No. 9 Digital Edition / eBook 1_2010 www.german-medical-journal.eu ISSN 1862-8850 € 8,-

German Medical Journal

المجلة الطبية الألمانية

FEATURING THE BEST OF GERMAN MEDICINE

MEDICAL INNOVATION AND HEALTHCARE IN GERMANY

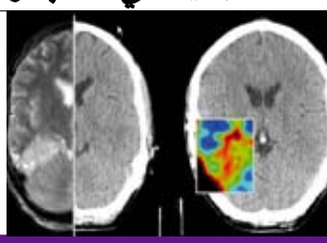
الجديد في الطب و العلاج في ألمانيا

الطب الاستقلابي - تطور جديد

Metabolic Medicine - New Developments

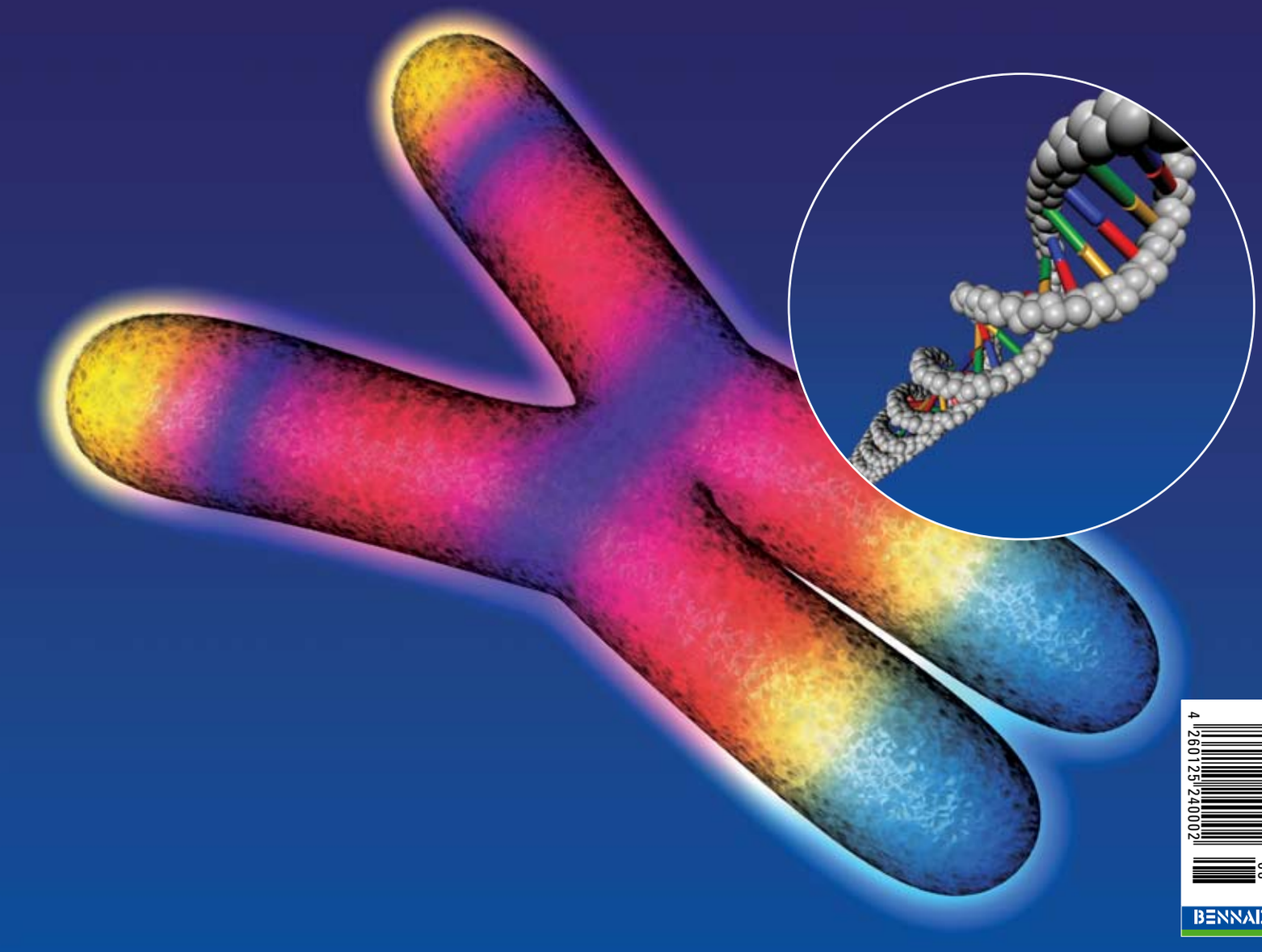
المعالجة النظامية لورم الأرومة الدبقية والاتجاهات المستقبلية

Standard Therapy of Glioblastoma and Future Directions



Inherited Metabolic Diseases

الأمراض الإستقلابية الوراثية



تدبير خباثات سطح البريتوان

Management of Peritoneal Surface Malignancies

المعالجة الشعاعية أثناء العمل الجراحي خلال الكايفوبلاستي للانتقالات العظيمة

Intraoperative Radiotherapy (IORT) during Kyphoplasty for Spinal Metastases

© 2010 LINEA NOVA

INTERNET
PORTAL
Info
Click
www.german-medical-online.com

Germany is only seconds away.

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

WHO IS WHO
Hospitals Clinics
Medical Centers

WHO IS WHO
Practices
Medical Doctors

WHO IS WHO
Medical Equipment
MedTech Instruments

WHO IS WHO
Pharma Companies
Laboratories

WHO IS WHO
Patient and Travel
Services

German Medical Online

SHOWS WHAT GERMANY HAS TO OFFER

ADAC-AmbulanceService

Always ready to help

When it comes to safety, the ADAC-AmbulanceService is the ideal partner for all holiday and business travellers. We're always ready to help – wherever you need us.

More information: www.adac.de/ambulance.

Accredited by EURAMI

Info Click

ADAC

INSURANCE ▪ TOURISM ▪ FINANCIAL SERVICES ▪ MOBILITY

Dear Reader,

Bennad Publishing introduced the German Medical Journal at the Arab Health 2007. The Arab Health 2010 is supposed to be the occasion for a brief review. The medical journal, which has been designed for international, in particular Arab countries, initially rather revoked lack of understanding. Not in the Arab countries - there the German journal met with an overwhelming response from the very beginning - but in Germany.

We did not need to explain the purpose of the journal to our Arabic readers. They realised from the very beginning that Germany has created an important means of communication for one of the fastest growing economic sectors with this medium. They also know that especially the Gulf States make enormous efforts to shoot their healthcare system to the top on the international scale and that they are thus among the largest consumers of modern medical devices also from Germany. And they know just as well that Germany really has a say as regards to medicine/ medical education. On the international scale, the country holds a top position and the work of in particular the German university hospitals wins great recognition and acceptance everywhere.

For this reason, German hospital doctors and hospital teams gladly use the possibilities of publishing their scientific works and globalising their standing and the reputation of their hospitals.

2008: Introduction of German Medical Online

One year later the German Medical Online Internet Portal was presented at the Arab Health. The portal represents the second module of the Bennad communication system and with far more than 800,000 visitors per month has developed to become the most successful "who is who" portal of the German Medical field.

In 2008 the conversion of the journal from printed to digital

عزيزي القارئ

قدمت دار بيناد لنشر المجلة الطبية الألمانية في أرب هيلث ٢٠٠٧. وفي عام ٢٠١٠ من المفترض أن تكون الفرصة لمراجعة مختصرة. لقد تم تصميم المجلة الطبية الألمانية لتكون دولية وبشكل خاص للعالم العربي. في البداية كان هناك تحريض لفهم أفضل وليس في العالم العربي بل في ألمانيا كانت الاستجابة لهذه المجلة كبيرة منذ البداية.

لم يكن حاجة لدينا لشرح هدف المجلة للقراء العرب. حيث تأكدوا منذ البداية بأن ألمانيا قد أوجدت وسائل هامة للاتصالات مع أحد أسرع أجزاء الاقتصاد نمواً في هذا المجال. وكذلك يعلمون وخاصة في دول الخليج العربي أن هذه الدول تبذل جهود ضخمة لكي يكون نظامها الصحي في قمة المقاييس الدولية وبالتالي لتكون هذه الدول من أكبر المستهلكين للأجهزة الألمانية. وكذلك يعلمون ماذا تقوله ألمانيا في حقول الطب والتعليم الطبي. فعلى المستوى الدولي تمتلك ألمانيا قمة الوظائف والعمل وبشكل خاص في المشافي الجامعية الألمانية والتي تحصل على اعتراف كبير وقبول في كل مكان.
لهذا السبب فإن أطباء المشافي الألمان وفرق المشافي الألمانية يستخدمون بفخر امكانيات نشر نتائجهم العلمي وبالتالي يقومون بتعميم مفاهيم وسمعة مشافيهم.

تقديم German Medical Online Portal في عام ٢٠٠٨

تم تقديم German Medical Online Internet Portal بعد عام في أرب هيلث. والدخول عبر الانترنت يعتبر الشكل الثاني لنظام الاتصالات وحتى الآن هناك أكثر من ٨٠٠٠٠٠ زائر في الشهر وأصبحت الأكثر نجاحاً «للتعريف» عن حقول الطب في ألمانيا.

وتم تحويل المجلة الطبية الألمانية من شكلها المطبوع إلى الشكل الرقمي في عام ٢٠٠٨ أيضاً. ونتيجة لذلك تم التأكيد على الشكل الثالث. ومنذ ذلك الوقت تم توفر المجلة الطبية الألمانية على شكل كتاب الكتروني على شكل تنزيل PDF فمن جهة يتم تأكيد العلاقة

version also took place. As a result, the third module could be realised: since then, the journal has been available online as eBook and as PDF for download. On the one hand, the unique linking between the journal and the portal could be realised; on the other the coverage could be increased tenfold through the digital version of the journal.

2008: Cooperation with Hospital Planning Alliance

2008 was also the year in which we entered into a strategic cooperation with the Hospital Planning Alliance. We regard hospital planning and hospital building rather as long-term projects, during which we use the multiple contacts we have gained through our first three modules.

2009: German Doctors – The job market

In the middle of the last year the demand arose for a job market for hospital doctors and hospital personnel who would like to sign on at hospitals or medical centres in Arab countries for an indefinite or limited period of time. In this case as well, we cooperate with a partner from this region.

We promote this project and are available as first contact in Germany. As soon as the website is active by the end of February, the project will be started officially (Already at this point, we have 40 requests for specialists and head nurses. Interested persons may thus contact us now already; we will forward your application http://www.german-medical-journal.eu/de/jobs-abroad.html)

2008

2008

2009

مابين المجلة وطريقة تصفُحها ومن جهة أخرى يزداد تغطية هذه المجلة ١٠ أضعاف من خلال النسخة الالكترونية من المجلة.

التعاون مابين المجلة وخطط المشافي المتعاونة معها ٢٠٠٨ Hospital Planning Alliance

تم الدخول بعلاقات استراتيجية عام ٢٠٠٨ من خطط المشافي المتعاونة في عام ٢٠٠٨. حيث تم التعامل مع خطط المشافي وأبنيتها أكثر من المشاريع طويلة الأمد، حيث من خلال استعمال التواصل ثلاثي الأنظمة حصلنا على علاقات متعددة.

٢٠٠٩: الأطباء الألمان – German Doctors

سوق العمل

منذ أواسط السنة الماضية ازدادت الحاجة في سوق العمل لأطباء المشافي وعناصر المشافي والذين يرغبون في االعمل في المشافي والمراكز الطبية في الدول العربية للقيام بالوظائف غير محددة الوقت أو لفترات قصيرة. في هذه الحالة نتعاون مع شركائنا في المنطقة.

نحن سنسوق هذا المشروع وبالتالي سنكون أول من تتواصلون في هذا المجال في ألمانيا. وحالما تتوافر في نهاية شباط سيكون عنواننا على الشبكة الدولية متوافراً حيث سيبدأ المشروع بشكل رسمي (حالياً لدينا أكثر من ٤٠ طلباً للتوظيف للأخصائيون ورؤساء التمريض. يمكن للأشخاص المهتمون الاتصال بنا حيث سنحول طلباتهم إلى المشافي على العنوان التالي: http://www.german-medical-journal.eu/de/jobs-abroad.html)

2009

German Pavilion at the Healthcare Travel Dubai 2009
Germany presented itself at the Healthcare Travel in Dubai under the motto "Germany – your health in good hands". 12 participants, among them renowned university hospitals, got together at a joint stand and claimed the floor for their contributions at the subsequent, internationally attended congress. The German Medical Journal took care of the organisation, coordination and the stand design.

الجناح الألماني في معرض دبي للسفر من أجل العناية الصحية Healthcare Travel Dubai ٢٠٠٩
لقد عرضت ألمانيا نفسها في هذا المعرض في دبي تحت عنوان «ألمانيا – صحتك بأيدي أمينة». كان هناك اثنا عشرة مساهماً من ضمنهم المشافي الجامعية والذين اجتمعوا سوية في نفس منصة العرض واتفقوا على أن يساهموا أيضاً في المؤتمرات الدولية اللاحقة. لقد اهتمت المجلة الألمانية بتنظيم هذه المنظمة وتنيسقها.

2010

Arab Health 2010:
Presentation of the German Medical Council
As the consequence of our previous activities, we have been approached with a highly interesting project: the establishment of contact offices in the Emirates, and later on also in other Arab countries, to attend to and forward Arabic patients to Germany.

At the Arab Health 2010 we will introduce a cooperation project under the name German Medical Council, in which renowned German university and state hospitals may participate.

The council offices are supposed to take over the task of fostering direct contact with local Arabic hospitals, physicians, patients and official health authorities and establishing direct contact between Arab patients and German partner clinics. The first council office is intended to be established at the location Dubai.

أرب هيلث ٢٠١٠:
عرض الهيئة الطبية الألمانية
كنتيجة لجميع الفعاليات السابقة قمنا بتصميم مشروع هام وهو تأسيس مكاتب للاتصال في الإمارات ولاحقاً في غيرها من الدول العربية لكي يتم مقابلة وتوجيه المرضى العرب إلى ألمانيا. سوف نقدم في أرب هيلث ٢٠١٠ مشروع تعاوني تحت اسم الهيئة الطبية الألمانية والتي من خلالها ستقدم الجامعات الألمانية المشهورة والمشافي الحكومية يمكن أن تساهم بذلك أيضاً.

إن مكاتب الهيئة من المفترض أن تقوم بمهمة رعاية الاتصالات المباشرة مع المشافي المحلية العربية، الأطباء، المرضى والمؤسسات الصحية الحكومية وتأسيس الاتصال المباشر مابين المرضى العرب والعيادات المشاركة الألمانية. سوف يتم تأسيس أول مكتب في دبي.

Please stay on good terms with us since: new ideas need good friends.

Enjoy your
German Medical Journal.

Nadine Baume
Managing Director

تمتع بمجلتكم
المجلة الطبية الألمانية.

من فضلكم وبعبارات جميلة ابقوا معنا مع الأفكار الجيدة ونبحث عن أصدقاء جيدين.

German Medical Journal
المجلة الطبية الألمانية
G THE BEST OF GERMAN MEDICINE

المحتويات

الطب الاستقلابي:
تطور جديد في تشخيص
ومعالجة الأمراض
الاستقلابية الوراثية ٢٠

المعالجة النظامية لورم الأرومة
الدبقية والاتجاهات المستقبلية ٣٤

تدبير خباثات سطح البريتوان –
الإستطبابات، التقنيات، والنتائج ٤٤

إعادة التصنيع التشريحي
ذو الطوق المضاعف لأذيان
الاخرمي الترقوي الحاد عبر التنظير ٥٤

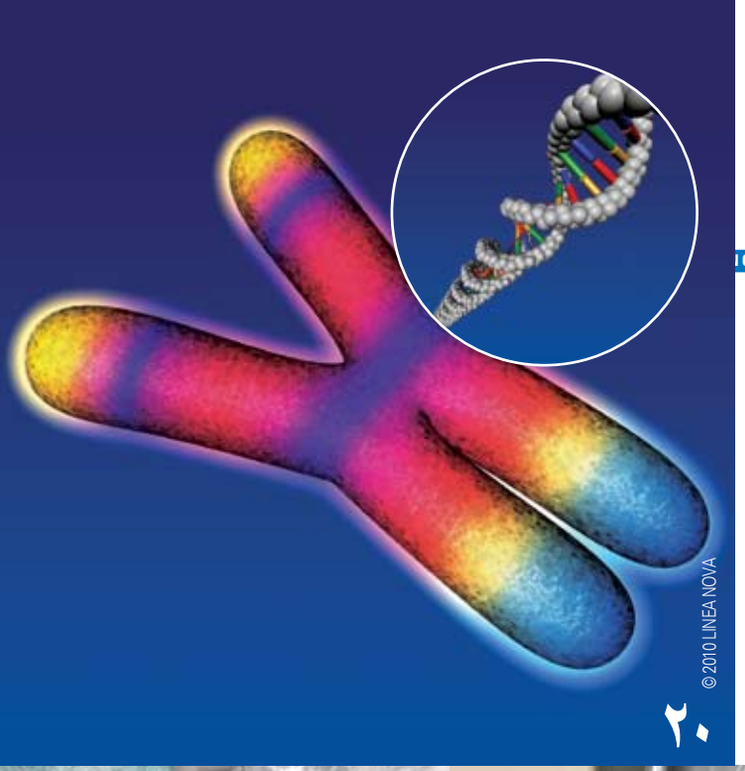
المعالجة الشعاعية أثناء العمل
الجراحي (IORT) خلال الكايفوبلاستي
للانتقالات العظيمة – الخبرات الأولي ٦٢

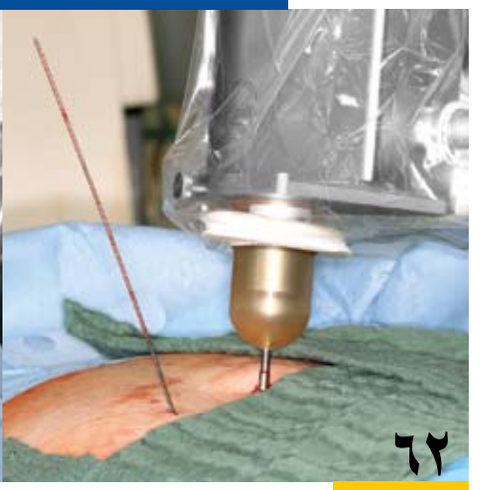
معالجة سرطان المري
بشكل أفرادي ٦٨

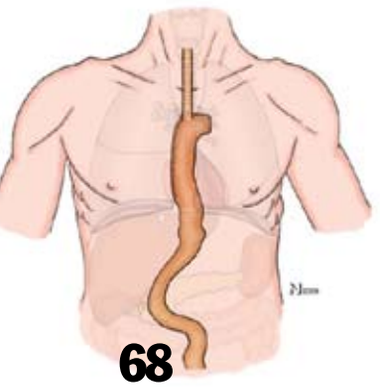
تقنيَّات التحريض الدماغي
في علاج الإكتئاب ٧٦

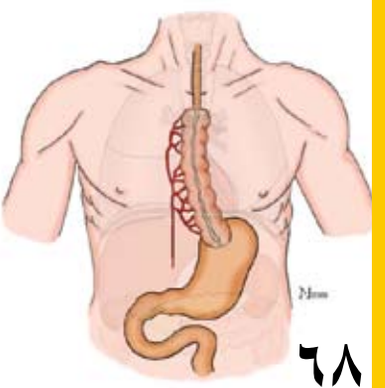
التصفيح المقفول –
النظام الجديد للتثبيت الداخلي ٨٢

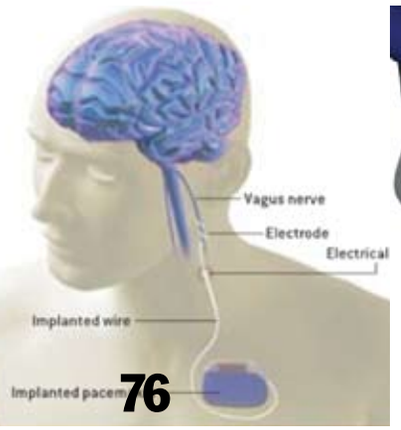
دوسولدورف
العاصمة الألمانية الأنيقة ٩٨











German Medical Journal
المجلة الطبية الألمانية

Contents

FEATURING THE BEST OF GERMAN MEDICINE

Metabolic Medicine: New Developments in Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Diseases 20

Standard Therapy of Glioblastoma and Future Directions 34

Management of Peritoneal Surface Malignancies - Indications, Technique and Outcome 44

The Arthroscopic Double Band Anatomic Reconstruction of Acute Acromio-clavicular Joint Injuries 54

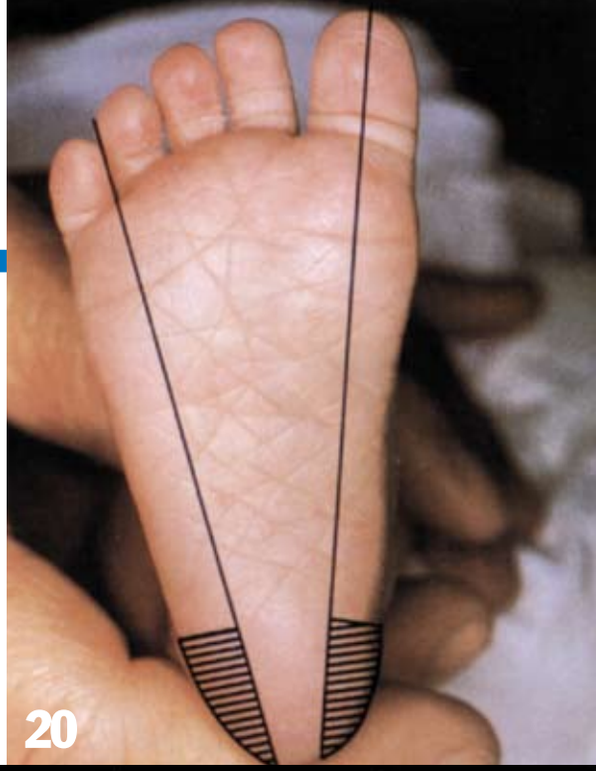
Intraoperative Radiotherapy (IORT) during Kyphoplasty for Spinal Metastases – First Experiences 62

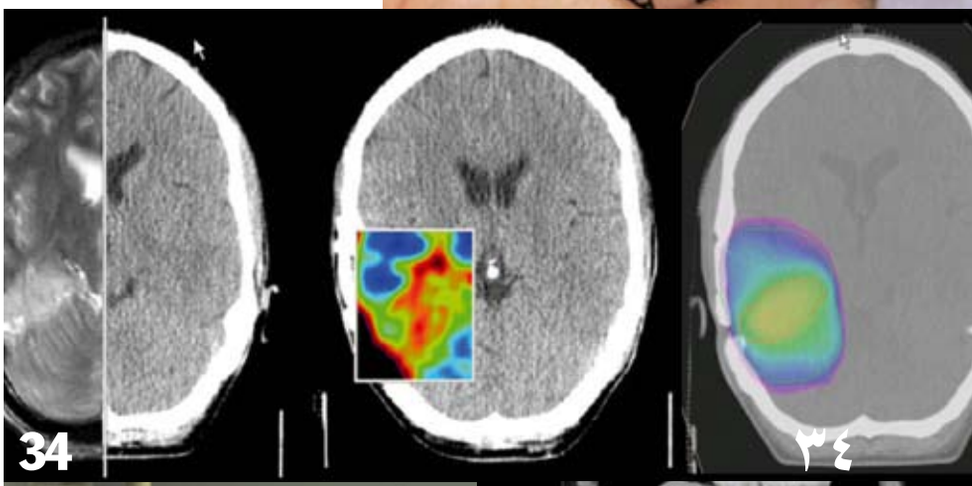
Individualized Treatment for Esophageal Cancer 68

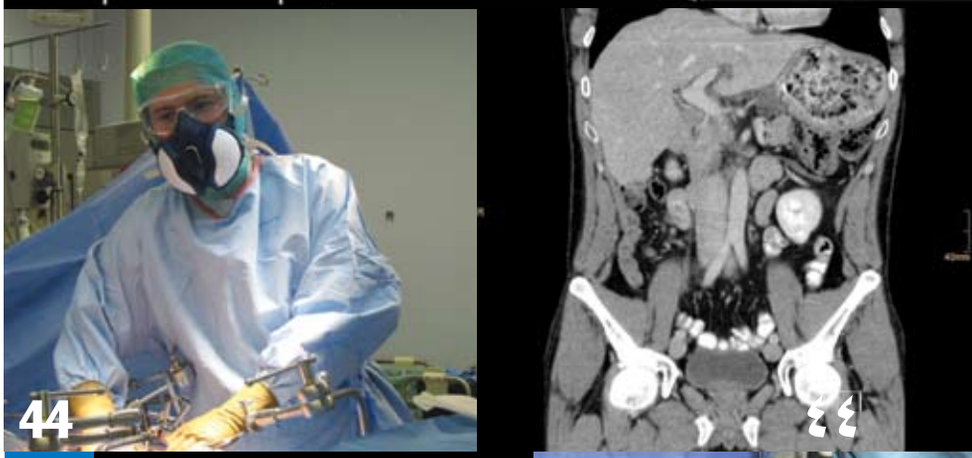
Brain Stimulation Techniques to Treat Depression 76

Locked Plating - the New Standard for Internal Fixation 82

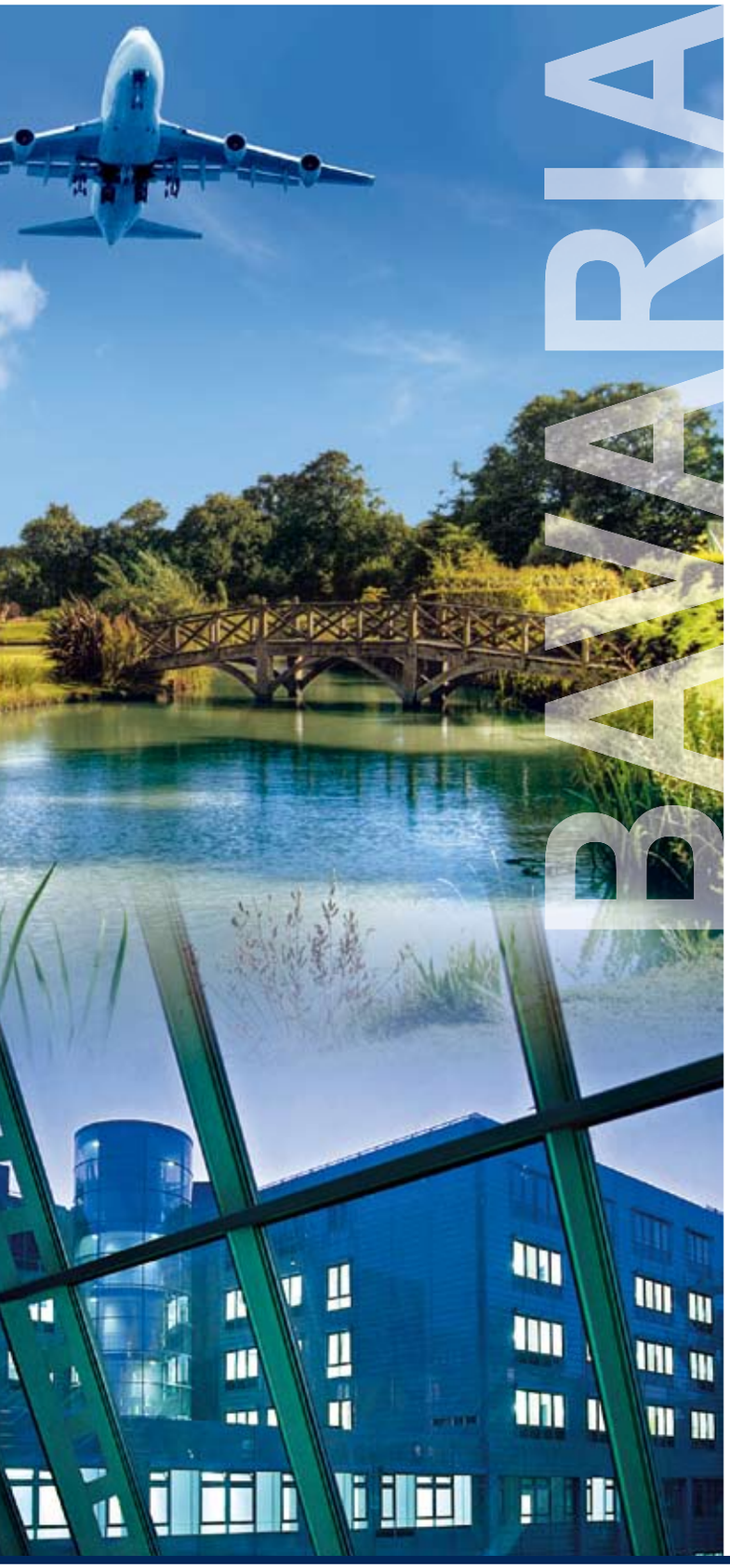
Düsseldorf – The Elegant German Metropolis 98







Bavarian Ministry of Economic Affairs,
Infrastructure, Transport and Technology



باڤاريا –
تعتني بكم ...

BAVARIA –
WE CARE...

SEE BAVARIAN COMPANIES

AT ARAB HEALTH DUBAI
25 – 28 JANUARY 2010
ZABEEL HALL, BOOTH ZN 30

&

WWW.BAYERN-INTERNATIONAL.COM

BAYERN INTERNATIONAL
Competence for International Business

Contact +49-89-66 05 66-0

WWW.BAYERN-INTERNATIONAL.COM

Place your advert in the German Medical Journal Digital

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

www.german-medical-journal.eu

IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL
www.german-medical-journal.eu

PUBLISHER
BENNAD Ltd.
80637 München
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30
info@bennad.com

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@bennad.com

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

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

TRANSLATIONS
English:
Rene Kottke
Arabic:
Dr. Ibrahim Elzoubi

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

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

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

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

Copyright 2010
Bennad Ltd.
All rights reserved

ISSN 1862-8850

ChiliconValley

HOT AND SPICY

WEB DESIGN
SITE OPTIMIZATION
FLASH
CMS

www.chiliconvalley.de

Department of Medicine 2

The Department of Medicine 2 for Cardiology and Angiology of the University Medical Centre of the Johannes Gutenberg University Mainz is held in high repute nationally and internationally when it comes to the treatment of coronary heart diseases, cardiac valve disorders, myocardial diseases, electrophysiology, peripheral vascular diseases and internal intensive medicine.
As the largest individual clinic of the University Medical Centre, it has 120 beds on five wards and treats about 20,000 patients annually. About 80% of our foreign patients come from Arab countries.
Under the direction of Prof. Thomas Münzel MD, you can expect excellent medical treatment, a pleasant atmosphere as well as a friendly, humane care in our premises.

تتمتع العيادة الطبية لأمراض القلب والأوعية الدموية للمركز الطبي الجامعي لجامعة جوهنز غوتن بيرغ بمدينة مينز بشهرة عالية على المستوى الوطني والدولي وخاصة في علاج الداء القلبي الاكليلي، اضطرابات الصمامات القلبية، أمراض العضلة القلبية، دراسة كهربائية القلب، أمراض الأوعية المحيطية والعناية المشددة للأمراض الباطنية.
وتعتبر أكبر مركز عيادة مستقلة للمركز الطبي الجامعي، تحتوي ١٢٠ سرير موزعة على خمسة أقسام وتعالج حوالي ٢٠ ألف مريض سنوياً.
حوالي ٨٠٪ من مرضانا الأجانب قادمون من الدول العربية.
وبتوجيه من الأستاذ توماس مينزيل ويمكن أن تتوقع الحصول على المعالجة الطبية الممتازة، المناخ السعيد وكذلك الحصول على العناية الإنسانية اللطيفة في أقسام المركز.

JG|U UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Our main focuses include prevention, interventional treatment of coronary heart diseases (CHD) and cardiac valve diseases, diagnosis and interventional treatment of cardiac arrhythmia, diagnosis and treatment of peripheral vascular diseases as well as the training and promotion of our new generation of scientists.

We offer excellent competences in the **entire therapeutic spectrum of cardiac catheter interventions** (including percutaneous cardiac valve replacement) and modern, non-invasive imaging methods (3-D echocardiography, cardiac NMR and cardiac CT) as well as PFO closure and closure of atrial septal defects. We apply important methods such as the measurement of the endothelial function, the capillary microscopy, the intravascular ultrasound (IVUS) and the determination of the fractional flow reserve by means of pressure wire (FFR). Within the scope of our medical focus **rhythmology/electrophysiology** (electrophysiological examination, catheter ablation, pace-makers and the defibrillator therapy), we diagnose and treat cardiac arrhythmia.
Since not only coronary arteries but also peripheral arteries and veins may be affected by vascular diseases, the **angiology** forms a second internal-medical focus with its diagnostics and treatment of peripheral vascular diseases.

تتضمن اهتماماتنا الرئيسية على الوقاية. المعالجة التداخلية لأمراض القلب الإكليلية وأمراض الصمامات القلبية، تشخيص والمعالجة التداخلية لاضطرابات نظم القلب، تشخيص ومعالجة أمراض القلب المحيطية وكذلك تدريب وتقديم الجيل الجديد من العلماء.

نقدم الثقة الممتازة في جميع أطياف تتداخلات القثطرة القلبية (تتضمن استبدال الصمامات القلبيةعير الجلد)، وطرق التصوير الغير غازية العصري (تصوير القلب بالأمواج الصوتية ثلاثي الأبعاد، المرنان، والتصوير الطبقي المحوري القلبي).
وكذلك إغلاق الفتحة البيضية لأذيات الحاجب الأذيني. نطبق طرق هامة مثل قياس وظيفة البطانة، التنظير الدقيق للأوعية الشعرية الأمواج فوق الصوتية داخل الأوعية وتحديد احتياطي الانسياب الجزئي بوسائل أسلاك الضغط. من ضمن مجالاتنا الطبية نركز على اضطراب النظم القلبية / دراسة كهربائية القلب استقصاء دراسة كهربائية القلب، المعالجة بالبتر عن طريق القثطرة، نواظم الخطا، والمعالجة بالأجهزة الصادمة، نشخص ونعالج اضطرابات نظم القلب.
لاتصيب الأمراض الوعائية الشرايان الاكليلية فقط انما أيضاً تصيب الأوردة والشرايين المحيطية، تشكل أمراض الأوعية الاهتمام الثاني في المجال الطبي العالمي. هدف طب الأمراض الباطنية الثاني من حيث وسائل التشخيص والمعالجة لأمراض الأوعية المحيطية.

Department of Medicine 2

As university hospital, we practice interdisciplinary translational medicine of and use the latest scientific insights gained from our activities in the field of science and research for our patient care. A highlight of our clinic is the internationally renowned Gutenberg Heart Study. It is one of the largest prospective cohort studies worldwide, searching for new starting points in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.
As the first and so far the only ones in Germany, scientists of the Department of Medicine 2 have successfully tested the new sensitive troponin test procedure (New England Journal of Medicine 2009; 361: 868-877). As a result of this tremendous success, we are able to diagnose and treat a cardiac infarction in our patients even earlier and more rapidly.

The Department of Medicine 2 for Cardiology and Angiology of the University Medical Centre Mainz is located in the midst of Germany and is only 30 km away from the international airport Frankfurt. Our clinic is located in the new building 605. For further information please refer to our website **www.klinik.uni-mainz.de/2-med**

Prof. Thomas Münzel MD
Director of the Department of Medicine 2
of the University Medical Centre Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

كمستشفى جامعي نمارس المعالجة الطبية المتعددة الاختصاصات واستعمال أحدث التطورات العلمية والتي نحصل عليها من فعاليتنا في حقول العلوم والأبحاث للعناية بالمرضى.
نسلط الأضواء على مساهمة مشفانا في دراسة غوتن بيرغ القلبية الدولية وتعتبر هذه الدراسة إحدى أكبر الدراسات الاستقبالية العالمية والتي تبحث عن بداية جديدة في الوقاية ومعالجة أمراض القلب الوعائية.

ولأول مرة يعتبر مركزنا الطبي الوحيد الذي اختبر فيه علمائنا طرق اختبار حساسية التربونين. وكنتيجة لهذا النجاح الضخم أصبحنا قادرين على تشخيص ومعالجة احتشاء العضلة القلبية لدى مرضانا وبوقت أبكر وبشكل أسرع.

يتوضع مركزنا الطبي لأمراض القلب والأوعية في المركز الجامعي الطبي لمدينة مينز في وسط المانيا ويبتعد فقط ٣٠ كم عن مدينة فرانكفورت.
يتواجد مركزنا في البناء الجديد ٦٠٥ لمعلومات أكثر يرجى الدخول على عنواننا على الشبكة الدولية www.klinik.uni-mainz.de/2-med

الاستاذ الدكتور توماس مينزيل
مدير المركز الطبي والعيادات الخارجية
للمركز الطبي الجامعي لمدينة مينز

JG|U UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

KLOSTER GRAFSCHAFT

مستشفى كلوستر غرافشافت

SPECIALIST HOSPITAL FOR PNEUMOLOGY AND ALLERGOLOGY

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

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

Info Click

KLOSTER GRAFSCHAFT

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

Weaning centre

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

Pneumology

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

هي مستشفى خاصة مع عناية فائقة لأمراض القصبات و الرئة، أمراض جهاز التنفس، أمراض النوم والحساسية. تسمح تجهيزاتنا وكوادرنا التي على المستوى الجامعي بتشخيص الصحيح لهذه الأمراض. بالإضافة إلى من هذه المستشفى لديها وحدتي عناية مشددة ذات مستوى عالي يتضمن ١٤ سرير.

مركز الفطم عن أجهزة التنفس

التركيز الأساسي لهذه المشفى هو فطم الموضوعيون لفترة طويلة على أجهزة التنفس يتم قبول حوالي ٢٠٠ مريض في العنايات المشددة في ألمانيا و أوروبا بشكل جزئي في مركزنا، (يتم نقلهم بطائرة مروحية). لذلك يعتبر مركزنا أكبر وأكثر مراكز الفطم نجاحاً في ألمانيا.

أمراض الرئة

في حقل الأمراض الرئوية العامة فإنه يمكن تشخيص و معالجة الربو القصبي، التهاب القصبات المزمن، انتفاخ الرئة، التليف الرئوي لأسباب مختلفة، أدواء الفراء مع إصابة رئوية، الساركوئيد سرطان القصبات، أورام الجنب المتوسطة، السل، ذات الرئة.

مستشفى كلوستر
غرافشافت

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

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

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

معالجة أمراض النوم
يتخصص قسم أمراض النوم في تشخيص وعلاج اضطرابات التنفس الليلية، و أرهاق النظام العضلي التنفسي لأسباب مختلفة بواسطة استعمال الطرق الغير تداخلية.

إعادة التأهيل المبكر
التركيز على قسم التأهيل المبكر حيث يتم إعادة تأهيل المرضى المصابين بأمراض تنفسية طويلة الأمد باستعمال المعالجة الدوائية المكثفة، المعالجة الفيزيائية، الجمباز العلاجي. معالجة النطق جزئياً ولكن لدرجة تسمح لهؤلاء المرضى بالعودة إلى منازلهم ليعيشوا في بيتهم دون مساعدة بعد تخرجهم.

الأمراض الرئوية المهنية
يلحق بالمتشفى أيضاً قسم الأمراض الرئوية المهنية، الذي يتضمن تشخيص ومعالجة السيلكوز، وداء الاسبستوز و الأورام الرئوية المعتمدة على الاسبستوز و أورام الجنب و الربو القصبي بالمخرشات الكيميائية و التهاب القصبات المزمن. يحتوي هذا القسم أيضاً على قسم إعادة تأهيل طبي فعال.

KLOSTER GRAFSCHAFT

Allergology

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

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

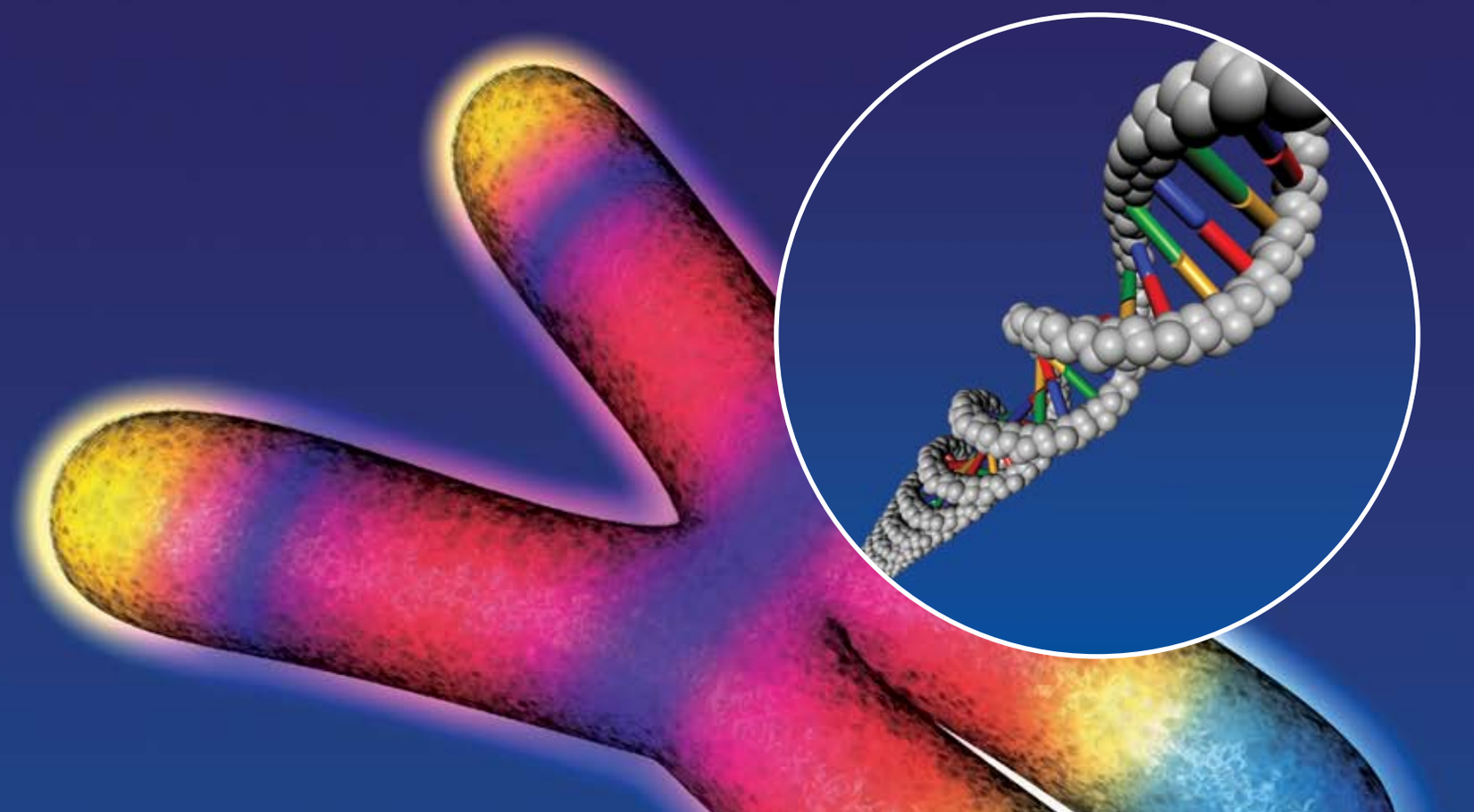
أمراض الحساسية

لدى المشفى قسم خاص بأمراض الحساسية حيث يمكن تشخيص و معالجة الربو من منشأ الحساسية، الحساية الأنفية، التهاب الجيوب الأنفية بالحساسية. التهاب الجلد و الأعصاب، الإكزيما، الشري، الوزمة العصبية الوعائية، الحساسية بالاتصال، عدم تحمل الأدوية فرط الحساسية للأدوية، الحساسية الغذائية، الحساسية اتجاه سم الحشرات، تناذر تهيج الكولون و الإسهال المزمن.

تتوضع مستشفى كلوستر غرافشافت في بيئة محيطة جميلة في وسط Schmallenberg في سورلاند.
يساهم المنتزه الهادىء والمحفوظ بشكل حيد في علاجكم. بالإضافة إلى العناية الطبية عالية النوعية و كذلك المعالجة.

Metabolic Medicine: New Developments in Diagnosis and Treatment of Inherited Metabolic Diseases

© 2010 LINEA NOVA



الطب الاستقلابي: تطور جديد في تشخيص ومعالجة الأمراض الاستقلابية الوراثية

Prof. Dr. Georg F. Hoffmann

Abstract

The world health organisation (WHO) as well as the European Union (EU) have announced genetic and orphan diseases as a major health challenge of the future. Among those the more than 500 inherited metabolic diseases are especially important because of their relatively high frequency and because successful rationale therapy is already available or will become so in the near future. As a group, they account for approx. 1 in 100 births worldwide.
In the Arabic populations the incidences are two- to three-fold higher due to genetic founder effects and high consanguinity rates.

Scientific and technological advances can offer enormous benefit to patients suffering from inherited metabolic diseases often completely preventing life-long burden and suffering. Early diagnosis by extended newborn population screening with subsequent early treatment is the most successful approach.
Tandem mass spectrometry has recently been implemented in newborn screening programs in a few countries including Qatar allowing the early recognition of up to 30 disorders. In Qatar more than twice as many children could be successfully identified by the extended newborn screening program compared to European countries.
If such programs could also be implemented in other Arab countries, death, handicap and suffering would be prevented from thousands of children and their families. Although novel diagnostic and therapeutic possibilities never come for free, extended newborn screening is far more cost-effective than other medical advances. The costs of a screening program is outnumbered by the costs for direct health and social costs in childhood by a factor of 50. If the total costs of treatment over an estimated life span of 80 life years for each detected individual were added to the costs of screening, avoided health and social costs were still more than twice as high.

Huge progress has also recently been achieved in development rationale therapies for patients with inherited

ملخص

لقد أعلنت كلاً من منظمة الصحة العالمية WHO وكذلك الاتحاد الأوروبي EU أن الأمراض الوراثية والأورفان هي تحديات صحية كبيرة في المستقبل.
هناك خمسمائة مرض استقلابي وراثي هام بسبب تكرارها النسبي العالي ووجود المعالجة المنطقية الناجحة والمتوفرة حالياً أو ستتوفر في المستقبل القريب.
وبشكل إجمالي تحدث بنسبة ١ إلى ١٠٠ ولادة عالمياً. وفي المجتمعات العربية ضعفين إلى ثلاثة أضعاف ويعود ذلك إلى التأثيرات الجينية والمعدلات العالية لزواج الأقارب.

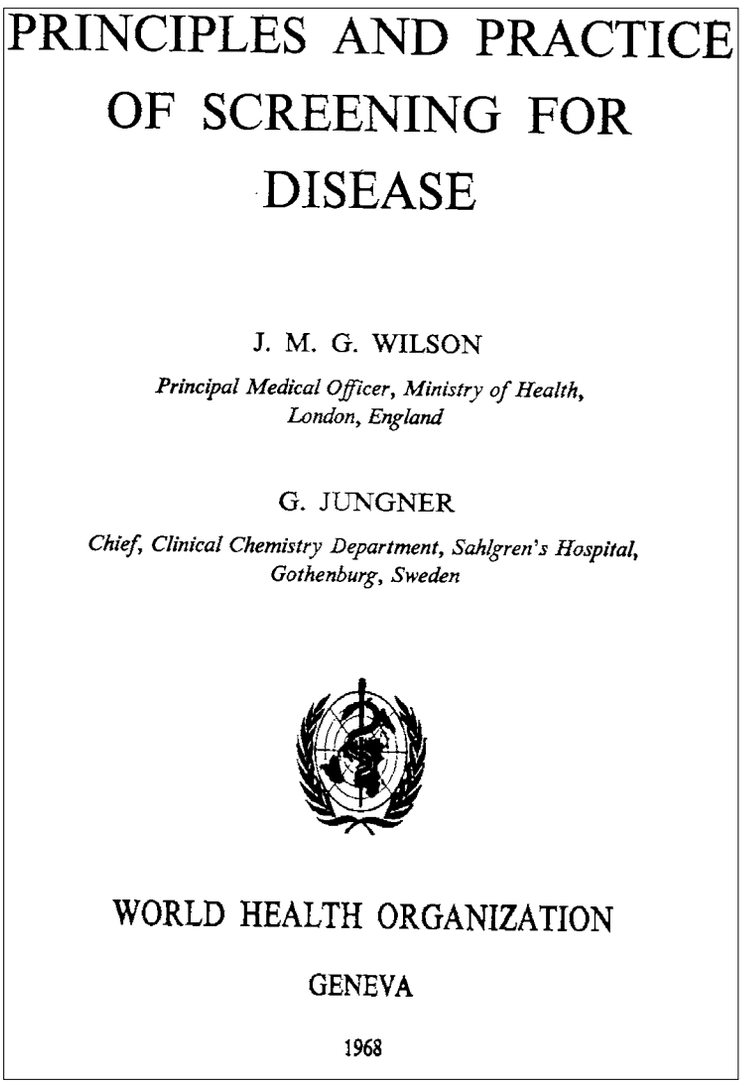
إن التقدم على المستويين العلمي والتقني يمكن أن تقدم فوائد كبيرة إلى المرضى الذين يعانون من الأمراض الاستقلابية الوراثية والتي عادة ماتحمل خطورة ومعاناة على طول الحياة.
وأفضل طريقة هو التشخيص المبكر وإجراء المسح للمولودين حديثاً وبالتالي المعالجة المبكرة.
لقد تم استعمال القياس الرقمي لـ Tandem mass spectrometry مؤخراً في برنامج المولودين حديثاً في بعض الدول مثل قطر ويسمح بكشف حوالي ٣٠ اضطراب.
وفي قطر تم الكشف بنجاح لهذه الأمراض لدى الأطفال وذلك باستعمال المسح حيث كان ضعفي ماتم كشفه بالمقارنة مع الدول الأوروبية. وإذا ماتم إجراء هذا البرنامج في الدول العربية الأخرى فإنه يمكن منع حدوث الموت أو العجز والمعاناة لدى الآلاف من الأطفال والعائلات. وبالرغم من هذا المنهج التشخيصي والعلاجي لا يمكن أن يكون مجاناً. فإن تكلفة برنامج المسح زاد عن المعالجة المباشرة والمعالجة الاجتماعية في الطفولة لـ ٥٠ ضعف. ولكن إذا تم حساب المعالجة المباشرة على طول الحياة لـ ٨٠ سنة وإضافتها لكل حالة مشخصة في برنامج المسح فإن تكاليف المعالجة الصحية والاجتماعية لكل حالة تم تجنبها سوف يكون أكثر من ضعفين.
لقد تم الحصول على تطور كبير مؤخراً في المعالجات المنطقية للمرضى ذوو الأمراض الاستقلابية الوراثية.
وأكثرها متعة التطور على مستوى المعالجة بالإعاضة الإنزيمية، والمحاولات الناجحة

metabolic diseases. Most exciting are the development of enzyme replacement therapy, and successful attempts of gene therapy by cell transplantation. Hopefully, the scientific progress already achieved and to be expected to further advance in the future will be supported by the social, political and economical advances necessary for transforming the full benefit of sciences to the people.

Introduction

In 1999 the World Health Organisation (WHO) declared genetic and orphan diseases as a major future health challenge followed by similar initiatives of the European Union.
In 2006 the March of Dimes Birth Defects Foundation issued the first comprehensive global report on all genetic birth defects showing incidences in the range of 82 to 39.7 per 1000 live births worldwide (Christianson et al. 2006).

Among the orphan diseases the more than 500 inborn errors of metabolism currently known are especially important because of their relatively high frequency (about 1 in 100 births worldwide).
Moreover, rationale therapy has already or will become available for many of these diseases in the foreseeable



PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE

J. M. G. WILSON

Principal Medical Officer, Ministry of Health, London, England

G. JUNGNER

Chief, Clinical Chemistry Department, Sahlgren's Hospital, Gothenburg, Sweden

WORLD HEALTH ORGANIZATION

GENEVA

1968

Fig. 1: Original publication of WHO screening guidelines.
الشكل ١: النسخة الأصلية لتوصيات منظمة الصحة العالمية WHO للمسح.

Fig. 2: The pioneers of newborn screening: Horst Bickel (1918 – 2000, left) and Robert Guthrie (1916 – 1995, right). With permission from Sarafoglou, K, Hoffman, GF, Roth, KS, eds. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. The McGraw-Hill Companies Medical, 2009.
الشكل ٢: شكل ٢ : الأوائل لمسح المولودين حديثاً: هورست بيكل (الأيسر ١٩١٨ – ٢٠٠٠) وروبرت كاثري (الأيمن ١٩١٦ – ١٩٩٥). بموافقة شركة ماكرو هيل الطبية المحدودة.

للمعالجة الوراثية بزرع الخلايا. نأمل بأن التطور العلمي الذي تم الحصول عليه والتطورات المستقبلية المتوقعة سوف تدعم التطورات الاقتصادية والسياسية والاجتماعية الضرورية لتطبيق الفوائد الكاملة على الناس.

مقدمة

اعتبرت منظمة الصحة العالمية في عام ١٩٩٩ أن الأمراض الوراثية والأورفان orphan هي تحديات صحية كبرى تبعها بذات المبادرة الاتحاد الأوربي. نشرت منظمة أذيات March of Dimes Birth الولادية Defects Foundation أول تقرير عالمي واضح عن كل اذيات الولادة الوراثية مظهرة معدل حدوث ٣٩,٧ – ٨٢ لكل ١٠٠٠ ولادة حية عالمياً (كريستيان سون وزملاءه ٢٠٠٦).

وضمن أمراض الأورفان orphan أكثر من ٥٠٠ خطأ استقلابي حالياً معروفة وهي هامة بسبب نسبة حدوثها العالية نسبياً حوالي ١ لكل ١٠٠ ولادة عالمياً.
والأكثر من ذلك فإن المعالجة الموضوعية أصبحت حالياً متوفرة أو سوف تتوفر في المستقبل القريب. وباستعمال العبارات الطبية أصبحت ذات تحدي واضح لنظام الصحة العامة، وخاصة في الدول التي تحتوي أمراض جمجية

future. In terms of medical care they have become a significant challenge for the public health system, particularly in countries where infectious diseases and pathology related to the inappropriate care in pregnancy and around delivery care could be greatly reduced.

