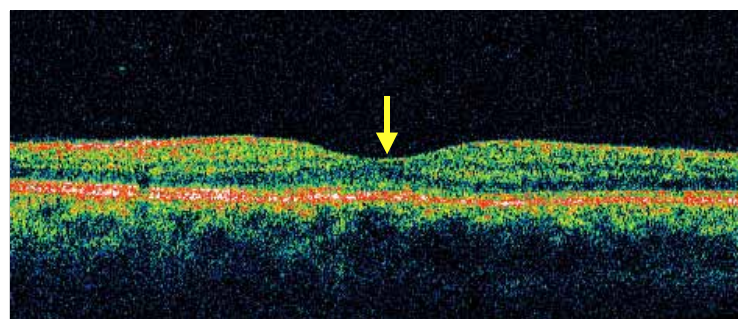
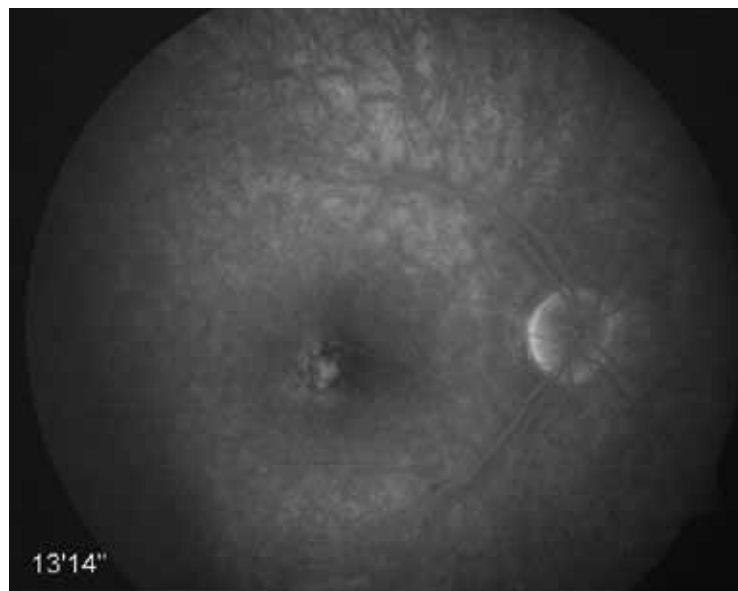
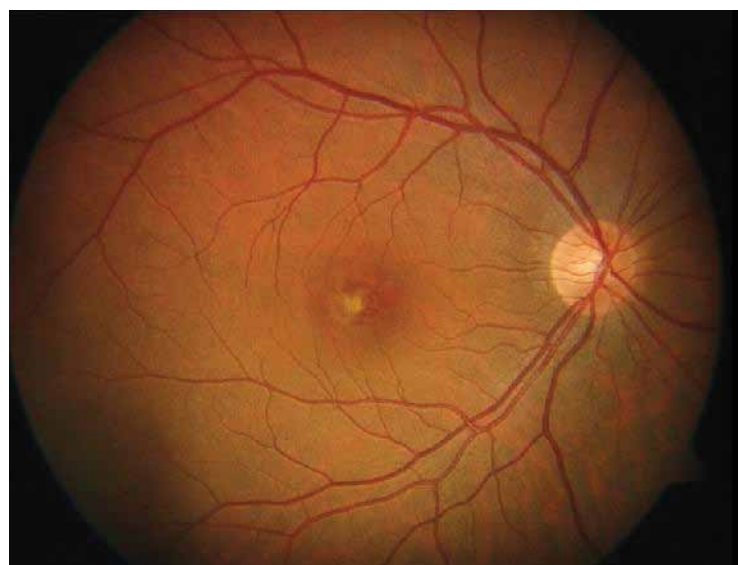


Fig. 7a – c: Same eye as in Fig. 6 after two injections of Bevacizumab into the vitreous humour. (a) Formerly wet macular degeneration, now dried out, with pigmentation, visual acuity 1.0 (100 %!). (b) Fluorescein angiography without diffuse fluid leakage. (c) OCT with reduction in fluid accumulation so that the central fovea (yellow spot, macula lutea) is present again (arrow).

Рисунок 7: Тот же глаз, что на рис. 6, после двух инъекций препарата Bevacizumab в стекловидное тело. (а) Ранее влажная дегенерация желтого пятна, ныне высушенная с пигментацией, острота зрения 1,0 (100%). (б) Флюоресцентная ангиография: диффузное просачивание жидкости отсутствует. (с) Оптическая когерентная томография: значительное уменьшение количества жидкости, центральная ямка (желтое пятно) снова определяется (стрелка).

опыт применения описан и для Bevacizumab.

Указанные препараты вводятся в стекловидное тело, где и оказывают местный лечебный эффект. Манипуляция выполняется амбулаторно, под местной анестезией. VEGF-ингибиторы также могут успешно применяться в случае неоваскуляризации, вызванной близорукостью высокой степени, которую называют синдромом Гренблада—Страндберга, разрывов хориоидальных сосудов. Восстановление может быть достигнуто даже при отеке макулы (скоплении жидкости в области, ответственной за остроту зрения) в результате диабета, увеита или тромбоза вен (рис. 6a-с и 7a-с).

Однако VEGF-ингибиторы необходимо вводить повторно, с интервалом в четыре недели, для достижения среднесрочных положительных результатов. Из-за новизны этого вида лечения отдаленные результаты пока не известны. Тем не менее, это дает надежду многим пациентам, которым раньше не могло быть предоставлено какое-либо лечение.

Таким образом, в описанных трех областях офтальмологии отмечается значительный прогресс и достижения, что было немислимо еще несколько лет назад.

Diagnostic and Therapeutic Standards in Patients with Faecal Incontinence

Диагностические и терапевтические стандарты для пациентов с недержанием кала

Introduction

Fecal incontinence is the inability to control bowel movements, causing stool (feces) to leak unexpectedly from the rectum. Also called bowel or anal incontinence, fecal incontinence can range from occasional leakage of a small quantity of stool while passing gas to a complete loss of bowel control.

The ability to hold stool (called continence) requires the rectum, anus and nervous system to be working normally. Two groups of muscles in the wall of the anus and rectum are responsible for holding the stool in the rectum, the outer muscle group (external anal sphincter) and the inner muscle group (internal anal sphincter).

Faecal incontinence is a complex problem. The resulting social isolation is a major concern, which results in a reduced quality of life [1]. The real prevalence is unknown, but studies show a higher prevalence than expected [2,3]. In the past years, much has been learned about the normal physiology of the anus

and rectum, in particular, the mechanisms of continence and factors related to incontinence [4]. Today we are now able to quantitate these physiological parameters associated with fecal incontinence. Importantly, this assessment can now be translated into appropriate therapeutic options which range from non-operative medical management to sophisticated surgical procedures.

Aetiology

Anal continence is provided by a complex system of functional and morphological components. A disturbance of one or more of these components and/or multiple diseases can cause fecal incontinence (Tab. 1). From a pathophysiological point of view fecal incontinence is either caused by an insufficiency of the rectal sphincter, a disturbed rectal sensoric, a decreased reservoir of the rectum, a disturbed innervation or a combination of the above. Interestingly, fecal incontinence has been shown to be as prevalent or more prevalent in men [5,6], but women are more willing to report this symptom than men

Введение

Недержание кала – это неспособность контролировать процесс опорожнения кишечника, в результате чего стул (кал) непроизвольно истекает из прямой кишки. Анальная (кишечная, фекальная) инконтиненция, как еще называют данную патологию, может варьировать от случайных утечек небольшого количества стула при прохождении газа до полной потери контроля за актом дефекации.

