



THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Комплексная аугментация кости и имплантационные процедуры

Complex Bone Augmentation and Implantation Procedures

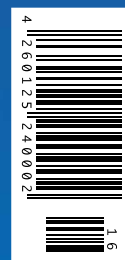


Двухэтапные операции (in situ splitting) в хирургии рака печени

In-Situ Liver Splitting for Oncological Liver Surgery: a German Innovation

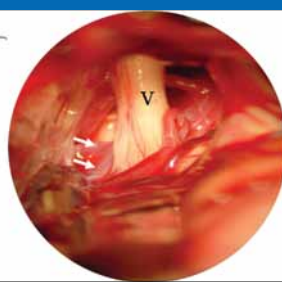


Complex Bone Augmentation Комплексная аугментация кости



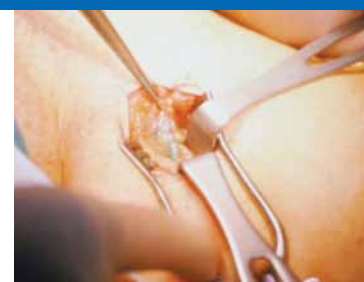
Современные методы лечения невралгии тройничного нерва

Current Treatment Modalities for Trigeminal Neuralgia



Лечение метастатической меланомы в 2013 году

Treating Metastatic Melanoma in 2013





German[®] Medical Council

Medical Treatment in Germany



Germany takes a leading position in medicine.

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

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

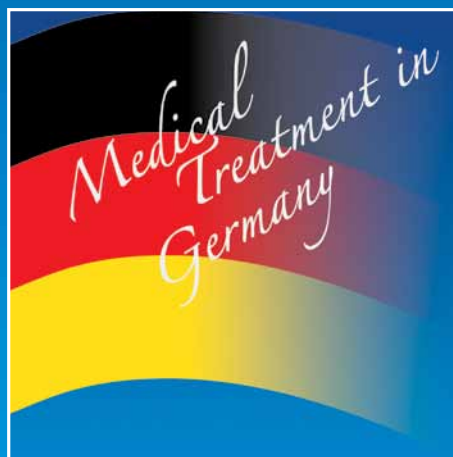
German Medical Council, partner of renowned German hospitals, clinics and specialized practices, organizes the best medical treatment for patients from all over the world and offers them a full service package.

Германия занимает лидирующую позицию в области медицины.

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

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

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



www.german-medical-council.de

Dear Reader,

The healthcare sector is one of the world's fastest-growing industries. Many countries are investing heavily into expanding their healthcare systems. At the same time, many patients across the globe are heading out to find medical treatment that best suits their needs.

The German Medical Journal is a digital trade journal for the global medical community. It is dedicated to medical and scientific progress and serves to promote international knowledge transfer.

Within a few years, the journal has become one of the most respected and most widely read medical trade publications in the world.

The German Medical Journal owes its success to its expert content and the Internet. The Web is the ideal communication channel for media of global relevance. Digitalisation combined with networking, media partnerships, collaborations and other activities have tripled the readership of the German Medical Journal. Anyone with a smartphone has instant access to the journal at any time and any place.

In the spring of 2013, the GMJ was a media partner of important international medical trade shows such as the MedExpo in Jeddah, Saudi Arabia, the SMTS Shanghai Medical & Healthcare Tourism Conference in Shanghai, China, and the 16th SE-Asian Healthcare

Show in Kuala Lumpur, Malaysia. Our agenda for future media partnerships so far includes the Oman Healthcare Conference in autumn 2013 in Muscat, Oman, the International Medical Tourism Conference & Exhibition in China 2013 in Shanghai and the IMF International Medical Forum 2014 in Kiev, Ukraine, which we will also be attending.

Globalisation gives people the opportunity to take advantage of medical knowledge and benefit from medical progress at any place in the world that has Internet access.

We are always delighted by the large amount of feedback we receive from many countries all over the world and would like to thank you for it.

Enjoy your
German Medical Journal

Nadine Baume
Managing Director

Дорогие читатели!

Сектор здравоохранения является одной из наиболее быстро развивающихся отраслей в мире. Многие страны вкладывают значительные средства в улучшение своих систем здравоохранения. В то же время, многие пациенты ездят по всему миру в поисках лечения, которое максимально соответствует их потребностям.

Немецкий Медицинский Журнал представляет собой электронный профессиональный журнал для мирового медицинского сообщества. Он посвящен медицинскому и научно-техническому прогрессу и содействует международному обмену знаниями. В течение нескольких лет журнал стал одним из самых уважаемых и самых читаемых медицинских изданий в мире.

Немецкий Медицинский Журнал обязан своим успехом содержанию экспертного уровня и Интернету. Веб-пространство является идеальным каналом связи для средств массовой информации, имеющих глобальное значение. Перевод в цифровой формат в сочетании со Всемирной сетью, сотрудничеством с масс-медиа, другая деятельность в три раза увеличили читательскую аудиторию Немецкого Медицинского Журнала. Любой человек со смартфоном имеет мгновенный доступ к журналу в любое время и в любом месте.

Весной 2013 года, Немецкий Медицинский Журнал был информационным партнером важных международных меди-

цинских выставок, таких, как MedExpo в Джидде, Саудовская Аравия, SMTS Shanghai Medical & Healthcare Tourism Conference в Шанхае, Китай и 16th SE-Asian Healthcare Show в Куала-Лумпур, Малайзия.

Наша программа будущего медиа-партнерства включает конференцию Oman Healthcare Conference осенью 2013 года в Маскате, Оман, а также Международный медицинский форум 2014 в Киеве, Украина, в котором мы также примем участие.

Глобализация дает людям возможность получить медицинские знания и узнать о последних достижениях медицинского прогресса в любом месте в мире, где есть доступ к Интернету. Мы всегда рады большому количеству отзывов, которые получаем из многих стран мира, и хотели бы поблагодарить вас за это.

Получите удовольствие от Немецкого медицинского журнала!

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

THE KEY EVENT FOR HEALTHCARE SPECIALISTS

IMF V INTERNATIONAL MEDICAL FORUM

5 years

MEDICINE INNOVATIONS – THE NATION'S HEALTH

October 14–16, 2014

KYIV EXPO PLAZA

ufi

UKRAINE, KYIV

Supported by:

- The Cabinet of Ministers of Ukraine
- The Verkhovna Rada Committee on Healthcare
- Ministry of Healthcare of Ukraine
- State Administration of Ukraine on Medicinal Products

Organizers:



Co-organizers:



Partners:



General Partner: TOSHIBA
Leading Innovation >>>

Social Partner: Розвиток України

International Partners: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION, UFI, and others.

MEDRadiology

MEDLab

MEDTech

MEDSolutions

MEDRehab&Physio

MEDCleanTech

MEDInnovation

MEDDent

MEDEsthetics

MEDICAEXPO
INTERNATIONAL
HEALTHCARE EXHIBITION

PHARMAEXPO
INTERNATIONAL
PHARMACEUTICAL EXHIBITION



Scientific-practical program

III INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS

«Introduction of medical science advances into healthcare practice in Ukraine»

50 | scientific-practical events

600 | ukrainian and international speakers

16 000 | visitors – specialists of healthcare industry

400 | participants from 20 countries

! | certificates are provided

practical master-classes, schools, consultations

full range of equipment, technique, tools for medicine

world famous brands/ new trademarks



Related event

III INTERNATIONAL EXHIBITION OF MEDICAL TOURISM, SPA&WELLNESS – HEALTHCARE TRAVEL EXPO

International Information Partners:



CONGRES GlobalTrade MEDIA



labor&more medicalsports network



UkraineBusiness



General Information Partner:



CanBioTech



Trade+Winds



УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



General Internet-Partner: ZDOROV-INFO



Official Information Partners:



Здоров'я України



ЧАСОПИС



Фармацевтичний Кур'єр



BE A PART OF A MAJOR INTERNATIONAL EVENT!

For participation in the Forum:
For participation in the Congress:

+380 (44) 526-90-25
+380 (44) 526-92-89

@ expo@imt.kiev.ua
@ marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

IMPRINT

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

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@gmjournal.com

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

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

TRANSLATIONS
English:
Valeria Alic
Russian:
Dr. Erica Igonina

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

ADVERTISEMENTS
www.german-medical-journal.eu
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 2014
All rights reserved

ISSN 1869-7836
peer-reviewed





The 4th

OMAN HEALTH EXHIBITION & CONFERENCE



Under the patronage of



Ministry of Health

Oman's Biggest Health Platform

9-11 September 2014

Oman International Exhibition Center
Muscat, Sultanate of Oman



Hospital & Medical
Infrastructure



Healthcare



Pharmaceuticals



Medical Tourism



OMAN HEALTH EXHIBITION & CONFERENCE



Endorsed by



The Oman Health Conference will be held in conjunction
with the 4th Oman Health Exhibition, which will take place
at the Oman International Exhibition Center.

For participation: Call Ahmed Sayed at +968 24660128 or +968 96709378
or send email to omanhealth@omanexpo.com

Conference
Co-Organizer



Al Nahdha Hospital

Organizer



Global Business Platform

Supporting Associations



UK Trade
& Investment



German Industry and Commerce
Bahrain | Kuwait | Oman | Qatar | UAE
المندوب الألمانية للصناعة والتجارة
الإمارات العربية المتحدة | البحرين | الكويت | عمان | قطر



Gold Sponsor



مجموعة مستشفيات النور
AL NOOR HOSPITALS GROUP Plc

Visitor Bag Sponsor



مجمع الابتكار مسقط
Innovation Park Muscat

Lanyard Sponsor



مختبرات البرج الطبية
Al Borg Medical Laboratories

Silver Sponsor



Silver Sponsor - Conference



Media Partners



BOOK YOUR STAND TODAY!

For more information, contact Ahmed Sayed Ahmad at +968 96709378
or e-mail: ahmed.sayed@omanexpo.com

www.omanhealthexpo.com

Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Complex Bone Augmentation
and Implantation Procedures **10**

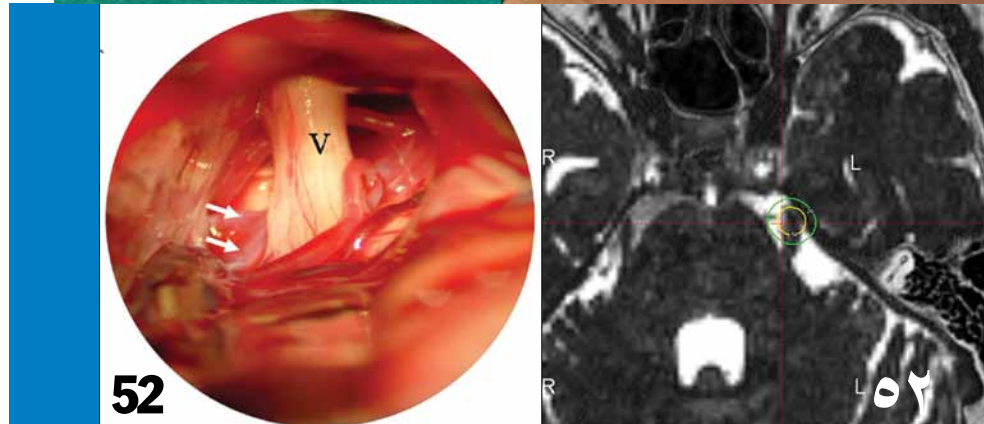
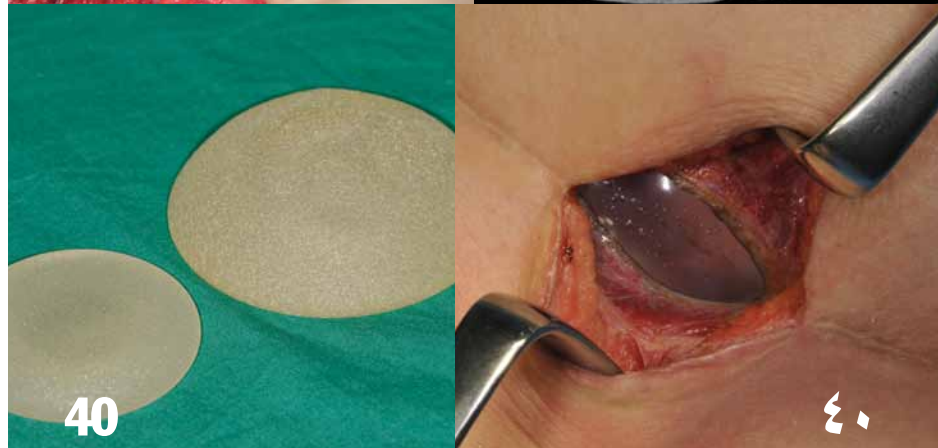
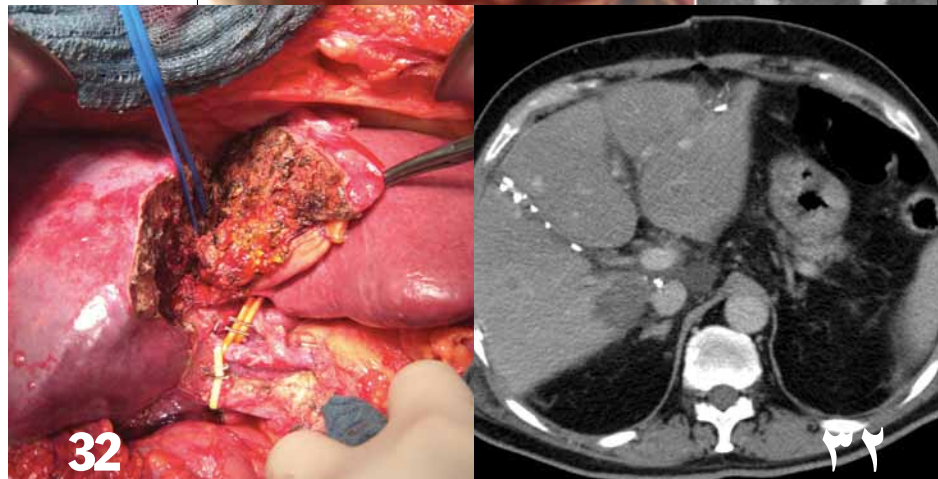
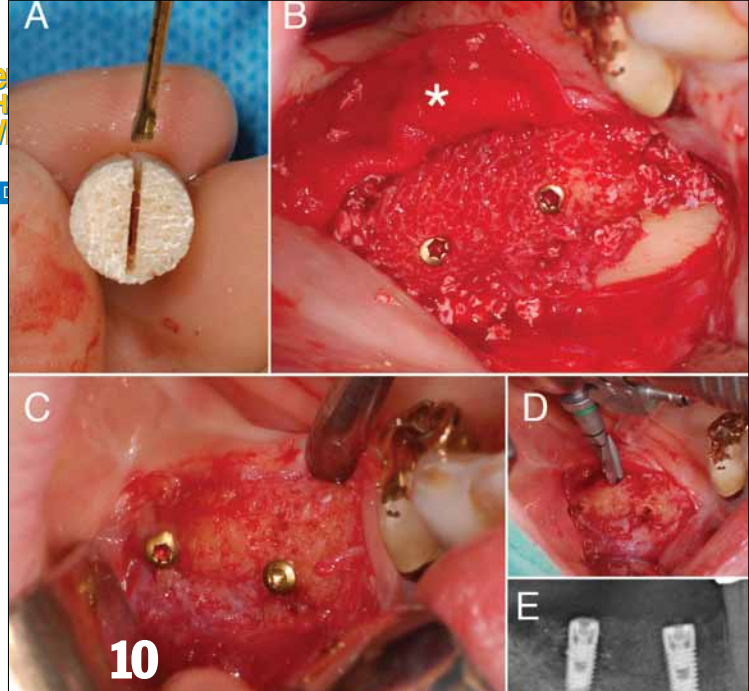
In-Situ Liver Splitting for
Oncological Liver Surgery:
a German Innovation **32**

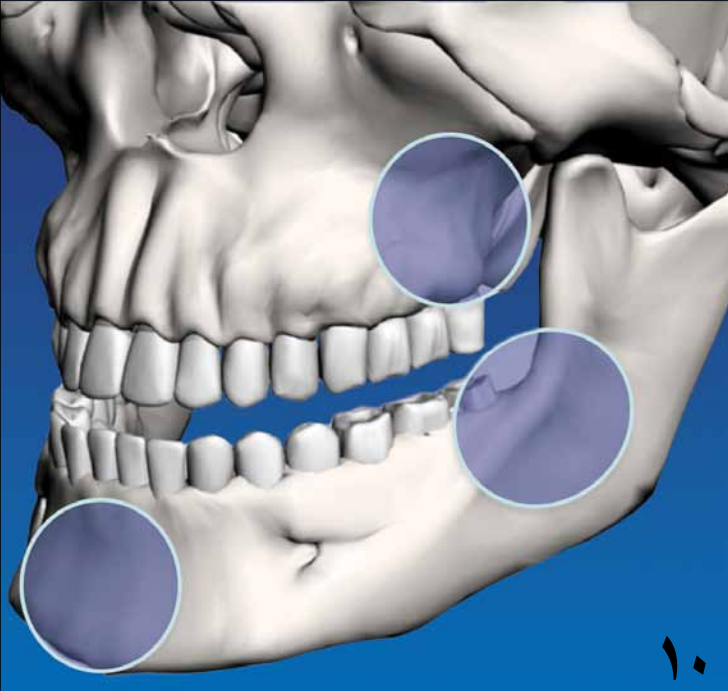
Silicone Implants for
Breast Augmentation –
A Review **40**

Current Treatment
Modalities for
Trigeminal Neuralgia **52**

Treating Metastatic
Melanoma in 2013 **60**

Novel Methylene Blue Injection
Directly into the Inferior Thyroid
Artery (ITA) to Identify
Parathyroid Gland During
Thyroid and Parathyroid Surgery -
Early Clinical Experiences in
Daily Surgical Practice by Means
of a Prospective Unicenter
Observational Study **70**



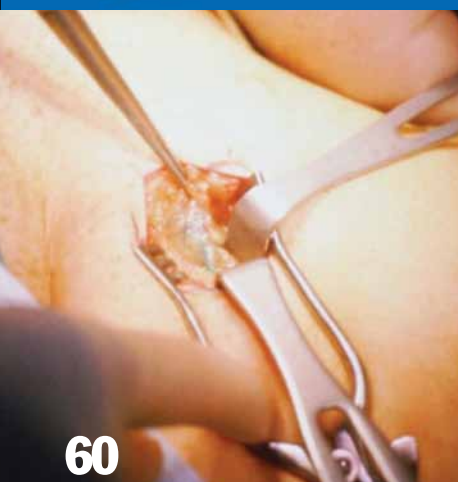


10

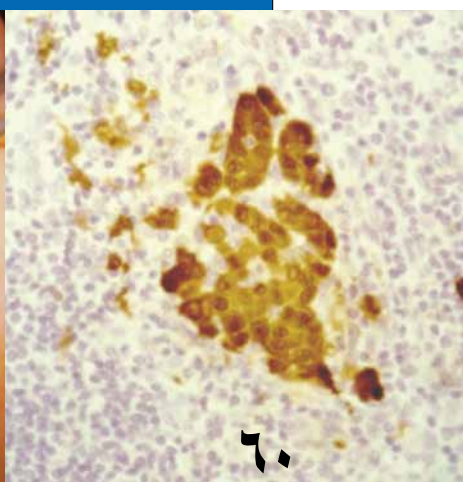
Комплексная аугментация кости и имплантационные процедуры

32

Двухэтапные операции (in situ splitting) в хирургии рака печени: Немецкая инновация



60



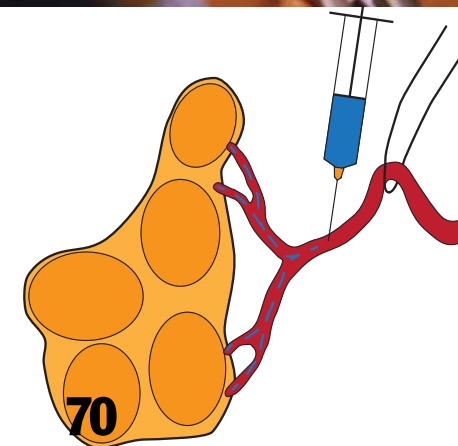
60

40

Силиконовые имплантаты для увеличения груди – Обзор

52

Современные методы лечения невралгии тройничного нерва



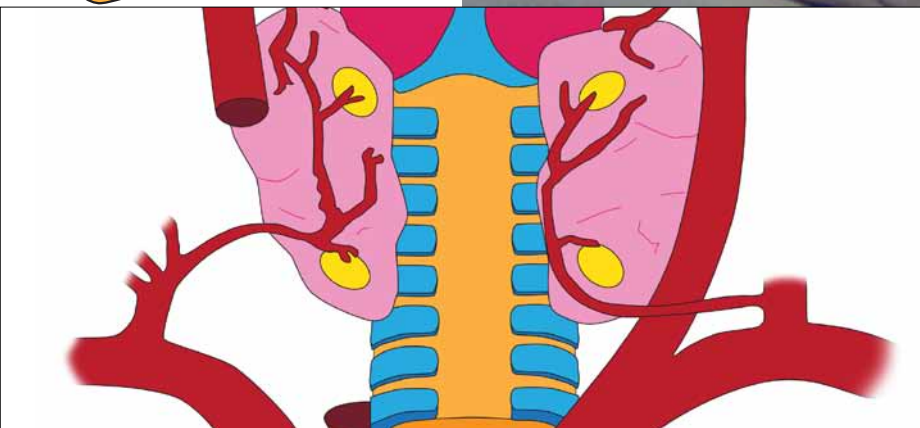
70



70

60

Лечение метастатической меланомы в 2013 году



70

Новый метод введения метиленового синего в нижнюю щитовидную артерию (НЩА) для обнаружения паращитовидных желез во время операции на щитовидной и паращитовидных железах – первый опыт применения в повседневной хирургической практике в рамках проспективного одноцентрового наблюдательного исследования



Complex Bone Augmentation and Implantation Procedures

**Комплексная
аугментация
кости и
имплантационные
процедуры**

Prof. Dr. Dr. F. G. Draenert, MD
Dr. D. Huetzen, MD
Prof. Dr. Dr. A. Neff, MD

Background

An appropriate bony situation is essential for dental implant placement and bony support of soft tissues (pink esthetic). Loss of teeth often results in complex horizontal and vertical alveolar ridge defects. They demand advanced bone augmentation techniques for reconstruction.

Purpose

We present the different techniques and materials used in complex bone augmentation. Clinical cases show the application of the methods in the clinical setting.

Materials and Methods

We present current techniques and materials used in complex bone augmentations. Clinical cases show the application of the methods in the clinical setting. Applied techniques include: stabilized guided bone regeneration, autologous local block augmentation, modified techniques such as Gellrich shell technique, including piezosurgery, pelvic bone blocks, complex materials such as graft-derived bone blocks, and their unique handling problems.

Results

Successful basic principles are: reduction of cortical bone healing due to long remodeling time and possible late loss; extended application of materials with interconnecting porous system and particulate material resulting in fast healing analogous to cancellous bone; mechanical stabilization of the augmentation to allow bone healing in vertical defect situations.

Conclusions

Guided bone regeneration and autologous bone blocks with minimal cortical thickness and a high volume of particulate material are most favorable techniques.

Key words: dental implantology; bone augmentation; dental implants

I. BASICS

Bone Morphology

The two morphological forms of bone are cancellous and compact bone (36, 88) (see Fig. 1). Cancellous bone shows

Вводная информация

Хорошее состояние костной ткани имеет большое значение для стоматологической имплантации и костной поддержки мягких тканей (розовой эстетике). Потеря зубов часто приводит к сложным дефектам альвеолярного отростка. Поэтому для реконструкции должны применяться передовые методы аугментации костной ткани.

Цель

Мы представляем различные методы и материалы, используемые при комплексном наращивании костной ткани. Клинические случаи демонстрируют применение методов в клинической практике.

Материалы и методы

Мы представляем современные методы и материалы, используемые при комплексной аугментации кости. Клинические случаи демонстрируют применение методов на практике. Применяемые методы включают: стабилизированную направленную регенерацию кости, аугментацию с помощью аутологичного блока, модифицированные методы, как например, метод «раковина» Gellrich, включая пьезохирургию,

блоки из костей таза, сложные материалы, как, например, костные блоки из графтов с проблемами ручной обработки.

Результаты

Основными принципами успешной аугментации являются: редукция кортикального заживления костей из-за длительного времени ремоделирования и возможных поздних потерь костной ткани; широкое применение материалов с взаимосвязующей пористой структурой и гранулированного материала, что приводит к быстрому заживлению, аналогичному заживлению губчатой кости; механическая стабилизация аугментации, что обеспечивает заживление кости при вертикальных дефектах.

Выводы

Направленная регенерация кости и аутологичные костные блоки с минимальной кортикальной толщиной и большим объемом гранулированного материала является наиболее эффективным методом.

Ключевые слова: стоматологическая имплантология; аугментация костной ткани; зубные имплантаты

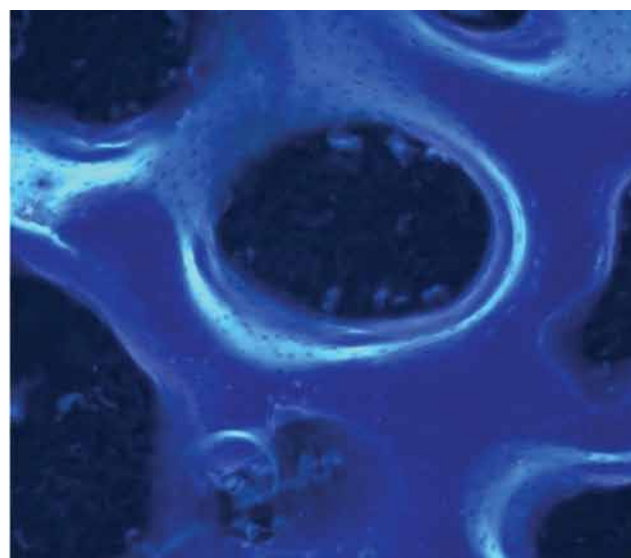
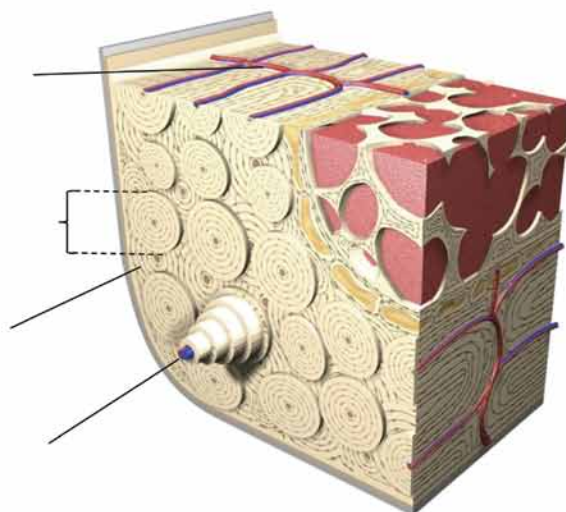


Fig. 1: Left: Bone morphology of compact and cancellous bone; right: Two-times sequence marking with tetracycline in the rabbit patellar groove model shows the lamellar bone healing.

Рис. 1: Слева: Морфология компактной и губчатой кости; справа: Двухразовая последовательная маркировка с тетрациклином на модели перелома надколенника кролика показывает ламеллярное заживление кости.

a trabecular structure with an internal lumen containing bone marrow that serves as a source for pluripotent stem cells and vessels during the healing process. Healing starts in a lamellar fashion from the bone marrow space. Cortical bone is a compact and stiffer structure with higher mechanical stability and limited internal remodeling capabilities. The internal structure of both bone tissues is lamellar as described above.

Histomorphology of bone distinguishes between lamellar bone of complex structure and plexiform bone (see Fig. 1) (36, 88). Plexiform bone does allow fast healing and growth but only simple structures of orthogonal primary osteon structure with a mechanical overall weakness of evolutionary relevance in large organisms. It is therefore often found in small mammals such as mice, rats, and some rabbits. Larger mammals including pigs, dogs, and humans have a complex

lamellar bone structure. Ontogenesis of bone in humans starts with embryonal plexiform bone structures leading to the mature bone structure with secondary osteons (Haversian system).

The structure principle of compact bone consists of osteons with a central Haversian canal containing osteocytes and vessels, surrounded by mineralized matrix lamellae and interstitial lamellae (see Fig. 1) (88).

Osteocytes are connected with each other via gap junctions through the Canaliculi ossei. Cancellous bone trabeculae are similar in structure.

Periosteum separates bone from surrounding connective tissue and consists of two layers: Stratum fibrosum (external) and Stratum osteogenicum (internal) containing nerves, vessels and also osteogenic progenitor cells allowing chemotactic migration during bone healing.

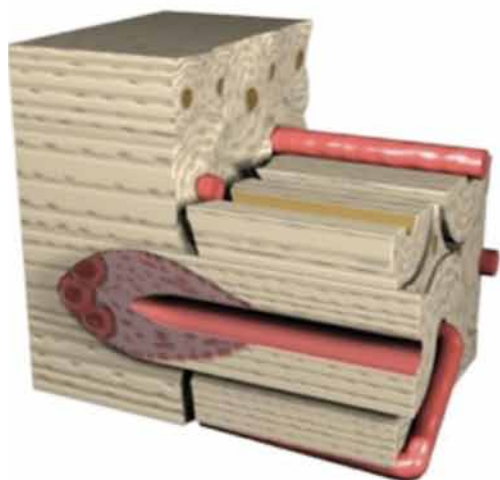
I. Базисная информация

Морфология кости

Двумя морфологическими формами кости являются губчатая и компактная костная ткань (36, 88) (см. рис.1). Губчатая кость имеет трабекулярную структуру с внутренними просветами, содержащими костный мозг, который служит в качестве источника для плюрипотентных стволовых клеток и сосудов во время процесса заживления. Заживление начинается в пластинчатой ткани из пространства костного мозга. Кортикальная кость представляет собой компактную и жесткую структуру с более высокой механической стабильностью и ограничением внутренних возможностей ремоделирования. Внутренняя структура обоих видов костной ткани пластинчатая, как описано выше.

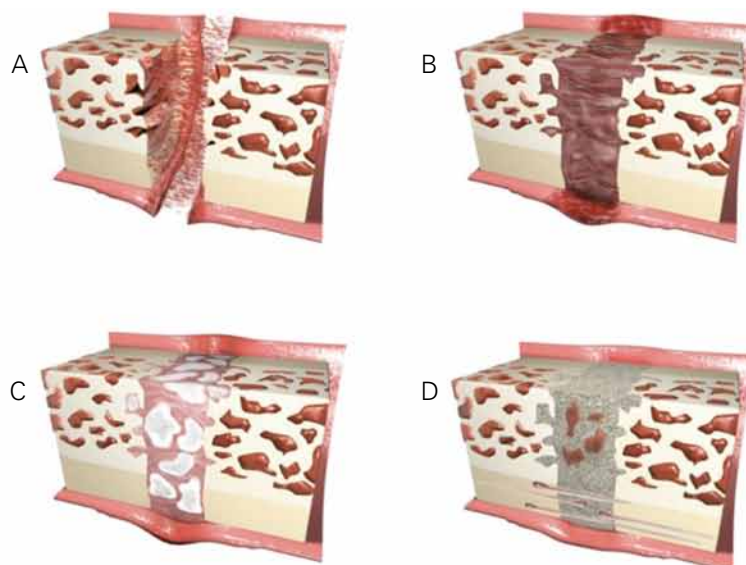
Гистоморфология кости различается у пластинчатой кости со сложной структурой и у плексиформной кости (см. рис.1)(36, 88).

Плексиформная кость способна к быстрому заживлению и росту, но только в организмах с простой первичной ортогональной остеонной структурой с механической слабостью, что утратило эволюционную значимость у больших организмов. Поэтому часто встречается у мелких млекопитающих - мышей, крыс, и, частично кроликов. Крупные млекопитающие, включая свиней, собак и людей, имеют сложную слоистую структуру кости. Онтогенез кости у человека начинается с эмбриональных плексиформных костных структур, ведущих к зрелой костной структуре со вторичными остеонами (Гаверсова система). Структура компактной кости включает остеоны с центральным гаверсовым каналом, содержащим остециты и сосуды, окруженные минерализованными матричными и интерстициальными пластинками (см. рис.1) (88). Остеоциты связаны друг с другом щелевыми соединениями в кости. Губчатые костные трабекулы кости сходны по структуре. Надкостница отделяет кость



Contact healing

- Havers channels jump the fracture gap
- CAVE: Remodelling is essential for full stability



Defect or gap healing

- A: Inflammation:
A: hematoma / B: chemotaxis/migration / C: granulation
- B: Soft Callus
- C: Hard Callus
- D: Remodelling

Fig. 2: Synopsis der of bone healing types; left: contact healing; right: gap and defect healing

Рис. 2: Синописис типов заживления кости; слева: контактное заживление; справа: заживление щели и дефекта

Bone tissue consists of cells and matrix (osseine). Osseine contains inorganic minerals, mostly hydroxyl apatite, and organic molecules mostly collagen type I, composed in a complex way to form a stable bone matrix structure (40, 104, 119, 136). The organic matrix also contains several other molecules with complex functions including proteoglycans such as aggrecan with its glycosaminoglycan arms and multiadhesive proteins, but also its hyaluronic acid cores or newly discovered fibrils and other structures under current research (39, 50, 96).

Bone Healing

Healing of augmented bone transplants and biomaterials at the interface site is analogous

to defect fracture healing (2-4, 32, 35, 36, 47, 70, 71, 75, 93-95, 137): aseptic inflammation and chemotactic cell migration; loose preliminary tissue (soft callus); mineralized immature bone (hard callus); remodeling resulting in full functional bone (see Fig. 2) (105). This mode of healing concerns all free avascular transplants including guided bone regeneration (GBR) and block augmentations. Contact healing is therefore not an issue in all of these augmentations and would require both sides of the healing site to be vasculated vital bone tissue (see Fig. 2) (35, 88). The gap healing in bone augmentations includes lamellar healing at the interface site and the periosteum with cell recruitment from blood, bone marrow and the periosteum, depending

от окружающей соединительной ткани и состоит из двух слоев: фиброзного (внешнего) и остеогенного (внутреннего), содержащего нервы, сосуды и также остеогенные клетки-предшественники, вызывающие хемотактическую миграцию во время заживления костей. Костная ткань состоит из клеток и матрицы (оссеина). Оссеин содержит неорганические минералы, в основном, гидроксил апатит, и органические молекулы в основном коллаген I типа, соединенными сложным образом с образованием стабильной структуры костной матрицы (40, 104, 119, 136). Органическая матрица содержит также несколько других молекул с сложными функциями включая такие протеогликаны, как агрекан с его гликозаминогликановыми отростками и мультиадгезивными бел-

ками, а также ядра гиалуроновой кислоты или недавно открытые в ходе научных исследований волокна и другие структуры (39, 50, 96).

Заживление кости

Заживление костных трансплантатов и биоматериалов в области внутренней поверхности аналогично заживлению кости при переломе (2-4, 32, 35, 36, 47, 70, 71, 75, 93-95, 137): асептическое воспаление и хемотаксическая миграция клеток; рыхлая неоформленная соединительная первичная ткань (мягкая костная мозоль); минерализованная незрелая кость (твердая костная мозоль); ремоделирование, которое приводит к образованию цельной функциональной кости (см. рис.2) (105). Данная модель заживления относится ко

Fig. 3: Synopsis subperiosteal healing of an implant or transplant.

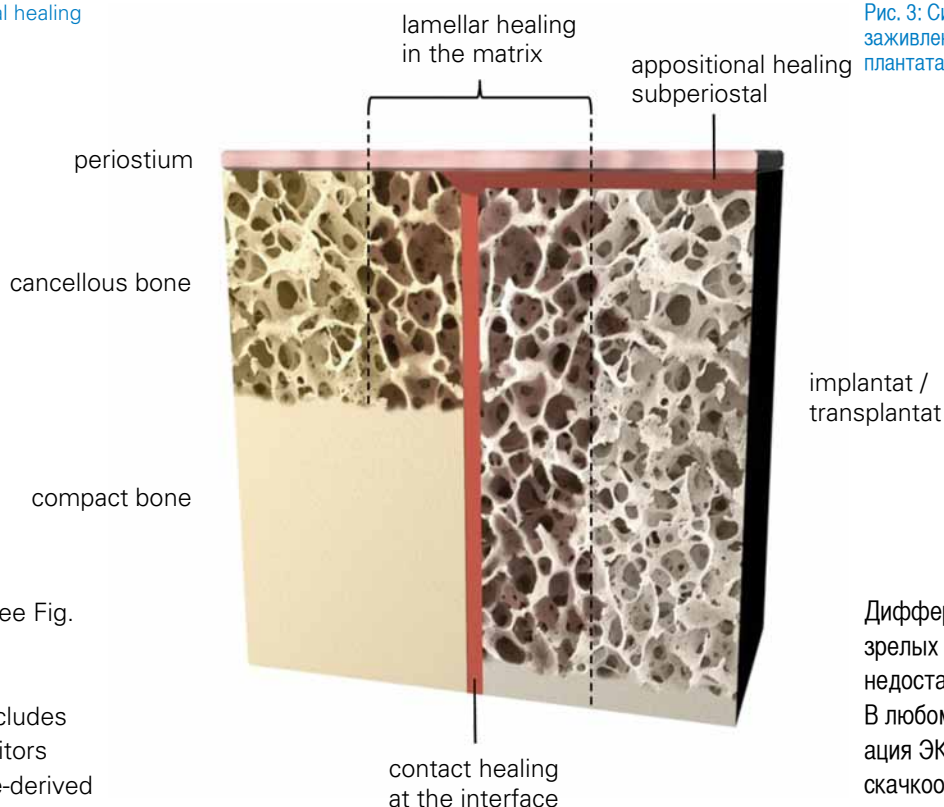


Рис. 3: Синопис субпериостального заживления имплантата или трансплантата.

on the local anatomy (see Fig. 3) (33-35, 79, 87).

This cell recruitment includes local osteoblast progenitors (human trabecular bone-derived cells - HTBs), and blood-derived CD-34-positive embryogenic progenitor cells (EPCs) (14, 74, 91, 111, 140). Differentiation of local adult stem cells is not well understood yet. However, the differentiation of EPC follows a stepwise change into an osteoblast while losing pluripotent capabilities from the EPC with high CD34-positive cells, followed by the stage of "circulating osteoblast lineage cell" towards the "blood mesenchymal precursor cell" (BMPC) directly differentiating into osteoblasts with continuously rising percentage of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) CXCR4-receptor (74). Vascular cells in newly formed bone tissue are also derived from EPCs (54, 60). Osteoclasts are part of the mononuclear phagocyte system and derived syncytia formations of these cell lineages (108).

Viscerocranial bone of the facial area is mesectodermal tissue

derived from the branchial arch rather than mesenchymal tissue derived from other bones (22-24, 66). This issue should be considered.

Cell Induction in Bone Tissue: Osteoinduction and Neoangiogenesis

The time course of bone healing is influenced by several factors. This includes the stability and morphology of the transplant or mesh graft with biomaterial as well as biological factors. Those factors are osteoconductivity, osteoinductivity/vasoinductivity, and osteogenicity present in the bony implant bed and the graft or mesh.

Osteoconductivity concerns macro- and micromechanical, and morphological properties that promote a bone

всем свободным аваскулярным трансплантатам, в том числе при направленной костной регенерации (НКР) и блоковой контактной аугментации, следовательно, не является проблемой при всех этих аугментациях и требует от обеих поверхностей в месте заживления, быть васкуляризированной живой костной тканью (см. рис.2) (35, 88).

В щелевом пространстве при аугментации кости, происходит слоистое заживление по внутренней поверхности с забором клеток из крови, костного мозга и надкостницы, в зависимости от локальной анатомии (см. рис.3) (33-35, 79, 87). Данный набор клеток включает в себя локальные предшественники остеобластов (полученные из человеческой губчатой кости клетки - ЧГКк), и полученные из крови CD-34-позитивные эмбриогенные клетки-предшественники (ЭКП) (14, 74, 91, 111, 140).

Дифференциация локальных зрелых стволовых клеток еще недостаточно изучена.

В любом случае дифференциация ЭКП происходит за счет скачкообразных изменений в остеобласте, который теряет плюрипотентные возможности

CD34-позитивных ЭПК, и через стадию «циркулирующих остеобластных ростковых клеток»,» проходит стадию «кровяных мезенхимальных клеток-предшественников» (КМКП) и дифференцируется в остеобласты с непрерывно растущим содержанием полученного из стромальных клеток фактора-1 (SDF-1) CXCR4-рецептора (74).

Клетки сосудов в новообразованной костной ткани также получают из ЕРС (54, 60).

Остеокласты являются частью системы мононуклеарных фагоцитов и производными синцития этих клеточных клонов (108).

Лицевой череп является мезектодермальной тканью, которая развивается из жаберной дуги, в то время как другие кости развиваются из мезенхимальных тканей (22-24, 66). Данный вопрос еще должен быть изучен.

Fig. 4: Common augmentation materials:

A: Bone chips from the implant bed (example: CAMLOG)
B: bone mill for particularization of blocks
C: bone scraper
D: commercial biomaterial (example: BioOss)

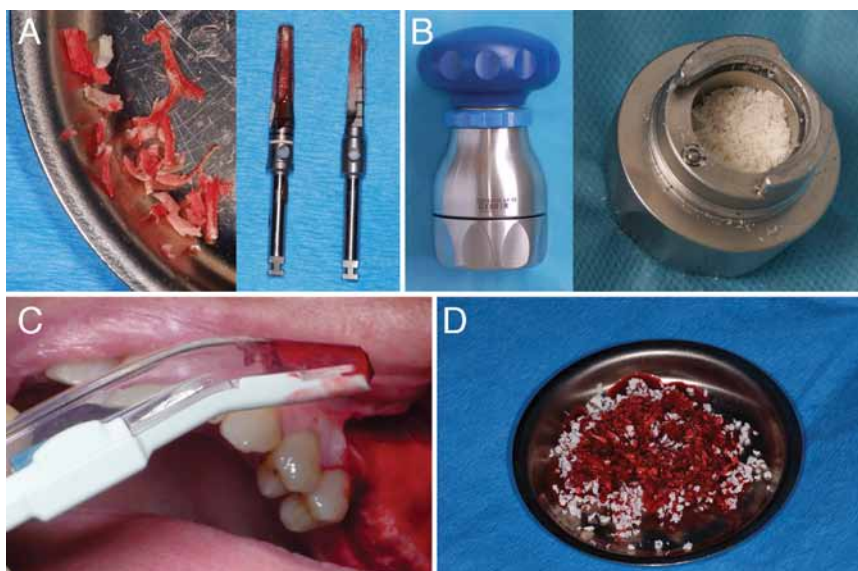


Рис. 4: Материалы для аугментации:

A: Костная стружка из трансплантационного ложа (пример: CAMLOG);
B: костная мельница для измельчения блоков;
C: костный скребок;
D: готовый биоматериал (пример: BioOss)

tissue-specific activity and differentiation including matrix-cell-interactions, but also pore size, surface properties, and interconnectivity of pores in biomaterials and bone grafts, but finally also external mechanical influences such as shock waves (13, 41, 52, 65, 90, 141).