Until now almost all countries still lack an organized network of metabolic centers, which are capable of competent and comprehensive diagnostic and therapeutic services. For example, it must be assumed that up to 50% of patients with inherited metabolic diseases, which are diagnosable today, remain un-/misdiagnosed in Germany.
In the reports of the WHO as well as of the March of Dimes Birth Defects Foundation it was stressed that these challenges are especially relevant for Arabic countries. Until the beginning of the 20th century many local tribes were genetically isolated and, up to now it is common to marry a 1st or 2nd degree cousin. The prevalence of consanguineous unions vary from 68% in Egypt to 57.7% in Saudi Arabia, 58.1% in southern Jordan, 50.5% in United Arab Emirates, 40–47% in Yemen, 54% in Qatar, 54.4% in Kuwait, and 35.9% in the Sultanate of Oman (Bener and Hussain 2006).

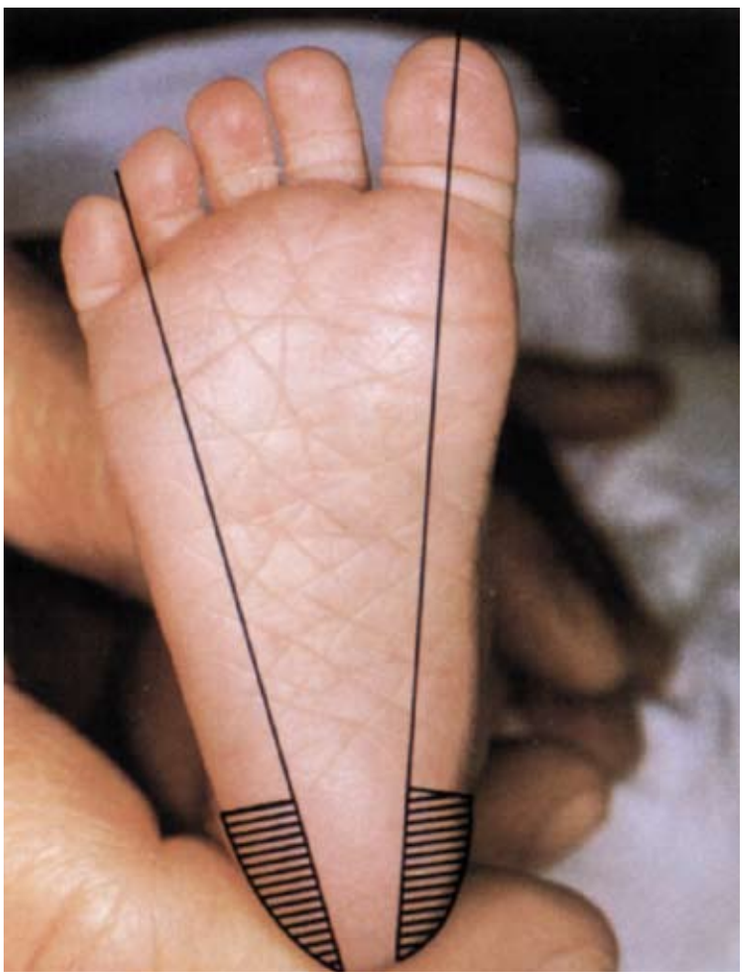


Fig. 3: Technique of blood sampling in newborn screening. The heel-prick is made on the inner or outer side of the heel (hatched area) and blood is applied to the filter paper. (with permission from Schleicher & Schüll)

الشكل ٣: تقنية الحصول على عينة دم أثناء مسح المولودين حديثاً. حيث يتم الوخز في منطقة عقب القدم من الخارج أو من الداخل. يتم إدخال الدم عبر أوراق فلترة.

History of Newborn Screening	
1953	H. Bickel - first successful treatment of phenylketonuria
1961	H. Bickel - introduction of "Fölling-Windeltest" in Germany
1961	R. Guthrie - development of microbiological inhibition assay ("Guthrie Test") for screening for phenylketonuria
Early 70ies	Extension of neonatal screening for galactosemia, maple syrup urine disease, homocystinuria, etc.
1978	Congenital hypothyroidism
1987	Biotinidase deficiency
1994	Switch from "Guthrie Test" to enzymatic micromethods (Heidelberg/ Germany)
1997	Congenital adrenal hypoplasia (CAH)
1998	Introduction of ESI-MS/MS = start of Extended Neonatal Screening (Heidelberg/ Germany)

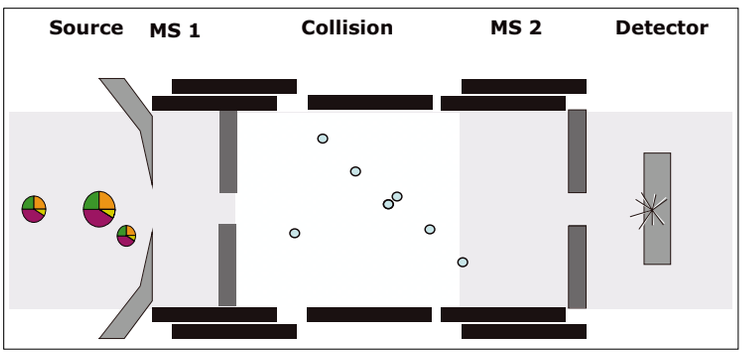
Table 1: History of Newborn Screening

الجدول ١: تاريخ مسح المولودين حديثاً

وعوامل مرضية متعلقة بالعناية الغير مناسبة بالحوامل وحول الولادة والتي يمكن الإقلال منها.

حتى الآن جميع الدول ماتزال ينقصها شبكة من المراكز المتخصصة بأمراض الاستقلاب، والقادرة على تقديم تشخيص صحيح ومعالجة واضحة. مثلاً فإنه حتى ٥٠٪ من المرضى المصابين بالأمراض الاستقلابية الوراثية والتي يمكن تشخيصها حالياً تبقى غير مشخصة في ألمانيا.

وفي تقرير لمنظمة الصحة العالمية ومؤسسة أذيات March of Dimes Birth Defects Foundation قد ركز على أن هذه التحديات متعلقة خاصة في الدول العربية حتى بداية القرن العشرين فإن الكثير من القبائل كانت وراثياً معزولة في هذه المنطقة، وحتى الآن يتم التزاوج مابين أولاد العم درجة أولى أو ثانية.
إن انتشار زواج الأقارب تتراوح مابين ٦٨٪ من مصر إلى ٥٧,٧٪ في السعودية إلى ٥٨,١ ٪ في جنوب الأردن، ٥٠،٥٪ في الإمارات، ٤٠–٤٧٪ في اليمن، و ٥٤٪ في قطر، ٥٤,٤٪ في الكويت، ٣٥,٩٪ في سلطنة عمان (بندر وحسين ٢٠٠٦) مؤدية إلى تأثيرات مؤكدة مسؤولة عن معدلات عادية للأمراض الوراثية في هذه البلدان.



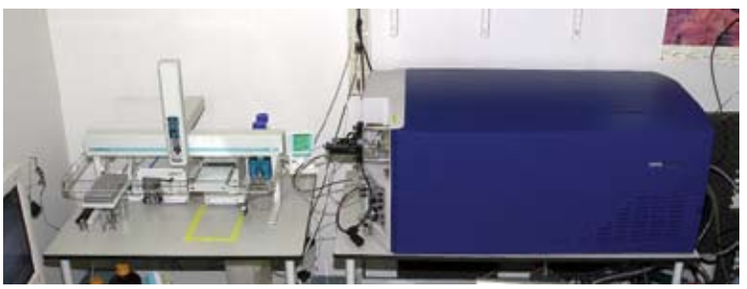


Fig. 4: Elektospray ionisation tandem mass spectrometry.

الشكل ٤: جهاز قياس ألوان الطيف المرئي الذي يقوم بتشريد كتلي للألوان.

برنامج المسح لحديثي الولادة الموسع

نظراً لكون كثير من أطباء العناية البدئية وأطباء الأطفال الغير اختصاصيين ليس على معرفة بالأمراض الوراثية الاستقلابية، وحيثما النتائج الجيدة تعتمد على التعرف الباكر والتشخيص في وقته الصحيح والبدء بالمعالجة المناسبة هي خطوات هامة في تدبير مثل هذه الأمراض. ذلك قاد إلى مايسمى مفهوم مسح المولودين حديثاً، هناك برنامج تشخيصي هام للطب الوقائي.

يغطي هذا المسح كل المولودين حديثاً بواسطة البحث عن طريق الاختبارات المخبرية للأمراض الاستقلابية الوراثية والتي تحقق متطلبات التكرر عالي الحدوث، إن الأذيات الغير عكوسة والناجمة عن تأخير التشخيص، القابلة للمعالجة وتوفر الاختبارات المخبرية للمسح الواسع بتكاليف مقبولة.

وهذه المبادئ للتحري عن التشخيص المبكر، تم تشكيله من قبل ويلسون وجانفير في عام ١٩٦٨، يمكن اتخاذه كتوجه فيما إذا كان مرض محدد يجب أن يُضم أو يُستثنى من مجموعة الأمراض التي يتضمنها برنامج مسح الولودين حديثاً.

يوضح الجدول ١ تاريخ المسح لدى المولودين حديثا.

تسمح التطورات التقنية مؤخراً بتوسيع المسح للمولودين حديثاً ليشمل التحري عن أكثر من ٣٠ مرض استقلابي وراثي جدول ٢ (شولتز وزملاءه ٢٠٠٣).

تم تطوير طريقة القياس الرقمي لـ Tandem mass-spectrometry MS/MS وبدأ العمل بها منذ ١٠ سنوات مضت في العديد من الدول الغربية وهو قادر على تحليل ٤٠ – ٦٠ حمض أميني مختلف وأسيل كارنيتين خلال دقيقتين مما يسمح للتحري الباكر عن أغلب أذيات مؤكسدات الحموض الشحمية والحماض البولي العضوي وأغلب اعتلالات مسار الحموض الأمينية.

يسمح التحري بواسطة MS/MS عن أسيل كارنيتين والمسح للحموض الأمينية من التحري عن أمراض متعددة والتي تحقق معايير ويلسون وجينفر ولكن بشكل جزئي وليس جميعها.

Resulting founder effects are responsible for a much higher prevalence of inherited diseases in these countries.

Extended Newborn Screening

Since most primary care physicians and non-specialized pediatricians are not familiar with inherited metabolic diseases, and since a good outcome relies on early recognition, timely diagnosis and initiation of appropriate treatment has always been a critical step in the management of such diseases. This led to the concept of newborn screening, an important diagnostic program of preventive medicine.

It covers the whole newborn population by searching by adequate laboratory tests for inherited metabolic diseases that fulfill the criteria of relatively high frequency, irreversible damage following delayed clinical diagnosis, amenability to treatment, and availability of adequate laboratory test for mass screening at acceptable costs. These principles of early disease detection, formulated by Wilson and Jungner in 1968, can be regarded as a guideline whether a specific disease should be included or excluded from the panel of diseases of a newborn screening program.

The history of the newborn screening is given in Table 1.

Recent technological advances allow the extension of newborn screening to detect more than 30 inherited metabolic diseases, Table 2 (Schulze et al. 2003). Tandem mass-spectrometry (MS/MS), a method developed and introduced about 10 years ago in a few western countries, is capable to analyze 40 – 60 different amino acids and acylcarnitines in a 2-minute run allowing early detection of the majority of fatty acid oxidation defects, several organic acidurias and most aminoacidopathies.

Screening amino acid and acylcarnitine profiles by MS/MS allows the additional detection of several diseases which fulfill the Wilson and Jungner criteria only partially or not at all.
It becomes imperative to

Inherited Metabolic Diseases Potentially Detectable By MS/MS Screening	
Amino Acidemias	**Organic Acidurias**
PKU	Propionic Aciduria (PA)
Tyrosinemia Type I	Methylmalonic Aciduria (MMA)
Nonketotic Hyperglycinemia (NKH)	Cobalamine Disorders A,B,C,D,F (Cbl)
Maple Syrup Urine Disease (MSUD)	Isovaleric Aciduria (IVA)
Citrullinemia (ASS)	Glutaric Aciduria - Type I (GA I)
Argininosuccinate Lyase Def. (ASL)	3-Methylcrotonyl CoA Carboxylase (3-MCC)
Homocystinuria (HCY)	Holocarboxylase Synthetase
HHH-Syndrome	Biotinidase
Arginase Def.	HMG-CoA-Lyase
Hyperornithinemia	Methylglutaconic Aciduria
Hyperprolinämie	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase (MAD, GAII) Def.
Hyperhydroxyprolinämie	Isobutyryl-CoA Dehydrogenase Def.
Glycine N-methyltransferase Def.	2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Def.
Hypermethioninemias other than HCY	Ethylmalonic Encephalopathy
	Medium-Chain 3-Ketoacyl-CoA Thiolase (MCKAT) Def.
	Succinyl-CoA Transferase (SCOT) Def.
	Beta-Ketothiolase (MAT) Def.
	Malonic aciduria
Fatty Acid Oxidation Disorders	
Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (SCAD) Def.	
Short-Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase (SCHAD) Def.	
Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD) Def.	
Very long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (VLCAD) Def.	
Long-Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase (LCHAD) Def.	
Mitochondrial Trifunctional Protein (mtTFP) Def.	
Carnitine-Transporter Defect (CTD)	
Carnitine Palmitoyl-Transferase I (CPT I) Def.	
Carnitine Palmitoyl-Transferase II (CPT II) Def.	
Carnitine/Acylcarnitine Translocase (Translocase) Def.	

Table 2: Inherited Metabolic Diseases Potentially Detectable By MS/MS Screening.

الجدول ٢: الأمراض الاستقلابية الوراثية والتي يمكن التحري عنها بواسطة برنامج المسح MS/MS.

assess each condition which might be found by MS/MS screening for its impact as a disease for population screening. Such an assessment of the screening value has to be open to change because the reasoning depends on facts, which may be changing. With increasing knowledge about the natural course of diseases and their variants, new treatment options can change the outcome in some diseases which were classified as non-treatable condition before. Thus, it may be justified to screen for such diseases, e.g. glutaric aciduria type I (Kölker et al. 2007).
The policy of dealing with these objectives is different between screening programs and countries and still on debate. This discussion is currently on its way in many countries with very different to-date results. For example, while in the United Kingdom only MCAD is considered suitable for expanded MS/MS screening; in the US recent recommendations of a task force of the American College of Medical Genetics commissioned by the Maternal and Child Health Bureau of the Health Resources recommended population screening for 29 conditions with an additional 25 disorders which clearly do not meet the classical screening criteria, but should also be reported (MCHB 2005).

Qatar was the first and as yet only Arab country to successfully implement extended newborn screening nationwide. In 2003 it started a program to screen for metabolic and endocrine disorders thus replacing the screening for congenital hypothyroidism from cord blood that had been in place since 1996. At that time Qatar

لقد أصبح من البدائي تقييم كل حالة لوحدها والتي يمكن أن تتواجد بالمسح بواسطة MS/MS لتأثيرها على المرض من أجل مسح الناس بشكل عام. مثل هذا التقييم لفائدة المسح قابلة للتبدل لأنه تعتمد النتائج على الحقائق والتي يمكن أن تتغير مع ازدياد المعلومات حول السير الطبيعي للأمراض وأشكالها المختلفة، يمكن للمعالجات أن تغير النتيجة في بعض الأمراض والتي كانت مصنفة على أنها غير قابلة للمعالجة سابقاً. لذلك يمكن أن يعلل المسح لمثل هذه الأمراض مثلاً الحماض البولي غلوتاريك نموذج I (كولكير وزملاءه ٢٠٠٧).

إن سياسة التعامل مع هذه الموضوعات مختلف عليه مابين برامج المسح والبلدان ومانزل تحت الجدال. والنقاش الحالي هو على طريقة استخدامها في الكثير من البلدان مع نتائج مختلف عليها حتى الآن، مثلاً في المملكة المتحدة فقط MCAD يعتبر مناسباً لتوسيع المسح بـ MS/MS، بينما في الولايات المتحدة الأمريكية فإن توصيات مجموعة العمل للكلية الأمريكية للوراثة الطبية برئاسة مجموعة صحة الطفل والوالدة للمصادر الصحية قد أشارت على مسح الشعب من لـ ٢٩ حالة مع ٢٥ اضطراب لا يحقق بشكل واضح معايير المسح التقليدي، ولكن يجب أن تُنشر (MCHB ٢٠٠٥).

تعتبر قطر أول دولة عربية والوحيدة حتى الآن والتي طبقت المسح الموسع للمولودين حديثاً على مستوى البلد. حيث بدأ البرنامج في عام ٢٠٠٣ للبحث عن الاضطرابات الغدية والاستقلابية وبالتالي استبدال المسح من أجل

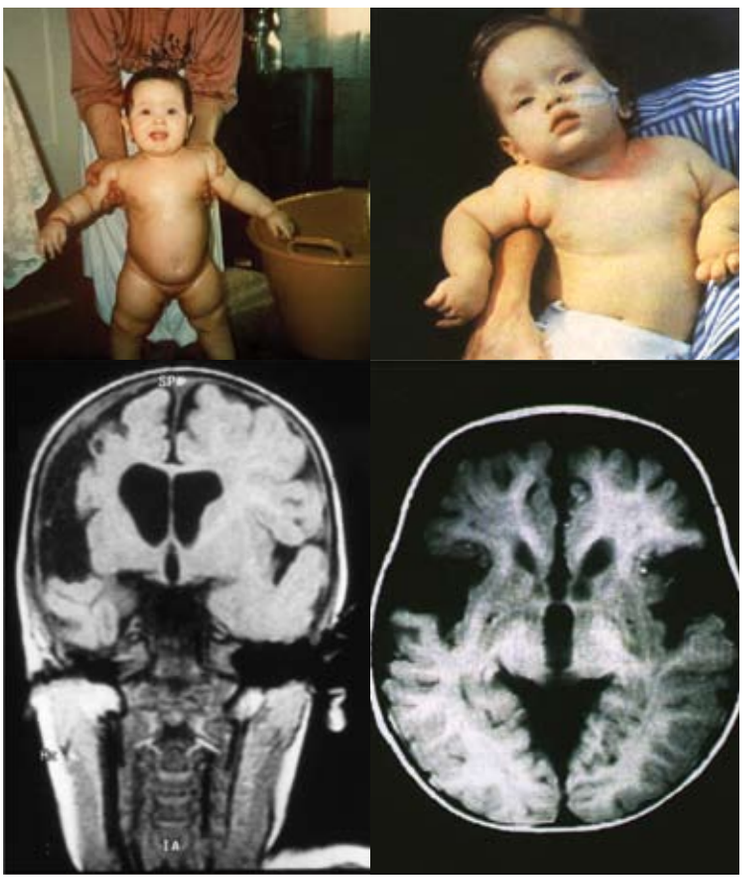


Fig. 5: Girl suffering from glutaric aciduria type I born before extended newborn screening was implemented in Germany. At 11 months of age the hitherto healthy infant suffered a severe encephalopathic crisis which left her severely handicapped. Brain imaging revealed complete destruction of the basal ganglia. She died 2 years later. (With permission from Hoffmann GF. Glutarazidurie Typ I. Deutsches Ärzteblatt 94: A981-986, 1997)

الشكل ٥: فتاة تعاني من الحماض البولي الفلتواريك نمط ا مولودة قبل برنامج مسح المولودين حديثاً تم زرع الخلايا في ألمانيا في الشهر الحادي عشر من العمر عانت الرضيعة من أزمة اعتلال دماغي شديدة والتي جعلتها معاقة بشدة. تصوير الدماغ أظهرت آذية كاملة للعقد القاعدية. توفيت بعد سنتين.

had no laboratory facilities to implement this essential preventive health service by itself. The University Children's Hospital of Heidelberg was identified as a partner in a pilot project to investigate the benefit of extended newborn screening for an Arab population for the first time (Lindner et al. 2007). An effective and efficient program was implemented covering the complete population within months.
All aspects of the screening process had to be adapted to the unique situation of the laboratory being 6000 kilometres away from the birthplace of the newborns (Figure 7). Within one year it became apparent that this constellation can work very efficiently and that extended newborn screening is most beneficial for Arab populations. The incidence of detected diseases and consequently the benefit was more than twofold higher than in an European population (Table 3).

The number of disorders to be included in a newborn screening program depends on the ethnic background, religion, social characteristics, medical environment and economic status of the country.
For example, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, which is relatively frequent in European countries (~1:10,000 in Germany), is extremely rare in Korea and Japan. It is intriguing to note that medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, previously unrecognized, was found by the screening program to be even more frequent in Qatar. By clinical evaluation the incidence of classical homocystinuria in Qatar was found to be individually higher than 1:3000, i.e. homocystinuria is the most prevalent metabolic disease with the highest incidence in the world known so far (El-Said et al. 2006).

قصور الغدة الدرقية الولادية من دم الحبل السري والذي تم تطبيقه منذ عام ١٩٩٦ وفي ذلك الوقت لم يكن لدى قطر إمكانيات لتطبيق هذه الخدمات الطبية الوقائية بنفسها.
لقد تم تحديد المستشفى الجامعي للأطفال في هيدلبرغ كشريك في مشروع لتقصي فوائد المسح الموسع للمولودين حديثاً للسكان العرب لأول مرة (ليندر وزملاءه ٢٠٠٧). حيث تم تطبيق برنامج فعال وكاف ليغطي كافة الشعب خلال أشهر. تم تعديل جميع مناحي عملية المسح لكي تتكيف مع الوضع الفريد لكون المخبر بعيد (٦٠٠٠ كم عن مكان ولادة الطفل).
خلال عام واحد أصبح من الواضح أن هذه التنبوءات يمكن أن تعمل بشكل فعال وبرنامج المسح الموسع للمولودين حديثاً هو الأكثر فائدة للسكان العرب.
إن معدل حدوث الأمراض التي يمكن التحري عنها وبالتالي الفائدة أكثر بضعفين من السكان الأوروبيين (جدول ٣).

يعتمد عدد الاضطرابات التي يجب أن تدخل في المسح الموسع للمولودين حديثاً على الخلفية العرقية، الدين، الخصائص الاجتماعية، البيئة الطبية والحالة الاقتصادية للبلد. مثلاً السلسلة المتوسطة لعوز أسيل كو أنزيم A ديهيدروجيناز والتي هي نسبياً شائعة في الدول الأوروبية (تقريباً ١ لكل ١٠٠٠٠ في ألمانيا) هي نادرة جداً في كوريا واليابان.
أنه من الخداع ملاحظة أنه لم يتم التعرف سابقاً على عوز أسيل كو أنزيم A ديهيدروجيناز ولكن لوحظ أن هذا العوز أكثر شيوعاً في قطر وذلك عند استعمال برنامج المسح الموسع للمولودين حديثاً وبالتقييم السريري معدل حدوث بيلة الهيموسستين في قطر كانت أعلى من ١: ٣٠٠٠. مثلاً إن بيلة الهيموسستين أكثر أمراض الاستقلاب شيوعاً مع أعلى معدل

Unfortunately, homocystinuria is poorly detected by current newborn screening strategies using methionine as the primary indicator. From the first 25,214 samples investigated from Qatar "only" 2 patients could be identified. Therefore a new tandem MS method for homocystinuria was developed and implemented from July 2006. It combines a rapid method to determine total homocysteine in dried blood spots by tandem-MS with the genetic testing for the prevalent mutations in parallel (Gan-Schreier et al. 2009).

Over a period of three years a total of 14 cases of classical homocystinuria were detected from all newborns born in Qatar (46,406) by the new method. It could be shown that determination of homocysteine provides the first reliable method for newborn screening of homocystinuria.

Over the years of collaboration all laboratory facilities were installed at Hamad Medical Corporation in Doha, Qatar, and all laboratory and technical know-how was transferred from the Heidelberg screening center to the newborn screening center in Doha finally allowing independent analysis in the screening laboratory at Hamad Medical Corporation.

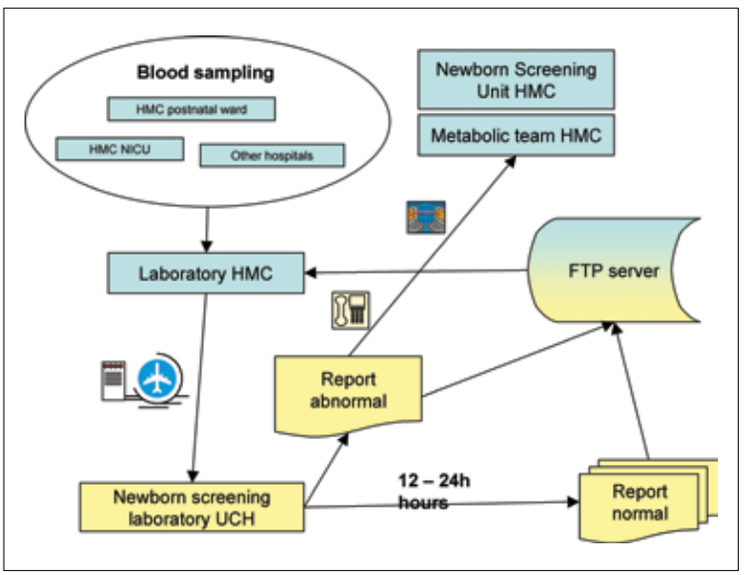


Fig. 6: Organisation of sampling, transport and reporting between Doha, State of Qatar, and the University Children's Hospital of Heidelberg, Germany
Abbreviations: UCH: University Chidren's Hospital Heidelberg, Germany; NICU: neonatal intensive care unit; FTP: File Transfer Protocol

الشكل ٦: تنظيم الحصول على عينات الدم، نقل العينات وطريقة التقارير مابين الدوحة قطر ومشفى الأطفال الجامعي في هايدلبرغ ألمانيا.

Estimated Incidences of Disease Groups in Comparison between Qatar and Germany			
	Metabolic	**Endocrine**	**all**
Qatar	1:1,137	1:1,693	1: 680
Germany	1:2,517 [a]	1:2,784 [b]	1:1,429

a) Newborn screening laboratory, Heidelberg 1999-2004, 601628 samples; Germany, Qatar Dec 2003 to September 2009, 76206 samples; Newborn screening laboratory, Heidelberg 2001-2005, 464934 samples

Table 3: Estimated Incidences of Disease Groups in Comparison between Qatar and Germany.

الجدول ٣: تقدير معدل الحدوث لمجموعة من الأمراض بالمقارنة مابين قطر وألمانيا.

Fig. 7: Two brothers with PKU. The older one (left) was born before newborn screening was instituted and suffered severe brain injury, the younger one (right) was identified and treated from birth (courtesy of the late Dr. Bickel)

الشكل ٧: أخوين مصابين بـ PKU الطفل الأكبر (الجهة اليسرى) تمت ولادته قبل برنامج مسح المولودين حديثاً ولقد عانى من أذية دماغية شديدة، بينما الطفل الأصغر عمراً (الأيمن) تم تشخيصه ومعالجته منذ الولادة.

حدوث عالمياً إلى الآن (السعيد وزملاءه ٢٠٠٦). لسوء الحظ فإن بيلة الهيموستين سيئة التشخيص عند استعمال استراتيجية المسح الحالية باستعمال الميثيونين كمؤشر بدئي. تم الكشف فقط عن حالتين من أصل ٢٥٢١٤ عينة جمعت في قطر. لذلك تم تطوير طريقة جديدة من tandem MS عام ٢٠٠٦ وتتشارك هذه الطريقة السريعة لتحديد الهيموستين الكلي في بقعة الدم الجاف مع طريقة tandem MS مع الاختيار الوراثي للشذوذات الموافقة بشكل موازٍ (غان شيير وزملاءه ٢٠٠٩).

تم الكشف عن ١٤ حالة تقليدية من بيلة الهيموستين التقليدي عند فحص ٤٦٤٠٦ عينة بهذه الطريقة الجديدة. وأظهرت ولأول مرة أن هذه الطريقة هي الموثوقة لتحديد بيلة الهيموستين عند مسح المولودين حديثاً.

وخلال سنوات من التعاون المشترك تم تركيب التجهيزات المخبرية في مستشفى حمد في الدوحة، قطر حيث تم نقل المعلومات التقنية عن استعمالها من مركز المسح في هيدلبرغ على مركز المسح للمولودين حديثاً في الدوحة مما سمح أخيراً إلى إجراء التحاليل بشكل مستقل في مخابر المسح في مؤسسة حمد الصحية.

New Treatment Strategies in Inherited Metabolic Diseases
> (Substrate Deprivation)
> Supplementation with End Products
> Enzyme Replacement
> Chemical Chaperon
> Blockade of Biosynthetic Pathways
> Blockade of Degradation Pathways
> Blockade of Pathophysiological Signalling
> (Stem) Cell Therapy
> Gene Therapy

Table 4: New Treatment Strategies in Inherited Metabolic Diseases
الجدول ٤: طرق المعالجة الحديثة في الأمراض الاستقلابية الوراثية.

New Therapies

Advances in therapy are the most critical aspect for affected patients and their families. Until the mid-20th century, treatment did not exist, so destiny would take its course, and genetic counselling about recurrence risks was all that could be offered. Phenylketonuria was then shown by Horst Bickel from the Children's Hospital, Heidelberg, Germany, to be a treatable "genetic" disease in which early diagnosis and dietary treatment prevented mental retardation (Figure 8). Subsequently, many other inherited diseases became manageable in a similar way, i.e. with substrate deprivation strategies: maple syrup urine disease, galactosemia, fructosemia, tyrosinemia type 2, and others. Pharmacological doses of vitamins proved useful in defects of cobalamine and biotin metabolism, in distinct forms of homocystinuria, and some others. Avoiding of fasting was recognized as the cornerstone of successful therapy for defects of fatty acid oxidation, ketogenesis and glycogenolysis (Blau et al. 2005). Progress was initially slow but is beginning to explode as current progress in understanding the molecular and pathophysiological bases of inherited metabolic diseases funnels into the development of successful rational therapies: new treatment protocols - new therapeutic agents (drugs and foods) - improved tissue transplantation and enzyme replacement by other means (Table 4). Many inherited metabolic diseases are still not or only partially amenable to treatment. Despite advances in pharmacological therapy of urea cycle disorders (UCDs), the overall long-term prognosis is poor, especially for neonatal manifestations. Liver transplantation for UCDs can transfer of the missing enzyme and has an excellent 5-year survival rate of approximately 90%. However, major neurological damage can only be prevented, if the operation is performed during the first months if life. Unfortunately, such early transplants have a substantial risk for peri- and postoperative complications, mostly caused by a relatively large liver graft. Liver cell transplantation is much less invasive and is now emerging as an experimental therapy. UCDs are a model disease for liver cell transplantation, because of the poor prognosis, mainly hepatic enzyme defects, and excellent

طرق المعالجة الحديثة

تعتبر التطورات في المعالجة أهم موضوع بالنسبة للمرضى المصابين وعائلاتهم. حتى منتصف القرن العشرين، لم يتواجد أي معالجة لذلك يسير المرضى إلى نهايتهم فقط الاستشارة الوراثية لخطورة الحدوث التي يمكن تقديمها. بعد ذلك أظهر هورست بايكل من مستشفى الأطفال الجامعي في هيدلبرغ المانيا أن بيلة فينيل كيتون هي المرض الوراثي القابل للمعالجة إذا تم تشخيصه باكراً والحمية الغذائية يمكن أن تمنع التخلف العقلي (شكل ٨). وكنتيجة لذلك أصبح الكثير من الأمراض الوراثية قابلة للتدبير بنفس الطريقة مثلاً باستعمال آليات substrate deprivation strategies داء بيلة شراب maple syrup urine disease، غالاكتوزيميا، فركتوزيميا، تيروزيميا نموذج ٢ وأمراض أخرى، وأظهرت الجرعات الدوائية من الفيتامينات أنها مفيدة في عوز كوبالامين واستقلاب البيوتين، في الحالات الواضحة من بيلة الهيموسستين وبعض الأمراض الأخرى. وتجنب الصيام أثبت أنه حجر الزاوية في المعالجة الناجحة لعوز مؤكسدات الحموض الدسمة، تصنيع الكيتون وحّالات الغليكوجين (بلو وزملاءه ٢٠٠٥). إن التقدم كان بالبداية بطيء ولكن بعد ذلك بدأ بالانفجار مثل مانراه حالياً من التطور في فهم القاعدة الجزيئية والآلية الإمراضية الفيزيولوجية للأمراض الاستقلابية الوراثية مؤدية إلى المعالجات المنطقية الناجحة: أنظمة معالجات جديدة – عوامل معالجة جديدة (أدوية وأغذية) تحسن زرع الأنسجة وإعاضة الأنزيمات بوسائل أخرى جدول ٤.

مايزال الكثير من الأمراض الاستقلابية الوراثية غير قابلة أو قابلة جزئياً للمعالجة. بالرغم من التقدم في المعالجة الدوائية لاضطرابات حلقة البولة (UCDs) فإن الإنذار طويل الأمد الكلي سيء. وخاصة عند حدوث التظاهرات لدى حديثي الولادة.

إن زرع الكبد لهؤلاء المرضى يمكن أن ينقل الأنزيم المفقود ويترافق مع معدل ممتاز لحياة مدة ٥ سنوات ٩٠٪. مع ذلك فإن الأذية العصبية الكبرى فقط التي يمكن منعها إذا تمت العملية خلال الأشهر الأولى من الحياة. لسوء الحظ فإن الزرع المبكر يحمل خطورة حول وبعد العمل الجراحي، خاصة بسبب وجود طعم كبدي كبير الحجم. إن زرع الخلايا

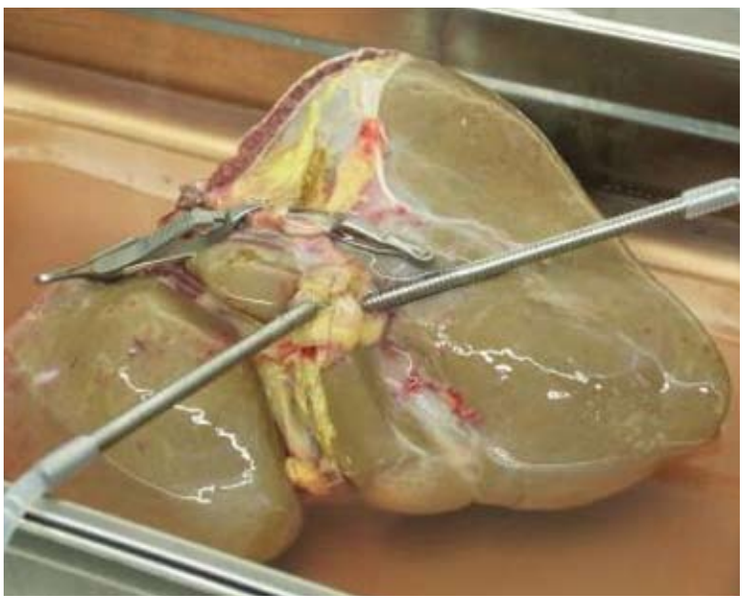


Fig. 8: Preparation of liver cells from cadaver donors. (with permission from Cytonet).

الشكل ٨: تحضير الخلايا الكبدية من المتبرعين الموتى (مع السماح من شبكة الخلايا).

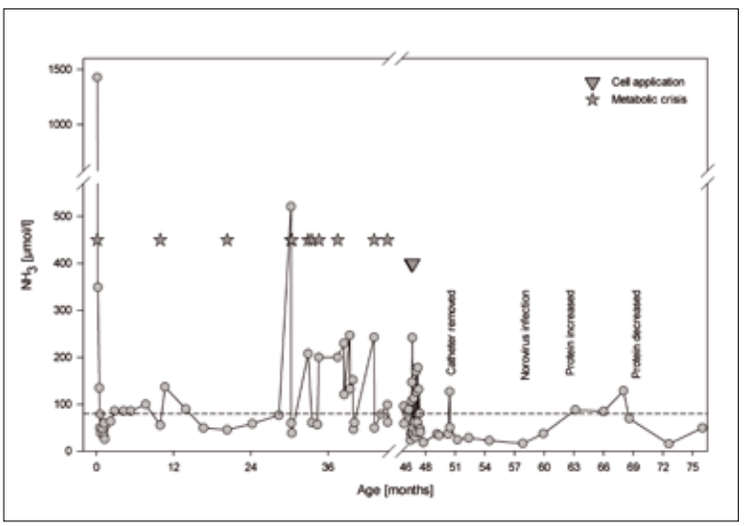


Fig. 9: Long-term metabolic stability following liver cell transplantation in a girl with citrullinemia

الشكل ٩: الاستقرار الاستقلابي طويل الأمد التالي لزرع الخلايا الكبدية لدى فتاة مصابة سيترولنيميا.

outcome after transplantation. So far ten children underwent liver cell transplantation for UCDs with very few technical complications and encouraging clinical results (Meyburg et al. 2009).
The first prospective study on its use in severe neonatal UCDs has recently started (Contact: jochen.meyburg@med.uni-heidelberg.de).
So far, three more patients with neonatal UCD have been successfully treated under study conditions.

The possibility to overcome the shortage of available donor livers makes liver cell transplantation one of the most fascinating techniques in the field of transplantation at the present time. In inherited metabolic diseases, only 5-10 % of hepatic enzyme activity is needed to correct the genetic defect. Thus, it is of no surprise that such conditions have been the primary target to consider hepatocyte transplantation.

Another landmark progress has been achieved by the development of enzyme replacement therapy, initially in patients with visceral type of Gaucher disease. Worldwide experience with more than 5000 patients has clearly demonstrated its safety and effectiveness (Desnick 2004). Today, enzyme replacement therapy has also become reality for Fabry disease, Pompe disease and mucopolysaccharidoses (MPS) I and VI. In MPS I efficacy is limited because recombinant enzymes do not cross the blood-brain barrier. Clinical trials are currently underway for

الكبدية أقل خطورة بكثير وهذه الطريقة حالياً تجريبية.
إن اضطرابات حلقة البولة هو موديل نموذجي لزرع الخلايا الكبدية، بسبب الإنذار السيئ وبشكل رئيسي عوز الخمائر الكبدية، والنتائج الممتازة بعد الزرع إلى الآن تم نقل الخلايا الكبدية لعشرة أطفال لديها اضطرابات حلقة البولة UCDs مع بعض اختلاطات تقنية ونتائج سريرية مشجعة (ماي بيرغ وزملائه ٢٠٠٩).
أول دراسة استقبالية لهذا الاستعمال للحالات الشديدة من اضطرابات حلقة البولة UCDs قد بدأت مؤخراً، وإلى الآن تم معالجة ثلاثة أطفال من خلال هذه الدراسة.

إن إمكانية التغلب على نقص متبرعي الأكباد وبزرع الخلايا الكبدية يحمل هذه التقنية طريقة مشجعة في الوقت الحالي.
ففي أمراض الكبد الاستقلابية تحتاج فقط ٥ – ١٠٪ من الأنزيمات الكبدية لتصحيح العوز الوراثي.
وبالتالي ليس من المدهش أن يعتبر مثل هذه الحالات الهدف الأساسي لزرع الخلايا الكبدية.

هناك تطور هام تم الحصول عليه بتطوير المعالجة بالإعاضة الأنزيمية، في البداية لدى مرضى داء غوشر النموذج الحشوي.
وظهر عالمياً من خلال معالجة (٥٠٠٠ مريض) على أنها آمنة وفعالة (ديسنيك ٢٠٠٤). حالياً المعالجة بإعاضة الأنزيمات أصبحت واقعاً لمعالجة الآفات التليفية وأمراض Pompe disease وداء عديد بسكاكر المخاطية MPS I and VI. إن الفعالية في MPS I محدودة لأن مجموعة الأنزيمات

enzyme replacement therapy in MPS II, with new approaches being evaluated for targeting directly to the central nervous system in MPS I, II, and potentially for MPS III. Strategies for enzyme replacement therapy are also under development for MPS IV as well as for Niemann-Pick disease.

Additional "new" options for future therapy in patients with lysosomal storage disorders, but also other inborn errors of metabolism, are inhibition of substrate synthesis (currently investigated for glycosphingolipidoses), chaperon-mediated enzyme enhancement, liver repopulation, transplantation of stem cells of various specificity and gene therapy (Table 4). All these are currently matters of intensive research.

Metabolic Medicine and Society

Scientific and technological advances described above have offered much benefit to the patients suffering from inherited metabolic diseases. To implement and utilize them properly, much remains to be done. Firstly, metabolic physicians and scientists need to combine their efforts concentrating on well conducted international studies and development of knowledge based guidelines.

Nowadays, in the era of computers, this process has become easier by means of numerous recommendations, information and even projects available on internet, permanent professional e-mail round tables, internet editions of book and journals, free-access databases (like McKusick's

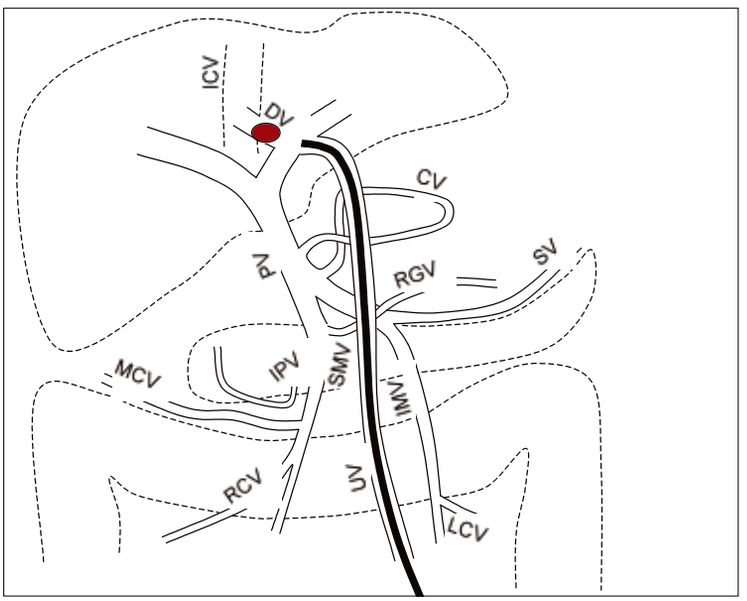


Fig. 10: Umbilical vein access for liver cell transplantation immediately after birth (Meyburg, Transplantation Proceedings 40:936, 2008)

الشكل ١٠: المدخل عبر الحبل السري لزرع الخلايا الكبدية مباشرة بعد الولادة.

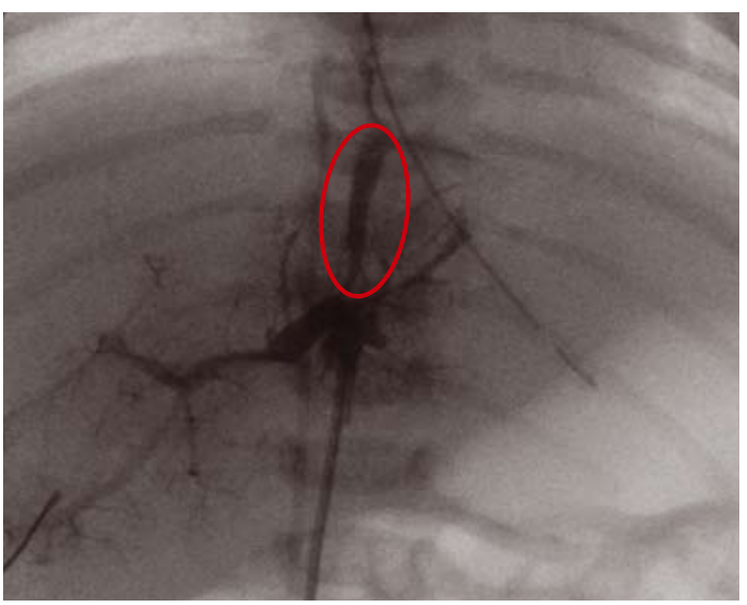


Figure 11: Radiographic imaging of an umbilical vein access in a newborn for liver cell transplantation

الشكل ١١: التصوير الشعاعي لمدخل الحبل السري عند المولودين حديثاً لزرع الخلايا الكبدية.

لا تعبر الحاجز الدماغي الشوكي. وحالياً تتم دراسات سريرية لإعاضة الأنزيمات في MPS II، حيث تم تقييم طريقة جديدة لاستهداف الجملة العصبية المركزية مباشرة في النمطين MPS I, II ومن المحتمل MPS III. إن طرق المعالجة بإعاضة الأنزيمات هي تحت التطوير لنمط MPS IV وكذلك مرض نيمان بيك.

هناك خيارات إضافية للمعالجة مستقبلاً لدى مرضى خزن الليزوزوم وكذلك أمراض أخطاء الاستقلاب الأخرى مثل تثبيط تصنيع الجزيئات (حالياً يتم التحري لـ غليكوسيفنغولييد)، منشطات الأنزيم المتواسط تشابيرون، إعادة تجمع الكبد زرع الخلايا الجذعية لنوعيات متعددة والمعالجة الوراثية (جدول ٤). كل تلك المسائل تحت الأبحاث المكثفة.

الطب الاستقلابي والمجتمع

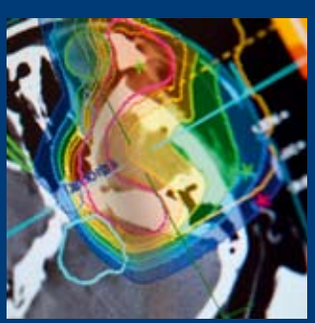
قدمت التطورات العلمية والتقنية الموصوفة سابقاً فوائد كثيرة للمرضى الذين يعانون من أمراض الاستقلاب الوراثية. لزرع واستعمال هذه الطرق بشكل مناسب يجب أن تتم أولاً يجب على العلماء والأطباء أن يوحدوا ويركزوا جهودهم على إجراء الدراسات الدولية وتطوير التوصيات المبنية على المعلومات.

في هذه الأيام وفي عصر الكمبيوتر، أصبحت هذه العملية أسهل بوسائل وتوصيات عديدة، معلومات وكذلك المشاريع متوفرة على الانترنت، حلقات الموائد المستديرة الاحترافية الدائمة، المجلات والكتب المنشورة في الشبكة، وقواعد البيانات المتوفرة مجاناً.

Heidelberg University Hospital

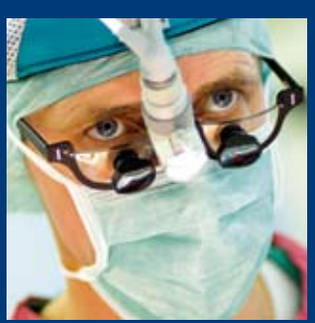
SCIENTIFIC EXCELLENCE FOR YOUR HEALTH

As one of Europe's leading medical centers with an outstanding tradition, Heidelberg University Hospital welcomes patients from all parts of the world. By drawing on up-to-the-minute, world-class medical research, we are constantly improving diagnostic techniques and provide state-of-the-art treatment options. Every year half a million patients benefit from our extensive clinical experience and innovations, visiting our modern facilities where they receive individual care from our friendly, English-speaking doctors and nurses.



Our outstanding areas of expertise:

- Tumor diseases: interdisciplinary care in the National Center for Tumor Diseases, surgery, chemotherapy, radiation therapy, including proton and heavy ion therapy in the Heidelberg Ion Beam-Therapy Center HIT, stem cell transplantation, etc.
- Cardiovascular diseases
- Neurological diseases
- Metabolic diseases and hormonal disorders
- Muscoloskeletal diseases
- Transplantation
- Pregnancy and gynecological diseases
- Childhood diseases



Contact:
Heidelberg University Hospital
International Office
Telephone ++49 6221 56 6243
Fax ++49 6221 56 33955
Email: international.office@med.uni-heidelberg.de

www.heidelberg-university-hospital.com

Info Click

catalogue OMIM http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
In the necessary implementation process regional differences like availability of funds, local pathology (particularly in isolated communities and societies with high consanguinity rate, e.g. Arab tribes), religious and geographical features must be taken into account. Accordingly, specialized national metabolic centers and appropriate metabolic networks need to be established and properly maintained. Hopefully, the scientific progress will soon be paralleled by the social, political and economical ones as necessary prerequisites for transforming the full benefit of sciences to the people.

References
1. Christianson A, Howson CP, Modell B. Global report on birth defects. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains, USA. marchofdimes.com/globalprograms, February 2006
2. Bener A, Hussain R (2006) Consanguineous unions and child health in the State of Qatar. Paediatr Perinat Epidemiol 20: 372-378
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers No. 34 . Geneva, World Health Organization 1968
4. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics111:1399-406
5. Kölker, S., Garbade, S.F., Boy, N, et al (2007) Decline of acute encephalopathic crisis in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. Ped Res 62:357-363
6. MCHB. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Executive summary. http://www.mchb.hrsa.gov/screening/ .U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Maternal and Child Health Bureau, 2005
7. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J et al (2007) Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: Developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. J Inher Metab Dis 30:522-529
8. El-Said MF, Badii R, Bessisso MS et al (2006) A common mutation in the CBS gene explains a high incidence of homocystinuria in the Qatari population. Hum Mut 27: 719
9. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J et al (2009) Reliable Newborn Population Screening for Classical Homocystinuria by Determination of Total Homocysteine from Guthrie Cards. J Pediatr: in press
10. Blau N, Hoffmann, G.F., Leonard J, Clarke JTR, eds. Physician's Guide to the treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases, Springer, Heidleberg, Germany, 2005
11. Meyburg J, Das AM, Hoerster F et al (2009) One liver for four children: First clinical series of Liver Cell Transplantation for Severe Neonatal Urea Cycle Defects. Transplantation 87:636-641
12. Desnick RJ (2004) Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inher Metab Dis 27:385-410

Prof. Dr. Georg F. Hoffmann (MD)
University Children's Hospital
Heidelberg
Department of General Pediatrics
Georg.Hoffmann@med.uni-heidelberg.de

الأستاذ الدكتور جورج هوفمان

ومن الضروري في إطار عمليات الزرع يجب الأخذ بعين الاعتبار الاختلافات في توافر المال والتشريح المرضي الموضع (خاصة في المجتمعات المعزولة والمجتمعات التي لديها معدل عالي بزواج الأقارب مثل القبائل العربية)، الخصائص الجغرافية والدينية.

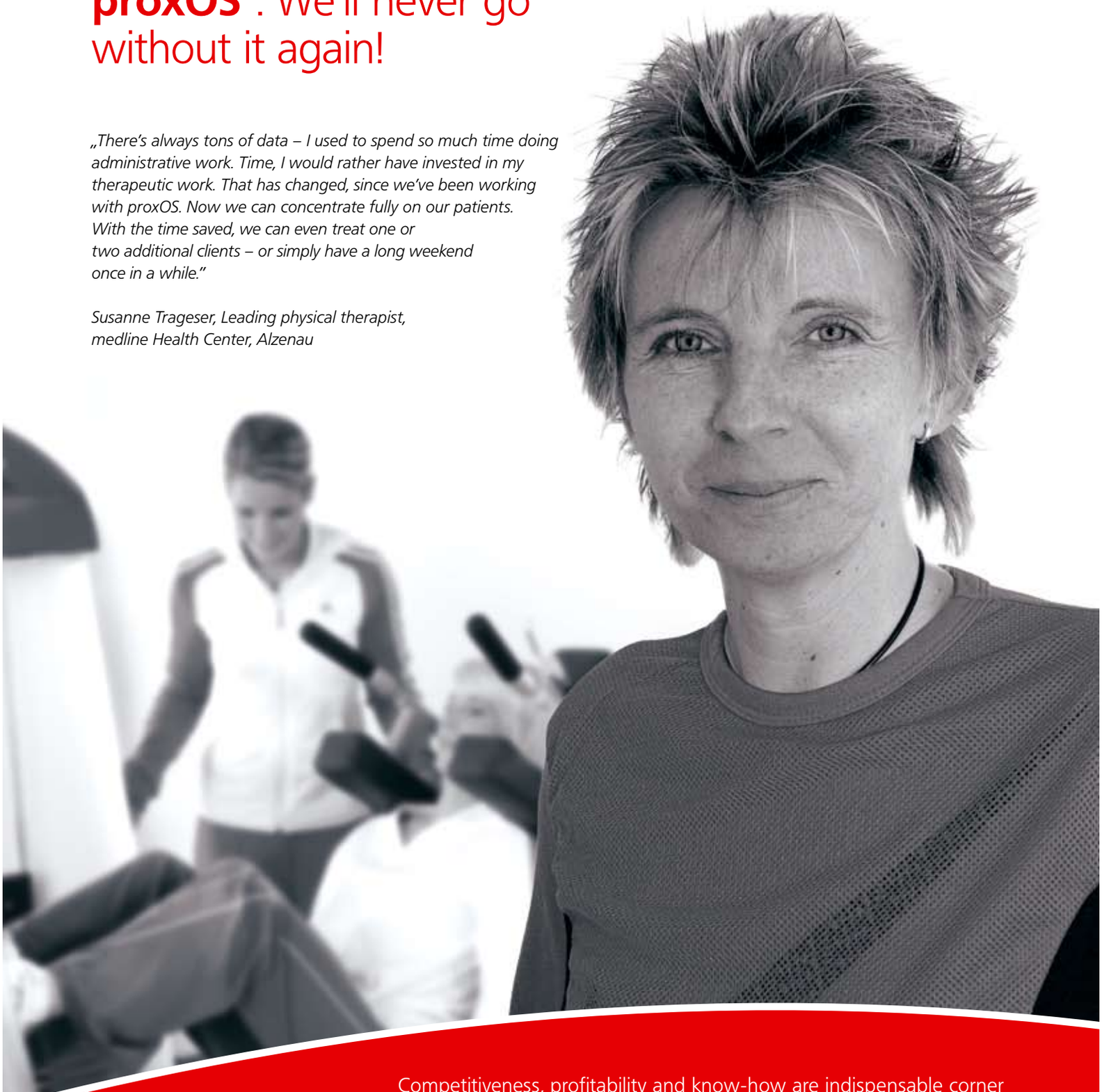
وبناء على ذلك فإنه يجب إنشاء المراكز الاستقلابية الوطنية المتخصصة والشبكة الاستقلابية المناسبة والتي يجب الحفاظ عليها بشكل مناسب. ونأمل بأن يؤدي التطور العلمي بمواكبة التطورات الاجتماعية والسياسية والاقتصادية والضرورية مسبقاً لنقل الفائدة الكاملة للعلم إلى المجتمع.

proxomed®

proxOS®: We'll never go without it again!

„There's always tons of data – I used to spend so much time doing administrative work. Time, I would rather have invested in my therapeutic work. That has changed, since we've been working with proxOS. Now we can concentrate fully on our patients. With the time saved, we can even treat one or two additional clients – or simply have a long weekend once in a while."

Susanne Trageser, Leading physical therapist, medline Health Center, Alzenau



Info Click

Competitiveness, profitability and know-how are indispensable corner stones for securing the livelihood of your business.