Способность удерживать стул (так называемая континенция) требует нормальной работы кишки, ануса и нервной системы. Две группы мышц в стенке ануса и прямой кишки ответственны за прохождение стула по прямой кишке: внешняя группа мышц (наружный сфинктер заднего прохода) и внутренняя (внутренний сфинктер). Недержание кала является сложной проблемой, которая может привести к социальной изоляции больного и ухудшению качества его жизни [1]. Реальная распространенность данной патологии неизвестна, однако исследования показывают более высокую ее распространенность, чем можно было ожидать [2, 3].

В последние годы была достаточно хорошо изучена нормальная физиология ануса и прямой кишки, в частности, механизмы удерживания кишечного содержимого и факторы, связанные с его недержанием [4]. Сегодня мы уже можем количественно оценить физиологические параметры, связанные с недержанием кала. Важно отметить, что такая оценка теперь может быть трансформирована в соответствующие терапевтические возможности, которые варьируют от неоперативного медицинского лечения до сложных хирургических вмешательств.

Этиология

Анальное удерживание кала осуществляет сложная система, состоящая из функциональных и морфологических компонентов. Нарушение одного или нескольких из этих компонентов и / или наличие ряда заболеваний может вызвать недержание кала (табл. 1). С патофизиологической точки зрения недержание кала может быть вызвано недостаточностью сфинктера прямой кишки, нарушением ректальной сенсорики, уменьшением резервуара прямой кишки, нарушением иннервации

[7]. As expected the problem increases with advancing age, especially in the above sixty age group [5].

Symptoms

Clinical evaluation which includes a full history and physical examination is vital. It is important to specifically ask the patients, whether they suffer from fecal incontinence. Many patients will not speak about the fecal incontinence until they are specifically asked for symptoms. This identifies patients with a previous obstetric or iatrogenic injury to the sphincter muscles.

The influence of diet and medication must also be documented as manipulation of these factors could easily alleviate the symptoms of fecal incontinence especially in the mild cases. To obtain the severity of the incontinence objectively, it is helpful, to use standardized scores like the Williams Incontinence Score (Tab. 2).

Diagnostic Work Up

An effective conservative or operative treatment can only be achieved when the exact pathophysiological underlying disease has been understood. The battery of tests apart from anal inspection and rectal examination may include proctorectoscopy, ultrasonography,



Fig. 1: Expert Endoscopy Team during proctorectoscopy
Рис. 1. Команда экспертов проводит проктоскопию

или различным сочетанием описанных выше факторов. Интересно, что исследования показали: недержание кала более распространено среди мужчин [5, 6], однако женщины намного чаще сообщают о симптомах заболевания, нежели мужчины [7].

Как и следовало ожидать, вышеописанные проблемы увеличиваются с возрастом, особенно после шестидесяти лет [5].

Симптомы

Клиническая оценка данной патологии, которая включает в себя полную историю заболевания и физическую экспертизу, имеет огромное значение. Важно прямо спросить у пациента, страдает ли он недержанием, причем спросить о наличии у него конкретных симптомов, учитывая, что многие пациенты сами не будут говорить об этом. Это также позволяет выявить пациентов с акушерскими или ятрогенными повреждениями мышц сфинктера в анамнезе.

Система питания и прием лекарств также должны быть выявлены и учтены, поскольку эти факторы могут частично снимать симптомы недержания кала, особенно в легких случаях. Для объективной оценки тяжести инконтиненции полезно использовать стандартизированную шкалу, например, шкалу Уильямса – Williams Incontinence Score (табл. 2).

Causes of Faecal Incontinence	
Functional Disturbances	Idiopathic Incontinence, Rectal Prolaps, Chronic Obstipation
Neurological Disturbances	Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease, Spinal Cord Injury, Systemic Sclerosis, Myotonic Dystrophy, Amyloidosis
Inflammatory Diseases	Crohns Disease, Ulcerativ Colitis
Trauma	Pelvic Fracture, Postpartal, Post Surgical (Internal Sphincterotomy (whether midline or lateral), Fistulotomy, Fistulectomies, Proctectomy including an Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Low Anterior Resection and Total Abdominal Colectomies)
Radiogenic Lesions	Radiogenic Proctitis
Systemic Muscle Diseases	Muscle Dystrophia, Dermatomyostis
Congenital Disorders	Atresia, Menigomyelocele

Table 1: Causes of Faecal Incontinence
Таблица 1. Причины недержания кала

anal manometry, electromyography, and proctography. While not all the tests may be indicated, they are frequently complimentary to each other. In addition to providing a clue to the diagnosis, they also evaluate and quantify function and potentially identify residual problems.

Anal Inspection and Rectal Examination

Anal inspection should exclude perianal skin lesions, fissures, scars, fistel openings or a mucosal prolaps. Rectal examination evaluates the sphincter resting and squeezing pressure, a sphincter defect can be localized and a rectocele discovered.

Proctorectoscopy

This procedure is done to detect inflammatory or neoplastic lesions, hemorrhoids or fissures. By functional proctoscopy an intussusception, a rectocele or mucosal prolaps can be identified. The compliance of the rectal wall can be tested by insufflation of air (Fig. 1).

Anal Manometry

This test measures the pressures of the anal sphincter muscles (resting and squeezing pressure), the length of the sphincter, the sensation in the rectum (sensoric innervation),

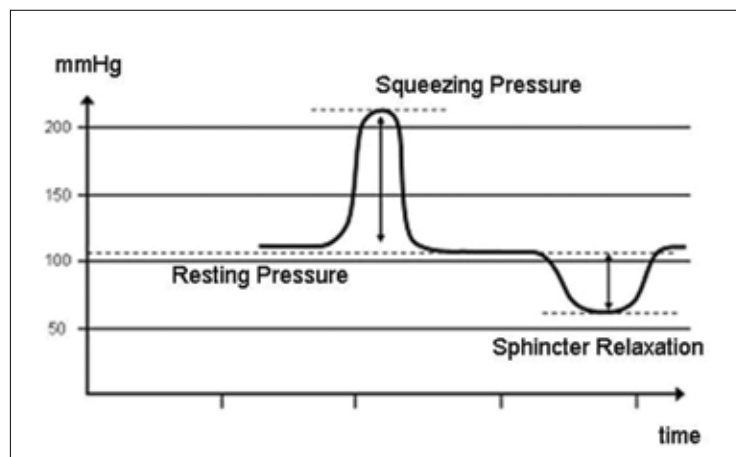


Fig. 2: Anal manometry tracing showing anal sphincter resting pressure, squeezing pressure and anal sphincter relaxation

Рис. 2. Запись анальной манометрии: давление сжатия, давление растяжения и релаксация анального сфинктера

Williams Incontinence Score	
Score	Symptom
1	Continence to solids, liquids, and flatus
2	Continence to solids, liquids, but not flatus
3	Continence to solids, occasional incontinence to liquids
4	Occasional episodes of incontinence to liquids
5	Frequent episodes of incontinence to solids and liquids

Table 2: Williams Incontinence Score

Таблица 2. Шкала Уильямса для оценки степени недержания кала

and the neural reflexes (recto-anal inhibitory reflex, cutoanal reflex) that are needed for normal bowel movements (Fig. 2).

