No. 7 Digital Edition / eBook 2_2009 www.german-medical-journal.eu ISSN 1862-8850 € 8,-

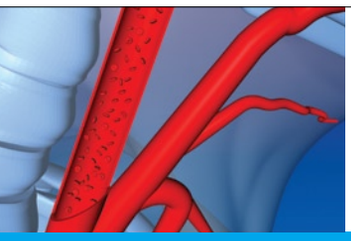
German Medical Journal

المجلة الطبية الألمانية

FEATURING THE BEST OF GERMAN MEDICINE

MEDICAL INNOVATION AND HEALTHCARE IN GERMANY

الجديد في الطب و العلاج في ألمانيا

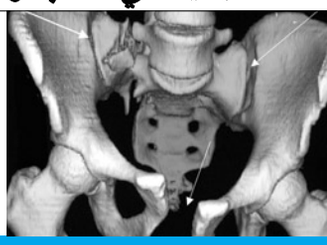


السكتة الدماغية ـ المعالجة بالجراحة العصبية

Stroke - Neuro-surgical Therapy

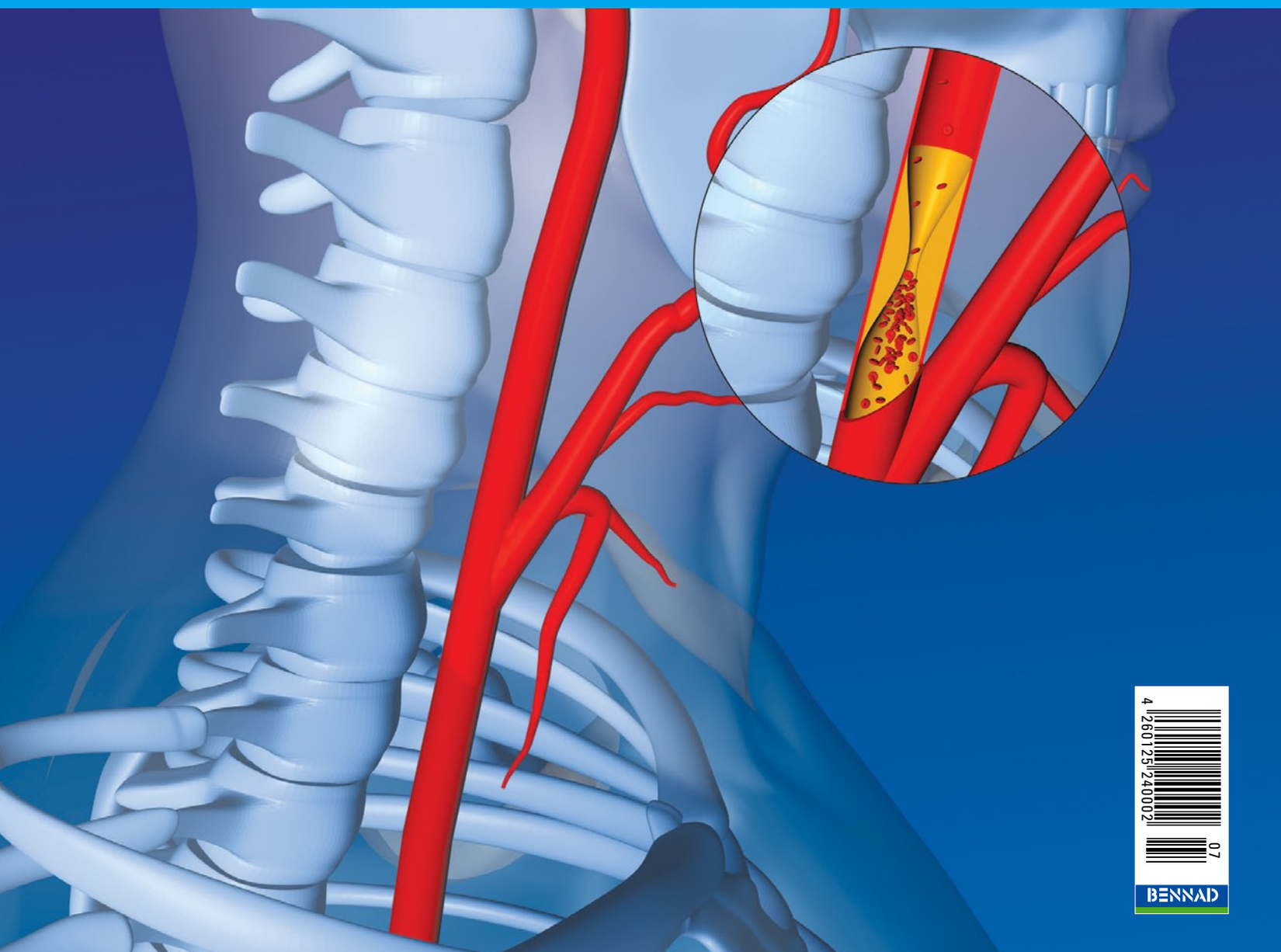
العظام الصنعية للزنار الحوضي، المعالجة المثلى للاذيات الشديدة

