

German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Немецкий медицинский журнал



Варианты хирургической ревизии субоптимальной для протезирования культы нижней конечности
Surgical Revision Options for Prosthetically Suboptimal Lower-Limb Stumps

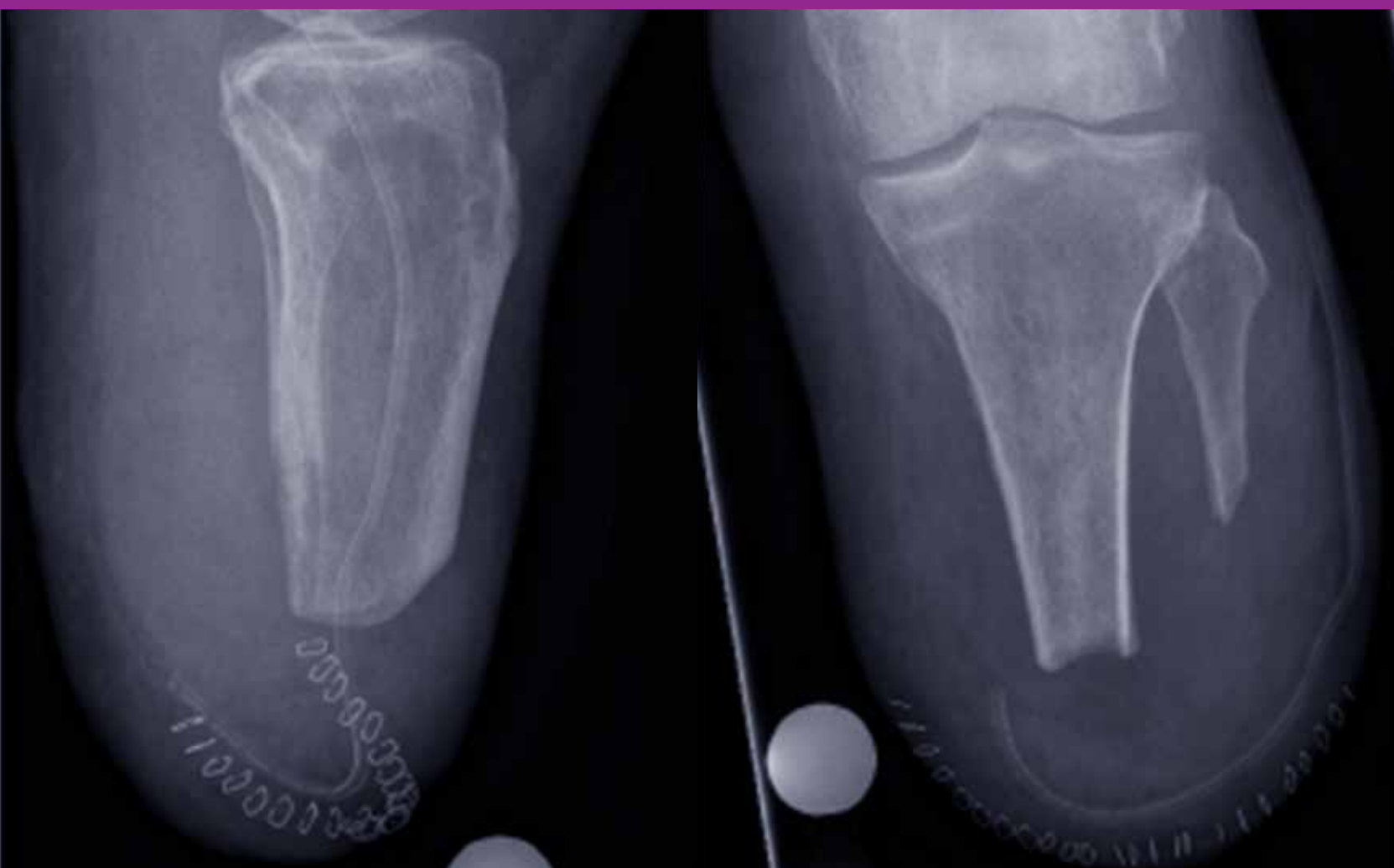


Современная мультидисциплинарная терапия первичной карциномы молочной железы
Advanced Multidisciplinary Therapy for Primary Mammary Carcinoma



Stump Correction

Коррекция культы

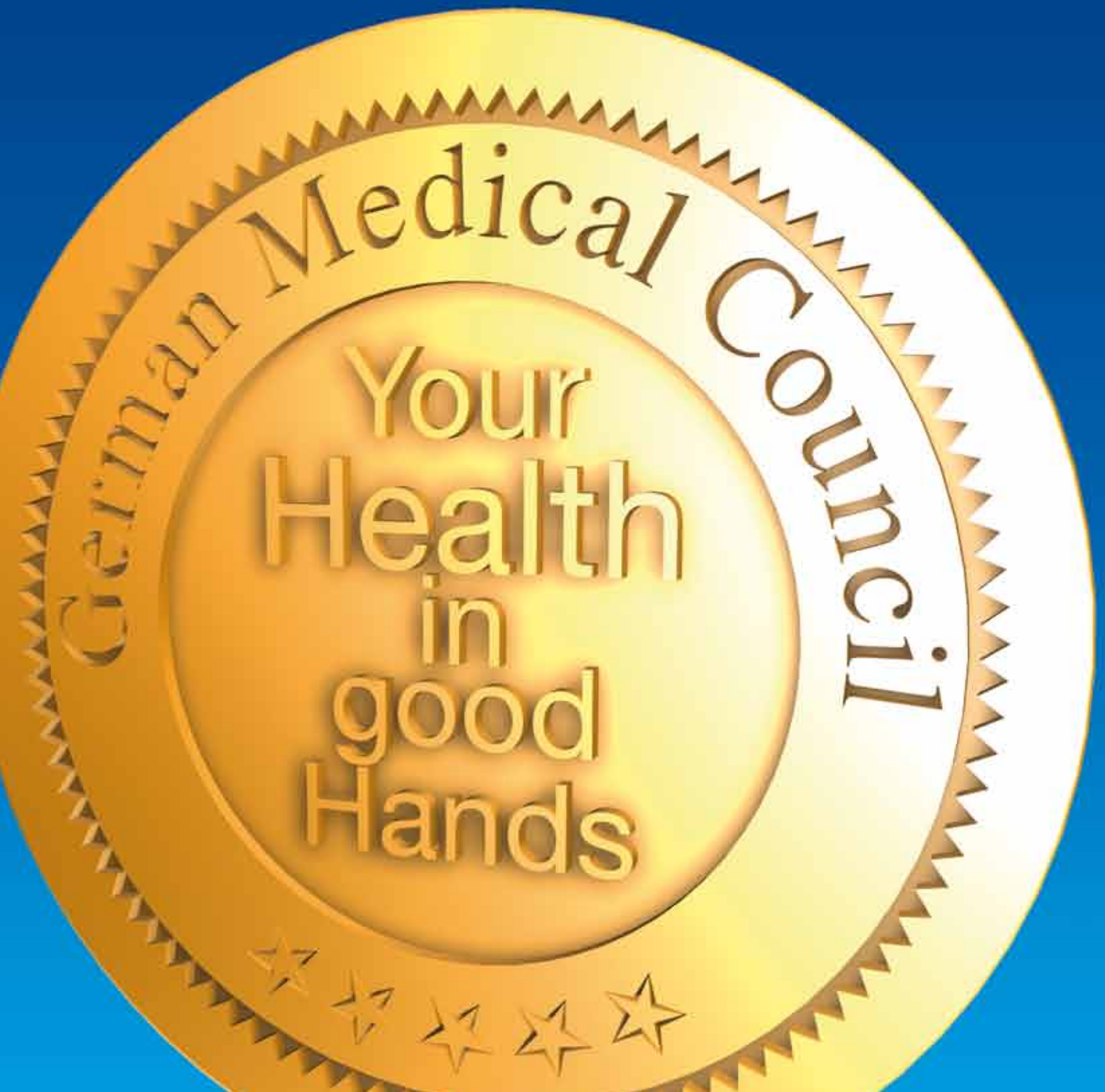


Низкодозированная радиотерапия болезненной пяточной шпоры
Low Dose Analgesic Radiotherapy of Painful Heel Spur



Пателлофemorальная артропластика: новые концепции
Patellofemoral Arthroplasty: Recent Concepts





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

Dear Reader,

The new German Medical Journal website is online!

The time has finally come. We already announced in the last issue that a new *German Medical Journal* website will be launched on the occasion of its 10th anniversary. Now we made it.

We are pleased to inform you – our readers, authors and customers – that the brand-new website of the *German Medical Journal* is now available under the usual address www.german-medical-journal.eu. And it has by far exceeded our expectations.

The *German Medical Journal* has not only been updated and optimised, but it is brand-new: clear structure, elegant, functional design, user-friendly, modern layout and multilingual display in English, Russian, Arabic and German.

The navigation on the website has become even more user-friendly and intuitive, enabling users to quickly find the information they are looking for. The concept was superbly implemented in terms of both contents and style.

The website was programmed according to the latest standards. The *German Medical*

Journal website is perfectly prepared for the future, optimised for all search engines, as was the case before, indexed in the virtual world and can be found and reached by all interested users anywhere and at any time.

Of course, the *GMJ* website has a responsive design and works equally well on mobile devices such as tablets or smartphones.

Visit our website www.german-medical-journal.eu and see for yourself.

We would like to say thank you for all the congratulations we received on the 10th anniversary of the *German Medical Journal* and look forward to receiving your feedback on the new website.

The German Medical Journal represents German medicine internationally, giving it a voice.

Enjoy your
German Medical Journal

Nadine Baume
Managing Director

<http://www.facebook.com/GermanMedicalJournal>
<https://twitter.com/GermanMedicalJo>

Дорогие читатели!

Новый вебсайт Немецкого Медицинского Журнала уже онлайн.

Пришло время, и мы объявили в нашем последнем номере о том, что к 10-ти летию издания будет запущен новый веб-сайт Немецкого Медицинского Журнала. И мы это сделали.

Мы рады сообщить вам, нашим читателям, авторам и партнерам, что новый веб-сайт Немецкого Медицинского Журнала доступен по обычному адресу www.german-medical-journal.eu. И он превзошел все наши ожидания.

Немецкий Медицинский Журнал не только был усовершенствован и оптимизирован, но и стал практически новым: с четкой структурой, элегантным и функциональным дизайном, удобным и современным макетом и мультязычным дисплеем на английском, русском, арабском и немецком языках.

Навигация на веб-сайте стала еще более удобной и интуитивно понятной для пользователей, что позволяет им быстро находить нужную информацию. Концепция сайта была великолепно реализована относительно содержания и стиля. Веб-сайт запрограммирован в соответствии с современными стандартами.

Веб - сайт Немецкого Медицинского Журнала отлично подготовлен к будущему: как и раньше, оптимизирован для всех поисковых систем, проиндексирован в виртуальном мире, его легко найти, и он доступен всем заинтересованным пользователям в любом месте и в любое время.

И, разумеется, веб-сайт НМЖ обладает адаптивным дизайном и хорошо работает на таких мобильных устройствах, как планшеты или смартфоны.

Посетите наш веб-сайт www.german-medical-journal.eu и убедитесь в этом сами.

Мы хотели бы поблагодарить вас за поздравления, которые мы получили к 10-летней годовщине Немецкого Медицинского Журнала, и будем рады получить ваши отзывы о новом веб-сайте.

Немецкий Медицинский Журнал, являясь голосом немецкой медицины, достойно представляет ее на международном уровне.

Получите удовольствие от Немецкого медицинского журнала!

Nadine Baume
Managing Director

Oman's Biggest Health Platform

35
SPEAKERS



120
STANDS



Country Partner



500+
DELEGATES



12
PARTICIPATING
COUNTRIES



6

Number of show
editions to date

6,000

Gross exhibition
space (sqm)

120

Exhibiting
companies

18

Representing
countries

5,338

Total number of
trade visitors

CONFERENCE THEMES

- Medicine
- Surgery
- Pediatrics
- ENT/ Ophthalmology
- Gynecology
- Emergency and Trauma

EXHIBITION PROFILE



Hospital and Medical
Infrastructure



Healthcare



Pharmaceuticals



Medical Tourism

The Organizer



For more information on participation and sponsorship, contact: Ahmed Sayed



+968 24660128



+968 96709378



omanhealth@omanexpo.com

www.omanhealthexpo.com

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu
80637 Munich
Germany
Phone +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax +49 / (0)89 / 13 16 30
info@bennad.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@bennad.com

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. 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:
Valeria Alic
Russian:
Dr. Erica Igonina

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

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

SUBSCRIPTION
www.german-medical-journal.eu
info@bennad.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 2017
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed

German Medical Journal®
is a registered
trademark of Bennad Ltd.

GET CONNECTED TO THE WORLDWIDE MED COMMUNITY.



Be part of
German Medical Journal!

www.german-medical-journal.eu
Tel: ++49 - (0)89 - 57 87 57 89
info@bennad.com



23rd AZERBAIJAN INTERNATIONAL
HEALTHCARE EXHIBITION



Get your ticket online:

www.bihe.az

Organisers



Tel.: +994 12 404 10 00
Fax: +994 12 404 10 01
E-mail: healthcare@iteca.az
www.iteca.az

#BIHE

 www.facebook.com/BIHEAzerbaijan

28 – 30 SEPTEMBER 2017

Baku, Azerbaijan, Baku Expo Center

incorporating

AZERBAIJAN
STOMATOLOGY



Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Surgical Revision Options
for Prosthetically
Suboptimal Lower-Limb
Stumps

12

Advanced Multidisciplinary
Therapy for Primary
Mammary Carcinoma
Optimises Chances of
Recovery

24

Low Dose Analgesic
Radiotherapy of Painful
Heel Spur (Plantar Fasciitis):
a Review

34

Patellofemoral Arthroplasty:
Recent Concepts

42

The Microbiome:
Central to Human Health
and Diseases

52



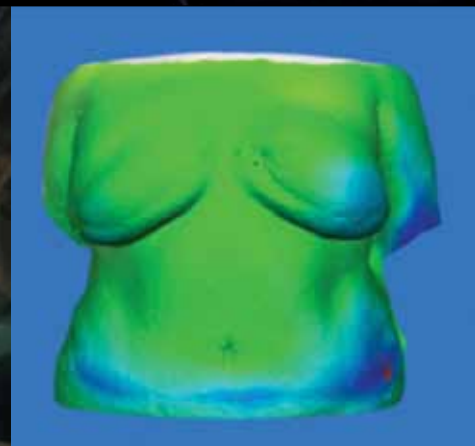
12



12



24



24





12

Варианты хирургической
ревизии субоптимальной
для протезирования культы
нижней конечности



24

Современная
мультидисциплинарная
терапия первичной карциномы
молочной железы улучшает
шансы на выздоровление



34

Низкодозированная
радиотерапия болезненной
пяточной шпоры (подошвенного
фасциита): обзор



42

Пателлофemorальная
артропластика:
новые концепции

52

Микробиом:
центр здоровья и
болезней человека

Despite Paraplegia Become a Pianist

Musical world premiere: A wireless oral device and pedal engine developed at Heidelberg Spinal Cord Injury Center supported 15 year-old Alberto on the grand piano.

For 15 year-old Alberto Mancarella from Los Angeles, a long-held wish was finally fulfilled on Friday March 31, 2017, at an official award ceremony of the German Foundation for Spinal Cord Injury (DSQ).

For the first time in public, the young paraplegic pianist played excerpts from Bach's Italian Concerto on the grand piano in the Old Auditorium of Heidelberg University, using a special wireless mouth device that enables control of the piano's right foot pedal using his tongue.

The device was developed by the team of Dr.-ing. Rüdiger Rupp, head of the Department for Experimental Neurorehabilitation at Heidelberg University Hospital, and Tobias Gallinat, a dental technician. They were recognized previously by the DSQ in 2008 with an award for innovation.

Thanks to a generous private donation, Dr. Rupp and his team have now improved the technology so that control of the pedal engine is more precise and, most importantly, faster.

A tumor damaged his spinal cord - Alberto struggles to fulfill his dream to become a pianist

When she became aware of Dr. Rupp's award-winning development in 2011, Alberto's mother turned to the Heidelberg engineer for help. But the oral device was not yet fully developed, let alone available for purchase. "At that time, the work on the wireless device had been put 'on ice.' But Alberto's story, and his determination, intrigued and moved me so much that I absolutely wanted to help him," recalls Rupp. With the DSQ prize money from 2008, as well as a private donation of 10,000 Euro, he financed the position of Sebastian Kuppinger, who worked out the new version of the device, as well as the necessary materials.

A pressure-sensitive sensor is positioned behind the incisors, allowing force from the tongue to send control signals to the engine. Thus, Alberto can give graded amounts of pressure, and - in contrast to the first version that used biting - he can

Несмотря на параплегию, стать ПИАНИСТОМ

Музыкальная мировая премьера: беспроводное ротовое устройство и двигатель педалей, разработанные в Гельдельбергском центре спинномозговой травмы, позволили 15-летнему Альберто сыграть на рояле.

В пятницу 31 марта 2017 года на официальной церемонии награждения Немецкого фонда спинномозговой травмы (DSQ) исполнилось долгожданное желание 15-летнего Альберто Манкареллы из Лос-Анджелеса. Впервые на публике в Старой аудитории Гейдельбергского университета юный парализованный пианист сыграл на рояле отрывки из Итальянского концерта Баха, используя специальное беспроводное ротовое устройство, позволяющее контролировать правую ножную педаль инструмента при помощи языка. Это устройство было разработано командой доктора-инженера Рюдигера Руппа, заведующего отделением экспериментальной нейрореабилитации в клинике Гейдельбергского университета, и Тобиасом Галлинатом, зубным техником. В 2008 они уже получили награду DSQ за эту инновационную разработку.

Благодаря частным пожертвованиям, Рупп и его команда усовершенствовала эту технологию, чтобы контроль над педальным механизмом стал более точным и, что важнее, более быстрым.

Несмотря на то, что опухоль повредила спинной мозг Аль-

берто, он боролся изо всех сил, чтобы воплотить свою мечту - стать пианистом

Когда мать Альберто в 2011 году узнала о новейшей разработке Руппа, она обратилась к инженеру из Гейдельберга за помощью. Но ротовое устройство еще не было разработано и произведено полностью, поэтому приобрести его было невозможно. «В то время работа над беспроводным устройством была «заморожена». Но история Альберто и его решительность заинтриговали меня так сильно, что я обязался помочь ему», - вспоминает Рупп. С помощью призового фонда DSQ, полученного в 2008 году, а также частных пожертвований в размере 10 000 евро, он профинансировал работу Себастьяна Куппингера, который разработал новую версию устройства, а также предоставил необходимые материалы.

Чувствительный к давлению датчик, расположенный в ротовой полости за резцами, позволяет трансформировать давление языка в сигналы и посылать их к педальному механизму. Таким образом, Альберто может производить градуированное количество давления, и, в отличие от первой

achieve more feeling for the force he produces. In addition, the small, approximately 15 kg and highly dynamic engine has much better performance than its predecessor, and the pedal can now be moved just as quickly as it would be by a non-disabled pianist.

Other improvements have to do with the electronics. The entire system is now smaller, so that it also fits in the mouth of a teenager. The button battery cell provides power for eight hours and then can be recharged on a docking station.

Use of the tongue pressure sensor to control a computer or electric wheelchair conceivable

Rüdiger Rupp already has plans for further development of the oral device. Using the pressure-sensitive foil, the other pedals of the piano or also other functions on a keyboard can be controlled, depending on the position of the tongue pressure. "I've received corresponding requests for help from paralyzed musicians," said Rupp.

Conceivably, the wireless oral device could also be used to operate a computer or an electric wheelchair - particularly interesting for people paralyzed from the neck down.

Further information:
Heidelberg University Hospital's Spinal Cord Injury Center at the Department of Orthopedics <https://www.heidelberg-university-hospital.com/en/diseases-treatments/neurological-diseases/spinal-cord-injury/>

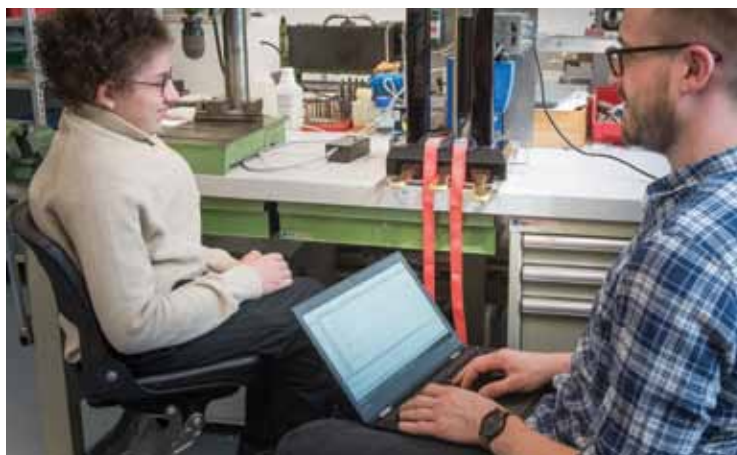


Fig. 1: Alberto Mancarella tests the oral device on the piano pedals in Orthopedics with Sebastian Kuppinger, senior researcher on Dr. Rupp's team

Рис. 1: Альберто Манкарелла тестирует ротовое устройство на педалях фортепиано Себастьяном Куппингером, старшим исследователем команды доктора Руппа, в отделении ортопедии



Fig. 2: Wireless oral device to control the piano pedals

Рис. 2: Беспроводное ротовое устройство для управления педалями фортепиано



Fig. 3: Final tests of the new oral device with which Alberto Mancarella can operate the right piano pedal. Beside him, Dr. Rüdiger Rupp and Sebastian Kuppinger from the Spinal Cord Injury Center, Heidelberg University Hospital

Рис. 3: Заключительные испытания нового ротового устройства, с помощью которого Альберто Манкарелла может управлять правой педалью пианино. Рядом с ним доктор Рюдигер Рупп и Себастьян Куппингер из Центра ортопедии и спинно-мозговой травмы

версии, в которой использовалось кусание, достигать большей чувствительности той силы, которую прикладывает. Кроме того, маленький, приблизительно 15 кг, высокочастотный двигатель имеет большую производительность, чем его предшественник, и теперь педаль может перемещаться так же быстро, как это было бы в случае со здоровым пианистом.

Другие усовершенствования связаны с электроникой. Вся система имеет меньший размер и соответствует ротовой полости подростка. Батарейный блок обеспечивает питание в течение восьми часов, а затем его можно подзарядить на док-станции.

Такой датчик давления языка можно использовать для управления компьютером или электрической инвалидной коляской

Рüdiger Rupp планирует дальнейшее развитие ротового устройства: используя чувствительную к давлению фольгу, можно осуществлять управление другими педалями фортепиано или другими функциями на клавиатуре, в зависимости от положения и давления языка.

«Я получил просьбы о помощи от других парализованных музыкантов», - сказал Рупп. Беспроводное ротовое устройство, которое может также использоваться для управления компьютером или электрической инвалидной коляской, особенно интересно для людей, парализованных ниже шеи».

Дополнительная информация:
<https://www.heidelberg-university-hospital.com/en/diseases-treatments/neurological-diseases/spinal-cord-injury/>



Surgical Revision Options for Prosthetically Suboptimal Lower-Limb Stumps

**Варианты хирургической
ревизии субоптимальной
для протезирования
культи нижней конечности**

Dr. Tymoteusz Budny, MD
Prof. Dr. Jendrik Hardes, MD
Dr. Vincent Hofbauer, MD
Sebastian Pfister, MD
Univ.-Prof. Dr. Georg Gosheger, MD

Key words: Stump correction, suboptimal stump, stump problems

Advancements in technology of orthopaedic treatment continue to improve and facilitate successful amputee care. In some cases, surgical revision of the residual limb may be necessary, if the goal of providing a patient with a prosthesis cannot be achieved or if the results fall significantly short of expectations. The surgical procedure should relieve the patient of pain, allow for improved functionality, lead to greater prosthetic acceptance and add to quality of life.

Introduction

Especially after an amputation patients wish to reconstruct their body image and physical function. Due to many technological innovations the demands on stump care have increased. As a result, a functional interface between the stump and shaft has become more important than ever in the area of prosthetic care. If this interface does not function correctly, the best and most

costly fitting parts are of little use. Surgical procedures may be taken into consideration in order to optimise prosthetic fitting of the stump (1), if the goal of optimising a stump for prosthetic fitting cannot be achieved with conservative measures or if the results fall below expectations.

The first step to be made is to identify the cause of the suboptimal state. The source of the problem can lie in the following structures: Skin, musculature, nerves, vessels and bone. It is often the case that several factors are responsible for the suboptimal state. For example, a stump may be suboptimal for prosthetic fitting due to exostosis at the end of the stump bone which presses through the soft tissue as a result of poor muscular soft part covering. Good soft tissue covering could alleviate the pressure of the exostosis. For surgical planning, however, this means that the exostosis must be removed and the soft tissue corrected. For simplicity purposes, this article will systematically address the possible surgical revision procedures for

Ключевые слова: коррекция культи, субоптимальная культя, проблемы с культей

Усовершенствование ортопедических лечебных технологий обеспечивает дальнейшее улучшение помощи людям с ампутированными конечностями. В некоторых случаях, например, если пациенту не может быть проведено протезирование или полученные результаты значительно отстают от ожиданий, может быть необходима хирургическая ревизия культи конечности. Хирургическая процедура должна облегчить боль, что позволит улучшить функциональность культи, увеличить ее пригодность к протезированию и повысить качество жизни.

Введение

Пациенты с ампутированными конечностями особенно желают полностью восстановить контуры своего тела и физические функции. Из-за многих технологических новшеств, требования к состоянию культи увеличились. Вследствие этого, при протезировании функциональная поверхность между культей и гильзой протеза стала более важным

фактором. Если эти взаимодействующие поверхности функционируют некорректно, даже наилучшие и самые дорогостоящие детали протеза становятся мало пригодными. В этих случаях для увеличения пригодности культи для протезирования (1) (если такое состояние не может быть достигнуто с помощью консервативных мер или, если результаты окажутся ниже ожиданий) может быть рассмотрена хирургическая процедур.

Первый шаг к повторной хирургии культи – определение причин ее субоптимального состояния. Источник проблемы может находиться в следующих структурах: коже, мышцах, нервах, сосудах и кости. Часто субоптимальное для протезирования состояние культи вызвано несколькими факторами. Например, культя может быть непригодной для протезирования вследствие экзостоза на конце кости, который оказывает давление на мягкие ткани из-за недостаточного мышечного покрытия. Хорошее укрытие мягкими тканями может облегчить давление экзостоза. Тем не менее, план хирургического вмешательства включает и удаление экзостоза, и



Fig. 1: Image of a patient who underwent traumatic through knee amputation. Mesh graft was applied to preserve maximal stump length. Since the skin transplant is sensitive to prosthetic shear stress, skin lesions are commonly seen. Therefore prosthetic fitting is demanding.

Рис. 1: Пациент, перенесший травматическую ампутацию на уровне колена. Для сохранения максимальной длины культи использовался сетчатый трансплантат. Поскольку кожный трансплантат чувствителен к протезу, возникают повреждения кожи, что требует коррекции.

individual structures and their causes. Surgical revision options and their causes as a result of vascular problems have been omitted in this article, since this falls under vascular surgery and angiology.

Skin

Problems of the skin of the stump are frequent. A Dutch

working group showed that 63% of lower-limb amputees developed skin problems on the stump at least once in their life (2). Complications include ulcers, infections, allergic contact dermatitis, eczema, nodular swelling along the edge of the stump among others. Most problems can be solved conservatively, however, and only a few require surgical revision.

коррекцию мягких тканей. С целью упрощения в статье будут рассмотрены возможные хирургические ревизионные процедуры на отдельных структурах и показания к ним. Варианты хирургического повторного вмешательства при сосудистых проблемах в этой статье были опущены, поскольку это относится к сосудистой хирургии и ангиологии.

Кожа

Проблемы с кожей культи возникают очень часто. Голландская рабочая группа продемонстрировала, что у 63% пациентов с ампутацией нижней конечности хотя бы один раз в жизни возникают кожные проблемы (2). Осложнения включают язвы, инфекции, аллергический контактный дерматит, экзему, узловатую

During the amputation the goal is to optimise the pressure zones of sensitive skin. This is often achieved by padding it with muscles. Exceptions include Syme's amputations and amputations at the knee where no muscles are required or disturb. There should not be any scars in the pressure zones, which is why especially skin with sensitivity disorders and/or which is directly adherent to bone poses a risk for structural collapse and the formation of ulcers. These difficulties occur for example in mesh graft transplantations, because the shear forces in the prosthetic shaft can lead to tearing of the transplanted skin. However, mesh graft transplantations should be taken into consideration for maintaining maximum stump length especially in young patients (Fig.1). Mesh grafts can be used for bridging in young patients after traumatic amputations. In the transitional phase the intact skin and the corresponding soft tissue can be conditioned and stretched. In a second step the mesh graft is resected and the stump can be completely covered by positioning usable and flexible skin in the pressure zone. This can lead to achievement of a maximum stump length which is important for ensuring optimum prosthetic care for the patient (3). Further,

it must also be taken into consideration that mesh grafts can function well on durable and well circulated muscle and no additional revision is required.