Anal Ultrasonography

Anal ultrasonography has proved to be a simple but elegant technique to portray sphincter anatomy. The internal sphincter is a clearly defined inner hypoechogenic ring, 1-3 mm in thickness. This specialised expansion of smooth muscle can be traced up into the circular muscle of the rectum. The external sphincter varies in echogenicity and configuration between the

Диагностика

Эффективное консервативное или оперативное лечение может быть назначено только при выяснении патофизиологической основы заболевания.

Спектр тестов, кроме анального осмотра и ректального исследования, может включать прокто-ректоскопию, УЗИ, анальную манометрию, электромиографию и проктографию, которые зачастую дополняют друг друга.

Кроме диагностики, они служат для функциональной оценки и определения возможных остаточных нарушений.

Анальный осмотр и ректальное исследование

Анальный осмотр должен исключить перианальные поражения кожи, трещины, царапины, повреждения после фистинга или пролапс слизистой оболочки. Ректальное исследование оценивает силу сжатия и расслабления сфинктера, наличие дефектов и ректоцеле.

Прокторектоскопия

Эта процедура проводится для выявления воспалительного или опухолевого процесса, геморроя или трещин. Посредством функциональной проктоскопии могут быть выявлены инвагинации, ректоцеле или пролапс слизистой оболочки. Растяжимость стенки прямой кишки может быть проверена путем вдувания воздуха (рис. 1).

Анальная манометрия

Этот тест измеряет давление мышц анального сфинктера (в состоянии покоя и сжатия), длину сфинктера, оценивает ощущения в прямой кишке (сенсорную иннервацию) и состояние рефлексов (ректоанального тормозного, кутаанального), которые необходимы для нормального акта дефекации (рис. 2).

Анальная ультрасонография

Анальное УЗИ является простым, но элегантным способом визуализации анатомии сфинктера. Внутренний сфинктер – четко опре-

sexes. In most women the longitudinal muscle and external sphincter are isoechogenic and difficult to distinguish, whereas in men the external sphincter is hyperechogenic compared with the longitudinal muscle, so that both are clearly defined (Fig. 3). Endosonography complements physiological studies, and is an ideal screening tool in faecal incontinence to select those patients with sphincter damage, who might benefit from surgical repair.

Electromyography

Anal sphincter EMG is recorded with a small plug placed in the anal canal. The person relaxes, squeezes and pushes. A computer records sphincter muscle electrical activity. Anal sphincter electromyography confirms the proper muscle contractions during squeeze and muscle relaxation during push. In people with a non-relaxing puborectalis muscle, the tracing of electrical activity gets bigger instead of smaller during a push session. Normal anal EMG activity with low anal squeeze pressures on manometry may indicate a torn sphincter muscle that could be repaired (Fig. 4).

Proctography

Defaecating video proctography is a method of examining the physiology and function

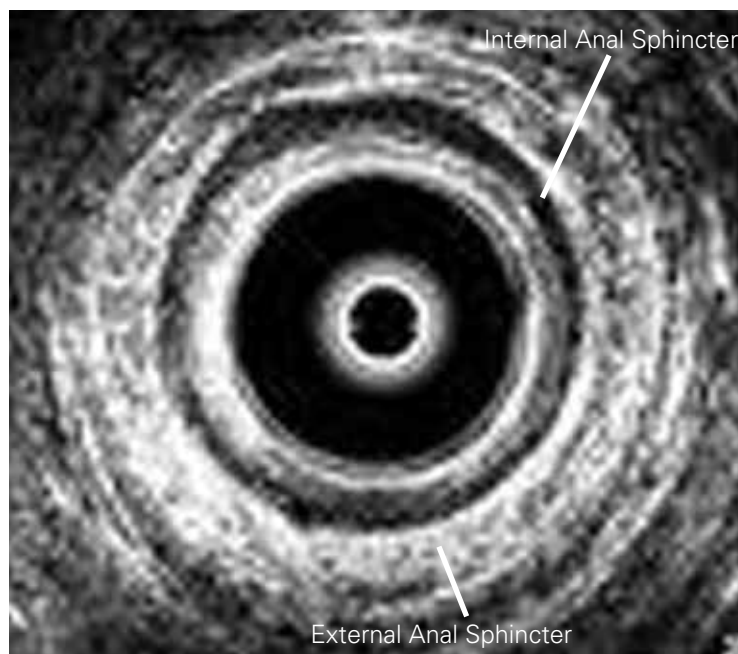


Fig. 3: Endosonography of the anal sphincter showing the internal anal sphincter as the inner hypoechoic ringlike structure and the external anal sphincter as the outer hyperechoic ringlike structure

Рис. 3. Эндоректальная ультрасонография анального сфинктера: внутренний сфинктер заднего прохода (гипоэхогенные кольцевые структуры) и наружный сфинктер заднего прохода (гиперэхогенные кольцевые структуры)

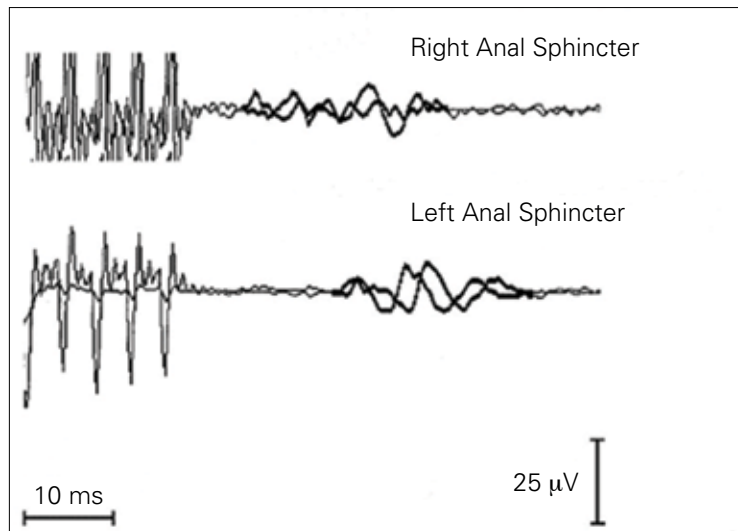


Fig. 4: Typical electromyography of the anal sphincter muscles

Рис. 4. Типичные электромиографии мышц анального сфинктера

of the rectum and pelvic floor muscles during attempted defaecation. This technique provides a quantitative method of assessing rectal emptying and the approach to defining

деляемое внутреннее гипозо-генное кольцо 1–3 мм толщиной. Это специфическое расширение гладких мышц, которое может быть визуализировано в круговой мышце прямой кишки.

Наружный сфинктер различен по эхогенности и конфигурации у мужчин и женщин. У большинства женщин продольные мышцы и наружный сфинктер являются изоэхогенными и трудно различимыми, в то время как у мужчин внешний сфинктер гиперэхогенен по сравнению с продольными мышцами, и они оба четко визуализируются (рис. 3).

Эндосонография дополняет физиологические исследования и является идеальным инструментом скрининга при недержании кала, позволяющим выявить пациентов с повреждением сфинктера, которым показано хирургическое вмешательство.

Электромиография

Электромиография (ЭМГ) анального сфинктера описывается с помощью небольшого датчика, помещенного в анальный канал. Исследуемый расслабляется, сжимает и выталкивает датчик. Компьютер производит графическую запись электрической активности мышц сфинктера. ЭМГ может показать нормальное сокращение и расслабление мышц в процессе сжатия и выталкивания.

У пациентов с нерасслабляющимися пуборектальными мышцами отмечается увеличение электрической активности – низкое давление на манометре может указывать на растяжение мышц сфинктера (рис. 4).