Osteoinductivity is specific ligand-dependent cell activation by growth factors and other molecules leading to bone growth and differentiation. Growth factors are related to the TGF- β family, such as BMPs (bone morphogenic proteins) e.g. BMP-2 or BMP-7, or basic FGF and VEGF (2, 12, 55, 58, 59, 67, 126-129, 139). FGF and VEGF are also strong vasoinductive factors. There are several approaches to applying growth factors in clinics (11, 17, 45, 46, 68, 121, 122, 132, 138). However, this application will most likely remain limited to specific clinical conditions for two main reasons. Firstly, tissue healing is limited by cell capabilities during the described phases of bone healing with cell recruitment,

chemotaxis, differentiation, and specific tissue matrix production and cannot be accelerated beyond biological limits by external growth factors. Current experimental results do not respect these clinically relevant limits in vitro and in vivo (72, 105). Secondly, it is a fact that application of growth factors and their influence on adult and embryonic stem cells and differentiated tissues involves the risk of carcinogenic transformation (78, 85, 89, 92).

Osteogenic properties concern the continuity of living bone cells after transplantation. This is possible by using small bone pieces combined with fast revascularization (e.g. particulate bone augmentation), press-fit transplants in cancellous bone healing (clinically not relevant in oral & maxillofacial surgery), and microvascular transplants such as fibula or similar free flaps.

Signal transduction in bone cells includes general elements such as ras and MAP-kinases, but also Smad-dependent pathways and integrin-associated

Клеточная индукция в костной ткани: остеоиндукция и неоангиогенез

Период заживления кости зависит от нескольких факторов, которые включают стабильность и морфологию трансплантата или сетчатого лоскута с биоматериалом, а также биологические факторы. Данные факторы - остеокондуктивность, остеоиндуктивность / vasoinductivity и остеогенность есть и в костном ложе для имплантата и в трансплантате или сетке.

Остеокондуктивность касается макро-и микромеханических и морфологических свойств, которые обуславливают специфическую активность и дифференциацию костной ткани, включая, в том числе матрично-клеточные взаимодействия, а также размер пор, поверхностные свойства и взаимосвязанность пор в биоматериале и костных трансплантатах, и даже устойчивость к внешним механическим воздействиям, таким как ударные волны (13, 41, 52, 65, 90, 141). Остеоиндуктивность - это специфическая лиганд-зависимая активация клеток факторами роста и други-

ми молекулами, приводящими к росту кости и дифференциации. Факторы роста относятся к семье TGF- β , схожими с BMP (костными морфогенетическими белками), например, BMP-2 или BMP-7, или основными FGF и VEGF (2, 12, 55, 58, 59, 67, 126-129, 139). FGF и VEGF являются также сильными vasoinductive факторами. Есть несколько подходов к применению факторов роста в клинической практике (11, 17, 45, 46, 68, 121, 122, 132, 138). Однако это применение, скорее всего, по-прежнему ограничивается конкретными клиническими условиями по двум основным причинам. С одной стороны, заживление ткани ограничено возможностями клеток в течение описанных фаз заживления кости с стимуляцией клеток, хемотаксисом, дифференциацией и продуцированием специфической ткани матрицей и не может быть резко ускорено за счет внешних биологических факторов роста. Однако современные экспериментальные результаты не соответствуют этим клиническим ограничениям in vitro и in vivo (72, 105). С другой стороны, является очевидным фактом, что применение факторов роста и их влияние на зрелые

Fig. 5: Local bone donor sites of the facial skull: mental, crista zygomaticoalveolaris and tuber maxillae, linea obliqua of the mandible and mandibular angle.

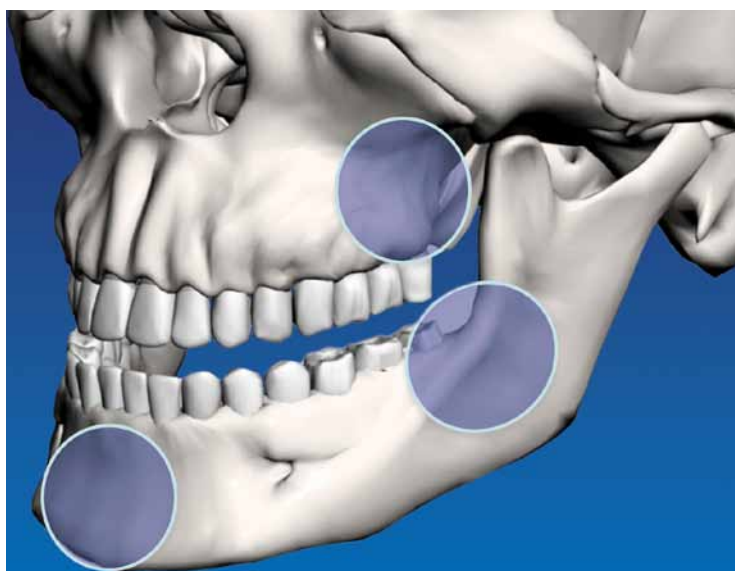


Рис. 5: Донорские области лицевого черепа: ментальная, скуловая кость и бугор верхней челюсти, косая линия нижней челюсти и нижнечелюстной угол.

signaling (29, 84, 109, 120). Smad-dependent signaling includes specific second messengers such as RunX2 and consists of a complex system of sub-elements depending on the associated ligand-system. BMPs activate Smad 1, 5 and 8 complex that binds Smad 4 and others as DNA-binding complex in osteoblasts (29, 84, 109). Integrins, on the other hand, represent an element of signal transduction activation by specific matrix binding (41, 65, 90).

II. BIOMATERIALS AND TRANSPLANTS

Bone Transplants and Alloplastic Biomaterials

We will not discuss the wide field of biomaterial products in-depth as already published elsewhere 28, 30, 106. Materials for bone augmentation are divided into alloplastic (artificial) biomaterials and transplants alongside with their natural xenogeneic, allogeneic, or autologous derivatives (16, 21, 37, 44, 48, 51, 64, 97, 101, 130, 131). Most common alloplastic materials are: β -tricalcium phosphate (97), bioactive glasses (101), and hydroxyl apatite (51). Bone material can be further characterized as: autologous

(fresh or frozen), allogeneic (e.g. DBM "demineralized bone matrix"), and xenogeneic. Important material properties concerning bone healing are pore size and interconnectivity, resorbability without severe inflammation, and macrostability of particulate material (63). Some of these factors, such as pore size and surface properties, are evaluated scientifically, while other factors such as macrostability are mostly clinically based experiences (13, 141).

Materials can be further characterized by their potential to influence bone healing 3: osteoconductive (promotes bony ingrowth); osteoinductive (induces bone tissue generation by receptor-mediated cell activation); osteogenic (material contains living bone cells or bone cell precursors).

Most common particulate materials are bone chips from the implant site, milled bone blocks, scraped bone chips, mesh grafts with alloplastic materials (see Fig. 4). Growth factors and tissue engineering

и эмбриональные стволовые клетки и дифференцированные ткани несет риск канцерогенной трансформации (78, 85, 89, 92).

Остеогенные свойства касаются продолжительности жизни костных клеток после трансплантации. Это возможно с помощью небольших кусочков кости в сочетании с быстрой реваккуляризацией (то есть частичной аугментации кости), трансплантатов с плотной посадкой в губчатое вещество кости (клинически не имеющих отношения к челюстно-лицевой хирургии), и микрососудистых трансплантатов из малоберцовой кости или аналогичных свободных лоскутов.

Передачи сигнала в костных клетках включает в себя общие элементы, такие как RAS и MAP-киназы, а также Smad-зависимые пути и интегрин - связанную сигнализацию (29, 84, 109, 120). Smad-зависимая сигнализация включает в себя конкретные вторичные мессенджеры, как Runx2 и состоит из сложной системы суб-элементов в зависимости от соответствующего лиганд-системы. BMP активирует Smad 1, 5 и 8 комплексы, которые связы-

вает SMAD 4 и др. в качестве ДНК-связывающего комплекса в остеобластах (29, 84, 109). Интегрины, с другой стороны, являются элементом активации передачи сигнала через специфическое соединение с матрицей (41, 65, 90).

II. Биоматериалы и трансплантаты

Костные трансплантаты и аллопластические биоматериалы

Мы не будем обсуждать все существующие биоматериалы, поскольку это уже сделано во многих других публикациях (28, 30, 106). Материалы для наращивания костной ткани делятся на аллопластические (искусственные) биоматериалы и ксеногенные, аллогенные и аутологичные трансплантаты (16, 21, 37, 44, 48, 51, 64, 97, 101, 130, 131). Наиболее распространенные аллопластические материалы - β -трикальцийфосфат (97), биоактивное стекло (101) и гидроксиапатит (51). Костный материал может быть дополнительно охарактеризован как: аутологичный (свежий или замороженный), аллогенный (например, ДКМ «дeminерализованный костный матрикс»), и ксеногенный. Важными свойствами материала, касающимися заживления кости, являются размер пор и взаимосвязываемость,

Fig. 6: Osteotomy techniques

A: Situation before osteotomy after previous augmentation and resorption of the bone block after 2 years
B: Situation after osteotomy
C: osteotomy gap after the simultaneous implantation (Nobel Biocare Replace-base)
D: crestal view after implantation;
E: Result after osteotomy and implantation

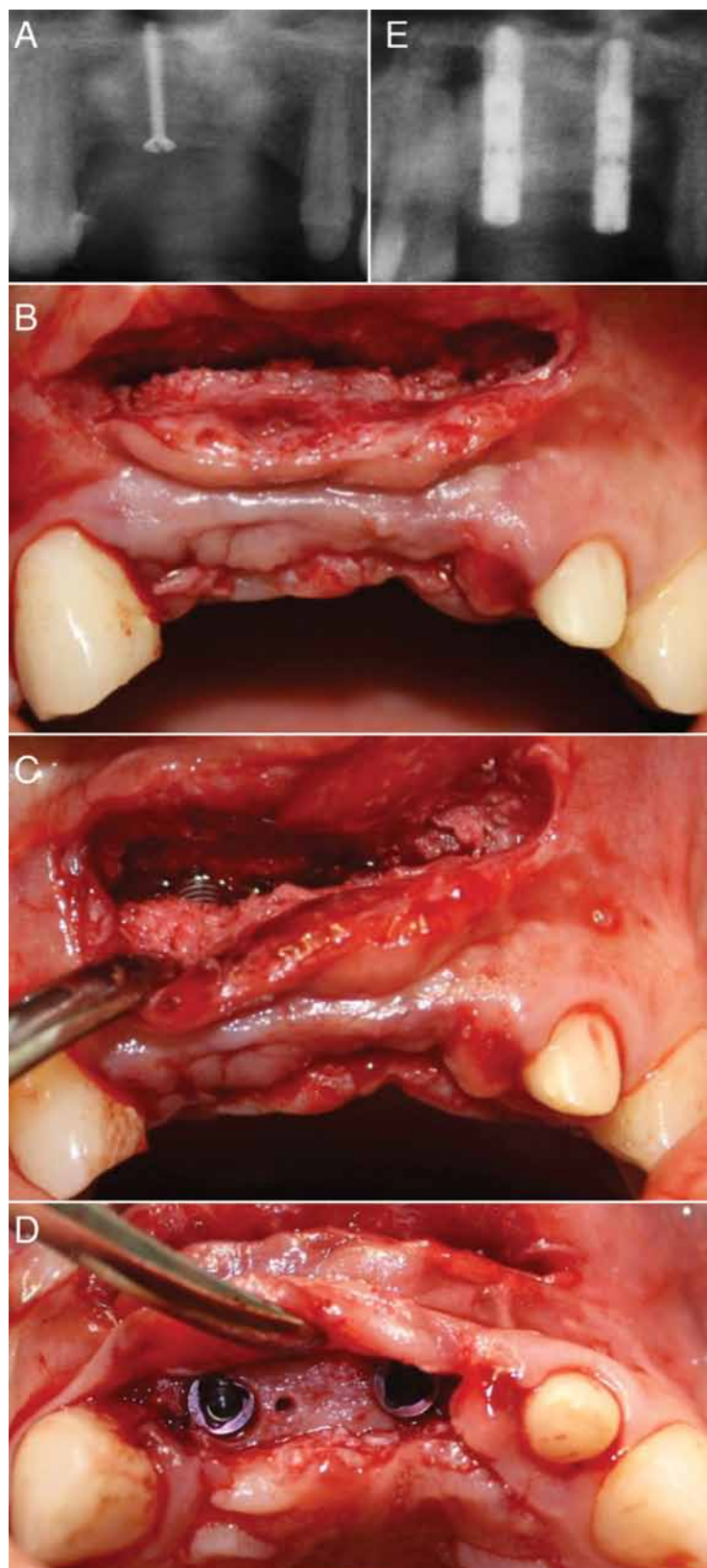


Рис. 6: Метод остеотомии

A: ситуация до остеотомии после предыдущей аугментации и резорбции костного блока после 2-х лет;
B: ситуация после остеотомии;
C: остеотомическая щель после одновременной имплантации (Nobel Biocare Replace-base);
D: вид альвеолярного гребня после имплантации;
E: результат после остеотомии и имплантации

are future options in compromised bone healing and complex reconstructive surgery (11, 12, 46, 53, 54, 56, 74, 112, 113, 124, 128, 129, 132-134). Problems of these techniques are costs and carcinogenic risks of growth factors (11, 12, 54, 74, 85, 89, 100, 132, 133). Dental implantology therefore offers limited indications for these options.

Donor Sites for Bone Transplants

Choosing the appropriate donor site for bone transplants is the second step after analysis of the defect and augmentation planning. Most common donor sites are (63):

- Mandible (chin, angle, linea obliqua, corpus mandibulae) (62)
- Maxillary (tuber, spina nasalis, crista zygomaticoalveolaris)
- Calvaria (tabula externa)
- Pelvic rim
- Tibia

Local donor sites are of special interest for applications in oral and maxillofacial surgery. Intraoral donor sites are shown to be less painful for patients (see Fig. 5) (76). Big defects require extraoral donor sites, mostly from the pelvic rim region. Quality and healing properties of various bone transplants concern their onto-

способность к резорбции без серьезного воспаления и макростабильность гранулированного материала (63).

Некоторые из этих факторов, например, размеры пор и поверхностные свойства оценены с научных позиций, в то время как другие факторы, такие, как макростабильность, опытным путем, при применении в клинической практике (13, 141). Материалы также могут быть охарактеризованы по их способности влиять на заживление костей 3: остеокондуктивные (способствуют врастанию кости); остеоиндуктивные (индуцируют образование костной ткани путем активации клеточных рецепторов); остеогенные (содержат живые костные клетки или их предшественники).

Наиболее распространенными гранулированными материалами являются стружка, блоки, чипы, сетчатые графты с аллопластическими материалами (см. рис.4). Факторы роста и тканевая инженерия являются методами будущего для заживления костей и сложной реконструктивной хирургии (11, 12, 46, 53, 54, 56, 74, 112, 113, 124, 128, 129, 132-134). Проблемами данных методов являются их стоимость и канцерогенные риски факторов роста (11, 12, 54, 74, 85, 89, 100, 132, 133). Поэтому стоматологическая имплантология предлагает ограниченные показания для этих вариантов лечения.

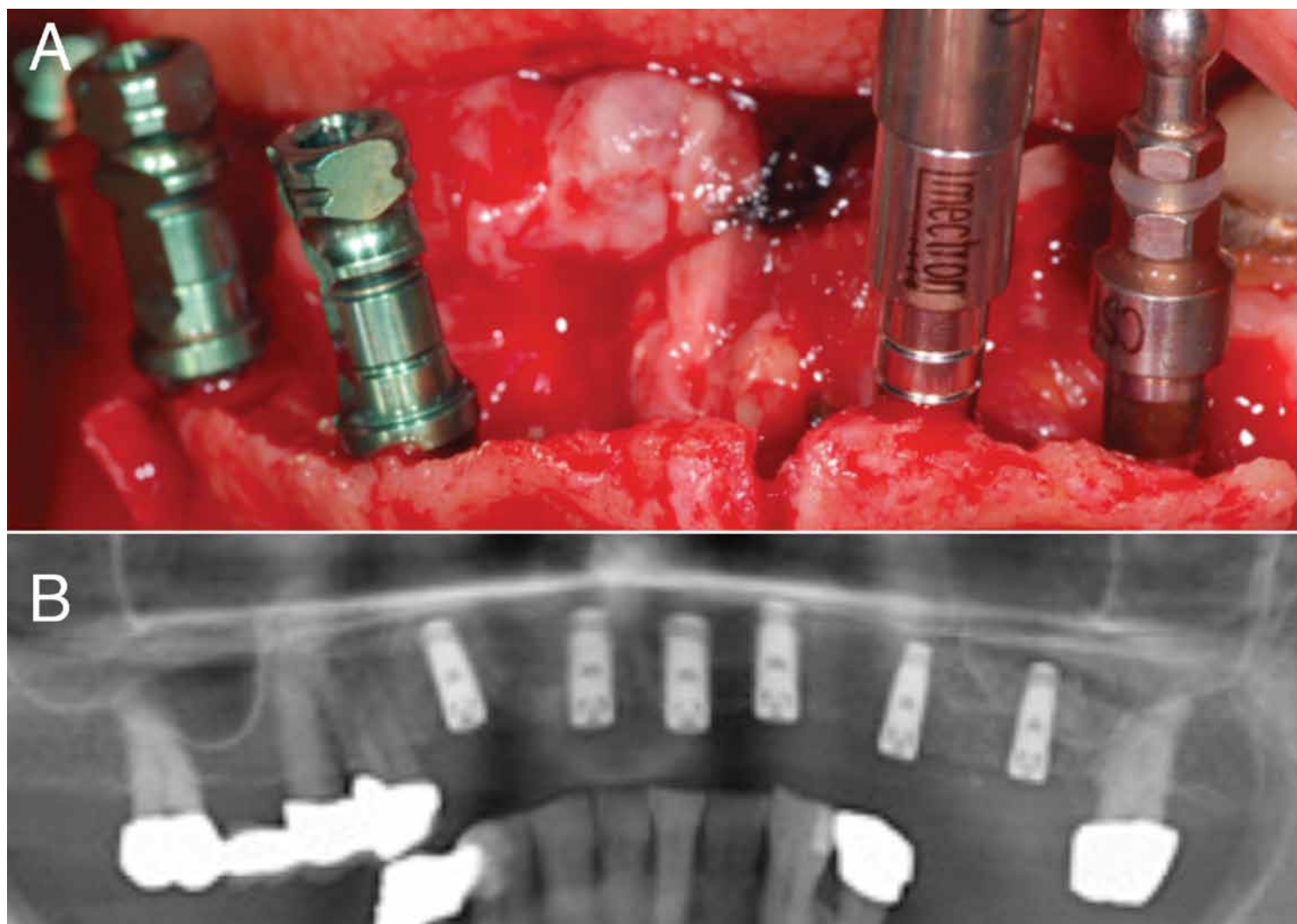


Fig. 7: Bonesplit

A: simultaneous splitting and implantation

B: result after bonesplit and implantation (Zimmer Dental Implants)

Рис. 7: Расщепление кости

A: одновременное расщепление и имплантация

B: результат после расщепления кости и имплантации (Zimmer Dental Implants)

logical origin in particular. While local skull bone is branchial tissue of mesectodermal origin, pelvic and most other bone transplants are mesenchymal tissues (22-24, 66).

Mandibular bone is the most common transplant in dentistry with several donor regions (63, 64, 76, 77): chin, linea obliqua, angle, corpus mandibulae, lingual exostosis. Bone is harvested as a block for either immediate transplantation or generation of particles in a bone mill or similar devices

(62, 110). Using a scraper is a modern way of directly generating bone chips (110). The chin region poses more donor site morbidity problems due to the mandibular muscle attachment and should be limited to augmentations in the same region to avoid a donor site with high morbidity (76). The linea obliqua area offers a versatile donor site with limited risks and complications if the anatomy of the alveolar nerve is carefully evaluated (63). The area of the mandibular angle and the lingual exostosis

Области забора костных трансплантатов

Выбор подходящей донорской области для получения костного трансплантата является вторым шагом после анализа дефекта и планирования аугментации. Самые распространенные области забора (63):

- Нижняя челюсть (подбородок, угол, косая линия, тело нижней челюсти) (62)
- Верхняя челюсть (бугор, носовая ость, гребень скуловой кости)
- Свод черепа (наружная пластинка)

- Таз (подвздошный гребень)
- Голень

Области донорского забора кости представляют особый интерес для челюстно-лицевой хирургии. Внутриворотные области забора являются менее болезненными для пациентов (см. рис.5) (76). Большие дефекты требуют внеротовых областей забора, в основном костей таза. Качество и заживляющие свойства различных костных трансплантатов определяются их онтологическим происхождением. В частности, в то время как кости черепа

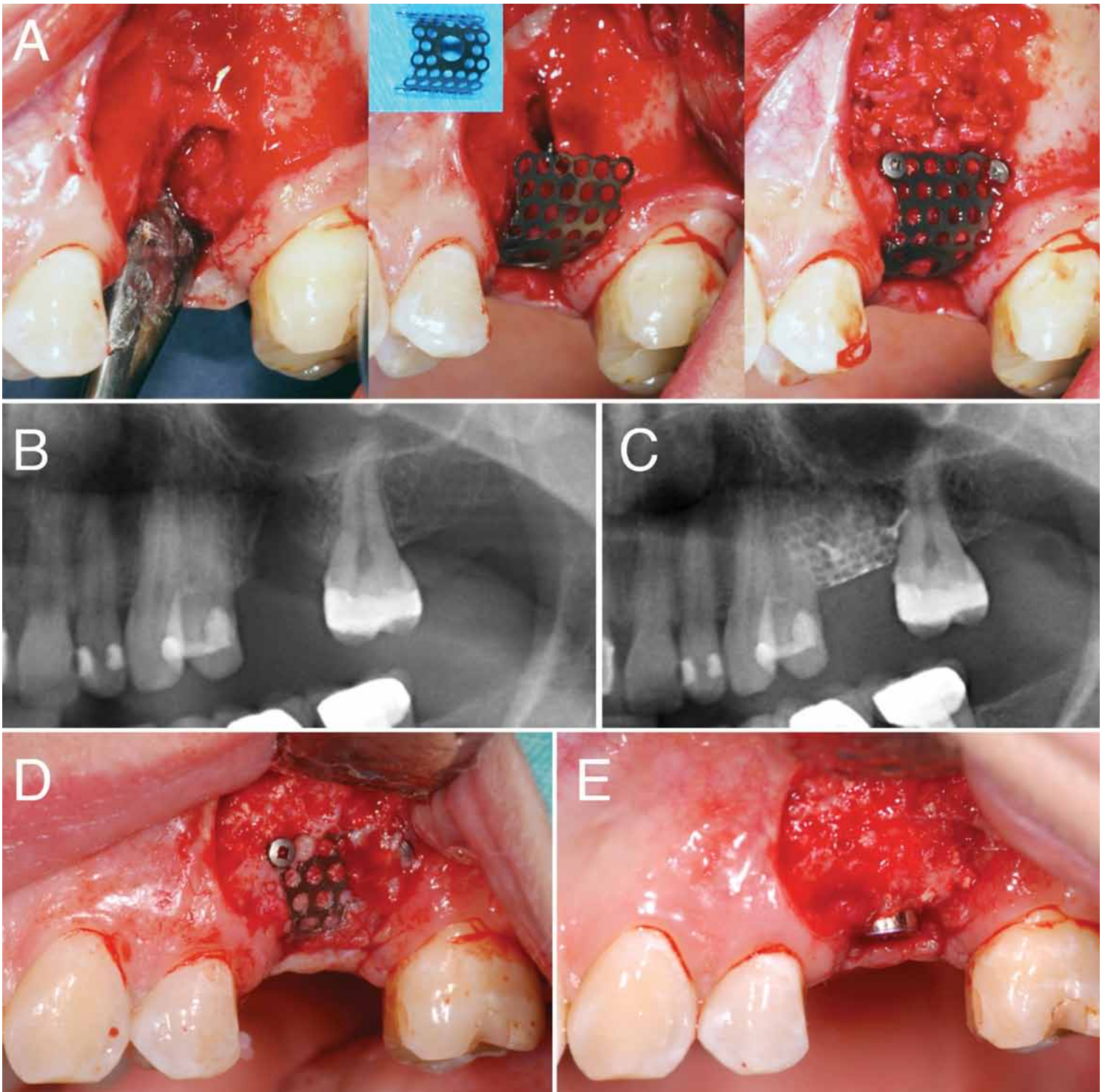


Fig. 8: Stable GBR technique with titanium mesh

A: adjusting to the vertical defect (TioloX Mesh), fixation and augmentation (Bio-Oss)

B: vertical defect initial

C: after surgery

D: result after 4 months

E: implantation after mesh removal (Straumann)

Рис. 8: Стабилизационный НРК метод с титановой сетью

A: приспособление к вертикальному дефекту (TioloX Mesh), фиксация и аугментация (Bio-Oss)

B: первоначальный вертикальный дефект

C: после операции

D: результат после 4 месяцев

E: имплантация после удаления сетки (Straumann)

Fig. 9: Gellrich-shell technique (lamellar block)

A: Complex defect front maxillary teeth area

B: block harvesting from the crista zygomaticoalveolaris with preservation of the membrane (Piezosurgery Mectron)

C: the block graft

D: fixed block augmentation before smoothing of the edges and particulate augmentation

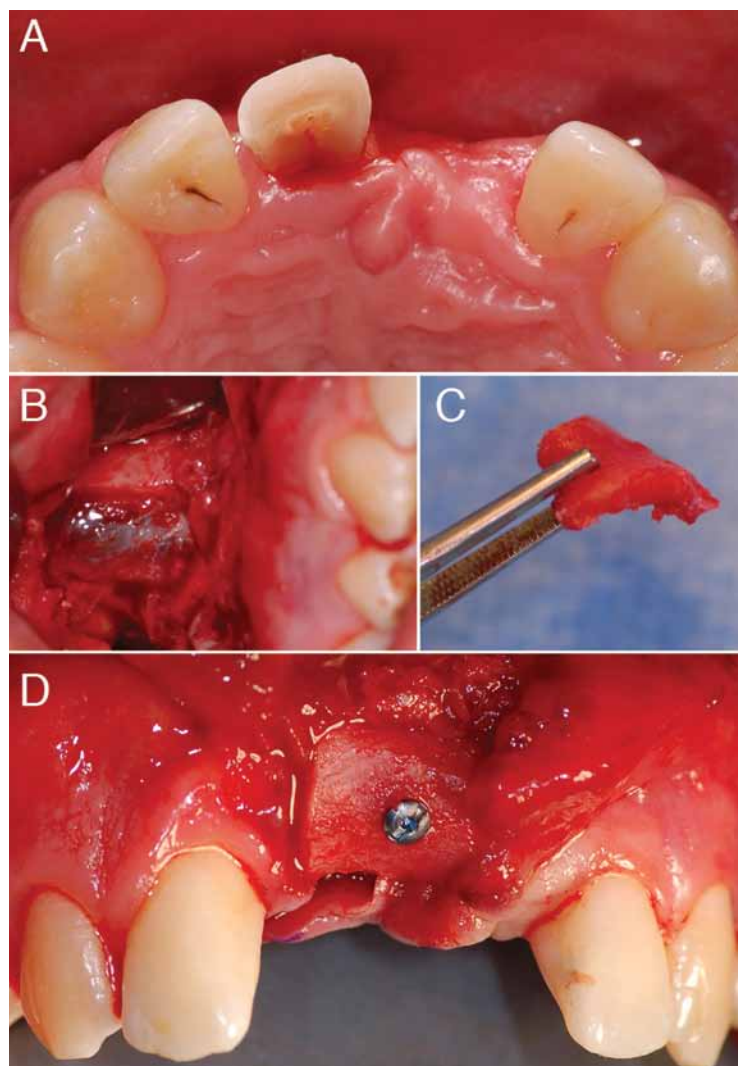


Рис. 9: Метод «раковина» Gellrich (пластинчатый блок)

A: комплексный дефект зубов передней части верхней челюсти

B: получение блока из скуловой кости с сохранением мембраны (Пьезохирургия MECTRON)

C: блок для трансплантации

D: фиксированный блок до сглаживания краев и аугментации гранулами

are further sites in the same area with similar risks for the local nerve. The maxilla offers only limited amounts of bone material. However, using tuber bone or scraping chips from the anterior wall in combination with sinus lift surgery can be an option.

Harvesting bone from the pelvic rim is the method of choice for most indications requiring large amounts of autologous bone since it involves limited risks and allows good access (61, 81, 99). There is an anterior and a posterior approach (38, 61, 81). It has been discussed that the less common posterior approach may offer more bone and less morbidity (1, 61, 81). Complications of this donor site are pain, bleeding, nerve lesions (N. cutaneus femoris lateralis), and fractures of the pelvic bone (61).

III. COMPLEX BONE AUGMENTATIONS – GENERAL TECHNIQUES

Bone augmentations in dental implantology can be classified according to various definitions (80). We suggest the following systematic order for complex bone augmentations:

- **Osteotomy techniques:** distraction osteogenesis,

sandwich techniques, bone split

- **Particulate techniques:** stiff guided bone regeneration (GBR)
- **Block techniques:** blocks and lamellae

Osteotomy Techniques

The main advantage of all osteotomy techniques is the preservation of the crestal soft tissue, especially the attached gingiva and in some cases even the papillae. All osteotomy techniques involve the risk of fractures in the treated area.

являются жаберной тканью мезодермального происхождения, трансплантаты из костей таза и большинство других костных трансплантатов являются мезенхимальными тканям (22-24, 66). Нижнечелюстная кость является наиболее распространенным источником трансплантатов в стоматологии с несколькими областями забора (63, 64, 76, 77): подбородком, косой линией, углом, телом, язычным экзостозами.

Кость забирают в виде блока для непосредственной трансплантации или получения гранул в специальной мельнице или подобных

устройствах (62, 110). Использование шавера является самым современным способом получения костной стружки (110). Область подбородка имеет большую заболеваемость из-за ментальных мышц, поэтому ее использование должно быть ограничено, чтобы избежать осложнений (76).

Область косой линии является универсальной для забора с минимальными рисками и осложнениями при тщательной оценке анатомии альвеолярного нерва (63). Области угла нижней челюсти и язычных экзостозов также являются донорскими, с аналогичными рисками для локального нерва. Верхняя челюсть располагает ограниченным количеством костного материала. Однако использование бугорной области или получение стружки из передней стенки в сочетании с синус-лифтингом может быть одним из вариантов.

Забор костного материала из гребня подвздошной кости является методом выбора для большинства ситуаций, когда требуется большое количество аутокости, из-за невысоких рисков и легкого доступа (61, 81, 99). Существует передний и задний доступы (38, 61, 81). Продолжает обсуждаться, что более редкий задний доступ предполагает больше кости и меньше заболеваемости (1, 61, 81). Осложнения при использо-

Fig. 10: Gellrich-shell technique (lamellar block)

A: complex defect front maxillary teeth area
B: result after 4 months
C: situation before augmentation
D: fixed block augmentation after smoothing of the edges and particulate augmentation with Bio-Oss
E: result after implantation (BEGO Implants)

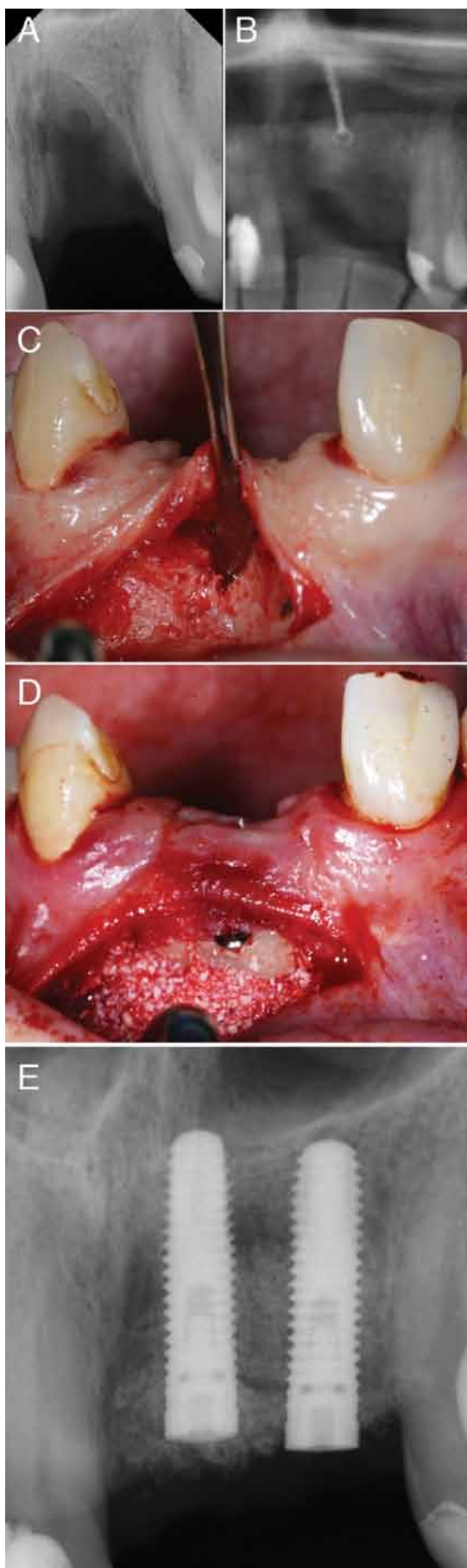


Рис. 10: Метод «раковина» Gellrich (пластинчатый блок)

A: комплексный дефект передней части верхней челюсти
B: результат после 4-х месяцев
C: ситуация перед аугментацией
D: фиксированный блок после сглаживания краев и гранулированной аугментации с Bio-Oss
E: результат после имплантации (BEGO Implants)

Distraction osteogenesis is an interesting technique in dysgnathic and craniomaxillofacial surgery (114). Several approaches in dental implantology have been published (9, 125). The main problems limiting wide applications are two facts:

- 1.) If there is enough bone for a distractor, it is also enough for a dental implant.
- 2.) The distraction device leads to additional costs. However, there are some indications for alveolar alignment. But these cases can mostly also be solved by a sandwich technique with lower costs and without the discomfort of the distraction process.

Sandwich techniques are analogous to distraction. A gap is created by placing the fragment in the final position and fixed with either osteosynthesis material or the implant itself, instead of callus distraction from a small gap (102, 103) (see Fig. 6). Costs and morbidity are limited compared to distraction.

Bone split is a horizontal osteotomy technique mentioned here for completeness of the methods. A narrow alveolar ridge can be widened and simultaneous implantation is possible (see Fig. 7). The technique is especially interest-

вании данной донорской области включают боль, кровотечение, повреждения нерва (N.cutaneus femoris lateralis) и переломы костей таза (61).

III. Комплексная аугментация кости – основные методы

Методы аугментации кости в стоматологической имплантологии можно классифицировать, используя различные принципы 80. Мы предлагаем следующую классификацию методов аугментаций кости:

- **Метод остеотомии:** дистракция с остеогенезом, техника «сэндвич», расщепление кости
- **Метод гранулированных материалов:** направленная регенерация кости (НКТР)
- **Метод блоков:** применение блоков и пластинок

Остеотомическая методика

Главным преимуществом всех остеотомических методов является сохранение мягких тканей альвеолярного отростка, в частности, прикрепленной десны, и, в некоторых случаях, даже сосочков. Все методики остеотомии несут риск переломов кости в области применения. Дистракционный остеогенез является интересной техникой в хирургии челюстных аномалий и челюстно-лицевой хирургии (114). В стоматологи-

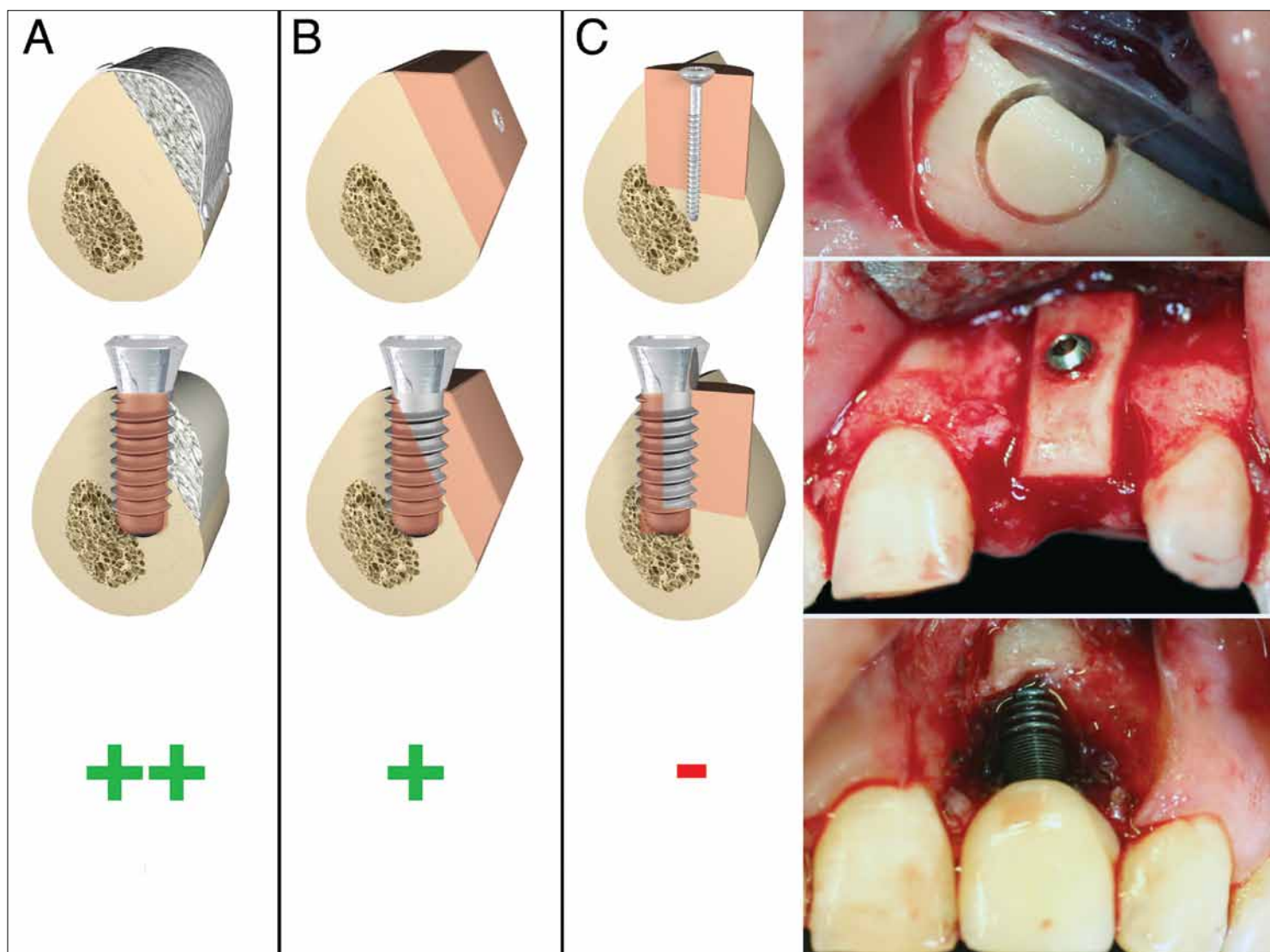


Fig. 11: Bony healing after 4 to 6 months; A: GBR techniques achieve a complete healing as well as lamellar block technique; B: Classic block does not achieve a complete bone remodeling in time, but interface is usually not close to the implant axis; C: cylinder transplant with smooth interface unfavorably close to the implant axis; far right side: clinical example cylinder transplant with loss after 10 months.

Рис. 11: Заживление кости после 4 - 6 месяцев; А: метод НРК обеспечивает полное заживление, также как и метод пластинчатых блоков; В: Классический блок не дал полного ремоделирования костной ткани, но внутренняя поверхность, как правило, не располагается близко к оси имплантата; С: цилиндрический трансплантат с гладкой поверхностью расположен слишком близок оси имплантата; далеко справа : клинический пример цилиндрического трансплантата, потерянного после 10 месяцев.

ing in edentulous patients and cancellous areas in the maxilla with less risk of bad-split. Appropriate periosteal covering should be preserved.

Particulate Techniques

These methods focus on GBR techniques ("GBR, guided bone regeneration") with stiff membranes in vertical complex augmentations. GBR, also known as GTR (guided tissue regeneration), is a well-known

technique separating the particulate material from the surrounding soft tissue (19, 25, 26). The membrane has three functions: stabilization of the material, barrier towards the surrounding soft tissue, limitation of resorption (19). Most common membrane materials are xenogeneic collagen (49, 142).

Applying this technique to complex vertical defects requires a stable membrane, usually made of titanium or metal-en-

chesкой имплантологии описано несколько подходов (9,125).

Основные проблемы, ограничивающие его широкое применение, обусловлены двумя условиями:

- 1) Если есть достаточно кости для дистракции, ее также достаточно для зубного имплантата,
- 2) Использование специальных инструментов для дистракции приводит к дополнительным затратам. Тем не менее, есть несколько показаний для альвеолярного выравнивания. Метод «сэндвича» аналогичен дистракции. Щелевое

пространство создается путем размещения фрагмента кости в конечной позиции и фиксации его либо с помощью остеосинтезирующего материала или самого имплантата, вместо дистракции костной мозоли через небольшое отверстие (102, 103) (см. рис.6). Затраты и заболеваемость меньше по сравнению с дистракцией.