Chronic wounds such as ulcerations should be carefully examined. Ulcers appearing to be superficial can at times show deeper fistula tracts. Healing of these ulcers often only occurs when the fistula tracts are removed. A fistulography should show the extent of the fistula tracts prior to surgery, in order to be able to carefully plan the surgical procedure. Involvement of the bone, which must also be excluded, can already be determined especially by a fistulography. As a result, additional imaging examination procedures should be performed prior to excision of the fistula such as magnetic resonance imaging or bone scan in order to exclude osteomyelitis with certainty. If there is osteomyelitis this must also be adequately treated, often surgically, otherwise there is risk of new fistula tract formation. During surgery methylene blue can be used to improve visibility of the fistula tract or the fistula tracts and to maintain an overview during the procedure. The fistula tracts and the affected tissue are stained blue here. This makes it easier for the surgeon to achieve complete resection.

припухлость вдоль края культи и другие. Большинство проблем можно решить консервативно, и лишь немногие требуют хирургического вмешательства. Во время ампутации одной из целей является устранение зон с повышенным давлением на чувствительную кожу. Это часто достигается путем заполнения их мышцами. Исключениями являются ампутации Симе и ампутации на уровне колена, при которых мышцы не требуются или они мешают. В области давления не должно быть никаких рубцов, поэтому кожа с нарушенной чувствительностью и / или непосредственно прилегающая к кости, представляет риск возникновения структурного повреждения и образования язв. Эти проблемы появляются, например, при использовании сетчатых трансплантатов, поскольку сдвиговое усилие костной культи в гильзе протеза могут привести к разрыву пересаженной кожи. Тем не менее, следует рассматривать применение сетчатых трансплантатов для поддержания максимальной длины культи, особенно у молодых пациентов (Рис.1). Сетчатые трансплантаты также могут использоваться для закрытия дефектов кожи у молодых пациентов после травматических ампутаций. В переходной фазе неповрежденная кожа и соответствующая мягкая ткань может быть освобождена и

растянута. На второй стадии сетчатый трансплантат подвергается резекции, и культя может быть полностью закрыта путем размещения в зоне давления пригодной и эластичной кожи. Это может обеспечить максимальную длину культи, что важно для оптимального протезирования пациента (3). Кроме того, следует также учитывать, что сетчатые трансплантаты могут хорошо функционировать на прочных и хорошо сформированных мышцах, и дополнительная ревизия не требуется. Хронические раны, такие как изъязвления, следует тщательно осмотреть. Язвы, которые выглядят как поверхностные, могут иногда содержать более глубокие свищевые ходы. Излечение этих язв часто происходит только тогда, когда свищевые ходы удаляются. Фистулография до операции показывает протяженность свищевых ходов, что дает возможность тщательно планировать хирургическую процедуру. Поражения кости, которая должны быть исключены, также может быть определены с помощью фистулографии. Перед удалением свища необходимо выполнить дополнительные визуализационные исследования, такие как магнитно-резонансная томография или сканирование костей, чтобы полностью исключить остеомиелит. Если выявлен остеомиелит, то он также должен

In addition, it should be taken into consideration that over the years, persisting fistula tracts can lead to malignancy (fistula carcinoma). If there is suspected fistula carcinoma this should be clarified prior to surgery and where applicable therapy adjusted in the event of a positive diagnosis.

Deep scarring can lead to hygiene problems. They form a reservoir for filth, bacteria and fungus, which in part can be extremely difficult to clean. Sweat can also lead to macerations of the skin which can lead to impairment of the protective function. As a result bacteria and other agents can accumulate in this reservoir in the skin and cause deep infections. The excision of this retracted scar is to be taken into consideration in the event of recurrent infections, since this poses a simple option with minor complications. In most cases no further greater corrections such as soft tissue revision or subsequent resections on the bone are necessary.

Muscle

Excessive (muscular) soft tissue can form in an unfavourable manner after an amputation although an adequate and clean surgical technique was applied. This excess soft

tissue is formed as a result of severe oedema of the tissue caused by trauma, infection and/or ischemia during amputation. In the post-surgical phase oedema subsides and leads inevitably to excess soft tissue, although closure of the stump was difficult during the surgical procedure. The excess soft tissue can lead to the patient not having sufficient stability in his/her prosthesis. Further, there is loss of muscular pre-tension. The pre-tension prevents atrophy of the musculature. Atrophy leads to fatty degeneration with reduced circulation and the corresponding problems, such as e.g. ischemia pain. The constant slippage of the insufficiently tense musculature over the bony stump end can also lead to pseudobursa formation. Pseudobursa also forms if the bony stump end is not adequately covered with muscle and the bone presses directly on the skin.

These conditions can lead to suboptimal conditions for prosthetic fitting of the stump. Surgical correction is then necessary. There are two different techniques for reconstruction of the musculature- myoplasty and myodesis. During the myoplasty the antagonists of the muscle stumps or the corresponding muscle fascia are sutured together via the bony

быть надлежащим образом излечен, часто хирургическим путем, в противном случае существует риск образования новых свищевых ходов. Во время операции можно использовать метиленовый синий для улучшения видимости свищевого хода или свищевых ходов и для обеспечения их полного обзора. Свищи и пораженные ткани окрашиваются в голубой цвет, что позволяет хирургу достичь полной резекции. Кроме того, следует учитывать, что сохраняющиеся на протяжении многих лет свищевые ходы могут приводить к развитию злокачественной опухоли (свищевой карциномы). Если есть подозрение на такую опухоль, необходимо уточнить ее присутствие до операции и, в случае положительной диагностики, по возможности, скорректировать терапию.

Глубокое рубцевание может привести к проблемам с гигиеной вследствие образования мест скопления грязи, бактерий и грибов, отдельные из которых могут быть чрезвычайно трудными для очищения. Пот может также вызвать мацерацию кожи, что может привести к нарушению защитной функции. В результате бактерии и другие агенты могут накапливаться в этом резервуаре в коже и вызывать подкожные инфекции. При рецидивирующих инфекциях можно выполнить иссечение

этого втянутого рубца, поскольку такой метод является простым вариантом лечения с незначительными осложнениями. В большинстве случаев в дальнейшем таких больших повторных вмешательств, как ревизия мягкой ткани с последующей резекцией кости, не требуется.

Мышцы

Избыточная мягкая (мышечная) ткань может образоваться даже после ампутации, при которой применялись адекватные и чистые хирургические методы. Этот избыток тканей образуется в результате их сильного отека, вызванного травмой, инфекцией и / или ишемией во время ампутации. В послеоперационной фазе отек уменьшается, что неизбежно приводит к образованию избыточной мягкой ткани, несмотря на то, что закрытие культи было затруднительным во время хирургической процедуры. Избыток мягкой ткани может привести к тому, что пациент не будет иметь достаточной стабильности при использовании протезом. Кроме того, происходит потеря мышечного предварительного натяжения, которое предотвращает атрофию мускулатуры. Атрофия приводит к жировой дегенерации с ухудшением кровообращения и к соответствующим проблемам, таким как, например, ишемическая боль. Постоянное проскальзывание недостаточно

Fig. 2: Intraoperative image of a not sufficiently shortened sural nerve (blue arrow) after transtibial amputation causing pain. After revision surgery with shortening of the sural nerve, the patient was free of pain.

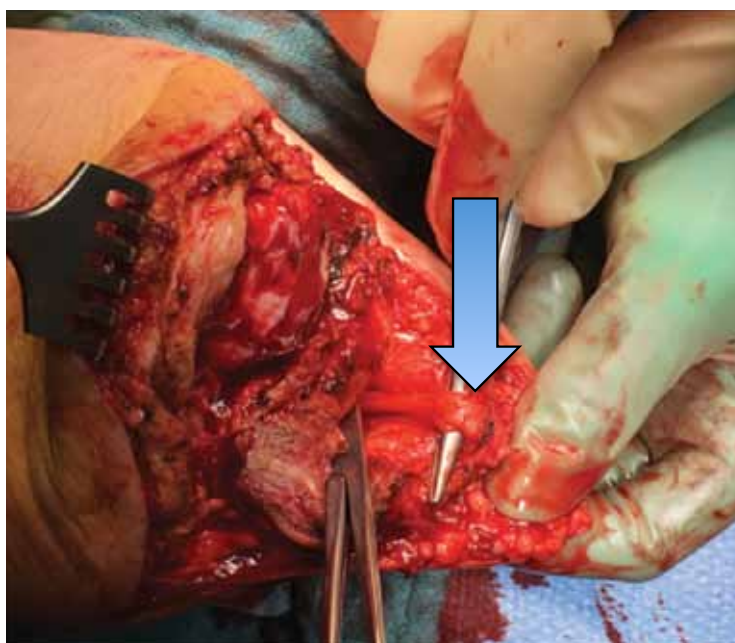


Рис. 2: Интраоперационное изображение недостаточно укороченного сурального нерва (синяя стрелка), вызывающего боль после транстибиальной ампутации. После ревизионной операции по укорочению сурального нерва у пациента отсутствует боль.

stump end. This technique was suggested by Dederich based on his experiences with transfemoral amputations during WWII. Here he sutured the quadriceps musculature to the hamstring musculature (4). In myodesis the muscles are transosseously fixated. In all techniques good circulation of the muscles is important so that the PAOD can be a limiting factor. However with time the muscle sutures in both techniques can loosen for various reasons, e.g. poor positioning of the shaft so that there is again an unstable situation with shift in centre of balance of the bone and poor soft tissue covering. The revisions should be performed as early as possible in order to prevent retraction and atrophy which would complicate the revision and jeopardize the outcome of the surgery.

Burgess and Weiss recommended the transosseous technique for use in trans-

femoral amputations (5). In our department we set two transosseous drill holes which are removed each approx. 1 cm from the bony end of the stump. The drill hole channels are situated approx. 90 degrees to each other. The danger in drilling is that during the clinical course crown sequestrs can form as a result of thermal necrosis. Thermal necrosis occurs due to inadequate cooling of the drill. Sutures are placed in relatively neutral position of the femur. The residual femur is extended and adducted. A pillow under the buttocks of the patient in supine position can be helpful here. We are using a strong suture to sew up the wound. When puncturing the muscle it must be ensured that not all of the muscle is included, in order to avoid necrosis. We place four loops in order to fixate the muscle stumps. The sutures are tied after all loops have been placed. Another myodesis technique is the adductor magnus technique rec-

напряженной мускулатуры над концом костной культи также может привести к формированию псевдосумки. Также она образуется, если костная культя недостаточно укрыта мышцами, и кость давит непосредственно на кожу. Эти факторы могут привести к субоптимальным условиям для протезирования. В этом случае необходима хирургическая коррекция. Существует два разных метода восстановления мускулатуры - миопластика и миодез. При миопластике антагонисты мышц культи или соответствующая мышечная фасция сшиваются вместе через костный конец культи. Этот метод был предложен Dederich на основе его опыта с трансфemorальными ампутациями во время Второй мировой войны. Тогда он сшивал четырехглавую мышцу с мышцами задней поверхности бедра (4). При миодезе выполняется чрескостная фиксация мышц. При всех методах важно сохранение хорошего кровообращения в мышцах, поэтому перифериче-

ская артериальная окклюзионная болезнь (ПАОБ) может быть ограничивающим фактором. Однако со временем, при использовании обоих методов, мышечные швы могут ослабляться по разным причинам, например, при плохом позиционировании тела кости. Поэтому снова возникает нестабильность вследствие сдвига центра баланса кости и ее плохого укрытия мягкими тканями. Вмешательство должно проводиться как можно раньше, чтобы предотвратить ретракцию и атрофию мышц, которые усложняют ревизионную процедуру и ухудшают исход операции. Burgess и Weiss рекомендуют при трансфemorальных ампутациях чрескостный метод (5). В нашем отделении мы высверливаем два чрескостных сквозных отверстия, которые находятся на расстоянии примерно 1 см от конца костной культи. Каналы расположены под углом примерно 90 градусов друг к другу. Опасность сверления заключается в том, что впоследствии в результате термического



Fig. 3: X-rays showing a spiky fibular bone which is too long compared to the tibia. The red line shows the correct height and plane for osteotomy. Additionally the tibial osteotomy was not performed properly. For a better outcome the tibial bone should be ventrally rounded as shown on the post revision x-rays on the right side.



Рис. 3: Рентгенограмма с колющей малоберцовой костью, которая слишком длинная по сравнению с большеберцовой костью. Красная линия показывает правильную высоту и плоскость остеотомии. Также некорректно была выполнена остеотомия большеберцовой кости. Для лучшего результата ее необходимо было округлить спереди, как показано на правосторонней рентгенограмме после ревизии.

ommended by Gottschalk and Jaegers (6). Here the adductor magnus is wrapped around the end of the femur and the tendon of the muscles fixated with drilling holes to the femur. This myodesis technique was created for primary transfemoral amputation.

Nerves

After an amputation all severed nerves form a neuroma. Numerous techniques and technologies were developed and recommended in order to prevent neuromas. None of these techniques could demonstrate that they were superior to conventional simple neurotomy, if the surgeon takes several important factors into consideration. This includes sufficient shortening of the nerves above the bone and its embedding in a well-padded region. The embedding is performed most often in the musculature in which the nerve is protected from pressure and mechanical irritation. If nerves are situated just under the skin and/or partially on the end of the bone, this causes severe electrifying pain and prosthetic care becomes in part impossible. The sural nerve is definitely most commonly affected. Unfortunately it is "forgotten" time and again during the transfemoral amputation. If

the Burgess technique is then used, the result is that the nerve is situated directly on the anterior tibial osseous stump end and adheres to the scar with consecutive triggering of electrifying pain (Fig.2).

The persisting symptomatic neuroma is surgically treated just as with the freshly severed nerve during the primary amputation: A proximal neurotomy and embedding of the nerve is performed in a well-padded region. This region should/must be located outside of the end/edge of the prosthesis so that the nerve is not unnecessarily exposed to higher pressure and shear forces. During the revision surgery the surgeon can decide whether to perform the procedure through the old scar or to set a new incision proximal along the course of the respective nerve. After an transtibial amputation a symptomatic neuroma of the peroneus nerve (superficial and/or deeper branch) can be treated by a small incision of the skin in the dorsolateral region above the hollow of the knee. Here the common peroneus nerve is located by its guiding structure of the tendon of the femoral biceps muscle and a 2-3 cm-long segment of the nerve removed there. This type of surgery has the advantage that the surgical trauma is less, since

некроза могут образоваться вечные секвестры. Термический некроз возникает из-за неадекватного охлаждения сверла. Швы накладываются в относительно нейтральном положении бедра. Культи бедра разгибается и приводится. Полезно размещение подушки под ягодицами пациента в положении лежа на спине. При ушивании раны мы используем прочную нить. При прокалывании мышцы необходимо следить, чтобы захватывались не все мышцы во избежание некроза. Для фиксации мышц культи мы делаем четыре петли. Швы завязываются после того, как были сделаны все петли. Другая методика миодеза, рекомендованная Gottschalk и Jaegers (6) - это использование большой приводящей мышцы. При этой процедуре большой аддуктор оборачивается вокруг конца бедренной кости, а сухожилия мышцы закрепляются с помощью высверленных отверстий в бедре. Этот метод миодеза был разработан для первичной трансфеморальной ампутации.

Нервы

После ампутации на всех расчлененных нервах образуется неврома. Было разработано и рекомендовано множество хирургических методов и техник для профилактики этого осложнения. Ни один из этих методов не имеет преимуществ перед простой нейротомией, если хирург при

ее выполнении учитывает ряд важных факторов. Это достаточное укорочение нервов над костью и их размещение в хорошо заполненной тканями области. Вложение нерва выполняется чаще всего в толще мышц, где нерв защищен от давления и механического раздражения. Если нервы расположены подкожно и / или частично на конце кости, это вызывает сильную электризующую боль, а протезирование становится практически невозможным. Наиболее часто поражается суральный нерв. К сожалению, о нем часто забывают во время трансфеморальной ампутации. Если при этом используется техника Burgess, то нерв располагается непосредственно на передней поверхности конца культи бедренной кости и прилипает к рубцу, что становится причиной последующей электризующей боли (Рис. 2). Хроническая симптоматическая неврома лечится хирургически так же, как и свежеповрежденный нерв во время первичной ампутации: выполняется проксимальная нейротомия и встраивание нерва в хорошо заполненную область. Эта область должна располагаться за пределами конца / края гильзы протеза для того чтобы на нерв не воздействовали силы давление и смещения. Во время ревизионной операции хирург должен решить, выполнять ли процедуру через старый рубец или сделать новый разрез

no dissection must be made through scarred tissue and the incision can be significantly smaller. This means fewer complications with quicker wound healing and therefore faster renewed prosthetic care. The disadvantage of this surgical procedure is, however, that muscle groups are denervated which results in them becoming atrophic and without function. Further, additional prosthetic advancement in the area of neuroprosthetics and myoelectric prosthetics have been taken into consideration.

For the sake of completeness we would like to mention the TMR (Target Muscle Re-innervation) which is also successfully used to treat the symptoms of neuroma (7).

Bones

Bone edges, exostosis and heterotopic ossifications can occur after amputations. These consequences can be minimised by careful handling with the bone and periosteum during the amputation. During the osteotomy it should be observed that a load-bearing surface as large as possible must be formed and the edges carefully rounded. Further the periosteum should not be excessively stripped and periosteum scraps should not

be left unattended. Additional errors are to leave the fibula longer than the tibia and/or to incorrectly set the osteotomy plane of the fibula during transfemoral amputations (Fig.3). In the event of a short transtibial stump the proximal fibula should not be left since the missing interosseal membrane leads to hypermobility of the residual fibula. At first it can be attempted to fix the shaft and to give the hypermobile fibula sufficient space. If this does not lead to an improvement of the symptoms the residual fibula is completely resected.

A symptomatic tibiofibular instability can also exist in long transfemoral stumps. If shaft changes do not lead to freedom of symptoms the patients can be treated with a bone bridge between fibula and tibia. In English-speaking countries this procedure is called the "Ertl procedure", although the idea originates from the surgeon August Bier (1861-1949) and developed by Ertl and Dederich in WWII, and by Guedes Pinto in this century (8). A corticoperiosteal flap of the tibia is used for the bone bridge according to the Ertl procedure, whereas Guedes-Pinto uses a piece of the fibula. In the Ertl procedure an incision is made along the periosteum to the anterior tibia edge and

проксимально от расположения соответствующего нерва. После транстибиальной ампутации симптоматическая неврома малоберцового нерва (поверхностной и / или глубокой ветви) может быть излечена небольшим разрезом кожи в дорсолатеральной области над подколенной ямкой. В этой области общий малоберцовый нерв расположен около сухожилия двухглавой мышцы бедра, и именно здесь удаляется 2-3-миллиметровый сегмент нерва.

Преимуществом такого типа хирургии является уменьшение хирургической травмы, поскольку можно сделать меньший разрез. Это означает меньшее число осложнений с более быстрым заживлением ран и, следовательно, более быстрое протезирование. Недостатком этой хирургической процедуры является денервация группы мышц, что приводит к их атрофии и дисфункции. В дальнейшем для этих случаев могут быть рассмотрены последние разработки в области нейропротезирования и миоэлектрического протезирования.

Чтобы картина была полной, мы хотели бы упомянуть о методе TMR (Целенаправленной реиннервации мышц), которая также успешно используется для лечения симптомов нейромы (7).

Кости

После ампутации могут возникать выстояние конца костной культи,

экзостозы и гетеротопические оссификации. Эти последствия могут быть сведены к минимуму путем осторожного обращения с костью и надкостницей во время ампутации.

Во время остеотомии следует учитывать, что необходимо сформировать максимально несущую поверхность, а края опилено тщательно закруглить. Кроме того, не следует чрезмерно удалять надкостницу, и оставлять без внимания ее повреждения.

Другие ошибки включают оставление малоберцовой кости длиннее большеберцовой и / или неправильное определение плоскости остеотомии малоберцовой кости во время трансфemorальных ампутаций (Рис. 3).

В случае короткой транстибиальной культи проксимальная малоберцовая кость не должна оставаться длинной, так как отсутствие межкостной мембраны приводит к гипермобильности оставшегося участка кости.

Сначала можно попытаться фиксировать костный штифт, дать достаточное пространство для гипермобильной малоберцовой кости. Если это не приводит к уменьшению симптомов, то оставшаяся часть малоберцовой кости полностью удаляется.

Симптоматическая тибеофибулярная нестабильность может также возникать в длинных трансфemorальных культиях. Если изменения диафиза кости не при-



Fig. 4: The two upper x-rays show an exostosis of the femoral stump which caused pain. There is no adequate soft tissue coverage. The lower two x-rays demonstrate the status after revision surgery with resection of the exostosis and myoplasty. After revision the patient was capable of wearing his prosthesis again.

Рис. 4: Две верхних рентгенограммы показывают экзостоз на бедренной культе, который вызывает боль. Отсутствует адекватное укрытие мягкими тканями. Две нижних рентгенограммы демонстрируют статус после ревизионной операции с резекцией экзостоза и миопластикой. После хирургии пациент снова может использовать свой протез.

to the posterior medial edge. A chisel is used to remove the cortical bone chips and the flap is formed. The bone chips must remain connected with the periosteum. In the same manner a lateral flap 5-7cm in length is formed. Afterwards the tibia is osteotomised at the flap edge while protecting the lobe. The edges are rounded. The fibula is dissected at the same height at a slight angle. The corticoperiosteal flaps are joined together to form a tube and fixated at the fibula. The cortical splinters are lying on the inside. The Guedes-Pinto procedure anchors a piece of fibula in a pre-surgically formed notch into the tibia and fibula. It is important here that the musculature at the fibula segment remains intact to ensure circulation. The fibula segment can be fixated using screws, wires or absorbable transosseous sutures. In English-speaking countries a combination of both procedures is often applied.

Bone edges and exostosis of residual limbs which are not prosthetically optimal, can simply be resected and smoothed (Fig.4). Heterotopic ossifications pose a greater problem. They occur in around 23% of civilians after amputations irrespective of aetiology (9) and in ca. 63% of war-related amputa-

tions (10). Explosion injuries and the amputations directly in the area of the injury represented a risk factor for the occurrence of heterotopic ossifications in war-related amputations (10). Further, heterotopic ossifications are often associated with spinal cord and brain injuries. The revision surgeries are not only extensive; they are also associated with a high rate of complications. Examples of complications include bleeding and wound healing disorders. Fortunately most complications can be managed and the patients achieve for the most part freedom of pain and residual limbs that are prosthetically optimal. Patients who do not achieve residual limbs that are prosthetically optimal despite revision surgery, due to reossification, for example, can also have osseointegration performed (7).

Protruding bony stump ends can make prosthetic care more difficult in children. In the worst case there could be perforation of the skin. The cause for this appears to be on the one hand in the proximal maintained growth plate and on the other hand in the mechanical impact of the musculature on the bone form (11). There are diverse surgical techniques to prevent new formation of spurs on the bony stump. In part, these

lead to disappearance of symptoms, patients can be helped by means of a bony bridge between the metatarsal and the metatarsal bones. In English-speaking countries this procedure is called «Ertl - procedure», although the idea originates from the surgeon August Bier (1861-1949), who developed the method Ertl and Dederich during the Second World War and Guedes Pinto in this century (8).

During the Ertl - procedure for the formation of a bony bridge the corticoperiosteal flap of the metatarsal bone is used, while the Guedes-Pinto procedure uses a fragment of the metatarsal bone. In the Ertl - procedure the incision is made along the metatarsal bone to the anterior edge of the metatarsal bone and to the posterior medial edge. The cortical bone is removed with a chisel and the flap is formed. The bone chips must remain connected with the periosteum. In the same manner a lateral flap 5-7cm in length is formed. Afterwards the tibia is osteotomised at the flap edge while protecting the lobe. The edges are rounded. The fibula is dissected at the same height at a slight angle. The corticoperiosteal flaps are joined together to form a tube and fixated at the fibula. The cortical splinters are lying on the inside. The Guedes-Pinto procedure anchors a piece of fibula in a pre-surgically formed notch into the tibia and fibula. It is important here that the musculature at the fibula segment remains intact to ensure circulation. The fibula segment can be fixated using screws, wires or absorbable transosseous sutures. In English-speaking countries a combination of both procedures is often applied.

During the Guedes-Pinto procedure a piece of the metatarsal bone is fixed in the gaps, preoperatively formed surgically in the metatarsal and metatarsal bones. It is important that the muscles in the metatarsal segment remain unharmed for the preservation of blood circulation. The segment of the metatarsal bone is fixed with the help of screws, wires or absorbable transosseous sutures. In English-speaking countries the combination of both methods is often used.

The end of the bone and exostosis in the limbs, which are not suitable for prosthetic care, can be simply cut off and smoothed (Fig. 4). Heterotopic ossifications pose a greater problem. They occur in around 23% of civilians after amputations irrespective of aetiology (9) and in ca. 63% of war-related amputations (10). Explosion injuries and the amputations directly in the area of the injury represented a risk factor for the occurrence of heterotopic ossifications in war-related amputations (10). Further, heterotopic ossifications are often associated with spinal cord and brain injuries. The revision surgeries are not only extensive; they are also associated with a high rate of complications. Examples of complications include bleeding and wound healing disorders. Fortunately most complications can be managed and the patients achieve for the most part freedom of pain and residual limbs that are prosthetically optimal. Patients who do not achieve residual limbs that are prosthetically optimal despite revision surgery, due to reossification, for example, can also have osseointegration performed (7).

They occur in around 23% of civilians after amputations irrespective of aetiology (9) and in ca. 63% of war-related amputations (10). Explosion injuries and the amputations directly in the area of the injury represented a risk factor for the occurrence of heterotopic ossifications in war-related amputations (10). Further, heterotopic ossifications are often associated with spinal cord and brain injuries. The revision surgeries are not only extensive; they are also associated with a high rate of complications. Examples of complications include bleeding and wound healing disorders. Fortunately most complications can be managed and the patients achieve for the most part freedom of pain and residual limbs that are prosthetically optimal. Patients who do not achieve residual limbs that are prosthetically optimal despite revision surgery, due to reossification, for example, can also have osseointegration performed (7).

have not been scientifically examined, however. For this reason we currently do not wish to make any recommendation with regard to surgical therapy.

Conclusion

In order to avoid unnecessary revision surgery, first and foremost the primary amputation should be carefully conducted. If complications should occur they can most often be successfully treated with modifications of the prosthetic shaft and/or other conservative forms of therapy and do not require surgical revision. However, patients with persisting pain should consider revision surgery in order to gain freedom of pain, improved functionality, prosthetic acceptance and last but not least improved quality of life. These surgeries should be carefully planned and performed in specialised facilities.

Literature

1. M. Schäfer, R. Baumgartner: "Prinzipien der Prothesentechnik" aus "Amputation und Prothesenversorgung" [Principles of prosthetic technology] from "Amputation and Prosthetic care" B. Greitemann, L. Brückner, M. Schäfer, R. Baumgartner; 4 Edition, Thieme. P. 159
2. Meulenbelt HE, Geertzen JH, Jonkman MF, Dijkstra PU: Determinants of skin problems of the stump in lower-limb amputees. Arch Phys Med Rehabil. 2009 Jan;90(1):74-81.
3. Polfer EM, Tittle SM, Forsberg JA, Potter BK: Skin grafts for residual limb coverage and preservation of amputation length. Plast Reconstr Surg 2015; 136(3):603-609.
4. Dederich R: Technique of myoplastic amputations. Ann R Coll Surg Engl 1967; 40(4): 222-226.
5. Murdoch G: Myoplastic Techniques. Bulletin of Prosthetics Research 1968: 4-13
6. Gottschalk F, Jaegers SMHM: Transfemoral Amputation. In: Murdoch G, Wilson AB. Amputation: Surgical Practice and Patient Management. New York: Butterworth Heinemann; 1996.
7. Samlinger S, Mayer JA, Sturma KD, Bergmeister KD, Riedl O, Aszmann OC: Plastisch-chirurgische Verfahren zur Verbesserung der Stumpfqualität. [Plastic surgery procedures for improvement of stump quality] Orthopädie Technik 07/16: 40-44.
8. R. Baumgartner, B. Greitemann: "Bone bridge between tibia and fibula" from "Amputation und Prothesenversorgung" ["Amputation and Prosthetic care"] B. Greitemann, L. Brückner, M. Schäfer, R. Baumgartner; 4 Edition, Thieme. 315-317
9. Matsumoto ME, Khan M, Jayabalan P, Ziebarth J, Munin MC: Heterotopic ossification in civilians with lower limb amputations. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95(9):1710-1713.
10. Potter BK, Burns TC, Lacap AP, Granville RR, Gajewski DA: Heterotopic ossification following traumatic and combat-related amputations: Prevalence, risk factors and preliminary results of excision. J Bone Joint Surg Am 2007;89(3):476-486
11. R. Baumgartner, L. Brückner: "Stump cap plasty according to Ernst Marquardt" from "Amputation und Prothesenversorgung" ["Amputation and Prosthetic care"] B. Greitemann, L. Brückner, M. Schäfer, R. Baumgartner; 4 Edition, Thieme. 315-317

нений включают кровотечение и нарушения заживления ран. К счастью, большинство осложнений можно контролировать, пациенты большую часть времени не испытывают боль, а состояние культи является оптимальным для протезирования.