Fig. 5: Large ventral rectocele (yellow arrow) in a female patient during defecation

Рис. 5. Большое вентральное ректоцеле (желтая стрелка) у пациентки в момент дефекации



Fig. 6: Biofeedback training system with different rectal sensors

Рис. 6. Метод биологической обратной связи с различными ректальными датчиками

the ano-rectal angle. Furthermore it is important to identify any structural abnormalities, such as intussusception (falling inside itself) of the rectum, rectal prolapse (protrusion of the rectum), rectocele (bulging in the rectum) (Fig. 5), enterocele (falling of the bowels during evacuation), cystocele (bulging of the bladder) or vaginal prolapse (protrusion of the vagina). Over the past few years, MR (magnetic resonance) defecography has gained increasing recognition for the assessment of pelvic floor abnormalities. MR defecography can be performed in a closed- or open-configuration MR system and allows dynamic evaluation of the pelvic floor. Several studies have shown that MR defecography is useful not only for the assessment of morphologic and functional abnormalities of the anorectal region, but also for the assessment of abnormalities of the anterior and middle pelvic compartments [8,9].

Non-Surgical Management

The cornerstone to non-surgical management of fecal incontinence is the alteration of stool consistency, stool volume, intestinal transit, and patterns of defecation. It is the first approach for all patients who do not have surgically correctable defects. In addition, it is often

used as an adjunct combined with either surgery or pelvic floor re-training to augment the results. Therefore, the first step in any management of fecal incontinence is usually dietary manipulation, medication and bowel management followed by pelvic floor training.

Dietary Manipulation

The main goal of dietary manipulation is to lengthen intestinal transit time and improve stool consistency. This can be done by avoiding specific foods, that can cause diarrhea or gas and worsen fecal incontinence (spicy foods, fatty and greasy foods, cured or smoked meat, carbonated beverages) Caffeine-containing beverages and alcohol also can act as laxatives. On the other hand the most common form of dietary modification is

функции тазового дна в динамике. Несколько исследований показали, что МР-дефекография полезна не только для оценки морфологических и функциональных нарушений в аноректальной области, но и для оценки нарушений в переднем и среднем отделах таза [8, 9].

Нехирургическое лечение

Краеугольным камнем нехирургического лечения недержания кала является изменение консистенции стула, его объема, кишечного транзита и всей картины дефекации. Данный лечебный подход показан всем пациентам, не имеющим дефектов, которые можно исправить только хирургическими методами. Кроме того, он используется в качестве дополнения к оперативному лечению или другим методам улучшения результатов. Таким образом, первым шагом в лечении недержания кала является, как правило, диета, медикаментозные средства, нормализация работы кишечника (лечение диареи/запора), с последующим тренингом мышц тазового дна.

Диета

Основная цель диеты (системы питания) – продление кишечного транзитного времени и улучшения консистенции стула. Это достигается исключением из пищи продуктов, которые могут вызвать диарею или газообразование и усугубить недержание кала

Проктография

Проктография – рентгенографический метод исследования физиологии и функции прямой кишки и мышц тазового дна во время попытки дефекации. Указанный метод дает количественную оценку ректального опорожнения и позволяет определить аноректальный угол. Кроме того, может выявить любые структурные аномалии, такие как инвагинации прямой кишки, ректальный пролапс, ректоцеле (рис. 5), кишечную грыжу живота, цистоцеле или вагинальный пролапс.

В последние несколько лет МР (магниторезонансная) дефекография приобретает все большее значение для оценки нарушений в области тазового дна. МР-дефекография может быть выполнена на МР-томографе открытой и закрытой конфигурации и позволяет провести оценку

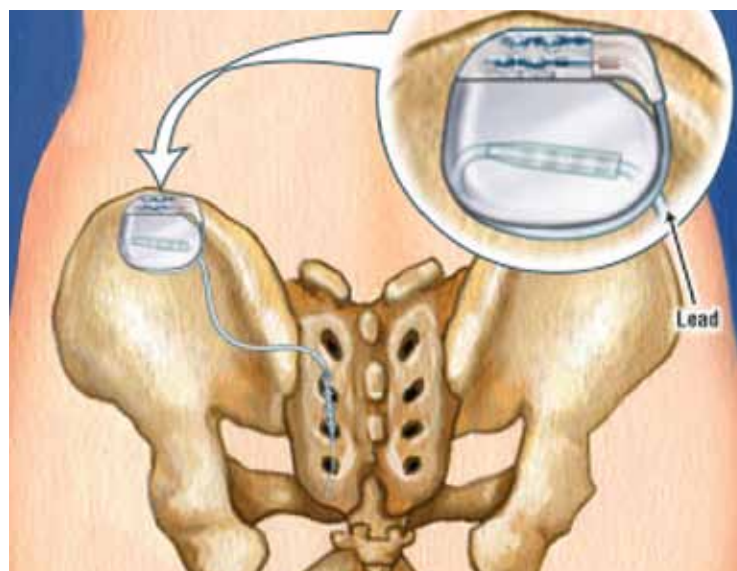


Fig. 7: Configuration of the Sacral Nerv Stimulation, showing the Electrode and the Neurostimulator

Рис. 7. Конфигурация метода стимуляции сакральных нервов: электроды и нейростимулятор

the addition of high fiber food or fiber source. These recommendations act to improve the stool form, increase bulk and improve control. A very easy form of dietary manipulation is to drink more water, to keep stools soft and formed.

Medication

The most common anti diarrhoea drugs, that can be used to increase intestinal transit time, are loperamide and codeine.

Bowel Management

Patients with poor rectal compliance or decreased rectal sensation will benefit from a bowel management. Bowel management is mainly achieved through a daily enema which empties the colon to prevent unwanted and uncontrolled bowel movements that day [8]. Some people also use laxatives and a controlled diet as part of their bowel management regimen. Determining the appropriate regimen to achieve successful bowel management is done under medical supervision. Care is tailored to suit each patient and often requires a trial and error approach over the course of a week. Bowel management does not cure fecal incontinence, but can greatly increase quality of life. With successful bowel management, a patient

may be more apt to establish independence in normal daily life. Depending on the prognosis, some patients will continue using these techniques for life while others may gain some degree of bowel control.

Biofeedback Training

Biofeedback is a way to strengthen and coordinate the muscles of the pelvic floor. It is particularly useful in fecal incontinence where the anatomy is normal and thus not amenable to surgery. Special computer equipment measures muscle contractions while the patient does exercises, to strengthen the rectum and improve rectal sensation. These exercises work muscles in the pelvic floor, including those involved in controlling stool.

Computer feedback, which displays the interaction of muscles shows whether the exercises are done correctly and whether the muscles are

(острой и жирной пищи, копченого мяса, газированных напитков). Кофеинсодержащие напитки и алкоголь также могут действовать как слабительное. С другой стороны, наиболее распространенной формой диетической модификации питания является добавление пищи с высоким содержанием клетчатки, что улучшает форму стула, увеличивает его объем и позволяет лучше осуществлять контроль над дефекацией. Наиболее простая форма диеты – принятие достаточного количества воды, чтобы стул был мягким и оформленным.

Лекарственная терапия

Наиболее распространенными антидиарейными препаратами, которые могут быть использованы для продления времени кишечного транзита, являются лоперамид и кодеин.

Нормализация работы кишечника

Пациенты с плохой растяжимостью прямой кишки или снижен-

ной чувствительностью нуждаются в очищении кишечника, что достигается в основном за счет ежедневных клизм для предотвращения нежелательных и неконтролируемых опорожнений кишечника [8]. Некоторые пациенты используют слабительные средства или следуют специальной диете.