With the new **proxOS®** practice management software you will have your patient management under control. The patient data management system offers flexible options: a 360° panorama of you clients, test and training protocols or operating data. Everything that makes your business successful. Fast, simple and efficient. Please refer to our web site for more detailed information: www.proxomed.de

TOP 100 2008 Top-Innovator

Deutschlands Kundenchampions 2008 impulse

Because it's your business.

proxomed® Medizintechnik GmbH | Daimlerstraße 6 | 63755 Alzenau/Germany | +49 6023 9168-0 | www.proxomed.com

Standard Therapy of Glioblastoma and Future Directions

المعالجة النظامية لورم الأرومة الدبقية والاتجاهات المستقبلية

Introduction

Glioblastomas represent about 40% of all tumors of the central nervous system (CNS) and are among the most lethal tumors. Of the estimated 44,500 new cases of primary brain tumors diagnosed in the United States in 2005, glioblastoma accounts for approximately 20% of all reported cases (Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS 2005). Recent data suggest that glioblastomas are maintained by cancer stem cells that might be of prognostic significance (Beier et al., 2007). The most relevant prognostic factors at this time are age, Performance Score at diagnosis, and methylation of O6-methylguanin-DNA-methyltransferase (MGMT). MGMT is a specific resistance enzyme modulating the response to alkylating agents that has been defined as a strong prognostic and predictive marker in glioblastomas (Hegi et al., 2005).

Therapy comprising debulking surgery, concomitant radiochemotherapy and adjuvant chemotherapy with Temozolomide (TMZ) prolongs the median overall survival after initial diagnosis to only about 14 months at this time (Stupp et al., 2005). The molecular evaluation of this data has disclosed a subgroup of patients with methylation of the MGMT promoter, that has a more favorable prognosis leading to a survival rate of 46% at 2 years after diagnosis compared to 13.8% in non-methylated patients (Hegi et al., 2005). The survival rate in the methylated subgroup after 5 years is close to 15% (Stupp et al., 2009). Importantly, patients with a methylated MGMT promoter and a WHO Performance Score of 0 have a 66% probability of survival at 2 years (Gorlia et al., 2008); this subgroup constitutes the group of patients with the biggest chance for significant further prognostic improvement within the next years.

A sufficient therapy of glioblastoma can only be performed within a specialized center comprising excellent coordination of all necessary diagnostic and therapeutic tools. Several clinical contributors (neurosurgery, radiotherapy, medical

مقدمة

تمثل ورم الأرومة الدبقية ٤٠٪ من جميع أورام الجملة العصبية المركزية وهي من أكثر الأورام القاتلة.

وهناك مايقدر ٤٤٥٠٠ حالة جديدة من أورام الدماغ البدئية المشخصة في الولايات المتحدة الأمريكية عام ٢٠٠٥، تشكل أورام الأرومة الدبقية ٢٠٪ تقريباً من الحالات (سجلات أورام الدماغ المركزي في الولايات المتحدة الأمريكية CBTRUS ٢٠٠٥)

تشير آخر المعلومات على أن أورام الخلايا الدبقية تحصل من سرطان الخلايا الجذعية ولذلك أهمية على مستوى الإنذار (بيير وزملائه عام ٢٠٠٧) وأكثر العوامل لسوء الإنذار في هذا الوقت هو العمر، ودرجات الانجاز عند التشخيص، وميثالينين الـ O6-methylguanin-DNA methyltransferase MGMT

إن MGMT هي خميرة نوعية مقاومة تتواسط الاستجابة للعوامل المقلونة والتي تم تحديدها كعوامل إنذار قوية وعلامات منبئة في أورام الخلايا الأرومية (هيغ وزملائه عام ٢٠٠٥).

إن المعالجة التي تشمل الجراحة المزيلة للكتل، والمعالجة الشعاعية الكيمائية المرافقة والمعالجة الكيمائية بالـ تيموزولوميد (TMZ) تؤدي إلى زيادة معدل الحياة بعد للتشخيص البدئي فقط ١٤ شهر في هذا الوقت (ستوب وزملائه ٢٠٠٥).

إن التقييم على المستوى الجزيئي لهذه المعلومات قد حددت مجموعة جزئية من المرضى لديهم قدرة على تمتيل طليعة MGMT والتي لها والتي إنذار أفضل مؤدية إلى معدل حياة ٤٦٪ لمدة عامين بعد التشخيص بالمقارنة مع ١٣،٨٪ مع المرضى الذين ليست لديهم هذه القدرة (هيغ وزملائه ٢٠٠٥).

أصبح معدل الحياة لمدة خمس سنوات عند مجموعة المرضى الذين لديهم القدرة على التمتيل ١٥٪ (سنوب وزملائه ٢٠٠٩)

والأهم من ذلك كان معدل الحياة لمدة عاميين لمحموعة المرضى الذين لديهم القدرة على تمتيل طلائع MGMT مع درجات الإنجاز حسب WHO صفر ٦٦٪– (غورليا وزملائه ٢٠٠٨) تشكل هذه المجموعة الجزئية مجموعة المرضى ذات الفرصة الأفضل

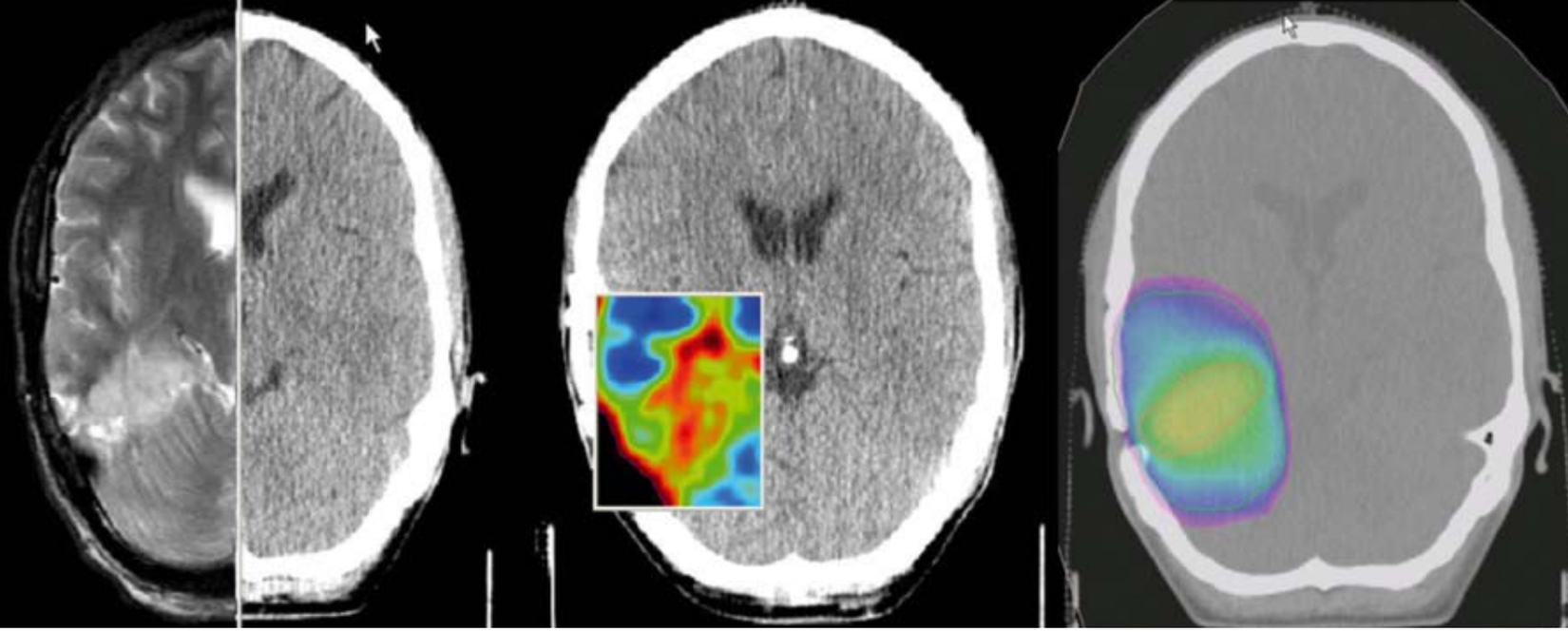


Fig. 1: MRI/PET Fusion: Multimodal imaging using mutual information algorhythm for registration of CT and MRI (left panel) and CT and PET (second panel). The consequential planning target volume (blue line) and boost volume (red line) (second panel). IMRT using simultaneous integrated boost with dose escalation from 60 Gy (blue shadow) to 80 Gy (yellow shadow) within the in the high risk area defined by MRI and PET (right panel).

الشكل ١: صور MRI/PET مع الحقن التصوير متعدد الأنظمة باستخدام المعلومات المشتركة mutual الناجمة عن المعادلة من تسجيل التصوير الطبقي المحوري والمرنان (القسم الأيسر) والتصوير الطبقي المحوري والتصوير PET (القسم الثني) حجم القسم المستهدف (الخط الازرق) وحجم الدعم (الخط الأحمر) من الجزء الثاني باستخدام IMRT معاً الدعم بجرعة متزايدة تبدا من ٦٠ Gy (الظل الازرق) إلى ٨٠ Gy (الظل الأصفر) ضمن منطقة عالية الخطورة والمحددة مابين MRI و PET (القسم الأيمن).

neurooncology) and diagnostic partners (neuroradiology, nuclear medicine, neuropathology) are strongly involved in these processes. The therapy of glioblastoma is critical concerning time and content. Daily clinical experience suggests strongly that a fast and coordinated approach with minimum waiting times between the treatment modalities and a tight follow-up increases the prognosis in these patients. The Brain Tumor Center at the University of Regensburg pioneers the described approach and is a premium provider of brain tumor care in Germany.

Standard Therapy

First-Line Therapy

Surgical intervention frequently builds the starting point of the multimodal treatment regimen in patients with glioblastoma. Treatment of glioblastoma always mandates the establishment of a tissue-based diagnoses, which in turn requires surgical acquisition of representative tissue samples. In selected cases in which a resection is not indicated, a diagnostic biopsy should be performed either using stereotactic trajectories or a frameless approach utilizing computer-based neuronavigation. Both techniques have been shown to provide excellent diagnostic precision and low surgical morbidity and mortality (Woodworth et al., 2005). We prefer to perform biopsies rather than microsurgical resection especially in elderly patients presenting in poor overall condition which does not allow an extensive surgical procedure or in cases with deep seated lesions infiltrating midline structures such as the corpus callosum or the anterior comissure.

With the exeption of these cases, there are a number of good reasons to attempt a radical resection of the tumor whenever possible. Mainly, mortality and morbidity in glioblastoma patients is caused by the mass lesion compressing eloquent structures of the normal brain. Surgical resection of the tumor burden can significantly reduce intracranial pressure and improve neurological performance. If patients present with seizures, surgical evacuation of the tumor may eradicate

للحصول على تحسن في الإنذار خلال السنوات القادمة.

يمكن إجراء المعالجة الكافية لورم الخلايا الدبقية فقط في مراكز تخصصية والتي تقدم تناسق ممتاز مابين الوسائل التشخيصية الضرورية والوسائل العلاجية.

هناك عدد من المشاركين السريرين (الجراحة العصبية، المعالجة الشعاعية، الأخصائيون بجراحة اورام العصبية) وتكون مشاركتهم قوية في المعالجة.

هناك اهتمام بالوقت والمحتوى في معالجة أورام الخلايا الدبقية.

إن الخبرات السريرية اليومية تقترح بقوة إن مقاربة المرضى يجب أن تكون سريعة ومنسقة مع أقل فترة مابين أنظمة المعالجة المختلفة وإحكام متابعة المرضى تحسن الإنذار لدى هولاء المرضى.

كان مركز معالجة الأورام الدماغية في جامعة ريجن بيرغ من الأوائل في وصف هذه المقارنة ومزود خدمات العناية بأورام الدماغ الأول في ألمانيا.

المعالجة النظامية

الخط الأول للمعالجة

يعتبر التداخل الجراحي هو نقطة البدء في المعالجة متعددة الأنظمة في مرض ورم الأرومة الدبقية.

تتطلب معالجة الأورام الأرومة الدبقية تأسيس التشخيص المعتمد على النسيج، والذي يتطلب بدوره الحصول على عينات نسيجية من هذا الورم.

في بعض الحالات المختارة والتي لايستطب فيها الاستئصال فإنه يجب إجراء الخزعة إما باستعمال النظام الموجه عن بعد stereo-tactic أو استعمال نظام الملاحة العصبية والمعتمد على نظام الحاسوب حيث يستعمل مقاطع أقل.

أظهرت كلتا الطريقتين دقة تشخيصية ومعدل مراضة ووفيات جراحية قليلة (وود ورث وزملائه ٢٠٠٥). نفضل استعمال الخزعات أكثر من القطع الجراحي المجهري وخاصة في المرضى كبار السن والذين يتظاهرون بحالة عامة سيئة والتي لا تسمح بإجراء جراحة كبيرة أو في حالات الإصابات العميقة التي ترتشح في الأجزاء على الخط المتوسط مثل الجسم الثفني أو الملتقي الأمامي.

باستثناء تلك الحالات فإنه لأسباب جيدة تتم محاولة القطع الجذري للورم إن أمكن. وبشكل رئيسي تعود

المراضة والوفيات في ورم الأرومة الدبقية إلى الكتلة الضاغطة على التراكيب النبيلة الدماغ. إن القطع الجراحي لحواف الورم يمكن أن يخفض بشكل كبير الضغط داخل الدماغ ويحسن النشاط العصبي إذا تظاهر المرضى بنوب صرعية فإن التفريغ الجراحي للورم يمكن أن يزيل النوب الصرعية الموضعة (ريفا وزملائه ٢٠٠٥) إن قطع الخلايا ناقصة الأنسجة وإنقاص كمية الخلايا الخبيثة سوف يحسن فرص إجراء المعالجة المرافقة مثل المعالجة الشعاعية أو المعالجة الكيميائية. بالرغم من أنه يبدو من البديهي كلما كان الاستئصال للورم الدبقي أكبر كلما كانت النتائج أفضل، فإن الاثباتات بالدرجة الأولى ينقصها التأكيد على فائدة القطع الكلي الكامل GTR بالمقارنة مع الاستئصال تحت التام STR. مع ذلك فإن مراجعة دقيقة لنتائج الدراسة الألمانية (دراسة ٥-أمينيوليفوليل أسيد) والتي صممت لاستقصاء تأثير الاستئصال الموجه بالأشعة على النتائج، أشارت بعد الأخذ بعين الاعتبار العوامل المرافقة، إن معدل الحياة بشكل جذري تحسن باستعمال الاستئصال الكامل الكلي GTR (١٦،٧شهر) مقارنة مع الاستئصال الجزئي STR (١١،٨ شهر ; p=٠,٠٠٠١) (بيتشلمر وزملائه ٢٠٠٨).

الخطوة العلاجية الثانية تتألف من المعالجة الشعاعية وبشكل عملي كل مرضى ورم الأرومات الدبقية كجزء من المرضى ذوا الدرجة العالية WHO III أو المنخفضة الدرجة WHO II للأورام الدبقية. تتألف المعالجة القياسية لأورام الأرومات الدبقية من نظام مجزأ وإعطاء جرعة كلية ٦٠ Gy خلال ٦ أسابيع، بمعدل ٢ Gy يومياً في كل جرعة بمعدل ٣٠ جرعة. تطى أول جرعة في اليوم ١٥ بعد الاستئصال في مركزنا. إن تحديد الحجم المستهدف يعتمد على صور الالتحام من خلال التصوير بالمرنان MRI بعد العمل الجراحي بـ ٧٢ ساعة وكذلك التصوير الطبقي المحوري المنظم. يتم تحديد حجم الورم الكلي GTV بكامل المنطقة ذات الكثافة عالية الإشارة على تردد FLAIR بالإضافة إلى المنطقة المعززة بعد الجراحة المحددة بالمرنان MRI إذا كان متوخزاً. الحجم المستهدف سريرياً CTV يحدد بـ ١،٥ – ٢ سم حجمي الزيادة على GTV. يجب أن يعالج الحجم بواسطة تقنيات متعددة الحقول وتعالج جميع الحقول في كل جرعة.

إن المعالجة الشعاعية مع المعالجة الكيمائية هي معالجة قياسية وخاصة لدى المرضى أقل من ٧٠ سنة ويعطي نتائج جيدة. فقط بعض العوامل الكيمائية قد أظهرت فعالية ضد ورم الأرومات الجذعية. لقد تم تطوير تيموزولوميد TMZ في أواخر التسعينات لمعالجة ورم الخلايا الدبقية الخبيثة glioma. وبناء على الدراسة السريرية EORTC/NCI-C trial، فإنه تم اثبات أن نظام المعالجة بالقطع الجراحي متبوعاً بالمعالجة الشعاعية المترافقة مع المعالجة بتموزولوميد لـ ٦ دورات وبعد المعالجة الشعاعية تتم المعالجة TMZ أيضاً (ستوب وزملائه ٢٠٠٥). تتم المعالجة بـ TMZ (٧٥مغ\م٢) يومياً متضمناً عطلة نهاية الاسبوع حيث تبدأ منذ اليوم الأول للمعالجة الشعاعية (الجرعة

the seizure focus (Riva et al., 2005). Resection of the hypoxic cell fraction and reduction of the malignant cell pool will provide an improved basis for adjuvant treatment strategies such as radiation or chemotherapy. Although it seems intuitive that greater resection of glioblastoma improves outcome, first class evidence is lacking to confirm the benefit of a gross total resection (GTR) compared to subtotal resection (STR). However, a careful revision of the study results from a german 5-aminolevulinic acid study designed to investigate the impact of fluorescence-guided resections on outcome, revealed after stratification for several confounding factors, that survival was significantly improved in patients with GTR (16.7 months) compared to STR (11.8 months; p=0.0001) (Pichlmeier et al., 2008).

The second therapeutic step consists of radiotherapy in practically all patients with glioblastomas and in part of the patients with other high-grade (WHO Grade III) and low-grade (WHO Grade II) gliomas. Standard radiotherapy of glioblastoma consists of a fractionated regimen, delivering a total dose of 60 Gy in 6 weeks, in a once daily schedule of 2 Gy per fraction for a total of 30 fractions. Treatment start target time is at day 15 after resection in our center. The target volume definition is based on image fusion (= co-registration) of the postoperative MRI scans that have been registered latest 72 hours after resection and a planning CT scan. The Gross Tumor Volume (GTV) is defined by the entire region of high signal intensity on FLAIR sequences plus the region of enhancement on post operative MRI if available. After complete resection, no area of enhancement can be seen and the GTV is defined entirely on the FLAIR abnormality. The Clinical Target Volume (CTV) is defined by a 1.5 - 2 cm volumetric expansion of the GTV. The volume should be treated by multiple field technique, all fields treated at each fraction. Radiotherapy is combined with chemotherapy as a standard, at least in patients below 70 years of age and in a good performance status. Only a few chemotherapeutic agents have demonstrated activity against glioblastoma. In the late 1990's, Temozolomide (TMZ) has been specifically developed for the treatment of malignant glioma. Based on the results of a large EORTC/NCI-C trial (EORTC26981/NCI-C3.0), best possible resection followed by TMZ concomitant to radiotherapy and 6 cycles of adjuvant TMZ after radiotherapy is the approved standard first-line regimen for patients with glioblastoma (Stupp et al., 2005). TMZ (75 mg per sqm orally; daily including weekends) starts with day one of radiotherapy (total dose 60 Gy; fractions of 2 Gy monday to friday) within 4 weeks after resection. After a 4-week interval after radio-chemotherapy, patients receive adjuvant TMZ 150 to 200 mg per sqm on day 1 to 5 in 28 days until tumor progression or up to at least 6 cycles. A prophylactic treatment with cotrimoxazole against Pneumocystis jiroveci pneumonia is performed in most centers.

Some centers use, as an alternative to TMZ, alkylating agents as BCNU, CCNU or ACNU in their first-line therapy. A randomized German study with ACNU suggests similar activity of classical alkylating agents in comparison TMZ (Weller et al., 2001). Close follow-ups with magnetic resonance imaging (MRI) every 8 to 12 weeks are mandatory during chemotherapy. If no MRI is available, a computerized tomography with contrast agent should be performed.

Relapse

The primary treatment described above should include at least 2 cycles of adjuvant TMZ. In the case of early progressions within 4 months of adjuvant chemotherapy, a so-called pseudo-progression should be considered that is probably a self-limiting immunological phenomenon combined with an above average prognosis (Brandes et al., 2008).
No standard workup of progression versus pseudo-progression is established at this time; in doubt, advanced positron emission tomography methods as 18F-Fluorethyltyrosin-PET (FET-PET) is possibly of help.

In the case of relapse, re-resection and re-irradiation should be evaluated. In our center, far above 50% of patients receive a second resection, based on the assumption that debulking enhances the chance for all following treatments. Re-irradiation is reasonable only in a small amount of patients with relapse distant to the primary site, small lesions amenable to stereotactic methods and patients after long disease-free intervals. Given an adequate performance status (normally a self-sustaining state), relapse chemotherapy can be indicated in almost all patients. Alkylating agents (CCNU with Procarbacine and Vincristine - PCV, or ACNU with VM26) have shown some evidence to improve survival at relapse in non-randomized studies (Schmidt et al. 2006). Further more, so-called re-challenge strategies with Temozolomide have been reported to be effective using different regimens (Wick et al., 2009). In these re-challenges, either increased doses of TMZ (75mg/sqm day 1-21/28; 150mg/sqm day 1-7 and 15-21/28) or metronomic approaches (40mg/sqm daily) are used. The latter ones aim at an inhibition of neoangiogenesis in these tumors. The recent RESCUE study by Perry et al. (Proceedings of the ASCO, 2009) suggests that a re-challenge with TMZ is promising in late relapses of glioblastoma after a TMZ-free interval.

Recently, the antiangiogenic agent Bevacizumab gained approval for relapse of glioblastoma in the US and is therefore, and not only in the US, the rising star in the treatment of relapsed glioblastoma. Bevacizumab is a humanized antibody against VEGF-A (vascular endothelial growth factor A). Glioblastomas secrete an increased level of VEGF-A that binds at the VEGF-Receptor 2 of endothelial cells and consecutively increases neo-angiogenesis (Norden et al. 2008). Major side effects are thrombosis, bleedings and hypertension. Several recent

الإجمالية ٦٠ Gy مقسمة على جرعات ٢ Gy من يوم الاثنين حتى يوم الجمعة) خلال ٤ أسابيع من القطع الجراحي. بعد فترة انتظار ٤ أسابيع من المعالجة الشعاعية الكيمائية يتم إعطاء TMZ للمريض بجرعة / ١٥٠–٢٠٠ مغ لكل ١م٢ من اليوم الأول حتى اليوم الخامس من الأيام الثمانية والعشرون من المعالجة الشعاعية حتى يتراجع الورم أو حتى ٦ دورات علاجية. ويفضل الكثير من المراكز إعطاء cotrimoxazole ضد ذوات الرئة بـ Pneumocystis jiroveci pneumonia.

هناك مراكز تستعمل مواد قلوية مثل BCNU, CCNU بدلاً من TMZ كخط علاجي أول حيث أظهرت الدراسة الألمانية العشوائية باستعمال ACNU أن للمواد القلوية فعالية مماثلة للـ TMZ (ويلر وزملائه ٢٠٠١) وبالمراقبة المباشرة باستعمال المرنان كل ٨–١٢ أسبوع إجبارية خلال المعالجة الكيمائية وإذا لم يكن المرنان متوفراً يمكن إجراء الطبقي المحوري مع الحقن.

النكس

يجب أن تتضمن المعالجة البدئية الموصوفة سابقاً من دورتين من المعالجة الإضافية TMZ وفي حال تطور المرض خلال الأشهر الأربعة من المعالجة الكيمائية الإضافية فإنه يجب الأخذ بعين الاعتبار لما يطلق عليه التطور الكاذب وهو ظاهرة مناعية محددة لذاتها وهي ترافق معدل الإنذار المذكور سابقاً (براندز وزملائه ٢٠٠٨) و لايوجد مايميز التطور الحقيقي للمرض من التطور الكاذب، وفي حال الشك يمكن أن يساعد طرق التصوير بالبزيترون مثل ١٨ ف فلوريتيل تيروزين – PET

وفي حال وجود النكس يمكن تقييم إجراء إعادة القطع مع إعادة المعالجة الشعاعية ويعاد القطع في مركزنا في أكثر من ٥٠٪ من المرضى لدينا وهذا بناء على فرضية إزالة حجم الورم تعزز فرص المعالجة اللاحقة إعادة التشعيع الناحي فقط في عدد قليل من المرضى الذين لديهم نكس بعيد عن الموضع البدئي، يمكن أن تستجيب الأذيات الصغيرة عن طريق المعالجة عن بعد، وكذلك المرضى الذين لم يحدث لديهم أعراض لفترة طويلة وبإعطاء نتاج جيد فإن المعالجة الكيمائية للحالات الناكسة يمكن أن تستطيب في جميع المرضى. العوامل المقلونة (CCNU مع بروكارباسين وفينكرستين – PCV أو ACNU مع VM26) قد أظهرت اثباتات على البقيا في الحالات الناكسة في الدراسات الغير عشوائية (شميدت وزملائه – ٢٠٠٦).

وأكثر من ذلك فإن مايطلق عليه استراتيجيات إعادة التحدي بـ تيموزولاميد TMZ قد ذكر أنها فعالة باستعمال أنظمة مختلفة (ويك وزملائه ٢٠٠٩) وتتضمن هذه الاسترتيجيات إما زيادة جرعة TMZ (٧٥ملغ / ١م٢/يوم من اليوم ١ – ٢١ من أصل ٢٨ يوم، أو ١٥٠ملغ/م٢/يوم ١ – ٧ و ١٥ –٢١ من أصل ٢٨ يوم) أو طرق metronomic ٤٠ملغ/م٢ يومياً . والطريقة الأخيرة تفيد في تثبيط تشكل الأوعية في هذه الأورام. والدراسة الأخيرة RESCUE من قبل بيوري وزملائه اقترحت إعادة المعالجة بـ TMZ وهي معالجة مشجعة في حالات

trials investigated Bevacizumab in different settings and within different combinations, with the preliminary conclusion that monotherapy with Bevacizumab is similarily active as combined approaches. The standard regimen combines Bevacizumab with Irinotecan (Vredenburgh et al. 2007), but several alternative regimens using Bevacizumab as monotherapy (Cloughesy et al. 2009) or combined with agents as Temozolomide or nitrosoureas exist. We use Bevacizumab as a monotherapy in first relapse of glioblastoma in our center.

Center Specific Activities

The Regensburg Center for Brain Tumors compiles a number of specialized treatment options detailed in the next sections.

Advanced Resection Techniques

Since the first successful resection of a primary brain tumor 1884 by Rickman Godlee, we have faced a dramatic improvement of surgical technology in the last decades. However, two major aspects limit the attempt of complete resection despite of high-tech equipment in the operating room. First, these tumors frequently invade eloquent areas of the brain such as the Broca or Wernicke center, the primary motor cortex or the angular gyrus. Subcortical structures like the internal capsule or the uncinate fasciculus may be affected as well. Radical resection in these areas may cause significant morbidity and needs to be avoided. Therefore, we employ functional MRI-imaging to preoperatively define eloquent cortex areas (Roessler et al., 2005). In addition, diffusion tensor imaging allows to precisely depict the subcortical structures and their topographical relationship to the tumor (Essig et al., 2007). In selected cases, awake craniotomy is useful to test specific functions (language, motor tasks) intraoperatively to avoid damage to eloquent areas during resection (Kim et al., 2009). In the setting of awake craniotomy, we also employ direct cortical and subcortical stimulation to further identify eloquent centers. However, this procedure requires careful management of the patient by a specially trained team of neurosurgeons, psychologists, and neuroanesthesiologists which is not generally available. Second, and most importantly, surgical treatment of glioblastoma is limited by the highly infiltrative growth pattern of this tumor. Several studies have demonstrated the presence of tumor cells far distant from the site of primary growth, making a curative resection virtually impossible. Although the extent of resection has been improved by intraoperative imaging using ultrasound, MRI imaging and most recently by the advent of fluorecence guidance (Stummer et al., 2006), a significant fraction of tumor cells will remain undetected leading inevitably to disease recurrence. Thus, the best treatment of patients with glioblastoma can only be achieved in a multidisciplinary setting, providing the necessary cooperation of all medical specialties.

IMRT

Intensity modulated radiation

النكس المتأخرة بعد فترة توقف عن TMZ.

لقد تم مؤخراً الموافقة على استعمال بيفاسيزماب كعامل مضاد لتشكل الأوعية في حالات نكس ورم الأرومة الدبقية في الولايات المتحدة الأمريكية وغيرها حيث اعتبر النجم الساطع في معالجة ورم الأرومة الدبقية الناكس.

ويعتبر بيفاسيزماب ضد إنساني موجه ضد VEGF (عامل النمو A لبطانة الأوعية).

تفرز أورام الخلايا الدبقية مقادير زائدة من VEGF-A والتي ترتبط مع مستقبلات VEGF–٢ للخلايا البطانية وبالتالي يزيد من تشكل الأوعية الجديدة (نوردان وزملائه ٢٠٠٨). التأثير الجانبي الأكثر خطورة هو الخثرات، النزف، وارتفاع الضغط.

لقد قامت عدد من الدراسات باستقصاء دور بيفاسيزماب في مواضع مختلفة مع معالجات مختلفة حيث أظهرت النتائج الأولية بأن المعالجة الأحادية فقط بهذا الدواء لها نفس الفعالية فيما إذا كانت مجتمعة مع أدوية أخرى.

إن نظام المعالجة المشتركة القياسي هو المعالجة بيفاسيزماب مع ايرنوديكان (فريدين برو وزملائه ٢٠٠٧) ولكن هناك أنظمة علاجية متعددة لاستخدام بيفاسيزماب كدواء مفرد (كلوغيسي وزملائه ٢٠٠٩) أو بالمشاركة مع عوامل أخرى مثل TMZ أو النيتروسوريان. ونستعمل في مركزنا المعالجة المفردة لـ بيفاسيزماب لوحده لمعالجة النكس لأول مرة لورم الأرومة الدبقية.

الفعاليات النوعية للمركز

يقدم مركز ريجينزبيرغ لأورام الدماغ عدد من المعالجات النوعية والتي سنقوم بتفصيلها في الأقسام اللاحقة.

تقنيات الاستئصال المتطورة

منذ أول عملية استئصال ناجحة لورم دماغي بدئي من قبل ريكمان غودلين ١٨٨٤، واجهنا تحسن جذري في التقنيات الجراحية خلال العقود الماضية، مع ذلك هناك اعتباران كبيران يحددان محاولة الاستئصال التام بالرغم من أدوات ذات التقنية العالية في غرفة العمليات.

أولهما: تهاجم هذه الأورام الأماكن الحساسة للدماغ مثل مركز بروكا ومركز فرينكه القشر المحرك الأول والتلفيف الزاوي أ ويمكن أن تتأثر الأجزاء تحت القشر مثل المحفظة الداخلية أو اللفافة المحجنية uncinate fasciculus.

إن الاستئصال الجذري في هذه الأماكن يترافق مع نسبة مراضة عالية يجب تجنبها لذلك نستخدم التصوير MRI قبل الجراحة لتحديد مناطق القشر النبيلة (روسيلر وزملائه ٢٠٠٥)، بالإضافة وسائل التصوير المنتشرة المضخمة تسمح بدقة بتجديد التراكيب تحت القشر وعلاقتها مع الورم (ايزيغ وزملائه ٢٠٠٧) في حالات محددة إن استئصال أجزاء الدماغ والمريض صاح يسمح باختيار مواقع محددة (الكلام، الوظائف الحركية) أثناء الجراحة مما يسمح بتجنب هذه المناطق النبيلة أثناء الجراحة (كيم وزملائه ٢٠٠٧).

وفي هذا المجال فإنه يستعمل أيضاً التحريض المباشر للمناطق القشرية وتحت القشرية.

مع ذلك فإن هذه الطريقة تتطلب تدبير دقيق وحذر للتخدير العصبي

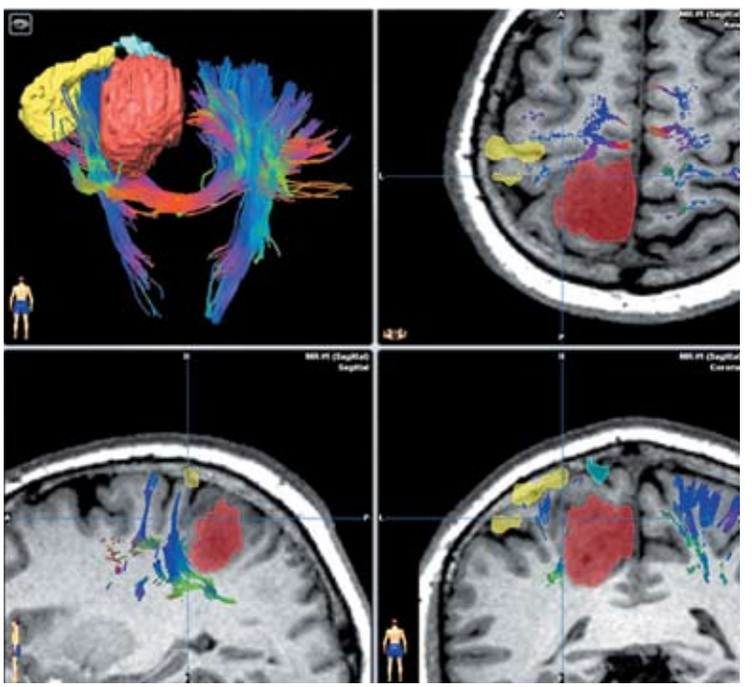


Fig. 2: Traktography: Integration of diffusion tensor tractography (blue), MRI based imaging of the primary motor cortex (yellow) and the tumor (red) into the neuronavigation system.

الشكل ٢: المشاركة مابين جهاز الاستشعار بالتحديد مع صور MRI لقشر الدماغ (أصفر) والورم (الخط الأحمر) إلى نظام الملاحة العصبية.

therapy (IMRT) is a special type of 3-dimensional radiation therapy that uses computer-generated images to match radiation to the size and shape of a tumor. IMRT differs from other forms of radiotherapy in a number of important aspects including localization of targets and normal tissues, treatment planning, optimization, delivery and treatment verification. In IMRT, more than 50 tiny radiation beamlets enter the body from many angles and intersect the tumor. The clinical applications of this approach are numerous, but IMRT has the largest potential to benefit patients where the target volume surrounds or partially surrounds an organ at risk of radiation injury (chiasma, brain stem, nervus opticus). IMRT offers the possibility of a simultaneous integrated boost, meaning a significant dose escalation within the tumor and a currently non-significant increase of dose to the normal tissue. Thus, IMRT may offer the possibility to achieve higher tumor control and/or lower side effects.

PET-guided Radiotherapy

In the past, radiotherapy planning, especially the definition of the tumor, based on a anatomical imaging (computed tomography, magnetic resonance imaging). Today biological imaging methods offer more detailed information on biological aspects of the tumor.

Positron emission tomography (PET) has the potential to detect abnormal metabolic rates within the tumor, cellular proliferation, and DNA synthesis as well as abnormal microvessel density. New tracers, like carbon 11 (11-C) methionine (MET) or 18 F-labeled O-(2) fluoroethyl-L-tyrosine, enable to improve target volume definition in the radiation planning of high-grade gliomas. Thus, PET improves the ability to identify target volumes at the highest risk of local failure and offers additional information to assess responses to radiotherapy by identifying residual tumor mass and recurrence. In summary, metabolic PET imaging may significantly modify radiation target volumes and potentially allow for safe dose escalation in efforts to improve local control in glioblastoma.

Advanced Chemotherapy

TMZ combined with radiotherapy was the first regimen to significantly improve the overall survival as compared to

والذي لايكون متوفراً بشكل عام. وثانياً: الأكثر أهمية هو أن المعالجة الجراحية لأورام الخلايا الدبقية محدد بنموذج النمو الارتشاحي الشديد لهذه الأورام. وأظهرت العديد من الدراسات وجود الخلايا الورمية بعيدة عن موقع الورم البدئي مما جعل الاستئصال الشافي في الحقيقة مستحيلاً. وبالرغم من أن تحديد الجزء المستأصل تحسن كثيراً باستخدام وسائل التصوير أثناء الجراحة قبل الأمواج الصوتية – المرنان MRI ومؤخراً باستعمال التصوير الموجه بالتنظير الشعاعي (ستومر وزملائه ٢٠٠٦)، فإنه جزء هام من الخلايا الورمية يبقى غير مكشوف مما يؤدي إلى نكس المرضى وبالتالي فإن المعالجة الجديدة لمرضى الأورام الخلايا الدبقية يمكن الحصول عليه باستعمال المعالجة متعددة الاختصاصات والتي يمكن تقديمها بالتعاون مابين الاختصاصات الطبية المختلفة.

المعالجة الشعاعية المتواسطة بالكثافة IMRT

هي نوع من المعالجة الشعاعية الثلاثية الأبعاد والتي تستخدم الصور المنتجة عن طريق الكمبيوتر لكي توافق الاشعاع مع حجم وشكل الورم. تختلف هذه المعالجة عن الأشكال الأخرى للمعالجة الشعاعية في عدد من الأشياء والتي تتضمن توضع الهدف والأنسجة الطبيعية، خطط المعالجة، الحصول على النتائج المثلى، طرق الإعطاء وأيضاح المعالجة. في الـ IMRT أكثر من خمسين حزمة شعاعية تدخل الجسم من عدة زوايا وتقوم بتسليخ الورم. إن التطبيقات السريرية لهذه الطريقة عديدة ولكن تمتلك الـ IMRT أكبر إمكانية لفائدة المرضى حيث يكون محيط وحجم الورم ومايحيط به جزئياً معرض لخطورة الإشعاع. التصالب، جذع الدماغ، العصب البصري. يقدم IMRT إمكانية التضخيم integrated بنفس الوقت، والتي تعني زيادة الجرعة بشكل كبير ضمن الورم وبدون زيادة في الجرعة للأنسجة الطبيعية. وبالتالي يمتلك IMRT إمكانية الحصول على تحكم أعلى بالورم مع تأثيرات جانبية أقل.

المعالجة الشعاعية الموجة بالـ PET

كان مخطط المعالجة الشعاعية في الماضي وخاصة تحديد الورم يعتمد على الصور التشريحية (الطبقي المحوري، التصوير بالرنين المغناطيسي) حالياً الطرق الحيوية

للتصوير تقدم معلومات تفصيلية أكثر حول الأمور الحيوية للورم. التصوير الطبقي المصدر للبوزيترون PET له القدرة على التحري عن معدلات الاستقلاب الغير طبيعية داخل الورم، التكاثر الخلوي وتصنيع الـ DNA وكذلك كثافة الأوعية الدقيقة.
الواسمات الحديثة مثل كاربون ١١ (C – ١١) ميثيونين MET أو ١٨ – ف الموسون بـ O(٢)، فلوروايثيل – ل – تبروزين تمكن من تحديد حجم الهدف بشكل أفضل في مخطط الإشعاع للورم الدبقي مع أقل خطورة للفشل الموضعي ويقدم معلومات أخرى لتقييم الاستجابة للمعالجة الشعاعية بتحديد كتلة الورم ا لدبقي ونسبة النكس.
الخلاصة إن التصوير الاستقلابي بـ PET يمكن أن يعدل بشكل ملحوظ حجم الهدف المراد تشعيعه ومن الممكن أن يسمح لزيادة الجرعة الآمن كجهد لتحسين التحكم الموضعي لورم الخلايا الجذعية.

المعالجة الكيمائية المتطورة

إن المشاركة مابين TMZ والمعالجة الشعاعية كانت أول نظام يحسن بشكل كبير معدل الحياة الكلي بالمقارنة مع الجراحة والمعالجة الشعاعية لوحدهما وزادت نسبة المرضى الذين يعيشون أكثر من سنتين إلى ٢٦٪ (ستوب وزملاءه ٢٠٠٥). لذلك هذا النظام هو الذراع الأساسي في أغلب الدراسات الاستقبالية العشوائية لدى مرضى ورم الخلايا الدبقية.
ودور متللة MGMT-methylation قد تم استقصائها كعامل إنذار كبير في أغلب الدراسات.
مع ذلك حتى في وقت استعمال المعالجة الشعاعية الكيمائية المتطورة فإنه لا يوجد علاج شاف لورم الأورمة الدبقية. لذلك فإن عدد من الأدوية الهدف قد تم استقصائها خلال السنوات السابقة. يمكن تصنيف هذه الطرق العصرية إلى mabs (الأجسام الضدية) و nibs (مثبطات جزيئية صغيرة). مختلف أنواع أدوية وحيدات النواة أو الأدوية الخلوية.
إنه من الهام اختيار المريض لكل طريقة على المستوى الجزيئي، كما هو في الأمثلة الأخيرة من الدراسات السريرية. أظهرت عدد قليل من هذه الأنظمة العلاجية لها نجاح سريري واسع لدى هؤلاء المرضى. والسبب الرئيسي هو التبدلات الجزيئية المتعددة في مورثات genome، metabolome، proteome للخلايا الورمية والتي من الصعب التعامل معها بشكل متوازٍ. والنزعة لهذه التبدلات الجزيئية لاستبدال بعضها البعض وظيفة (الآلية الفيزيولوجية المرضية)، بالإضافة، بعض الدراسات مؤخراً قد وصلت إلى الهدف المطلوب.
هناك مثال تقليدي للطرق التي لم تصل إلى الهدف بنجاح هو Imatinib (ايماتينيب) والتي أظهرت بشكل مبكر فعالية جيدة في أنواع معينة من ابيضاض الدم (ابيضاض الدم النقوي المزمن) والمعتمدة التبادل الصبغي (صبغي فيلادلفا). مع ذلك في ورم الخلايا الأورمة الدبقية وعندما يغير عن بعض أهداف ايماتيناب فإنها ترافق مع عدد آخر من التبدلات الجزيئية، لذلك فإن ايماتيناب في دراسات استقبالية في ورم الأورمة الخلايا الدبقية قد حمل نتائج سلبية (تحت النشر) بالرغم من أن الدراسات الصغيرة الطور الثاني من الدراسات pilot كانت مشجعة.

surgery and radiotherapy alone and increased the proportion of patients surviving more than 2 years to 26% (Stupp et al., 2005). Therefore, this regimen is the standard arm in most recent prospective randomized clinical trials in patients with glioblastoma, and the role of MGMT-methylation is being investigated as a major prognostic factor in most trials.

However, even in the time of advanced radio-chemotherapy, the treatment of glioblastoma is in no case curative. Therefore, a number of innovative targeted drugs have been investigated within the last few years. These modern approaches can be grouped into –mabs (antibodies), -nibs (small molecule inhibitors), different kinds of oligonucleotides and cellular drug. It is crucial to select suitable patients for each approach on a molecular level, as recent examples from clinical trials demonstrate that only few of these approaches had broad clinical success in these patients. The main reasons are the multiple molecular changes in the genome, proteome and metabolome of tumor cells that are difficult to approach in parallel, and the propensity of these molecular alterations to replace each others (pathophysiological) function. In addition, some of the recent trials have approached inappropriate targets.

A classical example of a non-successful targeted approach is Imatinib that had earlier demonstrated good efficacy in a certain type of leukemia (chronic myeloid leukemia) dependent of a bcr-abl translocation (Philadelphia chromosome). However, in glioblastoma, expression of some of the targets of Imatinib is accompanied by a range of other molecular changes, so that Imatinib was, despite promising small Phase II-pilot trials (Reardon et al., 2005), barely negative in prospective studies in glioblastoma (submitted for publication).
Small molecular inhibitors can target intra- and extracellular structures. Some of them specifically inhibit their target structure (e.g.: Temsirolismus against mTor), others are multi-target inhibitors (e.g.: Sorafenib against VEGF, PDGF, Raf). The latter ones, though called to be "dirty" drugs some years ago, become an increasingly important role out of the discussed reasons: a multi-targeted approach promises to inhibit several of the relevant molecules in parallel. However, none of these modern agents has been approved so far.

An alternative is to combine targeted agents with classical cytostatic drugs. Some of these approaches as the combination of Cliengitide, an Integrin inhibitor, with Temozolomide (CENTRIC) are currently under clinical investigation. Cilengitide is a selective inhibitor of integrins on endothelial cells. It therefore has an antiangiogenic and invasion inhibiting effect. The substance is under investigation within several clinical protocols (eg: EMD 121 974-011, EORTC 26071-22072). However, its efficacy as a monotherapy approach in relapse of glioblastoma is only moderate (Reardon et al. 2008).

Blockage of the pro-oncogenic protein mTOR, that is involved in the regulation of the cell cycle, in a monotherapy approach or in combination with other agents as EGFR-inhibitors or the multi-targeted agent Sorafenib has demonstrated only marginal effects in patients with relapse of glioblastoma (Kreisl et al. 2009). Combinations of mTOR-inhibitors with classical cytostatic agents have not been investigated in a prospective manner so far. A prospective trial of the EORTC will start soon.

Bevacizumab as the currently most prominent inhibitor of angiogenesis has been described above. Other agents targeting the tyrosine kinase of the VEGF-receptor2 on endothelial cells are Sorafenib, Sunitinib and Cedarinib, all of them being in the clinical development for glioblastomas.

Enzastaurin is an inhibitor of protein kinase C ß, involved in cell cycle regulation and angiogenesis, which is under investigation in Phase III clinical trials after successful conclusion of several Phase II-pilot studies (Kreisl et al. 2009). In the most recent protocol, Enzastaurin replaces Temozolomide, combined with radiotherapy, in patients with a non-methylated MGMT-promoter (Study H6Q-MC-SO39).

A different kind of therapeutic approach is the modulation of the local or systemic immune system. Effector cells of the immune system are inherently ineffective based on the local immunosuppression modulated by the tumor itself. Several approaches have aimed at improving immunological therapies. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) is one of the most potent immunosuppressive factors known. TGF-beta is secreted by high-grade glioma cells and establishes a local immunosuppressive milieu. The phosphorothioate antisense oligonucleotide AP12009 can bind to RNA of TGF-beta2 and inhibits protein synthesis in these cells. AP12009 is directly microperfused into the tumor using a technique called convection enhanced delivery (CED) with a flow rate of 4 µl/hour. In Phase I/II-studies with AP12009, some patients demonstrated sustained long-term progression free survival with well tolerable toxicity (Hau, Jachimczak et al., 2007). Even if a subsequent Phase IIb-trial was not powered for efficacy, a clear trend for better survival in comparison to chemotherapy could be shown (submitted for publication).
Recently, a Phase III-licensing study comparing AP12009 vs. standard chemotherapy (Temozolomide or BCNU) has been started in patients with recurrent anaplastic astrocytomas (www.anticancer.de) (SAPPHIRE); a trial in glioblastoma will follow soon.

Other possibilities to activate the immune system are vaccinations against antigens on tumor cells. A dendritic cell-based vaccination with autologous lysates from patient tumor material reached a median survival of 9.3 months in relapse of glioblastoma (De Vleeschouwer et al. 2008).
A combination with TMZ

بعض المثبطات الجزيئية يمكن أن تستهدف الأجزاء داخل وخارج الخلايا، بعض منها يثبط بشكل نوعي أجزاء محددة مطلوبة (مثلاً تيمسيروليزم ضد mTor) وبعضها الآخر مثبط متعدد الأهداف مثلاً (سورافينيب ضد,VEGF, PDGF Raf)، وهذا القسم الأخير كان يطلق عليها الأدوية القذرة لسنوات مضت، أصبح لها بشكل متزايد دور هام للأسباب التي تم نقاشها: إن الطريقة متعددة الأهداف تعد بتثبيط عدد من الجزيئات المتعلقة معاً.

مع ذلك فإنه ولا واحد من العوامل الحديثة قد تم الموافقة على استعمالها حتى الآن.
هناك طريقة بديلة: وهي مشاركة العوامل المطلوبة مع الأدوية الموقفة للخلايا التقليدية. بعض هذه الطرق مثل المشاركة مابين غلين غيتيد ومثبط انترغلين، مع تيموزوليميد (CENTRIC) حالياً تحت الاستعصاء السريري.
إن غلين غيتيد هو مثبط انتقائي لـ الإنتغرين في الخلايا البطانية. لذلك لها خصائص مضادة لتشكيل الأوعية وتأثيرات مثبطة للغزو. وهذه المادة تحت الاستقصاء من خلال أنظمة سريرية متعددة. مع ذلك فإن فعاليتها كنظام معالجة وحيد في نكس ورم الخلايا الدبقية كانت فعالية متوسطة (ريباردون وزملائه ٢٠٠٨).

إن حصر البروتين المؤهب للسرطان لـ mTor، والمتورطة في تنظيم دورة الخلية، بالمعالجة وحيدة الدواء أو بالمشاركة مع عوامل أخرى مثل مثبطات EGFR أو المعالجة متعددة العوامل سوارفيناب قد أظهرت نتائج على الحدود في مرضى ورم الخلايا الدبقية الناكس (كريسيل وزملائه ٢٠٠٩).
إن المشاركة مابين مثبطات mTor مع العوامل الموقفة لنمو الخلايا التقليدية تم استقصائها بطريقة استقبالية. إن الدراسة الاستقبالية سوف تبدأ قريباً جداً لدراسة EORTC، لقد تم وصف بيفاسيزماب سابقاً حيث يعتبر حالياً أكثر مثبطات تصنيع الأوعية تستهدف العوامل الأخرى، انزيم تيروزين كيناز لمستقبلات VEGF على الخلايا البطانية مثل سورافينياب، سينتياب وسيدراناب وجميعهم تحت التطوير السريري لمعالجة ورم الخلايا الجذعية.
وهناك إنزاستوزين وهو مثبط للبروتين كيناز C β المتورط في تنظيم دورة الخلية وتصنيع الأوعية، والذي مايزال تحت الاستقصاء في الطور الثالث التجارب السريرية بعد النتائج الناجحة لعدد من تجارب الطور الثالث (كريسيل وزملائه ٢٠٠٩). وتم استبدال إنزاستوزين بدلاً من تيموزولاميد مشاركة مع المعالجة الشعاعية، في المرضى الذين لا يوجد لديهم منشط MGMT
هناك نوع آخر من طرق المعالجة وهو الذي يتواسط الجهاز المناعي الجهازي. تكون الخلايا المتأثرة في الجهاز المناعي وراثياً غير فعالة بناء على مثبطات المناعة المحلية والمتواسطة بالورم نفسه.
هناك طرق متعددة تهدف إلى تحسين المعالجات المناعية. ويتعبر العامل المحول للنمو بيتا (بيتا TGF) واحد من العوامل المعروفة الذي يمتلك القدرة المثبطة المناعية. يتم إفراز بيتا TGF بورم الخلايا

الدبقية العالي الدرجة ويؤسس لوسط مثبط مناعي موضعي، إن الانتي سيتس لـ ثيو الفوسفور وحيد النواة AP١٢٠٠٩ يمكن أن يرتبط مع RNA لـ بيتا TGF ويثبط تصنيع هذه الخلايا.
إن AP١٢٠٠٩ ينتشر إلى الدوران الشعري للخلايا باستخدام طريقة تدعى الإرسال المعزز convection enhanced delivery CED بمعدل جريان ٤ ميكروليتر / الساعة.
لقد أظهر المرضى الذين استعملوا AP١٢٠٠٩ مدة طويلة خالية من تطور المرض مع تحمل سمية في الدراسات الطور II ، I (هاو، جاتشيما كزاك وزملائهم ٢٠٠٧).

حتى في الطورIIb من الدراسات السريرية لم تعطي قوة للفعالية، فإنه كان هناك اتجاه واضح لمعدل حياة أفضل من باقي المعالجات الكيمائية (تحت النشر).
بدأ مؤخراً الطور الثالث للدراسة والتي تقارن AP١٢٠٠٩ مع المعالجة الكيمائية القياسية (تيموزوميد أو BCNU) لدى المرضى الذين لديهم ورم الخلايا النجمية اللامصنع المتكرر (SAPPHIRE) وسيتبعها قريباً جداً الدراسة لمعالجة ورم أورمات الخلايا الدبقية.

الاحتمالات الأخرى لتفعيل النظام المناعي هو اللقاحات ضد المستضدات على سطح الخلايا الورمية. إن اللقاح المعتمد على ادينيرتيك dendritic الخلية مع الانحلال الذاتي من مواد ورم المريض ذاته يصل معدل الحياة (٣ ، ٩ أشهر) في حالات نكس ورم الخلايا الدبقية (دي فليشاور وزملائه ٢٠٠٨) بالمشاركة مع TMZ يبدوأنها تحسن فعالية هذه الطريقة (هيميبيرغروزملائه ٢٠٠٨) في هذا الوقت يمكن للطريقة المعتمدة على اللقاحات أن تتم في المراكز الاختصاصية والتي تمتلك إمكانيات كامنة.

الدراسات السريرية الحالية

حالياً كما ذكرنا الدراسات مع سيلين غيتيد هي دراسات عشوائية في الطور الثالث لدى المرضى المشخصين حديثاً بورم أرومة الخلايا الجذعية مع طلائع ميتل MGMT-promoter (CENTRIC) استعمال بيفاسيزماب بالإضافة إلى ايرينوتيكان لدى المرضى المشخصين حديثاً و MGMT اللاميتيلية، و TMZ من خلال برنامجين مختلفين لدى مرضى ورم الخلايا الجذعية الناكس (DIRECTOR) الفعال ويساهم مركزنا في هذه الدراسات.

الاتجاهات المستقبلية

إن المرضى الذين لديهم عوامل سريرية وجزيئية مفضلة هم أغلب المرضى الذين يستعيدون على المستوى البعيد لمعدل الحياة، وهو الهدف الذي لم يتم الحصول عليه في ورم خلايا الأرومة الدبقية.
نفترض أن المعالجة الفردية مستخدمين المعلومات genomic proteomic يمكن أن تحسن بشكل كبير إنذار هو المرضى. مع ذلك استقصاء الطرق المستهدفة في مرضى الأرومة الدبقية الخبيثة قد فشلت إلى الآن (ريموند وزملائه ٢٠٠٨) والسبب الرئيسي يعود إلى عامل التمديد حيث يتم معالجة المرضى الذين لديهم تنظيم للأهداف وكذلك يتم معالجة الذين لايوجد تنظيم لديهم ولا يوجد تقييم

seems even to improve the efficacy of this approach (Heimberger et al., 2008).
At this time, vaccination-based approaches can only be performed in dedicated centers with adequate facilities.