У пациентов, у которых, несмотря на ревизионную хирургию, культи остаются непригодными для протезирования, например, вследствие реоссификации, также может выполняться остеointеграция (7).

Выступающие костные концы в культе могут затруднить протезирование у детей. В худшем случае может быть перфорация кожи. Причиной этого, по-видимому, является, с одной стороны, сохраняющаяся проксимальная пластинка роста, а с другой стороны - механическое воздействие мускулатуры на формирование костей (11).

Существуют различные хирургические методы для профилактики шпоры на костной культе. Однако не все они были исследованы.

По этой причине мы в настоящее время не хотим давать какие-либо рекомендации относительно хирургического лечения.

Заключение

Чтобы избежать ревизионной операции, прежде всего, следует тщательно выполнять первичную ампутацию. Если возникают осложнения, чаще всего они успешно излечиваются с помощью модификаций протеза и / или других методов консервативной терапии и не требуют хирургического вмешательства. Тем не менее, у пациентов с сохраняющейся болью необходимо рассмотреть один из вариантов ревизионной хирургии с целью купирования болевого синдрома, улучшения функциональных возможностей, увеличения пригодности к протезированию и в конечном итоге, улучшение качества жизни. Эти операции следует тщательно планировать и выполнять в специализированных учреждениях.

Dr. Tymoteusz Budny (MD)
Prof. Dr. Jendrik Harges (MD)
Dr. Vincent Hofbauer (MD)
Sebastian Pfister (MD)*
Univ.-Prof. Dr. Georg Gosheger (MD)

*Orthopedic workshop,
University Hospital Muenster

Clinic for General Orthopedics and
Tumor Orthopedics
University Hospital Muenster
Albert-Schweitzer-Campus 1,
Building A1
48149 Muenster, Germany
Phone: ++49 - (0) 251 - 83 56764
Fax: ++49 - (0) 251 - 83 52338
budny@med.uni-muenster.de

Advanced Multidisciplinary Therapy for Primary Mammary Carcinoma Optimises Chances of Recovery

Современная мультидисциплинарная терапия первичной карциномы молочной железы улучшает шансы на выздоровление

Keywords: Mammary carcinoma, radiation therapy for breast cancer, chemotherapy for breast cancer, plastic surgery, sentinel lymphadenectomy, breast surgery, breast reconstruction, systemic therapy

Introduction

Mammary carcinoma is the most common malignant tumour in women, accounting for more than 1.5 million new diagnoses per year worldwide. The lifetime risk is estimated at 12.9%, i.e. about one in eight women is diagnosed with breast cancer in the course of their lives [1].

The treatment of primary mammary carcinoma has become an interdisciplinary task comprising surgery, radiation therapy and/or chemotherapy, targeted antibody therapy and plastic surgery. Treatment at a certified breast center guarantees best possible interdisciplinary therapy according to the latest guidelines.

In addition to oncological safety and cure, aesthetics and the restoration of the female body image are important aspects

in the treatment of affected patients. Barely 100 years ago, a breast cancer diagnosis entailed the removal of the female breast as part of a mutilating surgery, because breast cancer was assumed to be a local disease. Over the past decades, however, not only the understanding of the disease and tumour biology but also the surgical treatment of mammary carcinoma has improved significantly, making it possible to conserve the breast in many cases (in more than 75% of all cases of mammary carcinoma). But even if the entire breast or the entire breast tissue needs to be removed, experienced centres now offer patients various reconstruction options tailored to their specific needs [2].

Breast cancer is a systemic disease that may primarily or secondarily affect the bones, liver, lungs and other organs. The use of systemic drugs (chemotherapy, antibody therapy or anti-hormone therapy) at specific target locations significantly increases not only the chances of survival but also the chances of recovery [3]. Drug therapy, in

Ключевые слова: Рак молочной железы, радиотерапия рака молочной железы, химиотерапия рака молочной железы, пластическая хирургия, удаление сторожевого лимфатического узла, хирургия молочной железы, реконструкция груди, системная терапия

Введение

Карцинома молочной железы является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин, на которую приходится более 1,5 миллионов новых диагнозов в год во всем мире. Риск возникновения этого новообразования оценивается в 12,9%, то есть примерно у одной из восьми женщин в течение их жизни может быть диагностирован рак молочной железы (1). Лечение первичной карциномы молочной железы стало междисциплинарной задачей, которая включает хирургию, радиотерапию и / или химиотерапию, таргетную терапию антителами и пластическую хирургию. Лечение в сертифицированном центре молочной железы гарантирует наилучшую междисциплинарную терапию в соответствии с последними рекомендациями. В дополнение к онкологической

безопасности и лечению, эстетика и восстановление женского тела и имиджа являются важными аспектами терапии. Еще 100 лет назад такой диагноз, как карцинома молочной железы, приводил к удалению женской груди в результате калечащей хирургии, потому что этот рак считался местным заболеванием. Однако за последние десятилетия значительно улучшилось не только понимание патофизиологии и биологии опухоли, но и хирургическое лечение этой карциномы, что позволило во многих случаях сохранять грудь (более чем в 75% случаев рака молочной железы). Но даже если необходимо удалить всю грудь или всю грудную ткань, специализированные центры теперь предлагают пациентам различные варианты реконструкции, адаптированные к их конкретным потребностям (2). Рак молочной железы - системное заболевание, которое может первично или вторично поражать кости, печень, легкие и другие органы. Целенаправленное использование системных лекарств (химиотерапия, терапия антителами или антигормональная терапия) увеличивает не только шансы на выживание, но и шансы

Fig. 1: Preoperative wire marking of a mammary carcinoma



Рис. 1: Предоперационная маркировка карциномы молочной железы

particular, is subject to constant change and is being investigated in numerous research projects at our centre.

The therapeutic approaches summarised in this article are the result of international studies. They are developed in line with the St. Gallen International Breast Cancer Conference and the guidelines of the Breast Committee of the AGO (Gynaecological Oncology Working Group) [4].

Histology and Stage Classification

Most mammary carcinomas develop in the upper outer quadrant of the breast, with the most common form being invasive carcinoma (no special type, NST), followed by invasive-lobular, medullary, tubular, mucinous and papillary carcinomas [5]. A punch biopsy specimen can already provide insights into the specific tumour biology. The hormone receptor status (HR),

the grading (G1-G3), the HER2 status (an epidermal growth factor), the Ki 67 (surface protein of cell membranes) and uPA/PAI-1 (proteases) are examined. In addition, advanced gene expression assays allow a better assessment of the aggressiveness of HR-positive, HER2-negative tumours. All these factors help determine the best possible therapy for the patient, since certain mammary carcinomas should initially be treated by means of chemotherapy (e.g. triple-negative or HER2-positive mammary carcinoma). The TNM system (T=tumour, N=node, M=metastasis) is used for stage classification. This formula and the description of tumour biology make it possible to compare and evaluate the findings on a national scale, since these parameters describe extent of the disease. This comparability also helps the breast centre continue a treatment started at an external facility or abroad.

на выздоровление (3). Медикаментозная терапия особенно подвержена постоянным изменениям и изучается в многочисленных исследовательских проектах в нашем центре.

Терапевтические подходы, описанные в этой статье, являются результатом международных исследований. Они разработаны в соответствии с материалами Международной конференции по раку молочной железы в Санкт-Галлене и рекомендациями Маммологического комитета Рабочей группы по гинекологической онкологии (AGO)(4).

Гистология и определение стадии

Большинство карцином молочной железы развиваются в верхнем внешнем квадранте груди, причем наиболее распространенной формой является инвазивная карцинома без признаков специфичности, (NST), за которой следуют инвазивные дольковые карциномы -медуллярные, трубчатые, муцинозные и папиллярные (5).

Образец опухоли, полученный при пункционной биопсии, может дать представление о биологии опухоли. Определяется статус рецепторов гормонов (HR) и эпидермального фактора роста (HER2), степень злокачественности (G1-G3), Ki-67 (поверхностный белок клеточных мембран) и uPA / PAI-1 (протеаза). Кроме того, анализ экспрессии генов позволяет лучше оценить агрессивность HR-позитивных и HER2-негативных опухолей.

Все эти факторы помогают определить наилучшую возможную терапию для пациента, поскольку некоторые карциномы молочной железы вначале необходимо лечить с помощью химиотерапии (например, трижды негативный или HER2-позитивный рак). Для определения стадии используется система TNM (Т = опухоль, N = узел, M = метастаз). Эта классификация и описание биологии опухоли позволяют сравнивать и оценивать данные в национальном масштабе, поскольку эти параметры описывают распространенность заболевания. Такая

Fig. 2: Patient after bilateral mastectomy and bilateral breast reconstruction using double DIEP flap. Advanced 3D techniques allow detailed visualisation and planning of the shape, volume and symmetry of the reconstructed breast.

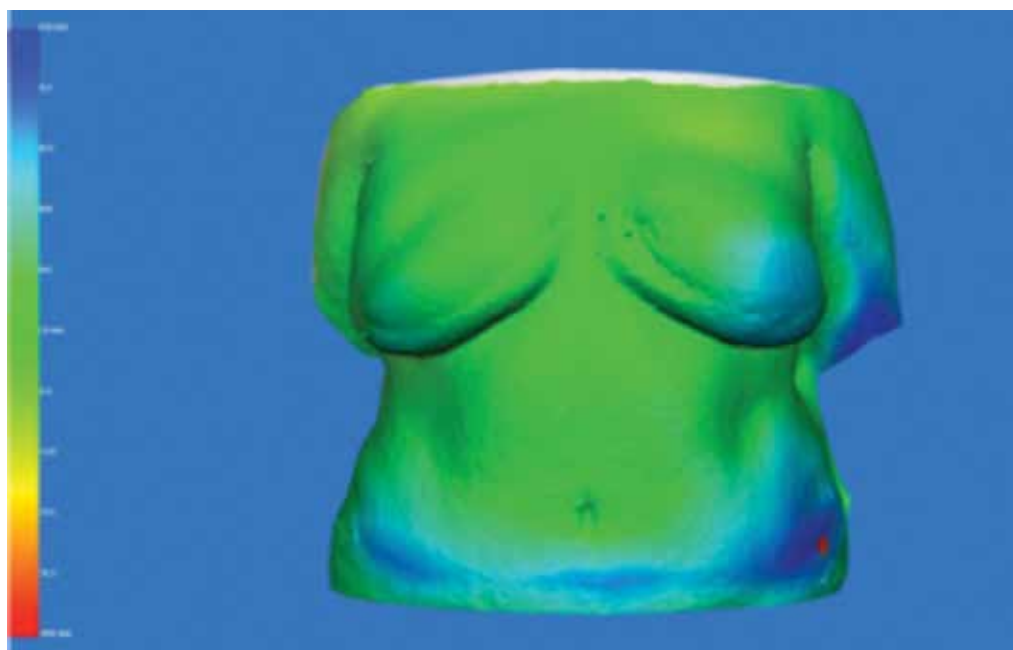


Рис. 2: Пациентка после двусторонней мастэктомии и двусторонней реконструкции груди с использованием двойного DIEP-лоскута. Усовершенствованные 3D-технологии позволяют детально планировать и визуализировать форму, объем и симметрию восстановленной груди.

Surgical Therapy

Today's constantly improving imaging and screening techniques such as mammography and sonography allow for detecting carcinomas of just a few millimetres in size at an early stage.

This improves not only the patient's prognosis but also the operability, as the breast can be conserved during the procedure. In cases where the lesion suspected to be malignant is not palpable, it can be marked with a wire before the surgery under local anaesthesia (Fig. 1).

In breast-conserving therapy (BCT), the tumour is completely removed locally. Depending on the size of the breast and the tumour location, the defect may need to be covered using intramammary tissue advancement techniques (intramammary transposition/rotation flaps or tumour-adapted reduction mammoplasty) to avoid sagging of the skin or differences in breast volume.

Mastectomy (modified radical mastectomy, MRM) involves removal of the entire breast tissue. Reasons for selecting this type of procedure include multicentric growth, unfavourable breast-tumour ratio, inflammatory mammary carcinoma or the patient's wishes.

Another surgical option is skin-sparing mastectomy, in which the entire breast tissue is removed while preserving the skin. The skin is then refilled with either silicone implants or autologous tissue (e.g. latissimus dorsi flaps, TRAM, DIEP, TMG or SGAP flaps), making it possible to restore the aesthetic appearance of the breast and thus the female body shape. This is also of great significance for coping with the disease and should be available to all patients.

All above-mentioned surgical procedures may involve removal of the sentinel node in the axilla, which is marked with technetium before the surgery.

сопоставимость также помогает маммологическому центру продолжить лечение, начатое на в другом учреждении или за рубежом.

Хирургическое лечение

Усовершенствование методов визуализации и скрининга, таких как маммография и сонография, позволяет выявить карциномы на ранней стадии, размером всего в несколько миллиметров. Это улучшает не только прогноз заболевания, но и операбельность опухоли, поэтому во время хирургической процедуры грудь может быть сохранена. В случаях, когда образование, предположительно злокачественное, не пальпируется, можно перед операцией выполнить его маркировку проволокой под местной анестезией (Рис.1).

При терапии с сохранением груди (ТСГ) выполняется резекция ткани в пределах опухоли. В зависимости от размера груди и места расположения новообразования, иногда необходимо закрыть дефект в груди с помощью методик с использованием внутримам-

марной ткани (внутримаммарных транспозиционных /ротационных лоскутов или адаптированной к онкологии маммопластики), чтобы избежать провисания кожи или разницы в объеме молочных желез.

Мастэктомия (модифицированная радикальная мастэктомия, МРМ) включает удаление всех тканей груди. Показания к этой процедуре включают мультицентричный рост опухоли, неблагоприятное соотношение размеров опухоли и молочной железы, воспалительную карциному молочной железы или желание пациента.

Другим хирургическим вариантом является мастэктомия с сохранением кожи, при которой удаляется все грудная ткань за исключением кожного покрова. Затем кожа наполняется силиконовыми имплантатами или аутологичной тканью, например, лоскутом широчайшей мышцы спины, TRAM -, DIEP-, TMG- или SGAP-лоскутами, что позволяет восстановить эстетический вид груди и, таким образом, форму женского тела. Это также имеет большое значение для борьбы с

The sentinel node is the first lymph node that a tumour drains into. This relatively small additional procedure helps verify the cancer stage as well as the further therapy and prognosis. Should further lymph nodes need to be removed, what is referred to as axillary dissection is performed.

In this case, a gentle surgical procedure is also of particular importance. If tumour-infiltrated lymph nodes are detected in the axilla already before the surgery or chemotherapy, axillary dissection is performed directly [4].

Reconstructive Breast Surgery

If a breast-conserving therapy is not possible, the patient has to be educated about the option of breast reconstruction using either implants or free tissue transfer. Among these free, microsurgical flap reconstruction techniques, the deep inferior epigastric perforator flap (DIEP flap) has established itself in clinical routine over other techniques such as TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous flap), TMG (transverse myocutaneous gracilis flap) and SGAP (superior gluteal artery perforator flap) [6]. However, these continue to be used in cases where DIEP flap reconstruction is not possible. At the time the breast reconstruction procedure is performed, almost all patients have sufficient lower abdominal tissue to permit flap reconstruction of one or both breasts with a sufficient volume [7]. The donor site on the lower abdomen can be closed by mobilising the abdominal

wall similarly to a cosmetic abdominoplasty, which provides a desirable additional benefit in many cases. Using a microscope, the vessels of the DIEP flap are connected to the internal thoracic artery and its accompanying vein at the level of the third rib.

Depending on the extent of the resection required from an oncological perspective, the breast reconstruction can be followed by reconstruction of the mamilla (using local flap reconstruction) and the areola (using medical pigmentation, tattoo). Following breast reconstruction, autologous fat transplantation is being increasingly used to correct any irregular contours.

Nowadays, advanced 3D photogrammetric techniques are employed before, during and after the surgery for planning the breast reconstruction procedure in terms of breast volume and breast symmetry (Fig. 2).

Depending on the specific situation and the patient's wishes, the breast reconstruction procedure using autologous tissue can be performed either during or after the tumour surgery. In patients who have their breast tissue removed as a preventive measure due to genetic/family predisposition, breast reconstruction can be performed using either silicone implants or autologous tissue.

A conscientiously managed breast reconstruction consultation of a certified breast centre is designed to offer patients comprehensive interdisciplinary consultation with gynaecological

boleznyu i должно быть доступно всем пациентам.

Все вышеупомянутые хирургические процедуры могут включать удаление сторожевого узла в подмышечной области, который перед хирургическим вмешательством помечают техницием. Сторожевой узел - это первый лимфатический узел, через который осуществляется отток лимфы из опухоли. Эта относительно небольшая дополнительная процедура помогает установить стадию рака, а также обуславливает дальнейшую терапию и прогноз. Если необходимо удалить следующие лимфатические узлы, то выполняется подмышечная диссекция. В этом случае особенно требуется щадящая хирургическая процедура. Если опухолевая инфильтрация подмышечных лимфоузлов выявлена до операции или химиотерапии, то сразу выполняется подмышечная диссекция (4).

Реконструктивная хирургия груди

Если терапия с сохранением груди невозможна, пациент должен быть информирован о возможности реконструкции груди с использованием имплантатов или метода перемещения собственных тканей. Среди этих микрохирургических методов реконструкция свободным лоскутом - кожно-жировым лоскутным перфорантным трансплантатом, получающим кровоснабжение из глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP - лоскутом) зарекомендовала себя в клинической практике как наилучшая методика по сравнению с TRAM (кожно-мышечным поперечным лоскутом прямой мышцы живота), TMG (кожно-мышечным поперечным лоскутом тонкой мышцы бедра) и SGAP (кожно-жировым перфо-

рантным лоскутом с кровоснабжением из верхней ягодичной артерии)(6). Однако они по-прежнему используются в случаях, когда реконструкция с помощью DIEP-лоскута невозможна. Когда проводится процедура восстановления груди, почти у всех пациентов имеется достаточно ткани в нижней части живота, чтобы провести реконструкцию одной или обеих молочных желез с достаточным объемом (7). Место забора лоскута в нижней части живота должно быть закрыто путем мобилизации брюшной стенки аналогично эстетической абдоминопластике, что во многих случаях дает пациенту дополнительное преимущество. Используя микроскоп, сосуды DIEP-лоскута соединяются с внутренней грудной артерией и сопутствующей ей веной на уровне третьего ребра. В зависимости от объема резекции, необходимой с онкологической точки зрения, после реконструкции молочной железы может быть проведена реконструкция соска (с использованием местной реконструкции лоскутом) и ареолы (с помощью медицинской пигментации или татуажа). Также аутологичная трансплантация жира все чаще используется для коррекции любых контуров лица и тела. В настоящее время используются усовершенствованные 3D-фотограмметрические методы до, во время и после операции по восстановлению груди с целью планирования и последующего контроля объема и симметрии груди (Рис.2). В зависимости от конкретной ситуации и пожеланий пациента, процедура восстановления груди с использованием аутологичной ткани может быть выполнена

cologists and plastic surgeons. Irrespective of the selected surgical procedure, oncological safety, i.e. combating cancer, must be the top priority. While deciding on the type and technique of breast reconstruction, the patient's wishes should be accommodated as far as possible while selecting the procedure that best suits her specific needs.

Advanced Radiation Therapy for Breast Cancer

Radiation therapy is an essential component of all multimodal breast cancer treatment concepts. Postoperative radiation therapy is usually started after complete wound healing, but no later than six to eight weeks following the surgery [8, 9] or completion of adjuvant chemotherapy in cases where this is indicated. Our goal is to extend the treatment and tailor the employed radiotherapy technique to the respective patient's needs, thereby achieving maximum tumour control while optimising tolerability. Since breast-conserving therapies (BCT) were introduced in the 1970s, postoperative irradiation of the breast has been an integral part of the therapy [10]. Postoperative whole-breast irradiation (WBI) reduces the incidence of local recurrence of primary tumours by up to 20%, depending on the risk profile [11]. The EBCTGC meta-analysis also shows a 15% reduction in the recurrence rate (both local and distant) through radiation therapy after 10 years and a reduction in the breast cancer mortality rate after 15 years [11]. In certain risk situations, radiation therapy is also recom-

mended after mastectomy. Postmastectomy radiation therapy (PMRT) of the thoracic wall significantly reduces the locoregional recurrence rate and improves both the disease-free and the breast cancer-specific survival of patients [12]. Based on the available literature data, PMRT is recommended for extensive tumours, if > 3 lymph nodes are infiltrated or if 1-3 lymph nodes are infiltrated and additional risk factors are present (multifocal tumours, multicentric tumours, G3 and L1 tumours, close resection margin).

The extension of the target volume to include the supra- and infraclavicular lymph drainage areas following both BCT and mastectomy in high-risk patients with axillary metastases has established itself in the guidelines. Recent studies [13-15] and a meta-analysis [16] have shown a small but significant benefit regarding overall survival.

Partial breast irradiation (APBI) and local dose increase to the tumour bed (boost)

A group of patients in whom radiation therapy following a breast-conserving therapy is not beneficial cannot be reliably identified in any study.

In young patients, two large-scale randomised studies have demonstrated a positive effect of a local dose increase (boost) to the tumour bed on local tumour control.

In the past, a boost dose was always applied following WBI. Nowadays, it can also be per-

либо во время, либо после операции на опухоли. У пациентов, у которых их молочная ткань удалена как профилактическая мера из-за генетической / семейной предрасположенности, реконструкция груди может быть выполнена с использованием либо силиконовых имплантатов, либо аутологичной ткани. Хорошо организованная консультация с гинекологами и пластическими хирургами в сертифицированном маммологическом центре должна обеспечить пациентам всестороннюю междисциплинарную экспертизу. Независимо от выбранной хирургической процедуры, онкологическая безопасность, то есть борьба с раком, должна быть главным приоритетом. В соответствии с типом и методикой реконструкции молочной железы пожелания пациента должны быть максимально учтены при выборе процедуры, которая наилучшим образом соответствует его конкретным потребностям.

Усовершенствованная радиотерапия при раке молочной железы

Радиотерапия является важным компонентом всех концепций мультимодальной терапии рака молочной железы. Послеоперационная лучевая терапия обычно начинается после полного заживления ран, но не позднее шести-восьми недель после операции или завершения адъювантной химиотерапии в тех случаях, когда показан этот вид лечения. Наша цель – усилить лечение и адаптировать применяемую технику радиотерапии к потребностям соответствующего пациента, и тем самым обеспечить максимальный контроль опухоли, одновременно оптимизируя переносимость лечения.

Поскольку в 70-х годах были разработаны методы терапии с сохранением груди (ТСГ), послеоперационное облучение стало неотъемлемой частью терапии (10). Послеоперационное полное облучение груди (ПОГ) снижает частоту локального рецидива первичных опухолей до 20%, в зависимости от профиля риска (11). Мета-анализ EBCTGC также показывает 15% - ное снижение частоты рецидивов, как локальных, так и отдаленных, через 10 лет после лучевой терапии и снижение смертности от рака молочной железы через 15 лет (11). При высоком риске рецидива радиотерапия также рекомендуется после мастэктомии. Постмастэктомическая радиотерапия (ПМРТ) грудной стенки значительно снижает частоту локального рецидива и улучшает как безрецидивную выживаемость, так и выживаемость пациентов с раком молочной железы (12). Согласно последним литературным данным, ПМРТ рекомендуется для распространенных опухолей при поражении более 3 лимфатических узлов или, если выявлена опухолевая инфильтрация 1-3 лимфатических узлов и дополнительные факторы риска (мультифокальная опухоль, многоцентрическая опухоль, G3 и L1 - опухоли, близкое расположение края резекции). Расширение объема терапии с включением над- и подключичных зон лимфатического оттока, как после ТСГ, так и после мастэктомии у пациентов с высоким риском подмышечных метастазов рекомендуется во всех последних руководствах. Недавние исследования (13-15) и мета-анализ (16) показали у небольшой части пациентов значительное преимущество относительно общей выживаемости.

Fig. 3: Intraoperative radiation therapy (IORT)

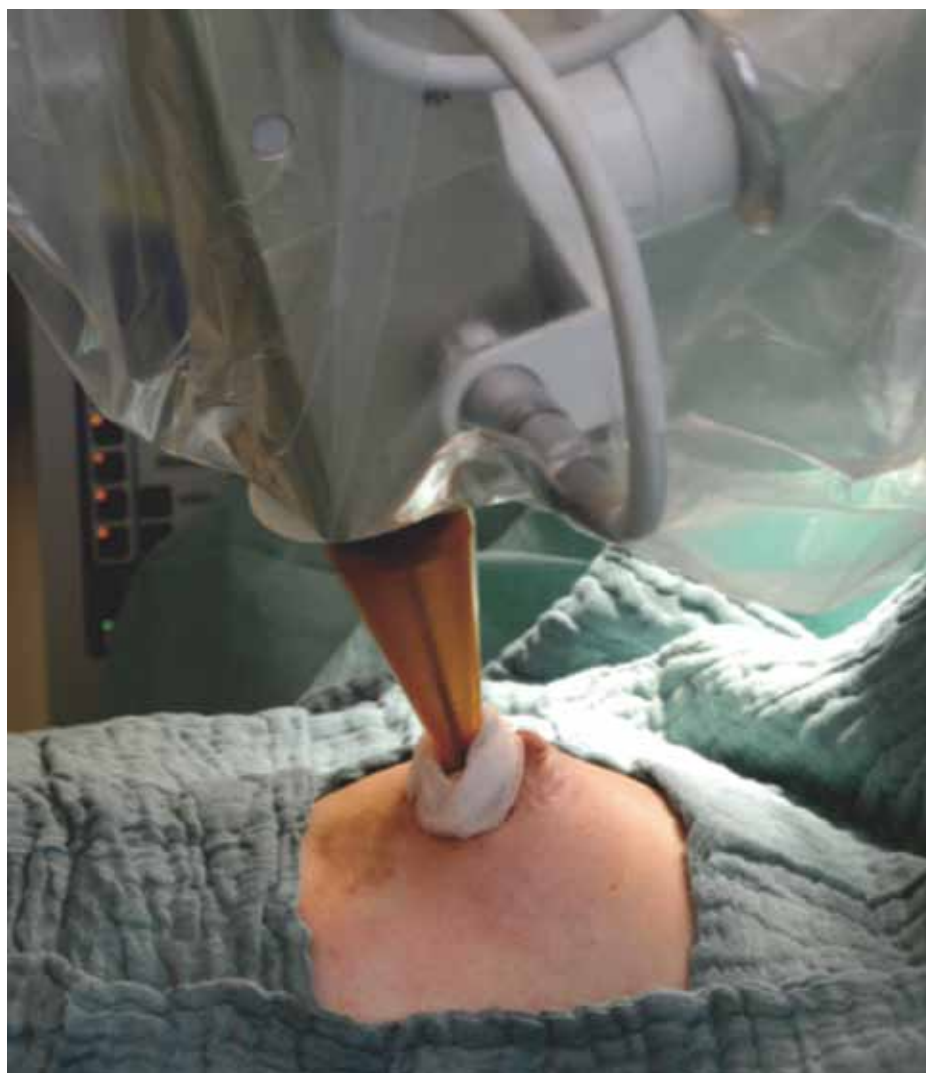


Рис. 3: Интраоперационная лучевая терапия (IORT)

formed during WBI or during the surgery, i.e. directly after tumour resection (e.g. using the INTRABEAM® system) [22]. Intraoperative radiation therapy (IORT, Fig. 3) permits very precise, high-dose irradiation with a direct view of the high-risk area and is therefore employed at our centre whenever possible. In selected elderly patients, this one-time, targeted radiotherapy technique can be employed as an effective form of monotherapy [23].

Hypofractionation

Conventional radiation therapy of the breast using opposite tangential fields has become

increasingly differentiated over the last few years. Whereas a single dose of 1.8 Gy – 2.0 Gy to 50.4 Gy – 50.0 Gy (Gy=gray) had been considered the gold standard fractionation scheme in radiation therapy of the breast for years, the studies on hypofractionation conducted mainly in England and Canada suggest a shorter therapy period [24, 25]. In hypofractionation, the biologically effective dose is applied over a shorter period but in higher single doses and in a reduced overall dose. Hypofractionation allows for shortening the treatment period to about three weeks. Where additional irradiation

Частичное облучение молочной железы (ЧОМЖ) и увеличение очаговой дозы на ложе опухоли (буст)

Группа пациентов, у которых радиотерапия после ТСГ не дает преимуществ, не может быть надежно идентифицирована в любом исследовании. Два крупномасштабных рандомизированных исследования продемонстрировали у молодых пациентов положительный эффект увеличения очаговой дозы (буста) на ложе опухоли. Раньше после ПОМЖ применялась дополнительная прицельная облучение этой области. В настоящее время буст также может быть выполнен во время ПОМЖ или во время опе-

рации, то есть непосредственно после резекции опухоли, например, с использованием системы INTRABEAM® (22).