Определение соответствующего лечебного режима для достижения успешного и регулярного очищения кишечника проводится под наблюдением врача, с учетом особенностей каждого пациента, и зачастую методом проб и ошибок в течение первой недели. Очищение кишечника не может радикально вылечить недержание кала, однако может улучшить качество жизни. При регулярном очищении кишечника пациент становится более независимым в повседневной жизни. В зависимости от прогноза заболевания часть пациентов будут продолжать использовать эти методы в течение всей жизни, тогда как у другой части на их фоне может появиться частичный контроль над опорожнением кишечника.

Метод биологической обратной связи

Метод биологической обратной связи (biofeedback) позволяет укрепить мышцы тазового дна и улучшить их координацию. Он особенно эффективен в случаях



Fig. 8: Overlapping anterior sphincter repair

Рис 8. Перекрестная пластика сфинктера

getting stronger (Fig. 6). In general, biofeedback training has to be continued for 3 – 6 months. Although it is still unclear how it exactly works, biofeedback training seems to provide improvement in up to 90% of patients [10].

Surgical Management

The armamentarium of surgical management has evolved over the last few years. There are now three groups of procedures: one that involves the repair and augmentation of existing pelvic floor and sphincter muscles, another that involves reconstruction of a neosphincter utilising muscles apart from the former and the sacral nerv stimulation.

Sacral Nerv Stimulation

Sacral nerve stimulation, also known as sacral neuromodulation, is a procedure in which the sacral nerve at the base of the spine is stimulated by a mild electrical current from an implanted device. It is done to control fecal incontinence. Sacral nerve stimulation (SNS) is conducted through an implanted device that includes a thin insulated wire called a lead and a neurostimulator much like a cardiac pacemaker. The device is inserted in a pocket in the patient's lower abdomen. SNS is first tried on an outpatient basis in the doctor's office

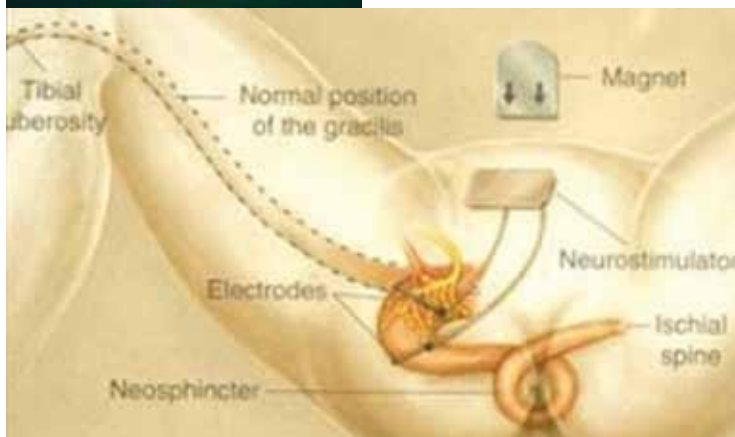


Fig. 9: Configuration of the anal dynamic graciloplasty, showing the transposed gracilis muscle, the electrodes, the neurostimulator, and the external magnet

Рис. 9. Конфигурация метода анальной динамической грацилопластики: перенесенные тонкие мышцы бедра, электроды, нейростимулятор и наружный магнит

with the implantation of a test lead. If the trial treatment is successful, the patient is scheduled for inpatient surgery. Permanent surgical implantation is done under general anesthesia and requires a one-night stay in the hospital. After the patient has been anesthetized, the surgeon implants the neurostimulator, which is about the size of a pocket stopwatch, under the skin of the patient's abdomen. Thin wires, or leads, running from the stimulator carry electrical pulses from the stimulator to the sacral nerves located in the lower back. After the stimulator and leads have been implanted, the surgeon closes the incision in the abdomen (Fig. 7). The direction of

недержания кала без анатомических изменений и, следовательно, бесполезности хирургического вмешательства. При помощи специального компьютерного оборудования и датчика измеряется сила мышечных сокращений, когда пациент делает упражнения, чтобы укрепить мышцы прямой кишки и улучшить ректальную чувствительность. Эти упражнения тренируют мышцы тазового дна, в том числе те, которые контролируют процесс опорожнения кишечника. С помощью компьютерной программы осуществляется обратная связь: на дисплее отображается взаимодействие мышц и показывается, правильно ли выполняются упражнения и стали ли сильнее мышцы (рис. 6).

Обучение с помощью метода биологической обратной связи обычно продолжается 3–6 месяцев. Несмотря на то, что до сих пор окончательно не выяснено, как он работает, biofeedback дает улучшение у 90% пациентов [10].

Хирургическое лечение

За последние несколько лет арсенал хирургических методов лечения анальной инконтиненции значительно расширился. Ныне выделяют три группы вмешательств: восстановление и укрепление мышц тазового дна и сфинктера, реконструкции и формирование неосфинктера с использованием других мышц и стимуляцию сакральных нервов.

Стимуляция сакральных нервов

Стимуляция сакральных нервов, также известная как сакральная нейромодуляция, – это процедура стимуляции электрическим током сакрального нерва у основания позвоночника с помощью имплантированных устройств, что позволяет контролировать недержание кала. Прибор для стимуляции состоит из тонкого электрода и нейростимулятора, напоминающего кардиостимулятор. Устройство вставляется в специальный кожный карман в нижней части живота пациента. Первый сеанс стимуляции проводится амбулаторно с помощью пробного электрода. Если лечение прошло успешно, пациенту назначается операция.

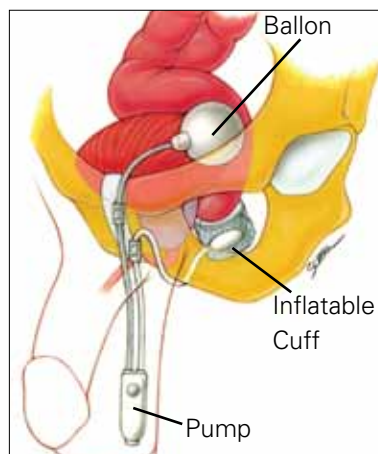


Fig. 10: The Artificial Bowel Sphincter, implanted under the skin in a male patient, showing an inflatable cuff, placed in the anus, a balloon reservoir, placed in the pubic area and a pump, placed in the scrotum, connecting the cuff and balloon

Рис. 10. Искусственный сфинктер, имплантированный пациенту под кожу: надувная манжета, помещенная в анус, резервуар, расположенный в области лобка, и насос, расположенный в мошонке и соединяющий манжету и баллон

evidence from several studies [11,12] was consistent with permanent SNS resulting in significant improvements in patients with severe faecal incontinence resistant to medical or conservative treatment. This was reflected in improvement in the outcome measures of cure, improvement, faecal incontinence episodes per week, and ability to defer defaecation. Both disease-specific and general quality of life scores also showed improvements. To date no longstanding complications have been reported.

Repair / Augmentation Procedures

Sphincteroplasty

Defects in the sphincters can be repaired surgically using various techniques including anatomical apposition and overlapping [13]. While the overlapping repair (Fig.8) is the most common procedure the main principle behind all these repairs is to complete the cylinder of sphincters thus recreating a symmetrical pressure zone resulting in a concentric pull towards the centre and a contraction without a keyhole type of deformity which would cause fecal leakage.

Levatorplasty

This method was initially developed for the treatment of neurogenic incontinence.