Pelvic Girdle Osteosyn-theses, Standardised Therapy of a Severe Injury



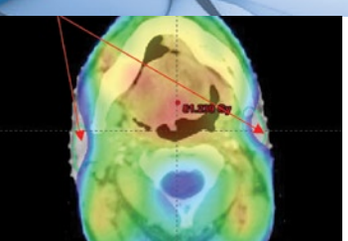
Obstructive Carotid Artery Stenosis

تصنيف السباتي الساد



4 126012 524002 07

BENNAD



المعالجة الشعاعية – تقنيات عالية الدقة لمعالجة مرضى الأورام

Radiotherapy – High Precision Techniques for Oncologic Patients

الخيارات الجراحية لمعالجة المراحل النهائية لقصور القلب

Surgical Options for Treatment of End-Stage Heart Failure

Info
Click
www.german-medical-online.com

Germany is only seconds away.

The presence of German medicine for a worldwide community.

German Medical Online

SHOWS WHAT GERMANY HAS TO OFFER

ADAC-AmbulanceService

Always ready to help

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

More information: www.adac.de/ambulance.

Accredited by EURAMI

Info Click

ADAC

INSURANCE ▪ TOURISM ▪ FINANCIAL SERVICES ▪ MOBILITY

Dear Reader,

عزيزي القارئ

The ambition of the German Medical Journal is to accelerate the distribution of medical progress, contribute to the development of optimal medical care in the world as well as to seriously and independently emphasize the high standard of German medicine.

The articles in the journal come from in their particular field leading professors and specialists, who have a dominant impact on the profile of their clinics and contribute to the medical reputation of our country by their outstanding achievements.

German Medical Journal has become a worldwide renowned medicine journal by using this concept. Being published in Arabic and English as well it can thus be read almost everywhere in the world.

As eBook and PDF for download, the journal reaches a highly interested international readership and a distribution that would be impossible using conventional print media.

German Medical Journal - the next steps

Encouraged by the overwhelming success of the Arabic-English edition, we are working on publishing the German Medical Journal in further important world languages - at first in Russian and in Spanish - and this also with English as the reference language.

Such as in the Arabic-speaking area, medical communication both in the Russian-speaking countries and in North, Middle and South America and of course in Spain can build important bridges.

Enjoy your German Medical Journal!

Professor Dr. Hans Fritz
Editorial Board

إن طموح المجلة الطبية الألمانية هو خدمة نشر التقدم الطبي، وأن تساهم في تطوير العناية الطبية في العالم وكذلك تؤكد بشكل جاد ومستقل على الحصول على المستوى العالي من الطب في ألمانيا.

يقدم المقالات في المجلة الأساتذة والاختصاصين من أفضل مشافي ألمانيا، والذي لهم تأثير مستمر على عياداتهم ويساهمون في السمعة الجيدة لبلدنا عن طريق إنجازاتهم البارزة.

وحسب هذا المفهوم فإن المجلة الطبية الألمانية تطورت إلى مجلة طبية عالمية متجددة.
وهذا بالتأكيد تم إنجازه أيضاً بسبب نشرها باللغة الإنكليزية والعربية كذلك وبالتالي يمكن قراءتها في كل مكان في العالم.

وكذلك على شكل كتاب الكتروني ومجلد PDF يمكن تحميله.
تصل المجلة إلى القراء المهتمون دولياً ويتم توزيعها باستعمال أجهزة الأعلام المطبوعة التقليدية.