Интраоперационная лучевая терапия (IORT, Рис.3) позволяет выполнить очень точное облучение высокой дозой при прямом просмотре зоны повышенного риска и поэтому, по возможности, используется в нашем центре. У отдельных пожилых пациентов эту разовую прицельную радиотерапию можно использовать как эффективную форму монотерапии (23).

Гипофракционирование

В течение последних нескольких лет дистанционная радиотерапия



Fig. 4: The location and extent of the tumour is explained to the patient on the basis of mammography and sonography images

Рис. 4: Пациента информируют о расположении и размере опухоли с помощью результатов маммографии и сонографии

Fig. 5: The patients' cases are discussed at the weekly interdisciplinary tumour conference

Рис. 5: Клинические случаи обсуждаются на еженедельной онкологической междисциплинарной конференции

of the surgical area (boost) is necessary, it can be performed directly thereafter.

IMRT/ VMAT

In the case of unfavourable anatomical conditions (e.g. funnel chest) or complex target areas (e.g. irradiation of parasternal lymph drainage areas), the use of state-of-the-art intensity-modulated radiation therapy (IMRT) or rotational radiation therapy with continuous intensity modulation (VMAT) permits better coverage of the target volume without significantly increasing the side effects in the neighbouring organs (heart, lungs) [26, 28].

DIBH (deep inspiration breath-hold)

We place a special focus on protecting the heart, in particular in left-sided breast cancer, in young patients and following cardiotoxic systemic therapy. A radiotherapy technique with the patient holding their breath in deep inspiration (deep inspiration breath-hold, DIBH) can significantly reduce the dose

to the heart [28]. The patient's respiration is controlled and monitored by using cutting-edge imaging algorithms, in particular full surface scanning techniques and optical visualisation of the patient's respiration phase.

Neoadjuvant and Adjuvant Therapy

Target group of neoadjuvant therapy

Neoadjuvant therapy should always be considered if chemotherapy is indicated based on the tumour biology, the clinical situation and the risk profile after diagnosis of a primary mammary carcinoma without distant metastases [29].

Neoadjuvant therapy employs various substance classes: chemotherapy drugs as well as antibodies (HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab) and – in individual cases – antihormone drugs. Tumours that best respond to neoadjuvant chemotherapy include HER2-positive tumours,

груды с использованием противоположных тангенциальных полей становится все более дифференцированной. В то время как однократная доза от 1,8 Гр -2,0 Гр при общей дозе 50, 0 Гр-50,4 Гр считалась золотым стандартом фракционирования при радиотерапии груди в течение многих лет, исследования по гипофракционированию, проводимые, в основном, в Англии и Канаде, предлагают более короткий период терапии (24,25).

При гипофракционировании биологически эффективная доза применяется в течение более короткого периода времени, но в более высоких однократных дозах и в уменьшенной общей дозе. Гипофракционирование позволяет сократить период лечения до трех недель. Если требуется дополнительное прицельное облучение хирургической зоны (буст), то его можно выполнить непосредственно после основного курса.

IMRT / VMAT

В случае неблагоприятных анатомических особенностей, например, воронкообразной грудной клетки,

или сложных для облучения зон например, парастеральных областей с лимфооттоком, использование современной модулированной по интенсивности радиотерапии (IMRT) или модулированной по объему ротационной радиотерапии (VMAT) позволяет лучше охватить облучаемую область без значительного увеличения побочных эффектов в соседних органах (сердце, легких) (26,28).

DIBH (радиотерапия с задержкой дыхания при глубоком вдохе)

Мы уделяем особое внимание защите сердца, в частности, при левостороннем раке молочной железы, у молодых пациентов и после кардиотоксической системной терапии. Радиотерапия у пациентов, задержавших дыхание при глубоком вдохе (DIBH) может значительно уменьшить облучение сердца (28). Дыхание пациента контролируется и отслеживается с использованием самых современных визуализационных алгоритмов, в частности, посредством полного поверхностного сканирования и оптической

triple-negative tumours and hormone receptor-negative tumours [4].

This way, unresected tumours can be monitored as regards therapy response. In the ideal case, pathological complete remission (pCR) can be achieved. This means that the tumour can no longer be detected in the surgical specimen after completion of the neoadjuvant therapy. Once this is achieved, the patients are assumed to have an excellent prognosis [29]. Neoadjuvant combination therapy with trastuzumab and pertuzumab shows a higher rate of pathological complete remission than monotherapy with trastuzumab [30]. If the tumour is nevertheless observed to grow during the therapy, the surgery has to be performed earlier than planned.

Irrespective of the tumour biology, primary systemic therapy can be particularly beneficial in patients with unresectable primary tumours and inflammatory mammary carcinomas. If they respond well to the therapy, these tumours can become resectable [4]. In addition, a neoadjuvant therapy can have an influence on the type of surgery. In the event of a good therapy response, patients with an extensive resectable tumour, who would otherwise have needed a mastectomy, can undergo a breast-conserving surgery [4].

Monitoring of therapy response

Clip marking of the tumour should be done in each case, since today's neoadjuvant therapies are so effective that

the tumour can otherwise often no longer be detected during the subsequent surgery. This additionally makes it possible to locate the tumour area in examinations during the therapy and to monitor the tumour size over the course of time. In the postoperative histological examination of the resected tumour area, clip marking serves to detect and assess the residual tumour tissue [4, 31].

Choice of therapy

Recommended chemotherapy regimens are based on the adjuvant standards with a duration of at least 18 (-24) weeks [4]. However, the choice of therapy should be based primarily on the tumour biology. Tumours of the HER2 subtype and triple-negative (hormone receptor-negative and HER2-negative) carcinomas are particularly well suited for primary systemic therapy. Triple-negative tumours are treated using a combination of anthracyclines and paclitaxel; a platinum-based drug is recommended in addition to taxane irrespective of a BRCA mutation (breast cancer gene) [4].

A completed neoadjuvant therapy is usually followed by a surgery. If a HER2-positive tumour is present, the anti-HER2 therapy with trastuzumab as a monotherapy is continued for a total period of one year after completion of chemotherapy.

Adjuvant therapy

Adjuvant therapy employs the same substance classes as neoadjuvant therapy. The first-line treatment for hormone-sensitive and HER2-

визуализации дыхательной фазы пациента.

Неоадьювантная и адьювантная терапия Целевая группа для неоадьювантной терапии

Неоадьювантную терапию следует рассматривать, если химиотерапия назначена с учетом биологии опухоли, клинической картины и профиля риска после диагностики первичной карциномы молочной железы без отдаленных метастазов (29). Неоадьювантная терапия включает в себя различные классы лекарственных препаратов: химиотерапевтические препараты, антитела (блокаторы HER2 с трастузумабом и пертузумабом) и, в отдельных случаях, антигормональные препараты. Опухоли, которые лучше всего реагируют на неоадьювантную химиотерапию, включают HER2-позитивные опухоли, трижды негативные опухоли и гормон-негативные опухоли (4). Таким образом, нерезецированные опухоли могут контролироваться с помощью ответа на терапию. В идеальном случае может быть достигнута полная ремиссия заболевания (ПРЗ). Это означает, что опухоль больше не обнаруживается в хирургическом образце после завершения неоадьювантной терапии. При достижении такого состояния, считается, что у пациентов отличный прогноз (29). Неоадьювантная комбинированная терапия с трастузумабом и пертузумабом показывает более высокий показатель полной ремиссии заболевания, чем монотерапия трастузумабом (30). Если наблюдается рост опухоли во время этой терапии, операция должна выполняться раньше, чем планировалась.

Независимо от биологии опухоли, первичная системная терапия может быть особенно эффективной у пациентов с неоперабельными первичными опухолями и воспалительными карциномами молочной железы. Если они хорошо реагируют на терапию, то могут стать резектабельными (4). Кроме того, неоадьювантная терапия может повлиять на тип операции. В случае хорошего ответа на терапию, у пациентов с обширной резектабельной опухолью, у которых в противном случае была бы необходимость в мастэктомии, выполняется операция с сохранением груди (4).

Мониторинг ответа на терапию

Поскольку современная неоадьювантная терапия настолько эффективна, что опухоль зачастую уже нельзя обнаружить во время последующей операции, необходимо до начала лечения пометать ее клипсой. Это также позволяет определить местонахождение области опухоли при обследованиях во время терапии и контролировать размер опухоли с течением времени. При послеоперационном гистологическом исследовании резецированной области клип-маркировка служит для обнаружения и оценки остаточной опухолевой ткани (4,31).

Выбор терапии

Рекомендуемые схемы химиотерапии основаны на режимах адьювантной терапии с продолжительностью не менее 18 (-24) недель (4). Однако выбор терапии должен основываться, главным образом, на биологии опухоли. Опухоли HER2 подтипа и трижды негативный (гормональные рецепторы и HER2 - негативные) рак особенно хорошо подходят для первичной систем-

negative tumours is adjuvant therapy with antihormone drugs. In these cases, it has to be decided based on the individual risk profile whether the antihormone therapy should be preceded by chemotherapy. The careful establishment of an individual risk profile is essential for this purpose. Nowadays, multigene assays (e.g. Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict, Prosigna) can help estimate the recurrence risk. This serves to avoid excessive therapy of these patients.

Summary

When receiving advanced interdisciplinary breast cancer therapy at a certified breast centre, patients now have a 70-80% chance of recovering from breast cancer without distant metastases. The collaboration of various experts under one roof guarantees the patients state-of-the-art therapy according to the latest findings as well as competent diagnosis and treatment from the very beginning (Fig. 4, 5).

Surgical tumour dissection is not always the best first step – if a HER2-positive or triple-negative tumour is present, preoperative chemotherapy (including antibody therapy for HER2-positive tumours) is the current therapy of choice. If tumour tissue can then no longer be detected during the subsequent surgery, the patients have optimum chances of recovery. In the case of hormone-sensitive, HER2-negative tumours, it is important to avoid excessive chemotherapy – advanced multigene assays help find the best possible therapeutic approach.



ной терапии. Трижды негативные опухоли лечат с использованием комбинации антрациклинов и паклитаксела: препарат на основе платины рекомендуется в дополнение к таксану независимо от мутации BRCA (гена рака молочной железы)(4). После неoadъювантной терапии обычно выполняется хирургическое вмешательство. Если опухоль HER2-положительная, анти-HER2-монотерапия трастузумабом продолжается в течение одного года после завершения химиотерапии.

Адьювантная терапия

Адьювантная терапия использует те же самые классы препаратов, что и неoadъювантная терапия. Терапией первой линии гормончувствительных и HER2-негативных опухолей является адьювантная терапия антигормональными препаратами. В этих

случаях необходимо определить, с учетом индивидуального риска, следует ли проводить химиотерапию перед антигормональной терапией. Для этой цели необходимо тщательное составление индивидуального профайла риска. В настоящее время мультигенные анализы (например, Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict, Prosigna) могут помочь оценить риск рецидива. Это помогает избежать чрезмерного лечения этих пациентов.

Резюме

При получении современной междисциплинарной терапии рака молочной железы в специализированном маммологическом центре пациенты имеют 70-80% - ный шанс выздороветь от рака молочной железы без отдаленных метастазов. Сотрудничество различных специалистов под одной крышей гарантирует пациентам с самого начала самую передовую терапию в соответствии с последними рекомендациями, а также компетентную диагностику (Рис. 4, 5).

Хирургическое удаление опухоли не всегда является наилучшим первым шагом в лечении: если опухоль HER2-позитивная или трижды негативная, то предоперационная химиотерапия (включая терапию антителами в случае HER2-позитивных опухолей) является терапией выбора. Если опухолевая ткань во время последующей операции больше не обнаруживается, пациенты имеют оптимальные шансы на выздоровление. В случае гормоночувствительных, HER2-негативных опухолей важно избегать интенсивной химиотерапии: расширенные мультигенные исследования помогают найти наилучший терапевтический подход.

Dr. Carolin Bülow (MD)^{1,2}
Dr. Vera von Bodungen (MD)^{1,2}
Ass.Prof. Dr. Nina Ditsch (MD)^{1,2}
Dr. Alexander König (MD)^{1,2}
Dr. Rachel Würstlein (MD)^{1,2}
Ass.Prof. Dr. Thilo L. Schenck (MD)³
Prof. Dr. Riccardo E. Giunta (MD)³
Dr. Montserrat Pazos Escudero (MD)⁴
Prof. Dr. Claus Belka (MD)⁴
Prof. Dr. Sven Mahner (MD)^{1,2}
Prof. Dr. Nadia Harbeck (MD)^{1,2}

¹Breast Centre, Department and Outpatient Dept. of Gynaecology and Obstetrics

²Comprehensive Cancer Center (CCC LMU)

³Department of Hand, Plastic and Aesthetic Surgery

⁴Department of Radiation Oncology University Hospital Munich (LMU) 80337 Munich, Germany

Phone: +49 - (0) 89 - 4400 0
carolin.buelow@med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Literature

- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2016 Nov 16. pii: S0140-6736(16)31891
- Catanuto G, Rocco N, Nava MB: Surgical decision making in conservative mastectomies. *Gland Surg*. 2016 Feb;5(1):69-74.
- Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Manuale Tumorzentrum München) Taschenbuch – 22. Oktober 2015
- Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs, <http://www.ago-online.de>
- <http://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-mammakarzinom/4-pathologie-des-mammakarzinoms/>
- Healy C, Allen RJ Sr.: The evolution of perforator flap breast reconstruction: twenty years after the first DIEP flap. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Feb;30(2):121-5.
- I. Koshima et al.: Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominis muscle. In: *Br J Plast Surg*, 1989; 42, S. 645-648.
- Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. *Clin Breast Cancer*. 2003 Jun;4(2):104-13.
- Recht A. Impact on outcome of delay in starting radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1341-4.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):2127-35
- Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marantz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369
- Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, Carrie C, Roulet B, Suchaud JP, Teissier E, Lucardi A, Gerard JP, Belot A, Iwaz J, Ecochard R, Romestaing P. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):860-6. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1145.
- Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
- Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials - an update. *Radiat Oncol*. 2015 Dec 21;10:258.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivetto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963-70
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L; Cancer and Leukemia Group B.; Radiation Therapy Oncology Group.; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):971-7.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wärlam-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagel D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e6.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HM, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M; TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):603-13. Erratum in: *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):602.
- Neumaier C, Elena S, Grit W, Yasser AM, Uta KT, Anke K, Axel G, Marc S, Frederik W- TARGIT-E(lderly)-prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer*. 2012 May 8;12:171.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086-94.
- McCormick B, Hunt M. Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone?. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Jan;21(1):51-4.
- Nabavizadeh N, Elliott DA, Chen Y, Kusano AS, Mitin T, Thomas CR Jr, Holland JM. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and Treatment Planning: Results From a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 15;94(4):850-7.
- Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Feb 1;55(2):392-406.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
- Loibl, Gianni; Her2-positive breast cancer. *Lancet* 2016.
- Masroor II, Zeeshan S, Afzal S, Sufian SN, Ali M, Khan S, Ahmad K. Outcome and Cost Effectiveness of Ultrasonographically Guided Surgical Clip Placement for Tumor Localization in Patients undergoing Neo-adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Low Dose Analgesic Radiotherapy of Painful Heel Spur (Plantar Fasciitis): a Review

Низкодозированная радиотерапия болезненной пяточной шпоры (подошвенного фасциита): обзор

Keywords: Low-dose radiotherapy, Painful heel spur, Plantar fasciitis, Analgesic radiotherapy, Fractionation

Abstract

The painful heel spur is situated at the insertion point of the plantar aponeurosis at the plantar part of the calcaneus. Risk factors may be microtrauma, malformation of the foot or obesity. The incidence ranges between 8-88% in an unselected population. Only 16% of these patients present with stabbing pain under the heel. The standard diagnostic tool is a lateral X-ray (Fig.1), which is intended to diagnose a heel spur and to exclude other bony lesions. Most common conventional therapy options are orthopedic orthoses, shoe insoles, local injections with corticosteroids and local anesthetics, NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) given orally as well as ESWT (extracorporeal shock wave therapy). Surgical procedures are only considered if conservative strategies fail.

According to retrospective data, low-dose radiotherapy

(total dose 3-6Gy) can result in complete pain relief with a probability in the range 18-81%, and of partial relief in the range 7-70%. Older prospective randomized trials showed controversial results, a placebo effect was discussed. In modern randomized trials, the effect of radiotherapy could be proven comparing a standard dose to a very low one. Further trials answered the question of the optimal dosage and fractionation and resulted in a reasonable reduction of dose.

Introduction

Definition, Incidence and Pathological Mechanisms

The term "painful heel spur" was first described by Plettner in 1900 summarizing radiological findings about bone protuberances at the plantar surface of the calcaneus next to the insertion of the plantar aponeurosis and the muscles of the bottom of the foot [1]. Heel spurs are pin-like lesions of the bone, appearing on the backside or at the lower shape of the calcaneus. They are in average four to six millimeters long, broadly mounting on the calcaneus [2]. This reactive

Ключевые слова: низкодозированная радиотерапия, болезненная пяточная шпора, подошвенный фасциит, анальгетическая радиотерапия, фракционирование

Тезисы

Болезненная пяточная шпора находится в точке прикрепления плантарного апоневроза на подошвенной части пяточной кости. Факторами риска данного заболевания могут быть микро-травма, мальформация стопы или ожирение.

Заболеваемость колеблется от 8 до 88% в неотобранной популяции. Только у 16% пациентов наблюдается колющая боль под пяткой. Стандартным диагностическим инструментом является рентгенография в латеральной проекции (Рис.1), которая выполняется для диагностики пяточной шпоры и исключения других костных повреждений.

Наиболее распространенные традиционные варианты терапии включают ортопедические ортезы, стельки для обуви, местные инъекции кортикостероидов, местные анестетики, пероральные НПВП (нестероидные противовоспалительные препара-

ты), а также ЭУВТ (экстракорпоральную ударно-волновую терапию). Хирургические процедуры рассматриваются только в случае неэффективности консервативных методов.

Согласно ретроспективным данным, низкодозированная лучевая терапия (общая доза 3-6 Гр) может привести к полному купированию боли с вероятностью в диапазоне 18-81% и частичному купированию в диапазоне 7-70%. Предыдущие проспективные рандомизированные исследования показали противоречивые результаты, обсуждался эффект плацебо. В современных рандомизированных исследованиях эффективность лучевой терапии подтверждена путем сравнения стандартной дозы с очень низкой. Последующие исследования ответили на вопрос об оптимальной дозировке и фракционировании, и привели к разумному уменьшению дозы.

Введение

Определение, заболеваемость и патогенез

Термин «болезненная пяточная шпора» был впервые описан в 1900 году Плеттнером, который проанализировал радиологиче-



Fig. 1: Lateral x-ray of the heel showing a plantar heel spur (Courtesy: Radiology Practice Homburg, Germany)

Рис. 1: Латеральная рентгенография пятки с подошвенной шпурой (С разрешения Radiology Practice Homburg, Германия)

bone formation is caused by regressive processes in the context of an insertion-tendinopathy (a productive fibro-osteosis) [3-5]. The incidence of this disease increases with growing age.

Clinical Symptoms and Diagnostic Methods

Heel spurs are often asymptomatic. Only in 16% of all cases pain under the heel develops under stress over months and years, which spreads into the lower leg and foot. This pain often has a maximum while getting up after a long rest interval. In the clinical examination, a circumscribed tenderness on palpation can be noticed at the medial and distal edge of the tuber calcanei.

Conventional X-ray is the standard in diagnosis of plantar heel spurs. Lateral radiograms are able to show a spiniform bone spur at the tuberculum mediale calcanei, which corresponds to a traction osteophyte in the insertion area of the plantar aponeurosis. There is no correlation between the size of a heel spur and the intensity of pain caused. Radiological findings of plantar fasciitis are sclerosis and periosteal thickening at the tuber calcanei as well as an extension of the heel fat pad. Furthermore, X-ray is indicated to exclude other bony lesions (Fig. 1).

Ultrasound shows an edema of the plantar aponeurosis in an acute stage, in a more chroni-

ские данные о костных бугорках на подошвенной поверхности пяточной кости рядом с прикреплением подошвенного апоневроза и мышц нижней поверхности стопы (1).

Пяточные шпур - это штифтоподобные костные образования, возникающие на нижней и задней стороне пяточной кости. Они обычно имеют длину от четырех до шести миллиметров и широкое основание (2).

Это реактивное костное образование, которое образуется вследствие регрессивных процессов в контексте «прикрепление – тендинопатия» (продуктивный фиброостеоз)(3-5). Частота этого заболевания увеличивается с возрастом.

Клинические симптомы и методы диагностики

Пяточные шпур часто бессимптомны. Только в 16% случаев в условиях нагрузки в течение нескольких месяцев и лет, под пяткой возникает боль, которая распространяется на стопу и нижнюю часть ноги. Эта боль часто имеет максимальную продолжительность после длительного периода неподвижности. При клиническом обследовании при пальпации может быть выявлена ограниченная болезненность по медиальному и дистальному краю бугра пяточной кости. Обычная рентгенография является стандартом диагностики подошвенных пяточных шпур. На боковых рентгенограммах можно увидеть штифтовидную костную шпору на медиальном бугорке

cal stage a thickening of the fascia may be seen [6].

Magnetic resonance imaging (MRI) shows a thickening of the fascia up to 8mm and a signal enhancement in T1-sequences as well as a hyperintensity in T2-sequences [7].

Conventional and Surgical Therapy

The aim of conventional therapy is not to remove the spur itself but to treat inflammation and pain. Therapeutic approaches may be rest, administration of heat or ice, splints, and plaster casts. Most important are orthopedic insoles [8,9]. More invasive methods are ESWT (extracorporeal shock wave therapy) [6,7,10], low-level laser therapy [11], local injections with corticosteroids and local anesthetics and the oral application of NSAID (non-steroid anti-inflammatory drugs). Iontophoresis is a possibility to apply corticosteroids with fewer complications and with a reduced dose [12,13]. ESWT is – besides radiotherapy – the only therapeutic method with proven efficacy at a high level of evidence [13-16].

Comparisons of the different therapeutic methods at a high level of evidence are rare. Furthermore, prospective studies are rare and if they exist they

often do not include sufficiently large patient collectives or contain structural deficits [17].

Surgical procedures as the plantar fasciotomy or the osteotomy of the spur are only considered when conservative strategies fail. In a large trial examining 870 patients only 3% of all patients underwent surgery [18]. Heider et al. mentioned that 26 of 28 patients treated operatively showed good results, especially regarding early load-carrying ability and analgesia [19].

Good clinical results could be achieved with an endoscopic release of the plantar fascia with reduced tissue impairment [20,21]. New modified techniques as described by El Shazly combine the release with calcaneal drilling and the removal of the spur. This resulted in a significant reduction of VAS score (reduced from an average of 83% to 7%) in 85% of the patients without high-grade complications [22].

Review

Radiotherapy: Laboratory Findings

The anti-inflammatory impact of radiotherapy on painful heel spur has been known for a long time and is well-documented by numerous clinical trials (see below). The underlying ultra-

пятачной кости, что соответствует тракционному остеофиту в области прикрепления подошвенного апоневроза. Корреляция между размером пяточной шпоры и интенсивностью вызванной ей боли отсутствует. Радиологическими признаками подошвенного фасциита являются склероз и периостальное утолщение в области бугра пяточной кости а также увеличение пяточной жировой прокладки. Кроме того, рентгеновское исследование выполняется, чтобы исключить другие костные поражения (Рис.1).

Ультразвуковое исследование показывает отек подошвенного апоневроза в острой стадии, на более хронической стадии может наблюдаться утолщение фасции (6). Магнитно-резонансная томография (МРТ) показывает утолщение фасции до 8 мм и усиление сигнала в T1-режиме, а также гиперинтенсивность в T2-режиме (7).

Консервативное и хирургическое лечение

Цель консервативной терапии заключается не в том, чтобы удалить шпоры, а в устранении воспаления и боли. Терапевтические подходы включают покой, применение тепла или льда, шин и гипсовых повязок. Наиболее эффективным методом является использование ортопедических стелек (8,9).

Более инвазивные методы включают ЭУВТ (экстракорпоральную ударно-волновую терапию) (6,7,10), низкоинтенсивная лазерную терапию (11), локальные инъекции кортикостероидов, местные анестетики, пероральное применение НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов).

Ионофорез дает возможность применять кортикостероиды с меньшим количеством осложнений и в меньшей дозе (12,13). ЭУВТ, помимо лучевой терапии, является единственным терапевтическим методом с доказанной эффективностью при высоком уровне доказательности (13-16). Сравнение различных терапевтических методов с высоким уровнем доказательности проводится редко. Кроме того, проспективные исследования также редки, и, если они выполняются, то часто не охватывают достаточно больших групп пациентов или содержат структурный дефицит (17).

Хирургические процедуры, такие как подошвенная фасциотомия или остеотомия шпоры, показаны только тогда, когда консервативные методы безуспешны. В большом исследовании, в котором принимали участие 870 пациентов, только у 3% пациентов была выполнена операция (18). Heider с соавт. отметил, что 26 из 28 пациентов, которые лечились оперативно, показали хорошие результаты, особенно в отноше-



Fig. 2: Radiotherapy for heel spur – light field

Рис. 2: Лучевая терапия пяточной шпоры - светлое поле

structural effect of radiotherapy is not enlightened in every detail up to now [23-26]. As long ago as 1933 von Pannewitz could show in an animal model that the morphological reaction of tissue to radiotherapy is non-reversible [27]. Animal experiments in rabbits with antigen-induced arthritis could already show as far back as in 1982 that a total dose of 6Gy yielded convenient anti-inflammatory effects [28]. Furthermore, investigations by Hildebrand et al. could prove that molecular mechanisms and inflammation-mediators play a leading role in the radiotherapeutical effect [29-31].

In the past 15 years, numerous in-vitro data have shown that single doses in the range of 0.5-0.7Gy might be even more effective than higher

ones. Roedel et al. published in 2002 that single doses of 0.3-0.5Gy caused a local maximum of apoptosis in macrophages and a reduced presentation of E-selectin on endothelium cells combined with an enhanced expression of TGF- β 1 [32]. Again Hildebrand could show in vitro that depending on the modulation of cytokine-stimulated E-selectin-presentation, leukocytes would exhibit less adhesion to endothelium, especially with single doses of 0.3-0.6Gy. This finding also underlines the anti-inflammatory effect of low-dose therapy [33]. Additionally Gaip et al. (2009) revealed a maximum of activity-induced cell death in polymorphonuclear cells using single doses of 0.3Gy [34]. Furthermore, the anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy seem to

ни ранней нагрузки и анальгезии (19). Хорошие клинические результаты могут быть достигнуты при эндоскопической мобилизации подошвенной фасции с восстановлением поврежденных тканей (20,21). Новые модифицированные методы, описанные El Shazly, сочетают мобилизацию со сверлением пяточной кости и удалением шпоры. Их использование привело к значительному снижению показателя VAS (в среднем, от 83% до 7%) у 85% пациентов без серьезных осложнений (22).

Обзор Радиотерапия: лабораторные исследования

Противовоспалительное воздействие лучевой терапии на болезненную пяточную шпору известно давно и хорошо задокументировано в многочисленных клинических исследованиях (см. ниже).

Однако основной ультраструктурный эффект лучевой терапии до сих пор не освещен подробно (23-26). Еще в 1933 году Pannewitz продемонстрировал на животной модели, что морфологическая реакция ткани на лучевую терапию необратима (27).

Эксперименты на кроликах с антиген-индуцированным артритом уже в 1982 году показали, что общая доза 6 Гр обеспечивала необходимый противовоспалительный эффект (28). Кроме того, исследования Hildebrand с соавт показали, что молекулярные механизмы и медиаторы воспаления играют ведущую роль в радиотерапевтическом эффекте (29-31).