Расщепление кости —это горизонтальная остеотомия, которая упомянута здесь для полноты

Fig. 12: Large bone augmentation in edentulous patient

A: defect situation

B: surgical situation with prepared Tatum windows

C: big sinus lift with mesh graft (pelvic cancellous bone/Bio-Oss)

D: fixed pelvic bone block

E: result after 5 months

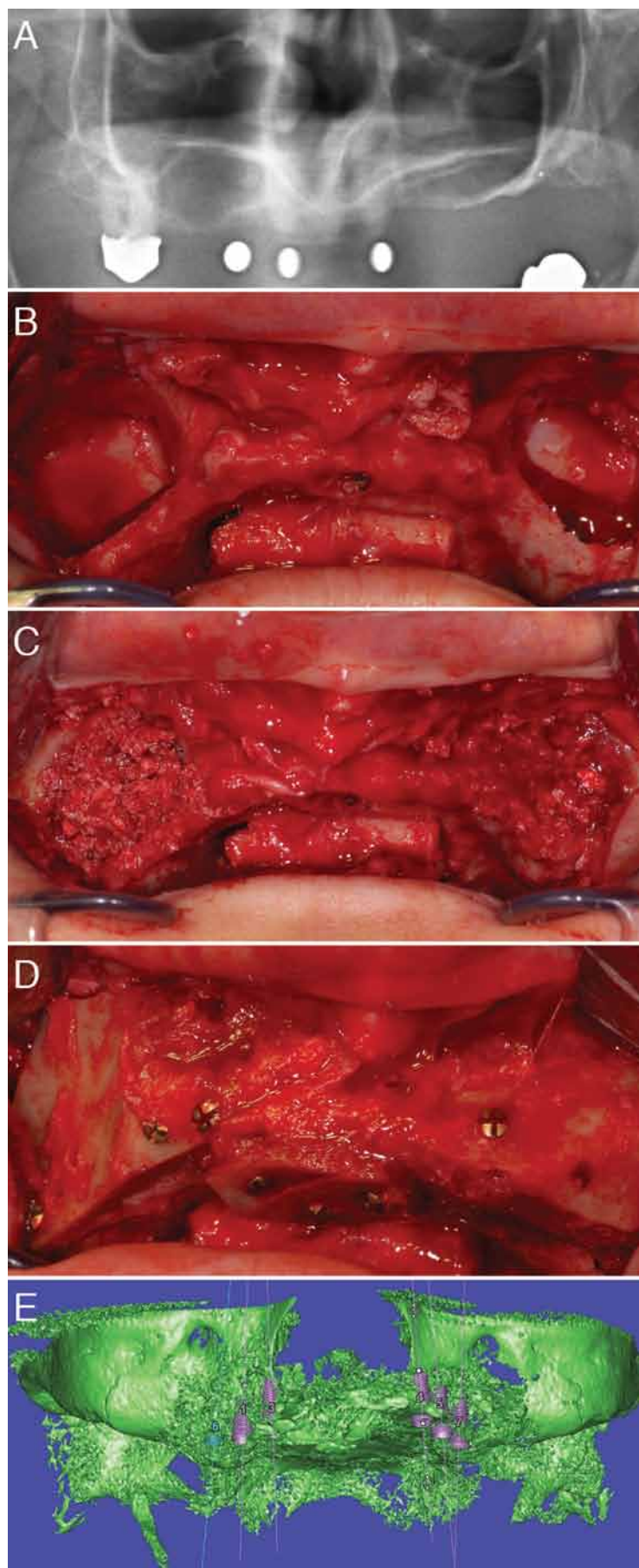


Рис. 12: Обширная аугментация костной ткани у беззубого пациента

A: картина дефекта

B: хирургический доступ с подготовленными окнами по Tatum

C: большой синус-лифтинг с сетчатым трансплантатом (тазовая губчатая кость / Bio-Oss)

D: фиксированный блок из тазовой кости

E: результат через 5 месяцев

forced alloplastic membranes (e.g. PTFE). The membrane becomes adapted to the dedicated planned augmentation area and is filled with particulate augmentation material (see Fig. 8) (18). The application of the described stiff and non-resorbable membranes requires a removal procedure usually combined with the insertion of the dental implants.

Practical problems of titanium membranes include fibrous ingrowth through the wide holes, especially in situations with less autologous bone, and the risk of exposure of the membrane through the gingiva. Using a collagen membrane additionally limits both risks. Removable prosthetics should avoid pressure in the augmentation area. Metal-enforced alloplastic membranes are occlusive and can also lead to exposure of the membrane due to blood supply problems. Avoiding periosteal cuts and crestal approaches is one option to limit risks.

All cases require an appropriate safety distance from surrounding teeth and the associated infection risks from the periodontium. GBR technique can be combined with other techniques such as block augmentations. The main problem of particulate techniques is the

описания методов. Узкий альвеолярный гребень может быть расширен и может быть проведена одновременная имплантация (см. рис.7). Методика представляет особый интерес для беззубых пациентов и губчатых областей в верхней челюсти с меньшим риском неудачного расщепления. Соответствующее периостальное покрытие должно быть сохранено. Но в большинстве этих случаев может быть применен «сэндвич» метод с меньшими затратами и без дискомфорта в процессе дистракционного процесса.

Гранулированная методика

Этот метод фокусируется на НРК («направленной костной регенерации») с использованием жестких мембран при вертикальной комплексной аугментации. НРК, также известная как НРТ (направленная регенерация тканей), является хорошо известным способом разделения гранулированного материала от окружающих мягких тканей (19, 25, 26). Мембрана имеет три функции: стабилизирует материал, создает барьер для мягких тканей, ограничивает резорбцию (19). Наиболее распространенный мембранный материал – ксеногенный коллаген (49, 142). Применение этой методики при глубоких вертикальных дефектах требует стабильной мембраны, как правило, изготовленной из

Fig. 13: Fixed prosthetics immediately after implantation with tilted implants ("All-on-4"; "Malo technique")
A: planning with Nobel Clinician
B: result after surgery
C: immediate prosthetics in situ

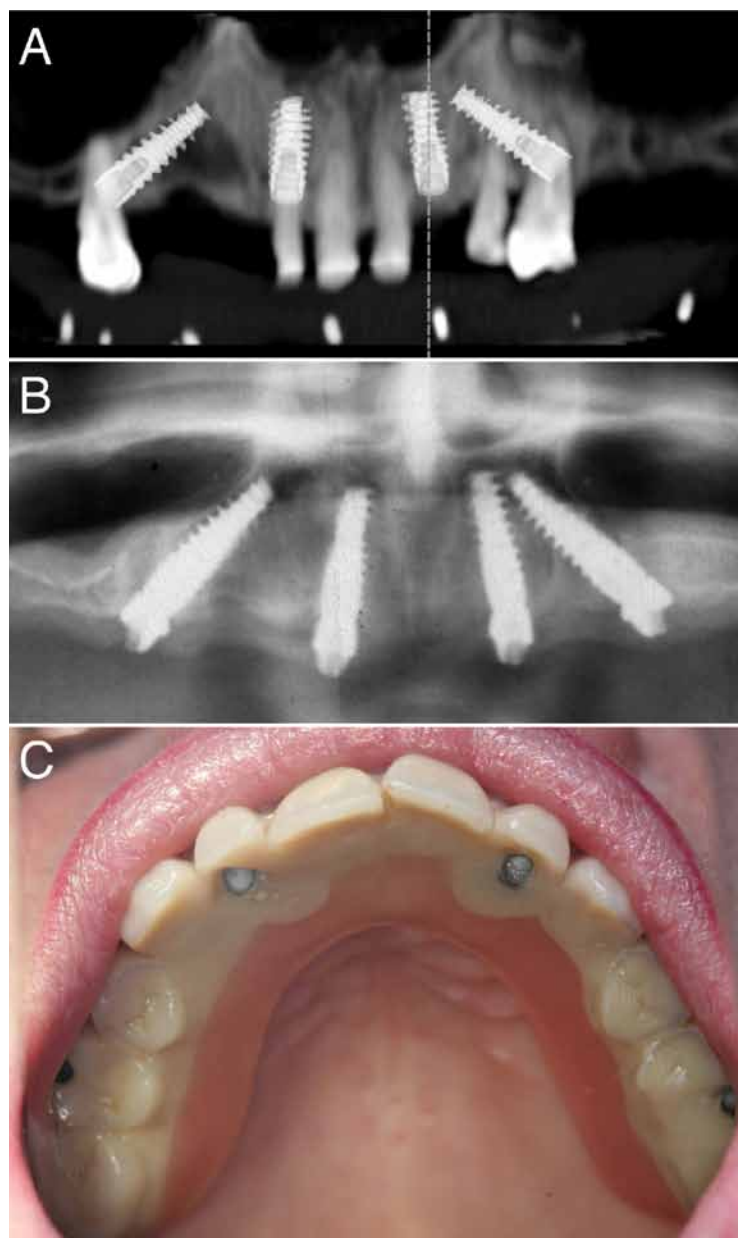


Рис. 13: Фиксирование протезов сразу после имплантации наклонными имплантатами («All-on-4»; «Malo technique»)
A: планирование с Nobel Clinician
B: результат после операции
C: одновременное протезирование in situ

higher resorption rate compared to blocks (110). Alloplastic materials of rough structure and bigger particle size provided better bony ingrowth and mechanical stabilization (86).

Block Techniques

Classic block augmentation uses an autologous transplant block fixed with either an osteosynthesis screw or the dental implant itself.

Block material can be:

1. Local bone transplants from the facial bone,
2. Distant donor regions (calvaria, pelvic rim, tibia),
3. Commercial materials such as allogeneic or xenogeneic bone material.

The concept allows three applications of the block: modified shell technology with thin bone block and combined particulate material, classic hand-formed blocks, and cylinder transplants.

Modified shell technique (lamellar block) applies a thin cortical bone transplant (e.g. from the crista zygomatico alveolaris) being filled with particulate material analogous to GBR techniques (see Fig. 9 and 10) (42).

Classic block technique applies an appropriate block being

adjusted to the local situation fixed with osteosynthesis screws or the implant itself. Edges are smoothed and particulate material is applied at the rims (64).

Using cylinder blocks is a less common technique mostly involving autologous cortical transplants (31). Further observation of these cases revealed negative results. The main problems from our point of view are: interface at the

титана или аллопластических мембран, усиленных металлом (PTFE). Мембрана адаптируется к определенной запланированной площади аугментации и наполняется гранулированным материалом (см. рис.8) (18). Применение описанных жестких и не рассасывающихся мембран требует процедуры удаления, обычно в сочетании со установлением зубных имплантатов. На практике титановые мембраны вызывают волокнистое врастание через широкие отверстия,

особенно в ситуациях с менее аутологичной костью и риск воздействия мембраны на десну. Использование коллагеновой мембраны дополнительно снижает риски. При съемном протезировании следует избегать давления в области аугментации. Аллопластические мембраны с металлическим усилением герметичны, но также могут негативно воздействовать из-за вызывать проблемы с кровоснабжением.

Избегая порезов периоста и доступов через альвеолярный гребень, можно ограничить риски. Во всех случаях необходимо соблюдать соответствующее безопасное расстояние от близлежащих зубов и связанных с ними риска периодонтита. НРК техника может сочетаться с другими методами, например с блочной аугментацией. Основной проблемой грануляционных методов является более высокая скорость резорбции по сравнению с блоками (110). Аллопластические материалы грубой структуры и гранулы большего размера обеспечивает лучшее костное врастание и механическую стабилизацию (86).

Блочный метод

Классическая аугментация блоками использует аутологичный блок, фиксированной либо винтом для остеосинтеза или самим зубным имплантатом. Материалом для

Fig. 14: A: Soft tissue preservation during tooth removal
B: Cleaned and preserved extraction wound
C: Placing an appropriate implant type behind the bony envelope (Dentsply Implants OsseoSpeed)
D: tight wound closure with appropriate healing screw. An immediate crown is alternatively possible
E: result after 3 months with provisional crown

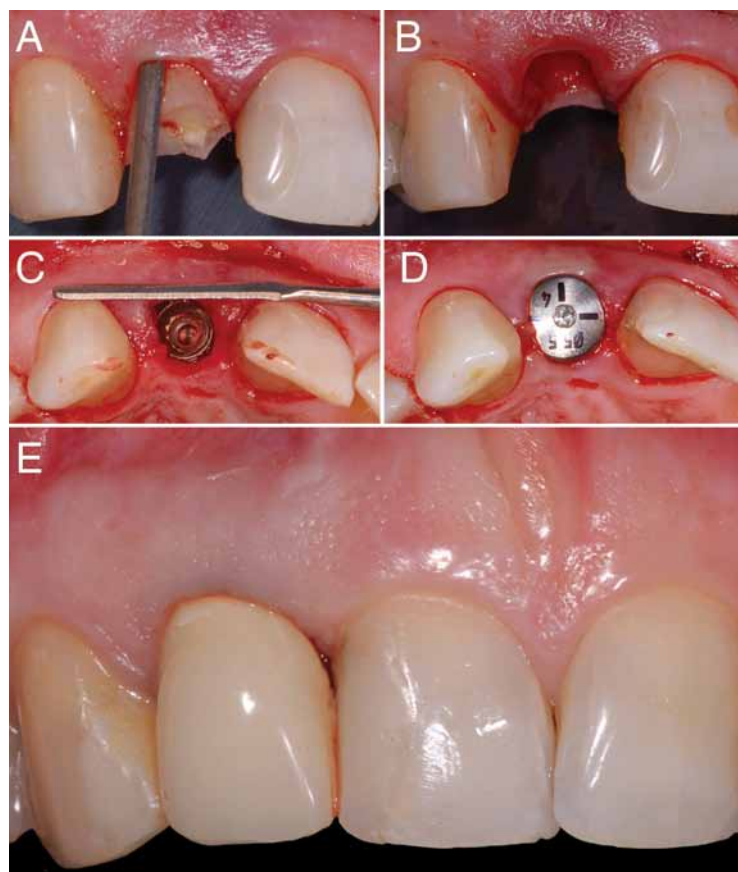


Рис. 14: А: сохранение мягких тканей во время удаления зуба
В: Очищенная и сохраненная рана после экстракции зуба
С: размещение имплантата соответствующего типа за костным карманом (Dentsply Implants OsseoSpeed)
D: плотно закрытие раны с помощью соответствующего винта для заживления. Альтернативно возможно установление временной коронки
Е: результат через 3 месяца с коронкой

implant axis, smooth interface with minimal surface for bony healing, massive cortical bone.

We give an overview of the block techniques and our recommendations compared to Gellrich-shell technique (lamellar block) and classic bone block and do not recommend cylinder transplants (see Fig. 11). We have limited data concerning resorbable cylinders with trabecular structure.

Crestal material rings around a dental implant are a modification of the cylinder techniques (43). The ring can consist of autologous bone or a biomaterial.

This option may be more promising, since healing times are less important due to the one-step approach concept. The time-intensive and technically challenging surgery must be weighed against the other, simpler block techniques.

Collagen membranes can be applied in all block techniques to separate the soft tissue and allow neo-periosteum formation. We recommend the Gellrich-shell-technique and the classic bone block. Soft tissue management, surgical approach, and implant design are also important issues in block augmentation but not the focus of this review.

IV. COMPLEX BONE AUGMENTATIONS – APPLICATIONS

The Bony Defect after Tooth Loss in Dental Implantology

Bony defects are a common indication for preimplantological surgery (21, 37, 64, 130). Tooth loss leads to bone resorption in the jaws (20, 21, 37, 69, 130, 135). The degree of resorption, bone quality, and patient-specific factors demand specific bone augmentation techniques and bone graft donor sites. Classification of Cawood and Howell as well as imaging of patient-specific defects is the diagnostic basis for implant and augmentation planning in the indication groups (20, 21). Complex bone defect situations can be classified in indication groups:

блока может быть :

1. Местные трансплантаты из лицевой кости,
2. Отдаленные донорские области (свод черепа , таза, голень),
3. Готовые материалы (аллогенные и ксеногенные).

Метод предусматривает три варианта применения блока: модифицированная технология «раковина» с применением тонкого костного блока в сочетании с гранулированным костным материалом, классические, сделанные вручную блоки, и цилиндрические трансплантаты.

Модифицированный метод «раковина» (пластинчатый блок) предусматривает тонкий кортикальный трансплантат кости (например, из скуловой кости), наполненный гранулированным материалом, аналогичный НРК методике. (см. рис.9 и 10) (42). При классической аугментации

блоками соответствующий блок корректируется под местную ситуацию и фиксируется винтами для остеосинтеза или самим имплантатом. Края сглаживаются и покрываются гранулами (64). Использование цилиндрических блоков является более редким методом с использованием аутологических кортикальных трансплантатов. Дальнейшее наблюдение из этих случаев показали отрицательные результаты.

Основными проблемами, с нашей точки зрения, являются: внутренняя поверхность по оси имплантата, то есть гладкая поверхность с минимальной поверхностью для костного заживления массивная кортикальная кость. Мы даем обзор блочных методов и наших рекомендации, сравнивая метод «раковины» Gellrich (пластинчатый блок) и классическим костным блоком и не рекомендуем трансплантацию цилиндрических блоков (см. рис.11). Мы не располагаем достаточными данными о рассасывающихся цилиндрах с трабекулярной структурой.

Кольца вокруг зубного имплантата являются модификацией цилиндрического метода (43). Кольцо может состоять из аутологичной кости или биоматериала. Эта опция может быть более перспективной, так как время заживления не так важно в связи с одноступенчатым методом лечения. Применение затратных по време-

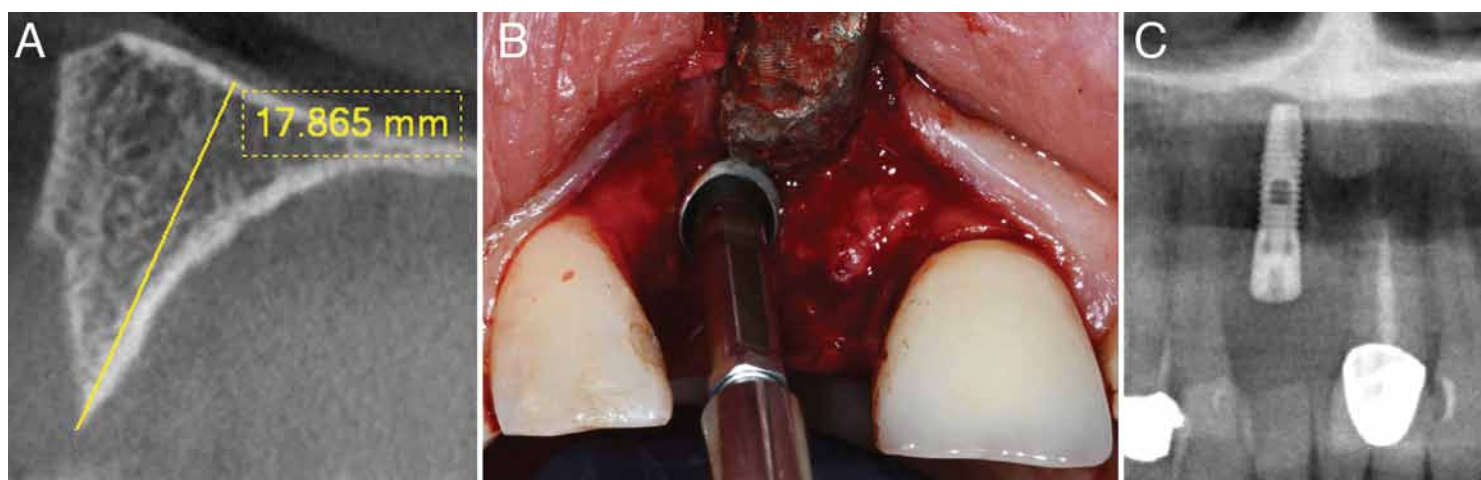


Fig. 15: Anatomical implant design (Beispiel: Dentsply Implants OsseoSpeed Profile); A: Examination and measuring of the implant site; B: implantation with open approach due to study protocol (closed approach is possible); C: result after surgery.

Рис. 15: Имплантат с анатомическим дизайном (е.g.: Dentsply Implants OsseoSpeed Profile); A: Осмотр и измерение ложа для имплантации; B: имплантация с открытым доступом по протоколу исследования (возможен закрытый доступ); C: результат после операции.

- Edentulous jaws
- Front teeth area
- Sinus floor elevation
- Alveolar ridge augmentation in the maxilla
- Alveolar ridge augmentation in the mandible

Edentulous Jaws

The primary issue in edentulous jaws is the concept of removable versus fixed prosthetics. The bone resorption of the jaws leads to a prognathous mandible and loss of transversal bone width in the maxilla additional to the local bone resorption according to the classification of Cawood and Howell (21). These factors lead to a possible demand for bone augmentations. Rare cases with a wide alveolar ridge and solitary jaw base disparity are indications for a LeFort I osteotomy. This is usually combined with block augmentations from the pelvic rim. But most edentulous cases are indications for classic pelvic bone blocks in combination with large sinus floor

elevations in the maxilla (see Fig. 12). A 3D backward planning is recommendable, since prosthetic and surgical planning is difficult to align without. Augmentation in the mandible is usually only necessary in the areas distal from the mental nerve, as described later.

Alternatives to bone augmentation are concepts using tilted implants to achieve a wide polygon for the fixed prosthetics with usually four or six implants, thereby avoiding contact to the maxillary sinus and the inferior alveolar nerve (see Fig. 13) (5, 73). Our results correspond to the published data and showed successful outcomes.

Front Teeth Area

The loss of front teeth, especially in the maxilla, leads to fast vertical and horizontal bone resorption (27, 123). This process begins with the thin anterior wall, which is often already lost or compromised at the time of tooth loss due to

ни. технически сложных операций должно быть взвешенным по сравнению с другими более простыми блочными методами. Коллагеновые мембраны могут быть применены во всех блочных аугментациях для разделения мягких тканей, что обеспечивает образование нео-периоста. Мы рекомендуем метод «раковина» по Gellrich (Gellrich-Shell) и классические костные блоки. Заживление мягких тканей, хирургический доступ и дизайн имплантата также являются важными вопросами при аугментации блоками, но не представлены в данном обзоре.

IV. Комплексная аугментация кости - применение

Костный дефект после потери зубов в стоматологической имплантологии

Костные дефекты являются общим показанием для преимплантационной хирургии (21, 37, 64, 130). Потеря зубов приводит к резорбции кости в области челюсти (20, 21, 37, 69, 130, 135). Степень резорбции костной

ткани, качества кости и специфические факторы пациента определяют метод аугментации и область забора трансплантата.

Классификация Cawood и Howell, а также визуализация специфических дефектов у пациента являются диагностической базой для планирования аугментации и имплантации в группах с различными показаниями (20, 21). По степени сложности костного дефекта и предполагаемого вмешательства выделяют следующие группы:

- Беззубые челюсти
- Область передних зубов
- Синус –лифтинг
- Аугментация альвеолярного гребня верхней челюсти
- Аугментация альвеолярного гребня нижней челюсти

Беззубые челюсти

Основным вопросом при лечении беззубой челюсти является выбор метода протезирования - съемного протеза или несъемного протезирования. Резорбция кости приводит к прогнатической челюсти и потере поперечной

Fig. 16: Block augmentation in the upper molar region combined with sinus floor elevation
A: block harvesting from the linea obliqua
B: Fixation with osteosynthesis screws
C: sinus floor elevation, smoothing of edges and particulate augmentation (BioOss)
D: result after surgery
E: result after 4 months
F: Implantation in the augmented area and additional immediate implantation after extraction of tooth 12 (Dentsply Implants OsseoSpeed)

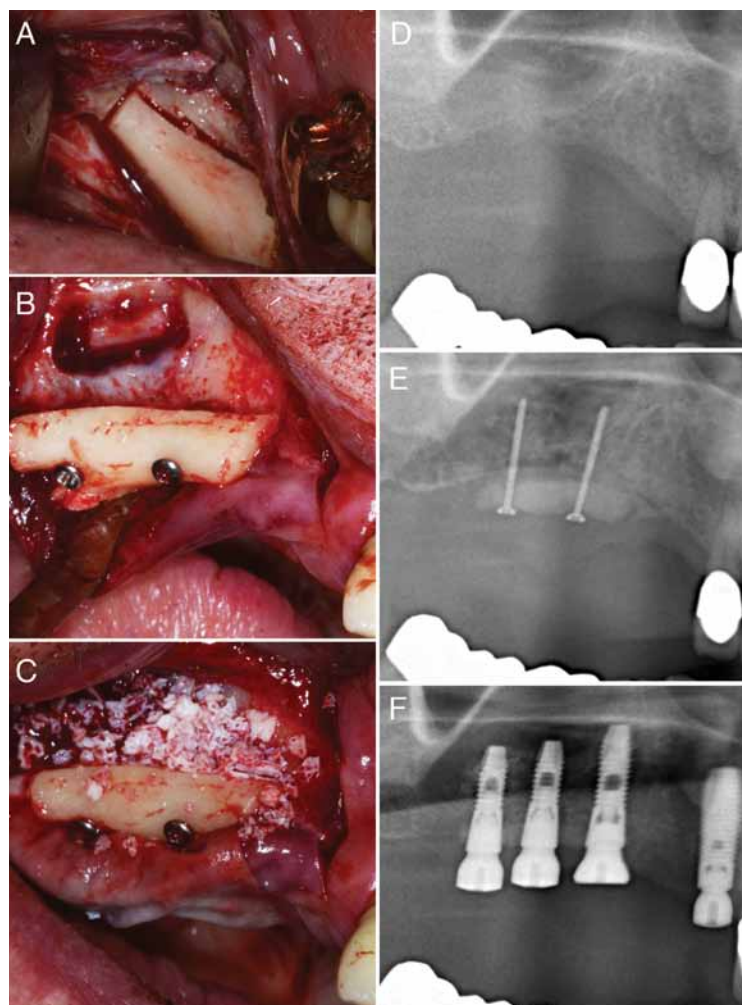


Рис. 16: Аугментация блоками в области верхних моляров в сочетании с синус-лифтингом
A: забор блока из области косой линии
B: фиксация винтами для остеосинтеза
C: синус-лифтинг, сглаживание краев и аугментация гранулами (BioOss)
D: результат после операции
E: результат после 4-х месяцев
F: имплантация в аугментированной области и дополнительная одновременная имплантация после удаления зуба 12 (Dentsply Implants OsseoSpeed)

periodontitis or trauma. Vertical bone resorption follows over time. Physiological differences in the time course of bone resorption include gender, ethnicity, and metabolic disorders. Socket preservation concepts involving biomaterial implantation as well as soft tissue transplants and flaps are applied to address this issue (57). Outcomes are not convincing in general, which leads to the need for bone augmentations in most cases (27, 123). These augmentations are usually done with classic bone blocks or shell block technique, as described above. Membrane techniques and sandwich osteotomy are also possible with indications in cases of limited vertical bone loss (membrane techniques) and wide alveolar ridges (sandwich technique). A planned immediate implantation is an alternative (see Fig. 14). Anatomically adapted implants can support this technique (see Fig. 15). Combination with immediate prosthetics is possible (82, 83). Other studies with negative results

used other implant designs and must be critically considered (6-8).

Sinus Floor Elevation

The maxillary upper molar region shows specific bone resorption dynamics after tooth loss without periodontitis-associated vertical bone loss. Bone resorption takes place as a widening of the maxillary sinus with a vertical bone loss from this area without change of the alveolar crest. The correct bone augmentation in these cases is therefore an elevation of the sinus floor (107). There are two techniques. The first one involves a direct sinus floor elevation with a window approach

ширины кости верхней челюсти в дополнение к местной костной резорбции по классификации Sawood и Howell (21). Данные факторы диктуют необходимость аугментации кости. Редкие случаи с широким альвеолярным гребнем и солитарным базисным несоответствием челюсти являются показаниями для остеотомии LeFort I. Это, как правило, сочетается с аугментацией костными блоками из области таза. Но самые беззубые случаи являются показаниями для применения классических блоков из костей таза в сочетании с обширным синус-лифтингом в области верхней челюсти (см. рис.12). Рекомендуется 3D планирование, так как только протетическое и хирургическое планирование не

позволяют выровнять зубной ряд. Наращивание кости в области нижней челюсти, как правило, необходимо только в областях, которые находятся дистальнее от ментального нерва, как описано ниже.

Альтернативой наращивания костной ткани является использование наклонных имплантатов для достижения широкой площади для несъемного протезирования с четырьмя или шестью имплантатами, что позволяет избежать контакта с верхнечелюстной пазухой и нижним альвеолярным нервом (см. рис. 13) (5, 73). Наши результаты соответствуют ранее опубликованным данным и показывают успешность выполнения.

Область передних зубов

Потеря передних зубов, особенно в области верхней челюсти., приводит к быстрой вертикальной и горизонтальной резорбции кости (27, 123). Этот процесс начинается в тонкой передней стенке, которая часто уже истончена или изменена к моменту потери зубов

Fig. 17: Block augmentation in the lower molar region (Zimmer Dental Puros)

A: Adjusting the block material
B: fixation, smoothing of edges, particulate augmentation (BioOss) and BioGide membrane (star)
C: result after 4 months
D and E: implantation (Zimmer Dental)

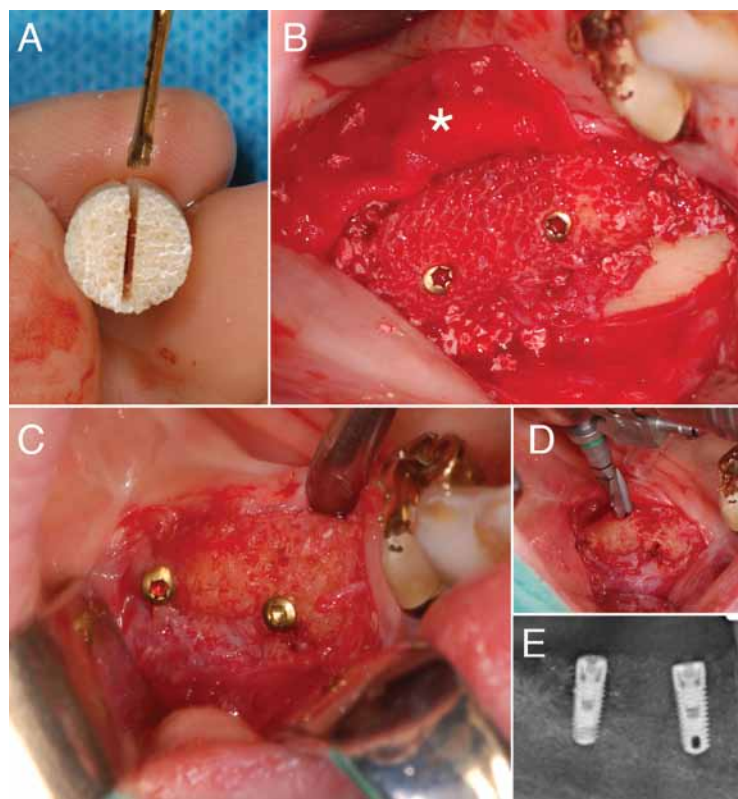


Рис. 17: Аугментация блоками в нижней молярной области (Zimmer Dental Puros)
A: подгонка блочного материала
B: фиксация, сглаживание краев, аугментация гранулами (BioOss) и мембраной BioGide (звездочка)
C: результат после 4-х месяцев
D и E: имплантация (Zimmer Dental)

from the anterior maxillary wall as described by Boyne and Tatum (15, 118). This approach can involve a bony window swinging inside the sinus while the membrane is preserved and detached from the basal bone (62). A modification of

this approach is an osteoplastic window by removing the facial bone completely for the preparation of the sinus membrane (10). A biomaterial membrane can be used to cover possible defects in the sinus membrane (10). The created space can be filled with ceramics, bone, or a mesh graft. Some authors showed that augmentation is not necessary, but one must consider the effect of a biomaterial filling for potentially faster bone healing (115).

The second technique for sinus lift procedures is the indirect elevation of the membrane with osteotomes through the drilled crestal cavity of the implant bed according to Summers (116, 117).

Alveolar Ridge Augmentation in the Maxilla

Periodontitis, other severe infections or trauma can lead to

absolute vertical bone defects in the maxilla. These defects require a vertical alveolar rim reconstruction in addition to sinus floor elevation. Prosthetic analysis should ensure correct planning of these augmentations. Techniques involve classic block, lamellar block, and GBR techniques with autologous, allogeneic, or xenogeneic materials (see Fig. 16). Vertical osteotomy techniques are of limited value. However, the bone split is a classic technique in horizontal bone defects in the maxilla. Short implants can be an alternative (98).

Alveolar Ridge Augmentation in the Mandible

Lateral vertical bone loss is a common problem in the mandible. The most common and simple procedure is an interforaminal approach for removable prosthetics to avoid the

из-за пародонтита или травмы. Вертикальная резорбция кости происходит с течением времени. Физиологические факторы, влияющие на период резорбции кости, включают пол, этническую группу и метаболические нарушения. Методы сохранения ложа для имплантата основаны на имплантации биоматериалов, применяются трансплантация мягких тканей и лоскутов (57). Результаты исследований не убеждают в том, что в большинстве случаев необходима аугментация кости. (27, 123).

Такие аунментации, как правило, проводятся с трансплантацией классических костных блоков или методом «раковина», как описано выше. Метод с использованием мембран и «сэндвич» остеотомия также возможны в случае ограниченной вертикальной потери костной массы (мембранный метод) и широких альвеолярных отростков («сэндвич» техника).

Планируемая одновременная имплантация является альтернативой (см. рис.14). Анатомически адаптированные имплантаты могут поддерживать данный метод (см. Рис.15). Возможна комбинация с одновременным протезированием (82, 83).

В других исследованиях с отрицательными результатами использовались другие формы имплантатов и они должны быть восприниматься критически (6-8).

Синус –лифтинг

Верхнечелюстная молярная область отличается особенно быстрой динамикой костной резорбции после потери зубов, без ассоциированной с пародонтитом вертикальной потери кости. Резорбция кости происходит как расширение верхнечелюстной пазухи с вертикальной потерей костной массы в этой области без изменения альвеолярного гребня.

Поэтому, аугментация кости в этих случаях, должна выполняться методом синус –лифтинга (107). Существует два способа синус-лифтинга. Первый является открытым синус-лифтингом с оконным доступом в передней верхней стенке верхней челюсти,

Literature

- Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holton P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 716-720.
- Al-Aql ZS, Alagil AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res* 2008; 87: 107-118.
- Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001; 10 Suppl 2: S96-101.
- Allgoewer M. [Osteosynthesis and Primary Bone Healing.]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1964; 308: 423-434.
- Aparicio C, Perales P, Rangert B. Tilted implants as an alternative to maxillary sinus grafting: a clinical, radiologic, and periosteal study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2001; 3: 39-49.
- Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 645-652.
- Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 615-624.
- Araujo MG, Wennstrom JL, Lindhe J. Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 606-614.
- Batal HS, Cottrell DA. Alveolar distraction osteogenesis for implant site development. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 2004; 16: 91-109, vii.
- Becker ST, Terheyden H, Steinriede A, Behrens E, Springer I, Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19: 1285-1289.
- Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery). *J Tissue Eng Regen Med* 2008; 2: 81-96.
- Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). *J Tissue Eng Regen Med* 2008; 2: 1-13.
- Boyan BD, Hummert TW, Dean DD, Schwartz Z. Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response. *Biomaterials* 1996; 17: 137-146.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
- Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980; 38: 613-616.
- Browaeys H, Bouvry P, De Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007; 9: 166-177.
- Burkhart KJ, Rommens PM. Intramedullary application of bone morphogenetic protein in the management of a major bone defect after an ilizarov procedure. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 806-809.
- Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993; 13: 29-45.
- Buser D, Dula K, Hess D, Hirt HP, Belser UC. Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. *Periodontol* 2000 1999; 19: 151-163.
- Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1988; 17: 232-236.
- Cawood JI, Stoelting PJ, Blackburn TK. The evolution of preimplant surgery from preprosthetic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 377-385.
- Cobourne MT. Construction for the modern head: current concepts in craniofacial development. *J Orthod* 2000; 27: 307-314.
- Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol* 2003; 48: 1-14.
- Creuzet S, Couly G, Le Douarin NM. Patterning the neural crest derivatives during development of the vertebrate head: insights from avian studies. *J Anat* 2005; 207: 447-459.
- Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990; 24: 13-19.
- Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81: 672-676.
- De Rouck T, Collys K, Cosyn J. Single-tooth replacement in the anterior maxilla by means of immediate implantation and provisionalization: a review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 897-904.
- Delloye C, Cornu O, Druez V, Barbier O. Bone allografts: What they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 574-579.
- Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584.
- Dorozhkin SV. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates. *Acta Biomaterialia* 2012; 8: 963-977.
- Draenert FG, Huetzen D, Kammerer P, Wagner W. Bone augmentation in dental implantology using press-fit bone cylinders and twin-principle diamond hollow drills: a case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2011; 13: 238-243.
- Draenert GF, Delius M. The mechanically stable steam sterilization of bone grafts. *Biomaterials* 2007; 28: 1531-1538.
- Draenert K, Draenert M, Erler M, Draenert A, Draenert Y. How bone forms in large cancellous defects: critical analysis based on experimental work and literature. *Injury* 2011; 42 Suppl 2: S47-55.
- Draenert Y, Draenert K. Gap healing of compact bone. *Scan Electron Microsc* 1980; 103-111.
- Einhorn TA. The science of fracture healing. *J Orthop Trauma* 2005; 19: S4-6.
- Enlow DH. The Canal system in bone. In: Enlow DHs, ed. *Proceedings of the Principles of bone remodelling.*: Charles C Thomas Publisher, 1963: 60-74.
- Esposito M, Grusovin MG, Kwan S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane database of systematic reviews* 2008: CD003607.
- Eufinger H, Leppanen H. Iliac crest donor site morbidity following open and closed methods of bone harvest for alveolar cleft osteoplasty. *J Cranio-maxillofac Surg* 2000; 28: 31-38.
- Fantner GE, Hassenkam T, Kindt JH, Weaver JC, Birkedal H, Pechenik L, Cutroni JA, Cidade GA, Stucky GD, Morse DE, Hansma PK. Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture. *Nat Mater* 2005; 4: 612-616.
- Fratz P. Bone fracture: When the cracks begin to show. *Nat Mater* 2008; 7: 610-612.
- Garcia AJ, Reyes CD. Bio-adhesive surfaces to promote osteoblast differentiation and bone formation. *J Dent Res* 2005; 84: 407-413.
- Gellrich NC, Held U, Schoen R, Pailing T, Schramm A, Bormann KH. Alveolar zygomatic buttress: A new donor site for limited preimplant augmentation procedures. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2007; 65: 275-280.
- Giesenhausen B (2008) Die einzeitige vertikale Augmentation mit ringförmigen Knochentransplantaten. *Z Zahnärztl Implantol*, vol 24, pp 43-46.
- Goodman JL. The safety and availability of blood and tissues—progress and challenges. *N Engl J Med* 2004; 351: 819-822.
- Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, Aro H, Atar D, Bishay M, Borner MG, Chiron P, Choong P, Cinats J, Courtenay B, Feibel R, Geulette B, Gravel C, Haas N, Raschke M, Hammacher E, van der Velde D, Hardy P, Holt M, Josten C, Ketterl RL, Lindeque B, Lob G, Mathevon H, McCoy G, Marsh D, Miller R, Munting E, Oevre S, Nordsletten L, Patel A, Pohl A, Rennie W, Reynders P, Rommens PM, Rondia J, Rossouw WC, Daneel PJ, Ruff S, Ruter A, Santavirta S, Schildhauer TA, Gekle C, Schnettler R, Segal D, Seiler H, Snowdowne RB, Stapert J, Taglang G, Verdonk R, Vogels L, Weckbach A, Wentzensen A, Wisniewski T. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 2123-2134.
- Gruber RM, Ludwig A, Merten HA, Pippig S, Kramer FJ, Schliephake H. Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5): a pilot study in the Goettingen miniature pig comparing autogenous bone and rhGDF-5. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19: 1285-1289.
- Haas R, Haidvogel D, Donath K, Watzek G. Freeze-dried homogeneous and heterogeneous bone for sinus augmentation in sheep. Part I: histological findings. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 396-404.
- Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol* 2000 2008; 47: 172-192.
- Hammerle CH, Lang NP. Single stage surgery combining transmaxillary implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 9-18.
- Hardingham TE, Fosang AJ. Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J* 1992; 6: 861-870.
- Hislop WS, Finlay PM, Moos KF. A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 149-153.
- Hofmann A, Ritz U, Hessmann MH, Alini M, Rommens PM, Rompe JD. Extracorporeal shock wave-mediated changes in proliferation, differentiation, and gene expression of human osteoblasts. *J Trauma* 2008; 65: 1402-1410.
- Hofmann A, Ritz U, Verrier S, Eglin D, Alini M, Fuchs S, Kirkpatrick CJ, Rommens PM. The effect of human osteoblasts on proliferation and neovessel formation of human umbilical vein endothelial cells in a long-term 3D co-culture on polyurethane scaffolds. *Biomaterials* 2008; 29: 4217-4226.
- Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface* 2006; 3: 589-601.
- Jackson RA, Nurcombe V, Cool SM. Coordinated fibroblast growth factor and heparan sulfate regulation of osteogenesis. *Gene* 2006; 379: 79-91.
- James Kirkpatrick C, Fuchs S, Iris Hermanns M, Peters K, Unger RE. Cell culture models of higher complexity in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials* 2007; 28: 5193-5198.
- John V, De Poi R, Blanchard S. Socket preservation as a precursor of future implant placement: review of the literature and case reports. *Compend Contin Educ Dent* 2007; 28: 646-653; quiz 654, 671.
- Kale AA, Di Cesare PE. Osteoinductive agents. Basic science and clinical applications. *Am J Orthop* 1995; 24: 752-761.
- Kawaguchi H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Matsushita T, Nakamura T, Mizuno K, Nakamura K. Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair: a dose-escalation prospective trial on patients with osteotomy. *J Orthop Res* 2007; 25: 480-487.
- Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, Schemitsch EH, Giannoudis PV. Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Injury* 2008; 39 Suppl 2: S45-57.
- Kessler P, Thorwarth M, Bloch-Birkholz A, Nkenke E, Neukam FW. Harvesting of bone from the iliac crest—comparison of the anterior and posterior sites. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43: 51-56.
- Khouri F. Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 557-564.
- Khouri F, Antoun H, Missika P. Bone augmentation in oral implantology. Quintessence Publishing Co. Ltd. New Malden, UK.
- Khouri F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 2001; 72: 1498-1508.
- Kim JB, Leucht P, Luppen CA, Park YJ, Beggs HE, Damsky CH, Helms JA. Reconciling the roles of FAK in osteoblast differentiation, osteoclast remodeling, and bone regeneration. *Bone* 2007; 41: 39-51.
- Kimmel CB, Miller CT, Keynes RJ. Neural crest patterning and the evolution of the jaw. *J Anat* 2001; 199: 105-120.
- Komaki H, Tanaka T, Chazono M, Kikuchi T. Repair of segmental bone defects in rabbit tibiae using a complex of beta-tricalcium phosphate, type I collagen, and fibroblast growth factor-2. *Biomaterials* 2006; 27: 5118-5126.
- Kubler NR, Will C, Deppe R, Betz T, Reinhard E, Bill JS, Reuther JF. [Comparative studies of sinus floor elevation with autologous or allogeneic bone tissue]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999; 3 Suppl 1: S53-60.
- Lekholm U. Surgical considerations and possible shortcomings of host sites. *J Prosthet Dent* 1998; 79: 43-48.
- Lemperle SM, Calhoun CJ, Curran RW, Holmes RE. Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: A comparative study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction, and cancellous autografting in dogs. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 660-672.
- Liu YL, Schoenaers J, Groot Kd K, Wijn JR, Schepers E. Bone healing in porous implants: a histological and histometrical comparative study on sheep. *J Mater Sci Mater Med* 2000;

difficult augmentations. Bone augmentations in the lower molar region are often required if fixed prosthetics are planned. This area involves the inferior alveolar nerve and is therefore challenging. The alveolar rim is often thin and requires horizontal augmentations as well.