المجلة الطبية الألمانية – الخطوات القادمة

نظراً للتشجيع الذي حصل بسبب النجاح الصاعق للنسخة الإنكليزية – العربية، فإننا نعمل على نشر المجلة الطبية الألمانية باللغة الروسية أولاً ثم باللغة الأسبانية وكذلك باللغة الإنكليزية كلغة مرجعية.

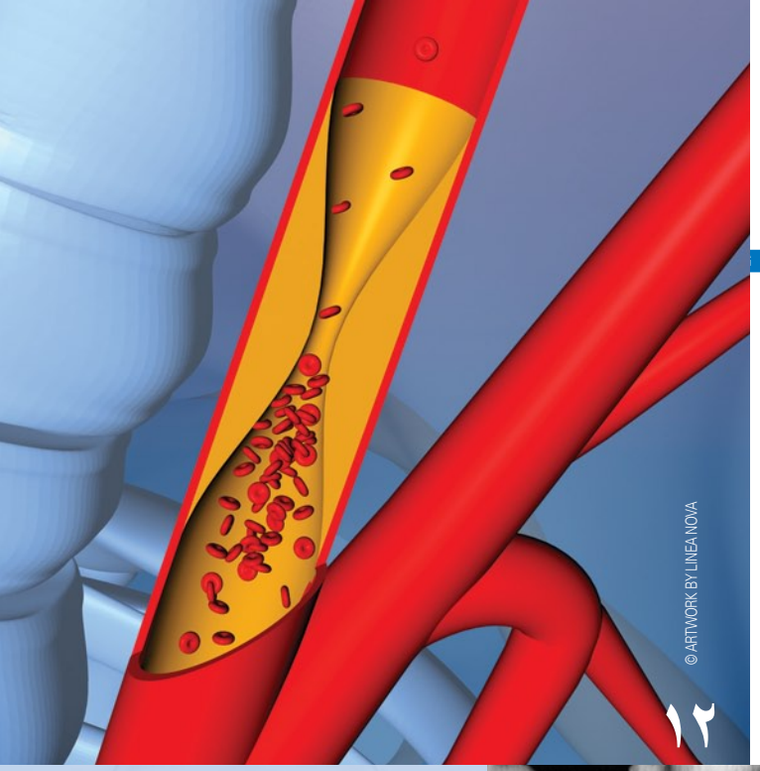
مثل المنطقة التي تتحدث باللغة العربية فإن الصلات الطبية بين الدول المتحدثة باللغة الروسية وشمال ووسط وجنوب أمريكا وبالطبع أسبانيا يمكن أن تبني جسور هامة.

تمتع بمجلتك الطبية الألمانية!

بروفيسور د. هانز فريتز
هيئة التحرير

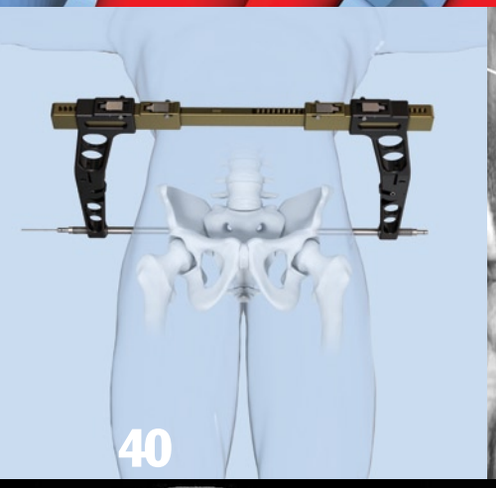
German Medical Journal
المجلة الطبية الألمانية
THE BEST OF GERMAN MEDICINE

المحتويات

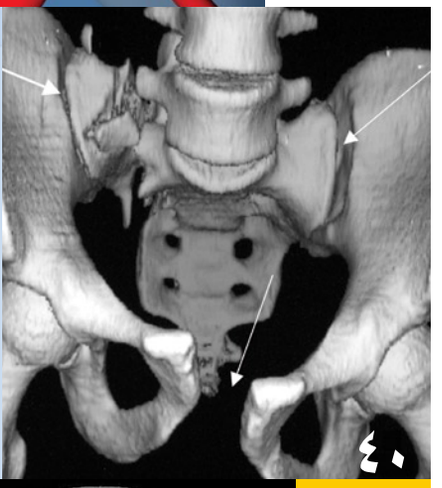


السكتة الدماغية ـ
المعالجة بالجراحة العصبية:
تصنيف السباتي الساد ١٢

الربط المتصالب لدى مرضى القرنية
المخروطية أو المصابين بالقرنية
المخروطية بعد المعالجة بالليزيك ٢٢