За последние 15 лет многочисленные данные in vitro продемонстрировали, что разовые дозы облучения в диапазоне 0,5-0,7 Гр могут быть эффективнее более

Fig. 3: Radiotherapy for heel spur: verification image

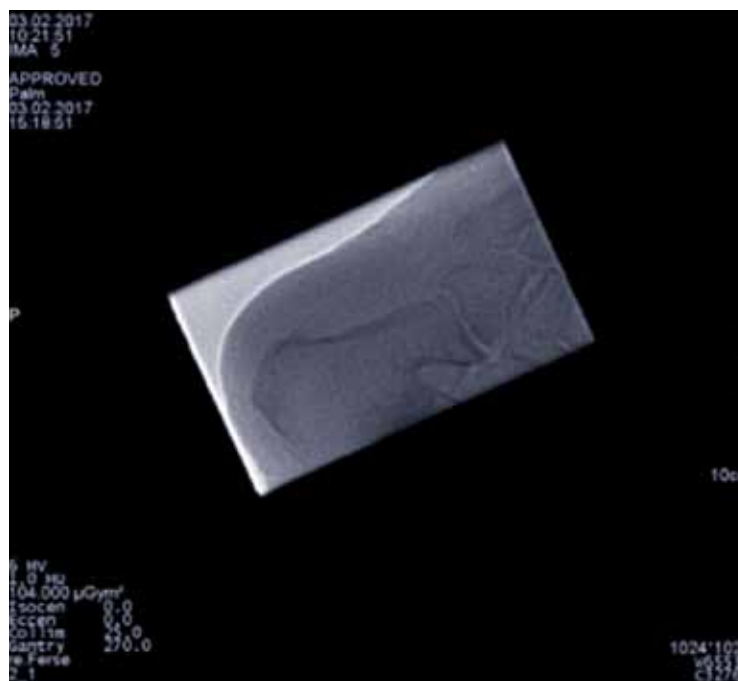


Рис. 3: Лучевая терапия пяточной шпоры - контрольный снимок

be linked to a reduced CCL-20-chemokine-expression, a reduced adhesion of granulocytes to endothelium cells and an enhanced activity of AP-1 DNA ligation strength [35]. A recent review article points out the induction of the expression of the X-linked inhibitor of apoptosis and TGF- β 1 and the reduced expression of E- and L-selectin, interleukin-1 and CCL20 through macrophages and polymorphonuclear cells using single doses between 0.5 and 0.7Gy [36]. Another recent review article additionally presents high levels of hemioxigenase 1 (HO-1) and heat shock protein 70 (HSP 70) with a maximum using single doses of 0.5Gy [37].

Radiotherapy – Clinical Findings

The beneficial effect of radiotherapy on painful plantar fasciitis (pain relief in 65-90% of the patients) has been known for several decades [23,26,38-41] (summarizing table in [42]). There is some doubt concerning a possible placebo effect [38].

The first randomized data were been published by Goldie [43] showing no difference in pain relief after radiotherapy compared to sham radiotherapy. However, the methods of this trial have been criticized.

One of the first modern randomized trials was published by Heyd [44] comparing the effect of a total dose of 3Gy (single dose 0.5Gy) with that of a total dose of 6Gy (single dose 1.0Gy) without finding a statistically significant difference. Prognostic factors were examined by Muecke et al. [45]. Age, the use of megavoltage beams and the number of therapy series were found significant.

The analgesic effect of radiotherapy was proven by Niewald et al. [46,47]. They compared the effect a standard dose (6Gy in single doses of 1.0Gy) to that of a very low one (0.6Gy in single doses of 0.1Gy) and found an impressive superiority of the standard dose. Furthermore, this effect was durable for at least one year. Ott et al. [48] compared a total dose of 6Gy in single doses of 1Gy twice a week to a lower dose of 3Gy applied in single doses of 0.5Gy twice a week.

высоких доз. Roedel с соавт в 2002 году опубликовал данные о том, что разовые дозы 0,3-0,5 Гр вызвали локальный максимальный апоптоз в макрофагах и понижение содержания E-селектина в клетках эндотелия в сочетании с повышенной экспрессией TGF- β 1 (32). Hildebrand продемонстрировал in vitro, что, в зависимости от модуляции содержания стимулированного цитокином E-селектина, лейкоциты показывают меньшую адгезию к эндотелию, особенно при разовых дозах 0,3-0,6 Гр. Эти данные также подчеркивают противовоспалительный эффект низкодозированной радиотерапии (33).

Кроме того, Gaip с соавт. (2009) выявил максимальную гибель полиморфноядерных клеток после облучения с применением разовых доз 0,3 Гр (34). Кроме того, противовоспалительные эффекты низкодозированной радиотерапии, по-видимому, связаны с уменьшенной экспрессией CCL-20-хемокинов, уменьшенной

адгезией гранулоцитов к клеткам эндотелия, и усилением AP-1 ДНК лигирования (35).

В недавней обзорной статье описана индукция экспрессии X-связанного ингибитора апоптоза и TGF- β 1, уменьшение экспрессии E- и L-селектина, интерлейкина-1 и CCL20 вследствие облучения макрофагов и полиморфноядерных клеток с использованием разовых доз облучения 0,5 и 0.7 Гр (36). В другой обзорной статье дополнительно показаны высокие уровни гемоксигеназы 1 (HO-1) и белка теплового шока 70 (HSP 70) при максимальной разовой дозе облучения доз 0,5 Гр (37).

Радиотерапия: клинические данные

Благотворное влияние лучевой терапии на болезненный подошвенный фасциит (облегчение боли у 65-90% пациентов) известно уже в течение нескольких десятилетий (23,26,38-41), и есть некоторые сомнения относительно возможного эффекта плацебо (38).

Первые рандомизированные данные, показывающие отсутствие различий в облегчении боли после лучевой терапии по сравнению с плацебо - радиотерапией, были опубликованы Goldie (43). Однако методы этого испытания были подвергнуты критике. Одно из первых современных рандомизированных исследова-

The acute and long-term analgesic effect was comparable in both groups. According to the ALARA principle (keep the dose As Low As Reasonably Achievable) a new standard with a total dose of 3Gy was generated and widely accepted in the majority of German Radiotherapy institutions.

In the most recent randomized trial, Niewald et al. compared a total dose of 6Gy in single doses of 1Gy twice a week to the same total dose in single doses of 0.5Gy three times a week. This protocol was based on the radiobiological findings mentioned above. They found no difference in pain relief and improvement of quality of life twelve weeks and 48 weeks and after radiotherapy [49-51].

In the case of a small or no effect of the first radiotherapy series a second one is often prescribed. Hautmann et al. showed in 2014 that this second series can be very effective [52].

The present therapy standard in Germany has been summarized in a S2E guideline by the DEGRO (German Society of Radiation Oncology) [53] applying a total dose in the range 3-6Gy in two to three single fractions a week amounting to 0.5 – 1.0Gy [54].

Radiotherapy – Side Effects and Risks

Acute or long-term side effects like skin redness have not been recorded. Tumor induction has not been reported yet [39,55,56]. In younger patients, a potential risk of genetic damage is under discussion. After radiotherapy for benign diseases the dose to the gonads is in the magnitude of some diagnostic x-rays, thus genetic alterations are improbable [26,57-59].

Further issues to explore?

A lot of data concerning radiotherapy for painful heel spur have been collected within the last 80 years. Nevertheless, a number of important questions have remained unanswered:

- There is very little information available concerning the comparison of the effect of radiotherapy to alternative methods like injection, ESWT, acupuncture or surgery. Randomized interdisciplinary trials on this topic appear recommendable.
- The discussion about carcinogenesis after radiotherapy for benign diseases should be ended by a large epidemiologic trial; first attempts have been made in Germany (Schäfer, U., personal communication).
- Randomized trials concerning radiotherapy for other benign

ний, в котором было проведено сравнение эффекта от общей дозы 3 Гр (разовая доза 0,5 Гр) с дозой 6 Гр (разовая доза 1,0 Гр) без нахождения статистически значимой разницы, было опубликовано Heyd (44). Прогностические факторы были исследованы Миеске с соавт. (45). Возраст, использование мегавольтных лучей и количество курсов лучевой терапии были признаны значимыми факторами.

Анальгетический эффект радиотерапии был доказан Niewald с соавт. (46,47): он сравнил эффект от стандартной дозы (6 Гр при разовых дозах 1,0 Гр) с эффектом от очень низкой дозы (0,6 Гр при разовых дозах 0,1 Гр) и обнаружили впечатляющее превосходство стандартной дозы. Кроме того, этот эффект сохранялся не менее одного года.

Ott с соавт. (48) сравнил общую дозу 6 Гр при разовых дозах 1 Гр два раза в неделю с более низкой дозой 3 Гр, применяемой в разовой дозе 0,5 Гр два раза в неделю. Немедленный и долгосрочный анальгетический эффект был сопоставим в обеих группах. Согласно принципу ALARA (сохранение дозы настолько низкой, насколько это целесообразно), в большинстве немецких институтов радиотерапии был создан и широко принят новый стандарт радиотерапии с общей дозой 3 Гр.

В последнем рандомизированном исследовании Niewald с соавт. сравнил общую дозу 6 Гр при разовых дозах 1Гр два раза в неделю с такой же общей дозой при разовых дозах 0,5 Гр три раза в неделю. Этот протокол был основан на радиобиологических данных, упомянутых выше. Различий в облегчении боли и улучшении качества жизни через 12 и 48 недель после радиотерапии не обнаружили (49-51).

В случае небольшого эффекта или отсутствия эффекта после первого курса лучевой терапии часто назначается второй. Hautmann с соавт. показал в 2014 году, что второй курс радиотерапии может быть очень эффективным (52).

Современный стандарт терапии в Германии был обобщен в руководстве S2E, разработанном DEGRO (Немецким обществом радиационной онкологии)(53) с применением общей дозы в диапазоне 3-6 Гр в двух-трех отдельных фракциях в неделю, составляющих 0,5-1,0 Гр (54).

Радиотерапия: побочные эффекты и риски

Немедленные или долгосрочные побочные эффекты, такие как покраснение кожи, не были зарегистрированы. Об индуцировании опухолей еще не сообщалось (39,55,56). У молодых пациентов обсуждался потенциальный риск

diseases – especially arthroses - comparing a standard dose to a very low one and thus proving the analgesic effect of radiotherapy will be planned and conducted in the next years.

Conclusions

Radiotherapy for heel spur (plantar fasciitis) yields a very good analgesic effect. This has been proven at a high level of evidence. Side effects are negligible.

List of abbreviations

ESWT: Extra-corporal shock wave therapy
MRI: Magnetic-resonance imaging
NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
VAS: Visual analogue-scale
CS: Calcaneodynia score
DEGRO: German society on Radiation Oncology
GCGBD: German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases

Literature

1. Plettner P (1900) Exostosen des Fersenbeins. Jahresber Ges Natur Heilkunde
2. Schreiber A ZH (1985) Entzündungen/ Fersenbeinsporne. Orthopädie in Klinik und Praxis: pp 441-445
3. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Stecken A, Katalinic A, Sauer R (1996) [Radiotherapy of plantar heel spurs: indications, technique, clinical results at different dose concepts]. Strahlenther Onkol 172 (7):376-383
4. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Katalinic A, Stecken A, Sauer R (1996) Heel spur: radiation therapy for refractory pain—results with three treatment concepts. Radiology 200 (1):271-276. doi:10.1148/radiology.200.1.8657925
5. Heyd R, Uhder K, Straßmann G, Schneider L, Zamboglou N (1996) Ergebnisse der analgetischen Radiotherapie bei inflammatorischem Fersensporn mit 6MV Photonen. Röntgenpraxis 52:26-32
6. Cosentino R, Falsetti P, Manca S, De Stefano R, Frati E, Frediani B, Baldi F, Selvi E, Marcolongo R (2001) Efficacy of extracorporeal shock wave treatment in calcaneal enthesophytosis. Ann Rheum Dis 60 (11):1064-1067
7. Maier M, Steinborn M, Schmitz C, Stabler A, Kohler S, Pfahler M, Durr HR, Refior HJ (2000) Extracorporeal shock wave application for chronic plantar fasciitis associated with heel spurs: prediction of outcome by magnetic resonance imaging. J Rheumatol 27 (10):2455-2462
8. Pfeffer G, Bacchetti P, Deland J, Lewis A, Anderson R, Davis W, Alvarez R, Brodsky J, Cooper P, Frey C, Herrick R, Myerson M, Sammarco J, Janecski C, Ross S, Bowman M, Smith R (1999) Comparison of custom and prefabricated orthoses in the initial treatment of proximal plantar fasciitis. Foot Ankle Int 20 (4):214-221
9. Turlik MAD, T.J.; Veremis, M.G. (1999) A comparison of shoe inserts in relieving mechanical heel pain. Foot Ankle Int 9:84-87
10. Melegati G, Tornese D, Bandi M, Caserta A (2002) The influence of local steroid injections, body weight and the length of symptoms in the treatment of painful subcalcaneal spurs with extracorporeal shock wave therapy. Clin Rehabil 16 (7):789-794
11. Kiritsi O, Tsitas K, Malliaropoulos N, Mikroulis G (2010) Ultrasonographic evaluation of plantar fasciitis after low-level laser therapy: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lasers Med Sci 25 (2):275-281. doi:10.1007/s10103-009-0737-5
12. Acevedo JI BJ (1997) Complications of Plantar Fascia Rupture Associated With Corticosteroid Injection. American Academy of Orthopaedic Surgeons: 1997 Annual Meeting
13. Gudeman SD, Eisele SA, Heidt RS, Jr., Colosimo AJ, Stroupe AL (1997) Treatment of plantar fasciitis by iontophoresis of 0.4% dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Sports Med 25 (3):312-316
14. Sistermann R KB (1998) 5 Jahre Lithotripsie des plantaren Fersenspornes: Erfahrungen und Ergebnisse - Eine Nachuntersuchung nach 36,9 Monaten. Z Orthop 136:402-406
15. Metzner G, Dohnalek C, Aigner E (2010) High-energy Extracorporeal Shock-Wave Therapy (ESWT)

генетических повреждений. При лучевой терапии доброкачественных заболеваний доза облучения гонад не превышает таковую при проведении некоторых диагностических рентгенографий, поэтому генетические изменения маловероятны (26,57-59).

Вопросы для дальнейшего изучения

За последние 80 лет было собрано множество данных о радиотерапии болезненной шпоры. Тем не менее, ряд важных вопросов остались без ответа.

- Например, недостаточно информации о влиянии лучевой терапии на другие методы лечения, такие как инъекции, ESWT, акупунктура или хирургия. Поэтому рекомендуются рандомизированные междисциплинарные исследования по этим вопросам.
- Обсуждение риска канцерогенеза после лучевой терапии при доброкачественных заболеваниях должно завершиться крупным эпидемиологическим исследованием: первые попытки были предприняты в Германии (Schäfer, U., личное общение).
- В последующие годы планируется проведение рандомизированных исследований, касающихся радиотерапии других доброкачественных заболеваний, особенно артрозов, в частности, сравнение стандартной и очень низкой доз облучения, и получение анальгезирующего эффекта при лучевой терапии.

Выводы

Лучевая терапия пяточной шпоры (подошвенного фасциита) дает очень хороший анальгетический эффект. Это доказано исследованиями с высоким уровнем доказательности. Побочные эффекты незначительны.

Список сокращений

ЭУВТ Экстракорпоральная ударно-волновая терапия
МРТ Магнитно-резонансная томография
НПВП Нестероидные противовоспалительные препараты
VAS Визуальная аналоговая шкала
CS Шкала Calcaneodynia
DEGRO Немецкое сообщество радиационной онкологии
GCGBD Немецкая кооперативная группа по изучению лучевой терапии доброкачественных заболеваний

- for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 31 (9):790-796. doi:10.3113/FAI.2010.0790
16. Tornese D, Mattei E, Lucchesi G, Bandi M, Ricci G, Melegati G (2008) Comparison of two extracorporeal shock wave therapy techniques for the treatment of painful subcalcaneal spur. A randomized controlled study. *Clin Rehabil* 22 (9):780-787. doi:10.1177/0269215508092819
 17. Atkins D, Crawford F, Edwards J, Lambert M (1999) A systematic review of treatments for the painful heel. *Rheumatology (Oxford)* 38 (10):968-973
 18. Sammarco GJ, Helfrey RB (1996) Surgical treatment of recalcitrant plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 17 (9):520-526
 19. Heider CC (1998) Ergebnisse nach operativer Resektion von plantaren Fersenbeinspornen - Eine retrospektive Studie. *Orthopädische Universitätsklinik und Poliklinik Hamburg-Eppendorf*:40
 20. Wall JRH, M.A. (1995) A retrospective comparison of endoscopic plantar fasciotomy to open plantar fasciotomy with heel spur resection for chronic plantar fasciitis/heel spur syndrome. *J Foot Ankle Surg* 34:305-311
 21. Komatsu F, Takao M, Innami K, Miyamoto W, Matsushita T (2011) Endoscopic surgery for plantar fasciitis: application of a deep-fascial approach. *Arthroscopy* 27 (8):1105-1109. doi:10.1016/j.arthro.2011.02.037
 22. El Shazly O, El Beltagy A (2010) Endoscopic plantar fascia release, calcaneal drilling and calcaneal spur removal for management of painful heel syndrome. *Foot (Edinb)* 20 (4):121-125. doi:10.1016/j.foot.2010.09.004
 23. Basche SD, W.; Mohr, K. (1980) Ergebnisse der Röntgenstrahlentherapie beim Fersenbeinsporn. *Radiobiol Radiother* 21:233-236
 24. Lindner HF, R. (1982) Langzeitergebnisse der Bestrahlung von degenerativen Skeletterkrankungen. *Strahlentherapie* 158:217-223
 25. Reichel WS (1949) Die Röntgentherapie des Schmerzes. *Strahlentherapie* 80:483-534
 26. Zschache H (1972) Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. *Radiobiol Radiother* 13:181-186
 27. Pannewitz Gv (1933) Die Röntgentherapie der Arthrosis deformans. Holfelder H, Holthausen H, Jüngling O, Martius H, Schinz HR (eds): *Ergebnisse der medizinischen Strahlungsforschung Leipzig*, Thieme:61-126
 28. Steffen C, Muller C, Stellamur K, Zeithofer J (1982) Influence of x-ray treatment on antigen-induced experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 41 (5):532-537
 29. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR (1998) Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. *Strahlenther Onkol* 174 (11):580-588
 30. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR (1998) Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 74 (3):367-378
 31. Hildebrandt G, Jahns J, Hindemith M, Spranger S, Sack U, Kinne RW, Madaj-Sterba P, Wolf U, Kamprad F (2000) Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 76 (8):1143-1153
 32. Rodel F, Kamprad F, Sauer R, Hildebrandt G (2002) [Functional and molecular aspects of anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy]. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 178 (1):1-9
 33. Hildebrandt G, Maggiorella L, Rodel F, Rodel V, Willis D, Trott KR (2002) Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 78 (4):315-325. doi:10.1080/09553000110106027
 34. Gaip US, Meister S, Lodermann B, Rodel F, Fietkau R, Herrmann M, Kern PM, Frey B (2009) Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 42 (4):340-342. doi:10.1080/08916930902831233 [pii]
 35. Rodel F, Keilholz L, Herrmann M, Weiss C, Frey B, Voll R, Gaip US, Rodel C (2009) Activator protein 1 shows a biphasic induction and transcriptional activity after low dose X-irradiation in EA.hy.926 endothelial cells. *Autoimmunity* 42 (4):343-345. doi:10.1080/08916930902831597 [pii]
 36. Rodel F, Frey B, Gaip US, Keilholz L, Fournier C, Manda K, Schollnberger H, Hildebrandt G, Rodel C (2012) Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem* 19 (12):1741-1750. doi:CMC-EPUB-20120312-005 [pii]
 37. Schaeue D, Jahns, J., Hildebrandt, G., Trott, K.-J. (2005) Radiation treatment of acute inflammation in mice. *Int J Radiat Biol* 81 (9):657-667
 38. Schaefer U, Micke O, Glashorster M, Rube C, Prott FJ, Willich N (1995) [The radiotherapy treatment of painful calcaneal spurs]. *Strahlenther Onkol* 171 (4):202-206
 39. Keim H (1965) Mitteilung über die Durchführung der Entzündungsbestrahlung mit dem Telekobalgerät. *Strahlenther Onkol* 127:49-52
 40. Mantell BS (1986) The management of benign conditions. In: *Radiotherapy in clinical practice*. Butterworth's, London.
 41. von Pannewitz G (1965) *Degenerative Erkrankungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York
 42. Micke O, Ernst-Stecken, A., Mücke, R., Seegenschmiedt, M.H. (2008) Calcaneodysnia: Plantar and dorsal heel spur/heel spur syndrome. In: Seegenschmiedt MH, Makoski, H.-B., Trott, K.-R., Brady, L.W. (ed) *Radiotherapy for non-malignant disorders: contemporary concepts and clinical results*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 295-315
 43. Goldie I, Rosengren, B., Moberg, E., Hedelin, F. (1970) Evaluation of the radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 9:311-322
 44. Heyd R, Tselis N, Ackermann H, Roddiger SJ, Zamboglou N (2007) Radiation therapy for painful heel spurs: results of a prospective randomized study. *Strahlenther Onkol* 183 (1):3-9. doi:10.1007/s00066-007-1589-1
 45. Muecke R, Micke O, Reichl B, Heyder R, Prott FJ, Seegenschmiedt MH, Glatzel M, Schneider O, Schaefer U, Kundt G (2007) Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free probability following low-dose radiotherapy for painful heel spurs - a retrospective multicenter study of 502 patients. *Acta oncologica* 46 (2):239-246. doi:10.1080/02841860600731935
 46. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graber S, German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases of the DGSfRO (2008) Randomized multicenter trial on the effect of radiotherapy for plantar Fasciitis (painful heel spur) using very low doses—a study protocol. *Radiat Oncol* 3:27. doi:10.1186/1748-717X-3-27
 47. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graeber S, Muecke R, Schaefer V, Scheid C, Fleckenstein J, Licht N, Ruebe C, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases of the German Society for Radiation O (2012) Randomized, multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose: mature results after 12 months' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84 (4):e455-462. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.06.022
 48. Ott OJ, Jeremias C, Gaip US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R (2013) Radiotherapy for calcaneodysnia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 189 (4):329-334. doi:10.1007/s00066-012-0256-3
 49. Holtmann H, Niewald M, Prokein B, Graeber S, Ruebe C (2015) Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy for plantar fasciitis (painful heels spur) depending on dose and fractionation inverted question mark a study protocol. *Radiat Oncol* 10 (1):23. doi:10.1186/s13014-015-0327-6
 50. Niewald M, Holtmann, H., Prokein, B., Hautmann, M.G., Rösler, H.-P., Gräber, S., Dzierma, Y., Rube, C., Fleckenstein, J. (2015) Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up. *Radiation Oncology* 10:147
 51. Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG, Rösler HP, Graeber S, Dzierma Y, Ruebe C, Fleckenstein J, Niewald M (2017) Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens : Results of a randomized multicenter trial after 48 weeks' follow-up. *Strahlenther Onkol*. doi:10.1007/s00066-017-1116-y
 52. Hautmann MG, Neumaier U, Kolbl O (2014) Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels. *Strahlenther Onkol* 190 (3):298-303. doi:10.1007/s00066-013-0462-7
 53. Ott OJ, Niewald M, Weitmann H, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U, Keilholz L, Heyd R, Muecke R, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign D (2015) DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders : Part II: Painful degenerative skeletal disorders. *Strahlenther Onkol* 191 (1):1-6. doi:10.1007/s00066-014-0757-3
 54. Ott OJ, Niewald M, Weitmann HD, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U, Keilholz L, Heyd R, Muecke R, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign D (2015) DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part II: Painful degenerative skeletal disorders. *Strahlenther Onkol* 191 (1):1-6. doi:10.1007/s00066-014-0757-3
 55. Mitrov G, Harbov, I. (1967) Unsere Erfahrungen mit der Strahlentherapie von nichttumorartigen Erkrankungen. *Radiobiol Radiother* 8:419
 56. Sautter-Bühl ML, Liebermeister, E., Scheuring, H., Heinze, H.G. (1993) Analgetische Bestrahlung degenerativ-entzündlicher Skeletterkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 118:493-498
 57. Gaertner C, Schuettauf, M., Below, M., Motorina, L.I., Michina, Z.P. (1988) Zur strahlentherapeutischen Behandlung chronisch-rezidivierender Skelettveränderungen und der Klinik für Osteologie (Charité). *Radiobiol Radiother* 29:687-696
 58. Fuchs G (1960) Die Strahlenbelastung der Gonaden in der Röntgentherapie. *Strahlenther Onkol* 111:297-300
 59. Schuhmann E, Lademann, W. (1965) Zur Gonadenbelastung bei der Strahlentherapie nicht-tumoröser Erkrankungen. *Radiobiol Radiother* 6:455-457

Dr. Dr. Henrik Holtmann (MD)^{1,2}
Dr. Benjamin Prokein (MD)¹
Dr. Jochen Fleckenstein (MD)¹
Ass.Prof. Dr. Yvonne Dzierma¹
Prof. Dr. Christian Rube (MD)¹
Prof. Dr. Marcus Niewald (MD)¹

marcus.niewald@uks.eu

¹Dept of Radiotherapy and Radiooncology
Saarland University Medical Center
Kirrberger Str.

66421 Homburg/Saar, Germany

²Dept. for Oral and Maxillofacial Surgery
University of Düsseldorf
Düsseldorf, Germany

Patellofemoral Arthroplasty: Recent Concepts

Пателлофemorальная артропластика: новые концепции

Keywords: Knee, patellofemoral joint, patellofemoral arthritis, patellofemoral arthroplasty, HemiCAP Wave prosthesis, Osteochondral lesion, Trochlear dysplasia, HemiCAP Kahuna prosthesis

Patellofemoral osteoarthritis (OA) is a common cause of anterior knee pain, approximately 10-24% of the patients presented with knee pain shows various degree of patellofemoral (OA) ranging from low grade cartilage wear to complete loss of articular cartilage and subsequent subchondral bone pathology (1,2,3), it is shown to be more prevalent in females likely due to a higher incidence of patellar malalignment and trochlear dysplasia (4,5). (Fig.1)

Patellofemoral (OA) causes pain and alters normal daily activity especially those involving bending of the knee, climbing stairs or walking on an inclined ground. Thus, decreasing functional scores and activity level particularly in young active patients (6).

Patellofemoral (OA) can be divided according to the etiology

into four main subgroups with important clinical relevance regarding management and treatments (7) :

- Arthritis on top of dysplastic trochlea with history of frequent patellar subluxation causing chondral damage
- Post traumatic arthritis
- Primary arthritis on top of anatomically normal trochlea due to probable genetic predisposition for degenerative joint disease first presenting at the patellofemoral compartment
- Arthritis because of inflammatory joint disorders e.g. chondrocalcinosis

Treatment options includes operative and non-operative modalities depending on the severity of the symptoms, degrees of chondral damage, underlying pathology and associated anatomical abnormalities. Conservative measures include activity modification, physiotherapy, taping and intra-articular injections. Failure of these modalities to improve the symptoms and persistent pain that interfere with daily activity is an indication of surgical

Ключевые слова: коленный сустав, пателлофemorальный сустав, пателлофemorальный артрит, пателлофemorальная артропластика, протез HemiCAP, костно - хрящевые повреждения, трохлеарная дисплазия, протез HemiCAP Kahuna

Пателлофemorальный остеоартрит (OA) часто является причиной боли в переднем отделе коленного сустава. У около 10-24% пациентов с болью в колене является пателлофemorальный OA различной степени тяжести от небольшого хрящевого износа до полной потери суставного хряща и последующей субхондральной костной патологии (1,2,3). Как показывает практика, он чаще встречается у женщин, вероятно, из-за более высокой распространенности патологического смещения надколенника и трохлеарной дисплазии (4,5)(Рисунок 1).

Пателлофemorальный OA вызывает боль и негативно влияет на повседневную деятельность, особенно связанную со сгибанием колена, подъемом по лестнице или хождением по наклонной поверхности. Поэтому происходит снижение функциональных показателей и уровня активности,

особенно у молодых спортивных пациентов (6).

Пателлофemorальный OA можно разделить, в соответствии с этиологией, на четыре основные подгруппы, что имеет большое клиническое значение и определяет стратегию лечения (7):

- Артрит диспластического суставного блока бедренной кости с частым подвывихом надколенника в анамнезе, вызывающим повреждение хряща
- Посттравматический артрит
- Первичный артрит анатомически нормального блока бедренной кости вследствие вероятной генетической предрасположенности к дегенеративному заболеванию суставов, впервые возникший в надколенном отделе.
- Артрит вследствие воспалительных заболеваний суставов, например, хондрокальциноз.

Варианты лечения включают хирургические и нехирургические методы, в зависимости от тяжести симптомов, степени повреждения хряща, основной патологии и связанных с ней анатомических аномалий. Консервативные меры включают модификацию актив-

Fig. 1: High grade patellofemoral osteoarthritis with complete loss of joint space

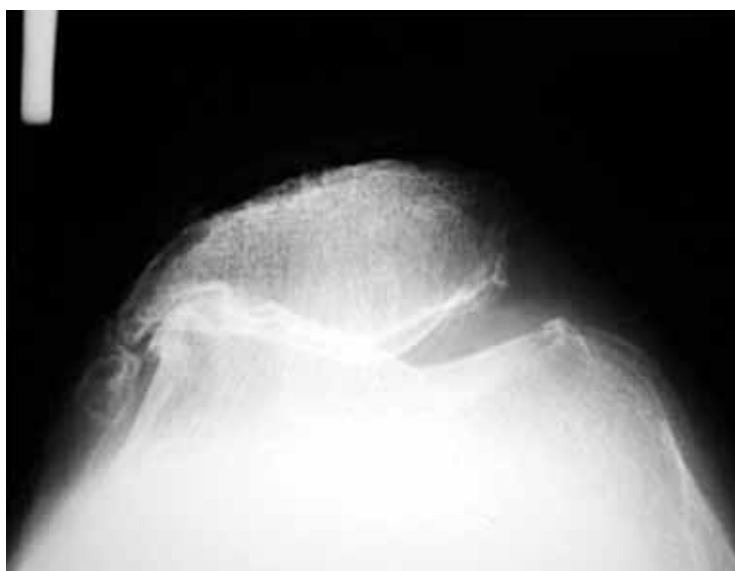


Рис. 1: Тяжелый пателлофеморальный остеоартрит с полной потерей суставного пространства

intervention that varies according to the degree and extent of cartilage damage and the condition of subchondral bone (8,9,10).