Current Clinical Trials

At this time, the mentioned trials with Cilengitide in a randomized Phase III-setting and patients with newly diagnosed glioblastoma with a methylated MGMT-promoter (CENTRIC), Bevacizumab in addition to Irinotecan in patients with newly glioblastoma and a non-methylated MGMT, and TMZ rechallenge in two different regimens in patients with first relapse of glioblastoma (DIRECTOR) are active. Our center participates in all of these trials.

Future Directions

Patients with favorable molecular and clinical factors are most likely to become long-term survivors, a yet unmet goal in the treatment of glioblastoma. We hypothesize that an individualized therapy using genomic and proteomic information can significantly enhance the prognosis of the individual patient. However, most of the targeted approaches investigated in patients with malignant gliomas have failed yet (Raymond et al., 2008). The main reason may be a dilution of effects as patients with molecular regulation of their targets are treated together with patients with no regulation, given that no molecular evaluation was performed in most protocols prior to the respective interventions. Adequate evaluation of molecular markers is therefore a prerequisite for new targeted approaches (Kummar et al., 2007). We postulate that individually selected targeted agents plus standard chemotherapy in combination with a depletion of tumor stem cells plus modulation of the local immune system may enhance the prognosis significantly. Our goal is to transfer a subgroup of patients with beneficial prognostic factors (young age, good performance score, complete resection and a methylated MGMT promoter) into long-time survivors, making glioblastoma a chronic long-term disease. In such a setting, a toolbox of refined treatment strategies from neurosurgery, radiotherapy and medical neurooncology has to be combined in an individualized way under close supervision with modern imaging methods.

Literature

Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ, Aigner L, Brawanski A, Bogdahn U, Beier CP. CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. Cancer Res. 2007 May 1;67(9):4010-5.

Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnolli F, Ermani M. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2192-7.

De Vleeschouwer S, Fieuws S, Rutkowski S, Van Calenbergh F, Van Loon J, Goffin J, Sciot R, Wilms G, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Wolff JE, Wagner S, Kaempgen E, Van Gool SW. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. Clin Cancer Res. 2008 May 15;14(10):3098-104.

Essig M, Giesel F, Stieltjes B, Weber MA (2007) [Functional imaging for brain tumors (perfusion, DTI and MR spectroscopy)]. Radiologe 47(6): 513-519

جزيئي منتج إلى الآن في جميع البروتوكولات قبل التداخل المطلوب. إن التقيم الكافي للواسمات الجزيئية لذلك مطلوب قبل أي طريقة جديدة (كومار وزملائه ٢٠٠٧).

نتوقع بأن الحالات الإفرادية التي تتلقى عوامل علاجية مختارة مثل المعالجة الكيميائية بالمشاركة مع إنقاص حجم خلايا الأورومة الجذعية المتواسطة بالنظام المناعي الموضع يمكن أن تحسن الإنذار بشكل ملحوظ. هدفنا هو نقل مجموعة من المرضى الذين لديهم عوامل إنذار حسنة (عمر الشباب، درجات الإنجاز، القطع الكامل وجود طلائع ميتيل MGMT) حيث يمكن أن تطيل البقيا، وبالتالي تجعل ورم الخلايا الدبقية مرض مزمن.

في هذا الموضع فإن مجموعة من أنظمة المعالجة المؤلفة من الجراحة العصبية الطبية يجب أن تتشارك بطريقة ذكية تحت مراقبة دقيقة بالطرف التصوير العصرية.

Dr. P. Hau (MD) (3)
Dr. O. Kölbl (MD) (2)
Dr. M. Proescholdt (MD) (1)
Dr. A. Brawanski (MD) (1)
Dr. U. Bogdahn (MD) (3)
Department of Neurosurgery (1), Radiotherapy (2) and Neurology (3)
University of Regensburg
neuroonkologie@medbo.de

Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, Eisenhauer E, Belanger K, Brandes AA, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):29-38.

Hau P, Jachimczak P, Schlingensiepen R, Schulmeyer F, Jauch T, Steinbrecher A, Brawanski A, Proescholdt M, Schlaier J, Buchroithner J, Pichler J, Wurm G, Mehdorn M, Strege R, Schuierer G, Villarrubia V, Fellner F, Jansen O, Straube T, Nohria V, Goldbrunner M, Kunst M, Schmaus S, Stauder G, Bogdahn U, Schlingensiepen KH.
Inhibition of TGF-beta2 with AP 12009 in recurrent malignant gliomas: from preclinical to phase I/II studies. Oligonucleotides. 2007 Summer;17(2):201-12.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997-1003.

Heimberger AB, Sun W, Hussain SF, Dey M, Crutcher L, Aldape K, Gilbert M, Hassenbusch SJ, Sawaya R, Schmittling B, Archer GE, Mitchell DA, Bigner DD, Sampson JH. Immunological responses in a patient with glioblastoma multiforme treated with sequential courses of temozolomide and immunotherapy: case study. Neuro Oncol. 2008 Feb;10(1):98-103.

Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, Weinberg JS, Sawaya R, Lang FF, Ferson D, Heimberger AB, DeMonte F, Prabhu SS (2009) Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. Neurosurgery 64(5): 836-845; discussion 345-836

Kreisl TN, Lassman AB, Mischel PS, Rosen N, Scher HI, Teruya-Feldstein J, Shaffer D, Lis E, Abrey LE. A pilot study of everolimus and gefitinib in the treatment of recurrent glioblastoma (GBM). J Neurooncol. 2009 Mar;92(1):99-105.

Kummar S, Kinders R, Rubinstein L, Parchment RE, Murgo AJ, Collins J, Pickeral O, Low J, Steinberg SM, Gutierrez M, Yang S, Helman L, Wiltrout R, Tomaszewski JE, Doroshow JH. Compressing drug development timelines in oncology using phase '0' trials. Nat Rev Cancer. 2007 Feb;7(2):131-9.

Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, Than T, Graham C, Lai A, Green RM, Pope WB, Liau LM, Mischel PS, Nelson SF, Elashoff R, Cloughesy TF. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. Neurology. 2009 Apr 7;72(14):1217-22.

Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, Ciampa AS, Ebbeling LG, Levy B, Drappatz J, Kesari S, Wen PY. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. Neurology. 2008 Mar 4;70(10):779-87.

Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W (2008) Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. Neuro Oncol 10(6): 1025-1034

Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, Fumoleau P, Coudert B, Clement PM, Frenay M, Rampling R, Stupp R, Kros JM, Heinrich MC, Gorlia T, Lacombe D, van den Bent MJ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies:
a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4659-65.

Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2005 Dec 20;23(36):9359-68.

Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S, Glantz M, Ravin P, Raizer JJ, Rich KM, Schiff D, Shapiro WR, Burdette-Radoux S, Dropcho EJ, Wittemer SM, Nippgen J, Picard M, Nabors LB. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2008 Dec 1;26(34):5610-7.

Riva M (2005) Brain tumoral epilepsy: a review. Neurol Sci 26 Suppl1S40-42

Roessler K, Donat M, Lanzenberger R, Novak K, Geissler A, Gartus A, Tahamtan AR, Milakara D, Czech T, Barth M, Knosp E, Beisteiner R (2005) Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(8): 1152-1157

Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. Neurology. 2006 Feb 28;66(4):587-9.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 7(5): 392-401

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009 May;10(5):459-66.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007 Oct 20;25(30):4722-9.

Weller M, Müller B, Koch R, Bamberg M, Krauseneck P; Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21(17):3276-84.

Wick A, Pascher C, Wick W, Jauch T, Weller M, Bogdahn U, Hau P. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. J Neurol. 2009 May;256(5):734-41.

Woodworth G, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD (2005) Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and open resection specimen. Neurol Res 27(4): 358-362

Management of Peritoneal Surface Malignancies

Indications, Technique and Outcome

تدبير خباثات سطح البريتوان

الإستطبابات، التقنيات، والنتائج

Case Report

A 36 years old male patient was referred to our surgical department for ascites of unknown etiology. He presented in good physical conditions, but described a weight gain with increase of the abdominal girth and unspecific abdominal pain for about one year. Blood samples revealed normal results, there were no hints for a cirrhosis of the liver and in the cytology of the ascites there were no malignant cells present. On a MRI scan we detected a wide spread peritoneal carcinomatosis without any visible primary tumor (Fig. 1). Gastroscopy and colonoscopy did not show any pathological finding. We performed a laparoscopy which confirmed the presence of peritoneal carcinomatosis and the pathology of a peritoneal biopsy showed the infiltration of a mucinous carcinoma. Suspecting a pseudomyxoma peritonei we decided to perform a Sugarbaker procedure [1]. After laparotomy 10 l of ascites were drained and there was a widespread carcinomatosis of the greater omentum, often referred to as "omental cake" visible (Fig. 2).

Origin of the peritoneal carcinomatosis was a perforated mucinous adenocarcinoma of the appendix (Fig. 3) which caused a peritoneal dissemination in all four quadrants of the abdomen, including the lower ileum, the rectum, the right diaphragm and the spleen. During a 12-hours-surgery we performed the anterior resection of the recto-sigmoid colon with colostomy, resection of the lower ileum and right colon, splenectomy, omentectomy, parial resection of the right diaphragm and complete removal of the peritoneum (peritonectomy) in all four quadrants and the pelvis.

Fig. 4 shows the intraoperative situs after extensive peritonectomy. The cytoreductive surgery was followed by an intraoperative hyperthermic chemotherapy (HIPEC) (Fig. 5). During the operation and the early postoperative period no complications occurred. The patient could be discharged after 14 days of hospitalization and at follow-up after 6 months he presented in good physical conditions and without any signs of recurrence on the CT scan (Fig. 6).

حالة مرضية

تم إحالة رجل عمره ٣٦ إلى قسم الجراحة يشكو من حبن ذو آلية مجهولة. حضر إلى المشفى بحالة فيزيائية جيدة، ولكن وصف المريض زيادة في الوزن مع زيادة في حجم البطن مع حدوث ألم بطني غير محدد منذ حوالي عام.

أظهرت عينات الدم نتائج طبيعية، لا يوجد أي دلائل على تشمع الكبد ولم تظهر نتائج الفحص الخلوي وجود خلايا ورمية في سائل الحين. أظهر المرنان MRI وجود أورام كارسينوما منتشرة في البريتوان بدون وجود أي ورم بدئي (شكل ١). لم يُظهر تنظير المعدة أو الكولون أي أمراض. تم إجراء تنظير بطن الذي أكد وجود كارسنيوما بريتوانية. وأظهرت الخزعة من البريتوان ارتشاح بالكارسينوما المخاطية. وبسبب الشك بوجود ورح مخاطي بريتواني مخاطي كاذب تقرر إجراء عملية سوكربيكر (١).

بعد فتح البطن (١٠) تم تفجير سائل الحين حيث كان هناك أورام كارسينوما منتشرة بكثرة أكثر من omentum سائل حبن الثرب الكبد ويشار إليها مظهر كعكة omental cake الثرب (شكل٢).

كان مصدر الأورام الكارسينوما من كارسينوما مخاطية منثقبة من الزائدة الدودية (شكل٣) والتي أدت إلى انتشار الورم في أقسام البطن الأربعة متضمنة القسم السفلي من الدقاق والشرج، الحجاب الأيمن والطحال.

خلال العملية الجراحية والتي استمرت لمدة ١٢ ساعة تم استئصال المستقيم والكولون السيني مع قطع الكولون، قطع القسم السفلي من الدقاق والكولون الأيمن، استئصال الطحال، الثرب، الاستئصال الجزئي للحجاب الأيمن والاستئصال الكامل للبريتوان في جميع أنحاء البطن والحوض.

يظهر الشكل ٤ الحالة أثناء العملية بعد استئصال البريتوان الكبير، ثم بعد استئصال الخلايا جراحياً تمت المعالجة الكيميائية مفرطة الحرارة أثناء العملية (HIPEC)(شكل ٥).

لم يحدث اختلاطات خلال العملية والفترة بعد العملية. تخرج المريض من المستشفى بعد ١٤ يوم، وراجع المريض المستشفى بعد ٦ أشهر بحالة جيدة بدون أي علامة لحدوث نكس بالتصوير الطبقي المحوري (شكل٦).

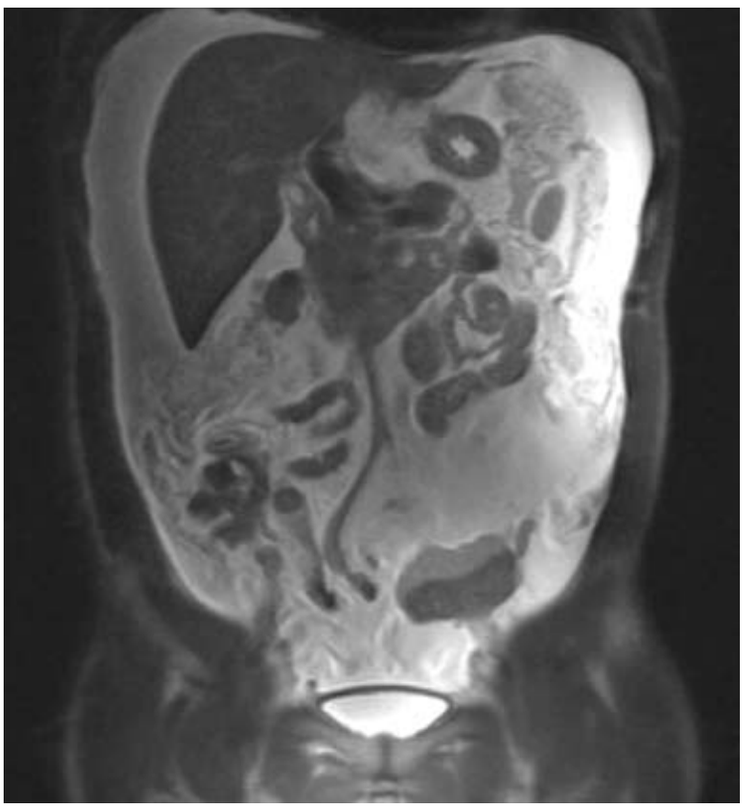


Fig.1: Preoperative MRI scan of a patient, showing a disseminated peritoneal carcinomatosis and ascites.

الشكل ١: يظهر التصوير بالمرنان قبل الجراحة أورام كارسينووما بريتوانية منتشرة مترافقة مع حين.

Peritoneal Malignancies and Indication for Surgery

Peritoneal carcinomatosis of any origin has long been considered as the final stage of cancer disease with no possibility of curation. Since up to 10% of patients diagnosed with colorectal cancer [2], up to 50% of patients with gastric cancer [3] and up to 75% of patients with ovarian cancer [http://seer.cancer.gov/] present with a peritoneal dissemination at surgical exploration new treatment strategies were at need. Due to the establishment of peritonectomy procedures by Sugarbaker and his group [4] and the development of methods to deliver intraoperative intraperitoneal chemotherapy to prevent the progression of microscopic residual disease [5] today, the surgical treatment of patients with peritoneal surface malignancies is considered a therapeutic option and developed further into clinical routine in some centers.

The "classic" indication for cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy (HIPEC) used to be the **pseudomyxoma peritonei** (PMP), a rare condition, mostly originating from ruptured low-grade appendiceal tumors [6]. PMP is characterized by mucinous ascites and peritoneal mucinous implants [7]. Although the majority of PMP is non aggressive and rarely cause lymphatic or hematogenous metastases there might be a transition to a more aggressive histopathologic type over time [8]. CRS and HIPEC are therefore considered standards of care for this tumor.

The combination of extensive surgery and intraoperative intraabdominal chemotherapy has as well been proven to result in a significantly increased progression-free and overall survival in patients with peritoneal carcinomatosis from **ovarian cancer** [9] and a phase III trial by Verwaal et al confirmed the efficacy of CRS + HIPEC in the treatment of peritoneal dissemination of **colorectal cancer** [10]. Especially in patients with mucinous colorectal cancer and in stage

الخباثات البريتوانية واستطباب الجراحة

تعتبر أورام الكارسينوما البرتيوانية من أي مصدر كانت ولفترة طويلة المرحلة النهائية لمرضى السرطان مع عدم وجود إمكانية للمعالجة. حتى ١٠٪ من المرضى الذين لديهم سرطان كولون ومستقيم (٢)، و ٥٠٪ من المرضى الذين لديهم سرطان معدة (٣)، و ٧٥٪ من المريضات اللواتي لديهن سرطان مبيض يتطاهرون بانتشار بريتواني عند الاستقصاء الجراحي وهناك استراتيجيات جديدة يجب تطبيقها. نظراً لتأسيس طريقة استئصال البريتوان من قبل سوكربيكر ومجموعته (٤) لمنع تطور البقايا المجهرية للمرضى (٥)، فإنه تعتبر المعالجة الجراحية لمرضى الخباثات على سطح البريتوان خيار علاجي وتم تطويره وتطبيقات في السريريات بشكل روتيني في بعض المراكز.

إن الاستطباب التقليدي لجراحة انقاص الخلايا (CRS) والمعالجة الكيميائية داخل البريتوان أثناء العمل الجراحي (HIPEC) هو معالجة الورم المخاطي الكاذب في البريتوان (PMP)، وهو حالة نادرة تتميز بـ بجبن مخاطي وخلايا بريتوانية مزروعة (٧).

بالرغم من أن أغلب الحالات للورم المخاطي الكاذب هي غير شديدة ونادراً ماتؤدي إلى انتقالات لمفاوية أو دموية وربما تكون فترة انتقالية لحدوث نموذج خلوي مرضي شديد مع مرور الوقت (٨). لذلك تعتبر المعالجة HIPEC و CRS معالجة نموذجية لمعالجة هذا الورم.

إن تطبيق المعالجة الجراحية والمعالجة الكيميائية داخل البريتوان أثناء الجراحة أدت إلى نتائج مؤكدة لزيادة الفترات الخالية من المرضى وزيادة نسبة الحياة الإجمالي لدى مرضى أورام الكارسينوما البريتواني الناجم عن سرطان المبيض (٩).

وأكدت الدراسة السريرية الطور الثالث لـ فيرويل وزملائه فعالية المعالجة HIPEC و CRS في معالجة انتشار البريتوان من سرطان الكولون والمستقيم (١٠). وخاصة في مرضى سرطان الكولون والمستقيم المخاطي في المرحلة

T3 or T4 with perforation the Sugarbaker procedure should be considered necessary and important.

Other rare entities which might present with peritoneal carcinomatosis are the peritoneal **mesothelioma and sarcomas**. Although there are only few protocols comparing CRS ind HIPEC to traditional therapies, surgery in combination with intraperitoneal chemotherapy should be considered a therapeutic option because mortality is high in conventionally treated patients. In GIST there are established medical therapies [11] and CRS in combination with local therapy has therefore to be seen as investigational.

All tumors in which CRS and HIPEC might be considered a therapeutic option with good evidence based results are summarized in Table 1.

Preoperative Staging and Eligability

All patients with known peritoneal carcinomatosis from the above mentioned tumor entities should be considered for CRS + HIPEC. Due to the potential risks of the procedure and the enormous consumption of resources, however, this procedure has to be limited to patients in which a benefit might be achieved. Therefore a careful preoperative assessment is indispensible.

The clinical presentation of patients with PMP was mostly suspected appendicitis, increasing abdominal distension or a new onset hernia [12].

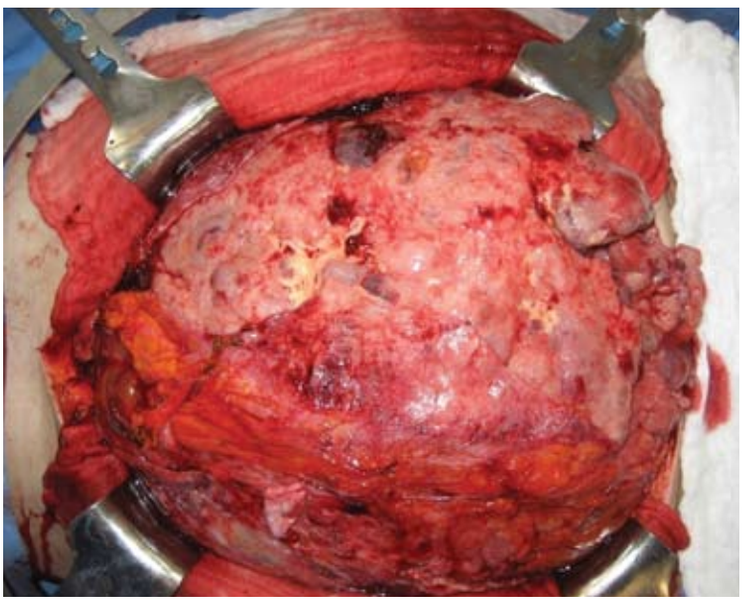


Fig. 2: Intraoperative presentation of peritoneal carcinomatosis of the omentum majus (omental cake).

الشكل ٢: المظهر أثناء الجراحة لأورام كارسينوما البريتوان للثرب الكبير (كعكلة الثرب).

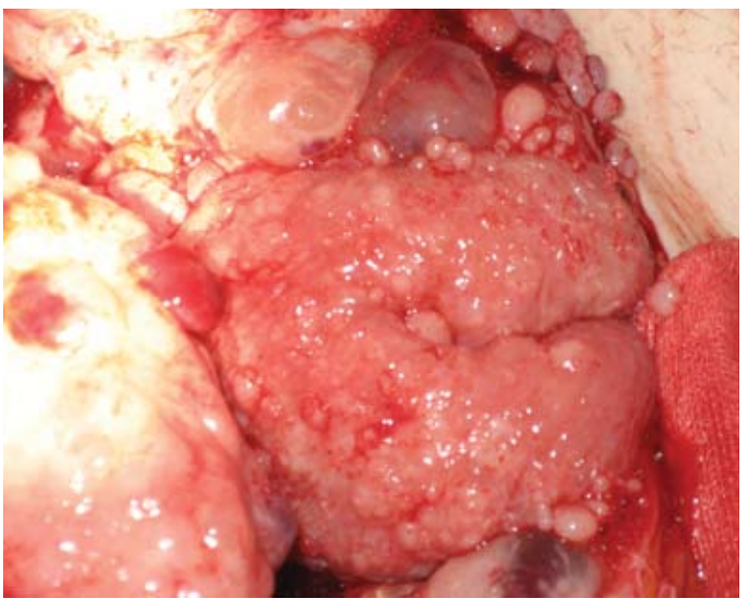


Fig. 3: Perforated mucinous adenocarcinoma of the appendix (Pseudomyxoma peritonei).

الشكل ٣: انثقاب ورم الكارسينوما المخاطي في الزائدة الدودية (الورم المخاطي الكاذب للبريتوان).

T٤،T٣ مع وجود انثقاب عنئذ تعتبر عملية سوكوبيكر ضرورية وهامة. هناك حالة نادرة يمكن أن تشاهد في الكارسينوما البريتوانية وهي وجود الساركوما و الميزوثيليوما وبالرغم من عدم وجود دراسات مقارنة مابين المعالجة بـ HIPEC و CRS مع المعالجات الأخرى فإنه يجب اعتبار المعالجة الكيمائية داخل البريتوان مع الجراحة هي المعالجة المختارة نظراً لحدوث نسبة وفيات عالية عند معالجة المرضى بشكل تقليدي بما أنه هناك معالجات مؤكدة في GIST (١١) فإن المعالجة CRS مع المعالجة الموضعية تعتبران تجريبيتان. يظهر الجدول (١) جميع الأورام التي يمكن اعتبار CRS مع HIPEC خيار علاجي لها.

التقييم المرحلي قبل الجراحة وتحديد الحالات القابلة للمعالجة

يجب الأخذ بعين الاعتبار للمعالجة بـ CRS+HIPEC في جميع المرضى الذين لديهم أورام كارسينوما بريتوانية المذكورة سابقاً. ولكن بسبب الخطورة العائدة للعمل الجراحي واستهلاك الموارد بشكل كبير فإنه يجب تطبيق هذه المعالجة للمرضى الذين يمكن أن يستفيدوا منها ولذلك يجب إجراء تقييم دقيق قبل الجراحة.

إن التظاهرة السريرية للورم المخاطي الكاذب في البريتوان على الأغلب حبس الشك بوجود التهاب زائدة دودية، انتفاخ البطن، حدوث فتق حديث (١٢). بينما لدى جميع المرضى بأورام الكارسينوما البريتوانية ولأسباب أخرى يتم الكشف عنها خلال فتح البطن أو إعادة فتح البطن.

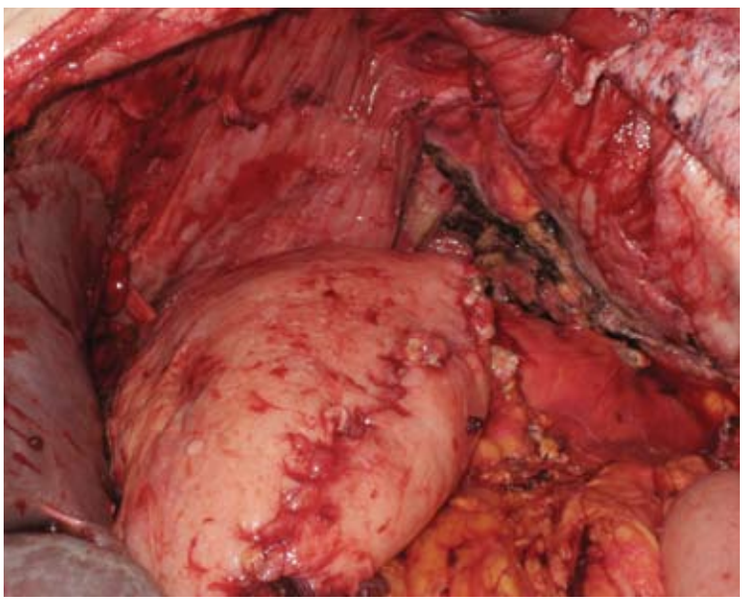


Fig. 4: Intraoperative situs after extensive peritonectomy (Sugarbaker Operation).

الشكل ٤: الحالة أثناء الجراحة بعد استئصال بريتوان مكثف (عملية سوكر بيكر).

In patients with other tumor entities peritoneal carcinomatosis was in most cases detected during primary or redo-laparotomy.

When suspecting peritoneal carcinomatosis preoperatively a contrast enhanced computed tomography is useful to predict the probability of an adequate cytoreduction [13]. Especially the tumor volume in small bowel mesentery, proximal jejunum, proximal and distal ileum, the mesentery configuration and the obstruction of bowel segments correlate with the completeness of cytoreduction [14]. MRI and PET seem to be less acurate than the CT [15] but can be selectively considered in high-risk patients.

Laparoscopy is a safe and efficent method for staging. Valle et al did not observe any mortality or trochar port site metastases [16]. Still precautions have to be taken that in a primary exporation the trochars should be placed in mid-line and the surrounding tissue should be resected at the time of cytoreduction [17].

Although the tumor markers CEA, CA 125 and CA 19-9 were related to the achievement of optimal CRS and recurrence-free interval in ovarian cancer [18] and pseudomyxoma peritonei [19] they are not regarded as valid parameters of exclusion or confirmation of a diagnosis due to their low specificity and sensitivity [15]. Gastroscopy and colonoscopy are mandatory in all patients to exclude an involvement of the gastrointestinal tract.

After completion of the staging as well as during surgery the size of tumor nodules and the localization of the nodules on the peritoneal surface should be described using the peritoneal cancer index (PCI) [20]. In colorectal cancer a PCI > 20 is associated with a significantly worse outcome [21] and those patients should therefore be excluded from surgery.
A worse outcome has also been shown for lymph node positive tumors [22] and in patients with more than 3 liver metastases [23].

عند الشك بوجود أورام الكارسينوما في البرتيوان قبل الجراحة فإنه يجب إجراء تصوير طبقي محوري الظليل وذلك لتحديد احتمال إجراء استئصال جراحي للخلايا (١٣). خاصة حجم الورم في الأمعاء الدقيقة، الصائم القريب، الدقاق البعيد والقريب، شكل المساريق وانسداد أجزاء من الأمعاء ترتبط جميعها بإتمام الجراحة المخفضة للخلايا (١٤). إن MRI و PET أقل دقة من CT (١٥).

ولكن يمكن اختيارها بشكل انتقائي في المرضى ذوو الخطورة العالية. إن تنظير البطن هو وسيلة هامة وآمنة للتقييم المرحلي. لم يلاحظ فالي وزملائه وجود أي انتشارات ورمية إلى مدخل التنظير أو حدوث وفيات (١٦). ولكن يجب الإنتباه عند الاستكشاف البدئي في أن يكون مدخل التنظير على الخط الناصف ويجب أن يتم تسليخ الأنسجة المجاورة عند إجراءالعمل الجراحي لإنقاص الخلايا (١٧) بالرغم من أن العلامات الورمية CEA, CA 125 and CA 19-9 تتعلق بدرجة الحصول على جراحة منقصة للخلايا الورمية مثالية وفترات بدون حصول نكس في سرطان المبيض (١٨) والورم المخاطي في البريتوان (١٩). لكن هذه العلامات ليست معايير نقي أو تأكيد التشخيص نظراً لكون نوعيتها وحساسيتها (١٥). يجب إجراء تنظير المعدة وتنظير الكولون لنفي إصابة الجهاز الهضمي. بعد إتمام التقييم المرحلي وخلال الجراحة يجب وصف العقد الورمية من حيث الحجم والتوضع على سطح البريتوان بإستعمال مشعر سرطان البريتوان PCI (٢٠).

في سرطان الكولون والمستقيم يكون PCI > ٢٠ مترافقاً مع نتائج أسوأ (٢١). ويجب استثناء هولاء من إجراء العمل الجراحي. كذلك شوهدت النتائج السيئة للأورام ايجابية العقد اللمفاوية (٢٢). وكذلك المرضى الذين لديهم أكثر من ٣ انتقالات إلى الكبد (٢٣).

يظهر الجدول (٢) العوامل التي تترافق مع احتمال إزالة الخلايا بشكل كامل، على حسب الاتفاق بالإجماع. ويجب أن تكون متطلبات إجبارية لـ CRS، HIPEC.

Fig. 5: Intraoperative hyperthermic chemotherapy / open procedure (HIPEC).

الشكل ٥: المعالجة الكيمائية مفرطة الحرارة أثناء الجراحة، الجراحة المفتوحة HIPEC.

The variables associated with a high probability of complete cytoreduction, according to the consensus statement [24], are summarized in Table 2. They should be considered obligatory requirements for CRS and HIPEC.

Intraoperative Approach

A mid-line laparotomy from the xiphoid process to the symphysis is performed. The extent of peritonectomy depends on the dissemination of tumor nodules and ranges from a partial peritonectomy to an extensive multivisceral resection with complete parietal and visceral peritonectomy. It is mandatory to achieve a complete cytoreduction, because the correlation of completeness of cytoreduction with the survival of the patients has been demonstrated in several studies [25].
When bowel anastomoses are performed, there is a higher incidence of complications due to a decreased wound strength, especially of colonic anastomoses compared to the situation without chemotherapy [26].
The indication for ostomies therefore is common in all patients undergoing distal colonic or rectal resections. After CRS the intraoperative chemotherapy is performed.
In the closed technique, which is performed more commonly today, four drains are placed and the abdomen is closed. The drains are connected to the thermic exchanger, that is circulating about 3 liters of liquid containing the chemotherapeutic agent. Carrier solutions are mostly isotonic salt solutions and dextrose solutions. Of the chemotherapeutic agents Mitomycin C and platinum containing substances (oxaliplatin, cisplatin) are the most commonly used. Due to the low absorption no serious adverse events during chemotherapy have been reported.
Perfusion time is reported to be between 30 and 90 minutes depending on the temperature. Different regimen from 40 to 45°C [27, 28] are reported.
A careful anaesthetic management is needed, compensating the fluid and blood loss, maintaining normothermia in the patients and assuring and adaequat pain management, mostly including epidural analgesia [29]. Mean operation time ranges from 4 to 10.9 hours [30, 31].

الطريقة عبر الجراحة

يتم إجراء شق جراحي من الذيل الخنجري إلى الإرتفاق العاني ويعتمد إستئصال البريتوان على انتشار العقد الورمية وتتراوح مابين استئصال البريتوان الجزئي إلى القطع متعدد الاحشاء المنتشر مع استئصال البريتوان الجداري والحشوي الكامل. يجب الحصول على استئصال الخلايا الكامل، نظراً لوجود علاقة مابين الاستئصال الكامل مع معدل الحياة في دراسات متعددة (٢٥).
وعندما يتم إجراء المفاغرة المعوية، هناك معدل عالي للاختلاطات بسبب نقص قوة الجرح، خاصة المفاغرات الكولونية بالمقارنة مع الحالات بدون معالجة كيمائية (٢٦)، لذلك فإن الشرج المضاد للطبيعة مستطب في حالات قطع المستقيم والكولون البعيد. بعد إجراء الجراحة CRS يتم انجاز المعالجة الكيمائية. وباستعمال التقنية المغلقة والتي تجرى بشكل شائع يتم وضع أربع مفجرات في البطن ويتم وصل المفجرات إلى مبدل حراري.

والذي يسمح بدوران ٣ ليتر من السوائل والتي تحتوي على المواد الدوائية الكيمائية عبر البريتوان. وغالباً ماتكون هذه السوائل محاليل ملحية متوازنة التوتر أو محاليل ديكستروز وأكثر الأدوية الكيمائية المستعملة شيوعاً هي ميتوهيسين والمواد التي التي تحتوي على (اوكسالبلاتين، سيزبلاتين). ونظراً لامتصاص هذه المواد الخفيف فإنها لا تؤدي إلى تأثيرات جانبية خلال المعالجة.
إن زمن الذوية يتراوح مابين ٣٠ – ٩٠ دقيقة.
يتم استعمال أنظمة مختلفة تتراوح مابين درجة حرارة ٤٠ – ٤٥ درجة مئوية (٢٧ ، ٢٨).

هناك تخدير حذر مع تعويض السوائل والدم، والحفاظ على درجة حرارة الجسم طبيعية مع طمأنة المريض ومعالجة الألم بشكل مناسب، وأكثرها استعمال المسكنات تحت الجافية (٢٩).
يتراوح وقت العملية مابين ٤ – ١٠,٩ ساعة (٣٠، ٣١).

تستعمل المعالجة الكيمائية أثناء الجراحة عبر مضخة زائدة الحرارة والتي تتحكم وتراقب وتحافظ على الحرارة داخل البطن الداخلة والخارجة منه خلال فترة العملية.

Fig. 6: The CT scan after 6 months of follow-up without signs of pathology.

الشكل ٦: التصوير الطبقي المحوري بعد ٦ أشهر من المتابعة بدون أي علامات موضعية.

We perform the intraoperative chemotherapy with a specifically for this indication designed hyperthermic perfusion pump (Rand; Performer LRT) which controls and monitors and saves inflow, outflow and intraabdominal temperature throughout the procedure.

Complications and Outcome

CRS and HIPEC are major interventions and are associated with increased morbidity and mortality rates. Intra- and postoperative complications include both toxicity and surgical complications. Mortality rates range from 0,9% [32] to 11% [33] and morbidity rates of 12% [32] to 69% [34] are described. In our series of resected patients we so far have a mortality rate of 0%. Morbidity is mainly attributed to wound infections, fistulas, perforation of anastomoses or the urinary tract, toxicity of the chemotherapy or infectious complications.

Nevertheless, overall outcome after CRS and HIPEC is significantly better in most tumors than standard palliative treatment. In patients with a pseudomyxoma peritonei 5-year survival rates between 52% and 96% can be achieved [35]. For patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer mean survival time was 21.9 months, ranging from 5 months in severely affected patients with incomplete cytoreduction to 42.9 months, when a complete macroscopic cytoreduction was be achieved [36]. A significantly longer long-term survival than in standard therapy are also described for mesothelioma, sarcoma and ovarian cancer. For gastric cancer Yan et al performed a meta-analysis, demonstrating that HIPEC in combination with CRS yields a significantly better outcome than surgery alone [37]. However, results concerning complication rate and long-term survival in gastric cancer, are the worst of all tumor entities.

Disease-free survival in all tumor patients is clearly lower than overall survival (23.6% in patients with colorectal cancer) [23]. Once tumor progression is diagnosed, patients can be evaluated for redo-surgery. The

الاختلاطات والنتائج

تعتبر المعالجة الجراحية والكيمائية HIPEC و CRS هي تداخلات كبرى وتترافق مع زيادة معدل نسبة الوفيات والمراضة تتضمن الاختلاطات أثناء وبعد العمل الجراحي كلا الاختلاطات السمية والجراحية ومعدل الوفيات ٠،٩٪ (٣٢) إلى ١١٪ (٣٣). ومعدل المراضة ١٢٪ (٣٢) و ٦٩٪ (٣٤). تعود المراضة بشكل أساسي إلى اخماج الجرح، النواسير، تمزق المفاغرات والجهاز البولي، سمية المعالجة الكيمائية، أو الاختلاطات الخمجية.

مع ذلك فإن النتائج مابعد المعالجة الجراحية والكيمائية HIPEC و CRS هي أفضل بشكل ملحوظ في أكثر الأورام من المعالجة التلطيفية حيث معدل الحياة لدى مرضى الورم المخاطي الكاذب من البريتوان لمدة ٥ سنوات كان يتراوح مابين ٥٢٪ و ٩٦٪ (٣٥). بينما أورام البريتوان الناجمة عن سرطان الكولون والمستقيم كان معدل الحياة لمدة ٢١,٩ شهر تتراوح مابين ٥ اشهر للحالات الشديدة التي كانت الجراحة غير تامة حتى ٤٢,٩ شهر للحالات التي كان الاستئصال الخلوي كاملاً (٣٦). وكذلك معدل الحياة كان أكبر عند مرضى الميزوثيليوما، سرطان المبيض، ساركوما منه عند استعمال المعالجة العيارية. وأظهرت دراسة تحليلية د. يان وزملائه أن استعمال المعالجة الكيمائية أثناء العمل الجراحي HIPEC مع الجراحة CRS أعطت نتائج أفضل من نتائج المعالجة الجراحية لوحدها (٣٧). مع ذلك فإن معدل الاختلاطات ومعدل الحياة الطويلة الأمد في سرطان المعدة كانت أسوأ من الأورام الأخرى.

كان معدل الحياة بدون المرض في جميع مرضى الأورام أقل من معدل الحياة الكلي ٢٣,٦٪ في مرضى سرطان الكولون والمستقيم (٢٣). وعندما يشخص تطور الورم من جديد فإنه يعاد تقييم المريض لإعادة العمل الجراحي. واستطبابات الجراحة تكون كما هو في الجراحة البدئية وتعتمد النتائج مرة أخرى على الحصول على إزالة الخلايا بالكامل.

Indications for CRS and HIPEC
Appendiceal mucinous neoplasms (Pseudomyxoma peritonei and appendix carcinoma)
Colo-rectal cancer
Ovarian cancer
Gastric cancer
Peritoneal mesothelioma
Abdominal sarcoma

Table 1: Indication for CRS and HIPEC in tumors with peritoneal carcinomatosis.

الجدول ١: استطبابات CRS و HIPEC في الأورام مع اورام كارسينوما البريتوان.

Patient selection criteria for CRS and HIPEC
ECOG performance status 2 or less
No evidence of extra-abdominal disease
Up to 3 small, resectable parenchymal hepatic metastases
No evidence of biliary obstruction
No evidence of ureteral obstruction
No evidence of intestinal obstruction at more than one site
Small bowel involvement: No evidence of gross disease in the mesentery with several segmental sites of partial obstruction
Small volume of disease in the gastro-hepatic ligament
PCI <20 in colorectal cancer

Table 2: Patient selection criteria for CRS and HIPEC [modified according to 24]

الجدول ٢: معايير اختيار المرضى للمعالجة CRS، HIPEC الدرجات المعدلة (٢٤).

eligibility criteria are the same as for primary surgery and again the results are depending on the achievement of complete cytoreduction.

When considering the quality of life, over 90% of patients are satisfied with the result of the procedure. After an initial reduction in health and well-being, a return to baseline and even an improvement can be seen after 3 to 6 months [38].

Conclusions

Today cytoreductive surgery and HIPEC are established procedures with reasonable complications rates, that should be considered in all patients with peritoneal dissemination of pseudomyxoma peritonei, colorectal cancer, ovarian cancer, mesothelioma, sarcoma and gastric cancer. When patients are carefully evaluated preoperatively and complete cytoreduction can be achieved, the intervention is associated with a significantly better long-term outcome and quality of life than in patients treated with best medical care or palliative treatment. Standards in operative treatment as well as in apperative and perioperative treatment modalities (ICU, anesthesia) are essential for low morbidity and mortality in association with high efficacy of the procedure.

وعند الأخذ بعين الاعتبار نوعية الحياة فإن ٩٠٪ من المرضى كانوا مسرورين من نتائج الإجراء بعد تراجع بدئي في الحالية الصحية فإن العودة إلى الحالة الأساسية والتحسن يمكن أن يشاهد بعد ٣ – ٦ أشهر (٣٨).

الخاتمة

لقد تأسس اليوم إجراء العمل الجراحي لإزالة اخلايا الورمية CRS مع المعالجة الكيمائية داخل البريتوان أثناء الجراحة HIPEC مع نسبة مقبولة من الاختلاطات لمعالجة كل المرضى الذين لديهم انتشارات ورمية للورم المخاطي الكاذب البريتواني، سرطان الكولون والمستقيم، سرطان المبيض، الميزوثيليوما، الساركوما، وسرطان المعدة.

عند تقييم المريض بشكل دقيق قبل الجراحة والحصول على إزالة كاملة للخلايا الورمية فإن التداخل يؤدي إلى نتائج أفضل على المدى البعيد ونوعية الحياة من المرضى الذين يتلقون أفضل عناية طبية ومعالجة تلطيفية.

يجب تطبيق أفضل المعايير في المعالجة الجراحية وأنظمة المعالجة ماحول الجراحة (العناية المشددة، التخدير) وذلك للحصول على معدل منخفض من الوفيات والمراضة، والحصول على فعالية عالية من العملية.

Literature
1. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995; 221(1): 29-42
2. Koppe MJ, Boerman CO, Oyen WJG et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin : Incidence and current treatment strategies. Ann Surg 2006; 243: 212-222
3. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D et al. Risk factors which predicts pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. Surg Oncol 1992; 1: 341-346
4. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995; 221: 29-42
5. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res 1980; 40: 256-260
6. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol 1995; 19: 1390-1408
7. Moran BJ, Cecil D. The etiology, clinical presentation and management of pseudomyxoma peritonei. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12: 585-603
8. Yan H, Pestieau SR, Shmookler MB et al. Histopathologic analysis in 46 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome: failure versus success with a second-look operation. Mod Pathol 2001; 14: 164-171
9. Armstrong DK, Bundy BN, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354: 34-43
10. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree

Profile: Medical Doctor from Germany

Medical Competence from Germany

German Medical Doctors, German Operating Teams:

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

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

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

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

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

GERMAN DOCTORS

www.germandoctors.de

in cooperation with:

German Medical Journal

German Doctors is a registered trade mark of Bennad Ltd.

E et al. Randomized controlled trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patiens with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 3737-3743
11. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST: Phase III sarcoma group studyS0033. J Clin Oncol 2004; 22: 819
12. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of pseudomyxoma peritonei syndrom. Br J Surg 2000; 87: 1414-1418
13. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer 2005; 103: 839-849
14. Jacquet P, Jelinek JS, Chang D et al. Abdominal computed tomography scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. J Am Coll Surg 1995; 181: 530-538
15. Yan TD, Morris DL, Kusamura S et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal survace malignacy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. J Surg Oncol 2008; 98: 224-227
16. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 625-627
17. Pomel C, Appleyard T, Gouy S et al. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol 2005; 31: 540-543
18. Chi DS, Venkaraman E, Masson V et al. The ability of preoperative serum CA-125 to predic optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2000; 103: 227-231
19. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S et al. Elevated tumor markers prior to complete tumor removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. Colorectal Dis 2005; 7: 382-386
20. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In Sugarbaker PH, editor. Peritoneal carcinomatosis: Principles of management. editors. Boston: Kluwer Academic Publishers 1996: 359-374
21. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43: S15-S25
22. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. J Clin Oncol 2004; 22: 3284-3292
23. Elias D, Benizri E, Pocard M et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 632-636
24. Esquivel J, Elias D, Baratti D et al. Consensus Statement on the Loco Reginal Treatment of Colorectal Cancer with peritoneal dissemination. J Surg Oncol 2008; 98: 263-267
25. Shen P, Levine EA, Hall J et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive
26. Pelz JOW, Doerfer J, Decker M et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) decrease wound strength of colonic anastomosis in a rat model. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 941–947
27. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei – A report of 103 procedures. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 186-190
28. Elias D, Raynard B, Boige V et al. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. J Surg Oncol 2005; 90: 220-225
29. Schmidt C, Creutzenberg C, Piso P et al. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductiv surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Anaethesia 2008; 63: 389-395
30. Zanon C, Clara R, Bortolini M et al. Chemohyperthermia for advanced abdominal malignancies: A new procedure with closes abdomen and previously performed anastomosis. Int J Hyperthermia 2001; 17: 456-464
31. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Cancer 1996; 77: 2622-2629
32. Kusamura S, Younan R, Baratti D et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with the closed abdomen technique. Cancer 2006; 106: 1144-1153
33. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA: Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal procedures. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 186-190
34. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis : Pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. Ann Oncol 2004; 15: 1558-1565
35. Yan TD, Black D, Savady R et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. Ann Surg Oncol 2997; 14: 484-492
36. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. Ann Surg Oncol 2005; 12(1): 65-71
37. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14(10): 2701-2713
38. McQuellon R, Gavazzi C, Piso P et al. Quality of life and nutritional assessement in peritoneal surface malignacy (PSM): recomendations for care. J Surg Oncol 2008; 98(4): 300-305

Dr. Dietlind Tittelbach-Helmrich(MD)
Prof. Dr. Ulrich Theodor Hopt (MD)
Prof. Dr. Tobias Keck (MD)
Department of General Surgery
University of Freiburg
tobias.keck@uniklinik-freiburg.de

الأستاذ الدكتور
الدكتور

Profile: Hospital / Clinic in the Middle East

Medical Competence from Germany

Hospitals, Clinics in the Middle East:

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

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

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

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

ORTHOPEDICS
CARDIOLOGY
NEUROSURGERY
PAIN THERAPY
OPHTHALMOLOGY
DERMATOLOGY
DIABETOLOGY
ENDOCRINOLOGY
GYNECOLOGY
HEART SURGERY
ONCOLOGY
PEDIATRIC SURGERY
SPINE SURGERY
SPORTS MEDICINE
NEUROLOGY
ALLERGOLOGY
DENTISTRY
HAND SURGERY
ANESTESIOLOGY
VISCERAL SURGERY
CANCER THERAPY

المستشفيات، العيادات في منطقة الشرق الأوسط:

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

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

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

GERMAN DOCTORS

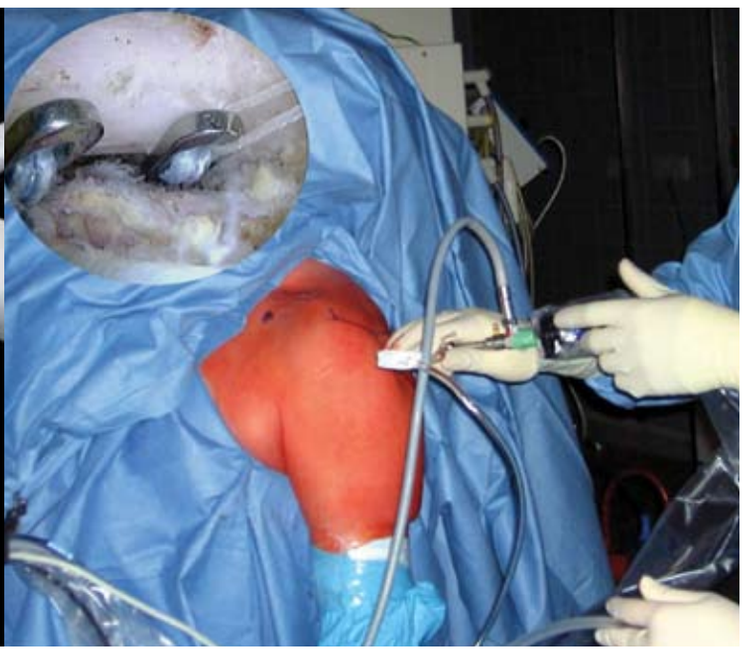
MEETING POINT

www.germandoctors.de

in cooperation with:

German Medical Journal

German Doctors is a registered trade mark of Bennad Ltd.



The Arthroscopic Double Band Anatomic Reconstruction of Acute Acromio-clavicular Joint Injuries

إعادة التصنيع التشريحي ذو الطوق المضاعف لأذيان الاخرمي الترقوي الحاد عبر التنظير

Incidence

Acromioclavicular joint (AC-J) separation is a typical sports injury following blunt trauma to the shoulder and considered as the most common reason that athletes seek medical advice following an acute shoulder injury (1), it comprises approximately 9% of all injuries to the shoulder girdle (2). Men in their second through fourth decades of life have the greatest frequency of AC-J injuries than women in a ratio of 5:1 (2).

How does the Injury occur?

Commonly seen after bicycle wrecks, contact sports, car accidents or fall directly onto the acromion, with the arm adducted against the body. However, multiple indirect forces can result in an AC-J injury, as a fall onto an outstretched hand with an upward force on the upper extremity has been implicated in AC-J injuries.

Functional Anatomy

The AC-J is made up of 2 bones (the clavicle and the acromion), stabilized with several ligaments, and a meniscus inside the joint.

The stabilizing ligaments are divided into 2 groups. One group forming the AC-ligaments,

معدل الحدوث

إن الانفصال للمفصل الأخرمي الترقوي AC-J هو الأذية الرياضية النموذجية والتالية للرضوض الكليلة للكتف وتعتبر أكثر الأسباب شيوعاً والتي تستدعي الرياضي لأن يطلب النصيحة الطبية بعد رضوض الكتف الحادة (١) وتشكل حوالي ٩٪ من جميع أذيات الزنار الكتفي (٢) يصاب الرجال في العقد الثاني وحتى العقد الرابع من حياتهم أكثر حالات أذيات المفصل الأخرمي الترقوي من النساء بنسبة ٥ : ١ (٢).

كيف تحدث الأذية

شائعة الحدوث بعد تحطم الدراجات العادية، الرياضة التي تستدعي الالتحام، حوادث السير، السقوط مباشرة على الأخرم والذراع مبعدة بعيداً عن الجسد. مع ذلك فإن القوى الغير مباشرة والمتعددة يمكن أن تؤدي إلى أذيات المفصل الأخرمي الترقوي كالسقوط على اليد المحدودة بعيداً والقوة باتجاه الأعلى على الطرف العلوي متورطة في أذيات المفصل الترقوي الأخرمي AC-J.

التشريح الوظيفي

يتألف المفصل الاخرمي الترقوي من عظمتين (الترقوة والأخرم) يتم تثبيته بعدد من الأربطة، الغضروف

which are thickening of the joint capsule and give stability mostly in the horizontal plane. The other group, which is very important, is the coracoclavicular (CC) ligaments. CC-ligaments are found medial to the AC-J and extend from the coracoid process to undersurface of the clavicle and stabilize the AC-J mainly in the vertical plane (3). The CC ligaments, namely conoid and trapezoid are considered the prime suspensory ligaments of the AC-J (4), each ligament has a different role in providing AC-J stability in response to various loading conditions, in particular superior and posterior translation forces (5). (Fig. 1)

Detection of Acromioclavicular Joint Injuries

AC-J injury should be considered in any patient complaining of pain over the upper part of the shoulder following sports injury.

Upper shoulder pain, tenderness and swelling over the AC-J and prominent lateral clavicle, which may be associated with abrasions, are the main manifestations (6). Depending on the severity of AC disruption, the clinical signs vary; a prominent lateral clavicle with positive Clavier typing phenomenon occurs with major AC-J injury beyond type II (Fig. 2), pain with arm elevation

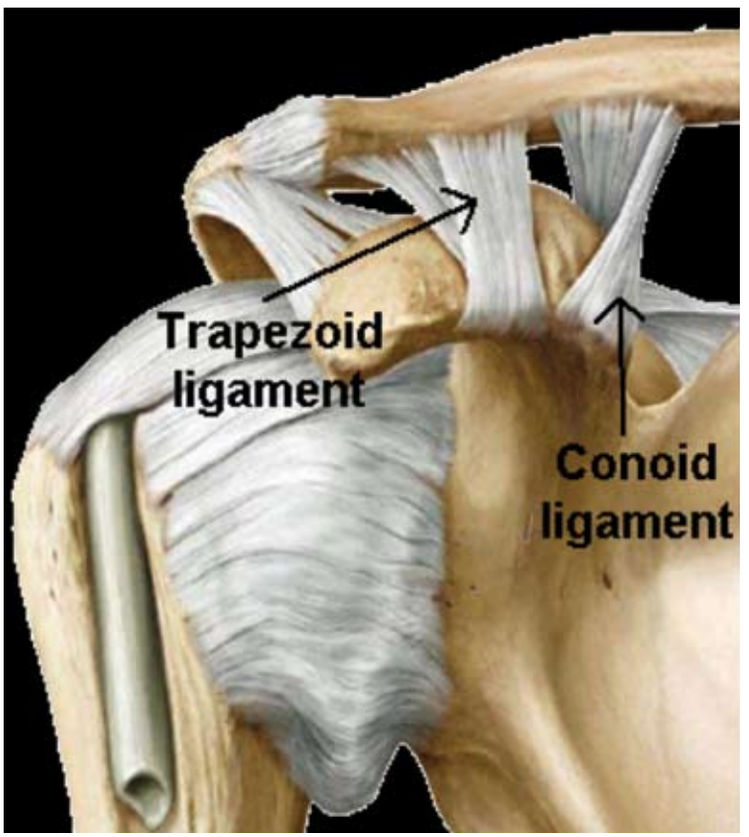


Fig. 1: Anatomy of the AC-J, AC ligaments and CC ligaments (conoid and trapezoid ligaments).

الشكل ١: تشريح المفصل الأخرمي الترقوي، اربطة AC وأربطة CC (الرباط المخروطي والرباط شبه المنحرف).

Fig. 2: Swelling and elevated lateral end of the clavicle.

الشكل ٢: تورم وارتفاع النهاية الوحشية للترقوة.

Fig. 3: A-P radiograph showing complete AC separation.

الشكل ٣: تظهر الأشعة الخلفية الأمامية الانفصال الكامل للمفصل الأخرمي الترقوي.