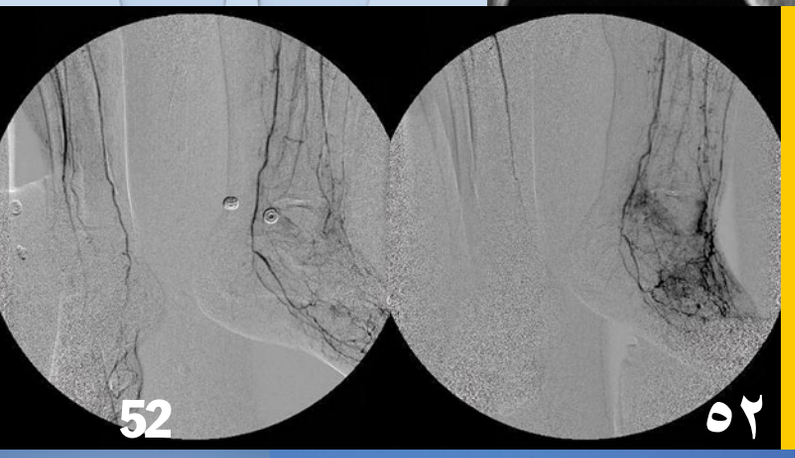


المعالجة الشعاعية ـ تقنيات عالية
الدقة لمعالجة مرضى الأورام ٢٦



الخيارات الجراحية لمعالجة المراحل
النهائية لقصور القلب ٣٢

العظام الصنعية للزنار الحوضي،
المعالجة المثلى للاذيات الشديدة ٤٠



تكوين الأوعية الجديدة لدى
مرضى نقص تروية الأطراف بإجراء
زرع نقي العظام الذاتي ٥٢

الخلايا الورمية المنتشرة في سرطان
الثدي ٥٨

الغدة الدرقية والداء السكري (الإقلال من
قيمة تداخلهما) اضطراب وظيفة
الغدة الدرقية والداء السكري ٦٦

لم يعد الإخصاب ضمن الأنبوب
وحقن النطاف داخل الستيوبلازما
يقدمان شي أكثر ٧٤

ميونخ السحرية ٩٠

German Medical Journal
المجلة الطبية الألمانية

Contents

FEATURING THE BEST OF GERMAN M

Stroke - Neurosurgical Therapy: Obstructive Carotid Artery Stenosis 12

Corneal Cross Linking in Patients with Keratoconus and Iatrogenic Keratectasia after Lasik 22

Radiotherapy – High Precision Techniques for Oncologic Patients 26

Surgical Options for Treatment of End-Stage Heart Failure 32

Pelvic Girdle Osteosyntheses, Standardised Therapy of a Severe Injury 40

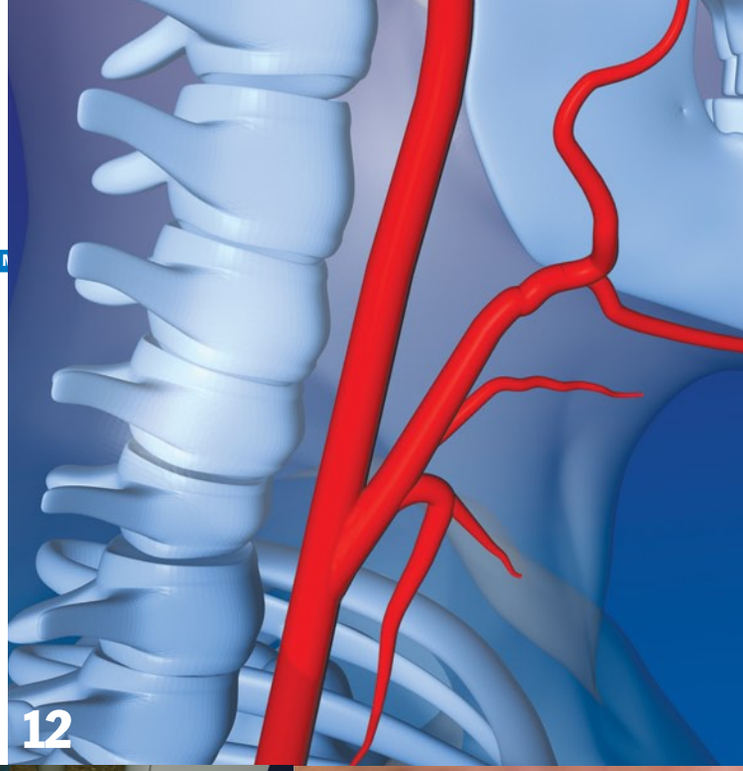
Therapeutic Angiogenesis for Patients with Limb Ischaemia by Transplantation of Autologous Bone-Marrow Cells 52