It is usually done in conjunction with a sphincteroplasty [13] and includes the plication of the puborectalis muscle between the vagina anteriorly and the anorectum posteriorly. It serves to augment the anterior sphincter as well as to recreate the deep aspect of the perineal body. The combination of levatorplasty and sphincteroplasty appears to have slightly better results compared with sphincter repair alone.

Neosphincter Reconstruction

Sphincter replacing therapy is indicated in patients when the anal sphincters are destroyed beyond intrinsic repair or after unsuccessful attempts at repair. This usually involves the transposition of voluntary skeletal muscle with an intact neurovascular supply to take over the function of the anal sphincter.

Dynamic Graciloplasty

In 1986 a new approach, called dynamic graciloplasty, was developed. In this treatment the type II gracilis muscle is converted to type I fatigue-resistant muscle through electrical stimulation of its nerve

Имплантация постоянного устройства проводится под общим наркозом и требует одну ночь пребывания в стационаре. Хирург имплантирует нейростимулятор, размером с карманный секундомер, под кожу живота пациента. Тонкие электроды, идущие из нейростимулятора, проводят электрические импульсы от прибора к сакральным нервам, расположенным в нижней части спины. После имплантации стимулятора и электродов хирург ушивает разрез в брюшной полости (рис. 7). Данные, полученные в нескольких исследованиях [11, 12], показали значительные улучшения у пациентов с тяжелым недержанием кала, резистентных к консервативному лечению. Это нашло отражение в улучшении результатов лечения, в частности, уменьшении количества эпизодов недержания в течение недели и увеличении возможности задержать акт дефекации, улучшении качества жизни. Кроме того, на сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного осложнения.

Восстановление / Аугментация сфинктера

Сфинктеропластика

Дефекты сфинктеров могут быть

устранены хирургическим путем, с использованием различных методов, включая анатомическую и перекрестную репозицию мышечной ткани [13].

В настоящий момент техника перекрестной пластики (рис. 8) является самой распространенной. Основная цель всех восстановительных операций – создать из сфинктеров цилиндр и таким образом обеспечить зону симметричного давления, в результате чего в центре появляется концентрический жом без дефекта в виде замочной скважины, который мог бы привести к подтеканию фекальных масс.

Леваторопластика

Этот метод был первоначально разработан для лечения недержания мочи.

Указанное вмешательство обычно сочетается со сфинктеропластикой [13] и включает в себя пликацию пуборектальной мышцы между влагалищем и анусом, что служит для укрепления переднего сфинктера и промежности. Сочетание леваторопластики и сфинктеропластики дает несколько лучшие результаты по сравнению с пластикой сфинктера.

Формирование неосфинктера

Заместительная «сфинктерная» терапия показана пациентам, у которых собственный сфинктер не подлежит восстановле-

supply (obturator nerve). Thus the loop of muscle can be less tightly wound around the anal canal, which is closed by active sustained contraction by the patient (Fig. 9). This procedure should not be used for patients suffering from inflammatory bowel disease, those who are not motivated, or physically or mentally incapable patients. The pulse generator is stimulated to gradually increase the force of muscle contraction. When there is a majority of type I, fatigue-resistant, muscle fibres, a sustained contraction can be achieved with a lower stimulation frequency [14].

Artificial Bowel Sphincter

This is a treatment that was devised as a modification of the artificial urinary sphincter. This totally implantable, semi automatic artificial prosthesis utilizes a balloon cuff which can be inflated and deflated through the transfer of liquid between the cuff and an implanted reservoir (Fig. 10). Initial studies have been very promising and the quality of life achieved satisfactory [15]. The contribution of the artificial bowel sphincter in the management of severe fecal incontinence, remain to be evaluated in longer term studies.

Both dynamic graciloplasty and artificial bowel sphincter are an effective treatment option for severe faecal incontinence. Even in experienced hands, the risk of infection, explantation and system malfunctioning is high. In well-informed and motivated patients, it is worthwhile to proceed to one of these procedures, as the alternative is a colostomy.

References

1. Barucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, Schleck C, McKeon K, Melton LJ. Symptoms and quality of life in community women with fecal incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2006); 4: 1004-1009.
2. Gibel GD, Lefering R, Troidl H, Bloch H. Prevalence of fecal incontinence: what can be expected. *Int J Colorectal Dis* (1998); 4: 1004-1009.
3. Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology* (2004); 126: S3-S7.
4. Nyam DCNK, Friezele FA, Pemberton JH. Physiological derangements of the rectum and anus, in: *Modern surgical care: Physiological foundations and clinical applications*, 1997 second edition. Edited by Thomas A Miller, Quality Medical Publishing, Inc, St Louis MO.
5. Thomas TM, Egan M, Walgrove A, et al. The prevalence of fecal and urinary incontinence. *Comm Med* 1984; 6:216-20.
6. Campbell AJ, Reinken J, Mc Cosh L. Incontinence in the elderly. Prevalence and prognosis. *Age Ageing* 1985; 14:65-70.
7. Nelson RL, Narton N, Cautley E, et al. Community based prevalence of anal incontinence. *JAMA* 1995, 274:559-62.
8. Peña A, Guardino K, Tovilla JM, Levitt MA, Rodriguez G, Torres R Bowel management for fecal incontinence in patients with anorectal malformations. *Pediatr Surg* (1998); 33(1): 133-7.
9. Loening-Baucke V. Efficacy of bio-feedback training in improving fecal incontinence and anorectal physiology function. *Gut* (1990); 31: 1395-1402.
10. Fleshman JW, Peters WR, Shemesk EI, et al. Anal spincter reconstruction. Anterior overlapping mscl repair. *Dis Colon Rectum* (1991); 34: 739-743.
11. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Hohenberger W. Chronic sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence: long-term results with foramen and cuff electrodes. *Dis Colon Rectum* (2001);44(1): 59-66.
12. Wexner SD, Collier JA, Devroede G, et al. Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence: Results of a 120-Patient Prospective Multicenter. *Ann Surg* (2010); 2(12): 1528-1532.
13. Miller R, Orrom WJ, Cornrs H, et al. Anterior sphincter plication and levatorplasty in the treatment of fecal incontinence. *Br J Surg* (1989); 76: 1058-1060.
14. Rongen M, Uludag Ö, El Naggar K, Geerdes BP, Konsten J, Baeten J. Long-term follow-up of dynamic graciloplasty for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* (2003); 46: 716-721.
15. Melenhorst J, Koch S, van Gemert VV, Baeten C. The artificial bowel sphincter for faecal incontinence: a single center study. *Int J Colorectal Dis* (2008); 23: 107-111.

нию после оперативного лечения или неудачных восстановительных операций. Обычно это – транспозиция скелетных мышц с сосудисто-нервным пучком, которые могут выполнять функции анального сфинктера.

Динамическая грацилопластика

В 1986 году был разработан новый метод для формирования неосфинктера – динамическая грацилопластика (пластика анального сфинктера тонкой мышцей бедра). Данный вид пластики предусматривает преобразование тонкой мышцы II типа в усталостно-прочную мышцу I типа посредством электрической стимуляции запирающего нерва. Таким образом мышечные петли, менее туго закрученные вокруг анального канала, закрывают его при помощи активных постоянных сокращений, поступающих от пациента (рис. 9).

Эта процедура не показана пациентам, страдающим воспалительными заболеваниями кишечника, незамотивированным, физически или умственно ограниченным пациентам. С помощью генератора импульсов можно постепенно увеличивать силу мышц. Когда большинство мышечных волокон – I типа, то есть усталостно-прочные, устойчивое сокращение может быть достигнуто при низкой частоте стимуляции [14].