In cases of partial cartilage damage without exposed subchondral bone more conservative surgical options are indicated including, arthroscopic debridement that may improve mechanical symptoms caused by unstable cartilage flaps, cartilage therapy which is preserved for young patients with focal lesions including microfracture, mosaicplasty or autologous chondrocyte transplantation and anteromedialisation osteotomy of the tibial tubercle that is indicated to unload distal pole of the patella (11,12,13).

Patients with high grade patellofemoral (OA) with complete loss of articular cartilage and exposed subchondral bone with severe symptoms affecting daily activity and history of unsuccessful conservative treatment are best treated with replacement procedures either

patellofemoral arthroplasty (PFA) or total knee arthroplasty (TKA).

First generation patellofemoral arthroplasty reported mixed data with poor to good satisfactory results and high revision rates, this may be related to poor implant design and improper patient selection (14,15,16). Due to these suboptimal results, many surgeons preferred TKA to PFA for isolated patellofemoral OA and reported good results with TKA (17,18,19).

However, TKA remains an unfavorable procedure in young active patients due to high revision rates and inevitable bone loss with each subsequent revision in addition to restricted post-operative sports activity (20,21,22). And with the potential benefits of PFA over TKA including less blood loss, shorter hospital stay, preservation of bone stock and better functional outcomes, second generation PFA implants have been developed which produced more consistent results

ности, физиотерапию, тейпирование и внутрисуставные инъекции. Сохраняющийся болевой синдром и другие симптомы, которые мешают повседневной активности, являются показанием к хирургическому вмешательству, объем которого зависит от площади и степени повреждения хряща и состояния субхondральной кости (8,9,10).

В случаях частичного повреждения хряща без поражения субхondральной кости показаны более консервативные хирургические варианты, в том числе артроскопическая хирургическая обработка, которая может уменьшить симптомы, вызванные нестабильностью хрящевых лоскутов, хрящевая терапия, которая применяется у молодых пациентов с очаговыми повреждениями, включающая микрофрактурирование, мозаичную пластику или трансплатацию аутологичных хондроцитов, а также переднее - срединная остеотомия бугорка бедренной кости для разгрузки дистального полюса надколенника (11,12,13).

У пациентов с тяжелым пателлофеморальным OA с полной

потерей суставного хряща и повреждением субхondральной кости с выраженными симптомами, которые значительно уменьшают повседневную активность, после неэффективной консервативной терапии наилучшим вариантом лечения является пателлофеморальная артропластика (ПФА) или тотальная артроскопия колена (ТКА).

Пателлофеморальная артропластика с помощью протезов первого поколения показала смешанные - плохие и удовлетворительные результаты с высокими показателями ревизионных операций. Это могло быть связано с несовершенной конструкцией имплантатов и некорректным отбором пациентов (14,15,16). Вследствие этих субоптимальных результатов, многие хирурги предпочитали ТКА для изолированного пателлофеморального OA и докладывали о хороших результатах (17,18,19).

Тем не менее, ТКА остается менее предпочтительной процедурой у молодых активных пациентов, из-за высоких показателей ревизионной хирургии



Fig. 2: Templates used to determine implant size

Рис. 2: Шаблоны, используемые для определения размера имплантата



Fig. 3: Central Kirschner wire application guided by a circular guide device

Рис. 3: Использование центральной спицы Киршнера, направляемой круговым направляющим устройством

Fig. 4: Checking proper implant size using special sizing device



Рис. 4: Проверка правильного размера имплантата с использованием специального устройства

that had equivalent revision rates, pain and mechanical complications when compared to TKA (23,24,25).

One example of second-generation inlay PFA is the HemiCAP® Wave prosthesis (Arthrosurface, Franklin, MA, USA). This system uses intra-operative joint surface mapping, three-dimensional socket reaming and implantation of contoured inlay components to more closely reproduce the geometry of the distal femur (26). Different trochlear components with varying offsets allow for individualized and anatomic trochlear resurfacing. Potential advantages of an inlay design prosthesis include less removal of bone, increased intrinsic implant stability, unaltered soft tissue tension and extensor mechanism and less risk for overstuffing of the patellofemoral joint (27,28,29).

With the recent introduction of a new implant variant (HemiCAP® PF Kahuna) that provides more proximal medial and lateral coverage to help guiding the patella centrally while entering

the trochlea it is now possible to address high grades of trochlear dysplasia (type B and D) while keeping the benefits of the inlay prosthesis.

Recent studies showed improved short-term to mid-term clinical and functional outcome and reduced pain after patellofemoral resurfacing using the HemiCAP-Wave® implant providing an excellent treatment for cartilage lesions or isolated OA in relatively young active patients with healthy cartilage in the other knee joint spaces (26,30,31,32,33).

However, the success of the patellofemoral arthroplasty depends on proper patient selection, having good knowledge about the indication and contraindications of the operation as well as careful preoperative evaluation to detect other anatomical abnormality that should be addressed either before or at the same setting of the arthroplasty.

Indication for PFA:

- Degenerative osteoarthritis limited to the patellofemoral

и неизбежной потери костной массы при каждом последующем вмешательстве, в дополнение к ограничению послеоперационной спортивной деятельности (20,21,22).

С учетом потенциальных преимуществ ПФА по сравнению с ТКА, включающих меньшую потерю крови, более короткое пребывание в больнице, сохранение костной ткани и улучшение функциональных результатов, были разработаны имплантаты второго поколения, которые дали более стабильные результаты, например, эквивалентные при сравнении с ТКА показатели ревизионного вмешательства, боли и механических осложнений (23,24,25).

Одним из примеров протезов второго поколения для ПФА является имплантат HemiCAP® Wave (Arthrosurface, Франклин, МА, США). Эта система протезирования включает использование интраоперационного картирования суставных поверхностей, трехмерное расширение суставного пространства и имплантацию контурных компонентов протеза для более детального воспроизведения геометрии

дистального конца бедренной кости (26). Различные трохлеарные компоненты с различными изгибами позволяют выполнить индивидуализированное и анатомически точное поверхностное эндопротезирование.

Потенциальные преимущества конструкции протеза - вкладыша включают в себя меньшую резекцию кости, увеличение внутренней стабильности имплантата, нормальные напряжение мягкой ткани и разгибательный механизм, а также меньший риск перегрузки пателлофemorального сустава (27,28,29).

Благодаря недавно разработанному новому варианту имплантата HemiCAP® PF Kahuna, который обеспечивает более проксимальное медиальное и латеральное покрытие и направляет коленную чашечку, находящуюся в центре, во время скольжения по трохлае, теперь можно излечивать тяжелую трохлаеарную дисплазию (типа В и D) при сохранении всех преимуществ этого вида протеза.

Недавние исследования показали улучшение краткосрочного и среднесрочного клинического и функционального исхода и

Fig. 5



Рис. 5

joint and causing severe symptoms affecting daily activity in cases where a sufficient period of non-operative treatment has been unsuccessful

- Posttraumatic osteoarthritis affecting patellofemoral joint.
- Extensive grade 3 chondrosis affecting the entire trochlea, the medial facet, or proximal half of the patella.
- Osteochondral lesions with failed cartilage therapy or failure of extensor mechanism unloading procedures.

Contraindication of PFA:

- Grade II or more arthritis involving the tibiofemoral joint.
- Uncorrected predisposing factors to tibiofemoral arthritis:
 - Uncorrected tibiofemoral mechanical malalignment
 - fixed loss of knee range of movement (minimum of -10° extension and 110° flexion)
 - Obesity (BMI of $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- Systemic inflammatory arthritis or active infection
- Uncorrected patellofemoral

instability or malalignment

- Evidence of chronic regional pain syndrome or psychogenic pain

Preoperative Evaluation:

- Careful clinical examination to be sure that the pain is exclusively located in the anterior compartment and secondary to severe wear of the patellofemoral joint.
- Patellofemoral crepitus, retropatellar pain while squatting or while performing open chain extension against resistance and pain during retropatellar palpation should be present.
- Tibiofemoral joint line tenderness or other signs of tibiofemoral or meniscal pathology should be excluded together with other causes of anterior knee pain such as prepatellar bursitis, pes anserinus tendonitis, patellar tendonitis, or referred hip pain.
- Patellar tracking should be carefully examined and any maltracking should be documented and planned for surgical correction.

снижение боли после пателло-фemorального протезирования с использованием имплантата HemiCAP-Wave®, обеспечивающего излечение при повреждениях хряща или изолированном ОА у относительно молодых активных пациентов со здоровым хрящом в другом коленном суставе (26,30,31,32,33).

Однако, успех ПФА зависит от тщательного отбора пациентов, хороших знаний об показаниях и противопоказаниях к операции, а также тщательной предоперационной оценки для выявления других анатомических аномалий, которые корректируются до или вовремя артропластики.

Показания к ПФА

- Дегенеративный остеоартрит, ограниченный пателлофemorальным суставом, вызывающий выраженные симптомы, которые ухудшают повседневную активность, в случаях, когда достаточное консервативное лечение не дало эффекта.
- Посттравматический остеоартрит с поражением пателлофemorального сустава.
- Обширный хондроз 3 степени

с поражением всего блока бедренной кости, медиальной фасеточной поверхности или проксимальной половины коленной чашечки.

- Остеохондральные поражения после неэффективной хрящевой терапии или процедур, направленных на снижение нагрузки при разгибании.

Противопоказания к ПФА

- Артрит II степени или более с вовлечением тibiофemorального сустава.
- Нескорректированные predisposing факторы к тibiофemorальному артриту:
 - Нескорректированное тibiофemorальное механическое смещение
 - Фиксированная потеря диапазона движения в колене (минимум -10° разгибание и 110° сгибание)
 - Ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- Системный воспалительный артрит или активная инфекция
- Нескорректированная пателлофemorальная нестабильность или смещение
- Подтвержденный хронический региональный болевой синдром или психогенная боль



Fig. 6: Reaming the superior and inferior zones through the guiding block

Рис. 6: Расширение верхней и нижней зон через направляющий блок



Fig. 7: Trial implant and fixation screw placement

Рис. 7: Пробная имплантация и размещение винта

Fig. 8: Final implant placement

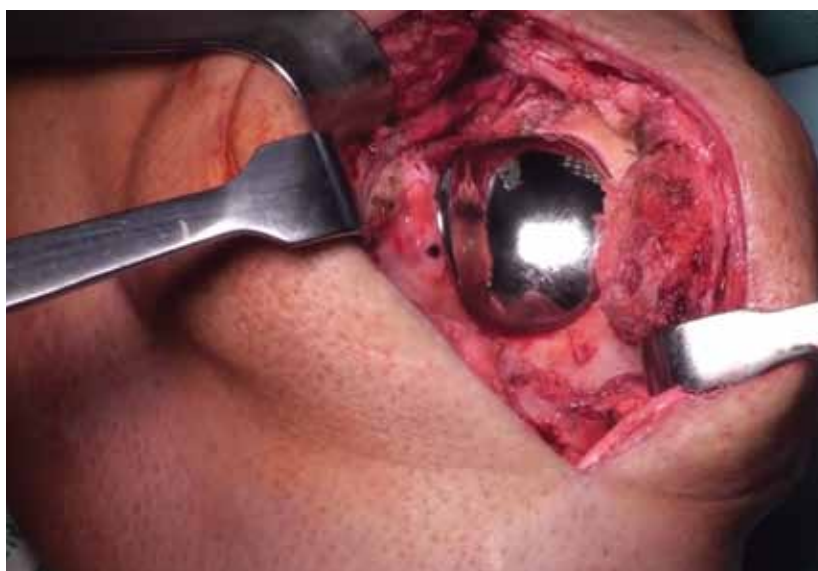


Рис. 8: Размещение имплантата

- Imaging investigations should include:
 - AP and lateral knee radiographs both in extension and 30° flexion (Rosenberg or schuss view), to exclude tibiofemoral degeneration as well as the presence of patella alta or baja.
 - A patellar skyline (axial or merchant) view to document cartilage loss as well as patellar tracking.
 - Standing full leg radiographs to rule out tibiofemoral malalignment.
 - CT scan or MRI to evaluate cartilage status, the tibiofemoral compartment, lower limb rotational profile and TT-TG distance.

Surgical procedure:

Anteromedial arthrotomy is performed.

The size of the trochlear implant is determined by the help of specific templates that are used to measure the size of the central trochlea in both sagittal and coronal planes (Fig.2). 2.5 mm Kirschner wire is placed in the centre of the

trochlea by the aid of a circular guide to define the working axis. To prevent misalignment, the circular guide edges must be exactly at the medial and lateral trochlea, the anterior edge of the intercondylar fossa and the superior cartilage-bone interface of the trochlea. Any osteophytes attached to the condyles and the intercondylar fossa can lead to a wrong working level and must be removed before reaming (Fig. 3).

Over the placed Kirschner wire a measuring device is introduced to confirm the proper size of the implant previously determined by the templates (Fig.4). The different sizes and offset variants can be selected according to the available 8 prosthesis sizes. Via the central Kirschner wire, the central defect is removed with a reamer (35mm) until the intact subchondral bone is reached. For a stepless positioning of the prosthesis, the reamer should be introduced to a depth allowing the implant to be placed flush with

Предоперационная оценка

- Тщательное клинический осмотр для уверенности в том, что боль локализуется исключительно в переднем отделе колена и является вторичной по отношению к значительному износу пателлофemorального сустава
- Выявление пателлофemorальной крепитации, ретропателлярной боли в положении на корточках или при выполнении открытого прерывистого разгибания с сопротивлением, боли во время ретропателлярной пальпации.
- Исключение болезненности в области тibiофemorального сустава или других признаков патологии менисков вместе с другими причинами боли в переднем отделе колена, таких как предпателлярный бурсит, тендинит гусиной лапки, пателлярный тендинит, боль, возникающую в бедре.
- Тщательное изучение движения скольжения надколенника и описание всех нарушений, подлежащих хирургической коррекции.

- Визуализационные исследования:

- Передне - задние и боковые рентгенограммы коленного сустава, как при разгибании, так и при сгибании 30° (укладка Розенберга или Шусса) для исключения дегенеративных изменений тibiофemorального сустава, а также для подтверждения patella alta или baja.
- Горизонтальный вид надколенника (аксиальный или другой) для описания потери хряща, а также патологического смещения надколенника при движении.
- Рентгенограмма всей конечности в положении стоя для исключения тibiофemorального смещения.
- КТ или МРТ для оценки состояния хряща, полости тibiофemorального сустава, профиля вращения нижней конечности и расстояния TT-TG (тibiальная бугристость - трохлеарная выемка)

Хирургическая процедура

Выполняется переднее - срединная артротомия. Размер трохлеарного имплан-

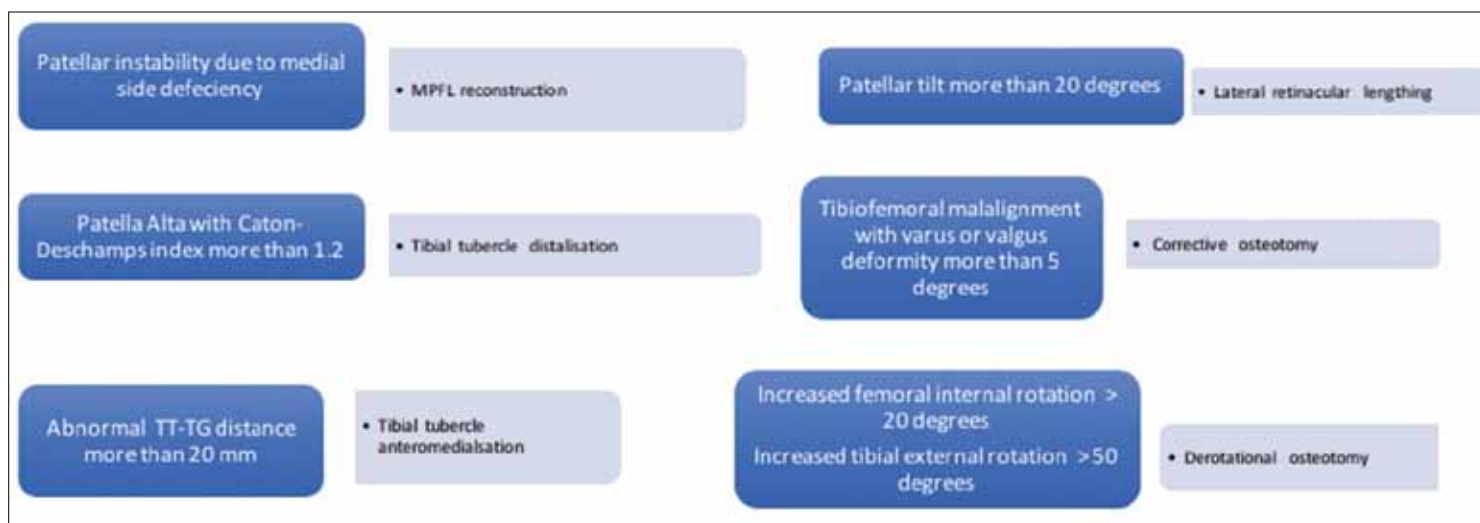


Fig. 9: Treatment algorithm of common abnormalities associated with patellofemoral arthritis

Рис. 9: Алгоритм лечения нарушений, связанных с пателлофemorальным артритом

the adjacent normal cartilage of both trochlear facets. This can be determined by the aid of the laser marking on the reamer handle (Fig.5).

A guide block is installed and secured by fixation pins. 4 guide blocks are available which should be appropriately selected according to the superior / inferior orientation and correspond with the superior cartilaginous bone margin and the anterior edge of the intercondylar fossa. As the block is securely and correctly positioned, osteophytes should be removed in these regions. With the circular reamer, the cartilage is then removed in the superior and inferior areas of the guide block to the same central level (Fig 6).

After removal of the guide block, a trial implant is inserted. At this point, it is important to control the exact height of the prosthesis. The implant should lie in the level of the surrounding cartilage or slightly lower. If this has not yet been achieved,

it must be re-reamed to prevent overstuffing in the patellofemoral joint. Afterwards, a central drill hole for the fixation screw can be drilled over a centrally placed guide wire (Fig.7).

Subsequently, the definitive prosthesis is placed on the screw (Fig.8). An insufficient coupling of the screw with the prosthesis leads to premature loosening and must be avoided. The procedure can be supplemented by a circular denervation of the patellar surface with the electrocautery. The indication for resurfacing the patella is limited to patellofemoral incongruence because of severe patellar dysplasia, focal osteonecrosis or osteolysis, and subchondral bone defects. Various patellar implant surfaces are available all of them requires reaming and cementation of the component.

Common associated abnormalities that may lead to patellar instability and maltracking should

тата определяется с помощью специальных шаблонов, которые используются для измерения размера центральной части трохеи, как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях (Рис.2).

2,5 мм спица Киршнера размещается в центре трохеи с помощью круговой направляющей спицы, определяющей рабочую ось. Чтобы предотвратить смещение, края круговой направляющей спицы должны быть точно на медиальной и латеральной сторонах трохеи, переднем крае межмыщелковой ямки и на передней костно - хрящевой поверхности трохеи. Любые остеофиты на мыщелках и в межмыщелковой ямке, могут привести к неправильному рабочему уровню и должны быть удалены перед расширением (Рис.3).

Над установленной спицей Киршнера вводится измерительное устройство для подтверждения размера имплантата, ранее определенного с помощью шаблонов (Рис. 4). Различные размеры и варианты расположения могут быть подобраны с помощью

имеющихся 8 размеров протеза. Через центральную спицу Киршнера дефект хряща удаляется с помощью расширителя (35 мм) до неповрежденной субхондральной кости.

Для плавного ведения протеза расширитель следует вводить на глубину, позволяющую размещать имплантат на одном уровне с расположенным рядом нормальным хрящом обеих суставных поверхностей. Ее можно определить с помощью лазерной маркировки на ручке расширителя (Рис.5).

Направляющий блок устанавливается и закрепляется фиксирующими штифтами. Он должен быть соответствующим образом подобран из 4 используемых вариантов, в соответствии с верхней / нижней ориентацией, и соответствовать верхнему хрящевому краю кости и переднему краю межмыщелковой ямки. После того как блок надежно и корректно установлен, следует удалять остеофиты в этой области. При круговом расширении удаляется хрящ в верхней и

Fig. 10: Postoperative x-ray showing final prosthesis position

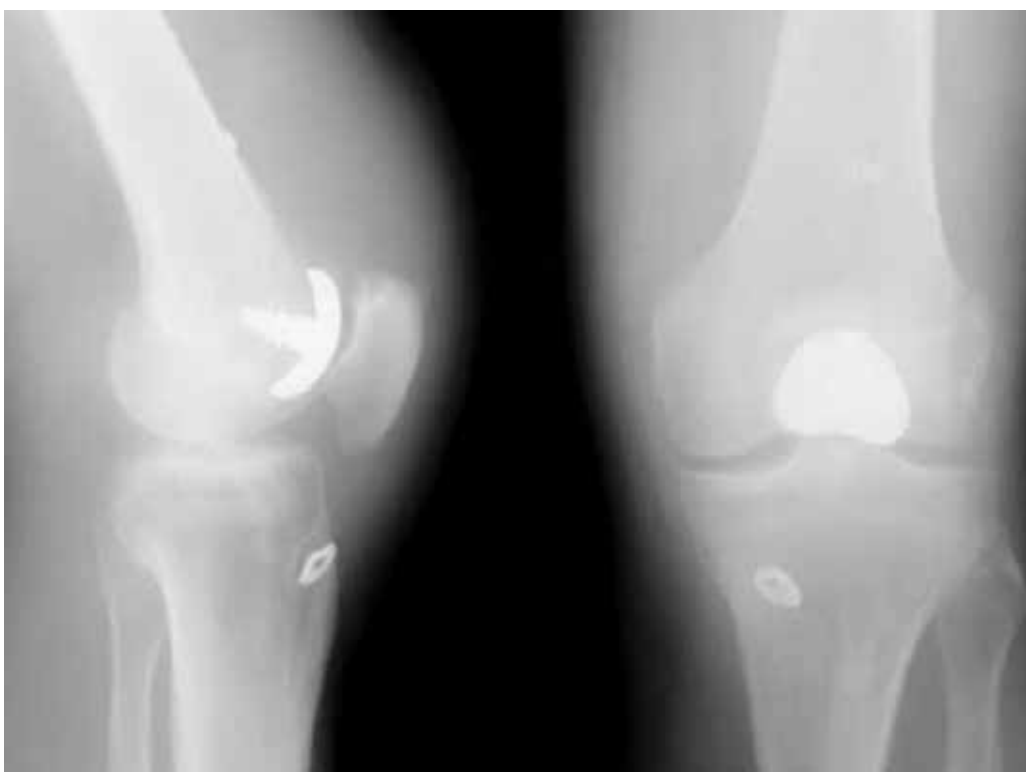


Рис. 10: Послеоперационная рентгенограмма, показывающая положение протеза

be addressed surgically in the same setting or before patellofemoral resurfacing (Fig.9).

Postoperative protocol:

- Elastic compressive socks, leg elevation and cold fomentation.
- Careful monitoring of peripheral circulation, motor and sensory function.
- Postoperative X-ray in 3 A/P, lateral and skyline position after drainage removal. (Fig.10)
- Complete passive range of motion is allowed.
- First 2 weeks post-surgery: partial weight bearing up to 20 kg.
- Gradually increased weight bearing depending on pain tolerance and absence of knee swelling.
- In case of concomitant reconstructive surgeries, postoperative protocol is changed depending on the nature of the procedure and healing progress.

Conclusion

We believe that patellofemoral arthroplasty is an effective procedure in treating high grade patellofemoral osteoarthritis that failed to respond to conservative measures especially young adults with high sports activity that are not yet illegible for total knee replacements. The success of the operation depends mainly on careful patient selection and addressing concomitant abnormalities leading to patellar maltracking either before or at the same setting of the replacement.

нижней областях направляющего блока к тому же центральному уровню (Рис. 6).

После удаления направляющего блока устанавливается пробный имплантат. В этот момент важно контролировать точную высоту протеза. Имплантат должен лежать на уровне окружающего хряща или немного ниже. Если это еще не достигнуто, его положение необходимо скорректировать, чтобы предотвратить перенапряжение в суставе. После этого центральное отверстие для крепежного винта можно просверлить над центрально расположенной направляющей спицей (Рис.7).

Затем протез размещают на винт (рис. 8). Недостаточное сцепление винта с протезом приводит к преждевременному разрыхлению кости и его следует избегать. Процедура может быть дополнена круговой денервацией поверхности надколенника с помощью

электрокаутера. Показания к поверхностному протезированию надколенника ограничены несоответствием из-за тяжелой дисплазии надколенника, очагового остеонекроза или остеолита, и дефектов субхондральной кости. Используются различные имплантаты поверхности надколенника. Все они требуют расширения суставной полости и цементирования компонента.

Сопутствующие нарушения, которые могут привести к нестабильности надколенника и патологическому смещению при движении, следует рассматривать с хирургической точки зрения в это же время или до пателлофеморального протезирования (Рис.9).

Послеоперационный протокол

- Ношение эластичных компрессионных носков, поднятие ног и холодные компрессы
- Тщательный мониторинг

Literature

1. Stefanik JJ, Niu J, Gross KD, Roemer FW, Guermazi A, Felson DT. (2013) Using magnetic resonance imaging to determine the compartmental prevalence of knee joint structural damage. *Osteoarthritis Cartilage*;21:695–9.
2. Davies AP, Vince AS, Shephstone L, Donell ST, Glasgow MM. (2002) The radiologic prevalence of patellofemoral osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*;206:12.
3. Duncan RC, Hay EM, Saklatvala J, Croft PR. (2006) Prevalence of radiographic osteoarthritis—it all depends on your point of view. *Rheumatology (Oxford)*;45:757–60.
4. Lonner JH. (2007) Patellofemoral arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*;15:495–506.
5. Annual Report (2014) Australian Hip and Knee Arthroplasty Register; 2014.
6. Hinman RS, Crossley KM. (2007) Patellofemoral joint osteoarthritis: an important subgroup of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*;46:1057–62.
7. Grelsamer RP, Dejour D, Gould J. (2008) The pathophysiology of patellofemoral arthritis. *Orthop Clin North Am*;39:269–74, V.
8. van Jonbergen HP, Poolman RW, van Kampen A. (2010) Isolated patellofemoral osteoarthritis. *Acta Orthop*;81(2):199–205.
9. Hofmann AA, McCandless JB, Shaeffer JF, Magee TH. (2013) Patellofemoral replacement: the third compartment. *Bone Joint J*;95 B(11 Suppl A):124–128. doi:10.1053/j.j.sart.2008.11.014.
10. Greslamer RP, Stein DA. (2006) Patellofemoral arthritis. *J Bone Joint Surg [Am]*;88-A:1849–1861.
11. Compere CL, Hill JA, Lewinnek GE, Thompson RG. (1979) A new method of patellectomy for patellofemoral arthritis. *J Bone Joint Surg [Am]*;61-A:714–718.
12. Hall MJ, Mandalia VI. (2016) Tibial tubercle osteotomy for patellofemoral joint disorders. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*;24(3):855–861. doi:10.1007/s00167-014-3388-4.
13. Biedert RM. (2005) Patellofemoral Disorders: Diagnosis and Treatment. Institute of Sports Sciences, Orthopaedics and Sports Traumatology, Federal Office of Sports, Magglingen, Switzerland: Wiley Blackwell; doi:10.1002/0470011165.
14. Insall J, Tria AJ, Aglietti P. Resurfacing of the patella. (1980) *J Bone Joint Surg Am*;62: 933–6.
15. Arnbjornsson AH, Ryd L. (1998) The use of isolated patellar prostheses in Sweden 1977–1986. *Int Orthop*;22:141–4. [19].
16. Arciero RA, Toomey HE. (1988) Patellofemoral arthroplasty. A three- to nine-year follow-up study. *Clin Orthop Relat Res*;60–71.
17. Dalury DF. (2005) Total knee replacement for patellofemoral disease. *J Knee Surg*;18: 274–7.
18. Mont MA, Haas S, Mullick T, Hungerford DS. (2002) Total knee arthroplasty for patellofemoral arthritis. *J Bone Joint Surg Am*;84-A:1977–81.
19. Parvizi J, Stuart MJ, Pagnano MW, Hanssen AD. (2001) Total knee arthroplasty in patients with isolated patellofemoral arthritis. *Clin Orthop Relat Res*;147–52.
20. Hutten D (2013) Femorotibial bone loss during revision total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res* 99(1 Suppl):S22–S33.
21. Hutt J, Dodd M, Bourke H, Bell J (2013) Outcomes of total knee replacement after patellofemoral arthroplasty. *J Knee Surg* 26(4):219–223.
22. Dy CJ, Franco N, Ma Y, Mazumdar M, McCarthy MM, Gonzalez Della Valle A (2012) Complications after patellofemoral versus total knee replacement in the treatment of isolated patellofemoral osteoarthritis. A meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Ar.*
23. Laskin RS, van Steijn M (1999) Total knee replacement for patients with patellofemoral arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 367:89–95.
24. Dahm DL, Al-Rayashi W, Dajani K, Shah JP, Levy BA, Stuart MJ (2010) Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty in patients with isolated patellofemoral osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 39(10):487–491.
25. Odumanya M, McGuinness K, Achten J, Parsons N, Spalding T, Costa M (2011) The Warwick patellofemoral arthroplasty trial: a randomised clinical trial of total knee arthroplasty versus patellofemoral arthroplasty in patients with severe arthritis of the pat.
26. Imhoff AB, Feucht MJ, Meidinger G, Schöttle PB, Cotic M. (2015) Prospective evaluation of anatomic patellofemoral inlay resurfacing: clinical, radiographic, and sports-related results after 24 months. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*;23(5):1299–1307. doi:10.1007/s00167-013-2786-3.
27. Provencher M, Ghodadra NS, Verma NN, Cole BJ, Zaire S, Shewman E, Bach BR Jr (2009) Patellofemoral kinematics after limited resurfacing of the trochlea. *J Knee Surg* 22(4):310–316 50.
28. Davidson PA, Rivenburgh D (2008) Focal anatomic patellofemoral inlay resurfacing: theoretic basis, surgical technique, and case reports. *Orthop Clin North Am* 39(3):337–346.
29. Cannon A, Stolley M, Wolf B, Amendola A (2008) Patellofemoral resurfacing arthroplasty: literature review and description of a novel technique. *Iowa Orthop J* 28:42–48.
30. Feucht MJ, Cotic M, Beitzel K, et al. (2015) A matched-pair comparison of inlay and onlay trochlear designs for patellofemoral arthroplasty: no differences in clinical outcome but less progression of osteoarthritis with inlay designs. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. doi:10.1007/s00167-015-3733-2.
31. Patel A, Haider Z, Anand A, Spicer D. (2017) Early results of patellofemoral inlay resurfacing arthroplasty using the HemiCap Wave prosthesis. *J Orthop Surg*;25(1):230949901769270. doi:10.1177/2309499017692705.
32. Cotic M, Imhoff AB. Patello-trochlear Ersatz. *Orthopade*. 2014;(August):898-904. doi:10.1007/s00132-014-3006-7.
33. Beitzel K, Schöttle PB, Cotic M, Dharmesh V, Imhoff AB (2013) Prospective clinical and radiological two-year results after patellofemoral arthroplasty using an implant with an asymmetric trochlea design. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21(2): 332–33.