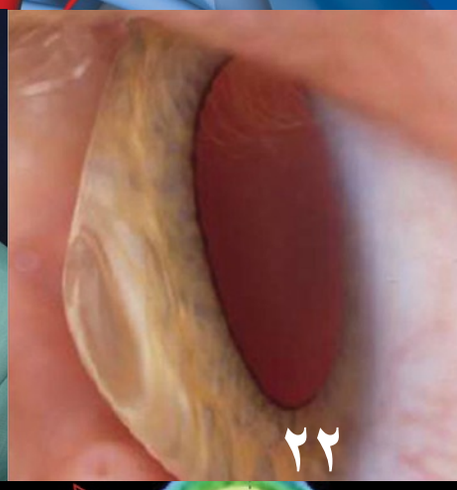
Disseminated Tumor Cells in Case of Mammary Carcinoma 58

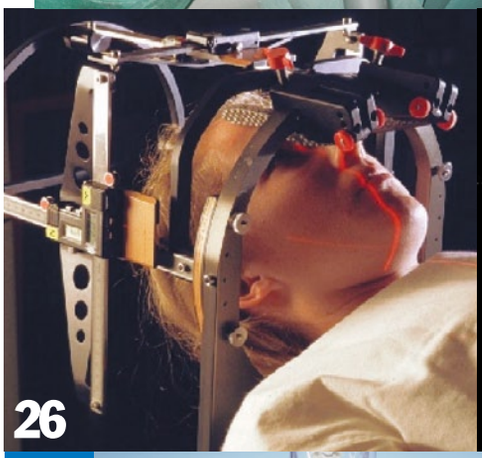
Thyroid and Diabetes - an Underestimated Interaction 66

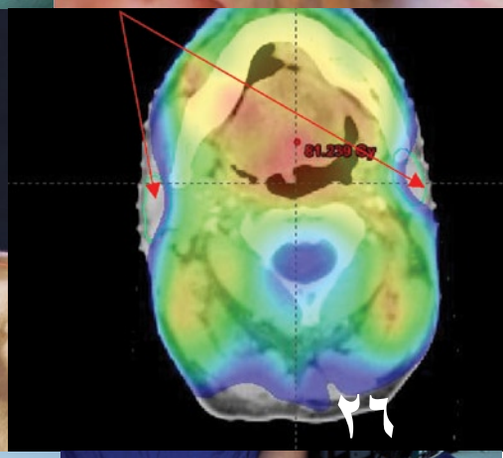
If IVF, ICSI and Other Methods do not help any more... 74