Искусственный анальный сфинктер

Данный вид лечения является модификацией ранее разработанного искусственного сфинктера мочевого пузыря. Это имплантируемый полуавтоматический искусственный протез, где используется манжета-баллон, которая может быть надута и спущена посредством подачи жидкости между манжетой и имплантированным резервуаром (рис. 10).

Первоначальные исследования метода были очень многообещающими, поскольку у пациентов было достигнуто вполне удовлетворительное качество жизни [15]. Эффективность и надежность искусственного анального сфинктера в лечении тяжелого недержания кала, должны быть оценены в долгосрочной перспективе.

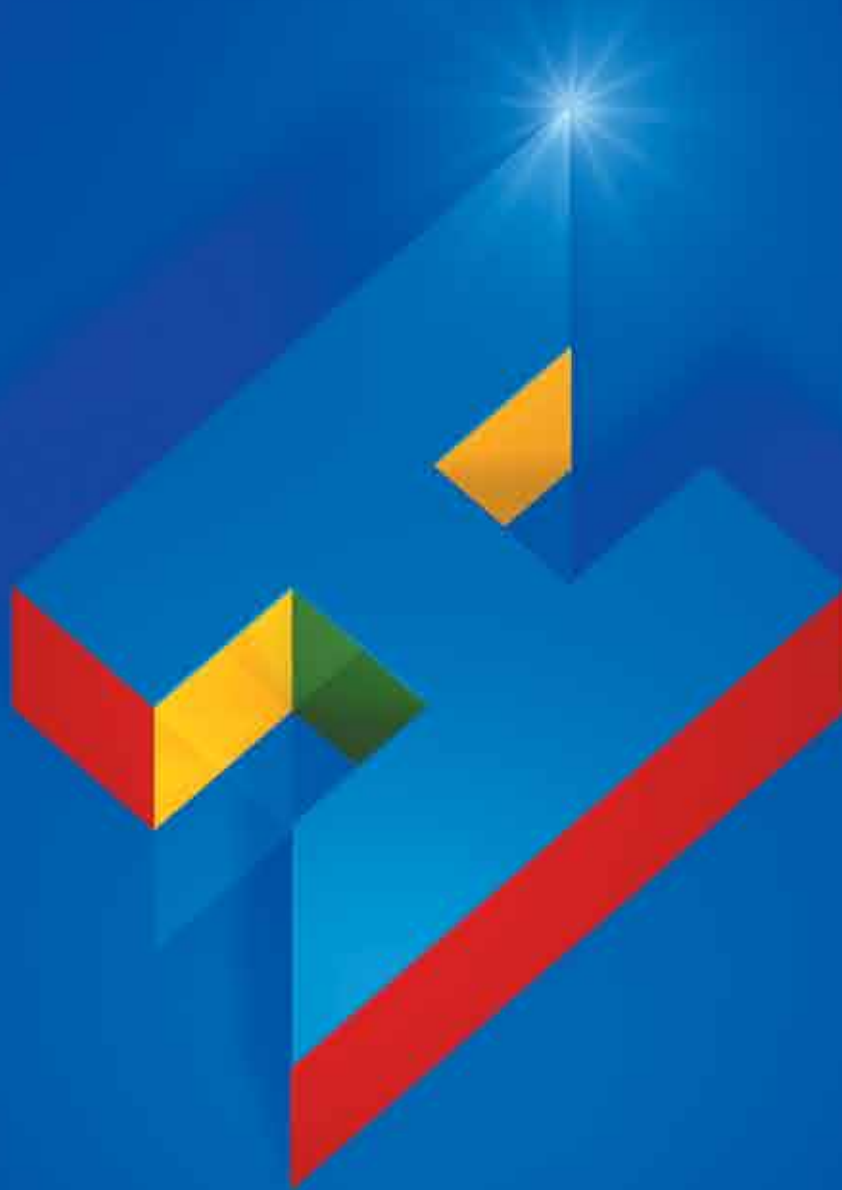
Оба метода (динамическая грацилопластика и искусственный анальный сфинктер) эффективны при лечении пациентов с тяжелой формой недержанием кала, однако при этом не исключен риск инфекции, эксплантации и возникновения неисправностей в системе.

В любом случае хорошо информированным и организованным пациентам стоит попробовать один из данных видов лечения как альтернативу колостоме.

Ass.Prof.Dr. Werner K.H. Kauer (MD)
Ass.Prof.Dr. Robert Rosenberg (MD)
Prof. Dr. Helmut Friess (MD)
Department of Surgery
Klinikum rechts der Isar
Technical University Munich
Friess@chir.med.tu-muenchen.de

Вернер К.Н. Кауэр
Роберт Розенберг
Хельмут Фресс

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**



Baden-Baden Баден-Баден

World Spa & Event Resort in the Black Forest всемирный SPA-курорт и центр культуры в Шварцвальде

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-trying 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

Красиво расположенный в солнечном юго-западном «углу» Германии, в предгорьях Шварцвальда, Баден-Баден остается самым элегантным, всемирно известным бальнеоклиматическим курортом, wellness-раем и центром культурной жизни. Сегодня Баден-Баден является идеальным сочетанием атмосферы «бель-эпок» и инновационного оздоровления XXI века.

Его знаменитая целебная термальная вода, вытекающая из 12 источников, используется не только для традиционной бальнеотерапии, но и для современных и инновационных методов лечения. Горячая лечебная вода, температура которой достигает 68 °C, балует гостей со всего мира в двух термальных купальнях – современной **Caracalla Spa** (Спа Каракаллы) и исторической римско-ирландской **Friedrichsbad** (Фридрихсбад). Кроме того, мно-

гие SPA-отели, особенно комфортные для проживания и релаксации, предлагают уникальные возможности для оздоровления – общие и индивидуальные процедуры.

Восемь специализированных клиник в различных областях медицины, с их высококвалифицированными специалистами отменной репутации, предлагают индивидуальные Check-up'ы (программы диагностики) в сочетании с консультациями, комплексной профилактикой и методами реабилитации, разработанными для каждого пациента. Также в любое время выполняются индивидуальные пожелания гостей, связанные с культурным времяпровождением.