периферической циркуляции, моторной и сенсорной функций.

- Послеоперационная рентгенография в передне-задней и латеральной проекциях и горизонтальном положении после удаления дренажа (Рис.10).
- Использование полного пассивного диапазона движения
- Ограничение весовой нагрузки до 20 кг в первые 2 недели после операции
- Постепенно повышение нагрузки в зависимости от болевой толерантности и отсутствия отека колена.
- В случае сопутствующих реконструктивных операций, послеоперационный протокол изменяется в зависимости от характера процедуры и процесса заживления

Заключение

Мы считаем, что пателлофemorальная артропластика является эффективной процедурой при лечении тяжелого пателлофemorального остеоартрита, который не отвечает на консервативные методы терапии, особенно у молодых активных и спортивных людей, у нежелательно выполнять ТКА.

Успешность операции зависит, в основном, от тщательного отбора пациентов и устранения сопутствующих нарушений, приводящих к патологическому смещению при движениях надколенника, в период до или во время протезирования.

Dr. Ahmed Helal (MD)^{1,2}
Prof. Dr. Andreas B. Imhoff (MD)¹

Ahmed.Helal@med.tanta.edu.eg
A.Imhoff@sportortho.de

¹Department of Sports Orthopaedics
Klinikum rechts der Isar
Technical University of Munich
Ismaninger Str. 22
81675 Munich, Germany
Phone: ++49 - (0) 89 - 4140 7821
Fax: ++49 - (0) 89 - 4140 7826
sportortho@mri.tum.de
www.sportortho.de

²Department of Orthopaedic Surgery
Tanta University, Egypt

The Microbiome: Центр здоровья и болезней человека

Abstract

Until recently, human microbiology was based on the identification of single microbes, such as bacteria, fungi and viruses, frequently isolated from patients with acute or chronic infections. Novel culture-independent molecular biochemical analyses (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) allow today to detect and classify the diverse microorganisms in a given ecosystem (microbiota), such as the gastrointestinal tract, the skin, the airway system, the urogenital tract and others, and to assess all genomes in these ecosystems (microbiome) as well as their gene products.

These analyses revealed that each individual has its own microbiota that plays a role in health and disease. In addition, they greatly contributed to the recent advances in the understanding of the pathogenesis of a wide range of human diseases. It is to be expected that these new insights will translate into diagnostic, therapeutic and preventive measures in the context of personalized/ precision medicine.

Key words: microbiota, fecal transplantation, inflammatory bowel disease, obesity, atherosclerosis, neurodegenerative diseases

Introduction

The basic aspects of molecular and cell biology are not only integral part of biomedical research but are also translated into patient care. Several global consortia have been launched and in part completed during the last decades. All of them continuously transform basic biomedical research and translate into medical applications and, after evaluation in randomized clinical trials, enter clinical practice with a tremendous potential to advance the diagnosis, treatment and prevention of human diseases.

More than 15 years ago, the international human genome organization (HUGO) project established the complete sequence of the ca. 3 billion base pairs that make up the human genome. Strategies were developed to globally analyze genomic DNA sequences as well as their cell-, tissue- or organ-specific expression

Тезисы

До недавнего времени микробиология человека базировалась на идентификации отдельных микробов, таких как бактерии, грибы и вирусы, которые часто выделяются у пациентов с острыми или хроническими инфекциями. Современные культурально-независимые молекулярные биохимические анализы (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) позволяют выявлять и классифицировать микроорганизмы в различных экосистемах (микробиотах), таких как желудочно-кишечный тракт, кожа, система дыхательных путей, уrogenитальный тракт и других органах, оценить геномы в этих экосистемах (микробиомы), а также их ген-продукты. Эти анализы показали, что у каждого человека есть своя микробиота, которая играет большую роль в сохранении здоровья и развитии болезней. Кроме того, они помогли понять патогенез широкого спектра заболеваний человека. Ожидается, что эти новые идеи будут трансформированы в диагностические, терапевтические и профилактические методы в контексте персонализированной / прецизионной медицины.

Ключевые слова: микробиота, трансплантация фекалий, воспалительное заболевание кишечника, ожирение, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания

Введение

Основные аспекты молекулярной и клеточной биологии являются не только неотъемлемой частью биомедицинских исследований, но и применяются для лечения пациентов. В течение последних десятилетий были начаты и частично завершены несколько международных исследовательских консорциумов. Все они непрерывно развивают базовые биомедицинские исследования и трансформируют их в медицинские методики, которые после оценки в рандомизированных клинических испытаниях внедряют в клиническую практику с огромным потенциалом для усовершенствования диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека.

Более 15 лет назад проект «Международная организация по изучению генома человека (HUGO)» определил полную последовательность 3 миллиардов пар оснований, составляющих

profile in order to utilize these data from the HUGO project for research as well as for clinical applications and to define the functions of newly identified genes, collectively termed 'functional genomics'. Using chips, so-called 'microarrays', thousands or ten thousands of single-stranded DNA species, reverse transcribed RNA (cDNA) or oligonucleotides of known sequence can provide a global gene (genomics), gene expression (transcriptomics, proteomics) or metabolite (metabolomics) profile ('signature') that is characteristic for the disease of individual patients, including its natural course/prognosis and response to therapy.

In 2005 the international haplotype map (HapMap) project was initiated to identify, based on genome-wide association studies (GWAS) in ethnically different populations, single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their association with specific human diseases and individual phenotypic characteristics, respectively (1, 2). Through GWAS an increasing number of gene loci have been identified that are associated with individual (future) phenotypic traits, such as hair or eye color, height, body mass index and others as well as with the disposition

to develop a specific disease (1, 2). Further, genetic variants are associated with the individuals' response to drug treatment, e.g., to lithium (3). Overall, GWAS allow an increasingly better understanding of disease pathogenesis and a more accurate assessment of the individual risk to develop a specific disease. Clinically, this may eventually translate into clinical advances in disease prevention, early diagnosis and therapy. It should be cautioned, however, that the contribution of a defined SNP to the risk for a given disease must be weighed against established clinical parameters and needs to be carefully evaluated before entering clinical practice.

Review

The Human Microbiome Project

The human microbiome project (HMP) was established as another global consortium (4-8). The HMP and the 'Metagenomics of the Human Intestinal Tract (Meta-HiT) Consortium Europe' aim at the sequencing of all microbes (eukaryotes, archaea, bacteria, viruses) that inhabit specific body sites, such as the mouth, throat and airways, stomach and intestine, the urogenital system and the skin, respectively. Recent data demonstrate that specific compositions of the microbial

человеческий геном. Были разработаны стратегии для общего анализа последовательностей геномной ДНК, а также их клеточной, тканевой или органной экспрессии для использования данных из проекта HUGO для исследований, а также для клинического применения и определения функций идентифицированных генов, что в совокупности называется «функциональной геномикой».

Использование чипов или так называемых «микрочипов», тысяч или десятков тысяч одноцепочечных видов ДНК, обратной транскрибируемой РНК (кДНК) или олигонуклеотидов в известной последовательности, позволяет выявить ген (геномика), экспрессию гена (транскриптомика, протеомика) или метаболический (метабономика) профайл («подпись»), характерные для заболевания отдельных пациентов, включая его течение / прогноз и ответ на терапию.

В 2005 году на базе исследований полногеномных ассоциаций (GWAS) в этнически разных популяциях, был инициирован международный проект «Карта гаплотипов (HapMap)» для определения однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и их ассоциации с определенными заболеваниями человека и индивидуальными фенотипическими характеристиками (1,2).

С помощью GWAS было иденти-

фицировано еще большее число локусов генов, которые связаны с индивидуальными (будущими) фенотипическими признаками, такими как цвет волос или глаз, рост, индекс массы тела и другими, а также с предрасположенностью к развитию определенного заболевания (1,2). Кроме того, генетические вариации были ассоциированы с ответом индивидуумов на лекарственное лечение, например, литием (3). В целом, GWAS позволяет лучше понимать патогенез болезни и проводить более точную оценку индивидуального риска развития определенного заболевания. Клинически это может, в конечном итоге, обеспечить профилактику заболеваний, раннюю диагностику и терапию.

Однако, следует понимать, что влияние определенного SNP на риск развития данного заболевания должен быть взвешен с учетом характерных клинических признаков и должен быть тщательно оценен до применения в клинической практике.

Обзор

Проект Микробиом человека

Проект Микробиом человека (HMP) был создан как еще один международный консорциум (4-8). Цель HMP и Европейского консорциума «Метагеномика кишечного тракта человека» (Meta-HiT) - секвенирование всех микробов (эукариотов, археев, бактерий, вирусов), которые обитают в

Table 1: Functions of the intestinal microbial community in human health (examples)

Functions of the Intestinal Microbial Community in Human Health (examples)	
	References
Host Physiology	
Adaptive immunity	(48)
Autoimmunity	(49)
Innate immunity	(50)
Cell proliferation	(51)
Bone density	(18)
Vascularization	(52)
Neurological signalling	(53)
Biosynthesis	
Neurotransmitters	
Steroid hormones	
Vitamins	
Metabolism	
Dietary components	
Bile salts	
Drugs	
Xenobiotics	

Таблица 1: Роль кишечного микробного сообщества в поддержании здоровья человека (примеры)

community are associated with health and disease (4-8) and suggest that the detailed characterization, function and variation of the microbial community will reveal important insights into host-microbe as well as microbe-microbe interactions with diagnostic, therapeutic and preventive implications (9, 10).

While the HMP has meanwhile developed into a major field of biomedical research, the intestinal microbial community in particular has turned out to play a major role in human health and disease pathogenesis as will be discussed in more detail below (11).

The Intestinal Microbial Community

In recent years the intestinal microbial community has been studied in great detail. It represents a microbial ecosystem consisting of trillion microbial cells with an aggregate 9.9 million microbial genes across the fecal microbiome (12). While until recently, the environment in utero has been considered sterile, DNA-based analyses identified bacterial species in maternal placenta, amniotic fluid and meconium. The colonization of the human gut begins at birth with a rapid expansion of bacterial diversity and is characterized by a suc-

cessively changing composition that eventually becomes relatively stable in adulthood (13). While the specific microbial species and subspecies and their proportions vary greatly from person to person the individual microbiome is unique and becomes more diverse in the elderly.

Important factors for the composition of the intestinal microbial community are endogenous and exogenous factors (14, 15). Examples are mode of delivery of the neonates, diet (dietary supplements, breast-feeding, formula-feeding), and xenobiotics, including antibiotics and other drugs (16-19). Further, infections and exposure to environmental microbial agents are established risk factors for childhood diseases, such as obesity and allergy (20, 21). Recent evidence further

определенных областях тела человека, таких как рот, горло и дыхательные пути, желудок и кишечник, мочеполовая система и кожа. Недавно полученные данные показывают, что состав микробного сообщества ассоциирован с поддержанием здоровья и развитием болезней, и предполагают, что его подробные характеристики, функции и вариации состава открывают важную информацию о хозяевах микробов, а также взаимодействиях микробов между собой, что можно использовать с диагностическими, терапевтическими и профилактическими целями (9,10). В то время как HMP стал основной областью биомедицинских исследований, микробное сообщество кишечника начало играть важную роль в изучении здоровья человека и патогенеза заболеваний, о чем подробнее будет сказано ниже (11).

Микробное сообщество кишечника

За последние годы микробное сообщество кишечника изучено очень подробно. Оно представляет собой микробную экосистему, состоящую из триллионов микробных клеток с 9,9 миллионами микробных генов в фекальном микробиоме (12). Несмотря на то, что до недавнего времени среда в матке считалась стерильной, анализ на основе ДНК идентифицировал бактерии в материнской плаценте, амниотической жидкости и меконии. Колонизация кишечника человека бактериями начинается с рождения с быстрым увеличением их разнообразия, и характеризуется постепенно меняющимся составом, который со временем становится относительно стабильным во взрослой жизни (13). В то время как определенные виды и подвиды микробов и их пропорции сильно варьируют от человека к человеку, индивидуальный микробиом является уникальным и становится более разнообразным у пожилых людей. Важными факторами для состава микробного сообщества кишечника являются эндогенные и экзогенные воздействия (14,15). Примерами являются способ родоразрешения у младенцев (диетические добавки, кормление грудью, кормление смесями) и применение ксенобиотиков, включая антибиотики и

Table 2: Disease associations with the intestinal microbial community (examples)

Disease Associations with the Intestinal Microbial Community (examples)	
Allergies/ Allergy protection	References (21, 49, 54-56)
Atherosclerosis/ Thrombosis/ Cardiovascular Disease	(39-41, 57-60)
Cancer	(61, 62)
Diabetes mellitus	(35, 63)
Immune-Mediated Inflammatory Diseases	
- Inflammatory bowel diseases	(24, 25, 28, 29, 64, 65)
- Multiple sclerosis	(66, 67)
- Rheumatoid arthritis	(68)
- Psoriasis	(69)
Kwashiorkor	(36, 37)
Liver Diseases	(70, 71)
Metabolic Syndrome/ Obesity	(34, 72-75)
Neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative diseases	
- Autism	(42, 76)
- Depression	(42, 77)
- Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease	(42, 46, 47, 78, 79)

Таблица 2: Ассоциация заболеваний с кишечным микробным сообществом (примеры)

suggests that human genetic variation also influences the abundance of specific members of the intestinal microbial community (22).

Taken together, the emerging data suggest that the detailed characterization of the human intestinal microbiome composition, function and variation across different body sites will reveal important commensal host-microbe as well as microbe-microbe interactions that may play a role in human health and disease.

In view of the numerous and diverse physiological functions of the intestinal microbiota in human health (Table 1) it is not surprising that it is also involved in gastrointestinal as well as non-gastrointestinal diseases, such as obesity/ metabolic syndrome, and atherosclerosis/ cardiovascular as well as neurologic/ psychiatric diseases and neurodegenerative diseases, making it one of the most dynamic current topics in biomedical research (Table 2). In the following, a few examples will be discussed in more detail.

Inflammatory Bowel Diseases and Colon Cancer

The inflammatory bowel diseases (IBD) in humans include ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). These

are characterized by inflammation limited to the mucosal layer of the colon in UC and the transmural involvement of the gastrointestinal tract, including extraintestinal sites in CD. While the pathogenesis of IBD is not fully understood (23), it is clear that its pathology depends among others on the intestinal microbial community (24, 25). Further, a case-control study identified 'IBD-specific' alterations of the intestinal microbiota that may serve as biomarkers for the prediction of disease predisposition, activity/ severity and responsiveness to therapy (26, 27).

Host genes with effects on the composition of the intestinal microbiota are among others the IgA locus and the

другие препараты (16-19). Кроме того, инфекция и воздействие микроорганизмов окружающей среды являются факторами риска для развития таких болезней детского возраста, как ожирение и аллергия (20,21). Недавно полученные данные снова показывают то, что у человека генетическая вариация также влияет на численность членов микробного сообщества кишечника (22). В совокупности новейшие данные свидетельствуют о том, что подробная характеристика состава и функций микробиома кишечника человека, его вариаций на разных участках, показывает важный симбиоз микроорганизм-хозяин, а также микробиологические взаимодействия, которые могут играть роль в поддержании здоровья и развитии болезней у человека.

Принимая во внимание многочисленные и разнообразные физиологические функции кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека (Таблица1), неудивительно, что она также влияет на развитие желудочно-кишечных и не желудочно-кишечных заболеваний, такие как ожирение / метаболический синдром и атеросклероз / сердечно-сосудистые заболевания, а также неврологических / психиатрических болезней и нейродегенеративных заболеваний, что делает ее одной из самых актуальных тем в биомедицинских исследованиях (Таблица 2). В дальнейшем несколько примеров будут рассмотрены более подробно.

Воспалительные заболевания кишечника и рак толстой кишки

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Они характеризуются воспалением, ограниченным слизистой оболочкой толстой кишки при ЯК, и трансмуральным поражением желудочно-кишечного тракта и внекишечной локализацией при БК. Несмотря на то, патогенез ВЗК описан не полностью, уже ясно (23), что он зависит и от кишечного микробного сообщества. Кроме того (24,25), в исследовании случай-контроль были определены «ВЗК-специфические» изменения кишечной микробиоты, которые могут служить биомаркерами

HLA genes as well as the defensin genes, the NOD2 gene, the resistin-like molecule beta gene, the apolipoprotein I gene, the MEFV gene and the myeloid differentiation primary response protein 88 gene. The three components - environment, host genetics and the microbial community - interact to maintain homeostasis in the intestine (5). The disruption of the stability of this interaction may be a trigger for disease development. Two recent publications shed a new light on the pathogenesis of IBD through the change of the intestinal microbial composition involving two different pathways: helminth infection (28) and lipocalin-2 expression (29), respectively.

Helminth infection, microbial community and IBD. Epidemiologic studies demonstrated a major increase of the incidence of IBD in the developed world, suggesting a change in the environment, including an alteration of the intestinal microbiome (30) and a decreased exposure to intestinal parasites, such as helminths (31). In mice deficient for the CD susceptibility gene Nod2 (Nod2^{-/-} knockout) (32) it could be demonstrated that small intestinal abnormalities develop in the face of a sustained colonization with the inflammatory

bacterium *Bacteroides vulgatus*, an ubiquitous member of the intestinal microbial community (33). Chronic infection of Nod2^{-/-} mice with the parasitic worm *Trichuris muris*, however, inhibited colonization with inflammatory *Bacteroides* species and promoted the establishment of a protective microbial environment enriched in Clostridiales (28). Further, the authors demonstrated that individuals from helminth-endemic regions harbour a similar protective microbial community and that deworming treatment reduced Clostridiales and increased Bacteroidales, resulting in an increased IBD incidence. These data support the 'hygiene hypothesis' whereby certain individuals are genetically susceptible to the consequences of a changing intestinal microbial community that favors IBD development IBD.

Lipocalin-2 protection from IBD and colon cancer. Lipocalin-2 (Lcn2) is an antimicrobial peptide with high mucosal and fecal concentrations in patients with IBD. It is produced by various cell types, including epithelial cells, and acts as an antimicrobial defense mediator by binding to a subset of bacterial siderophores, thereby preventing bacterial iron acquisition and growth of siderophore-dependent strains.

для прогнозирования предрасположенности к заболеванию, его активности / тяжести и реакции на терапию (26,27).

Гены хозяина, влияющие на состав микробиоты кишечника, включают локус IgA и гены HLA, а также гены дефензина, ген NOD2, бета-ген резистиноподобной молекулы, ген аполипопротеина I, ген MEFV и ген белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88.

Три компонента: окружающая среда, генетика хозяина и микробное сообщество взаимодействуют для поддержания гомеостаза в кишечнике (5). Нарушение стабильности этого взаимодействия может стать триггером развития болезни. Две недавние публикации пролили новый свет на патогенез ВЗК путем изменения микробного сообщества кишечника с участием двух разных факторов - гельминтной инфекции (28) и экспрессии липокалина-2 (29).

Гельминтная инфекция, микробное сообщество и ВЗК.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали значительное увеличение заболеваемости ВЗК в развитых странах, предполагая изменение окружающей среды, включая повреждение микробиома кишечника и снижение воздействия на кишечные паразиты, таких как гельминты (31).

На мышах с дефицитом гена вос-

приимчивости CD Nod2 (Nod2^{-/-} нокаутированный)(32) можно было продемонстрировать, что небольшие кишечные аномалии развиваются при длительной колонизации воспалительной бактерией *Bacteroides vulgatus*, убиквитарным членом кишечного микробного сообщества (33). Хроническая инфекция паразитическим червем *Trichuris muris* у Nod2^{-/-} мышей, однако, была ингибирована с помощью колонизации воспалительными видами *Bacteroides* и способствовала созданию защитной микробной среды, обогащенной Clostridiales (28).

Кроме того, авторы продемонстрировали, что у лиц из регионов, эндемичных по гельминтозу, есть аналогичное защитное микробное сообщество, и что дегельминтное лечение уменьшает Clostridiales и увеличивает Bacteroidales, что приводит к увеличению заболеваемости ВЗК. Эти данные подтверждают «гигиеническую» гипотезу, при которой некоторые люди генетически восприимчивы к последствиям изменения кишечного микробного сообщества, которое способствует развитию ВЗК.

Защита липокалином-2 от ВЗК и рака толстой кишки.

Липокалин-2 (Lcn2) - это антимикробный пептид с высокой концентрацией в слизистых и фекалиях у пациентов с ВЗК. Он продуцируется различными

Fig. 1: The intestinal microbial metabolite trimethylamine (TMA) and the atherosclerosis/ thrombosis risk (40)

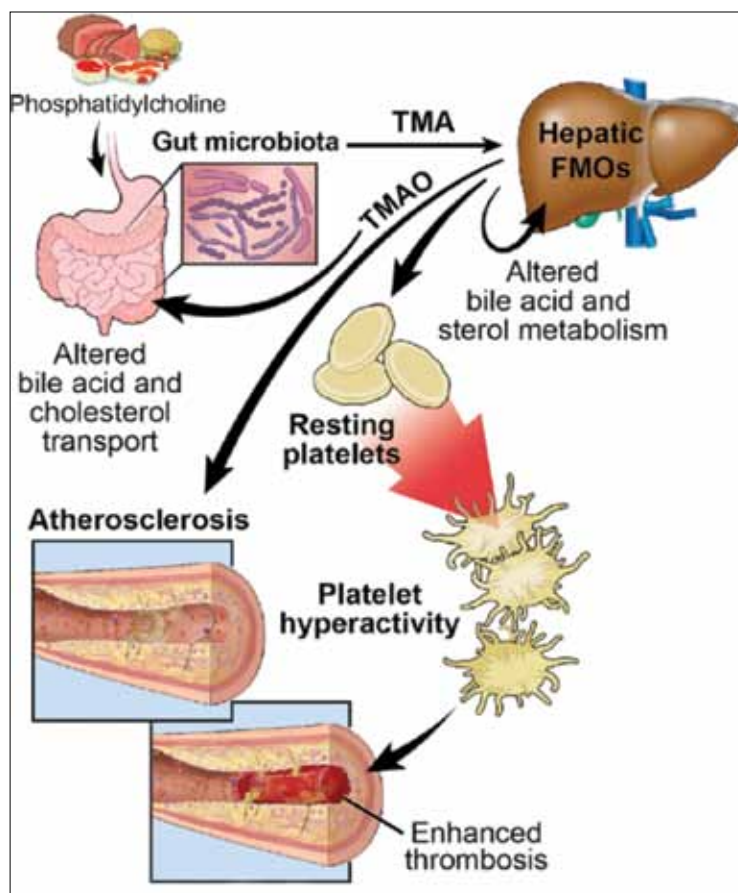


Рис. 1: Кишечный микробный метаболит триметиламин (ТМА) и риск атеросклероза / тромбоза (40)

While it has been implicated in several biologic processes, such as acute phase response, erythropoiesis and iron metabolism, its functional role in contributing to IBD development remained unclear.

To decipher the role of Lcn2 in colon inflammation, mice double deficient in Lcn2 and IL-10 (Lcn2^{-/-} IL10^{-/-} double knockout) were generated and compared to single knockouts and wild-type animals. The experimental data indicate that Lcn2 expression protects from early onset colitis and the spontaneous emergence of right-sided colonic tumors that result from IL-10 deficiency. The inflammation is driven by IL-6 which also controls tumorigenesis. The Lcn2^{-/-} IL10^{-/-} double knockout mice showed major alterations of their intestinal microbial community, especially with respect to the facultative pathogenic *Alistipes* spp. These contribute to inflammation and tumorigenesis as shown by the stool transplantation from individuals with the phenotype and by the protection through antibiotic therapy. Taken together, the authors demonstrate that Lcn2 protects against intestinal inflammation and tumorigenesis in the face of an altered intestinal microbial composition (29).

Recently, it was discovered that the probiotic *Lactobacillus casei* strain ATCC 334 produces ferrichrome that inhibits colon cancer progression by apoptosis mediated through the c-Jun N-terminal kinase pathway, possibly representing a novel tumor-suppressing strategy.

Obesity

Obesity (34), insulin resistance (35) and *khwasior* (36, 37) are examples for which a correlation between microbial dysbiosis and the clinical state has been demonstrated. Further, in genetically susceptible hosts, the transplantation of fecal microbiota from healthy donors to patients resulted in clinical improvement (38). The underlying concept is a 'common ground hypothesis'

типами клеток, включая эпителиальные клетки, и действует как противомикробный защитный медиатор путем связывания с субпопуляцией бактериальных сидерофоров, что предотвращает поглощение бактериями железа и рост зависимых от сидерофоров штаммов.

Немного на то, что это наблюдалось при нескольких биологических процессах, таких как острая фазовая реакция, эритропоэз и метаболизм железа, его функциональная роль в содействии развитию ВЗК оставалась неясной.

Чтобы раскрыть роль Lcn2 в воспалении толстой кишки, были получены мыши с двойным дефицитом Lcn2 и IL-10 (Lcn2^{-/-} / IL10^{-/-} дважды нокаутированные) и проведено сравнение с нокаутированными мышами и животными дикого типа.

Экспериментальные данные указывают на то, что экспрессия Lcn2 защищает от раннего начала колита и спонтанного развития правосторонней опухоли толстой кишки, что является следствием дефицита IL-10.

Воспаление стимулируется IL-6, который также контролирует генез опухоли. У Lcn2^{-/-} / IL10^{-/-} дважды нокаутированных мышей были обнаружены значительные изменения в микробном сообществе кишечника, особенно в отношении факультативных патогенных *Alistipes* spp. Это способствует воспалению и

развитию опухоли, как показано с помощью трансплантации фекалий от людей с соответствующим фенотипом, и с помощью антибактериальной терапии. В совокупности авторы демонстрируют, что Lcn2 защищает кишечник от воспаления и развития опухоли путем изменения микробного состава кишечника (29).

Недавно было обнаружено, что пробиотик *Lactobacillus casei* штамм ATCC 334 продуцирует феррихром, который ингибирует прогрессирование рака толстой кишки путем апоптоза, опосредованного через сигнальный путь c-Jun N-концевой киназы, что возможно, станет новой стратегией подавления опухоли.