Appropriate techniques in cases without vertical loss involve small particular augmentations without membrane, GBR techniques, or tunnel technique approaches.

Bone augmentations with block material of any kind, stiff membrane GBR, or osteotomy techniques can be applied in cases with vertical bone loss (see Fig. 17). Short implants are also an option, as mentioned above.

как описано Boyne и Tatum (15, 118). При такой доступе может использоваться костное окно, которое качается внутри пазухи в то время, как мембрана сохранена и отделена от базальной кости (62). Модификация этого доступа - остеопластическое окно путем полного удаления лицевой кости для приготовления мембраны (10). Для покрытия возможных дефектов в синусовой мембране может быть использована мембрана из биоматериалов (10).

Созданное пространство может быть наполнено керамикой, костью или сетчатым трансплантом. Некоторые авторы показали, что аугментация не столь необходима, однако нужно учитывать эффект заполнения биоматериалом для возможно более быстрого заживления кости (115). Вторая методика синус-лифтинга – закрытый подъем мембраны с помощью остеотома через просверленное через гребень отверстие в имплантационном ложе по Summers (116, 117).

Prof. Dr.med. Dr.med.dent. F. G. Draenert (M.D., D.D.S., Ph.D.)
Dr. D. Huetzen (M.D., D.D.S.)
Prof. Dr.med. Dr.med.dent. A. Neff (M.D., D.D.S., Ph.D.)

Аугментация альвеолярного гребня верхней челюсти

Пародонтит, другие тяжелые инфекции или травма может привести к выраженному вертикальному дефекту кости в области верхней челюсти. Подобные дефекты требуют вертикальной реконструкции альвеолярной дуги дополнительно к синус-лифтингу. Анализ протезирования должен обеспечить правильное планирование этих процедур. Методы включают использование классических блоков, пластинчатых блоков и методы НРК с аутологичными, аллогенными и ксеногенными материалами (Рис.16).

Методы вертикальной остеотомии применяются ограниченно. Однако расщепление кости является классическим методом при горизонтальных костных дефектах в области верхней челюсти. Альтернативой могут быть короткие имплантаты (98).

Clinic for Oral & Maxillofacial Surgery
University of Marburg
Marburg
draenert@floriandraenert.com

Аугментация альвеолярного гребня нижней челюсти

Латеральная вертикальная потеря костной массы является обычной проблемой нижней челюсти. Наиболее распространенный и простой процедурой является интерфораминальный метод для съемного протезирования, чтобы избежать сложных аугментаций. Аугментация кости в области нижних моляров часто требуется, если планируется фиксированное протезирование. В этой области проходит нижний альвеолярный нерв, что усложняет выполнение. Альвеолярная дуга часто тонкая и требует также горизонтальной аугментации.

Подходящими методами в случаях без вертикальной потери кости являются небольшие аугментации гранулами без мембраны, методы НРК или туннельный метод. Аугментация кости блоками из разных материалов, НРК с жесткими мембранами или методы остеотомии могут быть применены в случаях вертикальной потери костной массы (см. рис.17). Короткие имплантаты также могут быть одним из вариантов, как упоминалось выше.

- 11: 711-717.
72. Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 47-55.
73. Malo P, Rangert B, Nobre M. All-on-4 immediate-function concept with Branemark System implants for completely edentulous maxillae: a 1-year retrospective clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2005; 7 Suppl 1: S88-94.
74. Matsumoto T, Kuroda R, Mifune Y, Kawamoto A, Shoji T, Miwa M, Asahara T, Kurosaka M. Circulating endothelial/skeletal progenitor cells for bone regeneration and healing. *Bone* 2008; 43: 434-439.
75. Miclau T, Lindsey RW, Probe R, Rahn BA, Perren SM. Autogenous cancellous bone graft incorporation in a gap defect in the canine femur. *J Orthop Trauma* 1996; 10: 108-113.
76. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 767-776.
77. Misch CM, Misch CE, Resnik RR, Ismail YH. Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: a preliminary procedural report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992; 7: 360-366.
78. Miura K, Okada Y, Aoi T, Okada A, Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Ohnuki M, Ogawa D, Ikeda E, Okano H, Yamanaka S. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 743-745.
79. Neo M, Voigt CF, Herbst H, Gross UM. Analysis of osteoblast activity at biomaterial-bone interfaces by in situ hybridization. *J Biomed Mater Res* 1996; 30: 485-492.
80. Neukam FW, Schulze-Mosgau S. Implantate bei ausgedehnten Knochendefekten In: Koeck B, Wagner WS, eds. *Proceedings of the Praxis der Zahnheilkunde: Implantologie*. Urban & Fischer, 2004: 184-233.
81. Nkenke E, Weisbach V, Winckler E, Kessler P, Schulze-Mosgau S, Wiltfang J, Neukam FW. Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 157-163.
82. Noelken R, Donati M, Fiorellini J, Gellrich NC, Parker W, Wada K, Berglundh T. Soft and hard tissue alterations around implants placed in an alveolar ridge with a sloped configuration. *Clinical Oral Implants Research* 2012.
83. Noelken R, Kunkel M, Wagner W. Immediate implant placement and provisionalization after long-axis root fracture and complete loss of the facial bony lamella. *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 2011; 31: 175-183.
84. Nohe A, Keating E, Knaus P, Petersen NO. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal* 2004; 16: 291-299.
85. Novicoff WM, Manaswi A, Hogan MV, Brubaker SM, Mihalco WM, Saleh KJ. Critical analysis of the evidence for current technologies in bone-healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90 Suppl 1: 85-91.
86. Pallesen L, Schou S, Aaboe M, Hjorting-Hansen E, Nattestad A, Melsen F. Influence of particle size of autogenous bone grafts on the early stages of bone regeneration: a histologic and stereologic study in rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 498-506.
87. Perren SM. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1979: 175-196.
88. 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. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2002; 84: 1093-1110.
89. Petersen T, Niklason L. Cellular lifespan and regenerative medicine. *Biomaterials* 2007; 28: 3751-3756.
90. Petrie TA, Raynor JE, Reyes CD, Burns KL, Collard DM, Garcia AJ. The effect of integrin-specific bioactive coatings on tissue healing and implant osseointegration. *Biomaterials* 2008; 29: 2849-2857.
91. Post S, Abdallah BM, Bentzon JF, Kassem M. Demonstration of the presence of independent pre-osteoblastic and pre-adipocytic cell populations in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Bone* 2008; 43: 32-39.
92. Puzio-Kuter AM, Levine AJ. Stem cell biology meets p53. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 914-915.
93. Reuther J. [Animal experimental studies on the healing of pressure-stabilized free bone grafts in the mandible]. *Dtsch Zahnärztl Z* 1980; 35: 45-48.
94. Reuther J, Hausamen JE. [System of alloplastic bridging of mandibular defects]. *Dtsch Zahnärztl Z* 1977; 32: 334-337.
95. Reuther JF. Druckplattenosteosynthese und freie Knochentransplantation zur Unterkieferrekonstruktion. Quintessenz Berlin
96. Ruoslahti E, Yamaguchi Y. Proteoglycans as modulators of growth factor activities. *Cell* 1991; 64: 867-869.
97. Saffar JL, Colombier ML, Detienville R. Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. *Histological observations in humans. J Periodontol* 1990; 61: 209-216.
98. Sanchez-Garcas MA, Costa-Berenguer X, Gay-Escoda C. Short Implants: A Descriptive Study of 273 Implants. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2010.
99. Sandor GK, Rittenberg BN, Clokie CM, Caminiti MF. Clinical success in harvesting autogenous bone using a minimally invasive trephine. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 164-168.
100. Sanzenbacher R, Dwenger A, Schuessler-Lenz M, Cichutek K, Flory E. European regulation tackles tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1089-1091.
101. Schepers EJ, Ducheyne P, Barbier L, Schepers S. Bioactive glass particles of narrow size range: a new material for the repair of bone defects. *Implant Dent* 1993; 2: 151-156.
102. Schettler D. [Sandwich technic with cartilage transplant for raising the alveolar process in the lower jaw]. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie* 1976; 20: 61-63.
103. Schettler D. [Long time results of the Sandwich-technique for mandibular alveolar ridge augmentation]. *Deutsche Stomatologie* 1991; 41: 376-378.
104. Schiebeler TH, Schmidt W. Anatomie. Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo
105. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 459-466.
106. Schliephake H, Kage T. Enhancement of bone regeneration using resorbable ceramics and a polymer-ceramic composite material. *J Biomed Mater Res* 2001; 56: 128-136.
107. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23: 313-323.
108. Segovia-Silvestre T, Neutsky-Wulff AV, Sorensen MG, Christiansen C, Bollerslev J, Karsdal MA, Henriksen K. Advances in osteoclast biology resulting from the study of osteopetrotic mutations. *Hum Genet* 2009; 124: 561-577.
109. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
110. Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation. A retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 35-45.
111. Sottile V, Halleux C, Bassilana F, Keller H, Seuwen K. Stem cell characteristics of human trabecular bone-derived cells. *Bone* 2002; 30: 699-704.
112. Springer IN, Acil Y, Kuchenbecker S, Bolte H, Warnke PH, Abboud M, Wiltfang J, Terheyden H. Bone graft versus BMP-7 in a critical size defect—cranioplasty in a growing infant model. *Bone* 2005; 37: 563-569.
113. Springer IN, Nocini PF, Schlegel KA, De Santis D, Park J, Warnke PH, Terheyden H, Zimmermann R, Chiarini L, Gardner K, Ferrari F, Wiltfang J. Two techniques for the preparation of cell-scaffold constructs suitable for sinus augmentation: steps into clinical application. *Tissue Eng* 2006; 12: 2649-2656.
114. Steinhäuser EW. [Retrospective view of the development of malocclusion surgery and prospects]. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: MKG* 2003; 7: 371-379.
115. Sul SH, Choi BH, Li J, Jeong SM, Xuan F. Effects of sinus membrane elevation on bone formation around implants placed in the maxillary sinus cavity: an experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 684-687.
116. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium* 1994; 15: 152, 154-156, 158 passim; quiz 162.
117. Summers RB. The osteotome technique: Part 3—Less invasive methods of elevating the sinus floor. *Compendium* 1994; 15: 698, 700, 702-694 passim; quiz 710.
118. Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986; 30: 207-229.
119. Taylor D, Hazenberg JG, Lee TC. Living with cracks: damage and repair in human bone. *Nat Mater* 2007; 6: 263-268.
120. ten Dijke P, Korchynskyi O, Valdimarsdottir G, Goumans MJ. Controlling cell fate by bone morphogenetic protein receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 105-113.
121. Terheyden H, Knak C, Jepsen S, Palmie S, Rueger DR. Mandibular reconstruction with a prefabricated vascularized bone graft using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part I: Prefabrication. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 373-379.
122. Terheyden H, Warnke P, Dunsche A, Jepsen S, Brenner W, Palmie S, Toth C, Rueger DR. Mandibular reconstruction with prefabricated vascularized bone grafts using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part II: transplantation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 469-478.
123. Tonetti MS, Hammerle CH. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 168-172.
124. Tremoleda JL, Forsyth NR, Khan NS, Wojtacha D, Christodoulou I, Tye BJ, Racey SN, Collishaw S, Sottile V, Thomson AJ, Simpson AH, Noble BS, McWhir J. Bone tissue formation from human embryonic stem cells in vivo. *Cloning Stem Cells* 2008; 10: 119-132.
125. Triaca A, Antonini M, Minorotti R, Merz BR. Segmental distraction osteogenesis of the anterior alveolar process. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 26-34; discussion 34-25.
126. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, Cox K, Kakar S, Gerstenfeld L, Einhorn T, Tabin CJ, Rosen V. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet* 2006; 38: 1424-1429.
127. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-899.
128. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. 1965. *Clin Orthop Relat Res* 2002: 4-10.
129. Urist MR, Wallace TH, Adams T. The Function of Fibrocartilaginous Fracture Callus. Observations on Transplants Labelled with Tritiated Thymidine. *J Bone Joint Surg Br* 1965; 47: 304-318.
130. Wagner W. [Comparing the different calciumphosphate ceramics] Vergleich der verschiedenen Calciumphosphatkeramiken. Habilitation, University of Mainz, Germany 1988: 1-263.
131. Wagner W, Wahlmann UW, Janicke S. [Morphometrical comparison of bone reaction to tricalcium phosphate, hydroxyapatite and Ceravital]. *Dtsch Zahnärztl Z* 1988; 43: 108-112.
132. Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmöller M, Russo PA, Bolte H, Sherry E, Behrens E, Terheyden H. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 2004; 364: 766-770.
133. Warnke PH, Wiltfang J, Springer I, Acil Y, Bolte H, Kosmahl M, Russo PA, Sherry E, Lutzen U, Wolfart S, Terheyden H. Man as living bioreactor: fate of an exogenously prepared customized tissue-engineered mandible. *Biomaterials* 2006; 27: 3163-3167.
134. Warren SM, Fong KD, Chen CM, Loba EG, Cowan CM, Lorenz HP, Longaker MT. Tools and techniques for craniofacial tissue engineering. *Tissue Eng* 2003; 9: 187-200.
135. Watzek G, Mailath-Pokorny G. *Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Band 3: Zahnärztliche Chirurgie* In: Schwenzler N, Ehrenfeld Ms, eds. *Proceedings of the Stuttgart; New York: Thieme*, 2000: 132.
136. Weiner S, Traub W. Bone structure: from angstroms to microns. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1992; 6: 879-885.
137. Willenegger H, Perren SM, Schenk R. [Primary and secondary healing of bone fractures]. *Chirurg* 1971; 42: 241-252.
138. Wurzel KK, Heisterkamp M, Bohm H, Kubler NR, Sebald W, Reuther JF. [Mandibular reconstruction with autologous bone and osseointegrative implant in the Gottingen minipig]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2004; 8: 75-82.
139. Yamada K, Tabata Y, Yamamoto K, Miyamoto S, Nagata I, Kikuchi H, Ikada Y. Potential efficacy of basic fibroblast growth factor incorporated in biodegradable hydrogels for skull bone regeneration. *J Neurosurg* 1997; 86: 871-875.
140. Zaidi N, Nixon AJ. Stem cell therapy in bone repair and regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 62-72.
141. Zhang Y, Fan W, Ma Z, Wu C, Fang W, Liu G, Xiao Y. The effects of pore architecture in silk fibroin scaffolds on the growth and differentiation of mesenchymal stem cells expressing BMP7. *Acta Biomater* 2010.
142. Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 844-852.

In-Situ Liver Splitting Двухэтапные операции (in situ splitting) в хирургии рака печени: Немецкая инновация

Keywords: liver resection, two stage hepatectomy, postoperative liver failure

To avoid postoperative small-for-size syndrome or liver failure after right trisectionectomy for a malignant lesion, a sufficient liver remnant, in terms of volume and function, should be ensured upon the time of surgery (1). Portal vein embolisation (PVE) of the right portal branch to induce hypertrophy of the left liver followed by right trisectionectomy a few weeks later has been successfully applied for the treatment of hilar cholangiocarcinoma (CCA) (2,3). Following the same concept, PVE or portal vein ligation (PVL) of the right branch with wedge resection of all left-sided tumours followed by right trisectionectomy in the second stage has been applied to increase the resectability of bilobar colorectal liver metastases (CRLM) (4-6). Beside PVE is not always technically feasible due to tumour extension, two drawbacks of this strategy have been noted:

1) patients with locally advanced inoperable disease, which could only be discovered

intraoperatively, might undergo unnecessary PVE because the decision is made according to the preoperative image (5) and 2) patients might experience disease progression during the waiting time until sufficient hypertrophy of segments 2 and 3, possibly caused by the methodology itself (7).

To induce rapid hepatic hypertrophy with intraoperative ad hoc decision-making, a novel concept has been recently developed in several German centres to overcome the abovementioned drawbacks of conventional PVE/PVL (8).

This procedure was designated ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) (9). The principle of the new strategy is deportalisation of liver segments 4 to 8 by combining PVL of the right portal branch with parenchyma transection along the falciform ligament as done in in situ liver splitting for a left lateral graft. This method led to a 74% increase in the volume of the remnant liver in a mean of 9 days with a 100% tumour resection rate (8).

Ключевые слова: резекция печени, двухэтапная гепатэктомия, послеоперационная печеночная недостаточность

Чтобы избежать послеоперационного синдрома недостаточного размера планируемого остатка печени или печеночной недостаточности после правосторонней трисекциэктомии при ее злокачественном поражении, достаточная часть остающейся паренхимы печени, с точки зрения объема и функции, должна быть получена уже к моменту операции (1). Эмболизация воротной вены (ЭВВ), в частности, ее правой ветви с целью получения гипертрофии левой доли печени, с последующей резекцией трех сегментов ее правой доли несколько недель спустя, были успешно применены для лечения hilarной холангиокарциномы (ХК) (2, 3). Следуя той же концепции, ЭВВ или перевязка правой ветви воротной вены (ПВВ) с клиновидной резекцией всех левосторонних опухолей с последующим удалением трех секторов правой доли на втором этапе, были применены для увеличения резектабельности двухдолевых печеночных метастазов колоректального рака (ПМКР) (4-6).

Кроме того, что ЭВВ не всегда технически возможна из-за распространения опухоли, были отмечены два недостатка этой стратегии:

1) пациенты с местно - распространенной неоперабельной опухолью, которая может быть обнаружена только во время операции, могут пройти ненужную ЭВВ, потому что решение было принято в соответствии с предоперационным исследованием (5) и

2) у пациентов может возникнуть прогрессирование болезни в течение времени ожидания достаточной гипертрофии сегментов 2 и 3, которое, возможно, было вызвано самой методикой (7). Чтобы вызвать быструю гипертрофию печени при интраоперационном ситуативном принятии решений, в нескольких немецких центрах недавно была разработана новая концепция для преодоления вышеуказанных недостатков обычных ЭВВ/ ПВВ (8). Эта процедура была названа ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) - ассоциированные резекция печени и перевязка воротной вены при двухэтапной гепатэктомии (9). Принципом новой стратегии является депор-

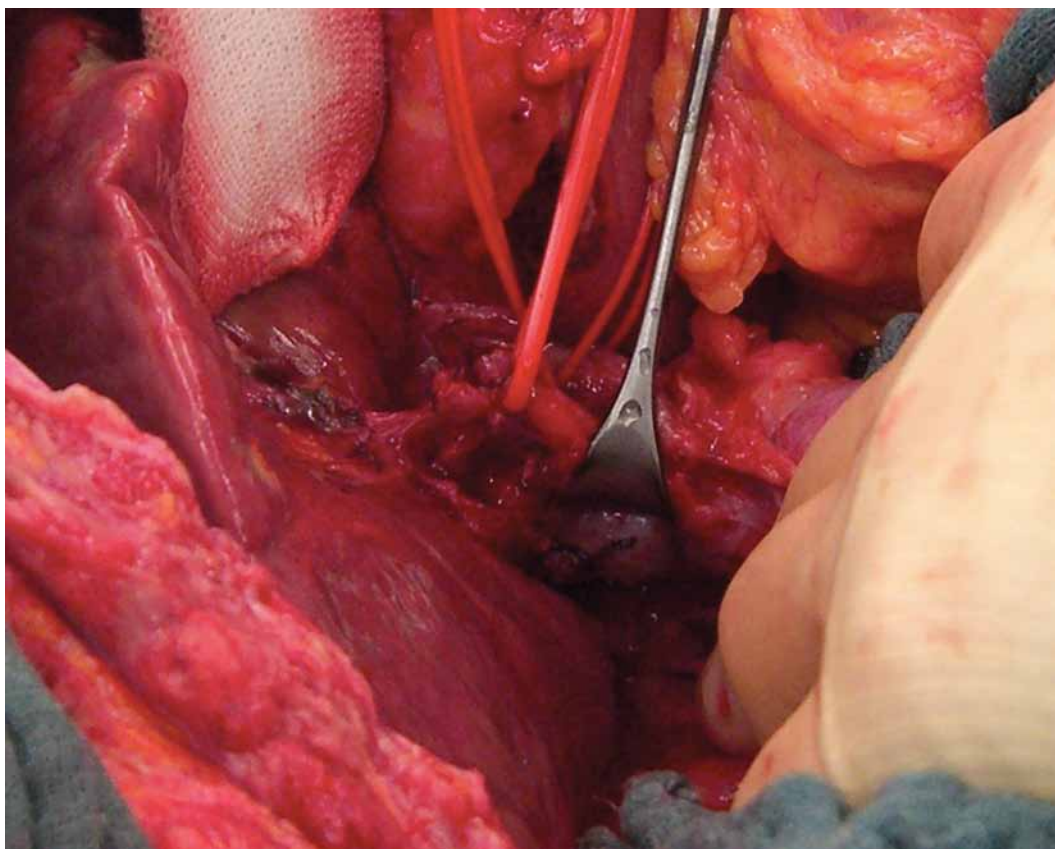


Fig. 1: The right portal vein and main portal vein are exposed by lifting the common bile duct and right hepatic artery using a lid retractor. The arteries are slung with the red rubber bands.

Рис. 1: Правая ветвь воротной вены и воротной вена обнажаются при поднятии общего желчного протока и правой печеночной артерии с помощью печеночного зеркала. Артерии подвешены с помощью красных резиновых лент.

Indications

The potential candidates of ALPPS are patients who require a right trisectionectomy due to bilateral liver metastasis, intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with local invasion around the portal bifurcation (8,10). Hilar cholangiocarcinoma is a controversial indication (8, 11). The type of major hepatectomy is determined according to the preoperative abdominal imaging and tumour staging including CT or MRI. Mainly is the right trisectionectomy, with or without wedge resection at the left lateral liver lobe.

Evaluation of the future remnant liver, namely, future

remnant liver volume to total liver volume ratio (FLV/TLV) and future remnant liver volume to body weight ratio (FLV/BW), by a radiologist together with a liver surgeon should be carried out first. When an insufficient future liver remnant after one-staged surgery was expected (FLV/TLV < 25%, or FLV/BW < 0.5% in patients with a normal liver or < 30% and 0.8%, respectively, in patients with cholestasis or post-chemotherapy), an ALPPS procedure could be considered.

In patients with insufficient volume increase after PVE, ALPPS could still be an option to increase the future remnant liver volume (12).

тализация от 4 до 8 сегментов печени путем сочетания ПБВ правой ветви портальной вены с разделением паренхимы печени вдоль серповидной связки, как выполняется при операции in situ splitting (разделением печени на месте) для получения левого латерального лоскута для пересадки. Этот метод привел к увеличению объема оставшейся части печени на 74% в среднем через 9 дней при 100% показателе резектабельности опухоли (8).

Показания

Потенциальными кандидатами для ALPPS являются пациенты, которым показана правосторонняя трисекциэктомия из-за двусторонних метастазов в печени при внутривенной

холангиокарциноме и гепатоцеллюлярной карциноме с местной инвазией вокруг бифуркации портальной вены (8,10). Хилярная ХК остается спорным показанием (8, 11). Тип основной гепатэктомии определяют предоперационные визуализационные исследования с уточнением стадии опухоли, включая КТ или МРТ. Главным образом, это правосторонняя трисекциэктомия, с или без клиновидной резекции левой латеральной доли печени. Оценка планируемого остатка печени, а именно соотношения объема планируемого остатка печени к общему объему печени (ОПО / ООП) и объема планируемого остатка к весу тела (ОПО / ВТ) должна быть проведена рентгенологом вместе с хирургом в

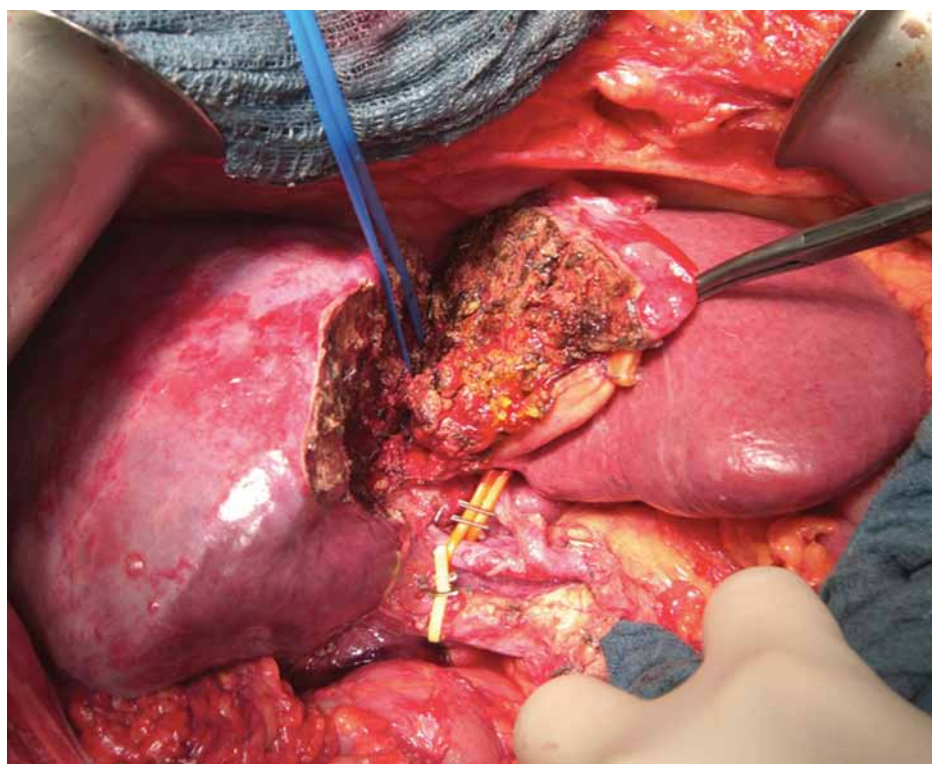


Fig. 2: Liver parenchyma transection using CUSA along the falciform ligament is performed along the falciform ligament. The right hepatic artery, the main bile duct and the right hepatic vein are dissected and identified with rubber bands. The falciform ligament was kept in the future remnant side for re-fixation of the left lateral lobe at the diaphragmatic dome.

Рис. 2: Рассечение паренхимы печени с помощью CUSA вдоль серповидной связки. Правая печеночная артерия, общий желчный проток и правая печеночная вена разделены и помечены резиновыми лентами. Серповидная связка оставлена на стороне остатка печени для повторной фиксации левой боковой доли на диафрагмальном куполе.

Surgical Procedure

The first operation (right portal vein transection and in situ liver splitting)

During the first operation, an exploration is carried out to exclude extrahepatic tumours. Resectability is determined when the remnant segments 2 and 3 have adequate inflow as well as outflow. Tumour invasion of segments 2 and 3 alone is not a contraindication when it could be safely resected without tumour residual.

The next step is the dissection of the hepatoduodenal ligament. A cholecystectomy is optional. In patients without tumor infiltration of the gall bladder, a cholecystectomy is

usually carried out. After lifting the common bile duct and right hepatic artery by a lid retractor, the right portal vein and main portal vein is exposed (Fig. 1). At this stage, the main right portal vein branch could be transacted after suture ligation at the distal end and continuous suture with 5/0 Prolene at the proximal end. In patients with trifurcation of the portal vein with separate entry of the right anterior and posterior sectional branches, the anterior and posterior portal veins should be divided separately.

The umbilical portion of the left portal vein is exposed by dissecting the umbilical fissure. The portal branches of seg-

ment 1 are divided. In the case of insufficient volume of the planned remnant liver after the first stage of the operation (ОПО/ООП <25%, or ОПО/ВТ <0,5% in patients with normal liver or <30 % and <0,8 %, correspondingly, in patients with cholestasis or after chemotherapy), it is possible to consider the possibility of performing the ALPPS procedure. In patients with insufficient increase in volume after EBB, ALPPS can also be a variant of increasing the planned remnant liver (12).

Хирургическая процедура Первая операция (пересечение правой воротной вены и in situ splitting)

Во время первой операции, про-

водится исследование с целью исключить внепеченочные опухоли. Резектабельность опухоли определяется, когда остающиеся сегменты 2 и 3 имеют достаточный приток, а также отток. Опухолевые метастазы только 2 и 3 сегментов не является противопоказанием, если они могут быть удалены полностью. Следующим шагом является рассечение гепатодуоденальной связки. Холецистэктомия не является обязательной. У пациентов без опухолевой инфильтрации желчного пузыря она обычно выполняется. После поднятия общего желчного протока и правой печеночной артерии печеночным зеркалом, выделяются правая ветвь воротной вены и сама воротная вена (рис. 1). На этом этапе правая

ment 4 are ligated and divided at its origin. The hepatic artery, the bile duct and the right hepatic vein are dissected and identified with rubber bands. Liver parenchyma transection using CUSA along the falciform ligament is performed (Fig. 2). The falciform ligament could be kept in the future remnant side if technically possible for re-fixation of the left lateral lobe at the diaphragmatic dome. Intraoperative ultrasound should be performed to confirm the absence of right portal flow at the end of the operation.

Silicone sheeting (BESS Pro GmbH, Berlin, Germany) is applied to separate the two parts of the liver and the surrounding organs in order to prevent strong adhesion among the above mentioned structures which may complicate the second step of the ALPPS procedure. In cases of full mobilisation of the right liver lobe, a plastic bag could be applied to separate the right liver lobe and the diaphragm. Closed drainage is placed in the liver hilum. An intraabdominal swab should be taken for microbiological analysis at the end of the operation.

Postoperative management after the first operation

The patient is usually transferred to the intermediate care

unit and then discharged to the normal ward according to the postoperative course. Prophylactic antibiotics are given as single shot intraoperatively. If any bacteria are isolated from the intraoperative swab, the antibiotics should be given till the second operation. In patients with stented bile duct, antibiotics and antimycotics are given during the whole postoperative phase.

One week after the operation, depending on the logistics, an abdominal CT scan (native phase) is performed for re-evaluation of the liver volume (11). When the FLV/TLV is more than 30%, the second operation, namely, right trisectionectomy with or without bile duct resection, could be carried out on the next available operative day. If the FLV/TLV is less than 30%, repeat CT scan would be carried out in an interval of seven days, with the second operation being postponed accordingly.

The second operation (definitive right trisectionectomy)

After relaparotomy, the silicone sheeting or plastic bag is removed. An intraabdominal swab is taken for microbiological analysis for orientated antibiotic therapy if indicated. The hilar structures are easily identified by the rubber bands.

ветвь воротной вены может быть пересечена после перевязки на дистальном конце и наложения непрерывного шва нитью 5/0 Prolene на проксимальном конце. У пациентов с трифуркацией воротной вены с отдельным вхождением правых передней и задней ветвей, передняя и задняя воротные вены должны быть разделены отдельно.

Пупочная часть левой воротной вены выделяется путем иссечения круглой связки печени. Ветви портальной вены 4 сегмента перевязывают и разделяют. Печеночная артерия, желчный проток и правая печеночная вена рассекаются и помечаются цветными резиновыми лентами. Выполняется резекция паренхимы печени помощью кавитационного ультразвукового хирургического аспиратора (CUSA) вдоль серповидной связки (Рис. 2). Серповидная связка может быть сохранена в планируемом остатке печени, если технически возможна повторная фиксация левой боковой доли на диафрагмальном куполе. Чтобы подтвердить отсутствие кровотечения из правой воротной вены в конце операции, должно быть выполнено УЗИ. Для разделения двух частей печени и окружающих органов, чтобы предотвратить сильное слипание упомянутых выше структур, которое может осложнить второй этап процедуры ALPPS, применяется

силиконовое покрытие (BESS Pro GmbH, Berlin, Germany). В случаях полной мобилизации правой доли печени, может быть применен пластиковый пакет, чтобы отделить правую долю печени и диафрагму. Закрытый дренаж устанавливается в воротах печени. В конце операции должен быть взят внутрибрюшной тампон для микробиологического анализа.

Послеоперационное ведение после первой операции

Пациент обычно переводится в отделение интенсивной терапии, затем в обычную палату в соответствии с послеоперационным ведением. Профилактическое применение антибиотиков проводится в виде одной инъекции во время операции. Если выявлены бактерии с интраоперационного тампона, антибиотики следует применять до второй операции. У пациентов со стентированным желчным протоком, антибиотики и противогрибковые препараты применяются в течение всего послеоперационного периода. Через неделю после операции, в зависимости от логистики, проводится абдоминальное КТ сканирование (нативная фаза) для оценки объема печени (11). Когда ОПО / ООП больше 30%, вторая операция, а именно, правосторонняя трисекциэктомия с или без резекции желчных протоков, может быть проведена уже в ближайший операционный день.

The right hepatic artery, the right hepatic ducts (or the left hepatic duct when extrahepatic bile duct should be resected), the right and middle hepatic veins are transected. Liver segment 1 could be preserved in patients with non-hilar CCA when there was no tumour involvement.

After removal the transected liver, a lymphadenectomy could be performed at this stage. Biliodigestive anastomosis is followed when resection of the extrahepatic bile duct is indicated in patients with intrahepatic CCA and hilar CCA.

The postoperative treatment after the second operation is same as for the patients undergoing routine major hepatectomy.

Perspective

A rapid hypertrophy of the left lateral liver lobe within one week is constantly reproducible by different liver centers worldwide (8-12). In some cases, the sufficient remnant liver could even be achieved 3 days after ALPPS (12). The procedure has been found efficient. First, the deportalized but arterialized right hemiliver, left in place, acts as an auxiliary liver to assist the future liver remnant for the first and critical week after resection (10).

Posthepatectomy liver failure could be thus avoided, even in patients having extensive exposure to chemotherapy with associated liver damage. Second, the rapid hypertrophy of the liver remnant within two to three weeks avoids tumor progression to an inoperable status, which could be found in conventional two-staged hepatectomy without ALPPS (4,5). No other techniques could achieve such a rapid hypertrophy within 2 weeks. No tumor progression has been found during this short period. This strategy may also allow a faster recovery for the patient, with the possibility of restoring chemotherapy earlier.

Recently, the authors extended the original ALPPS as left lateral splitting (liver splitting is carried out along the right side of the falciform ligament in) to a full left-full right splitting (liver splitting was carried out along the Cantile line) (Fig. 3) to remove bilobar CRLM in a single hospital stay. This procedure provides a new strategy for treatment of bilobar colorectal liver metastasis. Using this one of the most promising advances in oncological liver surgery, we can provide many patients, who are with might otherwise be judged unresectable disease, with new chance by increase the resectability.

Если ОПО / ООП меньше 30%, повторная КТ выполняется через семь дней, и вторая операция, соответственно, откладывается.

Вторая операция (окончательная правосторонняя трисекциозэктомия)

После релапаротомии, силиконовая пленка или полиэтиленовый пакет удаляется. Внутрив брюшной тампон забирается для микробиологического анализа для ориентированной антибиотикотерапии при наличии показаний. Хилярные структуры легко распознать по резиновым цветным лентам. Правая печеночная артерия, правые внутripеченочные протоки (или левый печеночный проток, когда должны быть удалены внепеченочные желчные протоки), правая и срединная печеночные вены пересекаются. Сегмент печени 1 может быть сохранен у пациентов с нехиларной ХК, если нет опухолевого поражения.

После удаления резецированной печени, на данном этапе может быть выполнена лимфаденэктомия. У пациентов с внутripеченочной и хиларной ХК, которым показана резекция внепеченочных желчных протоков, затем следует наложение билиодигестивного анастомоза. Послеоперационное лечение после второй операции такое же, как у пациентов, которым была выполнена рутинная гепатэктомия. Быстрая гипертрофия левой

боковой доли печени в течение одной недели постоянно проводится разными центрами печени по всему миру (8-12). В некоторых случаях достаточный остаток печени может быть получен уже через 3 дня после процедуры ALPPS (12). Процедура считается эффективной. Во-первых, депортализованная, но артериализованная правая половина печени, оставаясь на месте, выступает в качестве вспомогательной части печени, которая помогает планируемому остатку печени в первую критическую неделю после резекции (10). Печеночную недостаточность после гепатэктомии можно избежать, таким образом, даже у пациентов, получающих интенсивную химиотерапию с соответствующим повреждением печени. Во-вторых, быстрая гипертрофия остатка печени в течение двух-трех недель позволяет не допустить прогрессии опухоли до неоперабельной стадии, что может случиться при обычной двухэтапной резекции печени без ALPPS (4,5).

Никакие другие методы не позволяют достичь столь быстрой гипертрофии в течение 2 недель. За этот короткий период прогрессирование опухоли не отмечалось. Эта стратегия может также обеспечить более быстрое восстановление пациента, с возможностью более раннего проведения химиотерапию.

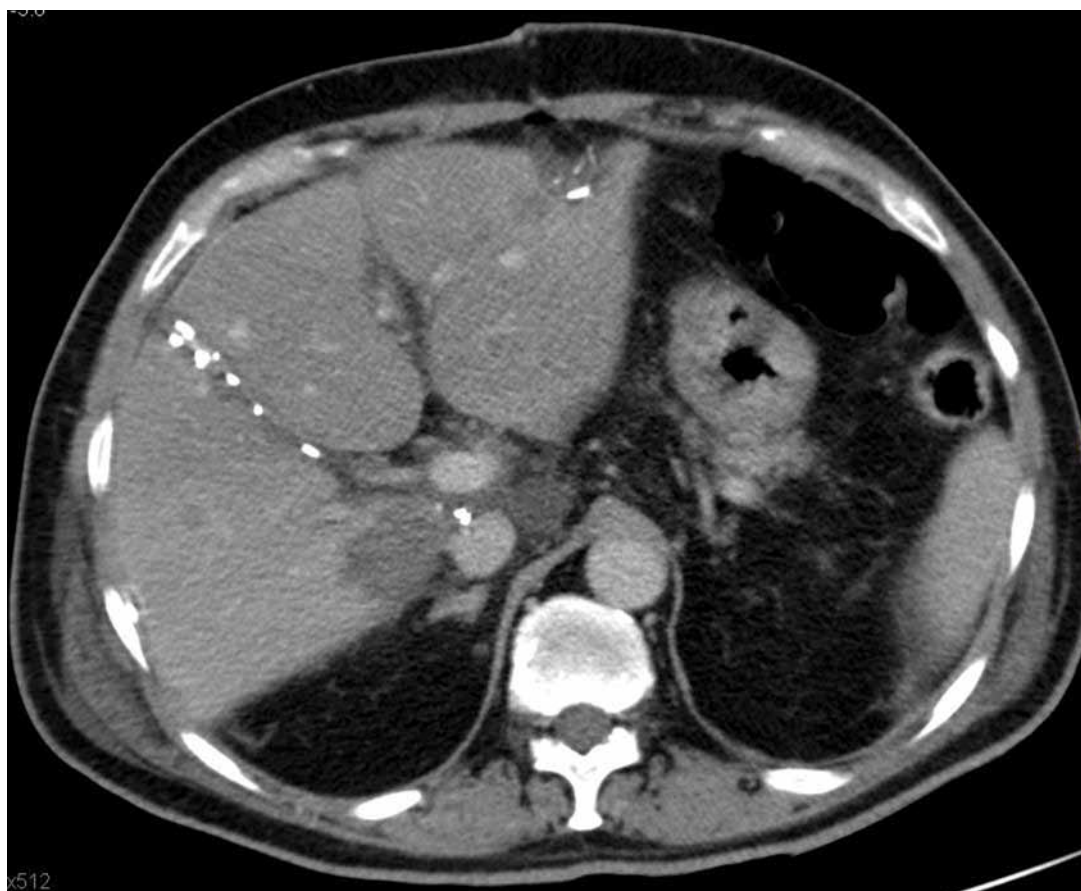


Fig. 3: CT scan at 7 days after full left-right splitting (liver splitting was carried out along the Cantile line, identified by the intrahepatic clips) to remove bilobar CRLM which involved all 8 liver segments. The CRLM at the segment 2 to 4 has been removed at the the first operation as well as the segment 1.

Рис. 3: КТ сканирование через 7 дней после полного разделения печени по линии Кантли (определена внутрипеченочными надрезами), с целью удаления двухдолевых ПМКР с поражением всех 8 сегментов печени. ПМКР в сегментах 2 - 4 были удалены во время первой операции, также как сегмент 1.

Along with the high efficiency on induction of hypertrophy of remnant liver, the ALPPS procedure showed significant postoperative morbidity (68%) and mortality (12%) in unselected patients (8). The authors have found that the patients with preoperative biliary stricture receiving biliary drainage carry a higher risk compared to other patients, as infection and bile leak are two main complications after ALPPS (11). A dilated intrahepatic bile duct, bacterial contamination due to preoperative stenting and difficult hilar dissection at the second step can limit applying

this strategy in patients with hilar CCA. As recommended by international expertise, this complex procedure must be undertaken exclusively by experienced HPB surgeons in a high-volume center, and by means of a multidisciplinary team effort, such as optimal management of anesthesiology recovery, hemodynamic development, antibiotics, early enteral/parenteral nutrition, and other issues to achieve the best results (11).