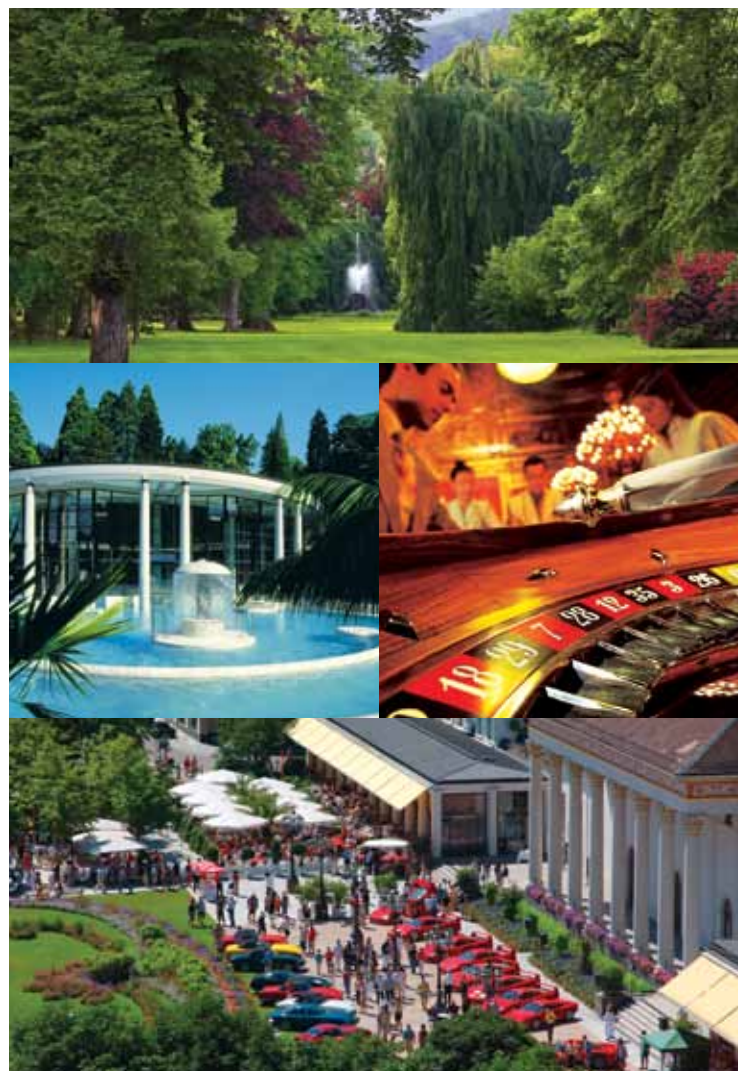
На протяжении более 350 лет три километра превосходнейшего парка и сада **Lichtentaler Allee** (Аллея Лихтенталера) являются зеленой и цветущей визитной карточкой Баден-Бадена.

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

Созданный из деревьев пейзажный шедевр, фонтаны и цветы приглашают не только на оздоровительную прогулку на кристально чистом воздухе Черного Леса, но и завораживает как стильная миля искусства и культуры с историческим бьюетом **Trinkhalle** (Тринкхалле), всемирно известным **Kurhaus** (Курхаус) – культурно-развлекательным центром города, с казино, театром в стиле нео-барокко, а также музеем современного искусства **Frieder Burda** (Фридер Бурда), проект которого был разработан знаменитым архитектором Рихардом Мейером. Второй по величине в Европе концертный зал, **Festspielhaus**

(Фестшпильхаус), гарантирует зрителям культурное наслаждение на самом высоком уровне и предлагает более 300 событий топ-класса ежегодно. В течение всего года Баден-Баден является местом проведения грандиозных культурных событий: три раза в год проводятся международные скачки, пробег старинных автомобилей в середине июля, великолепные концерты в парках и садах Аллеи Лихтенталера, на территории романтического **Castle Neuweier** (Замка Нойвейера), выступления зарубежных артистов и исполнителей в «Фестшпильхаусе».

На живописных улицах и в переулках в стиле «нео-барокко» старого города Баден-Баден расположены многочисленные бутики, которые приглашают на первоклассный шопинг. Каждый, кто ищет товары известных международных брендов и марок, антиквариат, ювелирные изделия и подарки, оказывается в нужном месте.

Помимо хорошо известных «звездных» ресторанов, на курорте можно найти уютные маленькие таверны с местным колоритом и изысканной кухней, бистро и бесчисленные уличные кафе. В Баден-Бадене есть и **Rebland** (Рибланд – одно из самых популярных винодельческих хозяйств Германии, в котором выращивается виноград Рислинг), что является дополнительной «изюминкой» для гурманов и ценителей хороших вин. Старейшее в Германии и, по определению Марлен Дитрих, «самое красивое казино в мире» может завершить прекрасно проведенный день в форме игры и привлекает со всего мира гостей, желающих испытать свою удачу за столом с рулеткой.

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

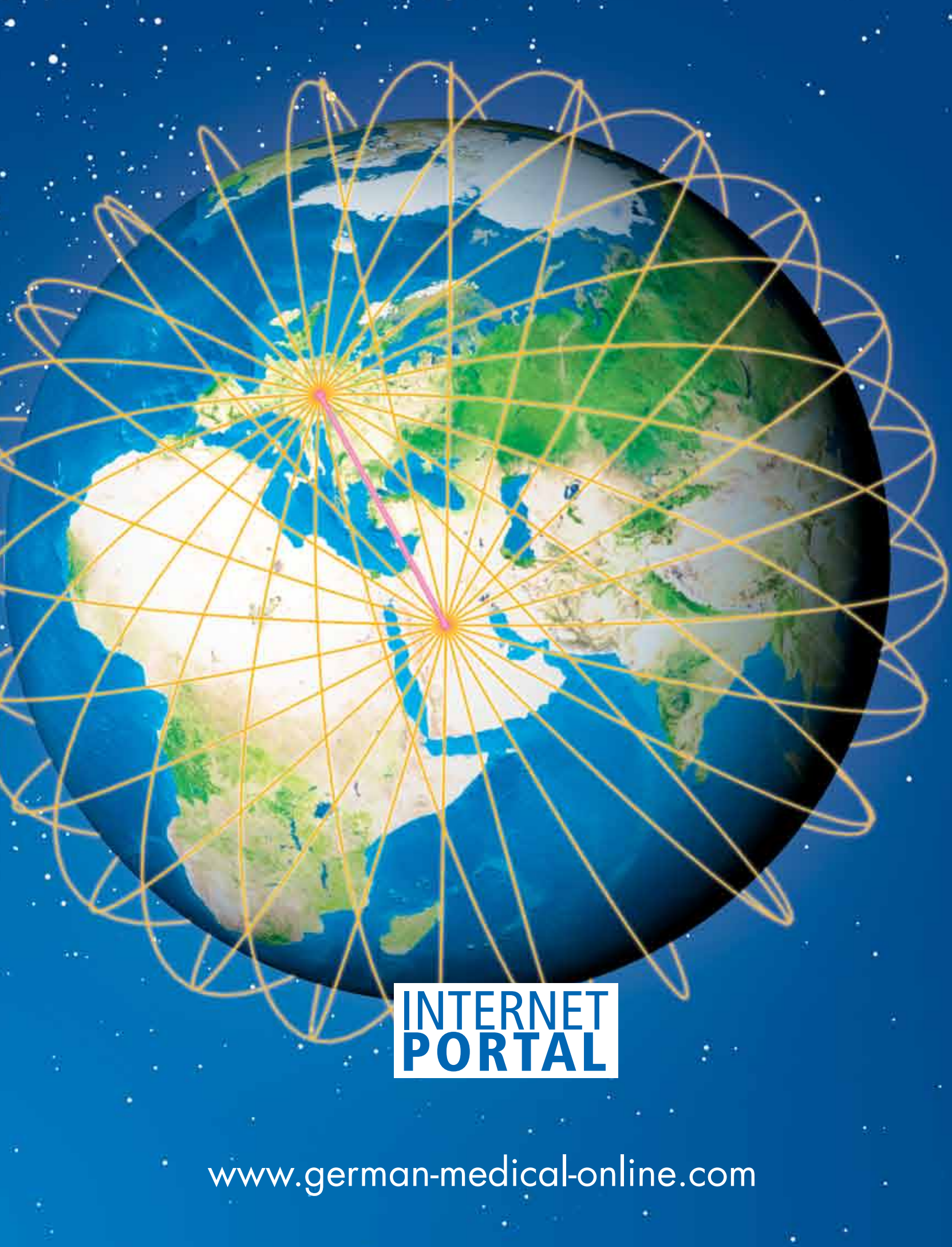
WHO IS WHO



Patient and Travel
Services

 **German
Medical
Online** 

SHOWS
WHAT
GERMANY
HAS TO
OFFER



**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com