Ожирение

Ожирение (34), резистентность к инсулину (35) и *khwasior* являются примерами (36,37), на кото-

Fig. 2: Inhibition of intestinal microbial trimethylamine (TMA) synthesis by 3,3-dimethyl-1-butanol (DMB) and attenuation of atherosclerosis (41)

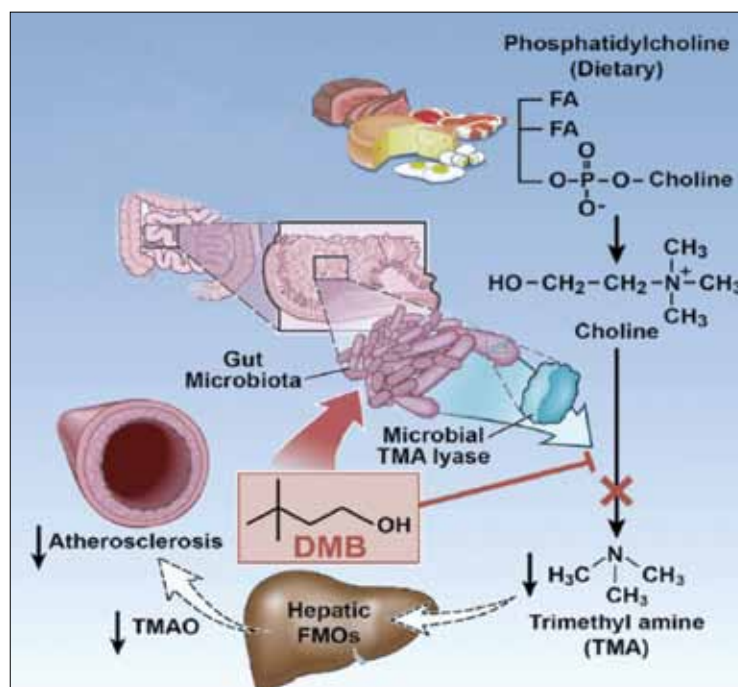


Рис. 2: Ингибирование синтеза микробного триметиламина (ТМА) кишечника с помощью 3,3-диметил-1-бутанола (DMB) и уменьшение атеросклероза (41)

that involves a leaky mucosa caused by various endogenous or exogenous factors, the expansion of opportunistic microbes (dysbiotic pathobionts) with the generation of pathogenic microbial gene products which can be transferred to genetically susceptible individuals (11).

Atherosclerosis and Thrombosis Risk

Recent studies suggest that intestinal microbes are also involved in atherosclerosis. In this context, foods rich in choline, phosphatidylcholine and carnitine such as meat, egg yolk and high-fat dairy products, serve as precursors of trimethylamine (TMA) and TMA N-oxide (TMAO) that accelerates atherosclerosis (39) and elevated TMAO blood levels are associated with an increased risk for atherosclerotic heart disease and incident major adverse cardiac events. Further, TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombotic events in studies of animal model, employing dietary choline or TMAO, germ-free mice and microbial transplantation, collectively confirming the key role of intestinal microbiota (40). Taken together, these results reveal a previously unknown link between specific dietary nutrients, intestinal microbes and

thrombosis risk (Fig. 1). The intestinal TMAO formation is a two-step process involving the generation of TMA by intestinal microbes after food ingestion and the hepatic conversion of TMA to TMAO by host flavin monooxygenases. In a recent, study Wang et al. (41) demonstrated that 3,3-dimethyl-1-butanol (DMB), a structural analog of choline, blocks the intestinal TMA formation through the inhibition of the microbial TMA lyase, and results in reduced TMAO levels. Thus, 'drugging the microbiome' with DMB may be a novel approach for the prevention/ treatment of atherosclerosis (Fig. 2).

Neurodevelopmental, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases

Studies investigating the intestinal microbial-brain communication (gut-brain axis) demonstrate a critical role of the intestinal microbial community in modulating the maturation and function of

рых показана корреляция между микробным дисбактериозом и клиническими проявлениями. Кроме того, у генетически восприимчивых хозяев трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров приводила к улучшению состояния (38). Базовая концепция, «общая основная гипотеза» включает проницаемую слизистую оболочку, которая через воздействие различных эндогенных или экзогенных факторов, подвергается экспансии оппортунистических микробов (дисбиотикопатобионтов) с образованием патогенных микробных генных продуктов, которые могут быть переданы генетически восприимчивым индивидуумам (11).

Атеросклероз и риск тромбоза

Недавние исследования показывают, что кишечные микробы также участвуют в развитии атеросклероза. В этом контексте продукты, богатые холином, фосфатидилхолином и карнитинами, такими как мясо, яичный желток и жирные молочные продукты,

служат в качестве предшественников триметиламина (ТМА) и триметил N-оксида (ТМАО), ускоряющих появление атеросклероза (39) и повышающих уровень ТМАО в крови, которые ассоциированы с повышенным риском развития атеросклеротической болезни сердца и серьезных кардиологических заболеваний. Кроме того, ТМАО усиливает

гиперреактивность тромбоцитов и проявления тромбоза в исследованиях с животных моделей с использованием диетического холина или ТМАО, стерильных мышей и трансплантации микроорганизмов, в совокупности подтверждающих ключевую роль кишечной микробиоты (40). В совокупности эти результаты показывают ранее неизвестную связь между определенными диетическими питательными веществами, кишечными микробами и риском тромбоза (Рис.1). Образование ТМАО в кишечнике представляет собой двух-этапный процесс, включающий образование ТМА кишечными микробами после приема пищи и печеночную конверсию ТМА в ТМАО с помощью флавин-монооксигеназы хозяина. В недавнем исследовании Wang с соавт. (41) продемонстрировали, что 3,3-диметил-1-бутанол (DMB), структурный аналог холина, блокирует образование ТМА кишечника за счет ингибирования микробной ТМА-лиазы и приводит к снижению уровней ТМАО.

Fig. 3: Contribution of short chain fatty acids (SCFA) and fecal transplantation from patients with Parkinson's disease (PD) to PD pathogenesis and its prevention by elimination of the intestinal microbiota (46)

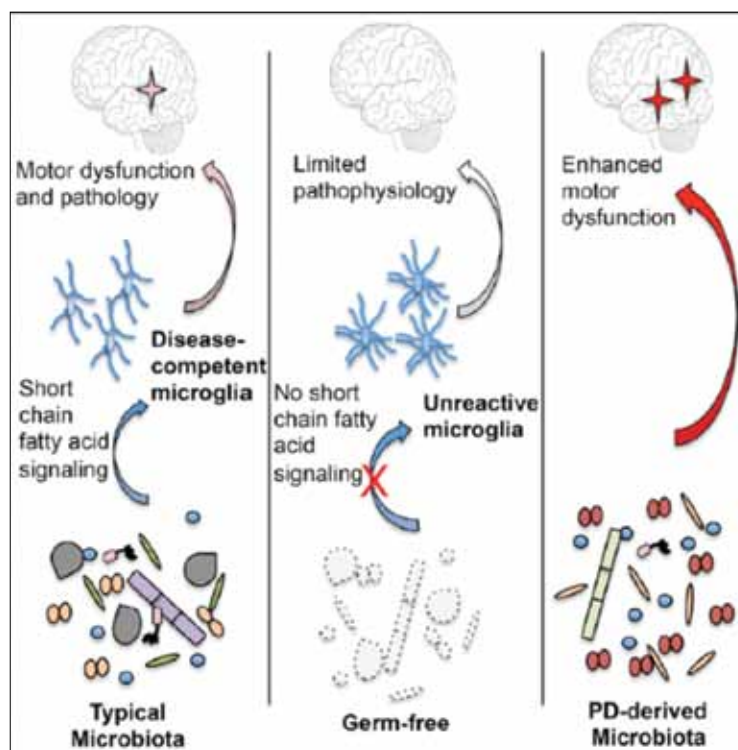


Рис. 3: Значение короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) и трансплантации фекалий от пациентов с болезнью Паркинсона (БП) в патогенез БП и ее профилактика путем элиминации микробиоты кишечника (46)

tissue-resident immune cells in the central nervous system (CNS) as well as the activation of peripheral immune cells involved in neuroinflammation, brain injury, autoimmunity and neurogenesis (42). Germ-free mice raised under sterile conditions or mice depleted of their intestinal microbiota by antibiotics show major alterations in behaviours or neuropathologies that characterize neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative disorders (43). These include among others autism spectrum disorders, depression and Alzheimer's or Parkinson's disease (Table 2).

An impressive example for a pathogenic role of the intestinal microbial community is Parkinson's disease' (PD). In patients with PD, plaques in brain cells as well as in the intestine containing the neurotoxic protein alpha-synuclein (AS) are a hallmark of the disease. For example, in PD patients gastric motility is frequently impaired (44) and AS levels in the intestine are elevated (45).

In an animal model, mice overexpressing AS indeed develop neurologic deficits resembling those of patients with PD. Recently, three lines of evidence demonstrated a central role of the intestinal microbial community in the pathogenesis of

PD (Fig. 3): (1) in the PD mouse model germ-free animals developed fewer plaques and almost no neurological deficits as compared to conventionally colonized controls, (2) treatment of PD mice with antibiotics resulted in an improvement of the neurological deficits and (3) fecal transplantation from patients with PD to germ-free mice resulted in neurological deficits resembling PD (46).

The underlying concept is the central contribution of the microbial community to a defect of the microglia via short-chain fatty acids (SCFAs) that represent bacterial fermentation products (47). While germ-free mice showed a reduced microglia mice, SCFAs modulate microglia and enhance PD pathophysiology (46). The identification of the disease-causing bacteria and the mechanism leading to the deposition of the neurotoxic AS plaques await further clarification.

Таким образом, «лекарственное накопление микробиома» с помощью ДМВ может стать новым подходом в профилактике / лечении атеросклероза (Рис.2).

Нарушения нервно-психического развития, психиатрические и нейродегенеративные заболевания

Исследования, изучающие связь мозга с кишечником (кишечно-мозговую ось), демонстрируют критическую роль кишечного микробного сообщества в модуляции созревания и функционирования резидентных иммунных клеток в центральной нервной системе (ЦНС), а также активации периферических иммунных клеток, связанных с воспалением, повреждением головного мозга, аутоиммунитетом и нейрогенезом (42). Стерильные мыши, выращенные в специальных условиях, или мыши с истощенными антибиотиками микробиотами кишечника, демонстрируют значительные изменения в поведении или

неврологические изменения, характерные для нарушений нервно-психического развития, психиатрических и нейродегенеративных заболеваний (43). К ним относятся, в частности, расстройства аутистического спектра, депрессия, болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона (Таблица 2). Впечатляющим примером патогенной роли микробного сообщества кишечника является болезнь Паркинсона (БП). У пациентов с БП бляшки в клетках головного мозга, а также кишечника, содержащие нейротоксический белок альфа-синуклеин (AS), являются признаком заболевания. Также у пациентов с БП часто нарушается моторика желудка (44), а уровень AS в кишечнике повышается (45). В исследованиях на животных моделях, у мышей, сверхэкспрессирующих AS, действительно развивались неврологические нарушения, похожие на расстройства у пациентов с БП. В последнее время три исследования продемонстрировали центральную роль кишечного микробного сообщества в патогенезе ПД (Рис.3): (1) у стерильных мышей с БП образовалось меньше бляшек и практически отсутствуют неврологические дефициты по сравнению с контрольной колонизированной группой, (2) лечение БП - мышей антибиотиками приводило к уменьшению неврологических нарушений и (3) трансплантация фекалий от па-

Conclusions and

Perspectives

Basic biomedical research has made major advances in recent years and holds the promise to increasingly provide individual diagnostic, preventive as well as therapeutic options for patients with inherited or acquired, malignant or non-malignant diseases. Apart from an increasing number of host genetic susceptibility loci and environmental factors, the individual microbial community is central for the barrier between microbes and hosts.

In particular, the intestinal microbial community is involved in a large number of normal biological functions in health (Table 1) as well as in numerous common, gastrointestinal and non-gastrointestinal diseases, such as obesity/ metabolic syndrome, atherosclerosis/ thrombosis or neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative diseases (Table 2).

Dietary interventions targeting intestinal microbiota, such as calory restricted diets rich in fiber and vegetables as well as fecal microbial transplantation are examples for health benefits in humans. In recent years, the intestinal microbiome thus has become one of the most dynamic areas of

biomedical research that holds an enormous potential for interventions regarding human health and disease.

циентов с БП стерильным мышам приводило к развитию неврологическим нарушений, характерных для БП (46). Базовая концепция - это центральная роль микробного сообщества в развитии дефекта микроглии из-за короткоцепочечные жирных кислот (SCFA), которые представляются продуктами бактериальной ферментации (47). В то время как у стерильных мышей наблюдалась восстановление микроглии, у других мышей SCFA вызывали микроглию и усугубляли патофизиологию БП (46).

Выявление бактерий и уточнение механизма, приводящего к отложению нейротоксических AS-бляшек, требуют дальнейших исследований.

Выводы и перспективы

Фундаментальные биомедицинские исследования в последние годы достигли значительных успехов, и все чаще предлагают индивидуальные диагностические, профилактические, а также терапевтические методы для пациентов с наследственными или приобретенными, злокачественными или незлокачественными заболеваниями.

Помимо растущего числа выявляемых локусов генетической восприимчивости хозяина и факторов окружающей среды, индивидуальное микробное сообщество является главным барьером между микробами и хозяевами.

В частности, микробное сообщество кишечника связано с большим числом нормальных биологических функций у здорового человека (Табл. 1), а также с развитием распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и других болезней, таких как ожирение / метаболический синдром, атеросклероз / тромбоз, нарушение нервно - психического развития, психиатрические и нейродегенеративные заболевания (Таблица 2).

Диетические вмешательства, направленные на кишечную микробиоту, такие как диеты с ограниченным количеством калорий, обогащенные клетчаткой и овощами, а также фекальная микробная трансплантация, являются примерами поддержания здоровья у человека. В последние годы изучение микробиома кишечника, таким образом, стало одной из самых динамично развивающихся областей биомедицинских исследований, обладающей огромным потенциалом для поддержания здоровья человека и лечения заболеваний.

Literature

- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-1605.
- Manolio TA, Collins FS. The HapMap and genome-wide association studies in diagnosis and therapy. *Annu Rev Med* 2009;60:443-456.
- Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, Arda R, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016.
- Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011;10:287-291.
- Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:279-290.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-214.
- Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215-221.
- Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, Nelson KE, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012;10:e1001377.
- Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013;29:51-58.
- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Lowenberg M, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-118 e114.
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-2379.
- Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834-841.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227.
- Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigheleer EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016;352:565-569.
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352:560-564.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-166.
- Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;488:621-626.
- Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013;152:39-50.
- Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, Boushey HA, et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:805-810.
- Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, Panzer AR, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187-1191.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blehman R, Beaumont M, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-799.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-434.
- Hall LJ, Walshaw J, Watson AJ. Gut microbiome in new-onset Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147:932-934.
- Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, et al. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:245-251.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-13785.
- Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2008;3:417-427.
- Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, Honda K, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* 2016;352:608-612.
- Moschen AR, Gerner RR, Wang J, Klepsch V, Adolph TE, Reider SJ, Hackl H, et al. Lipocalin 2 Protects from Inflammation and Tumorigenesis Associated with Gut Microbiota Alterations. *Cell Host Microbe* 2016;19:455-469.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-141.
- Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:128-133.
- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersson V, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156-167.
- Ramanan D, Tang MS, Bowcutt R, Loke P, Cadwell K. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity* 2014;41:311-324.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241-1244.
- Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyötyläinen T, Nielsen T, Jensen BA, Forslund K, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016;535:376-381.
- Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, Kau AL, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 2013;339:548-554.
- Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, Haque R, Mahfuz M, Alam MA, Benzeza A, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 2014;510:417-421.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916 e917.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-585.
- Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016;165:111-124.
- Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015;163:1585-1595.
- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017;20:145-155.
- Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015;17:565-576.
- Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:625-639.
- Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, Dodiya HB, Daian D, Jaglin JA, Kordower JH. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:709-715.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016;167:1469-1480 e1412.
- Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18:965-977.
- Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016;535:75-84.
- Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, Kolde R, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell* 2016;165:842-853.
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535:65-74.
- Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, Dekker J, van Mil SW, Muller M, Kleerebezem M, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:10038-10043.
- Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, Schaffner F, Ostergren-Lunden G, Pe-

- tersen LC, Ruf W, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature* 2012;483:627-631.
53. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastrri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161:264-276.
54. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-709.
55. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, O'Connor GT, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:593-601 e512.
56. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, Ledford JG, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016;375:411-421.
57. Jonsson AL, Backhed F. Drug the Bug! *Cell* 2015;163:1565-1566.
58. Tilg H. A Gut Feeling about Thrombosis. *N Engl J Med* 2016;374:2494-2496.
59. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57-63.
60. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-1584.
61. Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, Zhang D, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015;6:6528.
62. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084-1089.
63. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
64. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. Microbiome Survey of the Inflamed and Noninflamed Gut at Different Compartments Within the Gastrointestinal Tract of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:817-825.
65. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol* 2016;7:1081.
66. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, Venkatesan A, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med* 2015;63:729-734.
67. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, Patel B, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016;7:12015.
68. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, Nelson H, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 2016;8:43.
69. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, Marmon S, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:128-139.
70. Haque TR, Barritt AS. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:133-142.
71. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
72. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
73. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.
74. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10:S150-157.
75. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535:56-64.
76. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, Hoeffler CA, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 2016;351:933-939.
77. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Ota M, et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;202:254-257.
78. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH, Xiang Y, Liang CR, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519-1525.
79. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015;30:350-358.

Prof. Dr. Dr. Hubert E. Blum (MD)
Phone: ++49 - (0)761 - 270 18116
Fax: ++49 - (0)761 - 270 18117
Hubert.Blum@uniklinik-freiburg.de

Department of Medicine II
University Hospital Freiburg
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Germany

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.

Welcome to German Medical Online - the Who's Who of the German Medical Sector

Get connected to the Leading Hospitals,
Clinics and Medical Specialists.

Get connected to the Best Suppliers of
Medical Equipment, MedTech, Instruments
and more.

German Medical Online - whatever you are
looking for in the Medical Field.

WHO IS WHO



Hospitals Clinics
Medical Centers

WHO IS WHO



Leading Medical
Specialists

WHO IS WHO



Medical Equipment
MedTech Instruments

WHO IS WHO



Pharma Companies
Laboratories

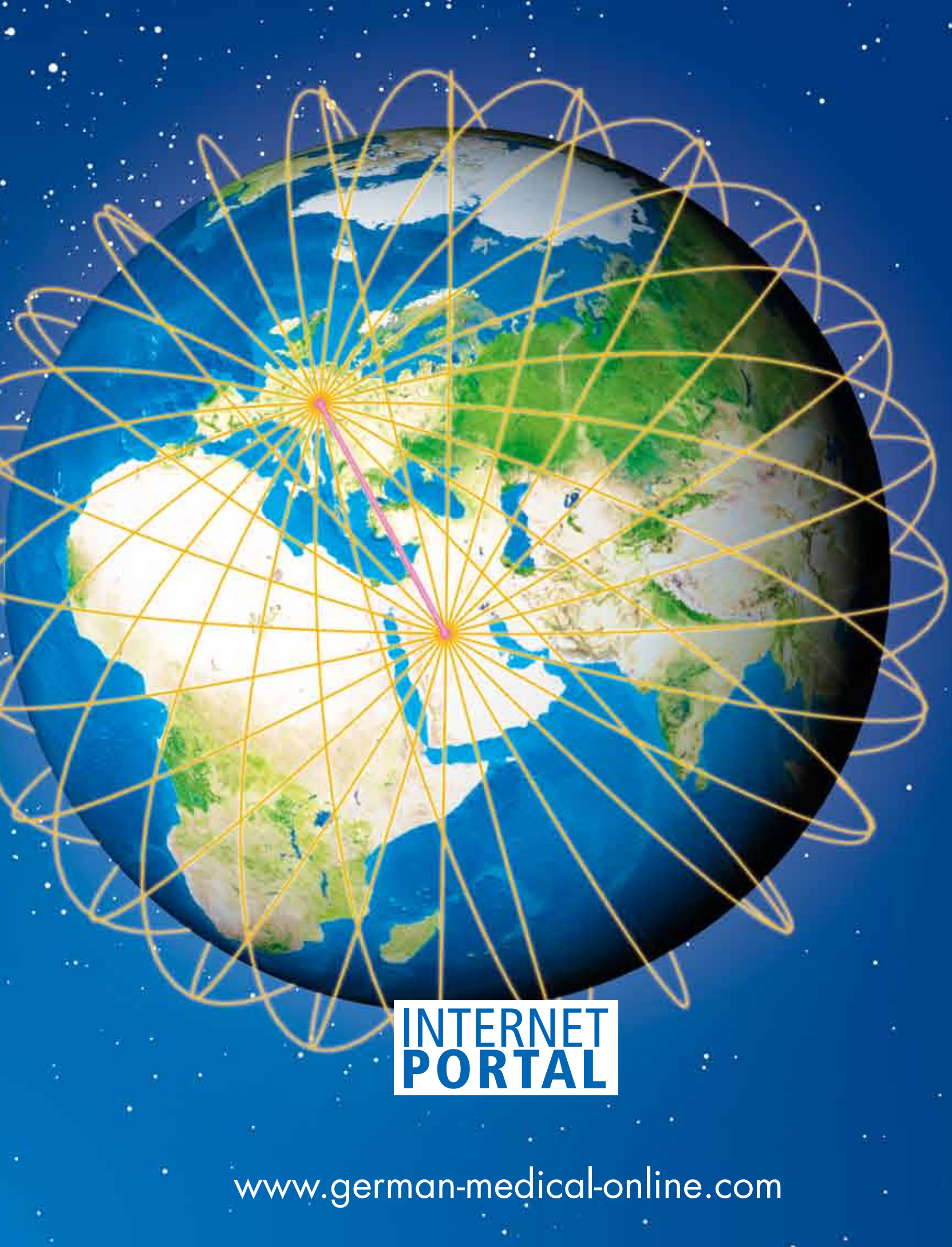
WHO IS WHO



Patient and Travel
Services Hotels

**German
Medical
Online**





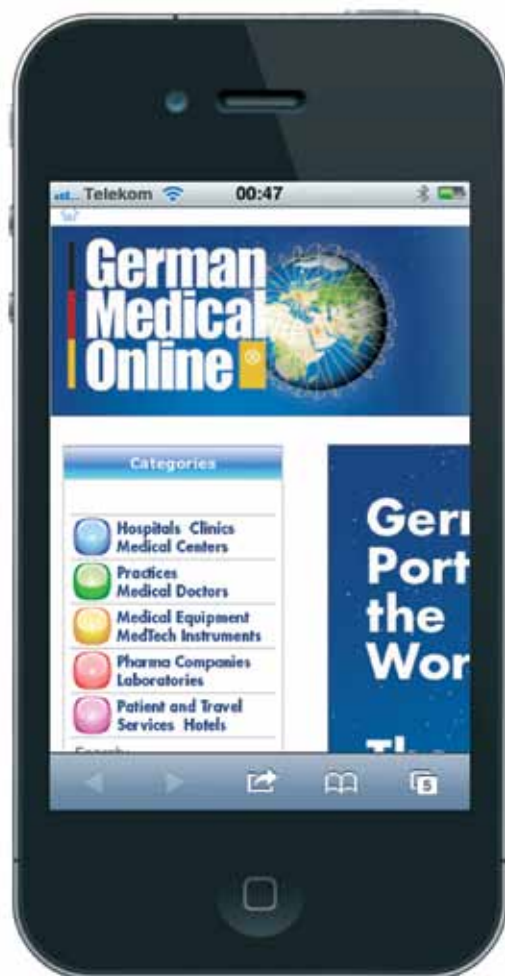
**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

German Medical Online

- www.german-medical-online.com •

The Who's Who of the Medical World



The healthcare sector is one of the world's fastest growing industries.

Whereas some countries are ambitiously working on improving their healthcare systems, patients throughout the world set off to find the best possible medical treatment.

Whatever you are looking for in the medical field – find it in the German Medical Online Portal.

Get connected to the Leading Hospitals, Medical Centers and Medical Specialists. Find the Best Suppliers of Medical Equipment, MedTech, Instruments and more.

With the access rate of more than 999.000 per month German Medical Online is a leading medical business portal - a fascinating global marketplace.

For direct information on your cell phone, jump to the web page with detailed information:
www.german-medical-online.com





Heidelberg University Hospital

One of Europe's leading medical centers. World-renowned experts provide comprehensive care in all medical specialties.



Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

diabetic retinopathy, retinal detachment, cataract, corneal transplants, lasik and epilasik and more



Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

knee shoulder and foot surgery, arthroscopy cartilage cell and bone cartilage transplantation



Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



KLOSTER
GRAFSCHAFT



Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern

Treatment of multimodal and brain tumours, vascular malformations, paediatric, spine, neurosurgery.



Trade Fair and Congress Partners



Medical Fair Thailand

06.09. - 08.09.2017

THE REGION'S NO.1 EVENT FOR THE MEDICAL AND HEALTH CARE INDUSTRY

With a well-established history since 2003, MEDICAL FAIR THAILAND continues to grow from strength to strength as the region's No. 1 medical and health care event. Focused on equipment and supplies for the hospital, diagnostic, pharmaceutical, medical and rehabilitation sectors, MEDICAL FAIR THAILAND provides you with the best business opportunities to navigate the dynamic marketplace of Thailand and Southeast Asia.

Supported by some of Thailand and the region's most prominent government and industry trade associations, including Thailand's Ministry of Health, the Asian Hospital Federation, and many others, MEDICAL FAIR THAILAND is the ideal platform for your business.

Organised by Messe Düsseldorf Asia, MEDICAL FAIR THAILAND is modelled after MEDICAL FAIR ASIA and is part of the globally recognised and leading medical and health care trade event under the Messe Düsseldorf group – MEDICA.

For more information please visit: www.medicalfair-thailand.com



BIHE

28.09. - 30.09.2017

BIHE, the largest healthcare event in the Caucasus and the only specialised exhibition in Azerbaijan, is a wonderful opportunity to present your medical products and services to the region, find new potential partners and strengthen existing connections, expand and enter new emerging market.

BIHE proved to be a launch pad into the Azerbaijan market for many companies. The exhibition includes a number of additional events, including conferences and workshops.

For more information please visit: bihe.az/en-main/



Oman Health Exhibition & Conference

09.10. - 11.10.2017

Oman Health Exhibition & Conference is an annual international trade event that highlights the rapid and continuous advancements of the health and medical sector in Oman. It is a common platform that brings together different segments of the health and medical industry to explore new opportunities, showcase the latest technologies, services and facilities, and leverage potential for trade and investment.

The Conference is aligned with the government's Health Vision 2050 and aimed at addressing the challenges as well as discussing initiatives to improve the sector.

The event was granted "UFI-Approved Event status" by UFI-The Global Association of the Exhibition Industry in 2012.

For more information please visit: www.omanhealthexpo.com

Trade Fair and Congress Partners



Health & Medical Tourism

11.10. - 13.10.2017

International exhibition Health&Medical Tourism will be held on October 11 – 13, 2017 in CEC EXPOFORUM, St. Petersburg, Russia. Participation in the exhibition is an effective tool for increasing sales of services in the field of health and medical tourism to potential patients, as well as for expanding the agent network in the Northwest of Russia.

Exhibitors: Russian and foreign clinics, Diagnostic, rehabilitation and wellness centres, Health resorts and spas.

Health&Medical Tourism exhibition visitor profile: representatives of travel agencies, representatives of medical centres, representatives of insurance companies, potential patients.

For more information please visit: www.healthtourism-expo.ru



intermed

14.03. - 16.03.2018

9th International exhibition of medical treatment abroad, Expocentre Fairgrounds, in Moscow, Russia.

InterMed exhibition is a professional platform for the leading foreign clinics, medical and health centres working or planning to work with Russian patients, as well as an effective tool for expanding the agent network in Russia.

InterMed exhibition offers important opportunities: meet directly with potential patients and demonstrate the benefits of treatment in your clinic/centre, find new partners and establish business contacts with new clients, strengthen company's position in the Russian market of treatment and rehabilitation, assess the competitiveness of the company's services and the demand for them, raise brand awareness.

For more information please visit: www.intermedexpo.ru

Preview 2018

April 2018	IMF International Medical Forum Healthcare Travel Expo, International Exhibition of Medical Tourism	Kyiv, Ukraine
May 2018	Iran Health International Exhibition	Teheran, Iran

intermed

13–15 March 2018

Expocentre Fairgrounds, Moscow, Russia

9th International exhibition
of medical treatment abroad



Visitors:

potential patients,
representatives of Russian
medical centres, insurance
companies, charitable
funds and specialised
travel agencies



Exhibitors:

clinics and healthcare
centres from
all over the world



Book your stand:

intermedexpo.ru

Organised by:



+7 (812) 380 60 06/00
med@primexpo.ru
intermedexpo.ru

Within the
International exhibition