الهلالي الغضروف الهلالي داخل المفصل. تنقسم الأربطة المثبتة إلى مجموعتين مجموعة تشكل الاستقرار على الأغلب في المستوى الأفقي والمجموعة الأخرى والهامة جداً هي الأربطة الأخرمي الترقوي الأخرمية الترقوية (CC) وهذه الأربطة توجد إلى الأنسي من المفصل AC-J وتمتد من النائي الأخرمي إلى تحت سطح الترقوة وتؤدي إلى ثبات مفصل AC-J بشكل رئيسي على المستوى العمودي (٣). يعتبر الأربطة CC وبشكل أساسي conoid الرباط المخروطي و trapezoid الرباط شبه المنحرف هم الأربطة المعلقة الأساسية للمفصل الأخرمي الترقوي (٤) ولكل رباط دور في تقديم الثبات للمفصل كاستجابة لحمل مختلف وخاصة القوة المنتقلة للأعلى والخلف (٥) (الشكل ١).

تحري أذيات المفصل الأخرمي والترقوي

يجب الأخذ بعين الاعتبار أذيات المفصل الأخرمي الترقوي عند كل مريض يعاني من ألم في الكتف بعد أذيات رياضية على القسم العلوي من الكتف.

وتعتبر العلامات التالية أساسية في هذه الأذيات ألم الكتف، الاحمرار والمضض على المفصل AC-J والقسم الوحشي المسيطر من الترقوة والتي قد تترافق مع

beyond 90°, and positive cross body test (7, 8).
X-Ray (A-P view) and MRI can easily illustrate an AC-J separation (Fig. 3, 4).

Treatment of Acromioclavicular Joint Separation

The treatment of AC-J injuries depends on the severity of separation, which is divided according to Rockwood (7) into 6 types. In light separation, as in types I, and II a conservative treatment is usually sufficient for ligament healing, whereas types IV till VI an operative treatment found to be mandatory to restore the AC-J stability. Grade III indicated for surgical stabilization with heavy laborer or active athletes (9).

A variety of static and dynamic stabilizers secure the AC-J, which could be addressed by different procedures to reduce a separation and restore the AC stability. However, plate fixation, wire, suture or screw fixation and CC ligament transfer do not result in an anatomic reconstruction and mostly do not provide the stability required to withstand common loads until biologic healing has occurred, and therefore are not sufficient to restore the initial structure and function of the joint complex, and lead to different unsatisfying results (10). Osteoarthritis, redislocation,

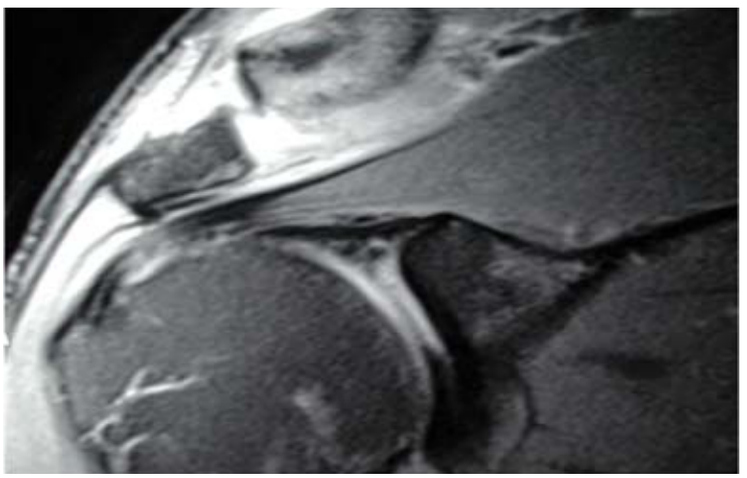


Fig. 4: MRI showing complete AC separation with hematoma in the AC-J.
الشكل ٤: يظهر المرنان الانفصال التام للمفصل الأخرمي الترقوي AC مع وجود ورم دموي في المفصل الأخرمي الترقوي.

Fig. 5: Tight Rope™ flip button device.
الشكل ٥: جهاز الربط بالحبل المشدود والمربوط من الأسفل.

Fig. 6: Beach chair position for Arthroscopy of the shoulder.
الشكل ٦: وضعية كرسي الشاطئ من أجل تنظير مفصل الكتف.

تسحجات abrasions وحسب شدة تمزق المفصل تتطاهر العلامات السريرية فإذا كان القسم الوحشي من الترقوة مسيطراً وظاهرة طباعة الترقوة ايجابية كانت أذية المفصل الأخرمي الترقوي أكثر من نمطII (شكل٢) كذلك الألم عند رفع الذراع أكثر من ٩٠ درجة ايجابية اختبار الجسد المتصالب (٧، ٨) يمكن أن تظهر الصورة الشعاعية الخلفية الأمامية أو المرنان انفصال المفصل الأخرمي الترقوي (شكل٣، ٤).

معالجة انفصال المفصل الترقوي الأخرمي

تعتمد معالجة المفصل الأخرمي الترقوي على شدة الانفصال، والذي يقسم حسب روك وود (٧) إلى ٦ أنماط. وفي حال الانفصال الخفيف مثل نمط II، I فإن المعالجة المحافظة كافية لشفاء الأربطة بينما في الأنماط ٤ – ٦ يجب إجراء المعالجة الجراحية لإعادة ثبات المفصل الأخرمي الترقوي. بينما تستطب الجراحة في الدرجة III للحصول على الاستقرار الجراحي عند الأشخاص الين يحملون أثقالاً والرياضيون الفعاليين (٩). هناك مثبتات متنوعة متحركة أو ساكنة تستخدم لتثبيت مفصل AC-J ويمكن تقديمها من خلال وسائل مختلفة لإنقاص الانفصال وإعادة استقرار المفصل

pain, malfunction, or deformity are frequently reported problems associated with this traditional AC-joint surgery (11).

Recently AC-J reconstruction techniques have focused on anatomic restoration of the CC ligaments. Such techniques involve creating bone tunnels in the distal clavicle and coracoid. Since each CC ligament has a separate function, each must be considered in reconstructive procedures (4).

We present here our technique of minimally invasive anatomic arthroscopically assisted stabilization of AC-J using the double flip button system (Tight Rope™).

Tight Rope™ System

The Tight Rope™ system (Fig. 5), consisting of one round clavicular titanium button and one long coracoid button connected by non-absorbable sutures.

Surgical Procedure (13)

The injured shoulder is prepared and the patient is held in beach chair position (Fig. 6). Initial diagnostic gleno-humeral arthroscopy is performed through the standard posterior portal Nr.1 (Fig. 7). Two antero-lateral portals (Nr.2, 3) are performed in order to provide working access to the coracoid undersurface.

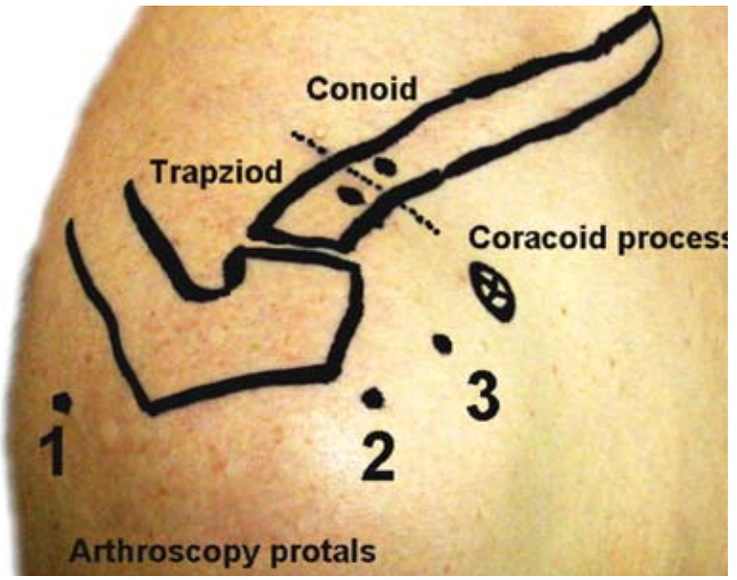


Fig. 7*: Portals for arthroscopy and landmarks on the shoulder of a patient.

الشكل ٧: المآخذ لتنظير المفصل والعلاقات على كتف المريض.

Fig. 8: 3cm skin incision over the clavicle for reduction of the AC-J and canal management.

الشكل ٨: شق جلدي ٣ سم فوق الترقوة وذلك لسرد مفصل الأخرمي الترقوي وتدبير إحداث نفق.

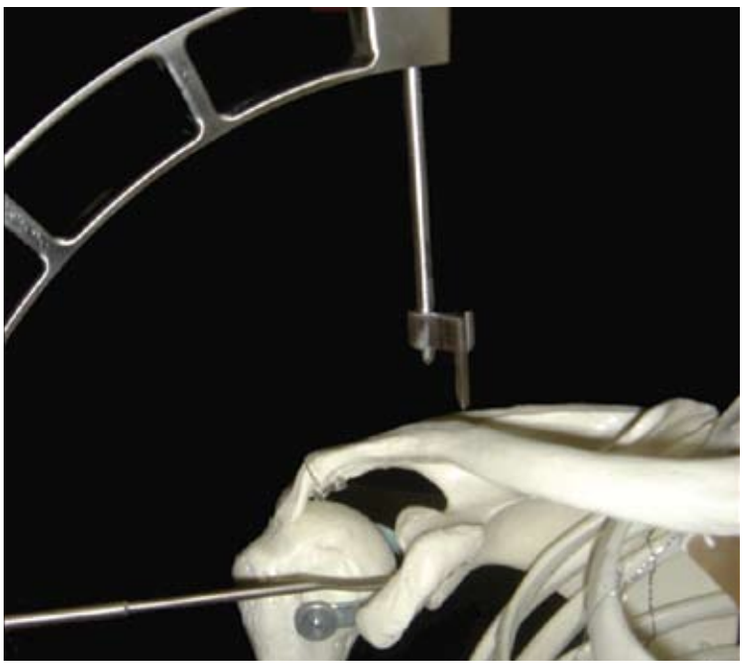


Fig. 9: Demonstration on saw bone for the procedure with ACTR guide.

الشكل ٩: يظهر المنشار العظمي من أجل العملية تحت توجيه ACTR.

الأخرمي الترقوي. مع ذلك فإن التثبيت بالصفيحة، السلك، الخيط أو التثبيت بالرغي ونقل الأربطة CC لاتؤدي إلى تصنيع تشريحي وفي أغلب الحالات لاتزود بالثبات المطلوب لتحمل الحمل الشائع حتى يحدث الشفاء الحيوي.

لذلك لا تعتبر كافية لإعادة البنى الأولية ووظيفة المفصل، وتؤدي إلى نتائج مختلفة غير سارة (١٠). التهاب العظم والمفصل، عودة الخلع، الألم، سوء الوظيفة أو التشوهات هي مشاكل مذكورة كثيراً وتترافق مع جراحة مفصل AC التقليدية. لقد ركزت مؤخراً تقنيات إعادة التصنيع للمفصل الأخرمي الترقوي على الإعادة التشريحية للأربطة CC. مثل هذه التقنيات تتضمن تصنيع أقنية عظمية في القسم البعيد من الترقوة والأخرم. حيث كل رباط من الأربطة CC لديه وظيفة مستقلة فإنه يجب الأخذ بعين الاعتبار بكل منها في طرف إعادة التصنيع (٤). نقدم في دراستنا هذه طريقة التنظير المفصلي للمساعدة في استقرار مفصل AC-J باستخدام جهاز double flip button system (Tight Rope™) الطوق المضاعف.

Tight Rope™ System

جهاز الحبل المشدود

يتألف هذا لجهاز (شكل ٥) من حلقة واحدة للترقوة مصنوعة

The coracoid undersurface is prepared circumferentially.
3 cm vertical skin incision is performed over the clavicle (Fig. 8), which is then reduced to an anatomic position.

With ACTR drill guide (Arthrex) under arthroscopic control (Fig. 9,10,11), optimal placement of the conoid and trapezoid coracoidal tunnels should be performed, leaving a bony bridge between tunnels of at least 10 mm (14).

Through a suture loop the Tight Rope™ is pulled through the tunnel until the lower buttons can be completely visualized at the coracoid undersurface (Fig. 14). Under arthroscopic and fluoroscopic control the clavicle is held in reduction (Fig. 14,15) and the clavicular buttons are tightened and secured by alternating knots (13)(Fig. 16).

Advantages and Disadvantages of the 2-Wire Technique

Minimally invasive (Fig. 17), immediate two-plane stability, arthroscopically-assisted approach, which allows for a gold standard diagnostic evaluation of the associated injures while avoiding the potential complications associated with traditional open procedures (15, 16).
A careful arthroscopic control facilitates anatomical button

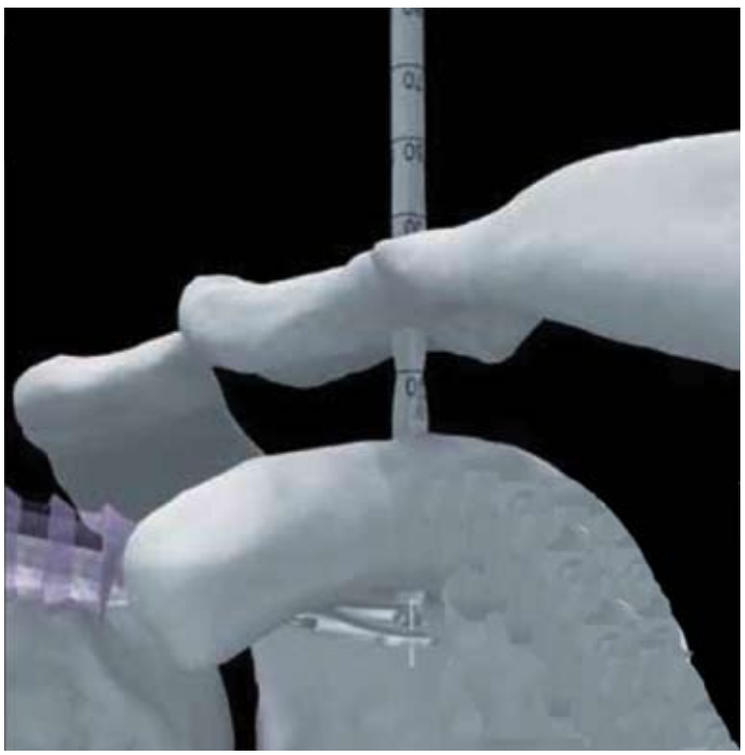


Fig. 10*: Demonstration for the medial drill through the clavicle and coracoid process for the conoid canal.
الشكل ١٠: إظهار الحفر الأنسي خلال الترقوة والناتئ الأخرمي للقناة المخروطية.

Fig. 11: Intraoperative picture showing placement of the ACTR guide under arthroscopic control.
الشكل ١١: صورة أثناء الجراحة تظهر توضع توجه ACTR تحت تنظير المفصل.

من التيتانيوم وأخرى طويلة للأخرم موصولة بخيط غير قابل للامتصاص.

الطريقة الجراحية

تحضر منطقة الكتف المصابة ويوضع المريض بوضعية كرسي الشاطئ (شكل ٦). يتم تنظير المفصل العضدي التشخيصي من خلال مدخل نظامي خلفي Nr.1(شكل ٧).
ويتم إجراء مدخلين للأمام والوحشي آخرين (Nr.2, 3) من أجل الحصول على مآخذ للعمل من خلالها تحت سطح الأخرم.
يتم تحضير تحت الأخرم بشكل دائري. حيث يتم إجراء جرح جلدي ٣سم عمودي فوق الترقوة (شكل ٨) والتي يتم خفضها حتى الوضع التشريحي. وباستعمال مثقب ACTR تحت التنظير (شكل ٩ ، ١٠ ، ١١) يتم وضع كلاً من الانفاق المخروطي وذات الرأسية العضدية الأخرمية بشكل مثالي، تاركين جسر بين الانفاق على الأقل ١٠ ملم (١٤).
ومن خلال انحناء الخيط يتم سحب الحبل المشدود من خلال النفق حتى تظهر النهاية السفلية تماماً تحت سطح الأخرم (شكل ١٤،١٥).
وتحت تنظير المفصل والتنظير والتنظير الشعاعي يتم ربط النهاية السفلية للترقوة ونثبت بعقد متناوبة (١٣)(شكل ١٦).

placement at the coracoid (17). In the acute setting, no graft is needed and no implant removal is required.
Disadvantage is that technically demanding and may be performed preferably by a skillful arthroscopist (13).

Postoperative Rehabilitation

The arm is placed in a sling in an adducted and internally rotated position for 6 weeks (Fig. 18). Limited range of motion is allowed out of the sling under physiotherapy instruction. Exercises to regain strength are initiated once the patient has pain-free range of motion, not before the 7th week postoperatively (13). Return to contact sports activities is allowed 6 months after the procedure.

Discussion

The surgical technique presented here offers a minimally invasive approach to reduce an acutely separated AC joint in an anatomic position by replacing each one of the CC ligaments separately. The outcome data support this technique to restore function, relieves pain and leads to patient satisfaction (18).

The Tight Rope™ double construct is designed to allow anatomic healing of the CC ligaments, as it provides a scaffold to guide this process

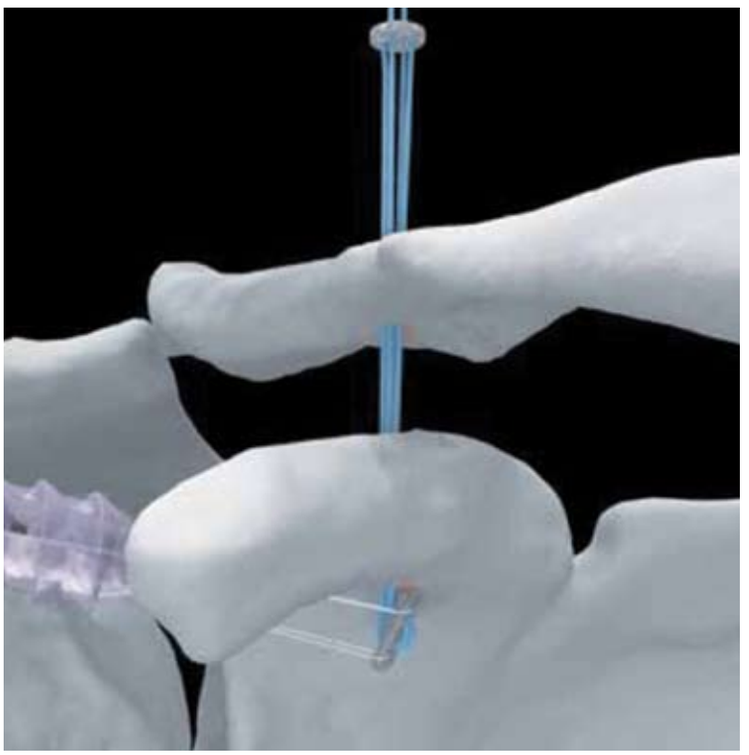


Fig. 12*: Passage of the medial Tight Rope™ through the conoidal canal.
الشكل ١٢: مرور الحبل المشدود الأنسي من خلال القناة المخروطية.

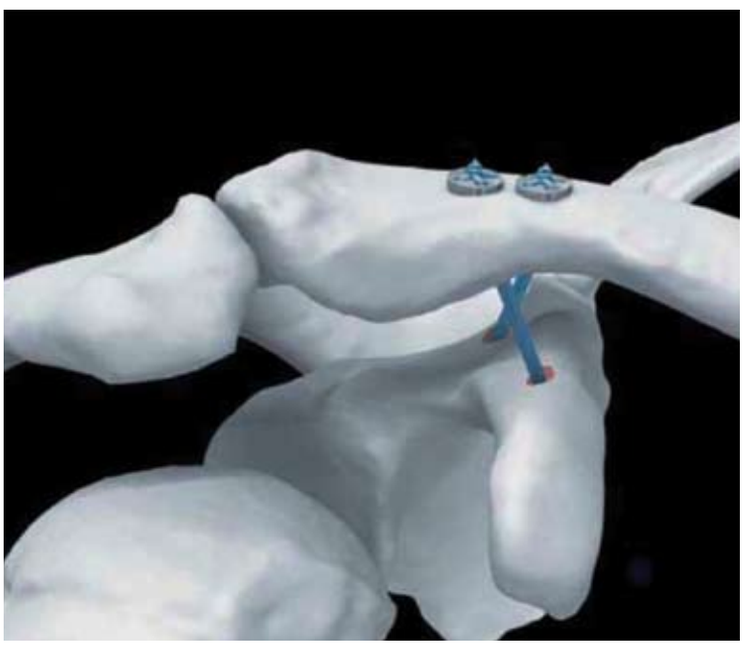


Fig. 13*: Demonstration of the end result of 2 Tight Ropes™ in the anatomical insertion points.
الشكل ١٣: إظهار النتائج النهائية للحبلين المشدودين في نقاط الانغراس التشريحية.

فوائد وأضرار التقنية ثنائية الطوق

إن فوائد الطريقة الغازية قليلاً (التنظير) (شكل ١٧)، هو ثبات مفصلي على المستويين وفوري، طريقة عبر تنظير المفصل والتي تسمح بإجراء تشخيص أكيد للأذيات المرافقة مع تجنب الاختلاطات الممكنة المترافقة مع الجراحة المفتوحة التقليدية (١٥،١٦).
وكذلك تقدم وسائل التنظير التي تتحكم بالوضع التشريحي للأخرم (١٧) وفي الحالات الحادة لا حاجة للطعم ولا يتطلب إزالة أي قسم مزروع.

النواحي السلبية: تحتاج إلى خبرات تقنية ويجب أن يتم إجراء العملية بيد جراح عصبية ماهر (١٣).

إعادة التأهيل بعد الجراحة

يتم وضع الذراع ضمن وشاح sling بوضعية التبعيد والدوران إلى الداخل لمدة ٦ أسابيع (شكل ١٨). يسمح بالقيام بالحركة لمدى محدود خارج الوشاح وتحت إشراف المعالج الفيزيائي. إجراء الجهد للحصول على القوة تبدأ حالما تكون معدل الحركات غير مؤلمة. ولكن ليس قبل الأسبوع السابع بعد العملية الجراحية (١٣). العودة إلى الفعاليات الرياضية التي تتطلب التماس مع الآخرين مسموح بها بعد ٦ أشهر من العملية.

(19), while maintaining a stable reduction of the AC-J during healing.

We assume that the healing of the ligaments and the corresponding soft-tissues are sufficient to restore lasting stability to the AC joint.
To ensure the local CC ligament healing, this procedure is recommended within 3-4 weeks following the injury, as a sufficient healing potential still exists in surrounding the soft-tissues. In cases of chronic AC joint separations usage of graft material is justified and required (20). It can be coupled with a flip button device as described by Scheibel (21) to provide both mechanical and biological stability.

Our Own Results support the standard use of this technique. This novel technique of anatomic arthroscopically-assisted two-bundle reduction of an acute AC joint separation provides an immediate two-plane stability and potentially allows healing of the CC ligaments.

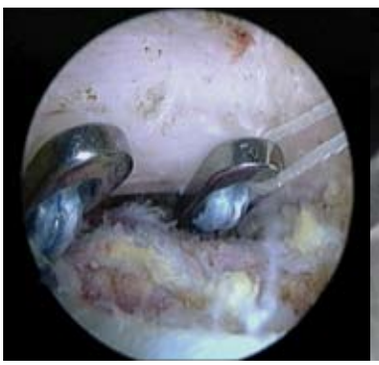


Fig. 14*: Arthroscopic picture showing the position of the lower buttons on the coracoid undersurface.
الشكل ١٤: صورة عبر التنظير المفصلي تظهر موضع الربط السفلي تحت سطح الأخرم.

Fig. 15: Postoperative radiograph showing the reduced AC-J and the 2 Tight Rope™ devices.
الشكل ١٥: صورة شعاعية بعد الجراحة تظهر مفصل الأخرمي الترقوي المردود وجهاز ذو الحبلين المشدودين.

Fig. 16: Tightening of the FiberWire sutures under visual control of the AC-J reduction.
الشكل ١٦: ربط خيوط الأسلاك الليفية تحت الرؤية المباشرة لرد المفصل الأخرمي الترقوي.

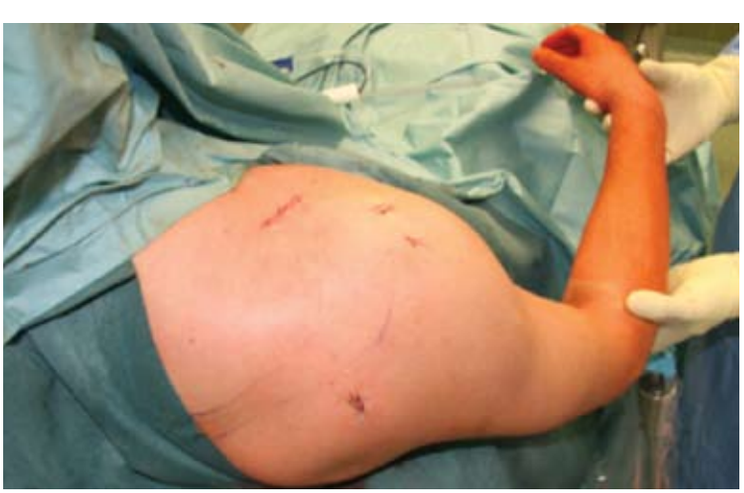


Fig. 17: Direct postoperative picture showing the shoulder after the minimally invasive procedure.
الشكل ١٧: صورة مباشرة بعد العمل الجراحي تظهر الكتف بعد عملية قليلة الخطورة (تحت التنظير).

* Figures 7, 10, 12, 13 and 14 are modified und published under license from Arthrex Germany.

المناقشة

تقدم الطريقة الجراحية التي قدمناها طريقة قليلة الخطورة وذلك لإنقاص الانفصال الحاد للمفصل الأخرمي الترقوي AC ووضعه بالوضعية التشريحية وذلك باستبدال كل واحد من الأربطة CC بشكل مستقل.

نتيجة المعلومات تدعم هذه الطريقة لعودة الوظيفة وتسكين الألم وبالتالي سعادة المريض (١٨) لقد تم تصميم حبل الربط بشكل مضاعف لكي يسمح بالشفاء التشريحي للأربطة CC حيث يقدم سقالة scaffold لتوجيه عملية الشفاء (١٩) بينما تحافظ على استقرار ثابت للمفصل الأخرمي الترقوي خلال مرحلة الشفاء.

نفترض بأن الشفاء للأربطة والأنسجة الرخوة المتعلقة به كاف لإعادة الاستقرار المستمر للمفصل الأخرمي الترقوي.

وللتأكد من الشفاء الموضع للأربطة CC فإن هذه العملية مطلوبة خلال ٣ – ٤ اسابيع من الأذية حيث إمكانية الشفاء للأنسجة المجاورة ماتزال موجودة.

في حال الانفصال المزمن المفصل الاخرمي الترقوي فإن استعمال مواد معينة كطعم مطلوب (٢٠).

Fig. 18: Postoperative Sling for 6 weeks.

الشكل ١٨: وشاح التغليف بعد الجراحة لمدة ٦ أسابيع.

يمكن أن تضاعف مع جهاز الطوف المضاعف كما وصف من قبل شيبل (٢١) ليزود المفصل بالاستقرار الحيوي والميكانيكي.

تدعم نتائجنا الاستعمال النظامي لهذه التقنية. وهذا النموذج للتقنية ذات الرباط المضاعف لإنقاص انفصال المفصل الأخرمي الترقوي تشريحياً الحاد وبمساعدة تنظير المفصل. والتي تؤدي إلى استقرار ثنائي المستوى للمفصل وإمكانية شفاء اربطة CC.

References
1. Rockwood CA GD. Injuries to the acromioclavicular joint, Fractures in Adults. Philadelphia: JB Lippincott; 1984.
2. White B, Epstein D, Sanders S, Rokito A. Acute acromioclavicular injuries in adults. Orthopedics 2008;31.
3. Jari R, Costic RS, Rodosky MW, Debski RE. Biomechanical function of surgical procedures for acromioclavicular joint dislocations. Arthroscopy 2004;20:237-45.
4. Rios CG, Arciero RA, Mazzocca AD. Anatomy of the clavicle and coracoid process for reconstruction of the coracoclavicular ligaments. Am J Sports Med 2007;35:811-7.
5. Walz L, Salzmann GM, Fabbro T, Eichhorn S, Imhoff AB. The anatomic reconstruction of acromioclavicular joint dislocations using 2 TightRope devices: a biomechanical study. Am J Sports Med 2008;36:2398-406.
6. Rolf O, Hann von Weyhern A, Ewers A, Boehm TD, Gohlke F. Acromioclavicular dislocation Rockwood III-V: results of early versus delayed surgical treatment. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:1153-7.
7. Mazzocca AD, Arciero RA, Bicos J. Evaluation and treatment of acromioclavicular joint injuries. Am J Sports Med 2007;35:316-29.
8. Chronopoulos E, Kim TK, Park HB, Ashenbrenner D, McFarland EG. Diagnostic value of physical tests for isolated chronic acromioclavicular lesions. Am J Sports Med 2004;32:655-61.
9. Baumgarten KM, Altchek DW, Cordasco FA. Arthroscopically assisted acromioclavicular joint reconstruction. Arthroscopy 2006;22:228 e1- e6.
10. Choi SW, Lee TJ, Moon KH, Cho KJ, Lee SY. Minimally invasive coracoclavicular stabilization with suture anchors for acute acromioclavicular dislocation. Am J Sports Med 2008;36:961-5.
11. Costic RS, Labriola JE, Rodosky MW, Debski RE. Biomechanical rationale for development of anatomical reconstructions of coracoclavicular ligaments after complete acromioclavicular joint dislocations. Am J Sports Med 2004;32:1929-36.
12. Deshmukh AV, Wilson DR, Zilberfarb JL, Perlmutter GS. Stability of acromioclavicular joint reconstruction: biomechanical testing of various surgical techniques in a cadaveric model. Am J Sports Med 2004;32:1492-8.
13. Salzmann GM, Walz L, Schoettle PB, Imhoff AB. Arthroscopic anatomical reconstruction of the acromioclavicular joint. Acta Orthop Belg 2008;74:397-400.
14. Chernchujit B, Tischer T, Imhoff AB. Arthroscopic reconstruction of the acromioclavicular joint disruption: surgical technique and preliminary results. Arch Orthop Trauma Surg 2006;126:575-81.
15. Tomlinson DP, Altchek DW, Davila J, Cordasco FA. A modified technique of arthroscopically assisted AC joint reconstruction and preliminary results. Clin Orthop Relat Res 2008;466:639-45.
16. Scheibel M, Ifesanya A, Pauly S, Haas NP. Arthroscopically assisted coracoclavicular ligament reconstruction for chronic acromioclavicular joint instability. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:1327-33.
17. Tischer T, Salzmann GM, El-Azab H, Vogt S, Imhoff AB. Incidence of associated injuries with acute acromioclavicular joint dislocations types III through V. Am J Sports Med 2009;37:136-9.
18. Lafosse L, Baier GP, Leuzinger J. Arthroscopic treatment of acute and chronic acromioclavicular joint dislocation. Arthroscopy 2005;21:1017.
19. Grutter PW, Petersen SA. Anatomical acromioclavicular ligament reconstruction: a biomechanical comparison of reconstructive techniques of the acromioclavicular joint. Am J Sports Med 2005;33:1723-8.
20. Erak S, Pelletier MH, Woods KR, Smith PN, Walsh WR. Acromioclavicular reconstructions with hamstring tendon grafts: A comparative biomechanical study. J Shoulder Elbow Surg 2008.
21. Scheibel M, Ifesanya A, Pauly S, Haas NP. Arthroscopically assisted coracoclavicular ligament reconstruction for chronic acromioclavicular joint instability. Arch Orthop Trauma Surg 2007.

Dr. Hosam El-Azab (MD)
Prof. Dr. Andreas B. Imhoff (MD)
Department of Orthopedic Sports Medicine
University Hospital Klinikum rechts der Isar of the
Technical University Munich
sportortho@lrz.tum.de

الدكتور حسام الأعزب
الأستاذ الدكتور اندرياس ايمهوف

Intraoperative Radiotherapy (IORT) during Kyphoplasty for Spinal Metastases

First Experiences

المعالجة الشعاعية أثناء العمل الجراحي (IORT) خلال الكايفوبلاستي للانتقالات العظيمة

الخبرات الأولي

Metastatic tumors are the most common malignancy of bone, affecting 10% - 30% of all cancer patients [1, 2]. Tumors which often metastasize to the bone are: prostate, breast, lung, kidney and thyroid cancers, which represent 80% of skeletal metastases [2, 3, 4]. The vertebral column is the most prevalent location of bone metastases [3].
Spinal metastases are estimated to be present in 5% - 33% of all cancer patients at some time during their disease [5, 6]. In about 70% - 90% of cases, the patients will develop severe axial pain caused by the metastases to the spine [7, 8]. In another 10%, there will be compression of the spinal cord or nerve roots, which interferes with mobility and patients' overall function [9]. Although most patients with painful bone metastases have a limited median overall survival of 7-9 months [10, 11, 12], by definition, half the patients live longer than this.
As survival times of patients with advanced cancer increase, it is necessary to optimise the interdisciplinary treatment of patients with bone metastases.

Today surgery and external beam radiation therapy are the keystones of the treatment of spinal metastases.

Effects on pain and neurologic deficits of surgical treatment like laminectomy or nowadays new approaches like vertebroplasty or kyphoplasty are already well known. Analgetic effects of x-rays on painful bone metastases are also well established [13, 14]. The major advantage of surgical treatments compared with radiotherapy alone is the immediate positive contribution to spinal stability. However it is clearly stated that surgery alone did not have any effect on survival [15, 16, 17]. On the contrary external beam radiation on spinal column metastases results in a significant increase in overall survival [18].

Therefore in the past, various studies compared the efficacy of surgery followed by radiotherapy with radiotherapy alone [19, 20]. Significantly more patients were able to walk after surgery followed by radiotherapy than after radiotherapy alone, in addition, maintenance

تعتبر الأورام الانتقالية أكثر الأورام العظمية الخبيثة شيوعاً، حيث تصيب ١٠–٣٠٪ من مرضى السرطان (١،٢) والأورام التي تنتقل عادة إلى العظام هي: سرطان البروستات، الثدي، الرئة، الكلية وسرطان الدرق. وتمثل هذه الأورام ٨٠٪ من الانتقالات العظمية (٢،٣،٤). وأكثر المواضع شيوعاً في الانتقالات العظمية هو العمود الفقري (٥،٦) في حوالي ٧٠–٩٠٪ من الحالات، سوف يتطور لدى المريض ألم محوري شديد بسبب الانتقالات إلى العمود الفقري (٧،٨) وفي ١٠٪ الحالات تتظاهر بانضغاط الحبل الشوكي أو جذور الأعصاب، والتي تتداخل بحركة المريض ووظيفة المريض بشكل عام (٩) بالرغم من أن أغلب المرضى بانتقالات عظمية مؤلمة لديهم وسطي حياة محدود ٧–٩ أشهر (١٠،١١،١٢) وبالتحديد يعيش أكثر من نصف المرضى أكثر من ذلك. وبسبب أن إمكانية الحياة أكثر لدى مريض السرطان المتقدم تزداد فإنه من الضروري معالجة مرضى الانتقالات السرطانية العظمية بأن تتم المعالجة متعددة الاختصاصات المثلى.

وفي هذه الأيام إن الجراحة مع المعالجة بالانبوب الشعاعي الخارجي هما حجرا الزاوية لمعالجة الانتقالات إلى العمود الفقري. إن تأثيرات المعالجة الجراحية مثل laminectomy أو الطرق الجديدة هذه الأيام مثل تصنيع الفقرات أو الكايفوبلاستي (١٣،١٤) إن الفائدة الكبرى للمعالجة الجراحية مقارنة مع المعالجة الشعاعية لوحده هي المساهمة الايجابية المباشرة على استقرار الحبل الشوكي. مع ذلك فإنه من الواضح بأن الجراحة لوحدها لاتؤثر على مدى الحياة (١٥،١٦،١٧) بالمقابل فإن المعالجة الشعاعية الخارجية beam radiation على انتقالات العمود الفقري تؤدي إلى زيادة ملحوظة في معدل الحياة (١٨).

لذلك قارنت عدة دراسات في الماضي فعالية الجراحة متبوعة بالمعالجة الشعاعية أو المعالجة الشعاعية لوحدها (١٩،٢٠). بشكل ملحوظ فإن العديد من المرضى كانوا قادرين على المشي بعد الجراحة المتبوعة بالمعالجة الشعاعية أكثر من المعالجة

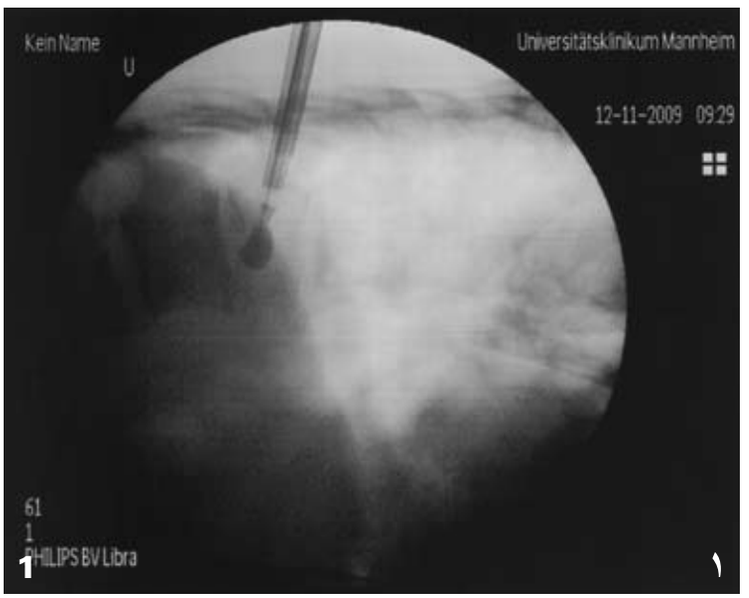
of walking ability was longer. In the surgery plus radiotherapy group, patients used less daily dexamethasone, and used fewer daily morphine equivalents.

Disadvantages of this combined therapy are long treatment periods, typically with duration of 2 and 4 weeks. This long treatment time is often a mental and physical strain. Furthermore the prolonged time until beginning of the postoperative radiation enables the metastasis potentially to progress. In addition various patients present progressive visceral metastases and painful and instable bone metastases simultaneously and require immediate systemic therapy. However, due to potentiated toxicity, concurrent therapy with full dose chemotherapy and radiotherapy is rarely possible.

We have therefore developed a novel approach to deliver intraoperative radiotherapy during kyphoplasty to attain immediate stability, sterilize the metastasis and continue with chemotherapy without a delay of several weeks.

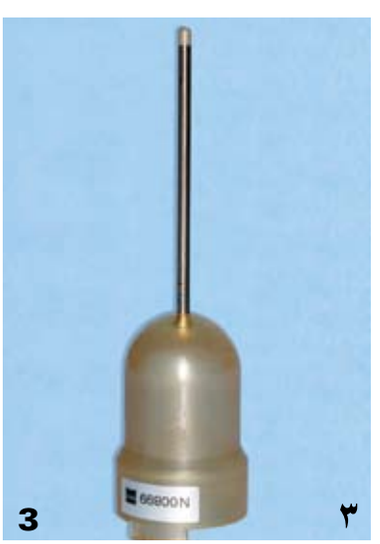
Technical Aspects and Patients

Kyphoplasty: Kyphoplasty is performed in 3 steps: working cannulas placement, temporary placement of an inflatable balloon tamp, and cement injection. Under general anaesthesia the patients were placed in prone position to relieve the spine. After sterile preparation of the patients, a bilateral approach was chosen to insert working cannulas into the posterior part of the vertebral body. Biplanar fluoroscopy was used to insert the tools and control the procedure. With reaming tools, two working channels were created. One of these channels was then used to perform the IORT, which is described in the following passage (intra-operative radiotherapy). After intraoperative radiotherapy, the channels were used to insert the kyphoplasty balloon (KyphX®, Kyphon Inc) into the vertebral body. The KyphX Xpander® balloon was inflated using visual, volume and pressure control to create a cavity (fig. 1).



1 ١

2 ٢


3 ٣

الشعاعية لوحدها، بالإضافة إلى إمكانية الحفاظ لفترة أطول على القدرة على المشي. ويستعمل المرضى الموضوعين على الجراحة بالإضافة إلى المعالجة الشعاعية مقادير أقل من ديكساميتازون اليومي، ومقادير أقل من مماثلات المورفين.

أضرار هذه الطريقة المشتركة تكمن بالمعالجة الطويلة الأمد وبشكل نموذجي ٢ – ٤ أسابيع وهذه الفترة الطويلة في المعالجة تؤدي إلى إجهاد فيزيائي وفكري والاكثر من ذلك تطيل الزمن حتى يتمكن من المعالجة الشعاعية بعد الجراحة مما يسمح لإمكانية تطور الانتقالات الورمية بالإضافة إلى العديد من المرضى يتظاهرون بانتقالات حشوية وانتقالات عظمية مؤلمة وغير مستقرة بنفس الوقت وتتطلب معالجة جهازية فورية.

مع ذلك فإنه بسبب إمكانية السمية فإنه من النادر إجراء المعالجة الكيمائية بجرعة كاملة مع المعالجة الشعاعية.

لذلك طورنا طريقة نموذجية لإعطاء المعالجة الشعاعية أثناء العملية الجراحية خلال الكايفوبلاستي للحصول على استقرار فوري، وتعقيم الانتقالات والاستمرار بالمعالجة الكيمائية بدون تأخير لعدة أسابيع.

مفاهيم تقنية والمرضى

يتم إجراء الكايفوبلاستي على ثلاث خطوات العمل على وضع القنية cannulas، وضع بالون مؤقت قابل للنفخ وحقن اسمنت. يتم وضع المريض بوضعية الاستلقاء لإزالة ألم الحبل الشوكي، وبعد تعقيم المريض يتم اختيار الطريقة ثنائية الجانب لغرس القنيات إلى الجزء

Inflation was stopped when the pressure raised over 400 psi, the KyphX Xpander® balloon contacted the cortical wall of the vertebra or the maximal inflation volume of the balloon was reached. The balloon was then deflated, which leaves a void between the vertebral end plates, which were filled with 2 x 4 ml PMMA cement. The guiding sleeves were removed and the wound was closed as usual (fig. 2).

Intraoperative Radiotherapy:
To realise the intraoperative radiotherapy a miniature X-ray generator (INTRABEAM®, Carl Zeiss) was used. The INTRABEAM® system consists of a user terminal (the graphical interface between user and control console), a control console, the 50kV X-ray source (XRS 4) and a quality assurance (QA) equipment. The XRS 4 is connected with a carrier system of transmission. This system itself consists of a stable balanced base and a stand with six degrees of freedom providing various treatment positions. The soft X-ray source consists of an electron gun, which emits electrons and an accelerator unit to accelerate the electrons as well as a drift tube. The electron beam travels down the evacuated 10 cm long drift tube guided by two pairs of bending magnet, hits a thin gold target and bremsstrahlung is emitted from the needle tip in a spherically symmetric pattern with precise control of the depth of penetration. To use this system for the intraoperative treatment during kyphoplasty a new applicator was designed. This sterile applicator consists of a plastic head, which is needed to adapt it to the X-ray source and a stainless steel tube. To minimize the absorption the tip of the applicator is made of plastic (fig. 3).

The steel tube of the applicator protects the sensitive probe from bending. To prepare the patient for the IORT specially designed metallic sleeves (5 mm diameter, 6 cm length) were inserted in one of the working channel to guide the drift tube (4, 1 mm diameter) of the miniature X-ray generator. Subsequent to the verification of the correct sleeves position using biplanar X-rays (fig. 4) the applicator including the drift tube of the source was guided through the metallic sleeves in the vertebral body (fig. 5 a + b).

A single radiation dose of 8 Gy was delivered during about 2 minutes to the middle of the metastasis. Due to the sharp dose fall-off there is less risk of damage to critical structures outside the target area (such as spinal cord) and the treatment can be performed in unmodi-

الخلفي من جسم الفقرة.
تم استعمال جهاز أشعة ثنائي المحاور لإدخال الأدوات ومن أجل التحكم بالعملية. ومن الأدوات الأخرى يتم إيجاد قناتين تعملان بشكل جيد. أحد هذه الأقنية تستعمل لإتمام المعالجة الشعاعية أثناء العمل الجراحي IORT، والتي وضعت في هذا النص على أنها المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة. وبعد المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة يتم استعمال القناتين لغرس بالون الكايفوبلاستي KyphX® إلى جسم الفقرة ويتم نفخ بالون KyphX Xpander® وذلك باستعمال التحكم المرئي والضغط والحجم لخلق جوف (شكل١).

يتم ايقاف نفخ البالون عندما يرتفع ضغط البالون فوق ٤٠٠ psi حتى يتم اتصال البالون مع الجدار القشري للفقرة أو إذا وصل نفخ البالون إلى أقصى حجم يمكن الوصول له. عنئذ يتم تنفيس البالون والذي يترك a void بين نهاية العفرة والصفيحتين والتي تملأ بـ ٢ × ٤ مل من مادة اسمنت PMMA. عنئذ يتم إزالة الأكمام الموجهة ويتم إغلاق الجرح كالعادة (شكل ٢).

المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة
تتم استعمال مولد أشعة (INTRABEAM®) لإعطاء المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة. ويتألف هذا الجهاز من قسم انتهائي للاستعمال (السطح graphical مابين المستعمل وجهاز التحكم)، جهاز التحكم control console، مولد الأشعة ٥٠kV X-ray وجهاز التحكم بالنوعية (QA).
يتصل مولد الأشعة XRS ٤ مع جهاز ناقل الذي يتألف من قاعدة متوازنة مستقرة مع منصة له ٦ درجات من الحرية لإعطاء أوضاع معالجة مختلفة. يتألف مولد الأشعة الناعمة من مدفع الكترونات، والذي يصدر الالكترونات وكذلك مسرع لزيادة سرعة الالكترونات إلى الأسفل إلى أنبوب التفريغ (طوله ١٠ سم) موجهاً بـ زوج من المغناطيس المنحني حتى يصيب الهدف ذهبي وينطلق bremsstrahlung من ذروة الابرة على شكل نموذج كروي متناظر مع تحكم دقيق بالعمق والاختراق. ولاستعمال هذا النظام في المعالجة داخل العمل الجراحي خلال الكايفوبلاستي تم تصميم حاقن جديد. ويتألف هذا الحاقن المعقم من رأس بلاستيكي والذي نحتاج إليه لكي يتم التكيف مع مصدر الأشعة والانبوب الفولاذي. ولإنقاص الامتصاص تم تصنيع رأس الحاقن من البلاستيك (شكل ٣)

يحمي الانبوب الفولاذي للحاقن من انحناء المجس الحساس ولتحضير المريض لـ IORT تم تصميم اكمام معدنية خاصة (قطر ٥ملم ، طول ٦سم) والتي يتم غرسها في أحد

fied operation rooms without particular radiation protection measures. After IORT the INTRABEAM® system was removed and the kyphoplasty was accomplished as aforementioned. The whole procedure lasted less than 90 minutes.

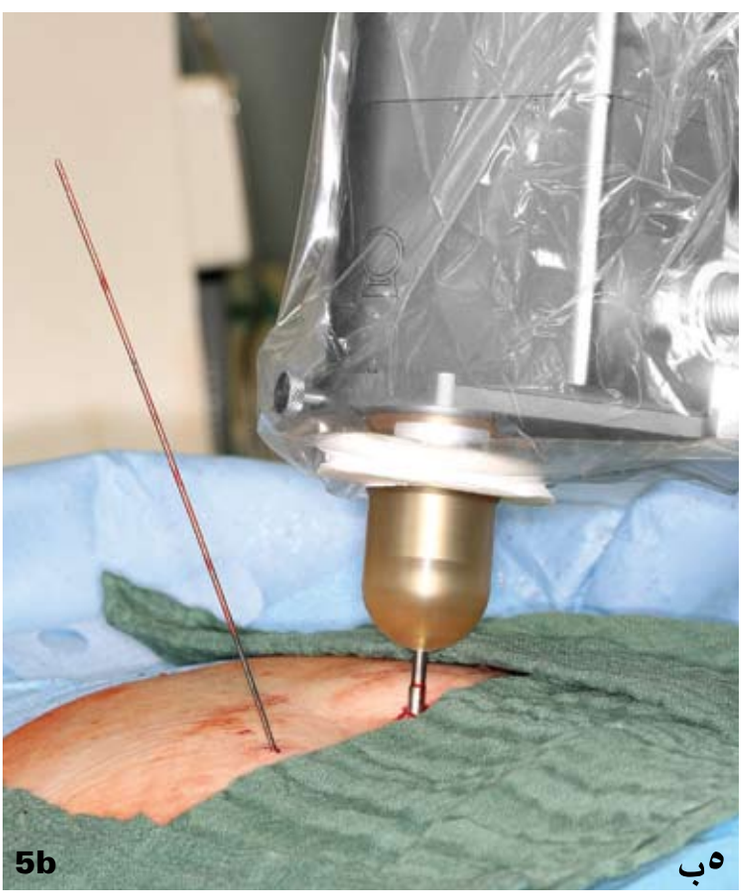
Patient population: Since August, 2009 four patients were treated with this new treatment approach. All patients were older than 18 years, with documented painful spinal metastases and an intact posterior vertebral wall. The primary histological diagnoses included breast cancer (two cases), rectum cancer (one case) and hepatocellular carcinoma (one case). Preoperative CT scanning or MR imaging was performed to assess the location and extent of the osteolytic lesion. Thoracic vertebrae were treated in three patients and lumbar vertebrae in one. All patients were free of pain on the first postoperative day and there was no visible radiation induced skin reaction.

Conclusion

Due to a worldwide increase of cancer incidence and to a longer life expectancy of patients with cancer, a rise in incidence of bone metastases is observed.

Kyphoplasty is a widespread treatment option for patients with painful and instable metastases to the vertebral column [21, 22, 23, 24, 25]. An immediate stability and analgesia of the affected vertebral body is achieved by this surgical treatment. Now it is possible to combine the

5a ٥أ


5b ٥ب

الأقنية الفعالة وذلك لتوجيه أنبوب drift (قطر ٤,١ ملم) لـ مولد الأشعة X وكنتيجة لتصحيح موقع الأكمام باستخدام الأشعة ثنائية المستوى (شكل ٤) فإن الحاقن يتضمن أنبوب drift من المصدر موجه خلال الأكمام المعدنية في جسم الفقرة (شكل ٥ أ – ب).

تعطى جرعة شعاعية واحدة من ٨ Gy خلال دقيقتين إلى مركز الانتقالات. وبسبب الإيقاف السريع للجرعة فإن خطورة حدوث أذية للتراكيب خارج المنطقة المصابة مثل الحبل الشوكي قليلة وكذلك يمكن إجراء الجراحة في غرفة الجراحة ذاتها بدون أي وسائل حماية خاصة من الأشعة. بعد اتمام المعالجة الشعاعية IORT يتم إزالة أنبوب الأشعة ويتم استكمال عملية الكايفوبلاستي بعد ذلك. كامل العملية تستغرق ٩٠ دقيقة فقط.

المرضى

منذ شهر آب ٢٠٠٩ تمت معالجة أربع مرضى بهذه الطريقة وجميع المرضى كانوا أكبر من ١٨ سنة، مصابين بانتقالات مؤلمة للفقرات مع سلامة السطح الخارجي الخلفي للفقرة. كان التشخيص المبدئي النسيجي يتضمن سرطان ثدي (حالتين)، سرطان مستقيم (حالة واحدة) وسرطان كارسينوما الخلية الكبدية (حالة واحدة). تم إجراء CT أو مرنان لتحديد موضع وامتداد الأذيات الحالة للعظم.

تمت معالجة الفقرات الصدرية في ثلاث مرضى والفقرات القطنية في حالة واحدة. تم التخلص من الألم في جميع الحالات في اليوم الأول بعد الجراحة ولم يشاهد أي آثار جلدية بسبب الإشعاع.

kyphoplasty with the delivery of a high dose of intraoperative radiotherapy (IORT) providing immediate stability, pain relief and sterilization of the metastases. Analgetic effects of percutaneous radiotherapy are already well known [26, 27].

Nevertheless external beam radiation even when combined with bisphophonates does provide improved structural stability only after a prolonged period of time. A recent study describes the use of intraspinal brachytherapy with SM-EDTMP during kyphoplasty with improved pain scores [28]. By the use of our X-ray based approach the risks of handling of open radionuclides are avoided.

As survival times of patients with many types of advanced cancer increase, the demand for this novel approach will potentially increase in the future.