В последнее время авторы метода расширили первоначальную процедуру ALPPS как левостороннего латерального разделения (по правой стороне серповидной связки), до более полного и более правостороннего разделения (было проведено по линии Кантли) (Рис. 3) для удаления двухдолевых ПМКР в течение одной госпитализации. Эта процедура позволяет применять новую стратегию для лечения двухдолевых ПМКР. Используя одно из наиболее перспективных достижений в области онкологической хирургии печени, мы можем, используя данный шанс увеличить резек-

табельность, помочь многим пациентам, которые считались неоперабельными. Наряду с высокой эффективностью индукции гипертрофии остатка печени, процедура ALPPS показала значительное число послеоперационных осложнений (68%) и смертности (12%) среди неотобранных пациентов (8). Дилатированный внутрипеченочный желчный проток, бактериальное загрязнение в связи с предоперационным стентированием и сложным hilarным разделением на втором этапе может ограничить применение этой стратегии у пациентов с hilarной ХК.



Rehabilitation and Prevention – Welcome to Medical Park

Medical Park AG offers a broad range of medical and therapeutic services for rehabilitation and prevention in its ten clinics and three outpatient therapy centres. Our extensive experience and the high quality of our medical and therapeutic services, as well as the care, service and ambient surroundings which we provide, help our patients to regain their health better and faster. In the past year alone, well over 60,000 inpatients and outpatients have been assisted in their health recovery process.

The principal indications we focus our therapeutic activities on are in the fields of neurology, orthopaedics, traumatology, sports medicine,

internal medicine, cardiology and psychosomatics. By combining excellent medical and therapeutic services with first-class accommodation and an exceptional service Medical Park AG's clinics have acquired an outstanding reputation, both in Germany and abroad.

Medical Park AG's clinics are as well stunningly located in Germany's most beautiful holiday regions, where patients can truly feel at ease and regain their health under optimal conditions. The exceptional combination of the latest medical equipment, the high standard of service and the dreamlike surroundings all contribute to a successful healing process.

Meet us at the Arab Health Trade Fair:

ARAB HEALTH 2014, Dubai

27 – 30 January 2014

Convention & Exhibition Centre

Trade Centre 2 – Dubai

Booth Number: Z3M10

Medical Park AG

International Department

Freiberger-Platz 1 • 83123 Amerang

Phone +49/89/99829111 • Fax +49/89/99829112

EMail: felsayed@medicalpark.de • www.medicalpark.de



Regaining Health and Well-being
in a Fascinating Location

Literature

1. Clavien PA, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: size or quality? *Hepatology* 2010;52:715-729.
2. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107:521-527.
3. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg* 2006;243:364-372.
4. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777-785.
5. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;240:1037-1049.
6. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-1559.
7. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49-57.
8. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255:405-414.
9. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012;255:415-417.
10. de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg* 2012;36:125-128.
11. Li J, Girotti P, Königsrainer I, Ladurner R, Königsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? *J Gastrointestinal Surg* 2012; in press.
12. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *British J Surgery* 2012; in press

В соответствии с рекомендациями международных экспертов, эта сложная процедура должна проводиться исключительно опытными гепато-панкреато-билиарными хирургами в крупных центрах, с участием мультидисциплинарной команды, для оптимальной организации анестезиологической помощи, управления гемодинамикой, проведения антибиотикотерапии, раннего энтерального / парентерального питания, реабилитации и других вопросов для достижения наилучших результатов (11).

Dr. Jun Li (MD, FEBS)
Prof. Dr. Björn Nashan (MD)
j.li@uke.de
nashan@uke.de

Department of Hepatobiliary
Surgery and Visceral
Transplantation
University Medical Center
Hamburg-Eppendorf
Hamburg

Silicone Implants for Breast Augmentation – a Review

Силиконовые имплантаты для увеличения груди – Обзор

Breasts are an important part of female identity. They are considered to be the symbol of femininity and fertility. Their size and shape varies greatly from person to person. Hypomastia, asymmetry, anomalies or the loss of the breast as a result of a mammary carcinoma can impair the self-esteem of women. Breast surgeries have been playing a leading role in the statistics of aesthetic interventions for years.

The following review is aimed to provide information about the possibility of breast augmentation using silicone implants, its history as well as the risks and complications associated with silicone implants.

History of Breast Augmentation with Silicone Implants

Breast implants were first mentioned in literature in 1895. The Austrian-German physician Vincenz Czerny removed a lipoma from a patient's back and used its adipose tissue for breast augmentation (1).

Cronin and Gerow were the first to describe and introduce breast implants made from sili-

cone in 1963 (2). After this, the structure of silicone implants continuously changed. Today, we can look back on a total of four implant generations.

Between 1963 and 1988, nearly 1 million women underwent a breast augmentation with silicone gel implants in the USA alone (3). To this day, breast augmentation with silicone implants (both using silicone gel and saline solution) has been considered one of the most frequently performed interventions in plastic surgery, so far in an estimated 10 – 12 million women worldwide (4).

However, silicone implants, especially those filled with silicone gel, used to be highly disputed because evident studies investigating their safeness and health consequences were missing. The regulation and approval of such procedures in the USA is incumbent upon the US Food and Drug Administration (FDA). This agency was given the authority over silicone implants in 1976 by virtue of the Medical Devices Amendment to the Food, Drug, and Cosmetic Act. Initially, in Janu-

Грудь является важной частью женской идентичности. Грудь считается символом женственности и плодородия. Размер и форма женской груди индивидуальны. Гипоплазия, асимметрия, аномалия или потеря груди вследствие рака молочной железы могут снизить самооценку женщины. Операции на женской груди играют ведущую роль в статистике эстетических вмешательств в течение многих лет.

Целью нашего обзора является предоставление информации о возможности увеличения груди с помощью силиконовых имплантатов, а также история вопроса, риски и осложнения, связанные с силиконовыми имплантатами.

История увеличения груди силиконовыми имплантатами

Впервые грудные имплантаты были упомянуты в литературе в 1895 году. Австрийско - немецкий врач Винцент Черни удалил липомы со спины пациента и использовал жировую ткань для увеличения груди (1). Кронин и Джероу первыми описали и внедрили грудные имплантаты, сделанные из силикона в 1963 году (2). После этого структура силиконовых имплантатов не-

прерывно менялась. Сегодня мы можем говорить уже о четырех поколениях имплантатов.

В период с 1963 по 1988 год, только в США почти одному миллиону женщин были сделаны операции по увеличению груди силиконовыми имплантатами (3). По сей день, увеличение груди с использованием силиконовых имплантатов (и с силиконовым гелем и с физиологическим раствором) является одной из наиболее востребованных операций в пластической хирургии и выполняется 10 -12 миллионам женщин во всем мире (4).

Тем не менее, силиконовые имплантаты, особенно наполненные силиконовым гелем, постоянно подвергались дискуссии, поскольку данные исследований их безопасности и влияния на здоровье были утеряны. Регулирование и утверждение таких процедур в США возложено на агентство Food and Drug Administration (FDA). В 1976 году, на основании поправки о медицинских устройствах к Закону о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, агентству были даны полномочия контролирования силиконовых имплантатов.

Fig. 1: Textured silicone breast implants



Рис. 1: Текстурированные силиконовые имплантаты груди

ary 1992, the FDA recommended not to use such implants, predominantly because it was not possible to exclude the supposed correlation with the development of basic systemic diseases such as collagenosis (3). This was followed by a ban on implants filled with silicone gel on 16 April 1992, since many manufacturers had not followed the advice to avoid using silicone, and the safety of its use had not been proved. From that point in time, the use of implants was reserved for certain patients and breast reconstruction (5). Consequently, the number of augmentations with silicone gel implants in the USA dropped while implants filled with saline solution were increasingly gaining significance in clinical routine.

In 1995, the American College of Rheumatology confirmed that there was no correlation between the use of silicone gel implants and the development of collagenosis and rheumatoid diseases (6). This was followed by a statement of the American Academy of Neurology in 1997, postulating the safeness of implants in connection with neurological diseases (7).

In September 2005, after reviewing all studies and consulting with implant manufacturers, the FDA officially re-

Breast Augmentation is Indicated for a Great Number of Diagnoses
Hypomastia
Asymmetry / Anisomastia
Anomalies and reconstructions following amputations

Table 1

Таблица 1

introduced silicone gel implants to the American market subject to certain restrictions (3). Although the official permission to use silicone implants was given, they remained disputed throughout the world. The complications have still not been completely clarified. During the last few years, large-scale retrospective studies were conducted to prove their application safety (8-15).

However, it still remains to be seen what complications, especially long-term consequences, are attributable to the use of implants.

Breast Augmentation with Silicone Implants

Breast augmentation is indicated for a great number of diagnoses (Table 1).

Первоначально, в январе 1992 года FDA не рекомендовало использовать такие имплантаты, в первую очередь из-за того, что не удалось исключить предполагаемую корреляцию с развитием таких системных заболеваний, как коллагенозы (3).

За этим последовал запрет на имплантаты с силиконовым гелем от 16 апреля 1992 года, так как многие производители не последовали совету избегать использования силикона, а безопасность его использования не была доказана. С этого момента использование имплантатов было зарезервировано только для отдельных пациентов и реконструкции груди (5).

Вследствие этого, количество операций по увеличению груди имплантатами с силиконовым

гелем в США уменьшилось, в то время как имплантаты с солевым раствором приобретали все большее значение в повседневной клинической практике. В 1995 году Американский колледж ревматологии подтвердил, что не было никакой корреляции между использованием силиконовых имплантатов и развитием коллагенозов и ревматоидных заболеваний (6). За этим в 1997 году последовало заявление Американской академии неврологии о безопасности имплантов в отношении развития неврологических заболеваний (7). В сентябре 2005 года после рассмотрения результатов всех исследований и консультаций с производителями имплантатов, FDA вновь официально представила силиконовые имплантаты на американском рынке, но с определенными ограничениями (3).

Несмотря на то, что официальное разрешение на использование силиконовых имплантатов было дано, вопрос остается дискуссионным во всем мире. Осложнения до сих пор не исследованы полностью. В течение последних нескольких лет, проводились крупномасштабные ретроспективные исследования с целью доказать безопасность их применения (8-15). Однако, по-прежнему неизвестно, какие осложнения, особенно в долгосрочной перспективе, связаны с использованием имплантатов.

Fig. 2: Periareolar approach for breast augmentation

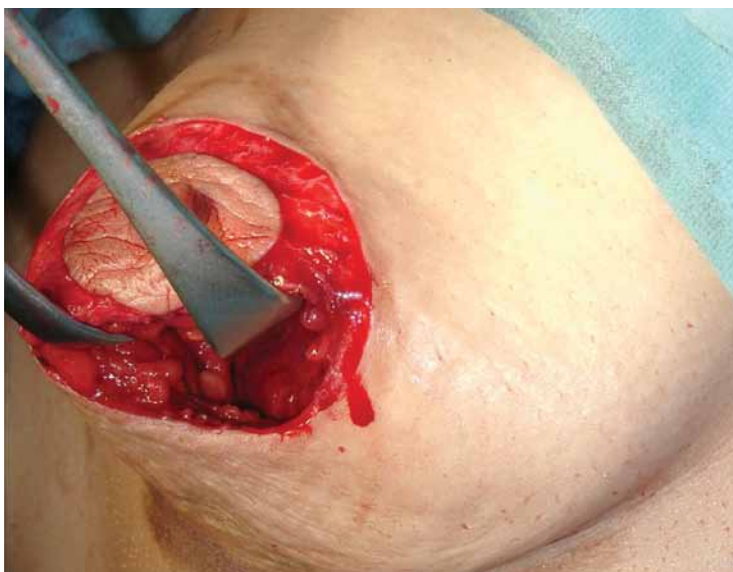


Рис. 2: Периареолярный подход при увеличении груди

Hypomastia can either be congenital or occur in the form of involutional atrophy, frequently after pregnancy. Restoration of symmetry is indicated at a weight difference of approx. 200 g. In this case, either unilateral augmentation or reduction mammoplasty of the contralateral side can be performed (often separately). Breast augmentation can also be indicated for anomalies such as amazon syndrome (mammary gland development disorder) or Poland's syndrome (development disorder of the upper extremity including mammary hypoplasia).

Preoperative Measures Prior to Breast Augmentation

Preoperative diagnostics should involve examinations of asymmetry and skin elasticity. Space-occupying masses are to be excluded through palpation. The axillary lymph node status is also to be clarified in the course of this examination. Mammography is additionally recommended over the age of 30. Furthermore, preoperative measures include photographic documentation and the mark-

ing of the planned incisions including orientation lines (e.g. median line).

Extensive preoperative consultation serves not only to inform the patient about the specific complications, but also to exclude special contraindications:

- If the family history reveals predisposition to breast cancer, it must be considered that implants complicate imaging diagnostics (particularly when the implant is positioned under the glands). An increased risk of breast cancer occurrence in implant wearers has not been verified in studies conducted so far.
- Already diagnosed breast cancer: This also constitutes a relative contraindication. If radiotherapy is envisaged, the increased rate of complications should be pointed out. Augmentation should be generally advised against, also because it may make it more difficult to identify local reoccurrences.
- Unrealistic expectations: The postoperative result may be

Увеличение груди с использованием силиконовых имплантатов

Увеличение груди показано при многих диагнозах (табл. 1). Гипомастия может быть врожденной или развиваться в виде инволюционной атрофии после беременности. Восстановление симметрии показано при разнице веса молочных желез не менее 200 г. В этом случае может быть выполнено либо одностороннее увеличение, либо редукционная маммопластика на контралатеральной стороне (часто отдельно). Увеличение груди может быть также показано при таких аномалиях, как синдром амазонки (нарушение развития молочной железы) или синдром Поланда (нарушение развития верхней конечности и гипоплазия молочной железы на одной стороне).

Предоперационные мероприятия перед увеличением груди

Предоперационная диагностика должна включать осмотр молочных желез для оценки асимметрии и эластичности кожи. С помощью пальпации необходимо исключить объемные образования. Также должно быть выяснено состояние подмышеч-

ных лимфатических узлов. В возрасте старше 30 лет женщинам дополнительно рекомендуется маммография. Предоперационные мероприятия включают и фотодокументацию и маркировку запланированных разрезов, в том числе ориентировочных линий (например, срединной линии).

Развернутая предоперационная консультация нужна не только для информирования пациента о специфических осложнениях, но и должна исключить специальные противопоказания:

- Семейная история показывает предрасположенность к раку молочной железы, и необходимо учитывать, что имплантаты могут осложнить визуализационную диагностику (особенно, когда имплантат установлен под железой). Повышенный риск возникновения рака молочной железы у женщин с имплантатами до сих пор не исследован.
- Уже поставлен диагноз рака молочной железы. Однако, это является относительным противопоказанием. В случае, если планируется лучевая терапия, то можно ожидать увеличение частоты осложнений. Увели-

Fig. 3: Intraoperative specimen of a severe capsular fibrosis

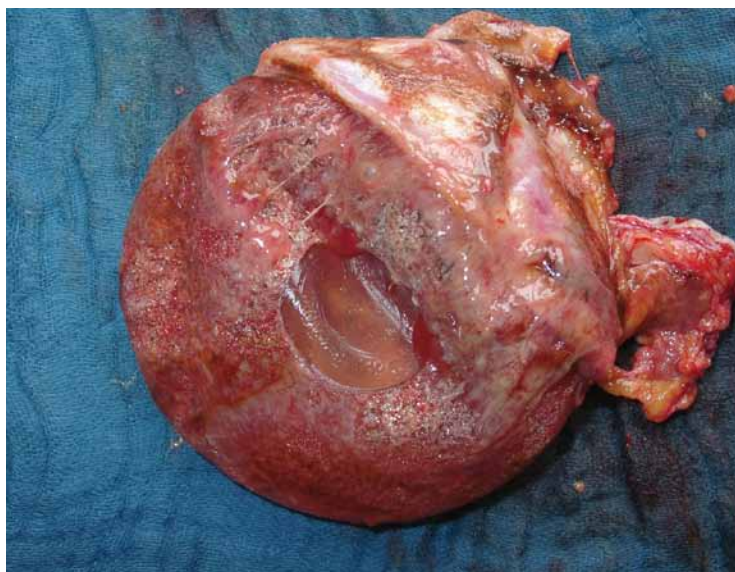


Рис. 3: Интраоперационный образец тяжелого капсульного фиброза

unsatisfactory, especially in the case of involutional atrophy following pregnancy (referred to as snoopy breast, involving lowering of the gland and the soft tissue envelope)

- Previous autoimmune diseases (cf. systemic complications!)
- Previous infections (mastitis)

Selecting the Implant

At present, silicone implants in Germany may be implanted in accordance with the "Essential Requirements of the European Directives" and must have a CE marking.

Implants differ regarding their shell, filling substance and shape.

The shell, which is still made of silicone, can either be smooth or textured (Fig. 1). Silicone implants vulcanised with polyurethane are also available. A new approach is constituted by silicone shells coated with biocompatible materials (see below).

Besides saline solution, cohesive silicone gel is available as filling material.

Regarding the shape of the implants, a distinction is made between round-high, round-low and anatomical profiles. Anatomically shaped implants have the typical drop shape. It should be considered that the shape of the augmented breast substantially depends on gravity and the pressure in the soft tissue, which are both subject to dynamic change.

Approaches

There are four possible approaches for breast augmentation: inframammary, periareolar (Fig. 2), axillary and transareolar. Each variant involves both advantages and disadvantages and should be selected according to the anatomical conditions and the patient's expectations, besides the preference of the surgeon.

The inframammary approach is popular with many surgeons, in particular due to its good visibility during the surgery – and also during later interventions in case complications occur. This method involves an incision of approx. four cm in length made two fingers caudal

чение груди может затруднить в дальнейшем диагностику местных рецидивов.

- Нереалистичные ожидания. Послеоперационный результат может быть неудовлетворительным, особенно в случае инволюционной атрофии после беременности (так называемые спору - груди, когда молочные железы опускаются за счет растяжения мягких тканей, а грудь с выступающим сосково-ареолярным комплексом напоминает американского комического персонажа - собаку «Снупи»).
- Перенесенные аутоиммунные заболевания (системные осложнения!)
- Перенесенные инфекции (мастит)

Выбор имплантата

В настоящее время в Германии силиконовые имплантаты могут быть использованы в соответствии с «Основными требованиями Европейских Директив» и должны иметь знак CE. Имплантаты различаются оболочкой, наполнением и формой. Оболочка, которая по-прежнему сделана из силикона, может быть гладкой или текстурированной (рис. 1). Также есть имплантаты из

вулканизированного полиуретана. Новый подход подразумевает покрытые силиконовых оболочек биосовместимыми материалами (см. ниже).

Кроме солевого раствора, в качестве наполняющего материала используется когезивный силиконовый гель. Что касается формы имплантатов, то различают круглые, умеренно-круглые и анатомические транплантаты. Анатомические имплантаты имеют каплевидную форму. Необходимо учитывать, что форма увеличенной груди существенно зависит от силы тяжести и давления в мягких тканях, что может привести к ее изменениям.

Подходы

Есть четыре возможных хирургических подхода для увеличения груди: инфрамаммарный, периареолярный (рис. 2), трансареолярный и аксиллярный. Каждый вариант имеет преимущества и недостатки, поэтому подход должен быть выбран с учетом анатомических особенностей и ожиданий пациента, исключая предпочтения хирурга. Инфрамаммарный подход пользуется популярностью у многих хи-

to the existing inframammary fold, so that the resulting scar is located in the later mammary fold and is not visible in upright position.

The preparation of an adequate implant site is considerably more difficult with the periareolar and axillary approaches. Moreover, the incision through the gland may lead to cicatrization and the possible destruction of the lacteal ducts. The axillary approach involves the risk of implant lateralisation.

Implant Positioning and Surgery Technique

The implant site can be either subglandular or submuscular. In addition to better soft tissue coverage of the implant, submuscular positioning involves lower risk of capsular fibrosis development. Mammograms can also be better assessed when positioning the implant this way (16). Submuscular positioning involves exposure of the caudal edge of the pectoral muscle and its manual elevation from the thoracic wall after making an incision in the skin and subcutaneous preparation. The cranial mobilisation is continued up to the third rib. Lateral detachment is performed up to the front or median axial line, depending on the implant size. The bottom edge of the pectoral muscle

is medially detached from the sternum. During preparation, it should be taken into account that complete muscle coverage usually results in the implant being positioned too high.

After inserting trial implants and checking the symmetry, the implant size is determined and the implant is inserted after being rinsed with saline solution, as far as possible, without touching the previously disinfected wound edges. The wound is subsequently closed layer by layer; Redon drainages may be applied where necessary.

Postoperative Measures

During the postoperative phase, excessive physical strain such as housework, sports and also physically demanding occupational activities should be avoided. Full, unrestricted physical strain should not take place until four months after surgery. A special bra exerting caudal pressure to avoid cranialisation of the implant should be worn for six months. Depending on the implants selected, the patient should do massage exercises directly after surgery. In contrast to coated implants, which should not be moved excessively, early massage is advantageous with smooth implants to avoid capsular fibrosis. The implants should be pushed in a

ругов из-за хорошей видимости во время операции, а также во время последующих мероприятий в случае осложнений. Этот метод предполагает разрез около 4 см в длину на два пальца ниже складки, чтобы рубец не был виден в вертикальном положении.

Подготовить место для имплантата значительно сложнее при периареолярном и аксиллярном подходах. Кроме того, разрез в молочной железе может привести к рубцеванию и разрушению протоков. Аксиллярный подход влечет за собой риск латерализации имплантата.

Размещение имплантата и хирургическая техника

Имплантат может быть размещен как субглангулярно, так и субмускулярно. В дополнение к лучшему покрытию имплантата мягкой тканью, размещение под мышцами обеспечивает более низкий риск развития капсульного фиброза. Маммография также может быть лучше оценена при таком размещении имплантата (16). Субмускулярное размещение включает обнажение нижнего края грудной мышцы и ее ручное отделение от грудной клетки после разреза кожи и препарации подкожной клетчатки. Краниальная мобилизация выполняется до третьего ребра. Латеральное отделение проводится до передней или срединно-

аксиальной линии, в зависимости от размера имплантата. Нижний край грудной мышцы отделяется от грудины медиально. В ходе препарации необходимо учесть, что полное покрытие мышцами имплантата приводит к его слишком высокому размещению.

После установки пробных имплантатов и проверки симметрии, определяется размер имплантата, который вставляется после промывания солевым раствором, насколько это возможно, не касаясь ранее продезинфицированных краев раны. Рана закрывается послойно. Впоследствии, в случае необходимости, может быть применен дренаж по Редону.

Послеоперационные мероприятия

В послеоперационном периоде, следует избегать чрезмерного физического напряжения - работы по дому, спорта и профессиональной деятельности, связанной с физическими нагрузками. Полная, неограниченная физическая нагрузка возможна не ранее 4 месяцев после операции. В течение шести месяцев следует носить специальный бюстгальтер, чтобы избежать нижнего давления и деформации имплантата.

В зависимости от выбранных имплантатов, пациентка должна делать упражнения в виде массажа после операции. В отличие от

cranial and medial direction and held there for a few seconds several times a day.

During the initial phase after surgery, checkups should take place at close intervals, which should be followed by checkups after 3, 6 and 12 months and subsequently once a year. During these checkups, changes in the implant position should be monitored by means of photographic documentation. If the slightest suspicion of an implant rupture arises, sonography and, if necessary, also MRI should be conducted.

Possible Complications of Silicone Implants

The use of silicone implants may involve systemic and local complications. This list is intended as an overview only. The information in the literature relating to the incidence of complications varies considerably and is also largely dependent on the surgeon's experience.

Systemic Complications

The occurrence of systemic complications in connection with silicone implants gave rise to controversy. Especially the connection between the development of collagenoses, such as systemic lupus erythematosus, scleroderma, Sjögren's syndrome or rheumatoid

arthritis and the use of silicone implants are subject to debates (17, 18).

This supposed correlation also led to silicone gel implants being banned by the FDA (see above). However, large-scale studies were unable to establish a connection between the use of silicone implants (both those filled with silicone gel and those filled with saline solution) and the development of diseases that belong to the group of collagenoses, autoimmune diseases and rheumatoid arthritis (3, 17, 19-21).

The influence of silicone implants on the development of cancer has been discussed for years. The main focus of attention in this context is breast cancer; however, further malign anomalies such as sarcomas, haematopoietic malign diseases as well as cervical, vulvar, lung and cerebral tumours are also suspected of being caused by silicone implants. Several epidemiological studies demonstrated no influence of silicone implants on the incidence of tumour-associated diseases (17, 22, 23).

Although small-scale case studies demonstrating a correlation between the use of silicone implants and rare types of cancer are available, this correlation

текстурированных имплантатов, которые нельзя чрезмерно смещать, ранний массаж при гладких имплантатах нужен, чтобы избежать капсульного фиброза. Имплантаты слегка сдвигаются вверх и кнутри и удерживаются в в таком положении течение нескольких секунд несколько раз в день.

На начальном этапе после операции осмотры должны проводиться через короткие промежутки времени, далее следуют осмотры через 3, 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно. Во время этих осмотров, изменения в положении имплантата должны контролироваться с помощью фотографирования. При малейшем подозрении на разрыв имплантата проводится сонография и, при необходимости, МРТ.

Возможные осложнения силиконовых имплантатов

Использование силиконовых имплантатов может вызвать местные и системные осложнения. Наш список является только обзором. Информация, содержащаяся в литературе, касающейся частоты осложнений, значительно различается и во многом зависит от опыта хирурга.

Системные осложнения

Возникновение системных осложнений после установки силиконовых имплантатов остается дискуссионным вопросом. Особенно

связь между развитием коллагенозов, таких как системная красная волчанка, склеродермия, синдром Сьоргена или ревматоидный артрит, и использованием силиконовых имплантатов является предметом обсуждения (17, 18). Такая предполагаемая корреляция привела к тому, что имплнтаты с силиконовые гелем были запрещены FDA (см. выше).

Тем не менее, крупномасштабные исследования не смогли установить связь между использованием силиконовых имплантатов (наполненных как силиконовый гелем, так и солевым раствором) и развитием заболеваний, которые принадлежат к группе коллагенозов, аутоиммунных заболеваний и ревматоидного артрита (3, 17, 19-21).

Влияние силиконовых имплантатов на развитие рака уже обсуждается в течение многих лет. Основное внимание сфокусировано на раке молочной железы, однако другие злокачественные новообразования: например, саркомы, гематологические злокачественных заболевания, а также опухоли шейки матки, вульвы, легких и головного мозга также рассматриваются как следствие установки силиконовых имплантатов. Несколько эпидемиологических исследований показали, что силиконовые имплантаты не влияют на заболеваемость опухолевыми заболеваниями.

Fig. 4: Series of pictures of a patient status post bilateral mammary carcinoma, bilateral reconstruction using autografts and silicone implants, now high-grade (Baker III) capsular fibrosis of the left breast.

a and b: preoperative images, c: Intraoperative image showing the implant, d: postoperative result, patient fully recovered.



Рис. 4: Серия фотографий пациентки после двухсторонней карциномы молочной железы, двусторонней реконструкции с использованием аутоаутографтов и силиконовых имплантатов, с выраженным (III степень по Бейкеру) капсульным фиброзом левой груди: а и b - перед операцией, c - имплантат во время операции, d - после операции пациентка полностью выздоровела

has so far not yet been verified in large-scale studies (3).

Local Complications

Alongside local infections, particularly postoperative haematomas and seromas are counted among local complications. Another problem is posed by the sensation of local tenderness on pressure and pain (17). Wound infections occur in less than 5% of all patients (3, 24). In some cases, the implant needs to be removed again and can only be reinserted after the infection has subsided to ensure complete healing (3). In this case, the procedure is determined on the basis of the results and the surgeon's experience. Wound infections after implantation occur twice as often following reconstructive surgery than after implant change or a simple breast augmentation (25).

Further complications include the development of haematomas. Their incidence is stated to be 5% on average (3, 24) and seems to be not dependent on the type, filling material, surface texture and position of

the implant. It is reported that the occurrence of haematomas involves a twofold higher risk of capsular fibrosis (25).

Implant ruptures involve silicone migration into the surrounding tissue and the risk of capsular fibrosis. The risk of implant rupture increases along with the period of implantation, the risk being highest 11-26 years following the implantation (26). The symptoms of implant rupture can vary greatly. In some cases, it manifests itself through nodulation, lowering of the breast, asymmetry as well as pain or a feeling of tension. The migration of silicone gel (gel bleeding) into the surrounding tissue is not always necessarily the consequence of an implant rupture. Silicone gel may also leak out of the implant shell without it showing any signs of a rupture. In addition to the above-described process, silicone particles of the implant shell may also decompose. The silicone fragments induce an inflammatory foreign-body reaction in the tissue (17). Furthermore, it is described that

(17, 22, 23). Несмотря на то, что мелкомасштабные тематические исследования, демонстрирующие корреляцию между использованием силиконовых имплантатов и редкими видами рака проводились, данная корреляция сих пор еще не была проверена в крупномасштабных исследований (3).

Местные осложнения

Наряду с местными инфекциями, послеоперационные гематомы и серомы относятся к местным осложнениям. Другой проблемой является изменение локальной чувствительности (болезненность, чувство давления) (17). Раневые инфекции встречаются менее чем у 5% всех пациентов (3, 24). В некоторых случаях, имплантат должен быть удален и может быть устроен только после того, как инфекция полностью излечена, что может обеспечить полное заживление (3). В этом случае время процедуры определяется на основании результатов и опыта хирурга. Раневые инфекции после имплантации в два раза чаще происходят после реконструктивной операции, чем после замены имплантата или увеличения груди

(25). К осложнениям относят и развитие гематом. Их частота составляет в среднем 5% (3, 24) и не зависит от типа наполнителя, текстуры поверхности и положения имплантата. Сообщается, что наличие гематом в два раза повышает риск развития капсульного фиброза (25).

При разрыве имплантата происходит миграция силикона в окружающие ткани, что увеличивает риск капсульного фиброза. Риск разрыва имплантата увеличивается по мере увеличения периода имплантации, наиболее высокий риск от 11 до 26 лет (26) после имплантации.

Симптомы разрыва имплантата сильно различаются. В некоторых случаях это проявляется образованием узелков, опущением молочной железы, а также асимметрией, болью или чувством давления. Миграция силиконового геля («гелевое кровотечение») в окружающие ткани не всегда является следствием разрыва имплантата. Силиконовый гель может также вытекать через оболочку имплантата без признаков разрыва. В дополнение к вышеописанному процессу,

Fig. 4b: Preoperative image



Рис. 4b: перед операцией

silicone fragments may also form so-called silicone granulomas and pseudotumours, which deposit in both the local lymph nodes and the surrounding tissue (17, 27).

The most frequently discussed local complication that may occur after the implantation of silicone implants is the fibrotic enclosure of the tissue, the consequence being capsular fibrosis.

The physiological reaction of the body to a foreign particle that is too large for phagocytosis involves the formation of a capsule of connective tissue. This capsule completely encloses the foreign particle, for example silicone implants, and holds it in place. In some cases, however, this capsule changes, it hardens and contracts (Fig. 3). The result is referred to as capsular fibrosis or capsular contraction (28, 29) (Fig. 4a-d).

The incidence of capsular fibrosis is greatly divergent in the current literature; it varies between 4 and 74% (24, 30-32).

In spite of substantial efforts to reduce the incidence of capsular fibrosis, a second, under certain circumstances even a third, surgery is required in 5-10% of the cases involving either capsulotomy or implant removal/change.

The causation of capsular fibrosis is still unknown and disputed; however, various influence factors are known and have been described:

(1) Various Filling Materials

Both implants filled with saline solution and those filled with silicone gel are reported to have certain advantages (3, 25, 31, 33). In clinical practice, the filling material used usually depends on the surgeon's preference.

(2) Position of the Implant (Submuscular Versus Subglandular)

The position of the implant and the consequences for the development of capsular fibrosis are also subject to heated debates in the literature (34). For example, Vazquez et al. report an incidence of capsu-

частицы оболочки силиконового имплантата также могут разлагаться. Силиконовые фрагменты как чужеродное тело, вызывают воспалительную реакцию в тканях (17). Кроме того, описано, что силиконовые фрагменты могут образовывать так называемые силиконовые гранулемы и псевдоопухоли в местных лимфатических узлах и окружающих тканях (17, 27).

Наиболее часто обсуждаемым местным осложнением, которое может возникать после имплантации силиконовых имплантатов, является образование каркаса из фиброзной ткани вследствие капсульного фиброза. Физиологическая реакция организма на чужеродное тело, которое является слишком большим для фагоцитоза, предполагает формирование капсулы из соединительной ткани. Эта капсула полностью охватывает чужеродное тело, например, силиконовые имплантаты, и удерживает его на месте. В некоторых случаях, однако, эта капсула изменяется, твердеет и сжимается (рис. 3). В результате развивается капсульный фиброз или капсульное сокращение. (28, 29) (рис. 4a-d).

Заблеваемость капсульным фиброзом значительно варьирует в современной литературе, и колеблется между 4 и 74% (24, 30-32). Несмотря на значительные усилия по сокращению заболеваемости капсульным фиброзом, после половины, а при определенных обстоятельствах, после трети операций, в 5-10 % случаев требуется капсулотомия или удаления / замена имплантата.

Точная причина капсульного фиброза до сих пор неизвестна и обсуждается, однако, различные факторы известны и описаны:

(1) Наполнители имплантатов

Оба вида имплантатов - и заполненные солевым раствором, и с силиконовым гелем, как сообщается, имеют определенные преимущества (3, 25, 31, 33). В клинической практике, используемые наполнители обычно зависят от предпочтений хирурга.

(2) Положение имплантата (субмскулярно vs субгланулярно)

Положение имплантата и его последствия для развития капсульного фиброза является предме-

Fig. 4c: Intraoperative image showing the implant



Рис. 4с: имплантат во время операции

lar contraction of 9.4% with submuscular implantation and 58% with subglandular implantation (16).

These insights are contradicted by latest studies conducted with substantially larger cohorts. Handel et al., for example, see no connection between the implant's position and the development of capsular fibrosis (25).

(3) Bacterial Population

The bacterial population of implants seems to constitute one of the main risk factors. The main focus of attention in this context is *Staphylococcus epidermidis*. Naturally occurring in the skin flora, this germ is increasingly found in the duct system of the female breast and can be isolated in both breast milk, the secretion of the glands surrounding the mamilla and the breast parenchyma (34). *Staphylococcus epidermidis* is capable of forming a biofilm, thus attaching to exogenous materials. This biofilm appears to be the starting point for irritations and the main stimulus for the fibrotic encl-

sure of the capsular tissue (35). This biofilm is far more common in patients with capsular fibrosis of the implants. In addition to the presence of coagulase-negative staphylococci (*Staph. epidermidis*), an increasing occurrence of propionibacteria and corynebacteria is observed with manifest capsular fibrosis (36).

(4) Surface Texture of the Implant

During the last few years, the surface texture of silicone implants and its influence on complications have increasingly become the focus of attention. Silicone implants were coated with polyurethane as early as the end of 1960. The main advantage expected was the reduction of incidence of capsular fibrosis. This surface vapour deposition was very controversial because there were concerns over possible toxic effects of polyurethane. In their retrospective study, Handel et al. (31) investigated the complications and advantages of these implants and ascertained a dramatic reduction in the incidence of

том жарких дебатов в литературе (34). Например, Vazquez с соавт. сообщает о заболеваемости капсульным фиброзом 9,4% при субмускулярной имплантации и 58% при субглангулярной имплантации (16). Эти данные противоречат исследованиям, проведенным в значительно больших группах. Handel с соавт., например, не видят связи между положением имплантата и развитием капсульного фиброза (25).

(3) Бактериальная микрофлора
Бактериальная микрофлора имплантатов являются одним из основных факторов риска. Основное внимание в этом контексте сфокусировано на *Staphylococcus epidermidis*. Обычно встречающийся в микрофлоре кожи, этот микроб все чаще обнаруживается в системе протоков женской груди и может быть выделен в грудном молоке, секрете желез, и в паренхиме молочной железы (34).

Эпидермальный стафилококк способен образовывать биопленку, которая может прикрепляться к экзогенным материалам. Эта биопленка, как представляется, и является отправной точкой

для раздражения и главным стимулом развития фиброзного каркаса из капсульной оболочки (35). Биопленки гораздо чаще присутствуют у пациентов с капсульным фиброзом. Кроме коагулазонегативных стафилококков (*Staph. epidermidis*), при капсульном фиброзе все чаще обнаруживаются *propionibacterium* и *corynebacteria* (36).

(4) Структура поверхности имплантата

В течение нескольких последних лет, текстура поверхности силиконовых имплантатов и его влияние на развития осложнения все чаще оказываются в центре внимания.

Силиконовые имплантаты, покрытые полиуретаном, появились еще в конце 1960 года. Главным ожидаемым преимуществом было снижение заболеваемости капсульным фиброзом. Покрытие поверхности vaporized резиной было очень спорным, из-за беспокойства по поводу возможного токсического воздействия полиуретана. В ретроспективном исследовании Handel с соавт (31). изучили осложнения и преимущества этих импланта-

Fig. 4d: Postoperative result, patient fully recovered



Рис. 4d: после операции пациентка полностью выздоровела

capsular fibrosis. Vazquez et al. made similar observations; they found a capsular fibrosis incidence of less than 1% in retrospective (37). Toxic complications were not verified, however, carcinogenic factors were suspected. This type of implant had been implanted in about 110,000 women in the USA until it was removed from the market in 1991 due to the suspected carcinogenic factors. Today, implants coated with polyurethane are frequently used in Brazil (37, 38).

During the last few years, smooth and textured implants were repeatedly compared in the literature regarding their complication rates. The introduction of textured implants was expected to improve biocompatibility and reduce the complication rate compared to conventional smooth implants.

The rough surface was supposed to promote the formation of collagen networks, which were expected to stabilise the implant and protect it against shear forces (39). Fur-

thermore, a lower incidence of capsular fibrosis was expected. The improvement of biocompatibility through the textured silicone surface has already been described in previous studies; latest studies confirm this finding (30).

Wong et al. (30) reported in 2005 that the use of textured silicone implants can reduce the incidence of capsular fibrosis in the early postoperative phase. The positive effect of the rough surface on the development of capsular fibrosis has, however, not been confirmed in long-term studies (28). Hence, the actual advantage is still questionable. Vapour deposition or coating of the silicone surface with various materials and substances constitute a new approach. The primary goal is to find substances that are capable of both reducing infections and improving the biocompatibility of silicone.

A study presented in 2010 compared the biocompatibility of silicone implants vapour-deposited with halofuginone

тов и установили значительное снижение заболеваемости капсульным фиброзом. Vazquez с соавт. провели аналогичные наблюдения, и обнаружили заболеваемость капсульным фиброзом менее 1% в ретроспективе (37).

Токсичные проявления не были обнаружены, однако подозревался канцерогенный эффект. Этот тип имплантата был установлен 110000 женщинам в США, пока не был удален с рынка в 1991 году как носитель канцерогенных факторов. В настоящее время имплантаты, покрытые полиуретаном, часто используются в Бразилии (37, 38).

В течение последних нескольких лет, гладкие и текстурированные имплантаты неоднократно сравнивали в литературе относительно частоты осложнений. Введение текстурированных имплантатов, как ожидалось, должно было улучшить биосовместимость и уменьшить частоту осложнений по сравнению с обычными гладкими имплантатами. Шероховатая поверхность должна была содействовать формированию коллагеновой сетки, которая стабилизировала

бы имплантат и защитила его от смещения (39). Кроме того, ожидался и более низкий уровень капсульного фиброза. Улучшение биосовместимости вследствие текстурированной силиконовой поверхности уже было описано в предыдущих исследованиях, последние исследования подтвердили данный вывод (30).

Wong с соавт. (30) сообщили в 2005 году, что использование текстурированных силиконовых имплантатов может снизить заболеваемость капсульным фиброзом в раннем послеоперационном периоде. Положительный эффект шероховатой поверхности на развитие капсульного фиброза, однако, не был подтвержден в ходе долгосрочных исследований (28). Таким образом, их преимущество по-прежнему под вопросом.

Вопоризированное покрытие или покрытие силиконовой поверхности различными материалами и веществами сформировало новый подход. Основной целью является выявление веществ, которые способны как уменьшить инфекцию, так и улучшить биосовместимость силикона.

lactate with that of conventional silicone implants. Animal experiments revealed indications of improved biocompatibility and a reduction of incidence of capsular fibrosis (40). The same study group was also able to ascertain that the coating of implants with phosphorylcholine has the same positive effect, alongside its additional anti-inflammatory effect (41).

Another study conducted in 2010 used silicone coated with copper and was able to verify reduced bacterial population of the surface compared to conventional silicone (42). An influence on the formation of the capsule was not found.

Prospects

The coating of the silicon shell with biocompatible materials is an interesting new approach. In this respect, coating the implant shell with titanium is a particularly promising method (43, 44). In their animal experimental studies, Bergmann et al. were the first to ascertain an advantage of the titanium coating of silicone shells: Both reduced inflammatory foreign-body reaction and a changed capsular architecture was demonstrated. The capsule was considerably less sensitive to irritation (43). Of course, this animal experimental approach

needs to be verified in large-scale clinical studies.

Summary

Breast augmentation using silicone implants still constitutes a possible way of breast reconstruction. It is the method of choice especially aesthetic surgery patient. The continuous further development of implants and surgery techniques has made it possible to reduce the number of complications on a global scale. The type of breast augmentation and particularly the type of material and surgical method are still substantially dependent upon the respective surgeon's experience and assessment.

Dr. Philipp A. Bergmann (MD)
Dr. Eike T. Wenzel (MD)
Dr. Felix Stang (MD)
Prof. Dr. Peter Mailänder (MD)
PD Dr. Frank Siemers (MD)

В исследовании, проведенном в 2010 году сравнили биосовместимость силиконовых имплантатов с напылением галофугинона лактата с обычным силиконовым имплантатом. Эксперименты на животных показали, улучшение биосовместимости и снижение заболеваемости капсульным фиброзом (40). Той же группе исследователей удалось выяснить, что покрытие имплантатов фосфорилхолином имеет такой же положительный эффект, наряду противовоспалительным эффектом (41).

Другое исследование, проведенное в 2010 году с силиконовым имплантатом, покрытым медью, выявило пониженную бактериальную флору на поверхности по сравнению с обычным имплантатом. (42). Влияние на формирование капсулы не было отмечено.

Перспектива

Покрытие силиконовой оболочки биосовместимыми материалами является новым интересным подходом. Покрытие оболочки

Plastic Surgery, Hand Surgery,
Burn Unit
Berufsgenossenschaftliche Kliniken
Bergmannstrost
Halle (Saale)
philipp.bergmann@bergmannstrost.
com

имплантата титаниумом является наиболее перспективным (43, 44). В экспериментальных исследованиях на животных, Bergmann с соавт. первым установил преимущество титаниевого покрытия силиконовых оболочек : было продемонстрировано и уменьшение воспалительной реакции на инородное тело и изменение капсульной архитектуры Капсула была значительно менее чувствительной к раздражению (43). Конечно, данный экспериментальный подход должен быть проверен в крупномасштабных клинических исследованиях.

Резюме

Увеличение груди с помощью силиконовых имплантатов по-прежнему является возможным способом реконструкции груди. И является методом выбора, особенно в эстетической хирургии. Непрерывное дальнейшее развитие имплантатов и хирургических методов сделали возможным уменьшить количество осложнений. Тип увеличения груди и, особенно, тип материалов и хирургический метод по-прежнему зависят от предыдущего опыта хирурга и его оценки пациента.

Literature

1. Czerny. Plastischer Ersatz der Brusthuth durch ein Lipoma. Zentralbl Chir. 1895;27:72.
2. Cronin T, Gerow F. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. Excerpta Medica International Congress Series 1963;66:41.
3. Gampper TJ, Khoury H, Gottlieb W, Morgan RF. Silicone gel implants in breast augmentation and reconstruction. Ann Plast Surg. 2007 Nov;59(5):581-90.
4. Alfano C, Mazzocchi M, Scuderi N. Mammary compliance: an objective measurement of capsular contracture. Aesthetic Plast Surg. 2004 Mar-Apr;28(2):75-9.
5. Kessler DA. The basis of the FDA's decision on breast implants. N Engl J Med. 1992 Jun 18;326(25):1713-5.
6. Rheumatology ACo. Statement on silicone breast implants. Atlanta: American College of Rheumatology. 1995.
7. Ferguson JH. Silicone breast implants and neurologic disorders. Report of the Practice Committee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1997 Jun;48(6):1504-7.
8. Walker PS, Walls B, Murphy DK. Natrele saline-filled breast implants: a prospective 10-year study. Aesthet Surg J. 2009 Jan-Feb;29(1):19-25.
9. Strock LL. Two Stage Expander Implant Reconstruction: Recent Experience Breast Reconstruction Supplement. Plast Reconstr Surg. 2009 Mar 23.
10. Heden P, Bronz G, Elberg JJ, Deraemaecker R, Murphy DK, Slietion A, et al. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants. Aesthetic Plast Surg. 2009 May;33(3):430-6; discussion 7-8.
11. Stevens WG, Pacella SJ, Gear AJ, Freeman ME, McWhorter C, Tenenbaum MJ, et al. Clinical experience with a fourth-generation textured silicone gel breast implant: a review of 1012 Mentor MemoryGel breast implants. Aesthet Surg J. 2008 Nov-Dec;28(6):642-7.
12. Spear SL, Murphy DK, Slietion A, Walker PS. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. Plast Reconstr Surg. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):8S-16S; discussion 7S-8S.
13. Cunningham B. The Mentor Core Study on Silicone MemoryGel Breast Implants. Plast Reconstr Surg. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):19S-29S; discussion 30S-25.
14. Cunningham B. The Mentor Study on Contour Profile Gel Silicone MemoryGel Breast Implants. Plast Reconstr Surg. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):33S-9S.
15. Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, Slietion A, Maxwell GP. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. Plast Reconstr Surg. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):40S-8S.
16. Vazquez B, Given KS, Houston GC. Breast augmentation: a review of subglandular and submuscular implantation. Aesthetic Plast Surg. 1987;11(2):101-5.
17. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiologic review. Ann Intern Med. 1996 Apr 15;124(8):744-56.
18. Brody GS, Conway DP, Deapen DM, Fisher JC, Hochberg MC, LeRoy EC, et al. Consensus statement on the relationship of breast implants to connective-tissue disorders. Plast Reconstr Surg. 1992 Dec;90(6):1102-5.
19. Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, Beard CM, Woods JE, Melton LJ. Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. N Engl J Med. 1994 Jun 16;330(24):1697-702.
20. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. N Engl J Med. 2000 Mar 16;342(11):781-90.
21. Wong O. A critical assessment of the relationship between silicone breast implants and connective tissue diseases. Regul Toxicol Pharmacol. 1996 Feb;23(1 Pt 1):74-85.
22. McLaughlin JK, Lipworth L, Murphy DK, Walker PS. The safety of silicone gel-filled breast implants: a review of the epidemiologic evidence. Ann Plast Surg. 2007 Nov;59(5):569-80.
23. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. Plast Reconstr Surg. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):94S-102S.
24. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications leading to surgery after breast implantation. N Engl J Med. 1997 Mar 6;336(10):677-82.
25. Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. Plast Reconstr Surg. 1995 Dec;96(7):1521-33.
26. Robinson OG, Jr., Bradley EL, Wilson DS. Analysis of explanted silicone implants: a report of 300 patients. Ann Plast Surg. 1995 Jan;34(1):1-6; discussion -7.
27. Eltze E, Bettendorf O, Rody A, Jackisch C, Herchenroder F, Bocker W, et al. Influence of local complications on capsule formation around model implants in a rat model. J Biomed Mater Res A. 2003 Jan 1;64(1):12-9.
28. Siggelkow W, Gescher DM, Siggelkow A, Klee D, Malik E, Rath W, et al. In vitro analysis of modified surfaces of silicone breast implants. Int J Artif Organs. 2004 Dec;27(12):1100-8.
29. Wilflingseder P, Probst A, Mikuz G. Constrictive fibrosis following silicone implants in mammary augmentation. Chir plastica. 1974 July 9th, 1974;2:215-29.
30. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2006 Oct;118(5):1224-36.
31. Handel N, Gutierrez J. Long-term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants. Aesthet Surg J. 2006 May-Jun;26(3):265-74.
32. Prantl L, Poppl N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? Aesthetic Plast Surg. 2005 Nov-Dec;29(6):510-8.
33. Gylbert L, Asplund O, Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. Plast Reconstr Surg. 1990 Mar;85(3):373-7.
34. Embrey M, Adams EE, Cunningham B, Peters W, Young VL, Carlo GL. A review of the literature on the etiology of capsular contracture and a pilot study to determine the outcome of capsular contracture interventions. Aesthetic Plast Surg. 1999 May-Jun;23(3):197-206.
35. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart YE. Detection of sub-clinical infection in significant breast implant capsules. Plast Reconstr Surg. 2003 Apr 15;111(5):1605-11.
36. Del Pozo JL, Tran NV, Petty PM, Johnson CH, Walsh MF, Bite U, et al. Pilot study of association of bacteria on breast implants with capsular contracture. J Clin Microbiol. 2009 May;47(5):1333-7.
37. Vazquez G, Pellon A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years. Aesthetic plastic surgery. 2007 Jul-Aug;31(4):330-6.
38. de la Pena-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: a 15-year experience with polyurethane foam-covered breast implants using the partial-subfascial technique. Aesthetic plastic surgery. 2012 Apr;36(2):331-8.
39. Poepl N, Schreml S, Lichtenegger F, Lenich A, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Does the Surface Structure of Implants Have an Impact on the Formation of a Capsular Contracture? Aesthetic Plast Surg. 2007 Apr;31(2):133-9.
40. Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Schmidt K. Surface modification of silicone breast implants by binding the antifibrotic drug halofuginone reduces capsular fibrosis. Plastic and reconstructive surgery. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jul;126(1):266-74.
41. Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Jordan M, Laske M, Schmidt K. Phosphorylcholine-coated silicone implants: effect on inflammatory response and fibrous capsule formation. Annals of plastic surgery. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;65(6):560-4.
42. Gosau M, Prantl L, Feldmann M, Kokott A, Hahnel S, Burgers R. The effects of copper additives on the quantity and cell viability of adherent Staphylococcus epidermidis in silicone implants. Biofouling. 2010 Apr;26(3):359-65.
43. Bergmann P, Lange T, Siemers F, Machens H-G, Lohmeyer J, Namdar T, et al. Histological analysis of capsule formation around silicone implants and comparison with titanium-coated silicone implants in rats. European Journal of Plastic Surgery. 2012;35(1):19-24.
44. Hernandez-Richter T, Wittmann B, Wittmann F, Loehe F, Rentsch M, Mayr S, et al. [Titanium-coated silicone is not effective for preventing graft infection]. Zentralbl Chir. 2007 Feb;132(1):32-7.

Current Treatment Modalities for Trigeminal Neuralgia

Современные методы лечения невралгии тройничного нерва

Summary

Classical trigeminal neuralgia is caused by vascular compression of the trigeminal nerve. Pain control can often be achieved by antiepileptic medication. Interventional procedures should be considered in case of insufficient effect or intolerable side effects. The actual review summarizes the current treatment guidelines and the results of the different modalities. The positive long-term experience after vascular decompression confirmed the causal concept of vascular compression. Idiopathic trigeminal neuralgia has become curable, in principle, by the microvascular decompression according to Jannetta. Radiosurgery by means of Gamma Knife has achieved an accepted place in the treatment of those patients who are no candidates for surgery because of their general health or age. Percutaneous thermocoagulation and glycerol infiltration are also proven methods for these patients. Radiosurgery and percutaneous procedures share the disadvantage of sensory loss and a 50% recurrence rate

within 5 years. The choice of an intervention adapted to the individual patient is possible today. Disadvantages of the minimal invasive procedures are sensory deficits and high recurrence rates.

Key words: Trigeminal neuralgia, microvascular decompression, stereotactic radiosurgery, thermocoagulation, glycerol infiltration

Introduction

Trigeminal neuralgia is a lightning, extremely intense, electrifying and stabbing pain in the distribution of one or more trigeminal branches defined (4). The attacks typically hold in seconds and occur both spontaneous and triggered by stimuli such as touch in the face, chewing, talking, swallowing or brushing teeth. The pain is disabling and agonizing. Eating often becomes impossible. Therefore, trigeminal neuralgia must be treated with medication immediately. Multiple attacks can occur daily initially for episodes of weeks to months and then disappear again for weeks to months. Usually, the course is progres-

Резюме

Классическая невралгия тройничного нерва обычно вызвана сосудистой компрессией тройничного нерва. Обезболивание часто может быть достигнуто с помощью противосудорожного лекарственного средства. Интервенционные процедуры следует рассматривать только в случае недостаточного эффекта или непереносимых побочных эффектов. Настоящий обзор суммирует рекомендации по лечению и результаты различных методов. Положительный многолетний опыт сосудистой декомпрессии подтвердил причинно-следственную концепцию сосудистой компрессии. Идиопатическая невралгия тройничного нерва стала излечимой в принципе, благодаря микрососудистой декомпрессии по Джанетта. Радиохирургия с помощью Гамма-ножа допускается для лечения тех пациентов, которые не являются кандидатами на оперативное лечение из-за их общего состояния здоровья или возраста. Чрескожная термокоагуляция и глицероловая инфильтрация также являются проверенными методами лечения для этих пациентов. Радиохирургия и чрескожные процедуры имеют недостаток -

потерю чувствительности и 50% частоту рецидивов в течение 5 лет. В настоящее время возможен выбор вмешательства, адаптированный к конкретному пациенту. Недостатками минимально инвазивных процедур являются сенсорные нарушения и высокая частота рецидивов.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, микрососудистая декомпрессия, стереотаксическая радиохирургия, термокоагуляция, глицероловая инфильтрация

Введение

Невралгия тройничного нерва это – подобная молнии, чрезвычайно интенсивная, напоминающая удар электрического тока, пронзающая боль по ходу одной или нескольких ветвей тройничного нерва (4). Приступы обычно длятся секунды и возникают как спонтанно, так и вызываются триггерными факторами, такими, как прикосновение к лицу, жевание, речевая артикуляция, глотание или чистка зубов. Боль выводит из строя и мучает. Прием пищи часто становится невозможным. Поэтому невралгию тройничного нерва необходимо лечить сразу с помощью лекарств. Первоначально может быть несколько приступов

Fig. 1: Right-sided surgical access and intraoperative findings during microvascular decompression. The inspection of the entry site of the trigeminal nerve in the pons typically shows a loop of the superior cerebellar artery (arrows) extending into the axilla of the nerve (arrows).

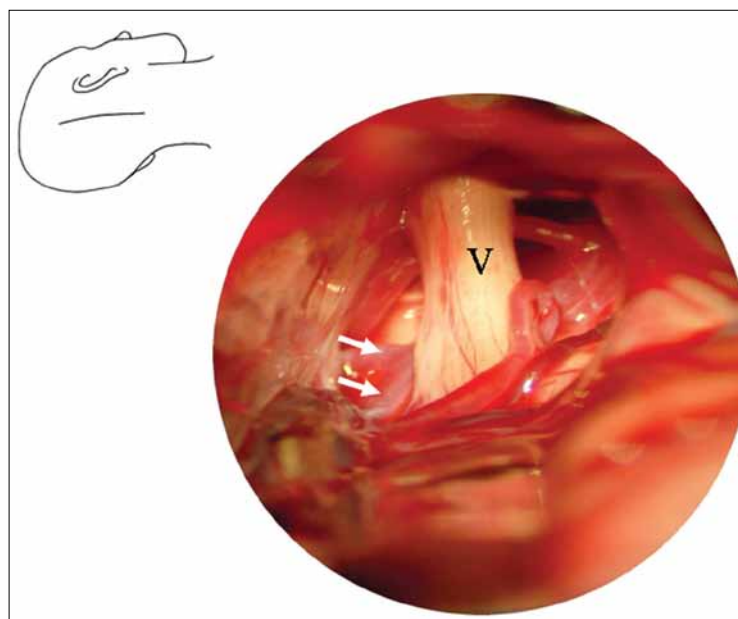


Рис. 1: Правосторонний хирургический доступ и интраоперационные находки во время микрососудистой декомпрессии. Осмотр места входа тройничного нерва в ствол мозга обычно показывает петлю передней мозжечковой артерии (стрелки), проходящей по влагалищу нерва (стрелки).

sive, although a few patients have only one episode in their lifetime.

The so-called idiopathic or classic trigeminal neuralgia is due to a vascular compression of the trigeminal nerve at its origin from the brain stem (1). The conflicting artery, most often the superior cerebellar artery can often be identified using advanced MRI diagnosis (6). Symptomatic trigeminal neuralgia can also occur with multiple sclerosis, as well as a rarely as a consequence of a tumor or vascular malformation in the posterior fossa (2).

Significant developments have taken place regarding treatment in recent years. On the one hand, the positive long-term experience with microvascular decompression of the nerve (Jannetta's procedure) confirmed the concept of vascular compression as the cause of classical trigeminal neuralgia convincingly (1). Thus, trigeminal neuralgia became a curable disease. On the other hand,

radiosurgery using Gamma Knife has gained a firm place in the treatment of patients who cannot have surgery because of the general condition or age. The aim of this review is to draw a current balance on the results of the various methods of intervention and to discuss the specific indications. Recommendations for drug therapy are oriented according to the guidelines of the German Society of Neurology.

Drug Therapy

Also in 2012, the initial treatment approach should be conservative. Basically, a surgical procedure should be considered when a drug maintenance therapy leads to significant side effects or if it results in inadequate controls neuralgia. The side effects of all medications that are effective for trigeminal neuralgia, consist of dizziness, drowsiness, cognitive impairment through to MRI visible cerebral and cerebellar atrophy. For the non-drug treatments such as psychotherapy, acupuncture and dental cor-

за день, затем один эпизод в неделю в течение нескольких месяцев, после чего боли могут исчезнуть на недели, месяцы. Как правило, течение заболевания прогрессирующее, несмотря на то, что некоторых пациенты отмечают только один эпизод.

Так называемая идиопатическая или классическая невралгия тройничного нерва вызвана сосудистой компрессией тройничного нерва в месте его выхода из мозгового ствола (1). Артерия, являющаяся причиной, чаще всего передняя мозжечковая артерия, может быть обнаружена при проведении МРТ (6). Симптоматическая невралгия тройничного нерва может быть вызвана рассеянным склерозом, а также редко появляется вследствие опухоли или сосудистой мальформации в задней черепной ямке (2). В последние годы произошли значительные изменения в области лечения данного заболевания. С одной стороны, положительный многолетний опыт лечения с помощью микрососудистой декомпрессии нерва (операция Джанетта)

убедительно подтвердил концепцию сосудистой компрессии как причины классической невралгии тройничного нерва (1). Таким образом, невралгия тройничного нерва стала излечимой болезнью. С другой стороны, радиохирургия с использованием Гамма-ножа заняла прочное место в лечении пациентов, которым не представляется возможным сделать операцию из-за общего состояния или возраста. Целью данного обзора является анализ результатов различных методов лечения и обсуждение конкретные показаний к ним. Рекомендации по лекарственной терапии представлены в соответствии с рекомендациями Немецкого Общества Неврологии.

Медикаментозная терапия

Первоначальный подход при лечении должен быть консервативным. Хирургическая процедура рассматривается, если лекарственная терапия приводит к значительным побочным эффектам или не дает адекватного контроля невралгии. Побочные эффекты всех препаратов, которые эффективны для невралгии

reactions, convincing evidence of efficacy are missing. We recommend surgical action if neuralgia is inadequately controlled by pain medication or if the side effects of drug therapy produce a substantial limitation in quality of life.

Because of the very short duration of attacks, beginning medication after onset of the attack comes too late. Therefore, it must be the aim of preventing the occurrence of painful attacks by an appropriate prophylaxis.

The medication dosage must be individualized according to the effects and side effects. Starting with a low dosage, medication is increased until satisfying pain control is achieved or intolerable side effects occur. When the effect wears, dose modifications are required. Conversely, when no pain occurs at a given dosage for more than 1-2 months, gradual dose reduction should be tried.

Classical trigeminal neuralgia, especially in early disease, often responds well to treatment with anti-epileptic agents (10). With time, this initial good therapeutic effect, however, is decreasing. Given the small number of randomized controlled trials, the selection of

appropriate pharmacotherapy is still rather empirical than evidence based. Treatment with carbamazepine is known worldwide despite a plethora of available newer antiepileptic drugs. 90% of patients respond well to initial treatment with carbamazepine. Target dosage is 600-1200mg per day. Plasma levels should be monitored at higher dosages. Target levels are 4-12 mg / l. Besides fatigue, ataxia and occasional cognitive impairment, skin rash, thrombocytopenia, leukopenia, hypernatremia, hepatic dysfunction and cardiac arrhythmia rarely occur as side effects.

Oxcarbazepine, a prodrug of carbamazepine acts like carbamazepine in trigeminal neuralgia. It is rapidly absorbed with a maximum serum concentration after one hour. Required dosage is 900 to 1800 mg / d. Fewer cognitive side-effects and the lack of autoinduction are considered advantageous in comparison with carbamazepine. On the other hand, the incidence of hyponatremia is higher with oxcarbazepine, about 23% (16). Regular lab checks are therefore necessary and attention should be paid to clinical symptoms of hyponatremia such as dizziness, headache, fatigue or nausea.

тройничного нерва, включают головокружение, сонливость, когнитивные нарушения, видимую при МРТ мозговую и мозжечковую атрофию. Для такого не медикаментозного лечения, как психотерапия, иглоукалывание и стоматологические корректуры, отсутствуют убедительные свидетельства эффективности. Мы рекомендуем хирургическое лечение, если невралгия неадекватно контролируется обезболивающими средствами или если побочные эффекты от лекарственной терапии существенно снижают качество жизни.

Поскольку приступ невралгии длится недолго, принимать препарата после его начала слишком поздно. Следовательно, с целью предупреждения болезненных приступов, нужно проводить профилактическое лечение. Доза препарата должна быть подобрана индивидуально с учетом эффективности и побочных эффектов. Начиная с небольшой дозы, ее увеличивают, пока не достигнут полный контроль боли, или возникают непереносимые побочные эффекты. Когда эффект снижается, дозу нужно снова изменять. И наоборот, когда при данной дозе не отмечается боли в течение 1 - 2-х месяцев, необходимо начать постепенное снижение дозы. Классическая невралгия тройничного нерва, особенно в начале заболевания, часто хорошо

реагирует на лечение противоэpileптическими препаратами (10). Со временем первоначальный хороший терапевтический эффект, однако, уменьшается. Учитывая небольшое число рандомизированных контролируемых исследований, выбор соответствующей фармакотерапии остается больше эмпирическим, чем основанным на доказательствах.

Лечение карбамазепином известно во всем мире, несмотря на множество имеющихся новых противоэpileптических препаратов. 90% пациентов хорошо отвечают на начальной стадии лечения карбамазепином. Обычная доза составляет 600 - 1200 мг в день. При более высоких дозах должен контролироваться его уровень в плазме. Желаемый уровень составляет 4-12 мг / л. Кроме усталости, атаксии и периодических когнитивных нарушений, как побочные эффекты, редко встречаются кожная сыпь, тромбоцитопения, лейкопения, гипернатриемия, печеночная недостаточность и сердечная аритмия. Окскарбазепин, предшественник карбамазепина, при невралгии тройничного нерва действует как карбамазепин. Он быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в сыворотке в течение часа. Средняя доза составляет от 900 до 1800 мг / сут. Меньшие когнитивные побочные эффекты и отсутствие

Fig. 2: Schematic representation of the principle of microvascular decompression.

A) The interfering loop of superior cerebellar artery (SCA) is located in the axilla of the trigeminal nerve (V). B) The loop is mobilized with a micro tool and shifted away from the nerve. C) The vascular loop is stabilized with a piece of Teflon in the new position.

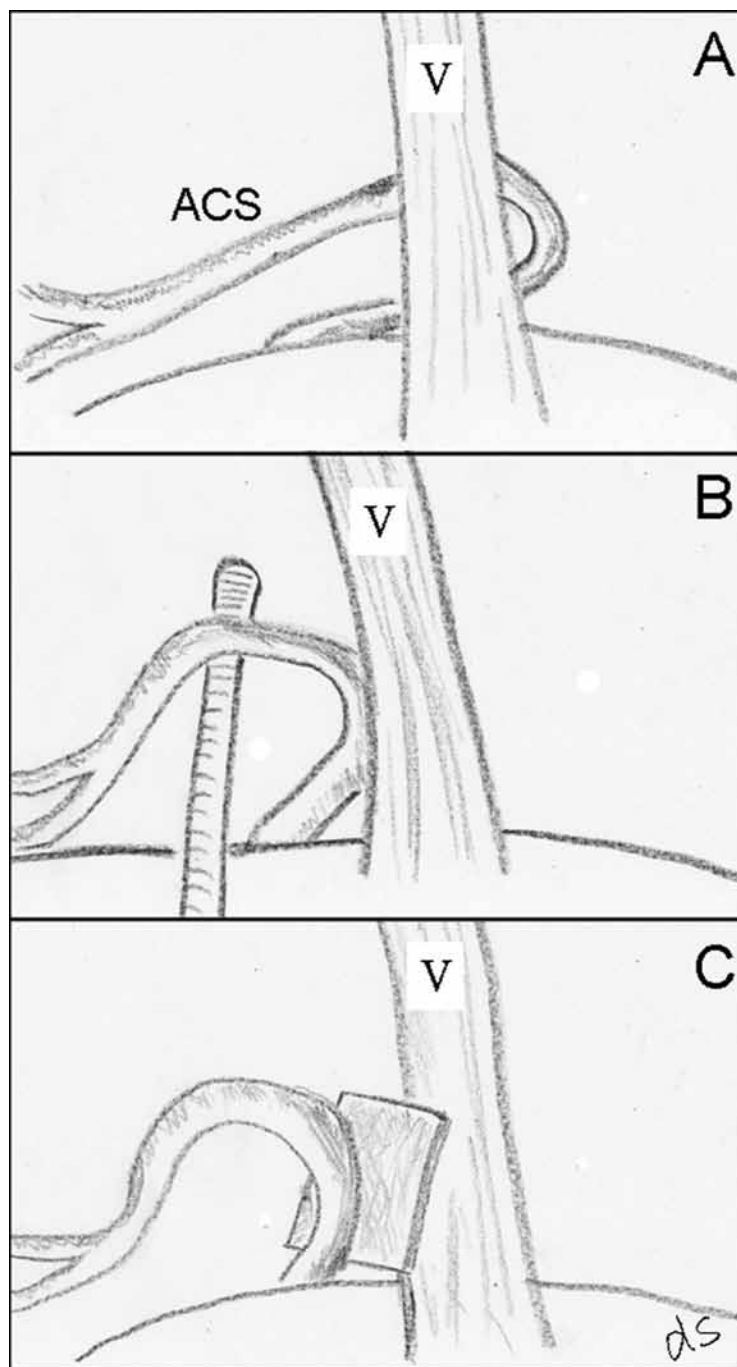


Рис. 2: Схематическое изображение микрососудистой декомпрессии. А) Петля передней мозжечковой артерии (SCA) находится на влагляище тройничного нерва (V). В) Петля мобилизуется микроинструментами и смещается от нерва. С) Сосудистая петля стабилизируется с помощью кусочка тефлона в новом положении.

A number of other substances have been proposed for trigeminal neuralgia. These include baclofen, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, valproic acid, and tricyclic antidepressants. It is important to note, however, that currently only the substances carbamazepine, gabapentin and pregabalin are licensed for the indication "trigeminal neuralgia" or "neuropathic pain".

Sometimes exacerbation of attacks asks for acute pharmacological intervention. This can be achieved by slow intravenous administration of 250 mg of phenytoin. The rate of administration should not exceed 1 mg / kg / min due to cardiodepressant action. The subsequent dosing is prescribed as 3mg/ kg body weight i.v. or p.o. , t.i.d.

The evidence for anti-epileptic drugs for trigeminal neuralgia appears sufficiently established. In contrast, typical pain medications such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids are little effective.

Microvascular Decompression

Following the guidelines of the German Association of Neurology, surgical treatment in classical trigeminal neuralgia is indicated when either drug

therapy is unsuccessful or if the side effects affect quality of life significantly.

The microvascular decompression after Jannetta is now accepted as a curative treatment (1). This is an intervention in the posterior cranial fossa through a small suboccipital

аутоиндукции считаются преимуществом по сравнению с карбамазепином. С другой стороны, частота гипонатриемии выше у окскарбазепина, около 23% (16). Поэтому необходим регулярный лабораторный контроль и наблюдение за клиническими симптомами гипонатриемии, такими, как головокружение, головная боль,

усталость или тошнота. Ряд других веществ были предложены для лечения невралгии тройничного нерва. К ним относятся баклофен, ламотригин, габапентин, прегабалин, вальпроевая кислота и трициклические антидепрессанты. Важно отметить, однако, что в настоящее время только вещества карбамазепин, габапентин и прегабалин лицензированы с показаниями «невралгия тройничного нерва» или «нейропатическая боль». Иногда обострение приступов требует немедленного фармакологического лечения. Это может быть достигнуто путем медленного внутривенного введения 250 мг фенитоина. Скорость введения не должна превышать 1 мг / кг / мин из-за кардиодепрессивного действия. После этого его назначают в дозе 3 мг / кг массы тела внутривенно или перорально, три раза в день. Доказательств эффективности противосудорожных препаратов при невралгии тройничного нерва достаточно много. В противоположность этому, типичные обезболивающие, такие как нестероидные противовоспалительные препараты и опиоиды малоэффективны.

Микрососудистая декомпрессия

Согласно рекомендациям Немецкой Ассоциации неврологии, хирургическое лечение классической невралгии тройничного

Fig. 3: Radiosurgery planning for Gamma Knife treatment. The chosen target volume on the trigeminal nerve is irradiated with dose is 80-90 Gy. (Courtesy of Dr. G. Horstmann, Gamma-Knife-Center, Krefeld, Germany).

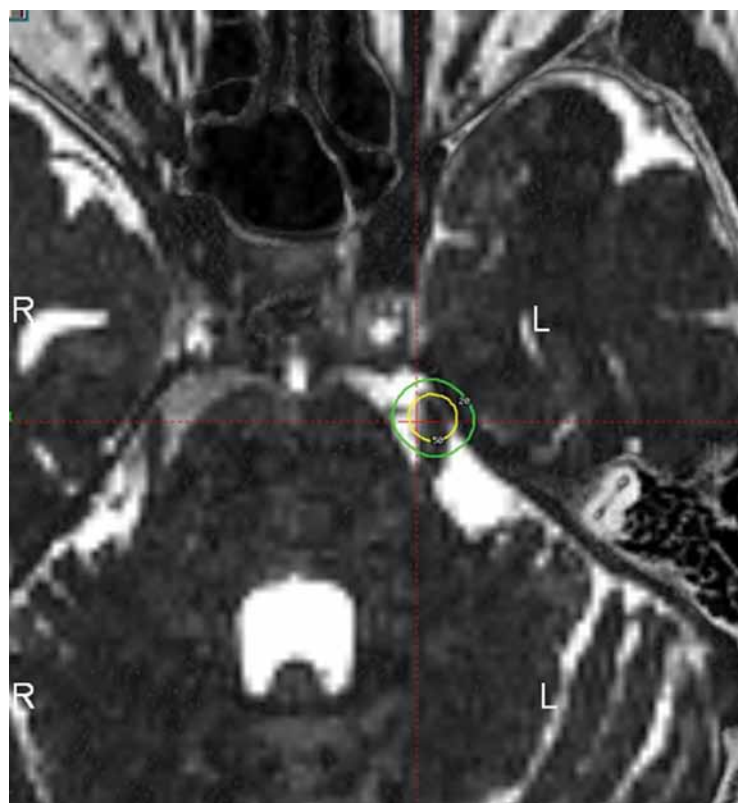


Рис. 3: Радиохирургическое планирование лечения Гамма-ножом. Выбранный участок тройничного нерва облучается дозой 80-90 Гр. (С разрешения д-ра G Horstmann, Центр Гамма-нож, Крефельд, Германия).

craniotomy. The procedure is performed under general anesthesia. The neurovascular conflict at the entry zone of the trigeminal nerve in the brain stem is identified and compression is removed from the nerve by inserting a small cushion of Teflon (see Fig. 1 and 2). The initial success rate is high, with freedom of pain in 80% and improvement in another 15% of the patients. In the course, however, there is a certain number of early recurrences, so that it must be assumed that definitive cure is achieved in 70%. The cause of recurrences is seen mainly in the fact that intrinsic disease of the nerve may play a role in some patients. Rarely, the Teflon cushion may become displaced. If there is a relapse after microvascular decompression, the primary response should be to reestablish drug therapy. In case of inadequate pain control or substantial side effects we recommend a surgical revision, or other interventional procedures.

Although microvascular decompression is a safe and effective method in the hands of experienced neurosurgeons, there are occasional complications. Ipsilateral deafness occurs in 0.5-1% of patients and there is a surgical mortality of approximately 0.2 %.

Microvascular decompression may lead to a sensory deficit in the face, but, as expected, less frequently than the destructive methods, such as radiosurgery and percutaneous thermocoagulation, etc.

Radiosurgery Treatment (Gamma Knife)

During the last decade, Gamma Knife radiosurgery has gained a certain place in the treatment of trigeminal neuralgia (7). The method is less invasive than microvascular decompression and can be accomplished under local analgesia. Here, the trigeminal nerve is irradiated with a single dose of 80-90 Gy close to its exit from the brainstem (Fig. 3). Radiosurgery is an ablative method that leads to partial damage of the nerve. Therefore, 10 - 30% of patients get a significant sensory deficit. Neuralgia is initially relieved in 70-90%, with the

нерва показано, если лекарственная терапия была неудачной или если побочные эффекты сильно влияют на качество жизни. Микрососудистая декомпрессия по Джанетта (Jannetta) сейчас применяется в качестве радикального лечения (1). Это вмешательство в задней черепной ямке через небольшую подзатылочную трепанацию черепа. Процедура проводится под общим наркозом. Обнаруживается сосудисто-нервный конфликт в зоне входа тройничного нерва в ствол мозга, компрессия нерва снимается путем размещения небольшой тефлоновой прокладки (см. Рисунки 1 и 2) .

Первоначальный показатель успешности является высоким, с исчезновением боли в 80% случаев и улучшением еще у 15 % пациентов. Однако существует определенное количество ранних рецидивов, так что следует считать, что окончательное излече-

ние достигается в 70%. Причина рецидивов, главным образом, связана с самим нервом, его собственным заболеванием. Крайне редко смещается тефлоновая прокладка. Если есть рецидив после микрососудистой декомпрессии, вначале необходимо восстановить лекарственную терапию. В случае ненадлежащего контроля боли или существенных побочных эффектов, рекомендуется хирургическая ревизия или другие интервенционные процедуры.

Несмотря на то, что микрососудистая декомпрессия является безопасным и эффективным методом в руках опытных нейрохирургов, иногда могут быть и осложнения. Ипсилатеральная глухота отмечается у 0,5-1% больных, хирургическая смертность составляет примерно 0,2%. Микрососудистая декомпрессия может привести к снижению чувствительности в области лица, но, как и ожидалось, намного реже, чем разрушающие нерв методы, такие, как радиохирurgia и чрескожная термокоагуляции и т.д.

Радиохирургическое лечение (Гамма-нож)

В течение последнего десятилетия, радиохирurgia с помощью Гамма-ножа заняла определенное место в лечении невралгии тройничного нерва (7). Метод является менее инвазивным, чем

effect occurring only after several days or weeks. However, the methods is accompanied with a high rate of relapses, so that after five years, only about half of the patients remains pain free. So far, few reports on repeat radiosurgery for trigeminal neuralgia are available. Some suggest that by an additional dose of about 20 Gy, secondary improvement can be achieved in some 50%.

Percutaneous Procedures

The percutaneous procedures are ablative procedures, comparable as radiosurgery. However, the target is within the trigeminal ganglion and not at the brainstem as with radiosurgery. With thermocoagulation, the trigeminal ganglion is thermally damaged and with glycerol infiltration chemically (3,8). A special cannula is inserted under local anesthesia on the side of the corner of the mouth and guided into the foramen ovale under fluoroscopic control. The nerve is then heated with radio-frequency probe to a temperature of 70-85°C for a few minutes, or 0.3-0.4ml of pure glycerol is injected. The balloon compression method also has been enjoying a certain popularity over the last decade, wherein a 4-French Fogarty balloon catheter is inserted through the foramen ovale and inflated with 0.75 - 1

ml of contrast medium for a few minutes (5).

Thermocoagulation and glycerol infiltration have been used for over 20 years. Both methods achieve initial pain relief in 80-90%, but recurrence after some years is common, as with radiosurgery. A substantial sensory deficit occurs in about half of the patients, which is described in 10-15% as disturbing. Severe discomfort, so called anesthesia dolorosa occurs with similar frequency after thermocoagulation and glycerol injection (1.5 - 2%). After 5 years, some 50% of the patients still remain pain free.

The percutaneous interventions can all be repeated in the event of a recurrence. In general, however, the sensitive deficit increases after multiple interventions. The prospects for a repeated treatment are not as good as for the first procedure, but worthwhile improvement or complete relief can be expected in about 70% of repeat percutaneous interventions.

Trigeminal Neuralgia in Multiple Sclerosis and Atypical Trigeminal Neuralgia
Trigeminal neuralgia occurs in the course of about 2% of all patients with multiple sclerosis.

микрососудистая декомпрессия и может быть выполнен под местной анестезией. Тройничный нерв на выходе из ствола мозга облучают разовой дозой 80-90. Радиохирургия является абляционным методом, который приводит к частичному повреждению нерва. Таким образом, 10-30% пациентов приобретают выраженное нарушение чувствительности. Невралгия первоначально исчезает в 70-90%, при этом эффект возникает только в течение нескольких дней или недель. Однако данный метод отличается высоким показателем рецидивов, поэтому после пяти лет, только у около половины пациентов не отмечается болей. Об эффективности повторной радиохирургии при невралгии тройничного нерва данных очень мало. Некоторые считают, что за счет дополнительной дозы около 20 Гр, повторное улучшение может быть достигнуто у около 50% пациентов.

Чрескожные процедуры

Чрескожные процедуры – это абляционные процедуры, сопоставимые с радиохирургией. Тем не менее, цель лечения находится в пределах тройничного ганглия, а не в стволе головного мозга, как при радиохирургии. Тройничный ганглий может быть поврежден термически и химически с помощью глицероловой инфильтрации. (3,8). Особая канюля вводится под местной

анестезией на пораженной стороне в углу рта и направляется в овальное отверстие под контролем флюороскопии. Нерв нагревается радиочастотным зондом до температуры 70-85 ° C в течение нескольких минут, или в него вводится 0,3 - 0,4 мл чистого глицерола. Метод баллонной компрессии также популярен в последнее десятилетие, при котором баллонный катетер 4- French Fogarty вводится через овальное отверстие и надувается контрастным веществом в объеме 0,75 - 1 мл в течение нескольких минут (5).

Термокоагуляция и глицероловая инфильтрация используются на протяжении более 20 лет. Оба метода первоначально устраняют боль в 80-90%, но рецидив после нескольких лет является обычным явлением, как и при радиохирургии. Значительное снижение чувствительности встречается примерно у половины пациентов, что беспокоит 10-15% из них. Сильный дискомфорт так называемые болезненная анестезия происходит с одинаковой частотой после термокоагуляции и глицероловой инъекции (1,5 - 2%). Через 5 лет, у около 50 % пациентов не отмечается болевой синдром.

Чрескожные вмешательства можно повторить в случае рецидива. В целом нарушение чувствительности увеличивается

Traditionally, the destructive surgical procedures are recommended to these patients after exhaustion of drug treatment. Atypical trigeminal neuralgia includes facial pain that does not meet the aforementioned criteria of typical trigeminal neuralgia. In particular, there is in addition to paroxysmal attacks also constant pain and dysesthesia. The causes are diverse and include late development of an originally typical trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia, nerve damage, e.g. as a consequence of destructive procedures. Destructive methods are considered obsolete in these situations. Here, some success can be expected with an implanted neurostimulator (9).

Conclusions

The general acceptance of vascular compression as a cause of classical trigeminal neuralgia and the resulting possibility of curative treatment by microvascular decompression must be considered the most important recent progress with trigeminal neuralgia. Minimally invasive percutaneous procedures and Gamma Knife are still valid options for old or frail patients, since they can be performed without general anesthesia.

Literature

1. Barker FG, 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. (1996) The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 334(17):1077-83.
2. Brismar R. Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. (1987) *Arch Neurol* 44(4):379-81.
3. Hakanson S. Retrogasserian injection of glycerol in the treatment of trigeminal neuralgia and other facial pains (1982) *Neurosurgery* 10(2):300.
4. Love S, Coakham HB (2001) Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 124(Pt 12):2347-60.
5. Mullan S, Lichtor T (1983) Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 59(6):1007-12.
6. Patel NK, Aquilina K, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB (2003) How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. *Br J Neurosurg* 17(1):60-4.
7. Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL (2002) Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 97(2):347-53.
8. Sweet WH, Wepsic JG. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. (1974)1. *Trigeminal neuralgia. J Neurosurg* 40(2):143-56.
9. Waidhauser E, Steude U (1994) Evaluation of patients with atypical trigeminal neuralgia for permanent electrode implant by test stimulation of the ganglion gasserii. *Stereotact Funct Neurosurg* 62(1-4):304-8.
10. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A (2005) Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001133.

после нескольких вмешательств. Результат повторного лечения не такой хороший, как при первой процедуре, однако улучшение или полное исчезновение можно ожидать после 70% повторных чрескожных вмешательств.

Невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе и атипичная невралгия тройничного нерва

Невралгия тройничного нерва отмечается у 2% всех пациентов с рассеянным склерозом. Традиционно, деструктивные хирургические процедуры рекомендуются таким пациентам после исчерпания возможностей медикаментозного лечения. Атипичная невралгия тройничного нерва характеризуется лицевой болью, которая не соответствует вышеупомянутым критериям типичной невралгии тройничного нерва. В частности, в дополнение к пароксизмальному приступу, также беспокоят постоянные боли и дизестезия. Это может быть более поздним проявлением первоначально типичной

невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгией, повреждением нерва, например как следствие деструктивных процедур. Деструктивные методы в этих ситуациях считаются устаревшими. Здесь некоторый успех можно ожидать от имплантации нейростимулятора (9).

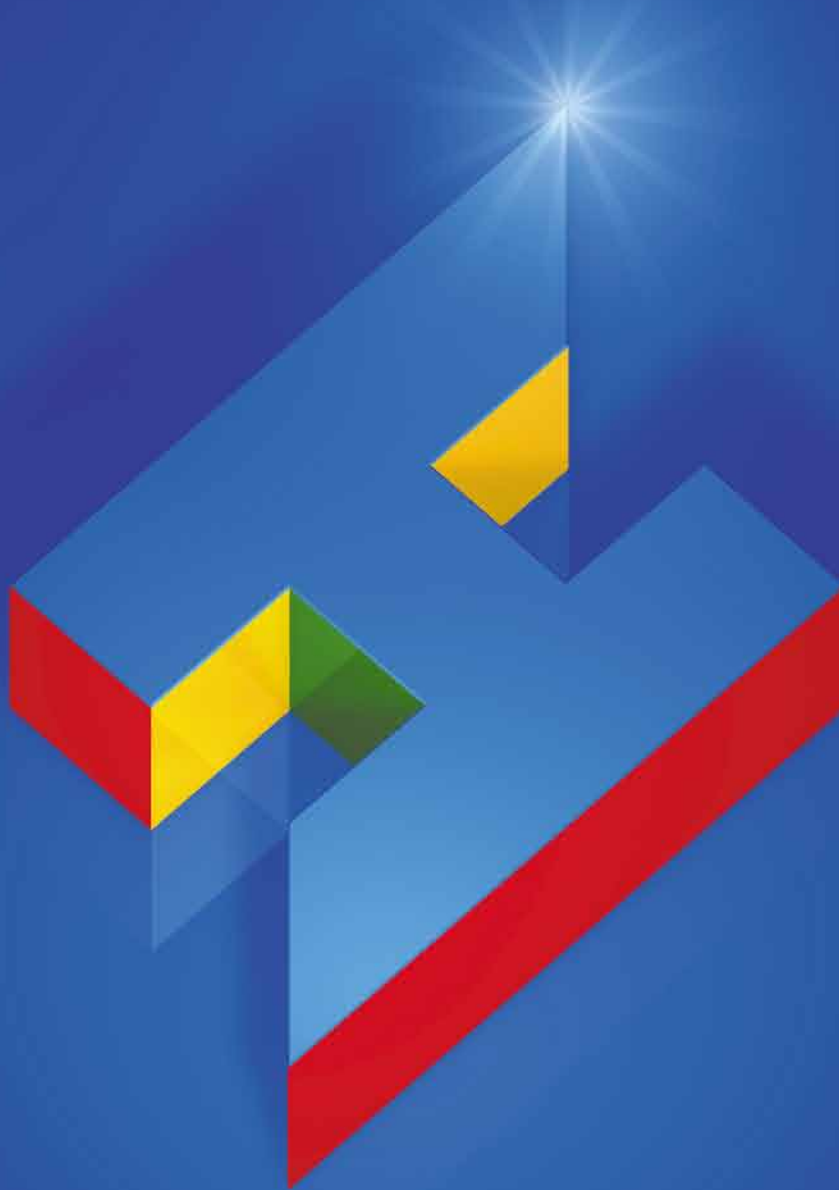
Выводы

Признание сосудистой компрессии причиной классической невралгии тройничного нерва и, в результате этого, возможность радикального излечения методом микрососудистой декомпрессии, является самым важным за последнее время достижением в области лечения невралгии тройничного нерва. Минимально инвазивные чрескожные процедуры и Гамма-нож применяются для лечения пожилых или ослабленных пациентов, так как они могут быть проведены без общей анестезии.