References

[1] Stoll BA, Parbhoo S. Bone Metastasis: Monitoring and Treatment. New York Press; 1983
[2] Hage WD, Aboulafia AJ; Aboulafia DM. Incidence, location and diagnostic evaluation of metastasic bone disease. Orthop Clin North Am 2000; 31(4): 515-528
[3] Wong DA, Fornasier L, MacNab I. Spinal metastasis: the obvious, the occult, and the imposters. Spine 1990; 15: 1-4
[4] Buckwalter JA, Brandser EA. Metastasic disease of the skeleton. Am Fam Physician 1997; 55: 1761-1768
[5] Black P. Spinal metastases: current status and guidelines for management. Neurosurgery 1979; 5: 726-746
[6] Godersky JC, Smoker WRK, Knutzon R. Use of MRI in the evaluation of metastasic spinal disease. Neurosurgery 1987; 21: 676-680
[7] Janjan NA. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. Cancer 1997 Oct 15; 80: 1628-1645
[8] Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. AnnNeurol 1978; 3: 40–51
[9] Smith JW, Vielvoye GJ, Goslings BM. Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 989–997
[10] Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H et al. The affect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 1999; 52: 101-09
[11] J. R. Yarnold. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow up. Bone pain trail working party. Radiother Oncol 1999; 52: 111-21
[12] Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastases: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 1-18
[13] Sze WM, Shelley M, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy- a systematic review of randomised trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003; 15: 345-52
[14] Arnalot PF, Fontanals AV, Galceran JC, et al. Randomized clinical trail with two palliative radiotherapy regimes in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008; 89: 150-5
[15] Frazier CH, Allen AR. Surgery of the spine and spinal cord. New York: Appleton 1918: 437–441
[16] Berard L. Les tumours du rachis. Second Internat Congress of Surgery 1908; 2: 735-784
[17] Tietze A. Chirurgische Eingriffe bei metastatischem Carcinom der Wirbelsäule. Beitr z klin Chir 1911; 73: 785-814
[18] Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. CA Cancer J Clin. Jul-Aug 2008; 58 (4): 245-259
[19] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompresive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trail. Lancet 2005; 366: 643-648
[20] Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. Neuro Oncol 2005; 7: 64-76
[21] Hoffmann RT, Jakobs TF, Wallnöfer A, et al. Percutaneous vertebroplasty (PV): indications, contraindications, and technique. Radiologe 2003; 43 (9): 709-717
[22] Jang JS, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. J Neurosurg Spine 2005; 2 (3): 243-248
[23] Wong J, Chow E, de Sa E, et al. Immediate pain relief and improved structural stability after percutaneous vertebroplasty for a severely destructive vertebral compression fracture. J Palliat Med 2009; 12 (1): 97-100
[24] Ofluoglu O. Minimally invasive management of spinal metastases. Orthop Clin North Am 2009; 40 (1): 155-168
[25] Sciubba DM, Nguyen T, Gokaslan ZL. Solitary vertebral metastasis. Orthop Clin North Am 2009; 40 (1): 145-154
[26] Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. Apr 10 2007; 25 (11): 1423-1436.
[27] Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Mar 1 2003; 55 (3): 594-605.
[28] Erico R. Cardoso, M.D., F.R.C.S.C., Hani Ashamalla, M.D., Lijun Weng, M.D., Bahaa Mokhtar, M.D., Shamsah Ali, P.A., Mark Macedon, M.D., and Adel Guirguis, M.D., M.S. Percutaneous tumor curettage and interstitial delivery of samarium-153 coupled with kyphoplasty for treatment of vertebral metastases. J Neurosurg Spine 2009; 10: 336-342

Prof. Dr. Frederik Wenz (MD)
Department of Radiation Oncology,
University Medical Centre Mannheim,
University of Heidelberg
frederik.wenz@umm.de

Dr. Tina Reis (MD)
Dr. Frank Schneider (MD)
Dr. René Schmidt* (MD)
Dr. Udo Obertacke* (MD)
Prof. Dr. Frederik Wenz (MD)
Department of Radiation Oncology,
*Department for Orthopaedics and Trauma Surgery, University Medical Centre Mannheim

الخلاصة

بسبب الازدياد الواسع عالمياً للسرطان وازدياد معدل البقاء المتوقع لدى مرضى السرطان، فلقد ازدادت حالات الانتقالات العظمية أيضاً.إن عملية الكايفوبلاستي خيار علاجي واسع الانتشار لمرضى الانتقالات السرطانية المؤلمة والغير مستقرة إلى العمود الفقري (٢١ . ٢٢ . ٢٣ . ٢٤ . ٢٥).

إن الثبات الفوري وإزالة الألم لجسم الفقرة المصابة من منجزات هذه العملية حالياً من الممكن إجراء الكايفوبلاستي مع إعطاء جرعة عالية من المعالجة الشعاعية IORT أثناء العمل الجراحي معاً. مؤدية إلى الثبات الفوري وإزالة الألم والتخلص من الانتقالات. إن التأثيرات المسكنة للمعالجة الشعاعية عبر الجلد معروفة بشكل جيد (٢٦. ٢٧) مع ذلك فإن إرسال الأشعة عبر الأنبوب الخارجي حتى لو كان مترافقاً مع bisphopho-nates يؤدي إلى استقرار وثبات التراكيب المحلة ولكن بعد فترة طويلة من الزمن.

دراسة حالية وصفت استعمال المعالجة الشعاعية الجهازية داخل الحبل الشوكي لجهاز SM-EDTMP خلال عملية الكايفوبلاستي أدت إلى تحسن درجات الألم (٢٨) وبإستخدام طريقة المعالجة الشعاعية التي وصفناها يمكن تجنب التعرض للاشعاعات النووية المفتوحة وكذلك ازداد معدل الحياة في جميع المرضى لجميع أنواع السرطانات وربما تزداد الحاجة لطريقة نظامية أكثر في المستقبل.

WHAT ABOUT YOUR BRANDING FOR YOUR INTERNATIONAL STANDING?

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

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

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

Linea N nova
LOG IN

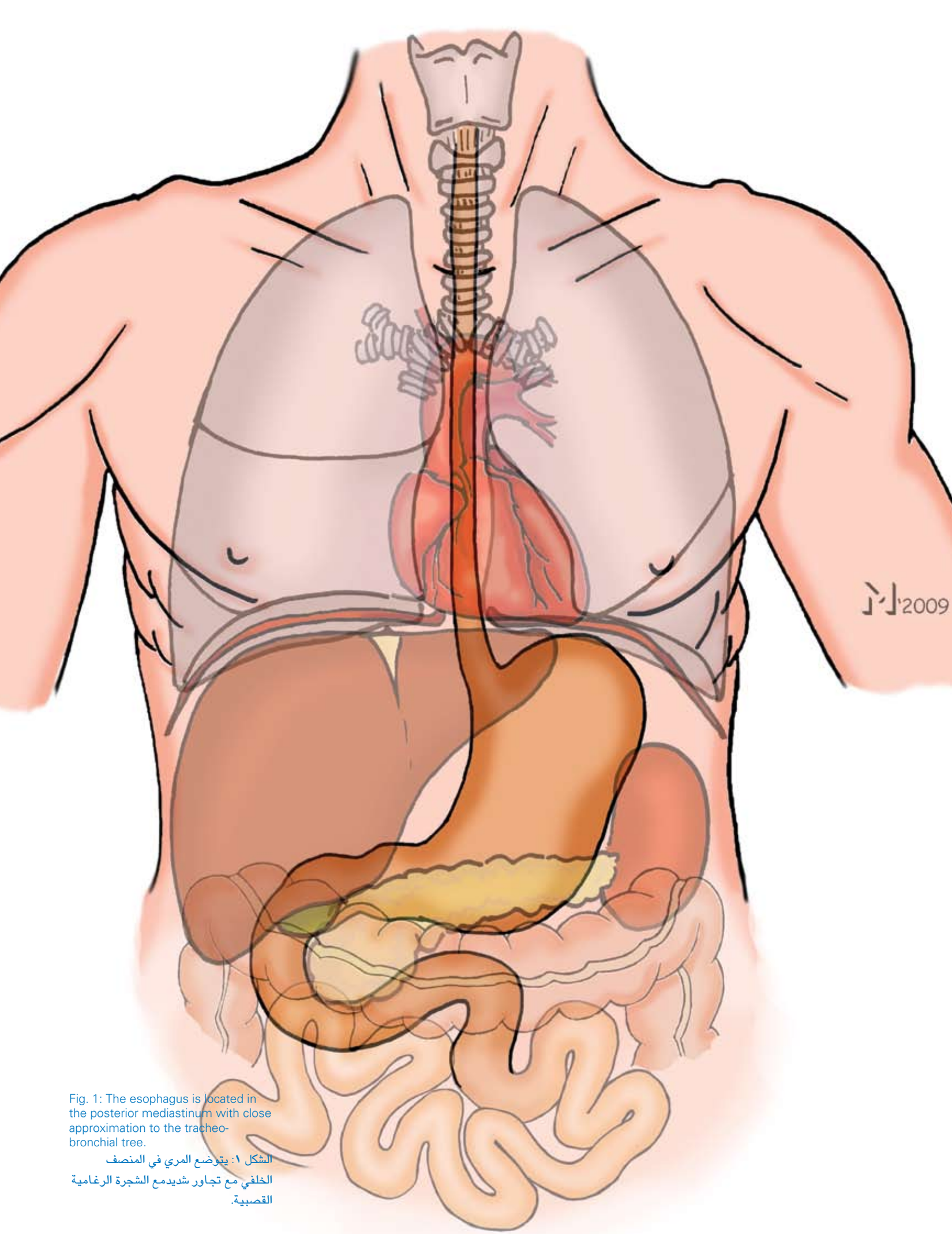


Fig. 1: The esophagus is located in the posterior mediastinum with close approximation to the tracheo-bronchial tree.

الشكل ١: يتوضع المري في المنصف الخلفي مع تجاور شديدمع الشجرة الرغامية القصبية.

Individualized Treatment for Esophageal Cancer

معالجة سرطان إلمري بشكل افرادي

Introduction (Fig.1)
In the past esophageal cancer was characterized by an aggressive course with moderate long-term survival and limited treatment options. This has changed by improvements in the understanding of its pathogenesis and individualized therapeutic approaches. These improvements led to a change in the overall survival rate after diagnosis. However, late presentation and early spread of the disease are the major reasons for the still unsatisfactory prognosis.

Esophageal cancer is the seventh leading cause of cancer death worldwide. It is generally more common in men than in women and occurs predominantly during the sixth and seventh decades of life. Over the last decades there has been a shift within the awareness of esophageal cancer towards the adenocarcinoma subtype. This is because of the dramatic increase in incidence of this tumor type during the past 3 decades. Adenocarcinoma now has surpassed squamous cell cancer as the predominant cancer cell type. In Asia however esophageal cancers are predominately squamous cell carcinomas. There are marked differences in the epidemiology and the patient population characteristics between these two tumor types. These differences have practical impact on treatment strategies.

Squamous Cell Carcinoma
The etiology of squamous cell carcinoma of the esophagus is related to exposure of the esophageal mucosa to noxious or toxic stimuli, such as cigarette smoking and chronic alcohol exposure. Deficiencies of nutrition and vitamins are also thought to be related. Additionally human papillomavirus infection has been recognized as a contributing factor. Other risk factors include Achalasia and Plummer-Vinson Syndrome, Tylosis, Howel-Evans Syndrome and Radiation Therapy.

In most cases esophageal squamous cell cancer is diagnosed at a late stage because symptoms usually do not appear in early stages of the disease. The most common symptom of the growing cancer is dysphagia initially

مقدمة
كان يتميز سرطان المري سابقاً بكونه هجومي مع مدى متوسط للحياة مع خيارات علاجية متعددة. لقد تبدل هذا بسبب الفهم للآلية الإمراضية والمقاربات العلاجية الإفرادية. هذا التطور أدى إلى تبدل بمعدل الحياة الكلي بعد التشخيص . مع ذلك فإن الاكتشاف المتأخر أو الانتشار الباكر للمرض يعتبران الأسباب الرئيسية للإنذار الذي لا يزال غير مشجع.

يُعتبر سرطان المري عالمياً سابع سبب رئيسي للموت من السرطان: أنه أكثر شيوعاً في الرجال منه لدى النساء ويحدث بشكل مسيطر خلال العقد السادس والسابع من الحياة . خلال العقود الماضية كان هناك تحول في الاهتمام بسرطان المري باتجاه الأنواع الخاصة من الادينوكارسينوما. هذا بسبب الازدياد الكبير في معدل حدوث هذا الورم خلال العقود الماضية الثلاث السابقة. حيث أصبح الادينوكارسينوما أكثر من السرطان شائك الخلايا أي هو النموذج الخلوي المسيطر. هناك اختلاف ملحوظ في الوبائيات وخصائص المرضى المصابين بين هذين النوعين من الخلايا. هذه الاختلافات لها تأثير عملي على الاستراتيجيات العلاجية.

سرطان شائك الخلايا
إن الآلية الإمراضية لسرطان شائك الخلايا يتعلق بتعرض الغشاء المخاطي للمري إلى محرض سمي أو ضار مثل تدخين الجائر وشرب الكحول المزمن. عوز التغذية والفيتامينات هي أيضاً يمكن أن تكون لها علاقة. بالإضافة إلى الخمج بفيروسات بابيولوما الذي تم التعرف عليه كعامل مساهم. عوامل الخطورة الأخرى تشمل الأكالازيا وتناذر بلومر فينسون وتناذر تايلوز، وتناذر هول ايفانس والمعالجة الشعاعية يتم تشخيص سرطان المري شائل الخلايا بشكل متأخر في أغلب الحالات نظراً لعدم حدوث الأعراض في المراحل المبكرة من سير المرض.
أن العرض الأكثر شيوعاً للسرطان المتطور هو عسرة البلع والذي يكون في البداية للأجسام الصلبة ثم يتطور للسوائل.
ويمكن أن يكون البلع مؤلماً أيضاً، نقص الوزن ،النزف الناجم عن

experienced for solids and progressed for liquids. Painful swallowing (odynophagia) may also be present. Weight loss, bleeding caused by fragile tumor surface, epigastric or retrosternal pain even occur. Hoarseness or a persisting cough caused by invasion of the recurrent laryngeal nerve, respiratory symptoms caused by aspiration of undigested food or by direct invasion of the tracheobronchial tree by the tumor, are mostly signs of an advanced disease.

Adenocarcinoma

In the last 3 decades adenocarcinoma of the esophagus has achieved major attention because this tumor entity has shown a dramatic increase in incidence which surpasses the increase of every other solid tumor. It is believed that chronic gastro-esophageal reflux is the predisposing factor for the development of esophageal adenocarcinoma. A subset of about 5-10% of chronic reflux patients will develop intestinal metaplasia (Barrett esophagus) in the distal esophagus, which is the major precursor lesion of this tumor entity. About 1-5% of all reflux patients ultimately develop an invasive cancer through the sequence reflux-metaplasia-neoplasia. Therefore, it is absolutely necessary to recommend upper endoscopy in patients complaining of chronic reflux symptoms such as heartburn or regurgitation in order to detect lesions in an early curable stage.

Diagnosis

The central element of the diagnostic work-up is the esophago-gastro-duodenoscopy (EGD). It provides knowledge of the location of the tumor combined with the ability to take biopsies in order to histologically classify the tumor. The precise location of the tumor growth with accompanying precursor lesions is very important to determine the further therapy strategy. Additionally, endoscopic ultrasound (EUS) helps to stage the tumor more precisely, meaning the depth of the esophageal wall infiltration and local lymph node involvement.

This is important because further therapy decision depends largely on the T-category. CT-scan is an obligatory part of the diagnostic chain. It helps clarifying the local tumor surroundings and excludes distant organ metastases. It should always be done with oral contrast as well as with intravenous contrast. Depending on the primary tumor location additionally examinations such as bronchoscopy and ENT might be necessary. Recently the introduction of FDG-PET-scan has been widely used mainly in the context of study protocols. It has the potential to identify metastatic disease and has been used to assess response early in the course of neoadjuvant (preoperative) treatment regimens.

The general condition of the patient plays a major role in planning the individual therapy protocol. Pulmonary and cardiac function as well as liver and kidney function together with an evaluation of the overall performance (Karnofsky index) determine the strategy of potential treatment.

هشاشة سطح الورم ، يمكن أن يحدث الأم الشر شوفي أو خلف الفص، بحة الصوت أو السعال المستمر والذي يكون سببه مهاجمة العصب البلعومي ، ويمكن أن تعود الأعراض التنفسية بسبب استنشاق الطعام الغير مهضوم أو المهاجمة المباشرة للشجرة الرغامية القصبية وهي علامات المرض المتقدم.

الادينوكارسينوما

لقد حاز الادينوكارسينوكا في المري خلال الثلاث عقود الماضية على اهتمام كبير لأن هذا الورم أظهر ازدياد كبير في معدل حدوثه أكثر من أي ورم صلب أخر.
يعتقد أن القلس المعدي المريئي هو العامل المؤهب لتطور ادينوكارسينوما المري.
هناك حوالي ٥–١٠٪ من مرضى القلس المزمن سوف يتطور لديهم الحؤول المعوي (مري باريت) في القسم البعيد للمري والذي يعتبر طليعة لهذا الورم حيث ١ – ٥٪ من مرضى القلس سوف يتطور لديهم سرطان غازي حسب التطور من عسر التصنع إلى التنشؤا بسبب القلس.
لذلك من الضروري جداً أن يتم إجراء تنظير هضمي علوي للمريض الذي يعاني من أعراض القلس المزمن مثل الحرقة أو القلس من أجل التحري عن الأذيات في المرحلة المبكرة والقابلة للشفاء.

التشخيص

إن العنصر الرئيسي في اجراءات التشخيص هو تنظير المري والمعدة والعفج (EGD) حيث تعطي معلومات حول توضع الورم مع المعدة على أخذ الخزعات من أجل التصنيف النسيجي للورم. إن تحديد موضع انتشار الورم بدقة مع طلائع الاذيات المرافقة هي هامة جداً في تحديد إستراتيجية المعالجة اللاحقة.
بالإضافة فإن إجراء الأمواج الصوتية عبر التنظير (EUS) تساعد على تحديد مراحل الورم أكثر دقة. ويعني ذلك عمق ارتشاح الورم في جدار المري وكذلك إصابة العقد اللمفاوية المحلية وهذا هام بسبب أن قرار إجراء معالجة لاحقة يعتمد بشكل كبير على تصنيف T.
يعتبر التصوير الطبقي المحوري إجراء إجباري في سلسلة الإجراءات التشخيصية أنه يساعد إيضاح مجاورات الورم المحلية ويستفيد الانتقالات الورمية ويجب أن يجري مع إعطاء المادة الظليلة فمويا بالإضافة إلى المادة الظليلة وريدياً. وبالاعتماد على موضع الورم فإنه يمكن إجراء فحوص أخرى مثل تنظير القصبات وفحص الأنف والأذن والحنجرة ضروريان.
وتم استعمال تصوير FDG-PET بشكل كبير مؤخراً وبشكل رئيسي في سياق الدراسة. ولديه إمكانية تحديد المرض الانتقالي وكذلك لتقييم الاستجابة المبكرة في سياق أنظمة المعالجة ما قبل الجراحة.

تلعب الحالة العامة دوراً كبيراً في وضع خطط المعالجة على المستوى الفردي وظيفة الرئة والقلب وكذلك الكبد والكلية مع تقيم النتاج العام (مؤشر كيرنوفسكي) تحدد إستراتيجية المعالجة الممكنة.

المعالجة على المستوى الإفرادي

يتم تحديد طريقة المعالجة حسب النوع الخلوي للسرطان (ادينوكارسينوما، سرطان شائل الخلايا) موضع الورم البدئي،

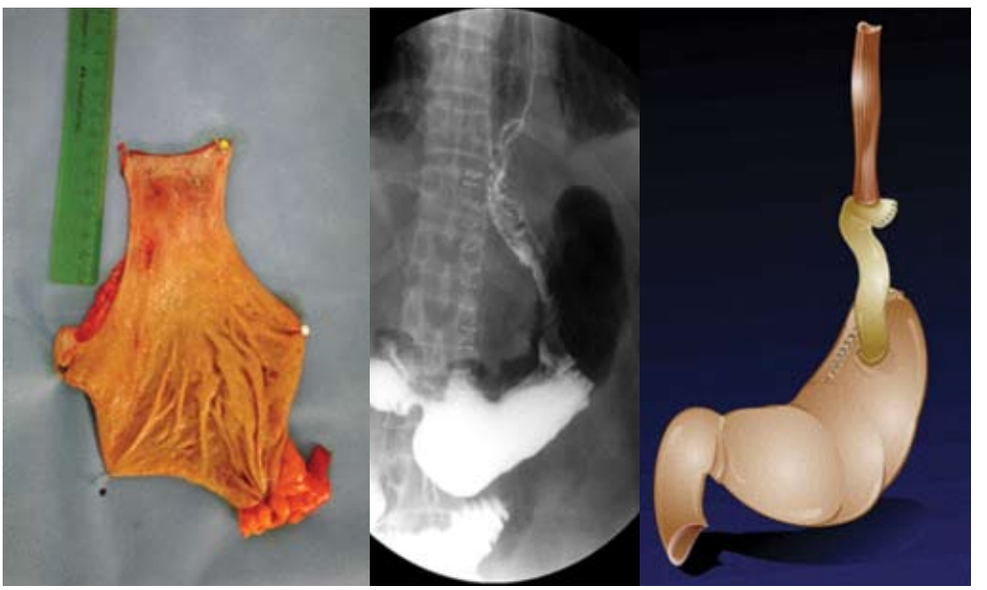


Fig. 2: Limited resection with jejunal interposition for early cancer (Merendino operation)

الشكل ٢: القطع المحدود مع وصلة صائمية للسرطان الباكر (عملية ميراندو)

Individualized Therapy

The treatment approach is determined by the cellular type of the carcinoma (adenocarcinoma or squamous cell cancer), the localization of the primary lesion, the stage of the disease, and the general condition (risk assessment) of the patient.

Radical complete resection is the primary goal of the treatment of esophageal cancer. With this a good long-term survival in a curative intention can be achieved.

Early Esophageal Cancer

As of now there are no clear guidelines for the treatment of early esophageal cancer. This is probably due to the fact that early tumor stages have been seen infrequently in the past. However, due to the overall increase in adenocarcinoma of the esophagus and an increased awareness of early lesions by endoscopists these early tumor stages are seen more frequently and concepts are necessary in order to cure these patients.

Currently early esophageal lesions are treated with a wide variety of therapeutic options ranging from extended resection and lymphadenectomy to photodynamic therapy, laser ablation, mucosal destruction by argon beamer or electrocautery and more and more by endoscopic (tumour) mucosal resection. The prevalence and pattern of lymphatic spread in early esophageal squamous cell cancer has been reported in large Japanese series. These studies show that in up to 10% of patients with mucosal cancer and up to 50% of patients with submucosal cancer lymph node metastases can be found. This was confirmed by a large german study where in 113 cases of early squamous cell cancer of the esophagus 8% of patients with mucosal involvement had already lymph node metastases and 37% of patients with submucosal cancer.

مرحلة الورم، الحالة العامة تقييم الخطورة للمريض، يعتبر الاستئصال الجذري للورم هو هدف المعالجة لسرطان المري. وهنا يمكن الحصول على نسبة حياة طويلة وحتى يمكن الحصول على الشفاء النهائي.

سرطان المري المبكر

إلى الآن لا يوجد توصيات واضحة لمعالجة سرطان المري المبكر. وربما يعود هذا إلى حقيقة أنه قلما ما يشاهد الورم في المراحل المبكرة في الماضي. مع ذلك وسبب الزيادة الإجمالية لحدةث الكارسينوما وزيادة الاهتمام بالآذيات الباكرة من خلال التنظير فإن تحديد مراحل الورم الباكرة أصبحت أكثر مشاهدة وهذا المفهوم ضروري لشفاء المرضى. يتم معالجة أذيات المري المبكرة بخيارات علاجية كثيرة تمتد من الاستئصال الواسع مع استئصال العقد اللمفاوية مع المعالجة الحركية الضوئية القطع بالليزر، تخريب الغشاء المخاطي لغاز الارغون أو المخثر وأكثر فأكثر قطع الورم من خلال التنظير أن نسبة انتشار ونموذج الانتشار اللمفاوي في المراحل المبكرة من السرطان شائك الخلايا قد تم في المراحل المبكرة من خلال دراسة يابانية كبيرة.

حيث أظهرت هذه الدراسة أنه يمكن مشاهدة الانتقالات الورمية للعقد البلغمية في ١٠٪ من إصابات الغشاء المخاطي و٥٠٪ من إصابة النسيج تحت الغشاء المخاطي . وتم تأكيد ذلك من خلال دراسة المانية شملت ١١٣ مريض لديهم سرطان شائك الخلايا مبكر في المري حيث كانت الانتقال اللمفاوية في ٨٪ من حالات الإصابة الغشاء المخاطي وفي ٣٧٪ من حالات إصابة تحت الغشاء المخاطي . في هذه الدراسة اليابانية فإن التقسيم لطبقتين الغشاء المخاطي والغشاء تحت المخاطي إلى تصنيف m1 m2, m3, sm1, sm2, sm3 يقدم تقسيم أفضل للمرضى مع تأثير أكبر على الطريقة العلاجية.

In the Japanese experience, a subdivision of the mucosal and submucosal layer into m1 m2, m3, sm1, sm2, sm3 categories provides further discrimination with potential impact on the therapeutic procedure. According to these publications, lymphatic spread occurs only after infiltration of the m3 layer with a marked increase in the prevalence of lymph node metastases from sm1 to sm3 categories. Therefore only patients with m1 or m2 appear to be good candidates for endoscopic treatment procedures.

In order to make a precise diagnosis pre-treatment accurate diagnostic tools are necessary. In Japanese series by using high resolution endosonography the accuracy in distinguishing m1/m2 from m3, sm1-sm3 lesions is high. This could not be shown for western series where in 50% of the cases a wrong infiltration depth was diagnosed by means of high resolution endoscopy or high resolution endoscopic ultrasound. The assessment of lymphatic spread is very important since this together with a complete resection (R0 resection) is an independent prognostic factor for long term survival. However, due to the fact that hardly any patients in the western world present with a m1 or m2 early squamous cell cancer and the described problems in proper staging, surgical resection with lymphadenectomy is still the recommended pillar of therapy for these early lesions.

In contrast to squamous cell cancer, specific predisposing factors such as chronic reflux and the precancerous lesion

Studies in Favour of Neoadjuvant Therapy						
Author	**Surgery alone (n)**	**CRT+ Surgery (n)**	**Pathology**	**Radiation dose (Gy)**	**Chemo-therapy**	**Surgical Approach**
Apinop	34	35	SCC	40	CDDP/5-FU	T/A
Bosset	139	143	SCC	37	CDDP	T/A
Le Prise	42	39	SCC	20	CDDP/5-FU	unknown
Nygaard	41	41	SCC	35	CDDP/Bleo	T/A
Lee	51	50	SCC	45,6	CDDP/5-FU	T/A
Urba	50	50	SCC/ Adeno	45	CDDP/5-FU/ VBL	Th
Burmeis-ter	128	128	Adeno	35	CDDP/5-FU	T/A
Tepper	26	30	Adeno	50,4	CDDP/5-FU	T/A
Walsh	55	58	Adeno	40	CDDP/5-FU	Th

SCC: squamous cell carcinoma; Adeno: adenocarcinoma; CDDP: cisplatin; 5-FU: 5-fluorouracil; T/A: transthoracic and abdominal approach; Th: transhiatal approach; n: Number of patients

Table 1: Studies in favour of neoadjuvant therapy

الجدول ١: تحديد دراسات المعالجة المرافقة

Barrett's esophagus have been identified for esophageal adenocarcinoma. It is important to distinguish adenocarcinoma of the distal esophagus (AEG type I) from cancer of the cardia or subcardial carcinomas (AEG II and III), because the latter 2 types differ in origin, pathogenesis, and lymphatic vessel invasion.

This classification has been established over the years in the Department of Surgery, Klinikum rechts der Isar by Prof. Siewert and colleagues. Many centres have established endoscopic surveillance programs for patients who have known Barrett's esophagus.

These programs have resulted in a marked increase of the diagnosis of esophageal adenocarcinoma at an early, curable stage.

وعلى حسب هذه الدراسة، يحدث الانتشار اللمفاوي فقط بعد الارتشاح بالطبقة m3 مع ازدياد ملحوظ في نسبة الانتقالات العقدية من تصنيف sm1 إلى sm3.
لذلك فقط يعتبر مرضى m1 أو m2 هم مرشحون جيدون لوسائل المعالجة بالتنظير مع ضرورة استخدام وسائل تشخيصية دقيقة.
في الدراسة اليابانية فإن استعمال الأمواج الصوتية عبر التنظير عالية الدقة أدت إلى تمييز دقيق بين m1/m2 من m3، sm1-sm3 كذلك الإصابات.
لم يظهر ذلك بالدراسة الغربية حيث أنه في ٥٠٪ تم الخطأ في تشخيص عمق الارتشاح باستعمال التنظير العالي الدقة أو استعمال الأمواج الصوتية فائقة الدقة عبر التنظير.
أن تقييم الانتشار اللمفاوي هام جداً حيث يعتبر مع القطع التام (قطع R0) عاملين مستقلين للخطورة بالنسبة لمعدل الحياة.
مع ذلك فإنه في الحقيقة من الصعب لأي مريض في العالم الغربي أن يشخص في المراحل المبكرة m1/m2 لسرطان شائك الخلايا وأن يتم وصف المرض على حسب المرحلة المناسبة، أن القطع الجراحي مع استئصال العقد اللمفاوية لم يزل مستطباً كمعالجة مفضلة لهذه المراحل المبكرة من الإصابات.
بالمقارنة مع سرطان شائك الخلايا، فإنه قد تم تحديد عوامل مؤهبة لحدوث السرطان الغدي في المري مثل القلس المزمن والآذية ما قبل السرطانية لمري باريت.
و من الهام التمييز ما بين السرطان الغدي في منطقة المري البعيدة نمط AEG type I من سرطان الفؤاد أو السرطان تحت الفؤاد (AEG II and III)، لأن النمطين التاليين هما من مصدر مختلف وكذلك يختلف من حيث التشريح المرضي وغزو الأوعية اللمفاوية.
لقد تم تأسيس هذا التصنيف منذ سنوات في قسم الجراحة ومستشفى ريخت دير ايسار من قبل الأستاذ ستيوارت وزملائه. ولقد أسست العديد من المراكز الطبية برامج المسح باستعمال التنظير للمرض المعروف لديهم مري باريت . وأدت هذه البرامج إلى زيادة ملحوظ في تشخيص سرطان المري الغدي في المراحل المبكرة والقابلة للعلاج.
بالرغم من كون قطع المريالجذري واستئصال العقد اللمفاوية الواسع ما يزالان المعالجة المفضلة لسرطان المري الغدي الباكر في أي مركز طبي، فإن الوسائل الجراحية الأقل خطورة والمحافظة على الأعضاء وكذلك وسائل المعالجة عبر التنظير أصبحت أكثر شيوعاً .

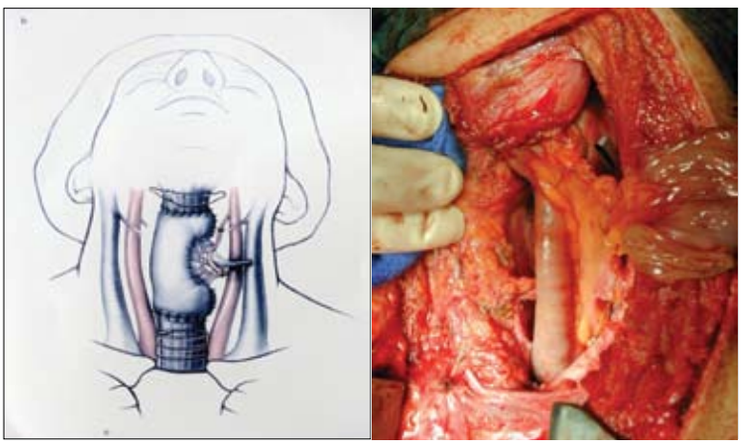


Fig. 3: Cervical limited resection with jejunal interposition with micro vessel anastomosis.

الشكل ٣: القطع المحدود للمري الرقبي معوصلة صائمية

Although radical esophagectomy and extended lymphadenectomy still are considered the treatment of choice for early esophageal adenocarcinoma at any centres, less invasive and organ-preserving surgical and endoscopic approaches are increasingly popular. Endoscopic mucosal resection is not only an excellent diagnostic tool for these patients, it is furthermore the definitive therapeutic tool for circumscript lesions limited to the mucosa (m1, m2). Unfortunately, multicentric growth and multiple foci with high-grade intraepithelial neoplasia in the area of intestinal metaplasia are common in these patients.

Therefore, removal of the entire segment of Barrett's esophagus must be considered mandatory to avoid recurrent disease. Incomplete ablation or incomplete removal results in a high rate of local recurrences. Another important consideration affecting options for limited treatment is the spread of lymph node metastases. In patients who have early adenocarcinoma, more than 85% of all positive nodes are located in the close proximity to the primary tumor. This is the rationale for a limited surgical resection which has been pioneered. It includes resection of the distal esophagus with all Barrett's tissue, the esophagogastric junction, and proximal stomach.

All local lymph nodes are removed as well. The reconstruction is performed by interposition of a pedicled isoperistaltic jejunal segment of about 10 to 15 cm in length providing radical resection as well as an antireflux reconstruction (Fig.2).

Advanced Esophageal Carcinoma

In most of the cases the tumor has already invaded the entire wall of the esophagus at the time of clinical presentation, meaning T3 stage. In this case a multimodal approach has shown to be effective in regards of overall survival. Different concepts have been proposed, such as neoadjuvant radiochemotherapy or chemotherapy followed by radical resection as well as adjuvant radiochemotherapy or chemotherapy. Published meta-analysis demonstrate a slight advantage in favour of a neoadjuvant concept (Table 1). The goal of either radiochemotherapy or chemotherapy prior to resection is to decrease local tumor size with an increase in complete resection, decrease the rate of local recurrence, and increase overall survival. Depending on the tumor type there are several chemotherapeutic agents for the neoadjuvant treatment, mostly used

لا يعتبر استئصال الغشاء المخاطي عبر التنظير وسيلة تشخيصية فقط بل أكثر من ذلك وسيلة علاجية مؤكدة للآذيات المحددة بالغشاء المخاطي (m1, m2) ولسوء الحظ في النمو متعدد المراكز ومتعدد البؤر وكذلك النتشوّات عالية الدرجة داخل البطانة في مناطق عسر التصنع الأمعاء شائعة لدى هؤلاء المرضى. لذلك فإن استئصال كامل الجزء المصاب يجري باريت يعتبر إجباري لتجنب حدوث نكس المرض.

يؤدي البتر الجزئي أو الاستئصال الجزئي إلى حدوث معدل عالي لحدوث نكس الإصابة ويؤثر اعتبار هام آخر على اختبار المعالجة المحدودة وهو انتشار الانتقالات عبر العقد اللمفاوية.

يتوضع ٨٥٪ من العقد اللمفاوية المصابة في مرضى سرطان المري الغدي في المنطقة القريبة جداً من الورم البدئي.

وهذا السبب المنطقي لإجراء القطع الجراحي المحدود. والذي يتضمن قطع النهاية البعيدة من المري متضمنة جميع نسيج باريت، الوصل المرئي المعدي والقسم القريب من المعدة، وكذلك استئصال جميع العقد اللمفاوية الموضعية. يتم إعادة تصنيع المري باستعمال القسم الداخلي للصائم بطول حوالي ١٠–١٥ سم مما يسمح باستئصال جذري مع إعادة التصنيع المضاد للقلس (شكل٢).

سرطان المري المتقدم

يكون سرطان المري في أكثر الحالات عند الظهور السريري قد هاجم كامل جدار المري، أي المراحل T3 stage في هذه الحالات أظهرت الطرق المتعددة الأشكال أنها فعالة على مستوى معدل الحياة الكلي.

تم اقتراح عدة اعتبارات مثل المعالجة الكيميائية الشعاعية المرافقة أو المعالجة الكيميائية وما يتبعها من استئصال جذري بالإضافة إلى المعالجة الكيميائية الشعاعية أو الكيميائية.

أظهرت الدراسات التحليلية المتعددة فوائد قليلة أكثر عند الآخذ بعين الاعتبار المعالجة المرافقة الجديدة (جدول١).

إن الهدف من المعالجة الكيميائية الشعاعية أو الكيمائية قبل إجراء القطع هو لإنقاص حجم الورم الموضع مع ازدياد أمكانية القطع الكامل، إنقاص معدل النكس الموضع وزيادة معدل الحياة الكلي وعلى حسب نمط الورم فأنه هناك عدد مختلف من مواد المعالجة الكيميائية المتعددة للمعالجة المرافقة الجديدة. أكثرها استعمال فلورويواسيل مع سيزيلاتين، أوكسالبلاتين أو كاروبلاتين.

بعد فترة نقاهة لمدة ٢–٤أسابيع من إجراء القطع، يمكن إجراء المعالجة الشعاعية بالإضافة إلى أنظمة المعالجة الكيميائية.

طريقة المعالجة الجراحية

يتم إجراء تقيم مكثف للحالة الوظيفية قبل التخطيط للعمل الجراحي وهذا ضروري لتقيم الخطورة الممكنة لكل مريض على حدة.إذا كانت درجة الخطورة عالية يتم استثناء المريض من إجراء الجراحة ويتم إجراء المعالجة البديلة المعتمدة على المعالجة الكيميائية والشعاعية. إن إجراء الجراحة لسرطان المري هي عملية معقدة ويجب أن تتم فقط في المراكز ذات حجم العمل العالي.

لقد انخفض معدل الوفيات بشكل ملحوظ وذلك بسبب التطور على مستوى تقيم حالة المريض والتقدم على الوسائل الجراحية وكذلك وجود عناية أفضل على المستوى ما قبل وما بعد الجراحة والمتضمنة طرق متعددة الاختصاصات الطبية (تخدير، اطباء الأورام، الأشعة، التمريض) وكذلك إجراء الجراحة في المشافي والمراكز الطبية الذي يعمل لديهم جراحون متمرسون.

يتم في حالات نادرة من سرطان المري الرقبي الموضع قطع موضع في المري الرقبي مع استئصال العقد البلغمية، ويتم إعادة التصنع باستعمال وصلة صائمية مع إجراء مفاعرات مجهرية للأوعية (شكل ٣).

يقع سرطان المري فوق مستوى تفرع الشجرة الرغامية القصبية بتماس مع أجزاء مجاورة مثل الرغامى والقصبات لذلك يتم معالجة أغلب هذه الحالات بشكل بدئي باستعمال المعالجة الكيميائية الشعاعية المرافقة ثم استئصال كامل المري واستئصال العقد اللمفاوية الجذري يتبع ذلك إعادة تصنيع المري باستعمال أنبوب المعدة أو وصلة كولونية يتم إجراء المفاغرة في العنق من خلال شق جراحي في الجهة اليسرى من الرقبة (شكل٤) وفي حال وجود أمراض مرافقة خطرة فإن يتم إجراء العملية على مرحلتين. تتم المرحلة الأولى بإجراء الاستئصال عبر الصدر مع المفاغرة الرقبية.

.

بعد فترة النقاهة يتم إجراء التصنع خلف القص لإجراء المفاغرة الرقبية (استعمال أنبوب المعدة أو الوصلة الكولونية) تم تطبيق هذه العملية لأول مرة وتطورت في قسم الجراحة في مستشفى ريخت دارايسار وأدت إلى انخفاض هام في معدل الوفيات بعد تطبيقها من ١٠٪ إلى أقل من٥٪.

في حال سرطان المري الغدي المتقدم موضعيا فإن المعالجة الجراحية هي المفضلة حيث يتم القطع عبر البطن والصدر مع استئصال العقد اللمفاوية وجذب المعدة إلى الأعلى لإجراء المفاغرة داخل الصدر. ويسمح هذه الطريقة استئصال جذري ملائم مع المحافظة على وظيفة بالحفاظ على أطول جزء ممكن من المري. يمكن إجراء هذه العملية عبر تنظير البطن أو تنظير المنصف الصدري.

نظراً لإمكانية التزويد بطبيف واسع من الوسائل التشخيصية والعلاجية فإنه يمكن معالجة سرطان المري بتطبيق الوسيلة المناسبة لكل مريض وورم على حدة مع نتائج ايجابية باستعمال مجموعة من الطرق بشكل متداخل (جراحة ،أخصائي المعدة والأمعاء أخصائي الأورام، التشريح المرضي،

are 5-FU (fluorouracil) in combination with cisplatin, oxaliplatin or carboplatin. After a recovery period of about 2 to 4 weeks resection is performed. These chemotherapy regimens can also be combined with radiation.

Surgical Approach

Before planning the surgery an extensive evaluation of the functional condition is necessary in order to assess the potential risk for each individual patient. If the risk-score is too high, patients are excluded from the operation and alternative treatment options based on chemo and radiation are offered. Surgery for esophageal cancer is complex and should only be done in high case load centers. Based on advances of the patient-evaluation, surgical techniques as well as a better pre- and postoperative supportive care, including modern interdisciplinary approach (anaesthesiology, oncology, radiology, nursing) mortality rates have been reduced dramatically in hospitals or medical centres whose surgeons are highly experienced in the different procedures.

In the rare case of a limited squamous cell cancer of the cervical esophagus a solely limited cervical resection with local lymphadenectomy can be offered. The reconstruction is performed by a jejunal interposition with micro vessel anastomosis (Fig. 3).

Carcinomas of the esophagus above the tracheobronchial tree have a high chance of close contact to adjacent structures such as the trachea or the bronchus. Therefore, almost all these cases are treated initially by neoadjuvant radiochemotherapy. Resection includes removal of the entire esophagus and radical lymphadenectomy followed by a gastric tube reconstruction or a colon interposition. The anastomosis is performed at the neck through a left cervical incision (Fig. 4).

In the case of risky co morbidities a two-stage procedure can be performed. The first step includes transthoracic resection and a cervical fistula. After recovery the reconstruction is done retrosternally with a cervical anastomosis (gastric tube or colon interposition). This procedure has been pioneered and advanced in the surgical department of the Klinikum rechts der Isar and has led to a significant drop in the mortality rate after introduction from app 10% to less than 5%.

In the case of a locally advanced esophageal adenocarcinoma the operative therapy of choice is an abdomino-thoracic resection with lymphadenectomy with gastric pull-up and intrathoracic anastomosis. This provides adequate radicality by excellent functional preservation of as much as possible esophageal length. This can be done laparoscopically and thoracoscopically as well.

By providing the above mentioned broad spectrum of diagnostic and therapeutic options esophageal cancer can be treated by individual tumour and patient adapted approaches with good results. An interdisciplinary approach (Surgery,

Gastroenterology, Oncology, Pathology, Radiooncology, Radiology, Nuclear Medicine etc.) with excellent surgical experience in this field is required to fulfil the demands for an individualized therapy of esophageal carcinoma.

الشعاعي ،الشعاعي الورمي، الطب النووي...) بالإضافة الى الخبرات الجراحية الممتازة في هذا المجال مطلوبة لتلبية الحاجات للمعالجات الإفرادية لسرطان المري.

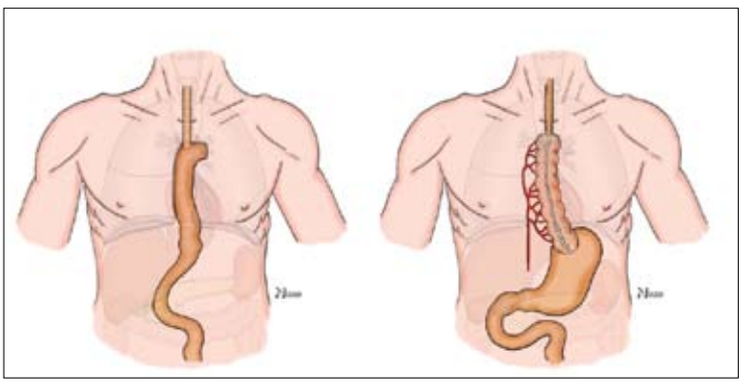


Fig. 4: Reconstruction either with a gastric pull-up or with colon interposition for abdomino thoracal resection

الشكل ٤: إعادة تصنيع المري إما بجذب المعدة الى الأعلى أو بوصلة كولونية لقطع المري عبر الصدر اوالبطن

Literature

Araújo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimtchuk MJ, Pinto LH, Canary PC. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. Cancer. 1991 May 1;67(9):2258-61.

Apinop C, Puttisak P, Preecha N (1994) A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. Hepatogastroenterology 41:391–393

Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. (1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous- cell cancer of the esophagus. N Engl J Med 337:161–167

Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. (2005) Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for respectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III. trial. Lancet Oncol 6:659–668

Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. (2004) Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 53(7):925–930

Hisahiro Matsubara. Neoadjuvant chemoradiation therapy for the treatment of esophageal carcinoma. Int J Clin Oncol (2008) 13:474–478

Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. Surg Clin North Am 2000;80:1799–809.
Kitagawa Y, Saha S, Kubo A, Kitajima M. Sentinel node for gastrointestinal malignancies. Surg Oncol Clin N Am. 2007 Jan;16(1):71-80. Review.

Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. (1994) A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer 73:1779–1784

Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. (2004) A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for respectable esophageal squamous cell carcinoma. Ann Oncol 15:947–954

May A, Günter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. Gut. 2004 May;53(5):634-40.

Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. (1992) Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg 16:1104–1109; discussion 1110

Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Nov;108(5):813-21; discussion 821-2.

Rebecca WO, Richard MA. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1): CD002092.

Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. Am J Clin Oncol. 1998 Oct;21(5):462-5.

Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, Tormey DC, Schutt AJ, Hinson J, Sischy B. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Sep 1;42(2):269-76.

Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. N Engl J Med. 2002 Mar 14;346(11):836-42.
Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for Barrett's oesophagus really worthwhile? Gut. 2005 Mar;54 Suppl 1:i27-32.

Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. Ann Surg. 2005 Oct;242(4):566-73; discussion 573-5.

Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Malignant degeneration of Barrett's esophagus: clinical point of view. Recent Res Can Res 2000; 155: 42-53.
Fléjou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. Gut. 2005 Mar;54 Suppl 1:i6-12.

Takubo K, Aida J, Sawabe M, Kurosumi M, Arima M, Fujishiro M, Arai T. Early squamous cell carcinoma of the oesophagus: the Japanese viewpoint. Histopathology. 2007 Dec;51(6):733-42.

Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. (2001) Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol 19:305–313
Urschel JD, Vasan H (2003) A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 185:538–543 15

Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 335:462–467

Dr. C. Rimkus (MD)
Dr. J. Theisen (MD)
Prof. Dr. H. Friess (MD)
Department of Surgery
Klinikum rechts der Isar
Technical University Munich
rimkus@chir.med.tu-muenchen.de

الدكتور ك. ريمكوس
الدكتور ج. تايسين
الأستاذ الدكتور هيلمت فريز

Brain Stimulation Techniques to Treat Depression

تقنيَّات التحريض الدماغي في علاج الإكتئاب

Abstract

Major depression is the most common of all psychiatric disorders. It is known today that depression has a brain neurobiological background. It can severely impair the quality of life and may leads to death by suicide. The lifetime risk of suicide among patients with affective disorders ranges from 6% to 15%. A considerable number of depressive patients do not respond to or tolerate classical therapies like medication or psychotherapy resulting in an increasing interest in non-pharmacological strategies.
In this context brain stimulation techniques are of special interest since these are capable of specifically targeting known dysfunctional brain networks. This novel therapeutic field moves depression treatment in the field of modern neuroscience and already holds considerable promise.

Introduction

By 2020 depression will be the second most cause of disability worldwide [1]. Beside this exceptionally high prevalence, high mortality rates and high individual suffering are major reasons to develop accepted and efficacious therapies. With the existing classical therapies (antidepressants, psychotherapy) up to 30% of depressive patients do not respond sufficiently [2, 3]. It is for that reason why nowadays novel therapeutical approaches are investigated. These antidepressant stimulation techniques comprise convulsive therapies (electroconvulsive and magnetic seizure therapy), non-invasive interventions (transcranial magnetic and direct current stimulation) as well as neurosurgical approaches (vagus nerve stimulation and deep brain stimulation).

Electroconvulsive Therapy (ECT)

Electroconvulsive therapy (ECT) is the oldest, most established and – to date - most effective intervention to treat depression. An experienced medical team comprising a psychiatrist, an anesthesiologist and two nurse staff is necessary to induce a controlled therapeutical seizure. The procedure is safe for the patients since he is completely narcotized and under muscle relaxation. The

ملخص

يعتبر الإكتئاب الأساسي الأكثر شيوعاً بين الإضطرابات النفسيّة، ومن المعروف اليوم أن الإكتئاب له خلفية بيولوجية عصبية دماغية. يمكن أن يعيق الإكتئاب نوعية الحياة بشكل شديد، و قد يؤدي إلى الوفاة بسبب الانتحار. يتراوح خطر الإنتحار «مدى الحياة» للمرضى الذين يعانون من الاضطرابات العاطفية بين ٦ ٪ إلى ١٥ ٪. هناك عدد كبير من مرضى الإكتئاب لا يستجيبون أو يتحمّلون العلاجات التقليدية مثل الأدوية أو العلاج النفسي، مما أدى إلى اهتمام متزايد في الإستراتيجيات غير الدوائية. في هذا السياق تحظى تقنيات تحفيز (تحريض) الدماغ باهتمام خاص، نظراً لأن هذه التقنيات قادرة على استهداف شبكات الدماغ المختلّة المعروفة على وجه التحديد. هذا الحقل العلاجي المبتكر يُدخل علاج الإكتئاب في مجال علم الأعصاب الحديث الذي يبشّر بمستقبل واعد.

مقدمة

بحلول عام ٢٠٢٠ سيكون الإكتئاب ثاني أكثر سبب للعجز في جميع أنحاء العالم [١]. هذا إلى جانب نسبة الإنتشار العاليّة بصورة استثنائية، فإن ارتفاع معدلات الوفيات والمعاناة الفردية العالية هي الأسباب الرئيسية في السعي لتطوير علاجات فعالة ومقبولة. فمع العلاجات الحاليّة الكلاسيكية (مضادات الإكتئاب والعلاج النفسي) فإن ما يصل إلى ٣٠ ٪ من مرضى الإكتئاب لا يستجيبون لهذه العلاجات بما فيه الكفاية [٢] [٣]. لهذا السبب يتم في الوقت الحالي استقصاء مقاربات علاجية حديثة. تشمل العلاجات التحريضية في علاج الإكتئاب:

العلاجات المُخلّجة (العلاج بالتخليج الكهربائي والعلاج بالتخليج المغناطيسي)
التداخلات غير الغازية (التحفيز عبرالقحف و التحفيزالكهربائي المباشر)
المقاربات الجراحية العصبية (تحفيز العصب المبهم والتحفيز الدماغي العميق).

العلاج بالتخليج الكهربائي (ECT)

العلاج بالتخليج الكهربائي هو الأقدم، والأكثر رسوخا، ويشكّل حتى الآن التداخل الأكثر فعالية

procedure – lasting less than 15 minutes - has proven to be highly effective as a treatment for severe chronic and treatment resistant depression [4,5] with up to 80% of patients responding [6, 7]. If performed according to modern standards, adverse effects (most often: reversible memory alterations) are often mild. Usually, ECT is administered three times per week for approximately 12 to 18 sessions. It is noteworthy, that ECT can be treatment of choice in severe forms of depression without waiting for treatment resistance to other treatments.

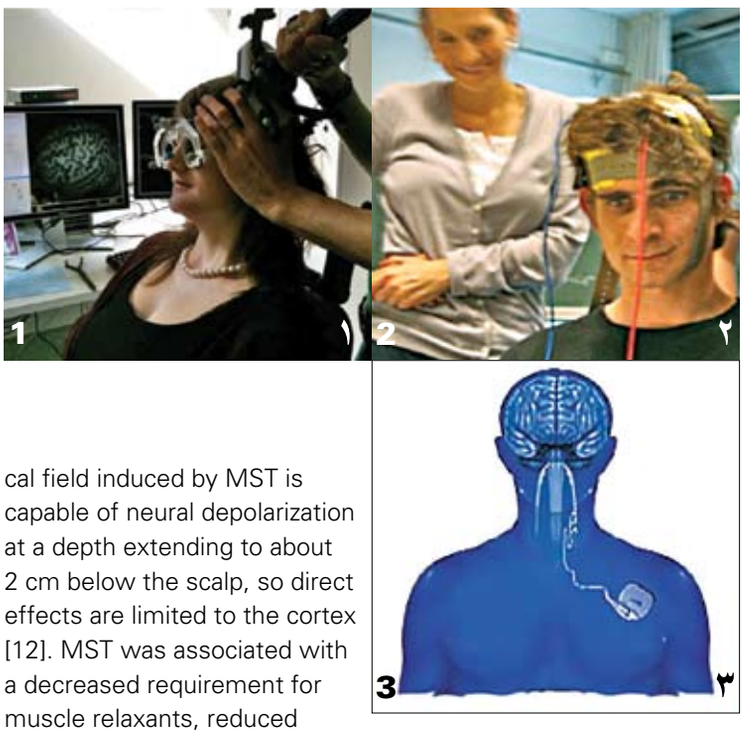
The suggested mechanism of action of ECT is the modulation of multiple neurotransmitters in the cortical network like the γ-aminobutyric-acid (GABA)[8] and the serotonergic receptor function [9, 10]. Moreover, ECT selectively modulates brain areas like the brainstem, striatum and cingulate gyrus which are known to be involved in the pathophysiology of depression.

Magnetic Seizure Therapy (MST)

Magnetic seizure therapy is a second and recently developed convulsive therapy. It represents an interesting alternative to ECT that it promises to minimize post-seizure adverse effects through the induction of more «focal» seizure activity. The use of an electrical stimulus to induce seizures is a fundamental constraint in refining convulsive therapy. MST is a potent form of merely magnetic stimulation using rapidly alternating magnetic fields to induce a generalized seizure activity [11]. The electrical field induced by MST is capable of neural depolarization at a depth extending to about 2 cm below the scalp, so direct effects are limited to the cortex [12]. MST was associated with a decreased requirement for muscle relaxants, reduced variability in the electroencephalographic (EEG) bispectral index (BIS) values after seizure induction, and a more rapid recovery of orientation and cognitive function compared with ECT [13]. This is suggesting an advantage to ECT which is associated with higher incidence of short-term cognitive side-effects. Two studies on depressive patients were performed earlier showed the superiority of MST over ECT concerning the cognitive side-effects profile [14,15].

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

Repetitive TMS is one of currently two available non-invasive antidepressant brain stimulation techniques. It does not need anesthesia or neurosurgery and [16-18] and might provide an alternative to some patients with mild to moderate depression. rTMS works with intense, magnetic pulses that pass unimpeded through the scalp and skull to induce focal



لعلاج الإكتئاب. من الضروري تواجد فريق طبي يتألف من طبيب نفسي، طبيب التخدير واثنين من الطاقم التمريضي لإحداث نوبة اختلاجية علاجية محكمة. يكون الإجراء آمن تماماً بالنسبة للمرضى باعتباره يتم تحت التخدير مع إرخاء للعضلات. وقد أثبت هذا الإجراء الذي يدوم أقل من ١٥ دقيقة فعالية عاليّة كعلاج للإكتئاب المعنّد والمزمن [٤] [٥] مع نسبة إستجابة تصل إلى ٨٠ ٪ من المرضى [٦،٧]. إذا تم إجراء العلاج وفقاً للمعايير الحديثة فإن الآثار الجانبية غالباً خفيفة (أكثرها شيوعا: تبدلات في الذاكرة قابلة للتراجع). عادة ما يطبّق العلاج بالتخليج الكهربائي بمعدل ثلاث جلسات في الأسبوع بمجموع حوالي ١٢ إلى ١٨ جلسة. من الجدير بالذكر، أن العلاج بالتخليج الكهربائي يمكن أن يكون المعالجة المختارة في أشكال حادة من الإكتئاب من دون انتظار أن يكون معنداً على العلاجات الأخرى. آلية العمل المقترحة للعلاج بالتخليج الكهربائي هو تعديل العديد من النواقل العصبية في الشبكة القشرية مثل حمض الغاما بوتريك(غابا) γ – aminobutyric [٨] و تعديل وظيفة مستقبلات السيروتونين [٩ ، ١٠]. وعلاوة على ذلك، فإنّ العلاج بالتخليج الكهربائي ينظم بشكل انتقائي المناطق الدماغية مثل جذع الدماغ، الجسم المخطط والتلفيف الزاوي، والتي من المعروف أنها تشارك في الفيزيولوجيا المرضية للإكتئاب.