Prof. Dr. Hans-Jakob Steiger (MD)

Department of Neurosurgery
University Hospital Düsseldorf
Düsseldorf
Steiger@uni-duesseldorf.de

Hospital Planning Alliance Ltd.
Germany - U.A.E.



Hospital Planning

Hospital Planning, Building and Managing Made in Germany

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

State-of-the-Art Solutions

www.hospital-planning.com



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

Let's **design** the future

Treating Metastatic Melanoma in 2013

Лечение метастатической меланомы в 2013 году

Introduction

The management of metastatic melanoma has yielded disappointing results until recent times. Some patients obtained a benefit from regional treatments, but the majority of them required systemic therapy that was largely ineffective.

The advent of ipilimumab as the first immune check point control antibody and new knowledge of the molecular biology of melanoma has transformed this disease not longer conceived as one single tumour, but a constellation of related tumors having specific molecular characteristics. With the rapid development of specific kinase inhibitors the therapeutic landscape has dramatically changed. As new compounds enter clinical trials and eventually become widely available, decision trees will be required to use them correctly and which have to be adapted in short terms to integrate the newest developments. This article summarises evidence that may help in making clinical decisions and proposes an algorithm to use systemic treatments in 2013.

Key words: melanoma, advanced disease, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, anti-CTLA4

Glossary: CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 regulates immune functions; BRAF, serine-threonine kinase oncogene commonly mutated in melanoma; KIT, tyrosine kinase oncogene; NRAS, viral oncogene

Options and Outcome before the Era of New Drugs

The prognosis of patients with stage IV melanoma has remained unchanged for decades. A retrospective analysis published in 1983 showed a one-year survival rate of 40% for stage IVA and 11% for stage IVC disease [1]. In 2000, the Eastern Cooperative Oncology Group reported a median overall survival of 8-10 months in patients with soft-tissue or lung metastases and 6 months in those with visceral dissemination [2]. A systematic review of 41 randomised clinical trials revealed that combination regimens produced higher response rates, but at the cost of increased toxicity and with no benefit in overall sur-

Введение

Лечение метастатической меланомы до недавнего времени давало неутешительные результаты. У некоторых пациентов отмечается эффект от местного лечения, но большинству из них показана системная терапия, которая ранее была в значительной степени неэффективна. Появление ипилимумаба (Ipilimumab) как первого, воздействующего на иммунный блок антитела, и новые знания молекулярной биологии меланомы позволили представлять это заболевание не как единую опухоль, а как группу опухолей, имеющих специфические молекулярные характеристики. С быстрым развитием специфических ингибиторов киназы, терапевтический пейзаж резко изменился. Поскольку все новые препараты участвуют в клинических испытаниях и постепенно становятся широко доступными, они должны быть в короткие сроки интегрированы, как новейшие разработки, в различные терапевтические решения. В данной статье собраны доказательства, которые могут помочь в принятии клинических решений, и показан алгоритм системного лечения в 2013 году.

Ключевые слова: меланома, прогрессирующее заболевание, ингибитор BRAF, ингибитор MEK, анти-CTLA4
Глоссарий: CTLA-4, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, регулирует иммунные функции; BRAF – серин-треониновая киназа, онкоген, обычно мутирующий при меланоме; КИТ, тирозинкиназа, онкоген; NRAS, вирусный онкоген

Варианты лечения и их результаты до эпохи новых лекарств

Прогноз у пациентов с IV стадией меланомы остается неизменным на протяжении десятилетий. Ретроспективный анализ, опубликованный в 1983 году, продемонстрировал показатель однодневной выживаемости 40% для стадии IV A и 11% для стадии IVC [1]. В 2000 году Eastern Cooperative Oncology Group сообщила о медиане общей выживаемости 8-10 месяцев у пациентов с метастазами в мягких тканях или в легких и 6 месяцев при висцеральной диссеминации [2]. Систематический обзор 41 рандомизированного клинического исследования показал, что комбинации препаратов с более высокой частотой ответов, за

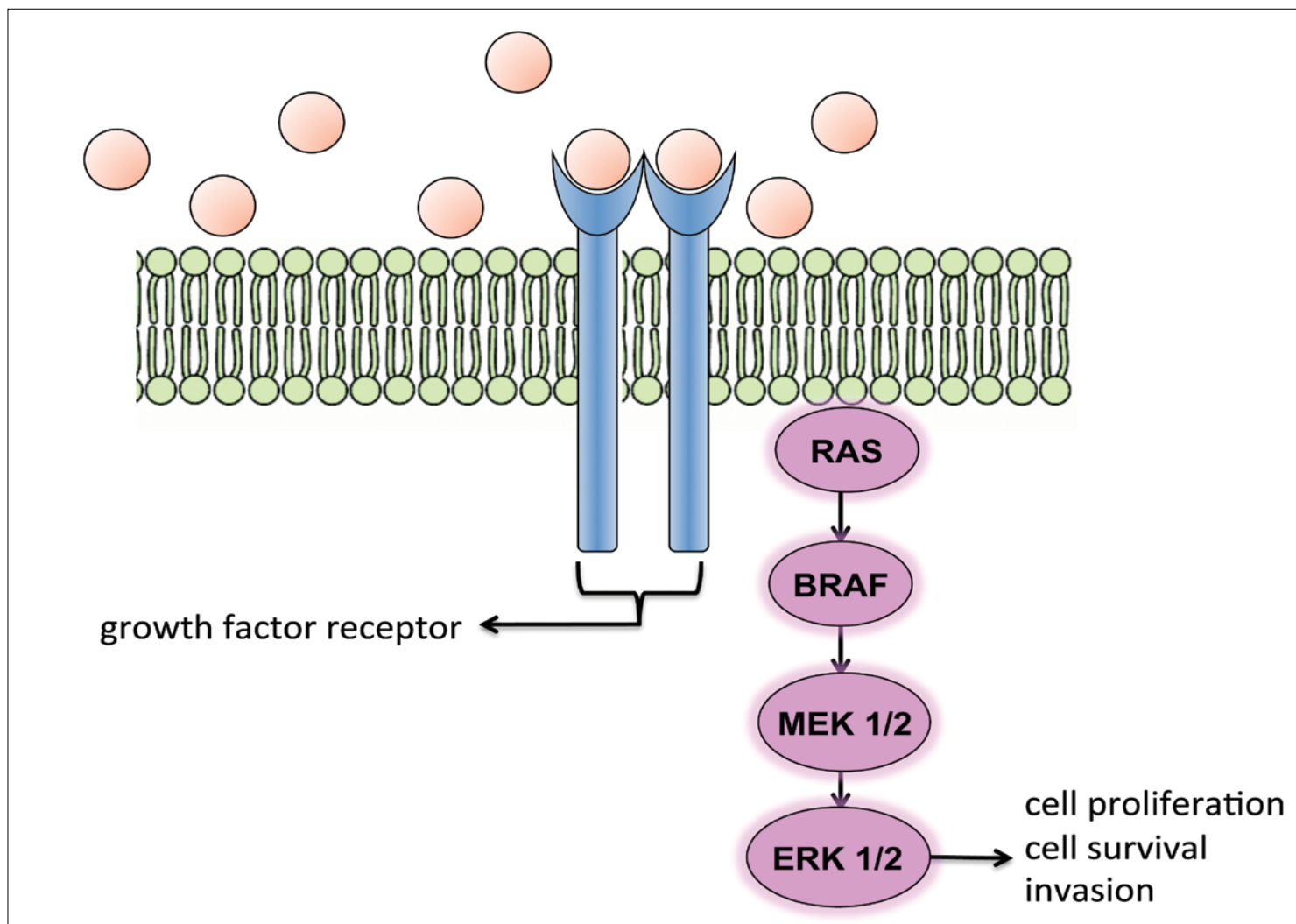


Fig. 1: The BRAF-MEK Pathway. Inappropriate activation of growth factor receptors (e.g., KIT) or mutations of the BRAF gene can lead to constant activation of MEK 1 or 2, with resultant effects on cells: increased proliferation, survival, and propensity for invasion.

Рис. 1: BRAF-MEK сигнальный путь. Неадекватная активация рецепторов факторов роста (например, KIT) или мутация гена BRAF может привести к постоянной активации MEK 1 или 2, что вызывает у клеток усиленную пролиферацию, увеличение выживаемости, способность к инвазии.

vival [3]. These trials had used single-agent chemotherapy, combination chemotherapy, interleukin-2 with or without interferon or combinations of chemotherapy and immunotherapy. In view of the limited success of complex schemes, single-agent therapy with dacarbazine, which achieves responses in 7 to 15% of patients, was accepted as a reasonable standard of care in many institutions.

New Treatment Options since 2010

Immune Checkpoint Control using Anti-CTLA4 Antibodies

Ipilimumab is a fully humanised monoclonal antibody directed to CTLA-4 demonstrating that immune check point control is an effective cancer treatment option. Although overall response rates are low some long-term survival in some patients has been observed [4]. Furthermore 2 independ-

счит увеличения токсичности, не увеличивает общую выживаемость [3]. В испытаниях использовали монхимиотерапию, комбинированную химиотерапию, интерлейкин-2 с или без интерферона, или комбинации химиотерапии и иммунотерапии. В связи с ограниченным успехом сложных схем, монотерапия дакарбазином, на которую ответили от 7 до 15% пациентов, был принята в качестве стандарта лечения во многих учреждениях.

Новые варианты лечения с 2010 года

Контроль иммунного блока с использованием анти CTLA4 антител

Ипилимумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом, воздействующим на CTLA-4, демонстрирующим что контроль иммунного блока является эффективным методом лечения рака. Несмотря на то, что общая частота ответов низкая, наблюдается долгосрочное



Primary melanoma

Первичная меланома

ent prospective-randomized phase III studies confirmed that ipilimumab can confer a survival benefit in metastatic melanoma patients whether treatment-naïve or pretreated. This survival benefit is particularly interested if one analyses survival at year 3, 4 and 5 post treatment. [4,5]. Although ipilimumab showed little benefit in overall response rate or progression-free survival a survival plateau appeared after two years of follow-up, with 20% of patients remaining alive in the long term. Based on these results, ipilimumab (Yervoy®) has been approved in the US, Australia and Europe.

Since the mode of action of Ipilimumab is different than all other oncological drugs, standard criteria for the evaluation of therapy response might be not sufficient for evaluation of treatment benefit of patients treated with ipilimumab. Main issue of confusion is an initial lymphocyte infiltration in the tumour which may increase tumour size or lead to the radiological appearance of "new or enlarged" lesions in computed tomography images

(pseudo-progression). Furthermore, ipilimumab is associated with a new toxicity profile of immune-related side effects, mostly cutaneous and gastrointestinal, which requiring specific education and training of treating clinicians. Other antibodies having influence on the immune checkpoint control and that enhance the activity of the immune system are under current clinical development including those targeting PD1 and PD1 ligand.

Specific Therapy in BRAF Mutated Melanoma

The activation of the MAP-RAS-RAF signalling pathway is believed the critical pathway in melanoma development (Fig. 1). Approximately 40% of melanomas present mutations in BRAF, usually V600E and less commonly V600K mutations or others. This has allowed the development of specific kinase inhibitors.

BRAF Inhibitors

Vemurafenib and Dabrafenib are selective BRAF inhibitors that target the V600 mutant forms of the BRAF. The drug is active only in tumours har-

выживание некоторых пациентов. [4]. Кроме того, 2 независимых проспективных рандомизированных исследования III фазы подтвердили, что ипилимумаб может увеличивать выживаемость пациентов с метастатической меланомой, как не леченых, так и предварительно леченных. Это особенно интересно, так как проанализирована выживаемость на 3, 4 и 5 году после лечения. [4,5]. Хотя ипилимумаб показал небольшое увеличение частоты ответов или выживаемости без прогрессирования, плато выживаемости появилось после двух лет наблюдения, с 20% пациентов, выживающими в долгосрочной перспективе. Основываясь на этих результатах, ипилимумаб (Yervoy®) был зарегистрирован в США, Австралии и Европе.

Поскольку механизм действия ипилимумаба отличает его от всех других онкологических препаратов, стандартных критериев успешности ответа на терапию может быть недостаточно для оценки преимуществ лечения у пациентов, получавших ипилимумаб. Основной проблемой является начальная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, которая может увеличить размер

опухоли или привести к радиологической картине «новых или увеличенных» образований при компьютерной томографии (псевдо-прогрессии). Кроме того, ипилимумаб, связан с новым профилем токсических иммунно-опосредованных побочных реакций, в основном кожных и желудочно-кишечных, что требует специального образования и подготовки клиницистов.

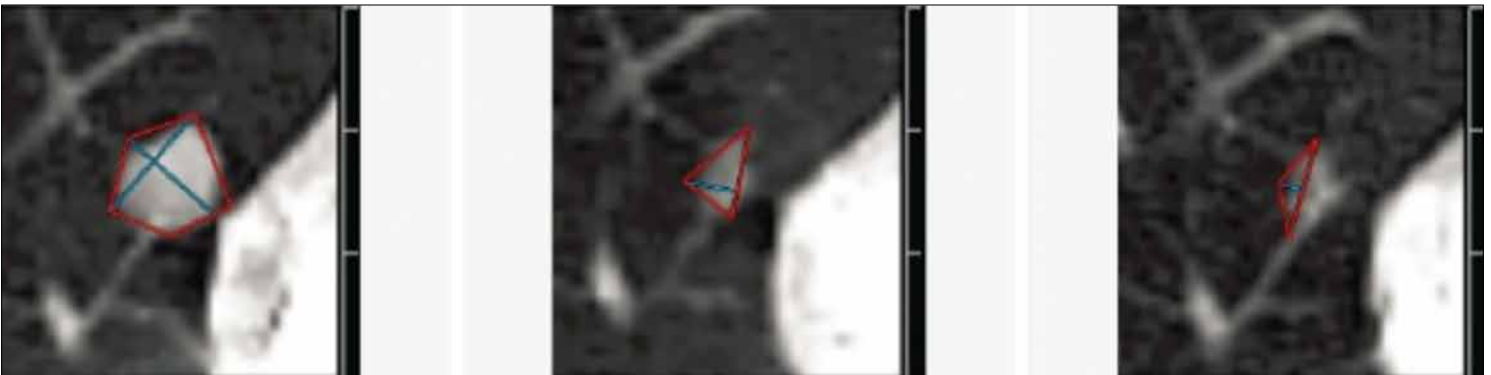
Другие антитела, которые воздействуют на иммунный блок, что может повысить активность иммунной системы, находятся в стадии клинической разработки, в том числе, нацеленные на PD1 и PD1 лиганды.

Специфическая терапия меланомы с BRAF мутацией

Активация сигнального пути MAP-RAS-RAF считается основным механизмом развития меланомы (рис. 1). Около 40% меланом имеет мутацию онкогена BRAF, обычно V600E, реже V600K или другие. Это позволило разработать специфические ингибиторы киназы.

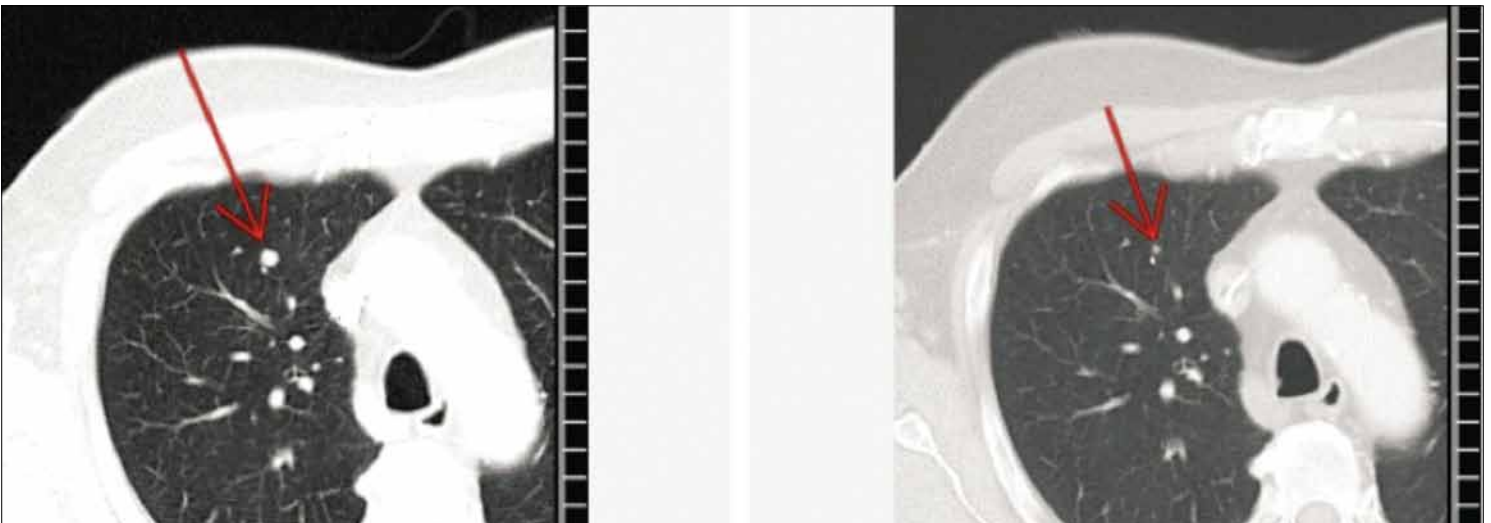
Ингибиторы BRAF

Вемурафениб (Vemurafenib) и дабрафениб (Dabrafenib) являют-



Regression of lung metastases upon treatment with ipilimumab

Регресс метастазов в легких на фоне лечения ипилимуабом

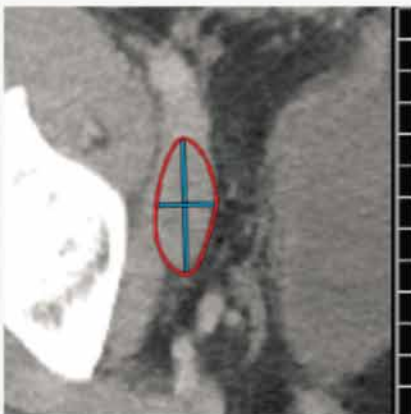


Regression of lung metastases within 12 weeks upon ipilimumab treatment

Регресс метастазов в легких через 12 недель лечения ипилимуабом

Baseline
2012-07-03

Follow-up 1
2012-09-24



821.1 mm² (--)
43.0 mm (--)
19.1 mm (--)



381.5 mm² (-53.5%)
31.5 mm (-26.6%)
12.1 mm (-36.7%)

Regression of lymph node mets upon ipilimumab treatment

Регресс метастазов в лимфатических узлах при лечении ипилимуабом

boursing this kind of mutation, which needs to be detected by molecular pathological techniques prior to treatment initiation. Objective responses for both drugs are above 50% of patients with a median progression-free survival of around 6 months [6,7]. The most common adverse events requiring dose reduction were arthralgia, rash, photosensitivity, fatigue and elevated transaminases. Based on these results vemurafenib (Zelboraf®) has already been approved for the treatment of BRAF mutated metastatic melanoma in most parts of the world. Approval for dabrafenib is expected to follow in 2013. Interestingly, dabrafenib also shows significant activity in brain metastases with an overall response rate of 39% as first-line treatment and 31% in those who had prior brain radiotherapy [8].

MEK Inhibitors

MEK is a downstream target of the BRAF pathway, which is depicted in Figure 1. A specific MEK inhibitor, trametinib, was recently tested in a phase III study, in comparison to chemotherapy (either dacarbazine or paclitaxel), in melanoma patients bearing a BRAF mutation. The results showed that trametinib is a first-in-class MEK inhibitor that conferred significant improvement in



Regional spread of melanoma

Региональное распространение меланомы

progression-free survival and overall survival, compared to either chemotherapeutic modality [9].

Combinations of Specific Inhibitors

Considerable effort is being dedicated to study the resistance to BRAF inhibitors and a number of mechanisms have been proposed. For instance, preclinical models indicate the importance of MEK dependency in BRAF-mutant

ся селективными ингибиторами BRAF, предназначенными для мутации BRAF V600. Препарат активен только в опухолях, несущих этот вид мутации, которую можно обнаружить с помощью молекулярных методов до начала лечения. Объективный ответ на оба препарата отмечается у более 50% пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования около 6 месяцев [6,7]. Наиболее частыми побочными эффектами, требующими сниже-

ния дозы, были боли в суставах, сыпь, фотосенсибилизация, повышенная утомляемость и повышение трансаминаз. На основании этих результатов вемурафениб (Zelboraf®) уже одобрен для лечения метастатической меланомы с BRAF мутацией в большинстве стран мира.

Регистрация дабрафениба ожидается. Интересно, что дабрафениб также показывает значительную активность при мозговых метастазах с общей частотой ответов 39% в качестве терапии первой линии и 31% у тех, кто предварительно получил лучевую терапию [8].

Ингибиторы MEK

MEK является нижней мишенью сигнального пути BRAF, который изображен на Рисунке 1. Специфический ингибитор MEK траметиниб (trametinib), недавно прошел клинические испытания III фазы, в ходе которых было проведено его сравнение с химиотерапией (дакарбазином или паклитакселем) при лечении пациентов с мутацией BRAF.

Результаты показали, что траметиниб является первым в своем классе MEK ингибитором, который показал значительное улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, по сравнению с любым химиотерапевтическим лечением [9].

melanoma and suggest that a combination of BRAF and MEK inhibitors could prevent the emergence of resistance. A phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib has shown encouraging activity with lower than expected toxicity [10]. Currently various registration studies are underway to proof the benefit of a combination of BRAF and MEK inhibitors over the monotherapy alone.

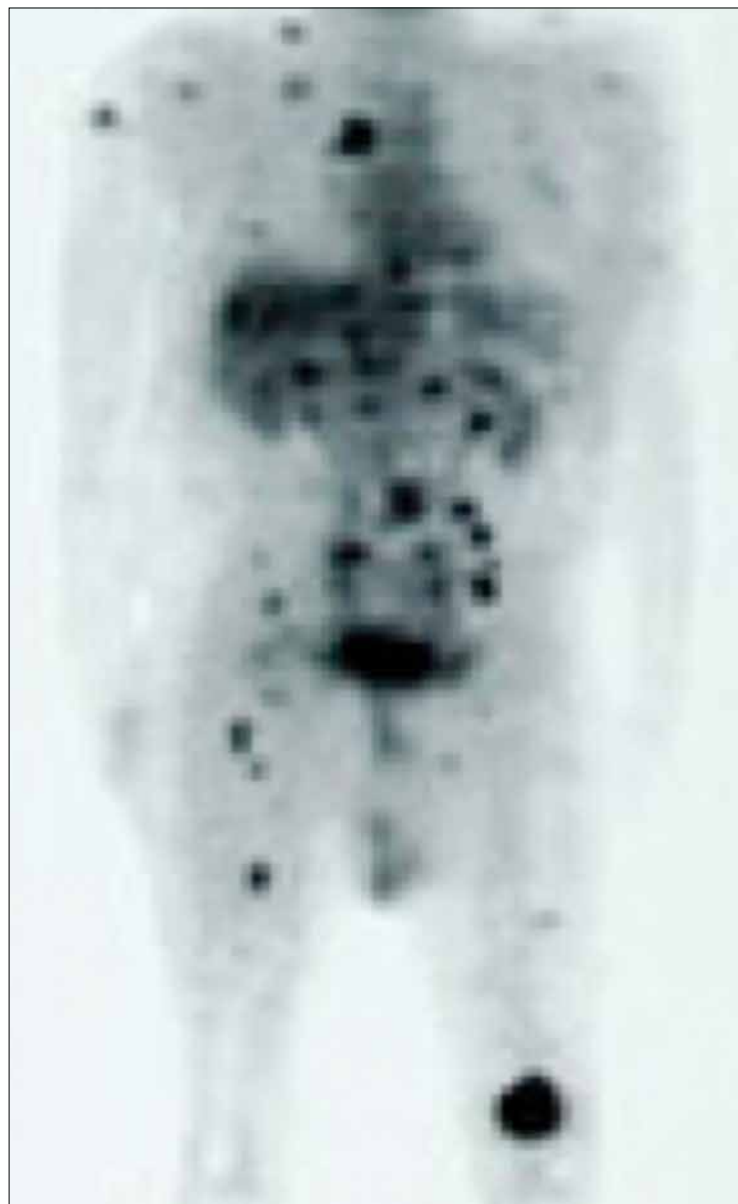
Major limitation of those targeted treatment approaches are the development of drug resistance. At this time, the best strategy to prevent or overcome resistance to BRAF inhibitors remains unknown and will be the aim of future clinical trials.

KIT Inhibitors

Approximately 15% of mucosal (with an especially high mutation rate in vulvovaginal melanomas; [11]) and 23% of acral melanomas have a mutation or amplification in KIT [12], which could allow therapy with specific inhibitors. Clinical trials utilizing imatinib or nilotinib show evidence of activity although treatment benefit is more heterogeneous [13].

Classical Chemotherapy and Other Compounds

Twenty per cent of melanomas



Visceral metastases visualized by PET

Висцеральные метастазы визуализированные ПЭТ

harbour mutations in N-RAS, whereas uveal melanomas typically have mutations in GNAQ or GNA11, and other melanomas yet show a variety of other mutations (PI3K pathway, MITF, CDKs, etc.). Although MEK inhibitors could play a role in some of these uncommon subgroups of melanoma, specific inhibitors have not been developed, mainly because those mutations are less amenable to targeted therapy than BRAF or KIT. Further basic

Комбинации специфических ингибиторов

В настоящее время значительные усилия направлены на изучение резистентности к ингибиторам BRAF, предложены ряд механизмов. Например, доклинические исследования указывают на важность MEK зависимости при меланоме с BRAF мутацией и предполагают, что сочетание BRAF и MEK ингибиторов может предотвратить появление резистентности. Исследования II фазы ингибитора BRAF дабрафениба

и ингибитора MEK траметиниба показали их обнадеживающую активность с более низкой, чем ожидалось, токсичностью [10]. В настоящее время проводятся различные клинические исследования для получения доказательств в пользу комбинации BRAF и MEK ингибиторов по сравнению с монотерапией.

Главным ограничением этих таргетных подходов к лечению является развитие лекарственной резистентности. В настоящее время, лучшая стратегия для предотвращения или преодоления резистентности к ингибиторам BRAF не найдена и станет целью будущих клинических исследований.

Ингибиторы КИТ

Примерно 15% меланом слизистых оболочек (особенно вульвовагинальных с высокой частотой мутаций); [11] и 23% акральных меланом имеют мутацию или амплификацию KIT [12], на основании чего можно проводить терапию специфическим ингибитором. Клинические исследования иматиниба или nilotinib выявили доказательства их активности, хотя преимущества лечение были более гетерогенными [13].

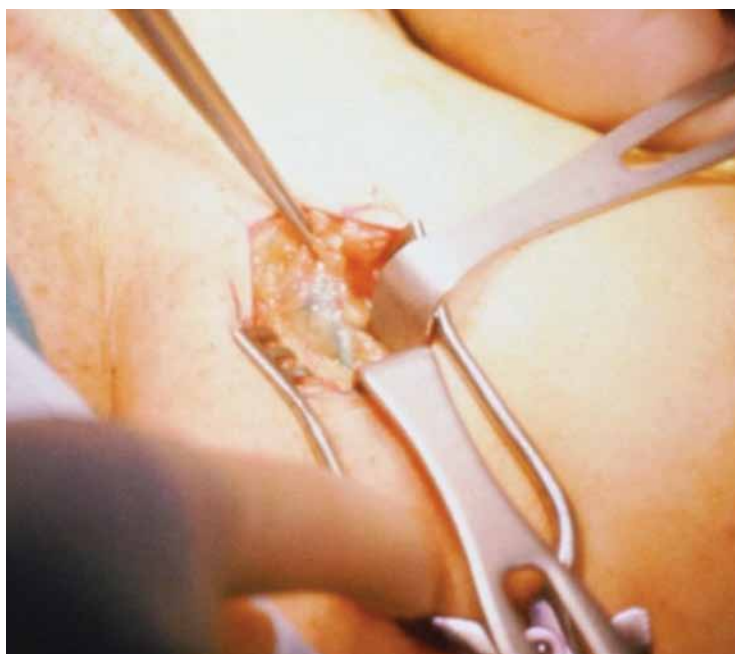
Классическая химиотерапия и другие препараты

Двадцать процентов меланом несут мутацию N- RAS, в то

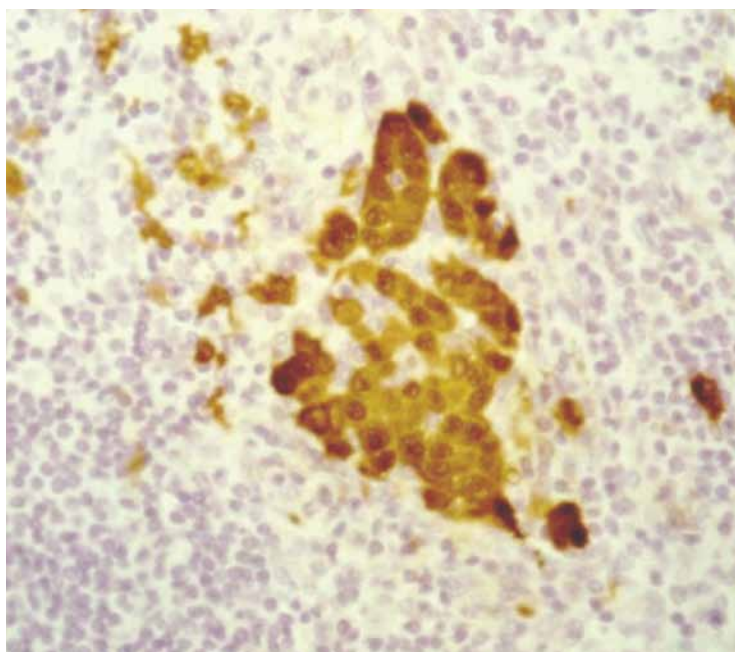
research and multi-institutional cooperation will be critical in the future management of these subgroups. On the other hand, chemotherapy has traditionally been associated with poor overall results, but some patients clearly benefit from this approach. For this reason, chemotherapy will still have a place as rescue strategy in second or third line and in patients with non-mutated melanoma.

Treatment Strategy in 2013

As therapy for advanced melanoma becomes more complex, it is important to delineate treatment algorithms. Registration labels and drug availability will drive the sequence. At this time in early 2013, ipilimumab and vemurafenib have been approved by regulatory agencies, although cost constraints may limit access in some countries. Other new drugs and combination options mentioned above remain experimental. Considering the high response rate associated with vemurafenib, tumour genotyping is the first logical step. BRAF mutation should be searched for in all patients with advanced melanoma. Acral and mucosal melanomas should also be tested for mutations in BRAF and KIT. High-sensitive and quality controlled test assays are mandatory. Since RAS-mutated melanoma cases should be



Detection of sentinel node by minimal invasive surgical procedures
Обнаружение дозорного узла при минимально инвазивной хирургической процедуре



Immunohistological detection of melanoma deposits in lymph node
Иммуногистологическое обнаружение меланомы в лимфатических узлах

время как увеальные меланомы обычно имеют мутацию GNAQ или GNA11, другие меланомы показывают разнообразие других мутаций (PI3K путь, MITF, CDKS и т.д.). Хотя ингибитор MEK может играть определенную роль в некоторых из этих необычных подгрупп меланомы, специфические ингибиторы еще не разработаны, в основном потому, что эти мутации меньше поддаются таргетной терапии, чем BRAF или KIT. Дальнейшие фундаментальные исследования и мультиинституциональное сотрудничество будет иметь решающее значение в будущем лечении этих подгрупп. С другой стороны, несмотря на то, что химиотерапия традиционно ассоциируется с плохими общими результатами, у некоторых пациентов отмечается улучшение при этом подходе. Поэтому химиотерапия по-прежнему занимает место спасательной стратегии второй или третьей линии, и применяется у пациентов с меланомой без мутаций.

Лечебные стратегии в 2013 году

Поскольку терапия прогрессирующей меланомы становится все более сложной, важно определить алгоритм лечения. Регистрация новых лекарственных средств и наличие препаратов может оказывать влияние на последовательность их назначения. Так, в начале 2013 года, ипилимумаб и вемурафениб были

referred to clinical trial centers offering treatment with MEK inhibitors, RAS mutation status should be ascertained in wild-type BRAF melanoma.

Vemurafenib is the preferred option in patients with BRAF-mutated melanoma. However, ipilimumab could be considered in low-risk patients, i.e., those with low tumour burden and excellent performance status. Some of these patients could become long-term survivors, whereas the remaining would receive vemurafenib upon progression with ipilimumab. As ipilimumab requires time to produce an effective response, patients with short life expectancy could be better served with other options.

Imatinib or another KIT inhibitor is indicated if a KIT mutation is detected, although evidence in this regard is less consistent than in the case of vemurafenib and dabrafenib for BRAF-mutant melanoma. Ongoing studies will determine which KIT mutations are most amenable to treatment with this kind of inhibitors.

Patients progressing on vemurafenib, dabrafenib or a KIT inhibitor could receive ipilimumab or chemotherapy, depending on performance status and drug availability. Ipilimum-

ab should also be considered as first line therapy whenever a targetable mutation is not detected in the tumour.

The importance of clinical trials cannot be overemphasized. The possibility to refer patients for clinical investigation should be considered at any stage of the patient's evolution. The treatment algorithm will be subjected to changes as new alternatives demonstrate efficacy for specific subgroups. For instance, the combination of BRAF and MEK inhibitors might be soon considered first-line for BRAF-mutated melanomas. In the future, specific drugs could be developed to treat melanoma with other mutations, in which the detection of these mutations should become standard of practice. Registration studies for melanoma bearing NRAS mutations are currently ongoing. Likewise, if markers predicting response to ipilimumab or anti-PD1 antibodies are finally found, they should be incorporated to the pathological workup.

Conclusions

In 2013, therapy for advanced melanoma is determined by the mutational status of the tumour. Selective BRAF-inhibitors such as vemurafenib and dabrafenib are the most

зарегистрированы регулируемыми органами, хотя ограничения расходов на медицину может ограничивать их доступность в некоторых странах.

Другие новейшие препараты и возможности их комбинирования, упомянутые выше, остаются экспериментальными. Учитывая высокую частоту ответов, связанную с вемурафенибом, генотипирование опухоли является первым логическим шагом при лечении меланоме. Мутацию BRAF следует искать у всех пациентов с прогрессирующей меланомой.

Акральные и слизистые меланомы также должны быть проверены на наличие мутаций BRAF и KIT. Высокочувствительные и качественные анализы являются обязательными. Поскольку все случаи RAS-мутированной меланомы следует направлять в центры с клиническими испытаниями, предлагающими лечение ингибитором MEK, мутационный статус RAS должен быть определен при диком типе BRAF меланомы. Вемурафениб является предпочтительным вариантом для пациентов с BRAF-мутированной меланомой. Тем не менее, ипилимумаб может рассматриваться для пациентов с низким риском, то есть с низкой опухолевой нагрузкой и отличным общим статусом. Некоторые из этих пациентов могут выжить

в долгосрочной перспективе, в то время как остальные будут получать вемурафениб с ипилимумабом при прогрессировании процесса. Поскольку ипилимумабу требуется время, чтобы дать эффективный ответ, пациентам с короткой продолжительностью жизни следует предложить другой вариант.

Иматиниб или другой ингибитор КИТ назначается, если обнаружена мутация КИТ, хотя доказательств для этого варианта меньше, чем в случае вемурафениба и дабрафениба для меланомы с мутацией BRAF. Текущие исследования определяют какие КИТ мутации наиболее поддаются лечению такого рода ингибиторами.

Пациентам с прогрессированием меланомы на вемурафенибе, дабрафенибе или ингибиторе КИТ, назначался ипилимумаб или химиотерапия, в зависимости от состояния и доступности лекарств. Ипилимумаб также следует рассматривать как терапию первой линии, когда мутация в опухоли не обнаружена.

Важность клинических испытаний не может быть переоценена. Возможность направлять пациентов для участия в клинических испытаниях должна быть рассмотрена на любой стадии заболевания. Алгоритм лечения может подвергаться изменениям, когда новые

active agent in BRAF-mutant melanoma, whereas a KIT inhibitor could be considered in tumours with a mutation in KIT. Ipilimumab should be considered as first line for patients with no target mutations or as second line in any patients. Chemotherapy may have a role as salvage therapy in second or third line.

References

1. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983; 1: 126-134.
2. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 3782-3793.
3. Eigentler TK, Carli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The Lancet Oncology* 2003; 4: 748-759.
4. Robert C, Ghiringhelli F. What Is the Role of Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma? *The Oncologist* 2009; 14: 848-861.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.
7. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; Published online June 25, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X).
8. Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X).
9. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *New Engl J Med* 2012; 367:107-14.
10. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *New Engl J Med* 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
11. Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012.
12. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6821-6828.
13. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305: 2327-2334.

Prof. Dr. Dirk Schadendorf (MD)

альтернативные препараты продемонстрировали эффективность для конкретных подгрупп. Например, сочетание BRAF и MEK ингибиторов могут вскоре стать терапией первой линии меланомы с мутацией BRAF.

В дальнейшем конкретные препараты могут быть разработаны для лечения меланомы с другими мутациями, и обнаружение этих мутаций должно стать стандартной практикой. В настоящее время продолжается исследования меланомы с NRAS мутацией.

Аналогичным образом, если маркеры, прогнозирующие ответ на ипилимумаб или анти-PD1 антитело, будут наконец, найдены, они должны быть включены в обследование пациента с меланомой.

Выводы

В 2013 году терапия для прогрессирующей меланомы определялась мутационным статусом опухоли. Избирательные BRAF-ингибиторы, такие как вемурафениб и дабрафениб были активны

ми при лечении меланомы с BRAF-мутацией, тогда как ингибитор КИТ – при опухолях с мутацией КИТ. Ипилимумаб следует рассматривать как препарат первой линии терапии у пациентов с неопределяемой мутацией или в качестве второй линии у любых пациентов. Химиотерапия может играть определенную роль в качестве терапии спасения второй или третьей линии.

Department of Dermatology,
Skin Cancer Center
University Hospital Essen
Essen
Dirk.Schadendorf@uk-essen.de

BOOST YOUR BRAND



LINEA NOVA

ADVANCED COMMUNICATION

Linea Nova
advanced communication
info@linea-nova.com
www.linea-nova.com

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



Novel Methylene Blue Injection Directly into the Inferior Thyroid Artery (ITA) to Identify Parathyroid Gland During Thyroid and Parathyroid Surgery

Early Clinical Experiences in Daily Surgical Practice by Means of a Prospective Unicenter Observational Study

Abstract

Objectives (background):

Based on the increasing number of clinical observations, which suggest a possible unfavorable neurologic outcome after traditional intravenous [i.v.] methylene blue (MB) infusion in several cases in the setting of (para-)thyroid surgery, the aim of this study was to investigate feasibility, success rate and accuracy as well as short- to mid-term outcome of a simple but novel technique (intraarterial [i.a.] administration of methylene blue).

Methods: Prospective unicenter observational study to assess surgical treatment quality in daily clinical practice at Alkadhyia Teaching Hospital, Baghdad (Iraq) between 2007 and 2008.

Results: Thirty five patients with surgically indicated thyroidal and parathyroidal diseases (females, n=28 [80 %]) with age ranging from 28 - 65 years, who had undergone thyroid / parathyroid surgery at the Alkadhyia Teaching Hospital in Baghdad, were enrolled. One mL of methylene blue (fi-

nal concentration, 0.1 %) was administered into the inferior thyroid artery (ITA) intraoperatively. Thus, in thyroid cases, 44 out of 50 parathyroid glands were distinctly stained by the dye (88%). In parathyroid disease, 16 out of 18 (88.8%) were taking the dye, which can be considered an excellent and satisfactory result in the same range as reported in the literature, with an obviously low complication potential.

Conclusion: The presented technique can be recommended as a novel sufficient method, which can be considered a feasible and safe alternative in identifying efficaciously parathyroid glands for the endocrine surgeon as found in this pilot study on the novel i.a. methylene blue application mode into ITA. However, it needs further and continuing systematic evaluation in a greater number of patients to assess more appropriately short- and long-term outcome aspects.

Key words: Novel i.a. methylene blue injection into ITA to identify parathyroid gland

Новый метод введения метиленового синего в нижнюю щитовидную артерию (НЩА) для обнаружения паращитовидных желез во время операции на щитовидной и паращитовидных железах

первый опыт применения в повседневной хирургической практике в рамках проспективного одноцентрового наблюдательного исследования

Резюме

Цель (проблематика): С учетом большого числа клинических наблюдений, которые свидетельствуют о возможном неблагоприятном неврологическом исходе после традиционного внутривенного [в.в.] введения метиленового синего (МС) во время операции на щитовидной железе, целью данного исследования было изучение целесообразности, успешности выполнения и точности, а также кратко-и среднесрочных результатов простой, но новой методики (внутриартериального [в.а.] введения метиленового синего).

Методы: Проспективное одноцентровое наблюдательное исследование для оценки хирургического качества лечения в повседневной клинической практике в клинике Alkadhyia Teaching Hospital, Багдад (Ирак) в 2007 и 2008 годах.

Результаты: Тридцать пять пациентов с заболеваниями щитовидной и паращитовидной желез (женщины, n = 28 [80%]) в возрасте от 28 до 65 лет, которым были выполнены операции в клинической больни-

це Alkadhyia Teaching Hospital Alkadhyia в Багдаде, приняли участие в исследовании. 1 мл метиленового синего (конечная концентрация 0,1%) вводили в нижнюю щитовидную артерию (НЩА) во время операции. Таким образом, в случаях заболеваний щитовидной железы, 44 из 50 паращитовидных желез отчетливо окрасились красителем (88%). При заболевании паращитовидных желез, 16 из 18 (88,8%) поглощали краситель, что можно считать отличными результатами в том же диапазоне, что описано в литературе, но с более низким потенциалом осложнений.

Выводы: Представленная методика может быть рекомендована в качестве нового надежного метода, который можно считать доступной и безопасной альтернативой для обнаружения паращитовидных желез эндокринным хирургом, что показывает данное пилотное исследование в.а. введения метиленового синего в НЩА. Однако, метод нуждается в дальнейшем систематическом исследовании с большим количеством пациентов, чтобы более тщательно оценить кратко-и долгосрочные результаты.

Fig. 1: Scheme on the locations and main blood supply of parathyroids.

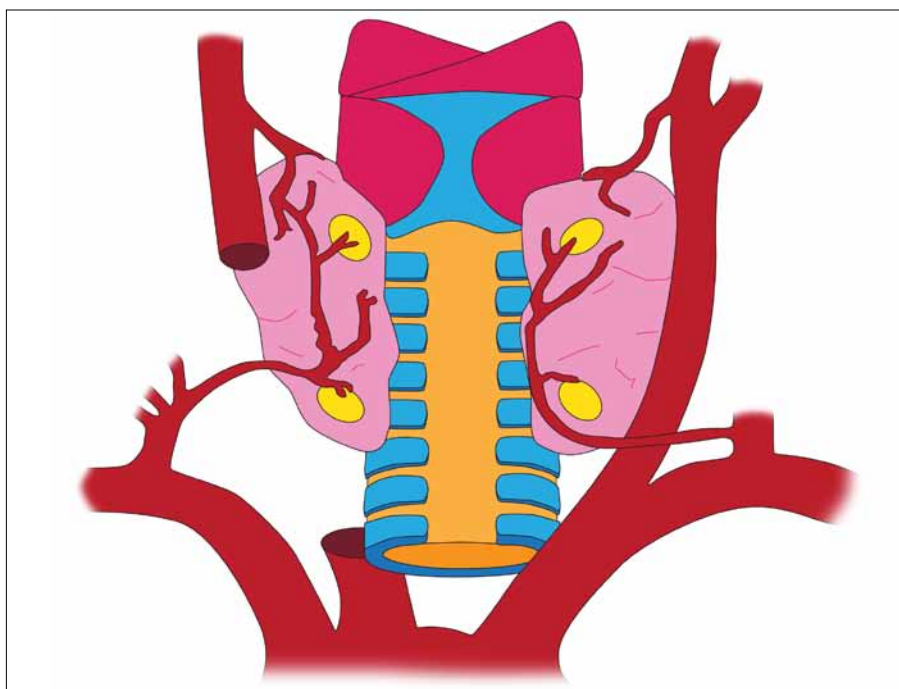


Рис. 1: Схема расположения и кровоснабжения паращитовидных желез.

Introduction

There is a great anatomic variety with regard to the local site as well as their numbers and incidence of parathyroids as has been reported by numerous authors. For instance, the number may vary from 1-12 but the regular number is 4 (87 %) in the majority of cases: 2 at the superior and 2 at the inferior position, i.e., 2 pairs per person (in relation to the thyroideal gland). However, there may be 3 glands (6 %), 5 glands (0.2 %) and even 6 glands (0.6 %) [1]. The parathyroid glands are usually visible only in 50 % of cases. The middle third of the posterior border of thyroideal gland lodge the majority of these glands (60-65 %) [2]. The average weight of a parathyroid gland is approximately 35 mg. The combined weight of the two superior and two inferior glands is therefore approximately 140 mg. Anatomically, the superior parathyroids can be mostly found at a

site, which has developed from the 4th branchial arch, which is the same origin for the thyroid. Usually, the superior parathyroids are found within one cm from the cricoarytenoid joint at the posterior surface of the upper pole of the thyroid gland. In contrast, there is a great variety in the locations of the inferior parathyroids as they develop from the 3rd branchial arch, the same as for the thymus, and can be dragged down for a variable distance to the superior mediastinum.

Since the location of the parathyroid glands is quite variable, the surgical approach must be based on a competent knowledge of the embryological development of the parathyroids and their derived most common locations. As already stated, the superior parathyroid glands are less variable in anatomic site, with approximately 75 % being located either crico- or juxtathy-

Ключевые слова: новое в.а. введение метиленового синего в НЩЖ с целью обнаружения паращитовидных желез

Введение

Существует большое разнообразие в отношении анатомического расположения, а также числа и заболеваемости паращитовидных желез, что подтверждается многими авторами. Например, их число может варьироваться от 1-12, но обычное количество составляет 4 (87%) в большинстве случаев: 2 сверху и 2 две внизу, то есть, 2 пары на человека (по отношению к щитовидной железе). Однако, может быть 3 железы (6%), 5 желез (0,2%) и даже 6 желез (0,6%) [1]. Паращитовидные железы, как правило, видны только в 50% случаев. В области средней трети по задней поверхности щитовидной железы располагается большинство желез (60-65%) [2]. В среднем вес паращитовидной железы составляет приблизительно 35 мг.

Общий вес двух верхних и двух нижних желез, следовательно, примерно 140 мг. Анатомически, верхние паращитовидные железы могут быть главным образом в месте, которое развилось из 4-ой жаберной дуги, из которой происходит и щитовидная железа. Обычно верхние паращитовидные железы находятся в 1 см от перстне-черпаловидного сустава на задней поверхности верхнего полюса щитовидной железы.

В тоже время, отмечается большое разнообразие месторасположения нижних паращитовидных желез, так как как они развиваются из 3-ей жаберной дуги, так же, как и тимус, и могут опуститься ниже, ближе к верхнему средостению. Поскольку расположение паращитовидных желез очень изменчиво, хирургический подход должен базироваться на глубоко знании эмбрионального развития паращитовидных желез и связанных с ним наиболее распространенных местах локализации.

Fig. 2: Scheme on the intraoperative i.a. injection of methylen blue to identify parathyroid gland(s) according to the blood supply.

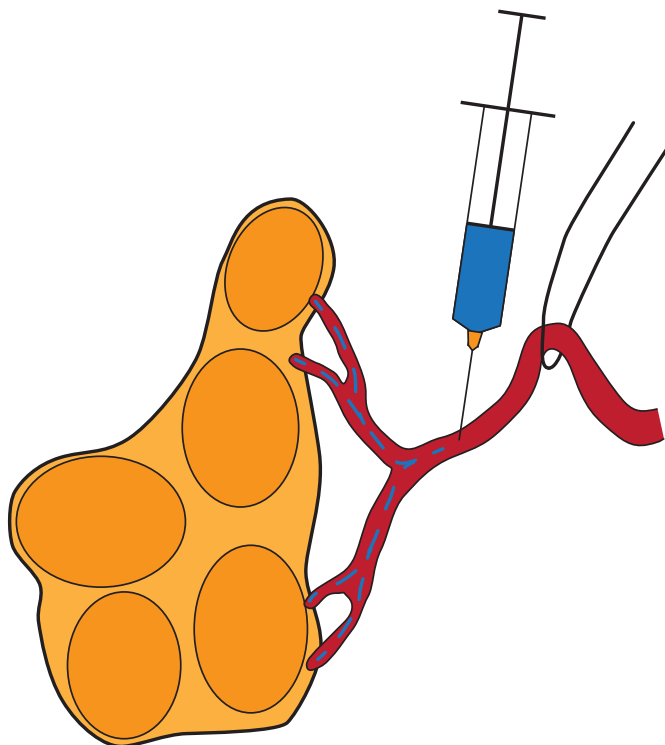


Рис. 2: Схема интраоперационного в.а. введения метиленового синего для обнаружения паращитовидных желез (ы) в соответствии с кровоснабжением.

roideally, and the remainder are located primarily behind the upper pole of the thyroid gland. One percent, however, can be found either retroesophageally or retropharyngeally. The inferior parathyroid glands are more variable; approximately 40 % are located in the tissue immediately adjacent to the lower pole of the thyroid (both anteriorly and posteriorly) and another 40 % are located in the tongue of thymic tissue between the inferior border of the thyroid gland and the clavicle.

Fifteen percent will be located juxtathyroideally, approximately 1 % are located in the mediastinum, and 2 % are ectopic, at any location along the migrational path from the base of tongue to the lower neck. For superior and inferior parathyroids, approximately 2 - 5 % of glands will be located within intrathyroidal tissue [3].

The glands have a rich blood supply originating from the natural anastomosis between superior and inferior thyroideal arteries. However, their direct main blood supply comes from the inferior thyroid artery (ITA), and there is a definite fascial compartment. Identifying and respecting this fascial compartment will save the blood supply to the parathyroids. In the majority of cases, the ITA

contributes minimally to the arterial perfusion of the thyroid gland since most of the blood supply goes to the parathyroids. Avoiding surgical insult due to too aggressive handling or preparation or devascularising the parathyroid gland is of utmost importance in thyroid surgery, which recommends basically a superior-to-inferior-dissection technique. Based on the increasing number of clinical observations, which suggest a possible unfavorable neurologic outcome after traditional systemic i.v. methylene blue (MB) infusion in the setting of parathyroid surgery, the aim of this study was to investigate feasibility, success rate and accuracy as well as short-term outcome of a simple but novel technique compared with the conventional approach, namely the application of methylen blue, by injecting intraoperatively 1 mL of it (final concentration, 0.1 %) directly

Как уже отмечалось, верхние паращитовидные железы менее вариабельны по анатомическому расположению, с примерно 75%, находящимися около перстне черпаловидного хряща и остальными, которые находятся прямо за верхним полюсом щитовидной железы. Один процент, однако, можно найти либо позади пищевода или позади глотки.

Нижние паращитовидные железы более изменчивы, около 40% находятся в тканях, непосредственно прилегающих к нижнему полюсу щитовидной железы (спереди и сзади), другие 40% расположены на «языке» тимуса между нижней границей щитовидной железы и ключицей. Пятнадцать процентов расположено около сустава, приблизительно 1% желез находится в средостении, а 2% - эктопичны, то есть могут быть в любом месте вдоль миграционного пути от основания языка к нижней части

шеи. И верхняя и нижняя паращитовидные железы, примерно в 2 - 5% случаях будут расположены внутри ткани щитовидной железы [3].

Железы имеют богатое кровоснабжение из природного анастомоза между верхней и нижней щитовидными артериями. Однако основной поток крови поступает из нижней щитовидной артерии (НЩА) рядом с фасциальным влаглищем. Выявление и сохранение фасциального влаглища спасает кровоснабжение паращитовидных желез. В большинстве случаев, НЩА минимально обеспечивает артериальную перфузию щитовидной железы, поскольку большая часть кровотока идет к паращитовидным железам. Избегание хирургического повреждения, вследствие слишком агрессивной обработки, подготовки или деваскуляризации паращитовидных желез, имеет первостепенное значение в хирургии щитовидной железы, при которой рекомендуется, в основном техника, передне-задней диссекции.

С учетом возрастающего числа клинических наблюдений, которые свидетельствуют о возможном неблагоприятном неврологическом исходе после традиционного внутривенного введения МС при операции на паращитовидных железах, целью данного исследования было

Fig. 3: Clinical view on the neck in a 28-year old female patient with parathyroid adenoma.



Рис. 3: Клиническая картина шеи 28-летней пациентки с аденомой паращитовидной железы.

into the ITA in order to

- i) reliably identify the parathyroid glands during thyroid and parathyroid surgery [Fig. 1] but
- ii) limit or reduce significantly the complication potential of the conventional approach.

Patients and Methods

During a defined time period, all consecutive patients with an indication for thyroid and parathyroid surgery admitted to AlKadhymia Teaching Hospital in Baghdad (Iraq) because of various thyroid and parathyroid diseases (inclusion criteria) were enrolled in this prospective unicenter observational clinical study according to the study aim; patient- as well as intervention-related characteristics were documented in a computer-based registry.

The primary endpoint was the feasibility of the novel method indicated by identification rate (in particular, success rate and accuracy) of the parathyroids further characterized by the number of parathyroids per patients in using the novel direct injection of methylen blue into the ITA. The secondary endpoint was outcome characterized by short-term follow-up (postoperative return of the serum calcium level to normal) as well as perioperative morbidity and mortality.

The preoperative approach and the intraoperative measures were, in brief [Figs. 2-4]:

Patients were referred from the department of endocrinology after all the relevant diagnostic investigations had been accomplished and the patients had been prepared for surgery as indicated including informed consent form in each case. General anesthesia in reverse Trendelenburg's position with the neck slightly extended was used in all cases. The standard neck incision is made measuring about 8 - 12 cm in length at the lower part of the central neck [Fig. 2]. After opening the pretracheal fascia in the midline and mobilisation of the sternothyroid muscle, the thyroid gland is mobilised to allow searching for the four parathyroid glands, which reside moderately deep in the neck behind the thyroid. In all cases, ITA was subsequently identified preserving recurrent laryngeal

изучение возможностей, показателя успешности и точности, а также краткосрочный исход простой, но новой методики по сравнению с традиционным подходом, а именно применения метиленового синего путем введения 1 мл (конечная концентрация, 0,1%) во время операции непосредственно в НЩА для того, чтобы надежно идентифицировать паращитовидные железы во время хирургического вмешательства на щитовидной и паращитовидных железах [Рис. 1], и в тоже время устранить или значительно уменьшить потенциальные осложнения традиционного подхода.

Пациенты и методы

На протяжении определенного периода времени, все пациенты с показаниями для хирургии щитовидной и паращитовидных желез, госпитализированные в клинику Al Kadhymia Teaching Hospital в Багдаде (Ирак) по поводу различных заболеваний щитовидной и

паращитовидных желез (критерии включения), были включены в данное проспективное одноцентровое наблюдательное исследование, в соответствии с целью исследования; данные о пациентах, а также характеристики вмешательств, были зарегистрированы в компьютерном реестре. Основным показателем была пригодность нового метода, определяемого с помощью нескольких показателей (в частности, показателей успешности и точности) с учетом числа паращитовидных желез у каждого пациентов при использовании новой прямой инъекции метиленового синего в НЩА. Дополнительным показателем эффективности был результат после краткосрочного наблюдения (послеоперационное возвращение уровня кальция в сыворотке крови в норму), а также периоперационная заболеваемость и смертность.

Предоперационная подготовка и интраоперационные мероприятия были следующими [рис. 2-4]: пациенты были переведены из отделения эндокринологии после проведения всех соответствующих диагностических исследований, они были подготовлены к операции, в том числе получено информированное согласие в каждом случае. Во всех случаях была использована общая анестезия в обратной позиции Тренделенбурга со слегка вытянутой шеей. Разрез 8 - 12 см в длину

Fig. 4: Intraoperative situs of parathyroid surgery indicating:
a) Thyroid anatomy before i.a. injection of methylen blue



Рис. 4: Интраоперационный вид хирургического вмешательства на паращитовидных железах, который показывает:
а) Анатомию щитовидной железы до в.а. введения метиленового синего

nerve, which runs near the artery, freed from adhesions to the soft connective tissue and slightly fixed with loose loops of absorbable suture material. After this, 1 mL of methylen blue (vial of 50 mg were diluted in 5 mL [resulting concentration of the stock, 1 %]) was administered (after further dilution 10 times using 0.9 % of saline resulting in a final concentration of 0.1 %) using an 1-mL [“insulin”] syringe and a (27G)Fr.-curved injection needle or (22G)Fr.-cannula (depending on the diameter of the artery) into the ITA apart from the thyroid gland (to avoid injury to the recurrent laryngeal nerve) leading to an immediate flash of the glands by the dye. After identification of the ipsilateral glands, the procedure is repeated at the contralateral side in order to identify the glands there. In particular:

- In case of hyperplasia of the parathyroid glands, three and a half glands were removed, the remaining half was kept in situ.
- For parathyroid adenoma, only the pathologic adenoma was removed mostly associated with one of the glands. The other glands were investigated to exclude multiple adenomas; then, these glands were also left in situ.
- In case of parathyroid

carcinoma, we removed the gland with ipsilateral thyroid lobectomy.

All removed parathyroid glands, which have dark purple colour, are casually visible under the fascial layer; they were subjected to histopathologic investigation. In subjects with thyroid disease, FNAC confirmed the clinically diagnosed parathyroid gland. The patients in whom a nodule was not proved to be part of parathyroid gland were excluded from the study. Because of possible alterations of serum calcium levels in the postoperative observation period, serum calcium was measured every 6 to 8 hours during the first few days [4]. Potential symptomatic hypocalcemia was prevented by initiating calcium tablet supplementation for 1-2 weeks.

The study was undertaken according to the guidelines

выполнялся в нижней части шеи по центральной линии [Рис. 2]. После открытия претрахеальной фасции по средней линии и мобилизации стернотиреоидной мышцы, щитовидная железа была мобилизована, чтобы обнаружить четыре паращитовидных железы, которые располагаются на умеренной глубине в шее позади щитовидной железы. Во всех случаях НЩА была обнаружена, при сохранении возвратного гортанного нерва, который проходит вблизи артерии, освобождена от спаек с мягкой соединительной тканью и слегка фиксированна свободными петлями рассасывающегося шовного материала.

После этого 1 мл метиленового синего (флакон 50 мг разводили в 5 мл [конечная концентрация 1%]), вводили (после дополнительного разбавления в 10 раз с использованием 0,9% физиологического раствора с получением конечной концентрации 0,1%) с использованием 1-мл

[«инсулинового»] шприца и изогнутой иглы для инъекций (22G) Fr или Fr- канюли (в зависимости от диаметра артерии) в НЩА отдельно от щитовидной железы (чтобы избежать повреждений возвратного гортанного нерва), что давало немедленное окрашивание желез красителем. После визуализации ипсилатеральных желез, процедура повторялась на противоположной стороне с целью выявления желез там.

В случае гиперплазии паращитовидных желез, три с половиной железы были удалены, оставшаяся половина была оставлена на месте. При аденоме паращитовидной железы, только злокачественную аденому удаляли, в основном в одной из желез. Другие железы были исследованы, чтобы исключить множественные аденомы; затем, эти железы были также оставлены на месте.

В случае карциномы паращитовидной железы, мы удалили железу посредством ипсилатеральной лобэктомии щитовидной железы. Все удаленные паращитовидные железы, которые имели темно-фиолетовый цвет и были видны под фасциальным слоем; были направлены на гистологическое исследование. У пациентов с заболеваниями щитовидной железы, с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии был подтвержден клинический диагноз заболевания паращитовидных желез.

Fig. 4b: Parathyroid gland and recurrent laryngeal nerve



Рис. 4b: Паращитовидные железы и возвратный гортанный нерв

of the Declaration of Helsinki for Biomedical Research from 1964 and the standards of the Institutional Review Board as appropriate. Informed consent form for surgical intervention was obtained from each patient as appropriate.

Results

From 2007 - 2008, in total 35 (sex ratio: females, $n=28$ [80 %]; males, $n=7$ [20 %]) with age ranging from 28 - 65 years were diagnosed with various thyroid and parathyroid diseases and were subsequently admitted to the AlKadhymia Teaching Hospital in Baghdad (Iraq) for surgery. Out of these cases, 24 patients (68.5 %) showed multinodular goitre, 3 (8.5 %) diffuse hyperthyroidism, 3 (8.5 %) parathyroid hyperplasia, 1 (2.85 %) single parathyroid adenoma, 2 (5.7 %) thyroid adenoma, and thyroid tumour as well as parathyroid carcinoma was found in one patient each (2.85 %), respectively [Table 1].

Out of 68 detectable parathyroid glands in total, 18 glands were detected in parathyroid cases ($n=5$) with an average rate of 3.6 per case, whereas 50 glands were detected in thyroid cases ($n=30$) with an average rate of 1.7 per case [Table 2]. Sixty (88.2 %) glands were located at an orthotopic

position and further 8 (11.8 %) near the carotid sheath. In patients with pathology of the thyroidal gland ($n=30$), 44 out of 50 glands were clearly stained by the dye (success rate, 88 %) [Table 3]. Four glands (8 %) were not taking the dye due to technical failure as it happened severely in one case, thus, ITA could not be identified using this method. The spectrum of surgical interventions ranged from simple lobectomy to near total thyroidectomy with preservation of the(both) recurrent laryngeal nerve(s) and parathyroid glands. In cases with diseases of the parathyroid gland ($n=5$), 16 out of 18 (success rate, 88.8 %) were taking the dye. Two glands (11.2 %) did not resorb the dye, which were located near the carotid sheath lower down in the neck.

All patients recovered well from anesthesia without any

Пациенты, у которых узелок не являлся частью паращитовидных желез, были исключены из исследования. Из-за возможных колебаний уровня кальция в сыворотке крови в послеоперационном периоде, кальций сыворотки исследовали каждые 6 - 8 часов в течение первых нескольких дней [4]. Потенциальная симптоматическая гипокальциемия была предотвращена путем назначения таблетированного кальция в течение 1-2 недель.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации для биомедицинских исследований от 1964 года и стандартами этического комитета. Форма информированного согласия для хирургического вмешательства была получена от каждого пациента.

Результаты

С 2007 по 2008 год, в общей сложности, 35 пациентов (соотношение полов: женщин $n=28$ [80%],

мужчин $n=7$ [20%]), в возрасте от 28 до 65 лет, с различными заболеваниями щитовидной и паращитовидных желез были госпитализированы в клинику больницы AlKadhymia Teaching Hospital в Багдаде (Ирак) для проведения операции.

Из них: у 24 пациентов (68,5%) был обнаружен многоузловой зоб, у 3 (8,5%) - диффузный гипертиреоз, у 3 (8,5%) - гиперплазия паращитовидных желез, у 1 (2,85%) - единичная аденома паращитовидной железы, у 2 (5,7%) - аденома щитовидной железы; опухоль щитовидной железы и карцинома паращитовидной железы были обнаружены у одного пациента (2,85%) каждая [Таблица 1].

Из 68 паращитовидных желез, которые можно было обнаружить, в общей сложности, 18 были обнаружены в случае заболеваний паращитовидных желез ($n=5$) со средним показателем 3,6 на случай, в то время как 50 желез были обнаружены у пациентов с заболеваниями щитовидной железы ($n=30$) со средним показателем 1,7 на случай. [Таблица 2]. Шестьдесят (88,2%) желез были расположены в ортотопической позиции и еще 8 (11,8%) вблизи впадения сонной артерии. У пациентов с патологией щитовидной железы ($n=30$), 44 из 50 желез были четко окрашены красителем (показатель успешности,

Fig. 4c: Parathyroid after methylen blue injection.

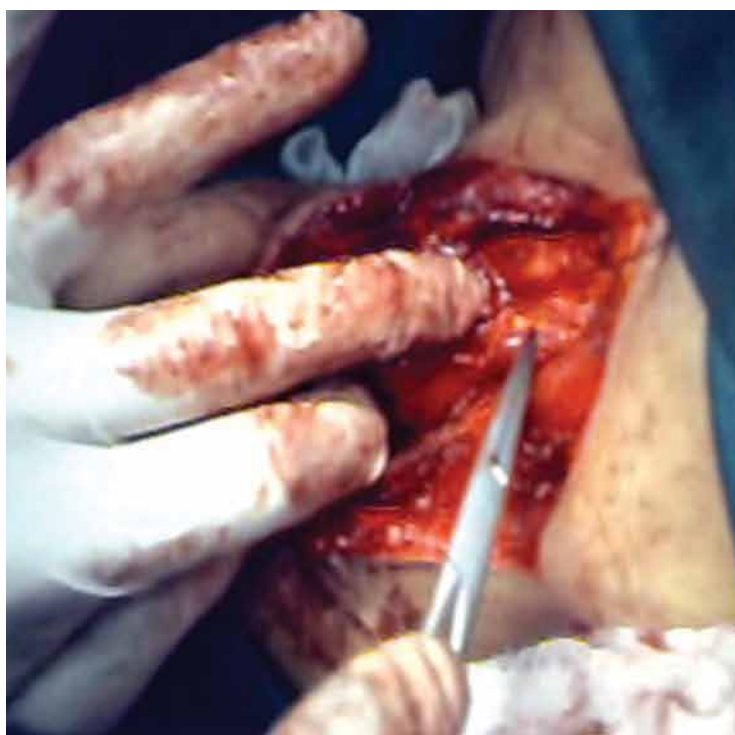


Рис. 4с: Паращитовидные железы после введения метиленового синего

complication. Postoperative hospital stay with an average of 3.5 (range, 2-5) days was uneventful in almost each case. Interestingly, there was only one case with a postoperative symptomatic hypocalcemia who needed additional i.v. administration of calcium gluconate (100 mL of 10 % calcium gluconate over 4 hours) (perioperative morbidity, 2.9 % [n = 1/35]). However, there was no allergic reaction or mental disorientation with regard to methylen blue application, neither a specific complication such as postoperative bleeding or wound infection, general complication such as urinary and pulmonary infection nor even postoperative death (hospital mortality, 0).

Discussion

Due to small size, variable appearance and anatomic position, (partially extended) intraoperative search for the parathyroid gland occurs not rarely, can frustrate the surgeon and can significantly prolong the operating time. Hypoparathyroidism is a well recognised complication of thyroid surgery and recurrent hypercalcemia is also a well known sequela of parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. Preoperative staining of the parathyroid glands has been shown to help to overcome these problem.

Dudley in 1971 introduced the use of methylen blue and considered this a reasonable and safe approach [5]. In 1975, Gordon and co-workers advocated also the use of methylen blue for this purpose [6,7]. Cox and colleagues in 1979 reported on the application mode and efficacy of this technique [8]. In 1985, Bland and associates reviewed the technique and reported a significant reduction in operating time due to ease of locating the glands. During the following few years, the role of methylen blue faded especially after the observation of neurological side effect that had been reported after i.v. infusion in the literature [9], e.g., mental toxicity by traditional methylen blue application for search of parathyroids and following parathyroidectomy. Martin-dale et al. [10] have reported a patient who had rotational nystagmus and dilated pupils unreactive to light in the recov-

88%) [Таблица 3]. Четыре железы (8%) не поглотили краситель по техническим причинам, как это произошло в одном случае, таким образом, НЩА не могла быть идентифицирована с помощью этого метода.

Спектр хирургических вмешательств варьировался от простой лобэктомии до почти тотальной тиреоидэктомии с сохранением возвратного гортанного нерва (ов) и паращитовидных желез. В случаях с заболеваниями паращитовидных желез (n = 5), 16 из 18 (вероятность успеха, 88,8%) были окрашены. Две железы (11,2%), которые были расположены рядом с влагалищем сонной артерии, ниже в области шеи, не поглотили краску,

Все пациенты хорошо вышли из анестезии без каких-либо осложнений. Послеоперационный койко-день составил в среднем 3,5 (диапазон, 2-5) дней без осложнений практически в каж-

дом случае. Интересно, что был только один случай с послеоперационной симптоматической гипокальциемией, которая нуждалась в дополнительном внутривенном введении глюконата кальция (100 мл 10% глюконата кальция в течение 4 часов) (периоперационная заболеваемость, составила 2,9% [C = 1/35]).

В любом случае, не было никакой аллергической реакции или психического нарушения при применении метиленового синего, ни других осложнений, таких как, кровотечение или послеоперационная раневая инфекция, уретральная и легочная инфекции, ни послеоперационной смертности (больничная смертность, 0).

Обсуждение

Из-за небольшого размера, изменчивого внешнего вида и анатомического положения, интраоперационный поиск паращитовидных желез нередко может затянуться, расстроить хирурга и продлить время операции. Гипопаратиреоз является общепризнанным осложнением операции на щитовидной железе и рецидивирующая гиперкальциемия также хорошо известна как последствие хирургии при первичного гиперпаратиреозе.

Предоперационное окрашивание паращитовидных желез, как было показано, может помочь преодолеть эти проблемы. Dudley

Table 1: Thyroid and parathyroid disease types (nTotal=35)

Thyroid and parathyroid disease types (nTotal=35)				
Characteristics of tissue Cases	Multi-nodular	Diffuse hyperplasia	Adenoma	Carcinoma
Thyroid	24	3	2	1
Parathyroid		3	1	1

Таблица 1: Заболевания щитовидной и паращитовидных желез (общее N = 35)

ery. Thirty minutes later, the patient displayed rigid, jerky movements of all four limbs and remained very agitated with fluctuating Glasgow Coma Scale (GCS) of 7–10 for the subsequent 2 h. Arterial blood gases demonstrated respiratory acidosis and the patient needed to be re-intubated. The speech and the neurological status returned to normal within 2 days. Bach et al. [11] have described that their patient had marked aphasia in the recovery. Within the next few hours, the aphasia improved, but the patient's speech remained slow and he was not oriented to time and place. The patient remained calm and pleasant throughout his hospital course. His mentation returned to normal after 2 days. The risk appears to be dose-dependent. Khan et al. have reported on a patient who had confusion, agitation and altered mental status during the early postoperative course secondary to traditional infusion of methylene blue (5 mg/kg) according to 370 mg in 500 mL of glucose 5 % started 1 h before surgery and continued during surgery [12]. Such risk has not occurred in our series due to low concentration and volume of methylene blue used and the advantage that i.a. administration of methylene blue led to no systemic distribution of the

dye with possible unfavorable consequences. Methylene blue has been safely used intraarterially in identification of endocrine pancreatic tumours [13] or i.a. methylene blue was injected into the inferior mesenteric artery as a novel method to improve lymph node (LN) detection [14]. In the presented study, 60 out of 68 detectable glands (88.2 %) were found by the novel i.a. methylene blue application mode, which can be considered an excellent and satisfactory result in the same range as obtained by Bland (90 %) [15] and Wheeler (86 %) [16].

The open question is still the appropriate concentration of methylene blue since, if it is too concentrated, it makes the thyroid gland and the perithyroidal connective tissue dark blue with no reasonable chance to be able for further careful preparation and adequate differentiation of various tissues and anatomical structures. Occasionally, thyroid gland assimilates the dye, in particular, thyroid cyst can incorporate it but this can be distinguished from the parathyroid gland by macroscopic features seen intraoperatively.

Sometimes, cannulation of the ITA can be difficult since the injection site is usually at the

in 1971 году начал использовать метиленовый синий и считал это разумным и безопасным методом [5]. В 1975 году Gordon с сотрудниками также защищали использование метиленового голубого для этой цели [6,7]. Сох и его коллеги в 1979 сообщили о методике применения и эффективности этого метода [8]. В 1985 году, Bland с сотрудниками пересмотрели методику и сообщили о значительном сокращении времени операции за счет облегчения процесса обнаружения желез.

В течение последующих нескольких лет, роль метиленового синего значительно уменьшилась из-за неврологического побочного эффекта, что было зарегистрировано после внутривенного введения в литературе [9], например, психотоксичность традиционного метиленового синего при поисках паращитовидных желез и последующей паратиреоидэктомии. Martindale с соавт.[10] сообщили о пациенте, у которого отмечался нистагм и расширение зрачков, не реагирующих на свет, после процедуры. Тридцать минут спустя, у пациента отмечались ригидные, резкие движения всех четырех конечностей и возбуждение по Glasgow Coma Scale (GCS) 7-10 в течение последующих 2 часов. При исследовании газов артериальной крови был выявлен респираторный ацидоз и пациент нуждался в повторной интубации. Речь и

неврологический статус нормализовались в течение 2 дней. Bach с соавт. [11] описал, что у их пациента отмечалась афазия после процедуры. В последующие несколько часов афазия уменьшилась, но речь пациента оставалась замедленной, и он не был ориентирован во времени и пространстве. Пациент оставался спокойным и доброжелательным на протяжении всей госпитализации. Его психика нормализовалась через 2 дня. Очевидно, что риск зависит от дозы. Bach с соавт. сообщили о пациенте, который имел спутанность сознания, возбуждение и изменения психического статуса в раннем послеоперационном периоде, вторичном по отношению к традиционной инфузии метиленового синего (5 мг / кг) в соответствии с 370 мг в 500 мл 5% глюкозы, которая была начата за 1 час до операции и продолжалась во время операции [12].

Такой риск был исключен в нашем исследовании из-за низкой концентрации и объема используемого метиленового синего и того преимущества, что в.а. применение метиленового синего не вызывало системного распределения красителя с возможными неблагоприятными последствиями. Метиленовый синий был использован безопасно интраартериально при идентификации эндокринных опухолей поджелу-

Table 2: Detectable parathyroid glands (nTotal=68)

Detectable parathyroid glands (nTotal=68)			
Operation	Total cases	Detected glands	Average per patient
Thyroid	30	50	1.6
Parathyroid	5	18	3.6

Таблица 2: Обнаруживаемые паращитовидные железы (общее N = 68)

deepest part of the operative situs, which requires patience and skills. Taken together, the use of methylene blue for injection into the ITA to identify parathyroid glands requires an experienced endocrine surgeon with expertise in both thyroid and parathyroid anatomy and surgery. However, there are further limitations, e.g., in one case, the ITA could not be identified at all, or, in another case, the superior thyroid glands are not supplied by blood from the ITA, which

- i) has not become obvious in the case presented here, most likely due to rich natural anastomoses and a well developed net of arteries and collaterals, and
- ii) can only be observed in larger series of patients with various peculiarities of supplementary arteries.

Conclusions

In developing countries, it is not always possible to use cost-intensive tools in the majority of cases. Therefore, the role of methylene blue should be considered an appropriate alternative technique, which is safe and feasible, in particular,

- i) with regard to tolerability and complication rate,
- ii) to simplify the search for and reliably identify the parathyroid glands intraoperatively, and

- iii) to achieve very likely a sufficient limitation in operating time and costs, which should be addressed in a subsequent study in a greater number of patients.

In conclusion, the presented technique can be recommended as a novel sufficient alternative method in identifying parathyroid glands for the endocrine surgeon, which can have a beneficial effect on the detection rate and can quicken the search for the parathyroid glands. Further systematic evaluation is needed to emphasize the favorable benefits and elucidate disadvantageous limitations for a reasonable and suitable use in an appropriate group of (possibly only selected) patients.

дочной железы [13] или метиленовый синий вводился в в.а. в нижнюю брыжеечную артерию в качестве нового улучшенного метода обнаружения лимфатического узла [14]. В представленном исследовании, 60 из 68 обнаруживаемых желез (88,2%) были найдены с помощью нового метода введения метиленового синего, что можно считать отличным результатом в том же диапазоне, что получили Bland (90%) [15] и Wheeler (86%) [16]. По-прежнему остается открытым вопрос о соответствующей концентрации метиленового синего, поскольку, если он слишком концентрированный, он делает щитовидную железу и соединительные ткани паращитовидных желез темно-синими, что затрудняет и дальнейшие манипуляции и адекватную дифференциацию различных тканей и анатомических структур. Иногда щитовидная железа поглощает краситель, в частности, киста щитовидной железы, но ее можно отличить от паращитовидных желез по макроскопическим признакам, которые видны во время операции.

Иногда, канюлизация НЩЖ может быть затруднена, так как место инъекции находится, как правило, в самой глубокой части оперативного ложа, что требует от хирурга терпения и навыков. Использование метиленового синего для инъекций в НЩЖ для

выявления паращитовидных желез требует квалифицированного эндокринного хирурга с опытом в области хирургии щитовидной и паращитовидных желез.

Тем не менее, есть еще ограничения для применения данного метода, например, иногда НЩЖ вообще не может быть обнаружена, или, в другом случае, верхние паращитовидные железы не кровоснабжаются НЩЖ, как в случае, представленном здесь, скорее всего, из-за природных анастомозов и хорошо развитой сети артерий и коллатералей, что может быть изучено только на большой группе пациентов с различными особенностями дополнительных артерий.

Выводы

В развивающихся странах, в большинстве случаев, не всегда возможно использовать дорогостоящие методы исследования. Поэтому, использование метиленового синего следует рассматривать в качестве подходящего альтернативного метода, безопасного и целесообразного, в отношении переносимости и частоты осложнений, для упрощения поиска и надежной идентификации паращитовидных желез во время операции, для сокращения времени работы хирурга и финансовых затрат, что должно стать предметом последующих исследований с большим количеством пациентов.

Table 3: (Para-)Thyroid staining (nTotal=68)

(Para-)Thyroid staining (nTotal=68)			
Type of surgery	Stained	Not stained	In total
Thyroid	44	6	50
Parathyroid	16	2	18

Таблица 3: Окрашивание (пара-) щитовидных желез (общее N = 68)

References

- Gaze MN, Wilson J, Stell PM, Maran AGD. Stell and Maran's Head and Neck Surgery, 4th Edition. Ed: John Watkinson Hodder Arnold. 2000
- Sultana SZ, Mannan S, Sultana S, Khan MK, Rahman MH, Hossain A, Khalil M, Khalil M (2000) Morphological study of parathyroid in relation to thyroid gland of Bangladeshi people. Mymensingh Med J 16(2): 137-42.
- Krempl GA, Medina JE, Bouknight AL (2003) Surgical management of the parathyroids. Otolaryngol Clin North Am 36: 217-28.
- Affleck BD, Swartz K, Brennan (2003) Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. Otolaryngol Clin North Am 36: 159-87.
- Dudley NE (1971) Methylene blue for rapid identification of parathyroids. BMJ 3(5776): 680-1.
- Gordon DL, Airan MC, Thomas W (1975) Parathyroid identification by methylene blue infusion. Br J Surg 62: 747-9.
- Bland KI, Tidwell S, von Fraunhofer JA, Morris RR, McCoy MT, Wathen RL (1985) Intraoperative localisation of parathyroid glands using methylthionine chloride / tetramethylthionine chloride in secondary hyperparathyroidism. Surg Gynecol Obstet 160(1): 42-8.
- Cox RJ, Moore DB, Wolfman EF (1979) Localisation of parathyroid glands by intraoperative methylene blue staining. Surg Gynecol Obstet 148: 769-70.
- Vutskits L, Briner A, Klauser P, Gascon E, Dayer AG, Kiss JZ, Muller D, Licker MJ, Morel DR (2008) Adverse effects of methylene blue on the central nervous system. Anesthesiology 108(4): 684-92.
- Martindale SJ, Stedeford JC (2003) Neurological sequelae following methylene blue injection for parathyroidectomy. Anaesthesia 58: 1041-2.
- Bach KK, Lindsay FW, Berg LS, Howard RS (2004) Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. Anesth Analg 99: 1573-4.
- Khan M, North A, Chadwick D (2007) Prolonged postoperative altered mental status after methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and review of the literature. Ann R Coll Surg Engl 89(2): W9-11.
- Ko TC, Flisak M, Prinz RA (1992) Selective intra-arterial methylene blue injection: a novel method of localizing gastrinoma. Gastroenterology 102(3): 1062-4.
- Märkl B, Kerwel TG, Jähnig HG, Oruzio D, Arnholdt HM, Schöler C, Anthuber M, Spatz H (2008) Methylene blue-assisted lymph node dissection in colon specimens: a prospective, randomized study. Am J Clin Pathol 130: 913-9.
- Sherlock DJ, Holl-Allen RT (1984) Intravital methylene blue staining of parathyroid glands and tumours. Ann R Coll Surg Engl 66(6): 396-8.
- Devine RM, van Heerden JA, Grant CS, Muir JJ (1983) The role of methylene blue infusion in the management of persistent or recurrent hyperparathyroidism. Surgery 94: 916-8.

В заключение можно сказать, что представленная методика может быть рекомендована в качестве нового достаточно альтернативного метода идентификации паращитовидных желез для эндокринного хирурга, который может улучшить показатель их обнаружения и сократить время поиска желез.

В дальнейшем необходима более систематическая оценка, чтобы выделить преимущества и выявить ограничения для разумного и подходящего использования в соответствующей группе (возможно только отобранных) пациентов.

Dr. Dhia Talib Hashim Al-Anbaki (MD)^{1,2}

Dr. Nazaa Taha Makki (MD)²
Prof. Dr. Hans Lippert (MD)¹
Prof. Dr. Frank Meyer (MD)¹
Frank.Meyer@med.ovgu.de

¹Department of General, Abdominal and Vascular Surgery
University Hospital Magdeburg
Magdeburg
Germany

²Alkadhymia Teaching Hospital
Baghdad
Iraq

**Welcome to German Medical Online -
the leading international MED Portal.**

**German Medical Online is the who's who
of the medical world.**

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

**Get connected to the leading hospitals,
clinics and medical specialists.**

**Find the best suppliers of medical
equipment, MedTech, instruments and
more.**

WHO IS WHO



**Hospitals Clinics
Medical Centers**

WHO IS WHO



**Leading Medical
Specialists**

WHO IS WHO



**Medical Equipment
MedTech Instruments**

WHO IS WHO



**Pharma Companies
Laboratories**

WHO IS WHO



**Patient and Travel
Services Hotels**

**German
Medical
Online**

**SHOWS
WHAT
GERMANY
HAS TO
OFFER**



**INTERNET
PORTAL**

www.german-medical-online.com

www.german-medical-online.com

Welcome to German Medical Online - the Leading International MED Portal.



Via QR-Code to the direct information on your cell phone. Give it a try.

How it works

Get the free QR Reader for your iPhone from the App Store.

Take a picture from the QR Code and jump to the web page with detailed information.



Heidelberg University Hospital

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



Medical Park

Leading premium provider of medical rehabilitation and preventive care in Germany.



University Medical Center Freiburg

The University Medical Center Freiburg is one of the largest and most reputable in Europe.





Vivantes International Medicine

Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH is the largest state-owned hospital group in Germany. Located in Europe's health capital Berlin.



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.



Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Tuebingen

Excellence centre for General Gynecology, Gynecological Oncology, Obstetrics, Urogynecology



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



Medical Prevention Center Hamburg (MPCH)

Enhance your quality of life - now and in the future.





Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians- University Munich-Grosshadern

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



**KLOSTER
GRAFSCHAFT**



Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



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



Prof. Dr. Werner Knopp

Senior Consultant, Department of Traumatology, Hand- and Reconstructive Surgery





**Medical Equipment
MedTech Instruments**



Hospital Planning

Hospital Planning, Building and
Managing made in Germany



Dr. Hönle Medizintechnik GmbH

UV therapy systems and
iontophoresis devices



proxomed Medizintechnik GmbH

Professional Training Systems for Active Therapy.
Future Rehab and health Concepts



**Patient and Travel
Services Hotels**



German Medical Council

German Medical Council organizes the best medical treatment
in Germany for patients from all over the world.



Reuschel & Co. Privatbankiers

Reuschel & Co. Privatbankiers is one of Germany's leading
private banks



ADAC Service GmbH

When it comes to safety, the ADAC-Ambulance Service is
the ideal partner for all holiday and business travellers.