العلاج بالتخليج المغناطيسي (MST)

العلاج بالتخليج المغناطيسي هو ثاني علاج بالتخليج تم تطويره حديثاً. إنه يقدم بديلاً مثيراً للإهتمام بالنسبة للتخليج الكهربائي في أنه يعد بالحد من الآثار الجانبية ما بعد التخليج من خلال إحداث فعالية اختلاجية أكثر بؤرية. إنّ إستخدام التحريض الكهربائي لإحداث نوب الإختلاج يشكل عقبة أساسية في مجال تحسين العلاج بالتخليج، والعلاج بالتخليج المغناطيسي هو شكل فعّال من التحفيز المغناطيسي فحسب باستخدام حقول مغناطيسية متناوبة بسرعة لإحداث فعالية إختلاجية معممّة [١١]. الحقل الكهربائي الناجم عن العلاج بالتخليج المغناطيسي قادر على إزالة الإستقطاب إلى عمق يمتد إلى حوالي ٢ سم تحت فروة الرأس، بحيث أن الآثار المباشرة لذلك تقتصرعلى القشرة [١٢]. يترافق العلاج بالتخليج المغناطيسي مع مقدار مطلوب أقل من المرخي العضلي، و تباين أقل في قيم مؤشرمخطط الدماغ الكهربائي بعد نوبة التخليج (BIS)، وإستعادة

أسرع للتوجه وللوظائف المعرفية بالمقارنة مع العلاج بالتخليج الكهربائي [١٣]. وهذا ما يشكل ميّزة عن التخليج الكهربائي الذي يرتبط مع معدلات أعلى للآثار الجانبية قصيرة الأمد. و قد أظهرت دراستان أجريتا مسبقاً على مرضى الإكتئاب تفوق العلاج بالتخليج المغناطيسي على العلاج بالتخليج الكهربائي فيما يتعلق بالآثار الجانبية المعرفية [١٤] [١٥].

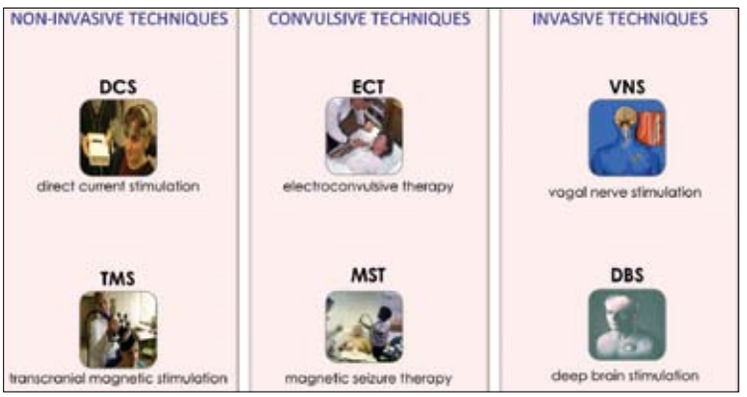
التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر القحف (rTMS)

هو أحد تقنيتين «غيرغازيتين» متوافرتين حالياً من تقنيات تحفيز الدماغ لعلاج الإكتئاب. إنها لا تحتاج إلى جراحة عصبية أو تخدير[١٦–١٨] ويمكن أن توفر بديلاً علاجياً لبعض المرضى الذين يعانون من كآبة خفيف إلى معتدلة. يعمل التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر القحف عن طريق نبضات مغناطيسية قوية تمر من خلال فروة الرأس والجمجمة دون عوائق لإحداث تحفيز كهربائي ثانوي موضع للمناطق القشرية المستهدفة و الذي بدوره ينشّط محاورخلايا عصبية قشرية وفي المادة البيضاء تحت القشرية. يتم تطبيق العلاج في مرضى الإكتئاب خمسة أيام في الاسبوع لمدة أربعة أسابيع على الاقل. ويمكن أن يطبّق العلاج في العيادة الخارجيّة.

معظم الدراسات اللاحقة طبقت التحفيز المغناطيسي المتكررعلى القشرة في مقدم الفص الجبهي الجانبي الأيسر (DLPFC)، استناداً على أدلة تشير أن هذه المنطقة تشارك وظيفياًعلى ما يبدو في تنظيم المزاج وفي الإكتئاب[١٩–٢٠]. معظم الدراسات أظهرت فعالية تفوق العلاج الموهم مع آثارجانبية خفيفة مثل عدم راحة وألم في فروة الرأس ولا يبدو أن التحفيز المغناطيسي يسبب ضعفاً معرفياً [٢١]، آلية عمل التحفيز المغناطيسي من خلال تعديل الإستثارة القشرية و تحرير النواقل العصبية[٢٢–٢٣]. يبدو كذلك أن rTMS يسبب تأثيرات و تغيرات لاحقة في الدماغ تتجاوز فترة التحفيز وهذه التغييرات كما أفادت التقارير تتصل بعمليات اللدونة (المرونة) في المشابك العصبية مثل التثبيط و التعزيز طويلي الأمد [٢٤–٢٥]. أظهر التصوير الوظيفي تغيرات متعلقة بجرعة التحفيز في عملية الإستقلاب القشرية وفي تدفق الدم الناحي استجابة للعلاج بالتحفيز المغناطيسي[٢٦–٢٩]. تستقصي الأبحاث الحالية طرق تؤدي إلى زيادة فعالية هذه التقنية من خلال زيادة مدة أوشدة العلاج، وباستخدام تقنيات التوجيه العصبي الحديثة (انظر الشكل ١).

التحفيز الكهربائي المباشر (tDCS)

التقنية الثانية غير الغازية هي التحفيز الكهربائي المباشر والتي حصلت على مزيد من الاهتمام في السنوات الأخيرة [٣٠]. تطبيق التحفيز الكهربائي المباشر بسيط و يتضمن تطبيق قطبين سطحيين على فروة الرأس حيث يمرر تيارات



secondary electrical stimulation of targeted cortical regions that activates the axons of cortical neurons and subcortical white matter. rTMS is applied for the treatment of depression five days a week for a period of at least four weeks. It can be given on an outpatient basis. Most subsequent studies applied rTMS to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), based on evidence that this region appeared to be functionally involved in mood regulation and depression [19-20]. Most studies have shown effects superior to placebo with exceptional mild adverse effects including scalp discomfort and pain. rTMS does not appear to cause cognitive impairment [21].rTMS mechanism is through modulating cortical excitability as well as neurotransmitter release [22-23]. rTMS seems to cause aftereffects and changes in the brain that outlast the stimulation period and these changes have been reported to relate to the processes of synaptic plasticity such long-term depression and potentiation [24-25]. Functional imaging showed relevant changes in cortical metabolism and stimulation dose dependent changes in regional blood flow in response to rTMS [26-29].

Current research investigates pathways to increase efficacy of this technique by increasing treatment duration, treatment intensity and the use of modern neuro-navigated techniques (Fig. 1).

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

The second non-invasive technique is transcranial direct current stimulation (tDCS), a method that gained more attention in recent years [30]. The application of tDCS is simple and stimulation involves the application of two surface electrodes on scalp and electrical currents are applied constantly over a constant period of time (Fig. 2). Stimulation is usually applied for a few minutes up to 30 min [31]. Mild headache and itching due to the sensor might occur [32]. In a treatment study with (tDCS) on depressive patients no cognitive adverse effects have been observed [33]. It provides the ability of regulating cortical excitability. tDCS seems to modulate the spontaneous (resting) firing rate of neurons by acting on polarity specific shifts at the cell's membrane potential [34], which provide the short lasting effects of tDCS. This is seen as a major difference of tDCS, as compared to other stimulation techniques like i.e. ECT or rTMS, those latter excite neurons directly. Long lasting after effects seem as well depends on N-methyl D-aspartate receptor efficacy [35].

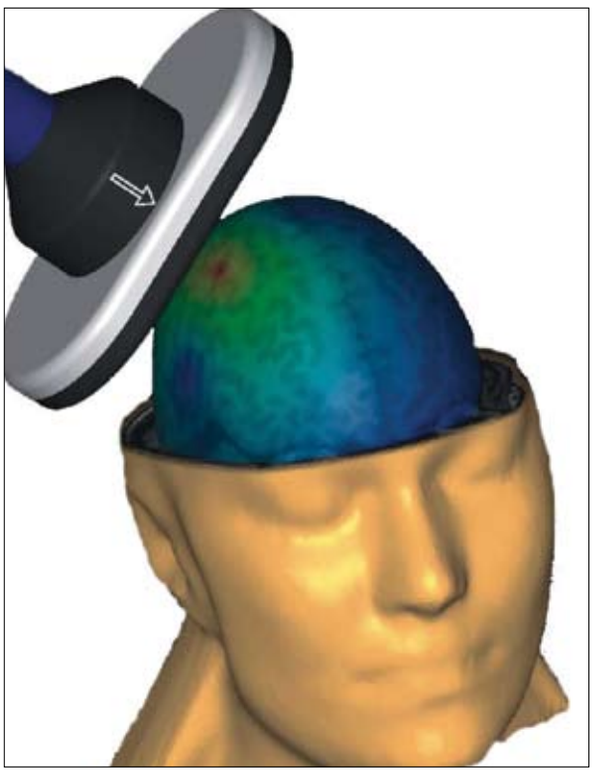
Vagus Nerve Stimulation (VNS)

Two neurosurgical interventions are currently in use to

treat depression. The first is vagal nerve stimulation, a technique that has been approved by the American Food and Drug Administration in 2005 to treat therapy resistant depression. It has also been investigated as an option in treatment for depression [36-37] based on mood improvement reported in epilepsy patients receiving VNS [38-41]. VNS appeared to be more effective in patients with low to moderate antidepressant treatment resistance. Efficacy might increase over time with long-term illness improvement with lesser relapse rates [42-47].

In VNS administration, a battery-powered generator implanted in the chest wall connects to a wire wrapped around the left vagus nerve in the neck, and sends intermittent pulses of electricity along the nerve directly into the brain (Fig. 3). Various stimulation parameters such current intensity; pulse width; frequency and duration of the 'on' and 'off' period can all be easily varied and adjusted externally.

The most common adverse events reported are voice hoarseness, neck pain and coughing [48-51]. There was no evidence of adverse cognitive effects found [42].There is considerable evidence from neurochemical and neuroimaging studies, that the vagus nerve and its stimulation influences limbic and higher cortical brain regions implicated in mood disorders, providing a rationale for its possible role in the treatment of Depression [52-55]. In general, VNS appears to be well-tolerated. There is evidence that VNS has long term effects whereas acute effects are still under debate.



Deep Brain Stimulation (DBS)

The second neurosurgical intervention is deep brain stimulation, which initially has been used in the treatment of movement disorders for two decades, and been clearly associated with significant mood changes in patients with Parkinson's disease [56-58].

In DBS, small electrical electrodes are stereotaxic implanted unilateral or bilateral under either local or general anesthesia into a defined brain location, often a subcortical area, and connected to a programmable pulse neurostimulator that implanted either in the infraclavicular area or lower abdominal area and provides continuous stimulation of circumscribed brain tissue. This stimulation

كهربائية باستمرار لفترة من الزمن (انظر الشكل ٢). ويطبق التحفيز عادة لفترة تمتد من بضع دقائق حتى ٣٠ دقيقة [٣١]، يمكن أن يحدث هنا صداع خفيف وحكة ناجمة عن الحسّاس sensor[٣٢]. في دراسة لعلاج مرضى الإكتئاب بالتحفيز الكهربائي المباشر لم يلاحظ أي آثار جانبية معرفية [٣٣]. إن التحفيز الكهربائي المباشر يوفر القدرة على تنظيم الإستثارة القشرية ويبدو أن التحفيز يعدل نسبة الكمون العفوي (كمون الراحة) في الخلايا العصبية بإحداث انحراف نوعي قطبي (استقطاب) في كمون غشاء الخلية [٣٤] والذي يحدث بدوره التأثيرات القصيرة الأمد للتحفيز الكهربائي، وهذا يعتبر فرقا كبيرا بالمقارنة مع تقنيات التحفيز الأخرى مثل العلاج بالتخليج الكهربائي أو التحفيز المغناطيسي المتكرر حيث أن كلاهما تثيران الخلايا العصبية مباشرة. يبدو كذلك أن التأثيرات طويلة الأمد تعتمد على فعالية مستقبلات NMDA N-methyl D-aspartate [٣٥].

تحفيز العصب المبهم (VNS)

هناك حالياً تداخلين جراحيين عصبيين يستخدمان لعلاج الإكتئاب. الأول هو تحفيز العصب المبهم (الحائر)، وهو أسلوب تمّت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية عام ٢٠٠٥ لعلاج الإكتئاب المعنّد. وقد تم إستقصاءه كخيارلعلاج الإكتئاب [٣٦–٣٧] إستناداً إلى تحسن المزاج المسجل عند مرضى الصرع الذين عولجوا بتحفيزالعصب المبهم [٣٨–٤١]. يبدوا أن تحفيز العصب المبهم أكثر فعاليّة في المرضى الذين يعانون من اكتئاب معنّد خفيف إلى معتدل، كما تزداد الفعالية مع مرور الوقت، مع تحسن على المدى الطويل وانخفاض معدلات الإنتكاس [٤٢–٤٧]. في تطبيق العلاج، يتم زرع مولد يُشحن ببطارية في جدار الصدر و يربط بسلك مزروع في العنق ملفوف حول العصب المبهم الأيسر، ويرسل نبضات كهربائية بصورة متقطعة على طول العصب مباشرة إلى الدماغ (انظر الشكل ٣). يمكن بسهولة تنويع وتعديل متغايرات (parameters) تحفيز مختلفة مثل شدة التيار؛ عرض النبضة؛ تواتر ومدة «فتح» «إغلاق» التحريض. الآثار الجانبية الأكثر شيوعا المذكورة هي بحة الصوت، سعال وألم في الرقبة [٤٨–٥١] ولم يكن هناك دليل على آثار جانبية معرفية [٤٢]. هناك الكثير من الشواهد من الدراسات الحيوية العصبية والتصويرالعصبي أن العصب المبهم وتحفيزه يؤثرعلى

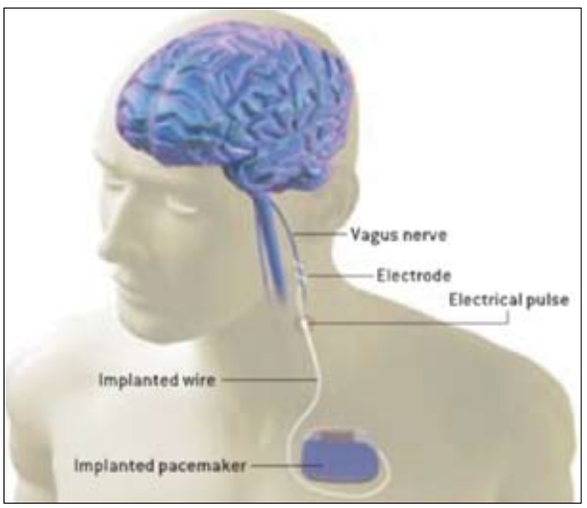
has effects on mood in some patients and ability to directly modulate function of subcortical structures, as showed recent studies, where electrodes were implanted in the white matter fibers connecting to Brodman area [59].

The converging evidence about mechanism implicates a combination of local and remote chemical effects and electrophysiological excitatory and inhibitory effects [59-60]. Side effects of DBS surgery and treatment can include transient lightheadedness, muscle contractures, dysarthria, and movement disorders, mental slowness, intracranial hemorrhage, delirium, mood changes (including depression and mania, rarely a postoperative seizure) [61-62].

Conclusion

Brain stimulation techniques offer an exciting new approach to the treatment of depression, and may improve our understanding of the basic neurobiology of depression and antidepressant treatments. To date, great challenges remain for researchers and clinicians to design controlled studies to better understand the physiological mechanism underlying the disease and the newer treatment options. However, these techniques already offer patients with depression necessary and needed alternative to improve mood and quality of life.

References
[1] Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease--implications for future research. Jama 2001; 285: 535-9.
[2] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2003; 53: 649-59.
[3] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163: 1905-17.
[4] Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 799-808.
[5] Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. Am J Psychiatry 1996; 153: 985-92.
[6] McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 438-44.
[7] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 425-34.
[8] Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. Am J Psychiatry 2003; 160: 577-9.
[9] Hayakawa H, Shimizu M, Nishida A, Motohashi N, Yamawaki S. Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment. Neuropsychobiology 1994; 30: 53-6.
[10] Nowak G, Dulinski J. Effect of repeated treatment with electroconvulsive shock (ECS) on serotonin receptor density and turnover in the rat cerebral cortex. Pharmacol Biochem Behav 1991; 38: 691-4.
[11] Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers.



المناطق الحوفية وعلى مناطق الدماغ القشرية العليا المتداخلة في اضطرابات المزاج، مما يوفّر أساساً منطقياً لدورها المحتمل في علاج الإكتئاب [٥٢–٥٥]. عموماً ، يبدو أن تنشيط العصب المبهم جيد التحمل، و هناك أدلة على أن له تأثيرات علاجية على المدى الطويل في حين أن التأثيرات العاجلة لا تزال قيد المناقشة.

التحريض الدماغي العميق (DBS)

وهو التداخل الجراحي العصبي الثاني هو التحريض الدماغي العميق، و هو تقنية استخدمت بدايةً منذ عقدين من الزمن في علاج الاضطرابات الحركية وكان من الواضح ترافقها بتغيرات مزاجية كبيرة في المرضى الذين يعانون من مرض الشلل الرعاش (باركنسون) [٥٦–٥٨]. في التحريض الدماغي العميق ، يتم زرع أقطاب كهربائية صغيرة (الكترودات) عن طريق التوجيه الفراغي تحت التخدير الموضعي أو العام في مكان محدد من الدماغ في جانب واحد أو جانبين، غالبا تحت القشرة، وتتصل هذه الأقطاب بمحفز عصبي neurostimulator نبضي مبرمج يزرع تحت الجلد في منطقة تحت الترقوة أوفي منطقة البطن السفلية ويقوم بالتحريض المستمر لأنسجة الدماغ المحددة.

هذا التحفيز له تأثيرات على المزاج في بعض المرضى وله قدرة على تعديل وظيفة بنى تحت قشرية، كما أظهرت الدراسات التي أجريت مؤخراً، حيث تم زرع أقطاب كهربائية في ألياف المادة البيضاء ترتبط بمنطقة Brodman [٥٩]. تتضمن الأدلة المتقاربة حول آلية العمل على تشارك تأثيرات مجموعة من المواد الكيميائية المحلية والبعيدة و تأثيرات فيزلوجية كهربائية تحريضية وتثبيطية [٦٤–٥٩]. يمكن أن تشمل الآثار الجانبية للجراحة والعلاج بالتحريض الدماغي العميق دوخة عابرة، تقلصات العضلية، صعوبة في الكلام واضطرابات في الحركة، نزيف داخل الجمجمة، هذيان، تغيرات في المزاج (بما في ذلك الإكتئاب والهوس)، بطاءة ذهنية، ونادرا نوب اختلاجية ما بعد الجراحة [٦١–٦٢].

خلاصة

إن تقنيات تحفيز الدماغ تقدم مقاربات جديدة ومثيرة لعلاج الإكتئاب، وربما لتحسين فهمنا للأسس البيولوجية العصبية للإكتئاب والعلاجات المضادة له. حتى الآن، لا تزال هناك تحديات كبيرة تواجه الباحثين والأطباء لإعداد دراسات مضبوطة لتحقيق فهم أفضل للآلية الفزيولوجية الكامنة وراء المرض و الخيارات العلاجية الحديثة. ومع ذلك، توفر هذه التقنيات لمرضى الإكتئاب بالفعل بدائل هامة وضرورية لتحسين المزاج ونوعية الحياة.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 89: 120-30.
[12] Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. Neurology 1990; 40: 666-70.
[13] White PF, Amos Q, Zhang Y, et al. Anesthetic considerations for magnetic seizure therapy: a novel therapy for severe depression. Anesth Analg 2006; 103: 76-80, table of contents.
[14] Spellman T, McClintock SM, Terrace H, Luber B, Husain MM, Lisanby SH. Differential Effects of High-Dose Magnetic Seizure Therapy and Electroconvulsive Shock on Cognitive Function. Biol Psychiatry 2008.
[15] Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 1852-65.
[16] George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport. 1995;6(14):1853-1856.
[17] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet. 1996;348(9022):233-237.
[18] Epstein C, Figiel G, McDonald W, Amazon-Leece J, Figiel L. Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. Psychiatr Ann. 1998;28(1):36-39
[19] Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med. 1992;22(3):607-615.
[20] Biver F, Goldman S, Delvenne V, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. Biol Psychiatry. 1994;36(6):381-388.
[21] Martis B, Alam D, Dowd SM, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. Clin Neurophysiol 2003; 114: 1125-32.
[22] Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? Nat Rev Neurosci 2007; 8: 559-67.
[23] Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R: Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. Neurosci Lett 1998; 250:141–144
[24] Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. J Physiol 1999; 517 (Pt 2): 591-7.
[25] Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. J Physiol 2002; 543: 699-708.
[26] Cummings JL. The neuroanatomy of depression. J Clin Psychiatry 1993; 54 Suppl: 14-20.
[27] Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC: Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. J Neurophysiol 1998; 79:1102–1107
[28] Wassermann EM, Kimbrell TA: Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (abstract). Neurology 1997; 48:A107– A108
[29] Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P: Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. Neuroreport 1997; 8:2787–2791
[30] Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. Brain Res Rev 2007; 56: 346-61.
[31] Paulus W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). Suppl Clin Neurophysiol 2003; 56: 249-54.
[32] Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. Clin Neurophysiol 2003; 114: 2220-2; author reply 2222-3.
[33] Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. Bipolar Disord 2006; 8: 203-4.
[34] Sparing R, Mottaghy FM. Non-invasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)--From insights into human memory to therapy of its dysfunction. Methods 2008; 44: 329-37.
[35] Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. Suppl Clin Neurophysiol 2003; 56: 255-76.
[36] Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry 2000; 47: 276-86.
[37] George MS, Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB. Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6(1):73-83
[38] Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. Epilepsy Behav 2000; 1: 93-99.
[39] Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Res 2000; 42: 203-10.
[40] Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsy Behav. 2000;1(2):93-99.
[41] Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is ssociated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Res. 2000;42(2-3):203-210
[42] Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 713-28.
[43] Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. Biol Psychiatry 2005; 58: 347-54.
[44] Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Biol Psychiatry 2005; 58: 355-63.
[45] Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. J Clin Psychiatry 2005; 66: 1097-104.
[46] George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2005; 58: 364-73.
[47] Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. Biol Psychiatry 2004; 55: 301-12.
[48] Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. Psychol Med 2008; 38: 651-61.
[49] Kosel M, Schlaepfer TE. Beyond the treatment of epilepsy: new applications of vagus nerve stimulation in psychiatry. CNS Spectr 2003; 8: 515-21.
[50] George MS, Nahas Z, Lisanby SH, Schlaepfer T, Kozel FA, Greenberg BD. Transcranial magnetic stimulation. Neurosurg Clin N Am 2003; 14: 283-301.
[51] Kosel M, Schlaepfer TE. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. J Ect 2002; 18: 189-92.
[52] Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. Epilepsy Res 1995; 20: 221-7.
[53] Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George MS. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. Invest Radiol 2001; 36: 470-9.
[54] Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Chae JH, George MS, Bohning DE. Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. J Psychiatr Res 2002; 36: 219-27.
[55] Nahas Z, Teneback C, Chae JH, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1649-60.
[56] Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. Expert Rev Med Devices 2007; 4: 895-903.
[57] Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. N Engl J Med. 1999;340(19):1476-1480.
[58] Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. Mov Disord. 2003;18(12):1508-1516
[59] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005; 45: 651-60.
[60] McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. J Clin Neurophysiol 2004; 21: 40-50.
[61] Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2008; 64: 461-7.
[62] Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2003;18(11):1332-1337

Dr. Jihad Alabdullah (MD)
Dr. Isabella Heuser (MD)
Prof. Dr. Malek Bajbouj (MD)
Department of Psychiatry
Campus Benjamin Franklin
Charité Berlin
stimulation@charite.eu

الدكتور جهاد العبدالله
الدكتور ايزابيلا هويزر
الأستاذ الدكتور مالك بجبوج

Locked Plating
The New Standard for Internal Fixation

التصفيح المقفول –
النظام الجديد للتثبيت الداخلي

In the late 1980s and 90s the term **Biological Osteosynthesis** had a major influence on the operative treatment of fractures. Procedures such as locked intramedullary nailing and distraction osteogenesis fall under this heading as do biocompatible materials. The long-established practice of open reduction and internal fixation by plate osteosynthesis with exact anatomical repositioning of fractures was largely deserted in favour of so-called biological osteosynthetic procedures. These involve the minimally invasive implantation of specially designed fixation tools (such as locked intramedullary nails and anatomical shaped plates) using closed operating techniques without further compromising the fracture area. Early functional follow-up treatment is then possible, in many cases even with full load-bearing by the injured extremity. Using these fixation techniques it was possible to achieve healing of the fracture considerably more effectively and often more quickly than with the usual techniques. This applies particularly to fractures with large areas of damage.

On the basis of these discoveries dramatic innovations have been made in recent years in implantation techniques and in the implants themselves.

This paper gives the reader an update describing the value of this progress for everyday practice. It is intended to serve as an aid for the treatment of potential “problem fractures”.

The innovations mentioned here have made a major contribution to the improvement of operative fracture treatment and are therefore receiving increasing attention.

“Biological” Plate Osteosynthesis

Experimental and clinical studies have shown that preserving blood circulation in the fracture area accelerates callus formation and thus also leads to improved mechanical fracture healing. This has been known since “closed” medullary nailing began to be used routinely for diaphyseal fractures. Exact anatomical repositioning of all the fracture fragments, by contrast, damages local blood flow because of the need to

كان للتعبير تصنيع العظم البيولوجي في أواخر الثمانينات والتسعينات تأثير كبير على المعالجة الجراحية للكسور. إن العمليات مثل التثبيت المقفل داخل نقي العظام وتصنيع العظم للمفصل المخلوع تقع تحت هذا العنوان وكذلك المواد الموافقة حيوياً.

إن الخبرات الطويلة الأمد لرد الكسور المفتوح والتثبيت الداخلي بواسطة تصنيع العظم بالصفيحة مع إعادة الوضع التشريحي للكسور قد تم التخلي عنها لصالح مايطلق عليه التصنيع العظمي الحيوي. وتتضمن هذه الزرع بالطرق القليلة الغزو لأدوات تثبيت مصممة خصيصاً (مثل التثبيت المقفل داخل نقي العظم والصفائح داخل الشكل التشريحي)، باستعمال طرق جراحية مغلقة بدون التأثير على منطقة الكسر. عندئذ فإن المعالجة والمتابعة الوظيفية المبكرة ممكنة، حتى لوكان في كثير من الحالات مع تحميل الطرف المصاب بحمل الأثقال الكامل. وباستخدام تقنيات التثبيت هذه كان من الممكن الحصول على الشفاء للكسر بشكل ملحوظ وأكثر فعالية وغالباً بشكل أسرع من الطرق الإعتيادية. بالطبع يمكن تطبيق ذلك على الكسور المصابة بأذية كبيرة. بناء على هذه الاكتشافات فإن هناك اختراعات جذرية تمت خلال السنوات الأخيرة في طرف الزرع وكذلك في الزروع نفسها.

هذا النص يعطي القارئ وصفاً لآخر التطورات وقيمة هذا التقدم في الممارسات اليومية. وتهدف لتخدم كمساعد للمعالجة الممكنة (مشاكل الكسور).

لقد ساهمت هذه الاختراعات المذكورة بشكل كبير للتطور في معالجة الكسور جراحياً ولذلك تحصل على اهتمام متزايد.

تصنيع الصفيحة العظيمة حيوياً

إن الدراسات السريرية والتجريبية أظهرت بأن الحفاظ على الدوران الدموي في منطقة الكسر تسرع من تشكل الدشيذ وتقود بالتالي إلى تحسن في الشفاء الميكانيكي للكسر. لقد تم معرفة ذلك منذ بدأ التثبيت النقوي المغلق بالاستعمال بشكل روتيني في كسور المشاش العظمي. إن إعادة الوضعة التشريحي التام لجميع أجزاء الكسر، بالمقابل

Fig. 1: Preformed implant for the distal humerus, consisting of one plate for the radial column and one for the ulnar column, for the operative treatment of complex supracondylar humerus fractures.

الشكل ١: إظهار عملية زرع صفيحة للعضد والتي تتالف من صفيحة للعمود الكعبري وأخرى للعمود الزندي. هذه العملية الجراحية لكسور فوق اللقيمة للعضد.

expose the fracture area and fit in the bone fragments. Preservation of the fracture area during osteosynthesis (no touch technique) is one of the basic preconditions for "biological" osteosynthesis [1, 2].

"Biological osteosynthesis" describes a strategy taking account of both the stability of the fracture region and maintenance of the vitality of soft tissue that has already been compromised as a result of the fracture event. Wherever possible the fracture area should not be surgically opened and compromised during the process [3]. This ensures that no further soft tissue damage occurs in the fracture area, reduces the risk of infection of the damaged tissue and maintains the fracture haematoma which has a decisive influence on fracture healing [1, 4, 5].

The plates now used for internal fixation are not just simple pieces of metal with holes but complex systems that are designed to fit the anatomical region in question [6, 7].

It is crucial that these plates do not lie immediately on the bone surface and compromise the periostial circulation. Rather, they act as longitudinal supports and are thus mechanically and biologically similar to

Fig. 2: The proximal humerus plate (PHP) is a fixed angle implant. The screws are angled to fit the shape of the humerus head. Some are convergent, some divergent. This gives good pull-out stability.

الشكل ٢: صفيحة العضد القريبة مثبتة بطعم ذو زاوية. تم إعطاء زاوية للبراغي بحيث تناسب شكل رأس العضد. بعضها متقارب وبعضها متباعد لتعطي استقرار للحركة المتجهة للخارج.

يؤدي إلى أذية في الجريان الدموي الموضعي بسبب الحاجة إلى كشف منطقة الكسر وجعلها مناسبة ضمن الكسر. إن الحفاظ على منطقة الكسر خلال التصنيع العظمي (تقنية عدم اللمس) هي أحد أساسيات التحضير للتصنيع العظمي الحيوي (١، ٢).

يصف التصنيع العظمي الحيوي الاستراتيجية التي تأخذ بعين الاعتبار كلاً من ثبات منطقة الكسر والحفاظ على حيوية الأنسجة الرخوة والتي قد أصيبت بالأذى بسبب حادثة الكسر وكلما كان ممكناً عدم الفتح الجراحي وإصابة المنطقة بالأذى خلال العملية (٣) وهذا يضمن بأنه لن يحدث أذية للأنسجة الرخوة في منطقة الكسر و تقليل خطورة حدوث الخمج وأذية الأنسجة والحفاظ على الورم الدموي والتي لها تأثير كبير جدا على شفاء الكسر (١ ، ٤ ، ٥)

إن الصفائح المستعملة حالياً للتثبيت الداخلي ليست فقط قطع معدنية بسيطة تحتوي ثقوب ولكن هي أنظمة معقدة مصممة لتناسب المنطقة التشريحية المصابة (٦، ٧).

إنه من الضروري أن لا تتوضع هذه الصفائح مباشرة على سطح العظم ونقوم بأذية الدوران السمحاقي، والأكثر من ذلك فإنها تقوم بدور الدعم الطولي وبالتالي ميكانيكاً

an external fixator. For this reason they are also called internal fixators [8].

These plate systems possess improved mechanical properties and include newly designed screws to anchor the plate system firmly in the bone while at the same time exerting compression.

Preformed Implants

The new plate systems are anatomically preformed for their particular indication (Fig. 1) on the basis of CT data and anatomical studies. Individual deviations can be compensated during the operation with the help of screw systems. This means that it is no longer necessary to shape the plates intraoperatively, a procedure which has both biological and mechanical disadvantages (preformed predetermined breaking point)[9]. The industrial production of anatomically preformed plates occurs under controlled conditions but is nevertheless technically very complex. Special manufacturing processes are used such as casting and heat treatment before, during and after bending. These methods and shaping techniques such as drop-forging, now make it possible to produce anatomically shaped plate systems with improved fatigue properties. Stability is

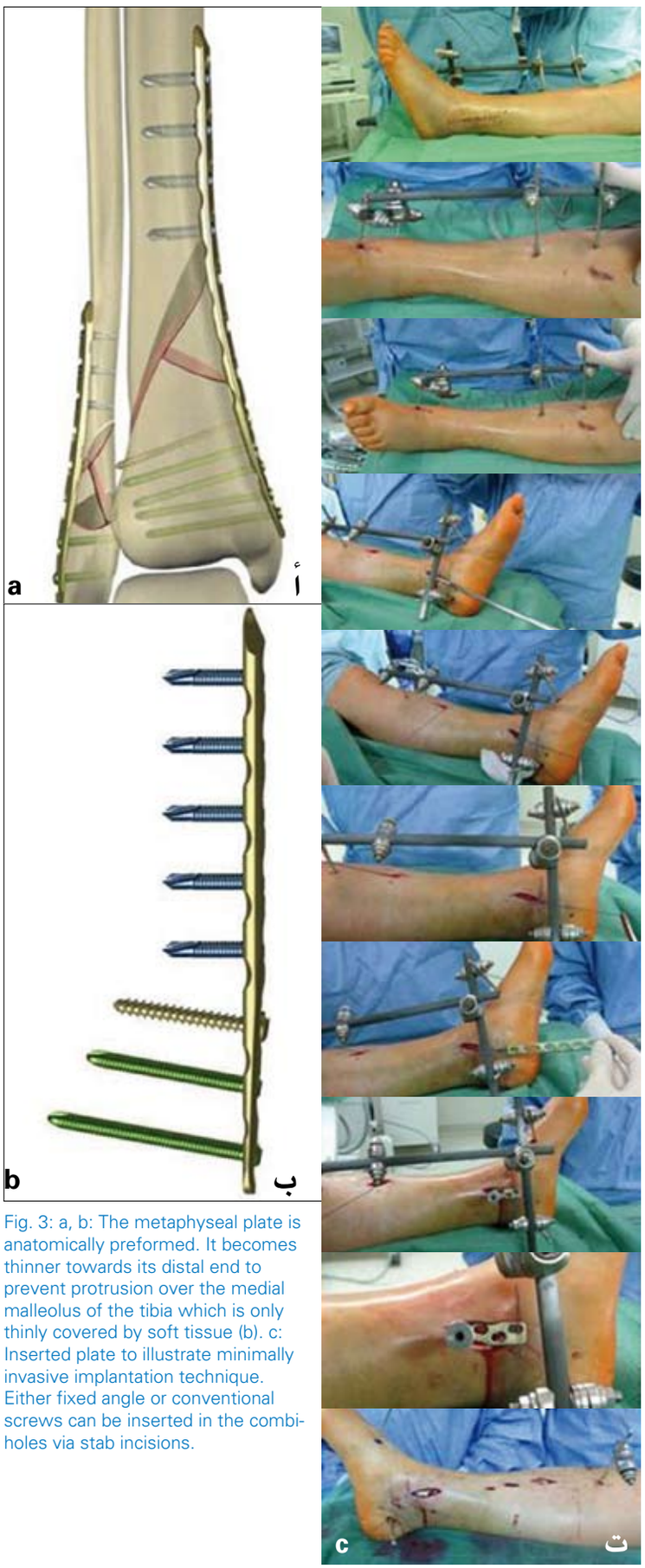


Fig. 3: a, b: The metaphyseal plate is anatomically preformed. It becomes thinner towards its distal end to prevent protrusion over the medial malleolus of the tibia which is only thinly covered by soft tissue (b). c: Inserted plate to illustrate minimally invasive implantation technique. Either fixed angle or conventional screws can be inserted in the combi-holes via stab incisions.

وحيوياً مماثلة للمثبتات الخارجية. لهذا السبب تدعى هذه الصفائح المثبتات الداخلية (٨).

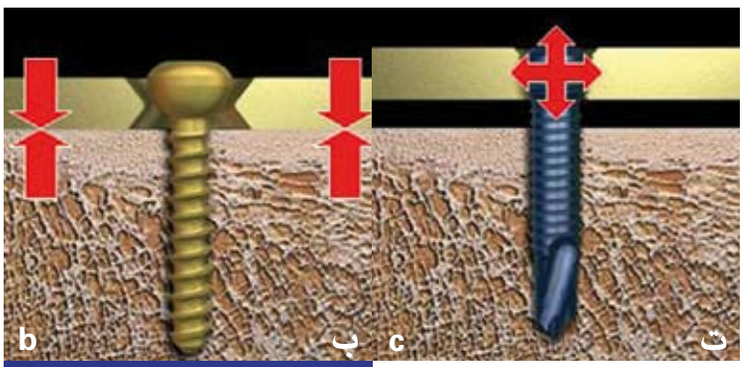
يمتلك نظام الصفيحة خصائص ميكانيكية متطورة وتحتوي براغي مصممة حديثاً لربط نظام الصفيحة بقوة في العظم تظهر بنفس الوقت قوة الضغط.

إجراء الزروع

يصُنع نظام الصفيحة الجدي لتكون تشريحياً مناسبة للاستطباب المحدد (الشكل ١) على حسب معلومات التصوير الطبقي المحوري والدراسات التشريحية.

إن الانحرافات يمكن إصلاحها أثناء العملية بمساعدة أنظمة البراغي. هذا يعني أنه ليس من الضروري إعادة شكل الصفائح أثناء الجراحة، والتي لها أضرار حيوية وميكانيكية (تحديد وتشكيل نقاط الكسر مسبقاً)(٩).

يتم تصنيع الصفائح مسبقة الشكل تشريحياً تحت أحوال مضبوطة ولكنها تقنياً معقدة كثيراً. حيث تُستعمل عمليات تصنيعية خاصة مثل التسبيك والمعاملة بالحرارة قبل وخلال وبعد انحناءها. هذه الطرق وآليات التشكيل مثل صهر الفطرة، أصبح من الممكن حالياً إنتاج أنظمة الصفيحة ذات الشكل التشريحي مع تحسن خصائص الهشاشة. وكذلك تم تحسين خاصية الثبات لكل من شكل



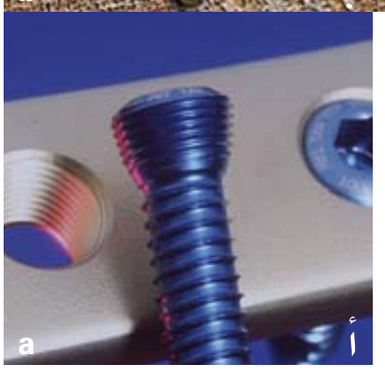


Fig. 4: Fixed angle plate system consisting of a screw with a conically shaped threaded head and a corresponding thread in the plate hole (a). In fixed angle fixation the stability is not achieved by pressing the plate against the bone and interfering with periostal circulation (b) but instead makes use of the internal fixator principle (c).

الشكل ٤: تتضمن الصفيحة ذات الزاوية بشكل ثابت من برغي ذو شكل مخروطي الرأس الموصول بخيط إلى الثقب المقابل في الصفيحة (أ). لايتم الحصول على استقرار العظم عند استعمال الصفيحة ذات الزاوية بضغط الصفيحة إلى العظم وبالتالي التداخل مع الدوران السمحاقي (ب) ولكن بدلاً من ذلك نستعمل مبادئ التثبيت الداخلي (ت).

further improved both by the design of the plates and by the orientation of the screws, which can be adjusted to fit the anatomical properties of the bone. For example the screws attaching the proximal humerus (Philos Plate) to the head of the humerus are inserted so that some are convergent and some divergent (Fig. 2). Today's surgeons have at their disposal a huge range of implants for very varied indications and locations (Fig. 3).

الصفائح وتوجه البراغي، والتي يمكن تعديلها لتناسب الخصائص التشريحية للعظم. مثلاً البراغي التي تربط مابين القسم الغريب من العضد (صفيحة فيلوس) إلى رأس العضد يتم زرعها حيث يكون بعضها متقارب وبعضها متباعد وهذه تعطي استقرار للحركة باتجاه الخارج (الشكل ٢).
يمتلك الجراحون اليوم تحت تصرفهم عدد ضخم من الطعوم للاستطبابات المتعددة والمواضع المختلفة (الشكل ٣).

Angular Stability

The newer plate systems make use of the internal fixator principle. This means that the plate is fixed in the bone at a stable angle without direct contact between the plate and cortical bone (Fig. 4). Technically the angular stability is achieved by means of an entirely new screw and plate design. The screws have a smaller pitch and consequently a higher core diameter and are firmly fixed in the plate. This fixation in the plate is achieved with a conical thread on the screw head and a corresponding conical threaded hole in the plate. When locked in this way the screw is axially and laterally secured without pressing the plate onto the bone in the process. In contrast to previous conventional systems the stability of the bone fixation is not achieved by pulling the fragments towards the plate. The periosteum is thus protected because the new systems are no longer pressed against the bone cortex [10-12].
Particularly where bone quality is reduced, as is often the case in the increasing older population, fractures which appear simple can become "problem fractures". Fixed angle plate systems can be a great help to the surgeon in some complex cases [13]. The increased stability of the plated fractures for example in the distal radius, now makes it possible to provide plaster-free treatment with early recovery of function. The use of fixed angle implants can reduce or prevent complications such as contraction or joint stiffening that can result from immobilization [12].

الثبات الزاوي

يمكن استعمال أنظمة الصفيحة الجديدة لمبادئ التثبيت الداخلي. وذلك يعين أنه يمكن تثبيت العظم بزاوية مستقرة بدون الاتصال المباشر مابين الصفيحة وقشر العظم (الشكل٤).
يتم الحصول على الثبات الزاوي تقنياً باستعمال صفائح وبراغي مصممة بشكل كامل حديثاً. تمتلك البراغي رأس قصير وبالتالي قطر مركزي أكبر لذلك تثبت الصفيحة بقوة. يتم التثبيت من الصفيحة باستعمال خيط مخروطي الشكل من رأس البرغي إلى الثقبة الموافقة من الصفيحة.
وعندما يُحكم الإقفال بهذه الطريقة يتم تثبيت البرغي بشكل سهمي وإلى الوحشي بدون الضغط على الصفيحة إلى العظم بهذه الطريقة. بالمقارنة مع الأنظمة التقليدية السابقة فإن استقرار تثبيت العظم لايحدث بسحب القطع الوهمية باتجاه الصفيحة. وبالتالي تتم حماية سمحاق العظم باستعمال الطرق الحديثة باتجاه قشر العظم (١٠ – ١٢).

خاصة عندما تكون نوعية العظم سيئة، كما هو الحال في الأعمار المتقدمة من الناس، فإن العظام التي تظهر بسيطة يمكن أن تصبح كسور هامة. فإن الصفيحة ذات الزاوية بشكل ثابت يمكن أن تكون ذات مساعدة كبيرة للجراح في بعض الحالات المعقدة (١٣).
إن ازدياد ثبات الكسور التي تم تركيب الصفيحة لها مثلاً في كسور الكعبرة البعيدة، أصبحت الآن من الممكن المعالجة بدون رباط مع

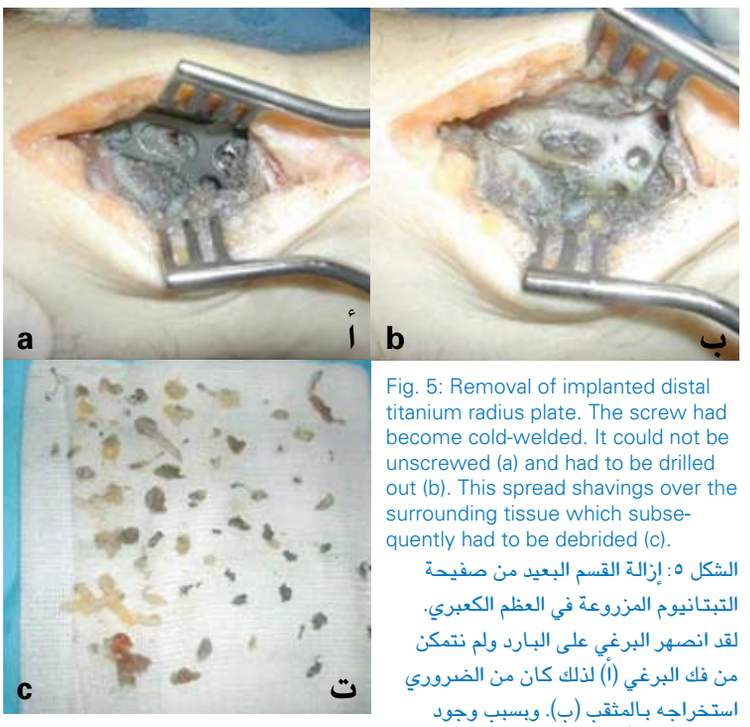


Fig. 5: Removal of implanted distal titanium radius plate. The screw had become cold-welded. It could not be unscrewed (a) and had to be drilled out (b). This spread shavings over the surrounding tissue which subsequently had to be debrided (c).

الشكل ٥: إزالة القسم البعيد من صفيحة التيتانيوم المزروعة في العظم الكعبري. لقد انصهر البرغي على البارد ولم نتمكن من فك البرغي (أ) لذلك كان من الضروري استخراجه بالمثقب (ب). وبسبب وجود البُرادة على الأنسجة المحيطة والتي تم تنضيرها لاحقاً (ت).

العودة مبكراً إلى الوظيفة.
إن استعمال الزروع ذات الزاوية الثابتة يمكن أن تخفف أو تمنع الاختلاطات مثل التقلص أو قساوة المفصل والتي يمكن أن تنجم عن قلة الحركة (١٢). مع ذلك فإنه منذ استعمال أنظمة الصفيحة ذات الزاوية الثابتة أصبح هناك ازدياد في الاختلاطات والتي يمكن أن ترتبط مع هذه الوسيلة الجديدة. مثلاً يجب أن يزرع البرغي للصفيحة ذات الزاوية الثابتة بشكل عمودي إلى الخيط في ثقب الصفيحة. هناك أجهزة محددة الهدف تستعمل لهذه الحالات الإفرادية. إذا لم تكن الزاوية صحيحة فإن رأس البرغي لايمكن إقفاله في الصفيحة ويعني ذلك أن مبدأ الثبات الزاوي لم يكتمل. بالإضافة لايحصل الجراح على معلومات راجعة بخصوص نوعية العظم، لأنه ليس من الممكن التحري عن التوركوا عند مرضى غرس البرغي. حيث في الطريقة التقليدية كان هذا مؤشر على ثبات تصنيع العظم. إن الوضع الصحيح للبرغي هو ممكن فقط بوسائل الشعور بقناة البرغي ثم يتم تثبيت البرغي تماماً في ذات الاتجاه. ويجب استكشاف قناة البرغي بحذر قبل غرس البرغي.
عندما يكون هناك شك يجب إجراء صورة شعاعية داخل غرفة العمليات لنتجنب وضع البرغي بشكل غير صحيح أو اختيار طول غير مناسب. يجب زرع البراغي تحت مراقبة النوركو لمنع حدوث الانصهار البارد لراس البرغي في الصفيحة (الشكل٥).
الاضرار الأخرى تنجم عن اتجاه التثقيب والتي تتحدد بالطعم المزروع. لذلك من الضروري جداً أن يتم وضع الطعم بدقة في مكانه، وحالما يتم غرس الطعم فإنه لايمكن تصحيح الغرس بدون تثقيب إضافي. إن التوضع الصحيح للصفيحة يجب أن يتم التأكد منه باستخدام الصور الشعاعية قبل أن تزرع الصفيحة ذات الزاوية الثابتة.

يجب الأخذ بعين الاعتبار عامل هام هو ثمن الطعم المزروع وهذا عالي جداً في أنظمة الصفيحة ذات الزاوية الثابتة أكثر من الأنظمة التقليدية ويرفع البراغي ذات الرأس الذي يمكن قفله السعر عالياً.

However, since the introduction of fixed angle plate systems there has been an increase in complications that may be linked to these new procedures. For example, the fixed angle screw must be inserted exactly orthogonal to the thread in the plate hole. Special targeting devices are used for this in individual cases. If the angle is not correct the screw head does not become locked in the plate which means that the principle of angular stability is not fulfilled. In addition, the surgeon receives no feedback in respect to the bone quality, because it is not possible to detect the torque while inserting the screw. With conventional techniques this was an indicator of the firmness of the osteosynthesis. Correct placing of the screw is only possible by means of definite "feeling" of the screw channel and then screwing-in of the screw in exactly the same direction. The screw channel must be cautiously explored before implantation of the screw. When in doubt an intraoperative X ray should be performed to avoid incorrect positioning of screws or inappropriate length. Screws should only be inserted with "torque control" to prevent cold welding of the screw head in the plate (Fig. 5). Other disadvantages result from the drilling direction which is dictated by the implant. It is thus absolutely essential that the implant is precisely positioned because, once a preformed implant has been inserted, subsequent correction is not possible without further drilling. The correct plate position should therefore be ensured using image guidance before fixed angle screws are inserted.

A further factor for consideration is the price of the implants. This is considerably higher for fixed angle plate systems than for conventional systems. The locking head screws, in particular, force up the price. Cost-conscious use of locking head screw systems can help to keep the overall implant price down. For example distal fractures of the radius (A3) can be securely treated using metaphyseal fixation with 3 of the

5 possible fixed angle screws (Fig. 6). It is not yet known to what extent these systems pay for themselves with better clinical outcome and reduced subsequent costs because the relevant studies have not been carried out.

Combi-hole

Combi-hole plate systems combine the properties of Dynamic Compression plates with the principles of angular stability. Depending on the morphology of the fracture the operating surgeon can decide what combination of conventional screws and fixed angle screws to use (Fig. 7). Fractures in the area of the humerus shaft which are treated with a 4.5 mm Locked Compression Plate (LCP) are a classic case. In the systems presented up to now, the locking head screws can only be inserted orthogonal to the plate. However, when conventional screws are used the drilling angle can be chosen freely, as in traditional plate osteosynthesis. This enables the operating surgeon to fix individual fracture fragments and to exert additional interfragmentary compression on them. The advantages of the "internal fixator" are lost when normal screws are used. To reduce the area of contact between the plate and the periosteum, the design of the LCP uses

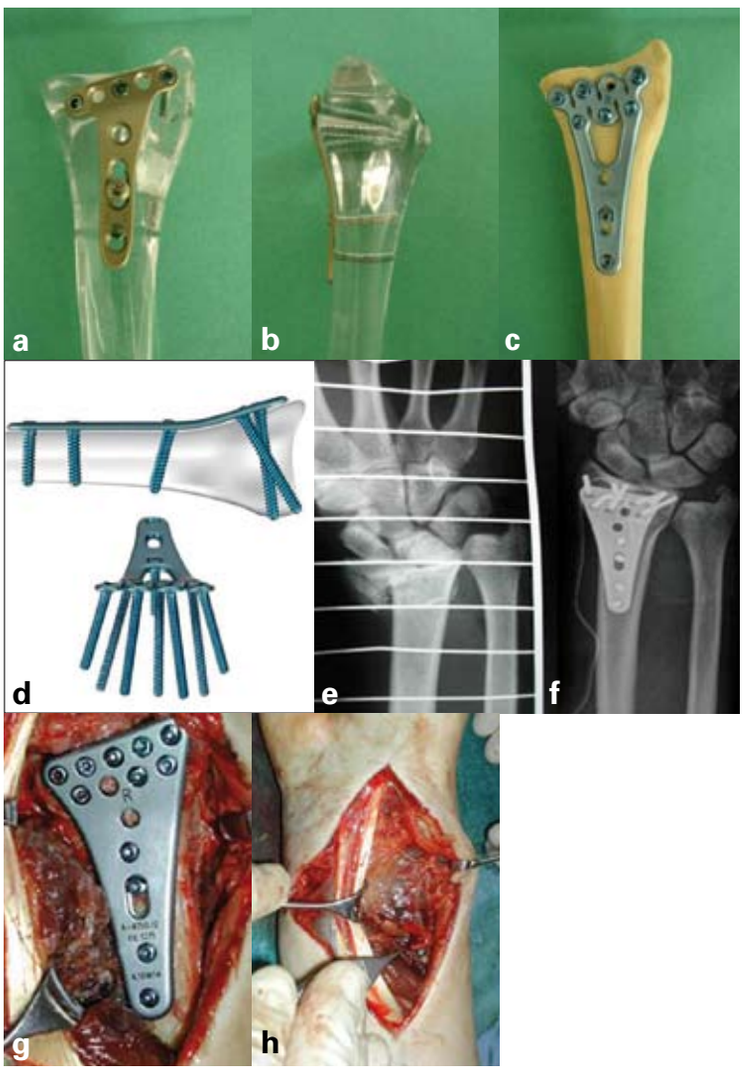


Fig. 6: Metaphyseal fixation of a radius fracture: options
a and b: Fixed angle, 2.4 mm titanium radius plate. For many fractures it is sufficient to place screws in 3 of the 5 metaphyseal screw holes. Either fixed angle or standard screws can be used in the diaphyseal screw holes. c and d: Polyaxial plate system. The metaphyseal screws can be inserted in 2 rows and can be angled by up to 30°. e: 23C3 injury of the dista l radius (AO classification). f: Postoperative X-ray check after open repositioning and internal fixation using the polyaxial plate system. g: Intraoperative site after plating. h: After refixation of the pronator quadratus muscle.

الشكل ٦: التثبيت الكردوسي لكسور الكعبرة: خياران a و b: صفيحة مصنوعة من التيتانيوم ذات زاوية ثابتة بطول ٢,٤ ملم. ولعدة كسور فإنه كاف وضع ٣ – ٥ براغي في الثقوب الكردوسية. يمكن استعمال سواء بزاوية ثابتة أو البراغي القياسية في الثقوب الموجودة في هشاش العظم. c و d: نظام الصفيحة متعددة المحاور يمكن غرس البراغي على شكل صفين ويمكن جعل زاويتها ٣٠ درجة e: مثلاً أذيات23C3 لكسور العظم الكعبري درجة أولى (تصنيف AO) ـ f: الصور الشعاعية بعد إعادة وضع العظم المفتوح والتثبيت الداخلي بصفيحة متعددة المحاور. g: موضع الصفيحة أثناء العملية. h: بعد إعادة التثبيت وللعضلة الكاية الرباعية.

وعند استخدام السعر المقبول لأنظمة البراغي هذه فإنه يمكن خفض الشعر الإجمالي. فمثلاً الكسور البعيدة للكعبرة (A3) يمكن معالجتها بأمان عند استعمال التثبيت الكردوسي باستخدام ٣ إلى ٥ براغي ذات زاوية ثابتة (الشكل ٦). ولكن ليس معروف إلى الآن لأي حد يمكن لهذه الأنظمة أن تدافع عن نفسها للحصول على أفضل نتائج سريرية وخفض التكاليف التالية لأن الدراسات المتعلقة بذلك لم تجرى بعد.

ثقوب كومباي

تشارك أنظمة ثقوب كومباي مابين خصائص الصفائح الضاغطة حركياً مع مبدأ الثبات الزاوي وحسب الشكل المرضي للكسر يمكن للجراح أن يقرر نوعية المشاركة مابين البراغي التقليدية أو البراغي ذات الزاوية الثابتة (الشكل٧).

إن كسور منطقة قسم العضد والتي تعالج بـ صفيحة ضاغطة مقفلة ٤,٥ مم (LCP) وهي حالة تقليدية. إن رؤوس البراغي المقفلة الموصوفة هي الأنظمة التي يمكن أن تغرس بشكل عمودي إلى الصفيحة. مع ذلك عند استعمال البراغي التقليدية فإن زاوية القب يمكن اختيارها بكل حرية، كما في تصنيع الصفائح العظمية التقليدية هذه تسمح للجراح بأن يثبت أجزاء الكسر لوحدها وإظهار ضغط داخل

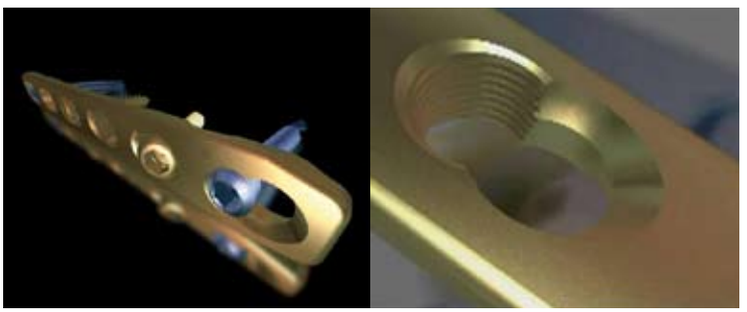


Fig. 7: The combi-hole. It allows the operating surgeon to choose whether to use a conventional screw, for example to achieve interfragmentary compression, or a fixed angle screw.

الشكل ٧: الثقب كومباي يسمح للجراح بأن يختار استعمال البرغي التقليدي، حتما للحصول على الانضغاط مابين الأجزاء العظمية أو البراغي ذات الزاوية الثابتة.

the principle employed by the Limited Contact Dynamic Compression Plate (LCDCP). This reduces the cortical contact area by 50%.

It is not yet entirely clear whether fixed angle screws should be fixed monocortically or bicortically. Bicortical drilling automatically creates a weak point which becomes a potential predetermined stress rizer causing later fractures in the bone. With monocortical fixation, by contrast, there is an increased risk of pull-out. In shaft fractures of the forearm, the traditional method of treatment by plate osteosynthesis using 3 screws proximal and 3 distal to the fracture is associated with a considerable risk of refracture following implant removal. By reducing the number of screws with the aid of fixed angle or monocortical screws, this fracture risk could be reduced.

Polyaxial Angular Stability Principle

A disadvantage of the "first generation of fixed angle systems" is the predefined angle of the drilled channel. Polyaxial systems represent one potential solution. Angulation of up to 30° remains possible in their case because of the special shape of the plate thread and the screw head. The angulation is achieved in various different ways. In the principle employed by the "No Contact Bridging Plate" (NCB®) the screw only achieves angular stability after insertion of an additional locking cap (Fig. 8)[14, 15].

In other plate systems for the distal radius, angular stability is achieved by means of a special three-sided screw head design which fixes the screw firmly in the hole on tightening (see Fig. 6c). The three-sided screw head design reduces the area of contact between screw and plate by comparison with a round screw head. This is intended to avoid the problem of cold welding.

Angular stability can also be achieved by using materials of differing hardnesses. For example where harder screws are used with a softer plate each screw taps its own thread in the plate when it is screwed in. At present it is impossible to say to what extent polyaxial systems are less stable than monoaxial systems because sufficient investigations have not yet been performed. These systems are nevertheless already available for clinical use.

الأجزاء العظمية إضافي. إن فوائد المثبتات الداخلية يتم فقدانها عند استعمال البراغي الاعتيادية. ولإنقاص منطقة الاتصال بين الصفيحة والسمحاق فإن تصميم الصفيحة الضاغطة المقفلة LCP نستخدم المبدأ المعتمد على تماس محدود للصفيحة الضاغطة (LCDCP) وهذه تنقص التماس مع القشر بنسبة ٥٠٪.

لم يظهر بشكل واضح كاملاً فيما إذا كانت البراغي ذات الزاوية الثابتة فيما إذا كانت تثبت قشر العظم من جهة واحدة أو من جهتين. إن الثقب من جهتين يمكن أن يؤهب إلى الشدة التي التي تحدث لاحقاً كسور عظمية، ومن جهة أخرى فإن تثبيت قشر العظم من جهة واحدة يؤدي زيادة خطورة الانسحاب لاحقاً. في كسور الـ shaft للساعد فإن الطريقة التقليدية للمعالجة بتصنيع الصفائح العظمية مستخدمين ٣ براغي من الجهة القريبة و٣ براغي من الجهة البعيدة للكسر وهي تترافق بخطورة كبيرة لنكس الكسور بعد إزالة الطعم. وبإنقاص عدد البراغي بمساعدة الزاوية الثابتة أو البراغي ذات التثبيت من جهة واحدة فإنه ينقص خطورة هذه الكسور.

مبدأ الثبات متعدد المحاور

إن أحد مساوئ الجيل الأول من الأنظمة ذات الزاوية الثابتة هو أن الزاوية محددة مسبقاً للقناة المحفورة. إن الأنظمة متعددة المحاور تمثل حلاً ممكناً. إن التزوي حتى ٣٠ درجة مئوية يبقى ممكناً في هذه الحالة بسبب الشكل الخاص للصفيحة والخيط وكذلك رأس البرغي. يتم الحصول على التزوي بأشكال متعددة وبتطبيق مبدأ _ الصفيحة ذات الجسر الغير ملامس No Contact Bridging Plate NCB®.

يقوم البرغي بإحداث الثبات الزاوي فقط بعد زرع نهاية مقفلة إضافية (١٤، ١٥)(الشكل ٨).

ويمكن الحصول على الثبات الزاوي في أنظمة الصفائح الأخرى للكعبرة باستخدام البرغي ذو الرأس الثلاثي الإتجاهات والذي يمكن تثبيت البرغي بشكل ثابت في حفرة وبثبات (انظر الشكل ٦c).

إن البرغي ذا الرأس الثلاثي الإتجاهات ينقص منطقة الاتصال مابين البرغي والصفيحة وذلك بالضغط على رأس البرغي المدور. والفائدة من ذلك تجنب الانصهار البارد. يمكن الحصول على الثبات الزاوي باستخدام مواد ذات قساوة مختلفة مثلاً عند استعمال البراغي

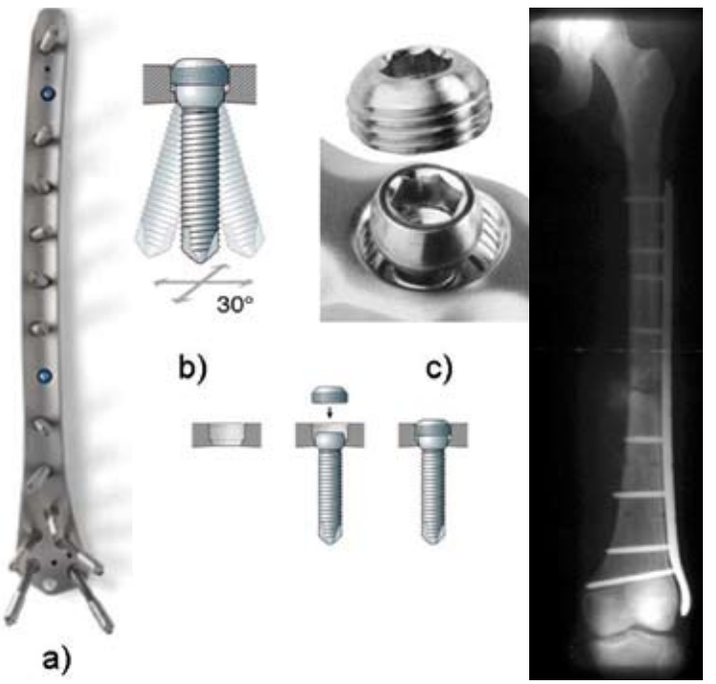


Fig. 8: a-d: Like the, the Non Contact Bridging Plate for the distal femur can be implanted using a minimally invasive procedure. It also offers the option of polyaxial screwing. The screws can be angled by up to 30° (b). Angular stability is achieved by means of a locking cap after the screw has been inserted (b and c).

الشكل ٨: a-d: بشكل مشابه لـ LISS فإن الصفيحة ذات الجسر الغير ملامس للقسم البعيد لعظم العضد يمكن أن يتم زرعه باستخدام الطريقة الغازية قليلاً وهي كذلك تقدم الفرصة لاستعمال البراغي ذات المحاور المتعددة. يمكن إحداث زاوية للبرغي بمقدار ٣٠ درجة مئوية (b). ويمكن الحصول على الثبات الزاوي باستخدام locking cap بعد زرع البرغي (b, c).

Less Invasive Stabilization System (LISS)

Not only modern plate systems have been optimized in biomechanical terms, they have also been adjusted so that they can be inserted much more gently at the time of the operation. Because of the predefined plate shape and the position of the screw holes, the locking head screws (Fig. 4) can be inserted using a targeting device. This can be a targeting block (proximal humerus plate, NCB Humerus) or, for the LISS (Less Invasive Stabilization System) an insertion guide which is connected to the plate at the end nearest to the joint, in the metaphyseal area [16].

The holes in the insertion guide match those in the plate so that the locking head screws can be guided without direct visual contact and inserted through the plate into the bone. With the help of this targeting device the LISS can be implanted through a relatively small operative incision [17]. This MIPO - (Minimally Invasive Plate Osteosynthesis) technique was already used with standard compression plates. With anatomically preformed plates and improved screw fixation methods (locking head screws) it now has a broader range of clinical applications and is simpler to use.

It is generally recommended to use the longest possible plate system and to fix it in the shaft area under digital control, placing it exactly centrally in the cortex. If this is not done the operating surgeon risks missing the bone completely using the predetermined drilling direction and fixing the plate into the soft tissue (Fig. 9c). Before it is fixed permanently the plate's position must be precisely verified intraoperatively using image guidance (Fig. 9b).

The concept of splinting and bridging fractures, restoring the long axis and rotation without exact anatomical reposition, can thus be applied to plate osteosynthesis as well. Manipulation and anatomical reposition

القاسية مع صفيحة أقل قساوة يكون لكل برغي خيط خاص يربط به عند تثبيت الصفيحة. في الوقت الحالي من المستحيل أن نحدد إلى أي مدى يكون النظام متعدد المحاور أقل استقرار من الأنظمة وحيدة المحور لأن الاستقصاءات الكافية لم تجري بعد مع ذلك فإن هذه الأنظمة متوفرة حالياً للاستعمال السريري.

Less Invasive Stabilization System

أنظمة التثبيت الأقل غزواً LISS

ليس فقط تم تصنيع أنظمة الصفائح العصرية لتكون حيوية بل تم تعديلها وبالتالي يمكن أن يتم غرسها بنعومة أكثر أثناء العملية. بسبب الشكل المصمم مسبقاً للصفيحة وكذلك ثقوب البراغي، فإن البراغي ذات الرأس الذي يمكن قفله (الشكل ٤) يمكن أن يتم غرسه باستخدام الجهاز المطلوب. حيث يمكن استعمالها في الصفيحة العضدية القريبة، الجسر الغير ملامس للعضد أو نظام التثبيت الأقل غزواً فإن غرس موجه خاص موصول إلى الصفيحة في النهاية الأقرب إلى المفصل في المنطقة الكردوسية (١٦). فإن الثقوب في الموجه المغروس تتوافق مع الثقوب الموجودة في الصفيحة وبالتالي رأس البرغي القابل للإقفال يمكن أن يوجه بدون رؤوية مباشرة ويتم غرسه عبر الصفيحة إلى العظم. وباستخدام هذا الجهاز يمكن غرس نظام التثبيت الأقل غزواً من خلال شق نسبياً صغير (١٧). إن تقنية تصنيع العظم باستعمال الصفيحة القليلة الغزو MIPO مستعملة حالياً عند استخدام الصفائح المضغوطة القياسية. إن استعمال الصفائح المصنعة تشريحياً، وتحسين طرق تثبيت البراغي (البراغي ذات الرأس القابل للإقفال) قد تؤدي إلى توسيع استعمالاته في التطبيقات السريرية وأسهل للإستعمال.

وبشكل عام يُوصى باستعمال نظام الصفيحة أطول مايمكن وتثبيتها في منطقة جسم العظم تحت المراقبة الشعاعية، ووضعها تماماً بشكل مركزي في القشر. وإذا لم يتم ذلك فإن الجراح يخاطر بفقدان

العظم تمامً باستعمال اتجاهات الثقب المسبقة وتثبيت الصفيحة إلى النسيج الخو (الشكل ٩c) قبل تثبيتها بشكل دائم حيث يتم تحديد موضع الصفيحة بدقة أثناء الجراحة باستخدام الأشعة (الشكل ٩b).

إن مبدأ فصل ووضع جسر للكسر، إعادة المحور الطولي والدوران بدون إعادة الوصفة التشريحية بدقة. يمكن أن يضاف إلى تصنيع العظم بالصفيحة كذلك وبالتالي لايتم التلاعب أو إعادة التوضع التشريحي للقطع العظمية المختلفة (٣). وبالتالي استبدال هدف إعادة التوضع إلى إعادة المحور الصحيح للعظم، وكذلك الطول والدوران يتورط في هذه العملية مايسمى تصنيع العظم بواسطة الجسر وهذه الطريقة تتطلب بشكل كامل شكل جديد للطعم وكذلك نوع المعدن المصنوع منه الطعم. لقد تم حالياً تطوير طعوم أطول بهدف الحصول على جسر للكسور وبالتالي حماية منطقة الكسر. ويتم تثبيت الجسر فقط في الجهة الغربية والبعيدة لجزء الرئيسي من العظم باستعمال بعض البراغي وتجنب منطقة الكسر ذاتها (١٨).

بينما يتحمل الكسر المردود تشريحياً جزءاً من القوة فإن الجسر يقوم يتحمل أكثر الحمل الفعال عندما يتم وضع الجسر للكسر. إن الجيل الجديد من الصفائح الطويلة تؤدي هذا الهدف. ويتم تثبيتها فقط من النهايات وتحتوي جزء متوسطي مرن بشكل كاف (٦).

إن طريقة الجسر غير مناسبة للاستعمال في الكسور المعترضة أو المائلة القصيرة. حيث في هذه الكسور بشكل مخالف للكسور ذات الأذية الكبيرة فإن المرونة الزائدة والحركات الزائدة fracture cleft تؤدي إلى تشوهات عظمية أو كسور في الصفيحة.

عند استعمال نظام LISS فإن المعالجة بالصفيحة لكسور داخل أو خارج السطح التمفصلي البعيد لعظم الفخذ والطنبوب القريب بشكل كبير يكون عبر الجلد. يشمل النظام المشاركة مابين الصفيحة وغرس الموجة (الشكل ٩a) ويتم تثبيتها وحيدة الجانب مع تثقيب ذاتي وكذلك براغي ذاتية الخيط.

كانت في البداية استعمال تثبيت البراغي وحيدة الجانب أكثر شيوعاً ولكن حالياً تم التحول إلى استعمال التثقيب ثنائي الجانب والتثبيت بالبرغي. يتم استعمال

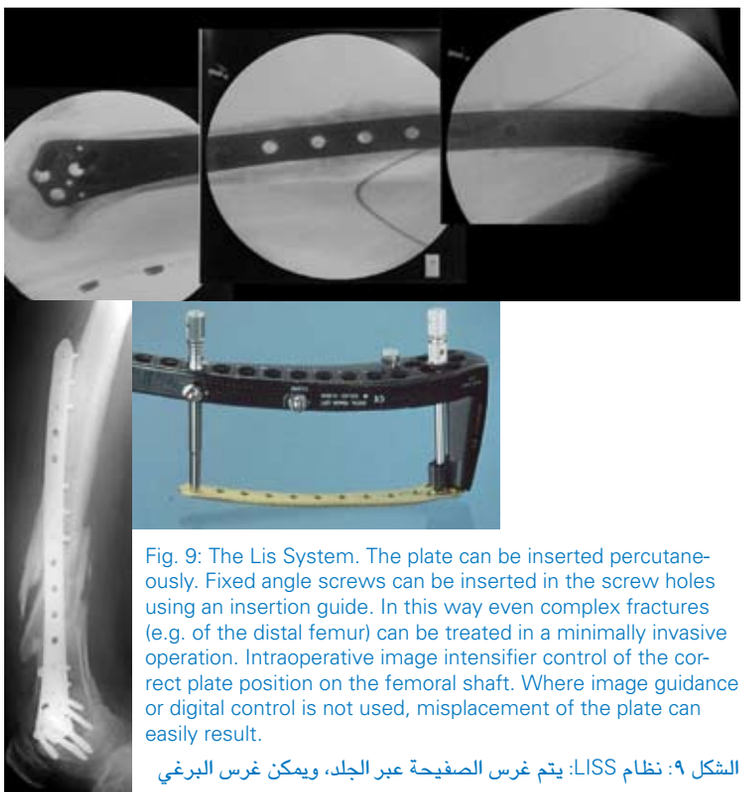


Fig. 9: The Lis System. The plate can be inserted percutaneously. Fixed angle screws can be inserted in the screw holes using an insertion guide. In this way even complex fractures (e.g. of the distal femur) can be treated in a minimally invasive operation. Intraoperative image intensifier control of the correct plate position on the femoral shaft. Where image guidance or digital control is not used, misplacement of the plate can easily result.

الشكل ٩: نظام LISS: يتم غرس الصفيحة عبر الجلد، ويمكن غرس البرغي ذو الزاوية الثابتة من خلال ثقب البرغي بغرس الدليل. وبهذه الطريقة حتى في الكسور المعقدة يمكن أن تعالج بالطريقة الجراحية الأقل غزواً. وباستعمال التحكم بالأسفة يمكن وضع الصفيحة بالمكان المناسب على جسم الفخذ وإذا لم يتم استعمال المراقبة الشعاعية أو التحكم الرقمي فإنه بسهولة يمكن أن يتغير موضع الصفيحة بسهولة.

of the individual fragments are not performed [3]. The aim of reposition should instead be the correct restoration of the axis, length and rotation.
The process involves so-called bridging osteosynthesis, a method placing entirely new demands in terms of the shape of the implants and the material from which they are made. Longer plate systems have now been developed with the aim of bridging the fracture and protecting the fracture area. These are fixed only to the proximal and distal main fragment using few screws and avoiding the fracture region itself[18]. While an anatomically reduced fracture can bear some force, it is the implant itself which takes over the majority of the active load when a fracture has been bridged. The plates must therefore be sufficiently elastic to absorb these increased forces. The new generation of long plates fulfils this purpose. They are screwed only at the ends and have a middle section that is sufficiently elastic [6].

For transverse fractures and very short diagonal fractures the method of bridging osteosynthesis is not generally appropriate. In these types of fracture, unlike fractures with a large area of damage, too much elasticity and movement in the fracture cleft can lead to pseudoarthosis and even to plate breakage.
With the LISS, plate treatment of intra- and extra-articular fractures of the distal femur and proximal tibia is largely percutaneous. The system employs a combination of a plate and an insertion guide (Fig. 9a) and is fixed monocortically with self-drilling and self-tapping screws.

At first monocortical screw fixation was most commonly used but the tendency has now transferred to bicortical drilling and screwing.

Only in periprosthetic fractures can special monocortical screws be used (Fig. 9).

The particular feature of these systems is the anterior curvature, fitted to that of the femur [6]. This principle, using anatomically preformed plate systems, has now been adopted by many manufacturers. However, in contrast to conventional plate osteosynthesis, a complete rethink of

the operating principles was necessary. The implant can no longer be used to aid reduction. Before the preformed system is assembled the fracture must be correctly reduced. The plate system then provides stable retention. This makes the implantation more difficult and is partially responsible for the considerable learning curve and, in some cases, long X-ray times. As with intramedullary procedures, malalignments can easily result if the closed reduction techniques mentioned above are not used.

NCB – Non Contact Bridging Plate

The NCB® is a plate system compatible to the LIS system in which the screws can be fixed polyaxially. It is possible to select the angle at which fixed angle screws are inserted within a range of up to 30° (Figure 8b).
As with the system for the distal radius mentioned above (Figure 6c) this allows the operating surgeon to avoid certain areas or to insert screws at an appropriate angle. In this way it is possible to avoid inserting individual screws into the joint cavity. This method also allows individual fragments to be fixed. However the NCB has a greater volume than the LISS and can therefore protrude noticeably in areas with a thin soft tissue covering (ilio – tibial tractus). This is due to the method used to lock the screw head (Fig. 8).

To what extent the thicker NCB also gives greater primary stability, which is desirable particularly when bridging larger bone defects in the femoral shaft area, is currently being investigated in biomechanical tests [14].

The option of polyaxial screwing appears to be particularly useful in the treatment of periprosthetic fractures. In contrast to the LISS, the screws in this system can be placed monocortically but the option is also available of fixing them bicortically, bypassing the stem of the prosthesis.

For the femur the maximum length of both the LISS and the NCB is 32 cm. For some types of fracture and bone problems this can be too short to allow for adequate screwing of the proximal parts of the fracture. In such cases it is possible to use both systems "upside down". In this technique a left-

Fig. 10: Upside-down implantation of a fixed angle LISS in a case of infection following gamma nailing. The proximal fracture of the left femur has been treated using a plate for the right femur implanted using an antegrade approach.

الشكل ١٠: غرس نظام LISS ذو الزاوية الثابتة بشكل معكوس في حالة خمج بعد التثبيت gamma nailing إن كسر الجزء القريب من عظم الفخذ الأيسر تمت معالجته باستعمال الصفيحة المخصصة عادة لعظم الفخذ الأيمن وبالطريقة الأمامية.

براغي وحيدة الجانب خاصة فقط في الكسور ماحول الطعوم الصفية (الشكل ٩).

إن العلامة المميزة لهذا النظام هي الإنحناء الأمامي التي تتناسب مع تلك لعظم الفخذ (٦). بناء على هذا المبدأ وباستخدام نظام الصفيحة ذات الشكل التشريحي المسبقة الصنع تم اعتبارها من قبل عدد المصانع مع ذلك بالمقارنة مع صفائح التصنيع العظمي التقليدي، فإن إعادة التفكير بشكل كامل لمبادئ الجراحة ضروري. حيث أنه لم يعد الطعم يستعمل للمساعدة في رد الكسر، سابقاً كان الجهاز يقوم بتجميع الكسر ورده بشكل جيد. عندئذ تقوم الصفيحة بتأمين الحفاظ على استقرار الكسر.
هذا يحصل من الصعب أكثر وبشكل جزئي مسؤول عن إطالة التدريب وفي بعض الحالات استعمال الأشعة لفترة طويلة.
كما هو في الطرق داخل النقي يمكن ان يحدث المالينغمينت بسهولة أن تنجح عند عدم استعمال طرق الرد المغلقة المذكورة سابقاً.

الصفيحة ذات الجسر الغير ملامس NCB

إن نظام الصفيحة NCB® متوافق مع نظام LISS حيث يمكن تثبيت البرغي متعدد المحاور. إنه من الممكن اختيار الزاوية التي يتم فيها تثبيت البراغي ذات الزاوية الثابتة والتي يتم غرسها بزوايا حتى ٣٠ درجة مئوية (الشكل 8b). كماهو النظام المستعمل للجزء البعيد من الكعبرة والمذكور سابقاً (الشكل٦c) الذي يسمح للجراح أن يتجنب مناطق محددة أو غرس البراغي بزاوية مناسبة.

وبهذه الطريقة يمكن تجنب زرع براغي مفردة في جوف المفصل. وهذه الطريقة تسمح أيضاً بتثبيت أجزاء من الكسر. مع ذلك فإن NCB ذو حجم أكبر من LISS وبالتالي يمكن أن تنبثق بشكل ملحوظ في المنطقة التي تغطيها الأنسجة الرخوة (الشكل ٨)(السبيل الحرقفي الظنبوبي ilio – tibial tractus) ويعود هذا الى طريقة استعمال قفل رأس البرغي (الشكل ٨) وكلما ازدادت سماكة NCB كلما كان الاستقرار البدئي أكثر وذلك مفضل خاصة عند وضع الجسر على أذية عظمية كبيرة في منطقة جسم عظم الفخذ، وهي حالياً تحت الاستقصاء بالاختيارات الحيوية (١٤).
إن خيار البراغي متعدد المحاور مفيدة خاصة في معالجة الكسور حول الطعوم الصنعية. بالمقارنة

side plate is used for the right femur and a right-side plate for the left femur (Fig. 10).

A wide range of new plate systems is now available for many different indications. The principles of angular stability and polyaxial angular stability have now been extended to almost all bones, including long bones such as the femur (LISS, NCB and 4.5 and 3.5 mm plates with combi-holes), distal radius (2.4 mm radius plate) and small fragment and mini-fragment systems.

Outlook

"Orthobiology" – Bioactive Implants

In spite of improved operating techniques and optimised implants, complications continue to occur in osteoporosis and complex fractures. These range from delayed healing of the fracture to pull-out of the implant and bone infections.

Improving the fixation of implants in bone is a topic of constant research. The design of the screw thread has been steadily improved. Experimental and clinical trials are currently in progress with hydroxyapatite-coated screws whose thread actively "grows into" the bone. The fixation of the screw is thus biologically optimised.

As well as the improvements described above in implant design, fixation methods and insertion techniques, implants can also be rendered biologically active by incorporating drugs into coating materials. Once the implant is in position the drug is released from the coating in a local and controlled manner offering an ideal means of promoting healing locally.

Gentamicin-Coated Implants for the Prevention of Implant-Associated Infections

Gentamicin-coated implants, currently undergoing clinical trials, represent a first step in this direction.

Gentamicin can be incorporated into a bioabsorbable coating which is continously released, after an initial peak, over a period of 6 weeks. This method allows high local concentrations of the active agent to be produced without subjecting the whole organism to high systemic doses. This may make it possible to prevent bacterial contamination of the implant surface and implant-associated osteitis. The incorporation of gentamicin can be seen as the first step in a new dimension of modulation of fracture healing. Other active agents such as growth factors, locally acting short-chain peptides or local "non-viral" gene transfer are currently under investigations.

Summary

Three factors have made a major contribution to improving operative fracture treatment:

- Stability according to the internal fixator principle – using fixed angle fixation of the screw elements in the plate system.
- Consideration and understanding of the biology of bone healing using minimally invasive closed operating techniques.
- Consideration of anatomy of the bone – using preformed implants.

مع LISS فإن البراغي في هذا النظام يمكن تثبيتها في منطقة القشر أحادية الجانب ومن الممكن تثبيتها بشكل ثنائي الجانب وتجنب جسم الطعم الصنعي.

إن أطول LISS أو NCB للعظم الفخدي هو ٣٢ سم ومن أجل بعض أنواع الكسور فإن هذا الطول قصير جداً لكي يسمح التثبيت بالبراغي للجزء القريب من الكسر. وفي مثل هذه الحالات من الممكن استعمال كلا النظامين (بشكل معكوس) حيث استعمال الصفيحة للجهة اليسرى من أجل معالجة عظم الفخد الأيمن واستعمال الصفيحة للجهة اليمنى لعظم الفخد الأيسر (الشكل ١٠).

هناك مدى واسع لأنظمة الصفائح الجديدة متوفرة حالياً لاستطبابات مختلفة: إن مبدأ الثبات الزاوي والثبات متعدد المحاور تم استعماله لجميع العظام تقريباً، متضمنة العظام الطويلة مثل عظم الفخد (NCB، LISS وصفيحات ٤,٥ و ٣,٥ والتي تحتوي على ثقوب متوافقة) الجزء البعيد للكعبرة (٢,٤ مل صفيحة كعبرة) وكذلك الأجزاء الصغيرة يمكن استعمال أنظمة صغيرة خاصة لها.

نظرة عامة

«الجراحة العظمية الحيوية»

الطعوم الفعالة حيوياً

بالرغم من تطور تقنيات العمليات والحصول على طعوم مثالية، فإنه مازالت الاختلاطات تحدث مثل تخلخل العظم والكسور المعقدة وهذه الاختلاطات تتراوح مابين تأخر الشفاء للكسور إلى انسحاب الطعوم وأخماج العظام.

إن تحسين تثبيت الطعوم العظمية مايزال الموضوع الثابت للأبحاث. مايزال تصميم البرغي تحت التطوير المستمر والتجارب السريرية والتجريبية وذالك بإستعمال البراغي المغلقة بـ هيدروكسيد ابيتايد والذي يدخل خيطه بشكل فاعل إلى العظم. بالتالي تثبيت البرغي أصبح حيوياً مثالي. وكذلك التطوير لتصميم الطعم والذي تم وصفه سابقاً، طرق التثبيت وتقنيات الغرس، ويمكن للطعوم أن تصبح حيوية بدمج الدواء كغطاء للطعم. وحالما يتم غرس الطعم فإن المادة الدوائية تبدأ بالتحرر من الغطاء موضعياً وبطريقة محكمة مقدمة وسيلة منطقية لتحسين الشفاء موضعياً.

الطعوم المغطى بالجنتمايسين للوقاية من الأخماج المرافقة لغرس الطعم

إن الخطوة الأولى حالياً في اتجاه غرس الطعم المغطى بالجنتمايسين هو إجراء الدراسات السريرية والتي تجري حالياً.

يمكن دمج الجنتمايسين مع الغطاء القابل للامتصاص حيوياً. والذي يتحرر بشكل مستمر بعد الذروة البدئية ولمدة ٦ أسابيع. تسمح هذه الطريقة بتحرير المادة الفعالة موضعياً بتركيز عالي بدون تعريض كل الجسم لجرعات جهازية عالية. وهذا مايجعل من الممكن منع حدوث التلوث بالجراثيم لسطح الطعم والتهاب العظم المرافق للطعم. إن دمج الجنتمايسين يمكن أن يكون الخطوة الأولى في البعد الجديد الذي يتواسط شفاء الكسر. هناك عوامل فعالة أخرى مثل عوامل النموا، عديدات البتبيد ذات السلسلة القصيرة الفعالة موضعياً أو النقل الجيني الموضعي الغير فيروسي ماتزال تحت الاستقصاءات.

Treating fractures with metal implants will continue to be the gold standard for the foreseeable future and will not be replaced by "fracture healing from the syringe". The new osteosynthetic procedures are based on an understanding of the biological processes involved in fracture healing and the importance of the soft tissues. Osteoporosis constitutes an additional challenge and will require innovative ideas for the fixation of weakened bones. Solutions involving bioactive implants will be used not only in the treatment of fractures with metal implants but also in bone replacement materials and in endoprosthetics.

The authors aknowledge the kind assistance of Mrs. Stefanie Dickmänken for assistance in preparing this manuscript.

Literature

[1] Frigg R, Ulrich D. [Innovative implants – a prerequisite for biological osteosynthesis]. Ther Umsch l2003;60: 723-8.
[2] Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. J Bone Joint Surg Br l2002;84: 1093-110.
[3] Bolhofner BR, Carmen B, Clifford P. The results of open reduction and Internal fixation of distal femur fractures using a biologic (indirect) reduction technique. J Orthop Trauma l1996;10: 372-7.
[4] Claudi BF, Oedekoven G. [«Biological osteosynthesis»]. Chirurg l1991;62: 367-77.
[5] Farouk O, Krettek C, Miclau T, Schandelmaier P, Guy P, Tscherne H. Minimally invasive plate osteosynthesis and vascularity: preliminary results of a cadaver injection study. Injury l1997;28 Suppl 1: A7-12.
[6] Goesling T, Frenk A, Appenzeller A, Garapati R, Marti A, Krettek C. LISS PLT: design, mechanical and biomechanical characteristics. Injury l2003;34 Suppl 1: A11-5.
[7] Messmer P, Regazzoni P, Gross T. [New stabilization techniques for fixation of proximal tibial fractures (LISS/LCP)]. Ther Umsch l2003;60: 762-7.
[8] Gautier E, Perren SM. [Limited Contact Dynamic Compression Plate (LC-DCP)--biomechanical research as basis to new plate design]. Orthopade l1992;21: 11-23.
[9] Frigg R, Appenzeller A, Christensen R, Frenk A, Gilbert S, Schavan R. The development of the distal femur Less Invasive Stabilization System (LISS). Injury l2001;32 Suppl 3: SC24-31.
[10] Wagner M, Frenk A, Frigg R. New concepts for bone fracture treatment and the Locking Compression Plate. Surg Technol Int l2004;12: 271-7.
[11] Wagner M. General principles for the clinical use of the LCP. Injury l2003;34 Suppl 2: B31-42.
[12] Zura RD, Browne JA. Current concepts in locking plating. J Surg Orthop Adv. l2006;15 (3): 173-6.
[13] Egol KA, Kubiak EN, Fulkerson E, Kummer FJ, Koval KJ. Biomechanics of locked plates and screws. J Orthop Trauma l2004;18: 488-93.
[14] Roderer G, Gebhard F, Erhardt J, Abouelsoud M, Kinzl L. [The Non-Contact Bridging Plate : A new fixed-angle device for the minimally-invasive treatment of fractures of the proximal humerus - technique and preliminary results.]. Unfallchirurg l2007.
[15] Dudda M. Die Anwendung der polyaxialen winkelstabilen NCB-Platte für distale Femurfrakturen.
[16] Schandelmaier P, Partenheimer A, Koenemann B, Grun OA, Krettek C. Distal femoral fractures and LISS stabilization. Injury l2001;32 Suppl 3: SC55-63.
[17] Falck M., Höntzsch D., Krackhardt T., K. W. LISS (less invasive stabilization system) als minimalinvasive Alternative bei distalen Femurfrakturen. Trauma Berufskrankheit l1999;1: 402-406.
[18] Baumgaertel F, Gotzen L. [The «biological» plate osteosynthesis in multi-fragment fractures of the para-articular femur. A prospective study]. Unfallchirurg l1994;97: 78-84.

Prof. Dr. Michael Raschke (MD)
Dr. Richard Stange (MD)
Dr. Thomas Fuchs (MD)
Department for Trauma, Hand and Reconstructive Surgery
University Clinic Muenster
Michael.Raschke@ukmuenster.de

الخلاصة

هناك ثلاث مساهمات كبيرة تمت لتحسين معالجة الكسور جراحياً:

- الثبات العائد إلى مبادئ التثبيت الداخلي باستخدام التثبيت ذو الزاوية الثابتة لعناصر البرغي مع جهاز الصفيحة.
- الأخذ بعين الاعتبار وفهم المعنى الحيوي لشفاء العظم باستخدام تقنيات الجراحة المغلقة وقليلة الغروا.
- الأخذ بعين الاعتبار تشريح العظم وبالتالي استعمال الطعوم ذات الشكل المصمم مسبقاً.

إن معالجة الكسور بالطعوم المعدنية مايزال هو المعالجة الذهبية على المدى المنظور ولن يتم استبدالها بـ شفاء الكسور عن طريق الحقنة. إن طرق تصنيع العظم الجديدة تعتمد على فهم العمليات الحيوية والمتورطة بشفاء العظم وأهمية الأنسجة الرخوة. ومايزال تخلخل العظام تحدي إضافي ويتطلب تطوير أفكار إبداعية لتثبت العظام الضعيفة.

وتتضمن الحلول استعمال الطعوم الحيوية ليس فقط لمعالجة الكسور بالطعوم المعدنية إنما أيضاً لاستبدال المواد العظمية وبالتالي استعمال الطعوم الصنعية الداخلية.

الأستاذ الدكتور م. راشكي
الدكتور ر. شتانجي
الدكتور ت. فوكس

2 for YOU

Two outstanding media
for your success.

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

www.german-medical-journal.eu

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

www.german-medical-online.com

German® Medical Journal

FEATURING THE BEST OF GERMAN MEDICINE

German® Medical Online

SHOWS WHAT GERMANY HAS TO OFFER

Intensive Patients Care in a non-hospital setting for adults, babies and children

- Long term assistance in rehabilitation and recreation in a non-hospital setting
- Non-hospital intensive care for mechanically ventilated patients
- Service possible in various countries and regions
- Health care form in group living settings
- Intensive care for babies and children in a non-hospital setting
- Intensive care for babies and children in a small-scale skilled nursing home
- Intensive palliative care for patients in a non-hospital setting

Life is precious.

Info Click

ProVita
Außerklinische Intensivpflege

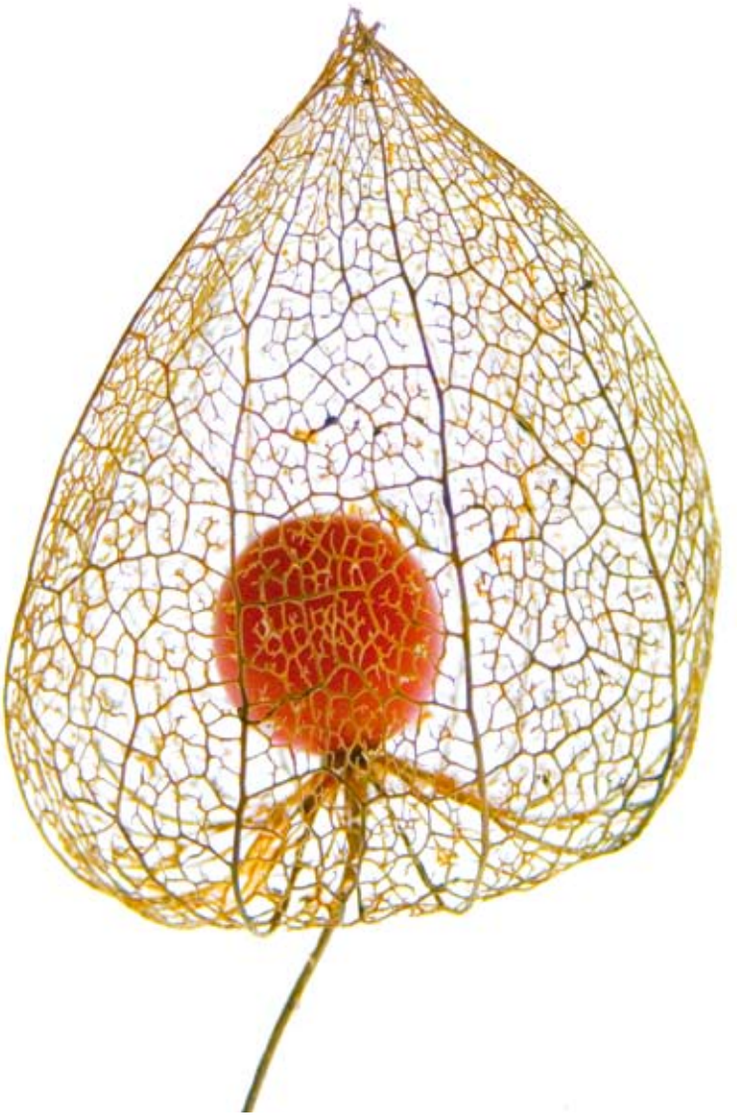
Pro Vita
Außerklinische Intensivpflege
Christina Shawky-Böhme GmbH & Co.KG
Jahnstrasse 38
83278 Traunstein, Germany
Phone: +49 (0)861 209 180
info@pflegedienst-provita.de
www.pflegedienst-provita.de

Virtual Art

3d Artists
Gallery

www.3d-artists.de

Photo Art



www.3d-artists.de

Düsseldorf
The Elegant German Metropolis

As far as its urban style and its cultural flair are concerned, Düsseldorf is among the large German cities with cosmopolitan atmosphere.
The metropolis on the Rhine is a main fashion city, home of the largest fashion fair worldwide and one of the most elegant metropolises.

The Königsallee (King's Avenue)
The Königsallee, also referred to as «Kö», belongs to the internationally known streets which are rightly called avenues with their numerous fashion, jeweller's and designer shops. In the stylish pavement cafés, to see and to be seen is on the agenda.

Historical and Modern - Old Town and Media Harbour
This is where the heart of the city beats. The Old Town around the Bolker Street is popular with night owls because of its manifold restaurants, bars and discos. It owes its name «the longest bar in the world» to more than 250 possibilities of going out.

The former harbour has experienced a dramatic change: the place where the skyline was formerly characterised by storehouses, buildings erected by internationally renowned architects stand today. The leaning Gehry buildings are very famous. The new Media Harbour owes its special charm to the

دوسولدورف
العاصمة الألمانية الأنيقة

تعتبر مدينة دوسولدورف من حيث النموذج الحضاري والثقافي من ضمن أكبر المدن الألمانية ذات المناخ الدولي تعتبر هذع العاصمة على نهر الراين مدينة الأزياء الرئيسية، و موطن أكبر معرضالأزياء عالمياً وأحد أكثر العواصم الأنيقة.

شارع الملك King's Avenue
والذي يطلق عليه أحياناً كو وهو شارع عالمي يحق لذلك أطلق عليه هذا الاسم حيث يمتلك محلات أزياء عديدة، مجوهرات، ومحلات تصميم أزياء، مقاهي الأرصفة الأنيقة يجب أن تكون على جدول المناطق التي يجب مشاهدتها.

المدينة القديمة التاريخية والعصرية ووسائل الإعلام
هنا حيث ينبض قلب المدينة.
المدينة القديمة حول شارع بولكر وهو مكان شعبي يحتوي المطاعم المتعددة لذلك أطلقت عليه البوم الليلي. وأماكن الرقص والحانات لذلك أطلقت عليها اسم أكبر حانة في العالم، حيث هناك أكثر من ٢٥٠ مكان للخروج للترفيه.

لقد شهد الميناء السابق تغيراً جذرياً، حيث كانت المستودعات سابقاً على مد الأفق، ومازالت الأبنية التي أقامها أشهر معماري العالم مازالت قائمة إلى اليوم. وأكثرها شهرة مباني غيهري المائلز يمتلك ميناءها الجديد سحر خاص

mixture of «new and old»: the old quay walls and railway sidings are still well-preserved and are listed today. Between them there is a multitude of bars, clubs and restaurants, which are predominantly frequented by the creatives of the media scene domiciled here.

The Rhine

The Rhine is Germany's largest river and imparted Düsseldorf its significance as early as several hundred years ago. A sightseeing tour on the Rhine guides you along the Old Town of Düsseldorf up to the new Media Harbour within one hour. From the Rhine Tower, you have a breath-taking view onto the Rhine and the sights of the city.

Green and Romantic - Castles and Gardens

The Baroque Castle Benrath

من المزيج «الجديد والقديم» جدران الرصيف القديم وخطوط السكك الحديدية ماتزال محافظة عليها وقائمة إلى اليوم. ويقع بينها عدد من الحانات والنوادي والمطاعم والتي هي مصدر إلهام للمبدعين للمشاهد الإعلامية هنا.

نهر الراين

يعتبر نهر الراين أطول نهر في ألمانيا حيث أضاف لدوسلدورف أهمية منذ مئات السنين الماضية. تقودكم الجولة البحرية على طول القسم القديم من دوسولدورف وحتى الميناء الجديد خلال ساعة من الزمن. من برج الراين يمكن أن تحبس الأنفاس رؤوية نهر الراين ومناظر المدينة.

الحدائق والقلاع الرومانسية الخضراء

تستوعب قلعة الباروك متحف

accommodates the Museum for European Garden Art. In the large-scale castle grounds with mirror pond, English landscape park and French Baroque garden, you can take a stroll amongst old trees, sculptures, flowers and herb gardens.

The moated castle Dyck looks back on a history of 900 years. Today the castle and the marvellous English landscape park are not only inviting to people interested in culture and garden lovers.
The high rope course and mountain-climbing garden in the castle grounds offer extensive terrain for people keen on mountain climbing.

Art city – Arts and Culture
Internationally renowned artists learned and taught at the world-famous Düsseldorf Academy of Arts. Besides the

أوروبا للفن الأخضر حيث تشاهد مساحات واسعة من القلاع ذات البرك المائية مناظر الحدائق الانكليزية الطبيعية وحدائق الباروك الفرنسية. حيث يمكنك أن تأخذ نزهة عبر الأشجار القديمة والتماثيل والزهور وحدائق الأعشاب.
يعود تاريخ قلعة ديك الجبلية إلى ٩٠٠ سنة. حالياً فإن القلعة وحدائقها ذات المناظر الخلابة الانكليزية تدعوا ليس فقط الناس المهتمين بالحضارة بل محبي الحدائق أيضاً. إن الحدائق الخضراء ذات الحواف المتسلقة في أرضية القلعة وكذلك الجبال العالية القوية تعطي فرصة تدريب مستمر للأشخاص محبي تسلق الجبال.

مدينة الفن – الحضارة والفن
لقد تعلم وعلم الفنانون الدوليين في أكاديمية دوسلدورف للفن المشهور

academy and a varied museum landscape, more than 100 arts galleries and arts places characterise the city.

The Arts Gallery and the Art Collection North-Rhine Westphalia K20, one of the leading museums for arts of the 20th century, are especially worth a visit.
The K21 Art Collection in the house of the estates is forward-looking and exhibits international contemporary arts of the 21st century.

Shoppers' Paradise

As the location of the world's largest fashion fair "Igedo Fashion Fairs", which is visited by fashion designers and purchasers from all over the world, Düsseldorf ranks among the centres of the international fashion scene. Numerous show rooms of internationally established fashion and young designers such as Peter Krell and Steffen Schraut or the Academy for Fashion & Design are domiciled here.
The great international designers such as Armani, Bulgari, Gucci, Jil Sander, Prada or Versace present themselves on the luxury shopping boulevard Königsallee.
You can find funny and trendy things during a shopping tour through the Old Town. In the narrow streets unconventional fashion and avant-garde shops have settled.

Family Entertainment

Aqua Zoo

Visitors are able to experience about 450 animal species in aquariums and landscape terrariums on a total of 6,800 square metres.

عالمياً. بالإضافة إلى الأكاديمية ومتاحف المناظر الطبيعية المتنوعة، فإن أكثر من ١٠٠ معرض فني يميز هذه المدينة. إن معرض الفنون ومجموعة الأعمال الفنية لـ وست فيلا بشمال نهر الراين K20. يعتبر المتحف الأول للفن في القرن العشرين. وهو بشكل خاص يستحق الزيارة. إن مجموعة الأعمال الفنية K21 في مبنى الولاية يستحق الزيارة ويعرض الفنون الدولية المعاصرة للقرن الحادي والعشرين.

جنة المتسوقين

نظراً لوجود أكبر معرض أزياء عالمي (لجيدوا) والذي يزوره مصممي الأزياء وكذلك المشترين من جميع أنحاء العالم، فإن مدينة دوسولدورف تصنف من ضمن المراكز الدولية للأزياء. هناك عدد كبير من غرف العرض خاصة بالعارضين الدوليين المحترفين وكذلك المصممين الشباب مثل بيتر كريك وستيفن شوارت وكذلك يقيم هنا مصمموا وعارضوا أزياء الأكاديمية. يقدم المصممون الدوليين أمثال أرماني، بولفاري، كوتشي، جيل ساندر، برادا أو فيرساك أنفسهم في الأسواق الفخمة لشارع الملك بولفارد. يمكنك أن تشاهد أشياء مضحكة وعصرية خلال جولة التسوق في المدينة القديمة. في الطرق الغير تقليدية الضيقة حيث الأزياء الغير تقليدية ومحلات درجة الأفانت.

الترفيه العائلي

حديقة الحيوان أكوا

يمكن للزوار مشاهدة ٤٥٠ نوع حيواني في متحف الحياة المائية ومايقارب ٦٨٠٠ متر مربع من مناطق ذات المناظر الطبيعية.

German Impressions

German Opera on the Rhine
It belongs to the most important opera houses in Germany and also offers a ballet besides operas and operettas/musicals. The opera in Düsseldorf also organises performances especially for children and youngsters.

Jever Indoor Ski Slope
Sports-crazy people are able to ski and snowboard over the whole year in Germany's largest indoor winter sports hall. Two drag lifts and a four-seat lift ensure the convenient ascent to the "top station" at the end of the ski run of 300 metres length and 60 metres width.

Neanderthal Museum
This is where the Neanderthal man has been discovered. In 1856 workers discovered bones in the Valley of Düssel, which were identified as skeleton remainders of a glacial human - the Neanderthal man. He lived within the period of about 160,000 to 30,000 years ago. The museum and its exhibition have been awarded several national and international prizes.

Phantasialand (Fantasy Land)
With its more than 100 attractions and internationally awarded shows, the Fantasy Land is one of the most popular theme parks in Germany.

© DÜSSELDORF MARKETING & TOURISMUS GMBH
WWW.DUESSELDORF-TOURISMUS.DE

الإنطباع الألماني

دار الأوبرا الألمانية على نهر الراين
تنتمي دار الأوبرا إلى أهم دور الأوبرا وتنظيم الحفلات الموسيقية، وكذلك تنظيم دار الأوبرا دوسلدورف برامج خاصة للأطفال واليافعين.

منحدر جيفر للتزلج الداخلي
إن رياضة الأشخاص المتهورين المتمثلة بالتزلج على الجليد ممكنة في أكبر صالة للألعاب الشتوية في ألمانية.

حيث يقوم مصعدين للسحب ومصعد ذو أربع مقاعد ليصل إلى ارتفاع عالٍ في نهاية حقل التزلج الذي يصل طوله إلى ٣٠٠م وعرض ٦٠ متر.

المعرض الهولاندي
هنا تم اكتشاف الرجل الهولندي حيث اكتشف عمال في عام ١٨٥٦ عظام في وادي دوسيل تم التعرف عليها على أنها بقايا رجل العصر الجليدي – الرجل الهولندي حيث عاش مابين ٣٠٠٠٠ – ١٦٠٠٠٠ سنة مضت.
لقد نال المحتف ومحتوياته عدد من الجوائز الدولية والوطنية.

أرض الفانتازيا
من ضمن المشاهد المئة التي نالت جوائز عالمية فإن أرض الفانتازيا تعتبر واحدة من الحدائق الأكثر شعبية في ألمانيا.

حافظوا على متعة الحياة والحيوية عبر فحوصات راد براكس الوقائية

- فحص راد براكس الشامل
- فحص راد براكس الإضافي الشامل
- فحص راد براكس الحيوي الشامل
- فحص راد براكس الحيوي الإضافي الشامل

radprax

راد براكس
مركز العناية المبكرة- شركة محدودة المسؤولية
مركز التصوير الشعاعي

دسلدورف/ ألمانيا

Airport City
Peter-Müller-Straße 20
40468 Düsseldorf

Fon: 02 11 / 22 97 32-10
Fax: 02 11 / 22 97 32-19
info@radprax-vorsorge.de
www.radprax-vorsorge.de

قريبا سيتوفر عنواننا على الشبكة الدولية
باللغتين العربية و الإنكليزية

German Medical Online®

THE BEST OF GERMAN MED

Germany cares for you™

www.german-medical-online.com
The worldwide presence of German medicine.
Germany is only seconds away.

Via QR-Code - the latest cell phone technology - to the direct information on your cell phone. Give it a try.

How it works
Get the reader for your cell phone for free:
http://reader.kaywa.com
Take a picture from the QR-Code and jump to the detailed information.

Hospitals Clinics Medical Centers

Info Click

Competence Center for the Diagnostic and Therapy of Chronic Pruritus
Specialists from several Departments of the University offer a complete check-up to identify the origin and best treatment for chronic pruritus.

Frauenklinik Universitätsklinikum Tübingen

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Tuebingen
Excellence centre for General Gynecology, Gynecological Oncology, Obstetrics, Urogynecology

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Heidelberg University Hospital

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

Hospitals Clinics Medical Centers

Info Click

Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich

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 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.

Pro Vita out-of-Hospital Intensive Care

Intensive Patients Care in a non-hospital setting for adults, babies and children

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.

Hospitals Clinics Medical Centers

Info Click

University Hospital Muenster / Universitätsklinikum Münster

The University Hospital of Münster is one of the largest hospital complexes for specialised medical care in northern Germany.

XCell-Center for Stem Cell Therapy

In the Eduardus Hospital

BG-Trauma Hospital Tuebingen

traumatology, endoprosthesis, plastic surgery, cranio-maxillo-facial-surgery, paraplegia, reha

Department Obstet. Gynecology, University Hospital LMU Munich

Women Health, Cancer, Prenatal Care, Infertility

Department of Nephrology and Endocrinology, Charite, Campus Benjamin Franklin

treatment of all kidney problems including renal transplantation and hypertension

Practices Medical Doctors

Info Click

Dr. Schlotmann & Partner PraxisKlinik

We are a clinic specializing in Dental Implantology, Dental Aesthetics, procedures under narcosis.

Orthopädie Bavariapark

Center for Arthroscopic Surgery and Minimal Invasive Joint Replacement

Medical Equipment MedTech Instruments

Info Click

proxomed Medizintechnik GmbH

proxomed

Professional Training Systems for Active Therapy.
Future Rehab and health Concepts

3B Scientific

...going one step further

Dieringer GmbH

DIERINGER

orthopaedic shoes, orthopaedic inlays for sport shoes,
for business shoes, for rheumatism patients

Patient and Travel Services Hotels

Info Click

German Medical Council

German Medical Council

German Medical Council organizes the best medical treatment
in renowned German hospitals and clinics for you.

ADAC Service GmbH

ADAC

When it comes to safety, the ADAC-Ambulance Service is
the ideal partner for all holiday and business travellers.

Reuschel & Co. Privatbankiers

Reuschel & Co. Privatbankiers is one of Germany's leading
private banks

Hospital Planning

following the EU guidelines

We design the future

- ★ hospital/practice certification according to EU/ISO standards and/or KTQ certification
- ★ planning and development of hospitals, health centres and medical practices
- ★ hospital furnishings and infrastructure
- ★ CT and MRI diagnosis equipment
- ★ operating rooms and furnishings
- ★ management structure, medical structure
- ★ information design, interior design
- ★ hospital and practice marketing
- ★ presentation and appearance in public (public relations)
- ★ internal presentation and appearance (human relations)
- ★ development of the corporate identity (CI)
- ★ website optimization, screen design

Hospital Engineering made in Germany

www.hospitalplanning.eu

Hospital Planning Alliance

Berlin Munich