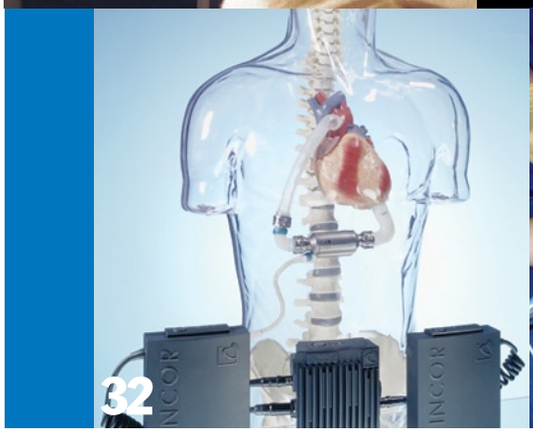
Magic Munich 90











KLOSTER GRAFSCHAFT

مستشفى كلوستر غرافشافت

SPECIALIST HOSPITAL FOR PNEUMOLOGY AND ALLERGOLOGY

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

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

Info Click

KLOSTER GRAFSCHAFT

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

Weaning centre

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

Pneumology

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

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

مركز الفطم عن أجهزة التنفس

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

أمراض الرئة

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

مستشفى كلوستر
غرافشافت

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

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

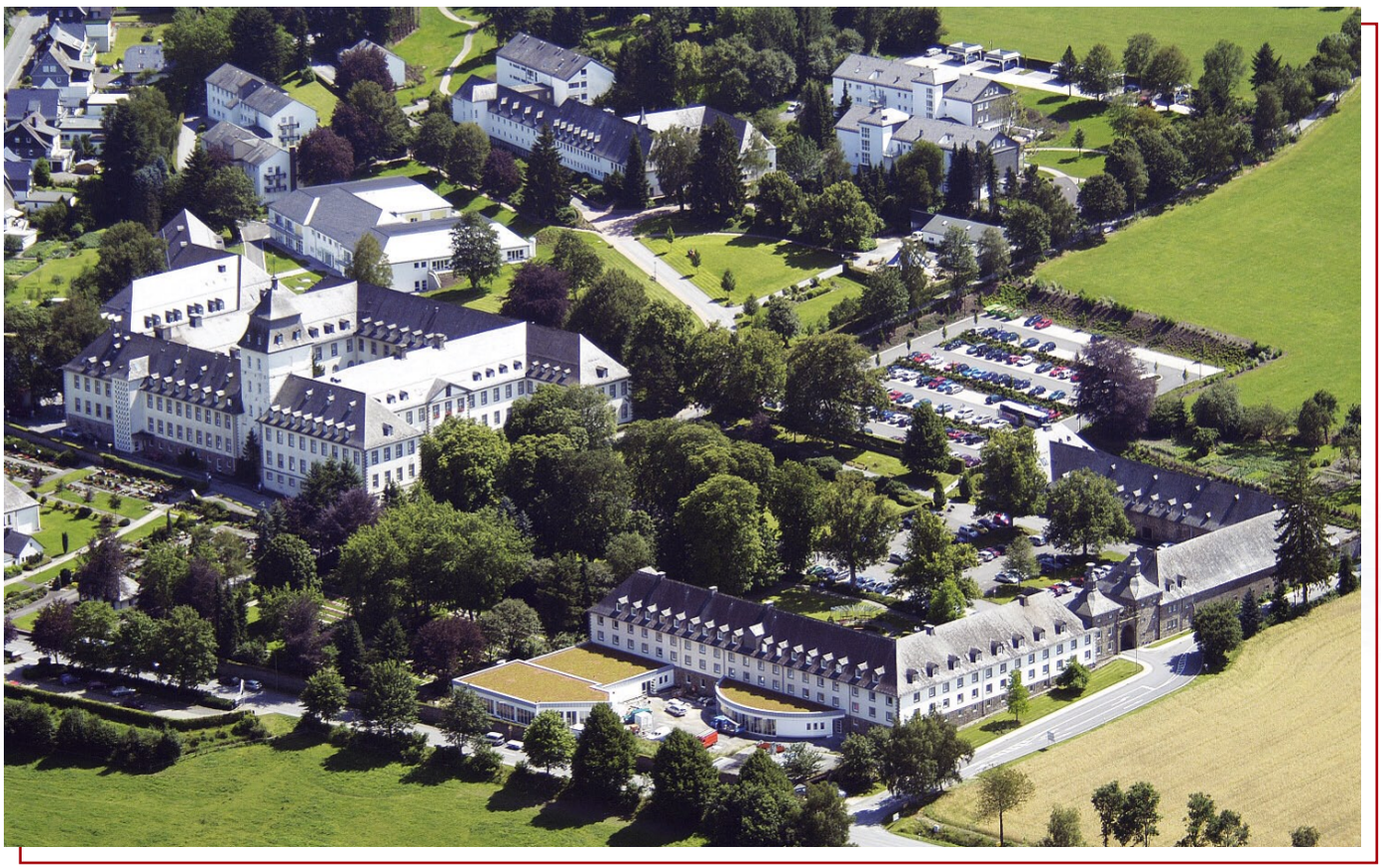
Occupational pulmonary diseases
A department for occupational pulmonary diseases is also integrated in the hospital. This includes the diagnosis and treatment of silicosis, asbestosis and asbestos-related tumour diseases of the lungs and the costal pleura (pleural mesothelioma), chemical-irritant bronchial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

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

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

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

KLOSTER GRAFSCHAFT



Allergology

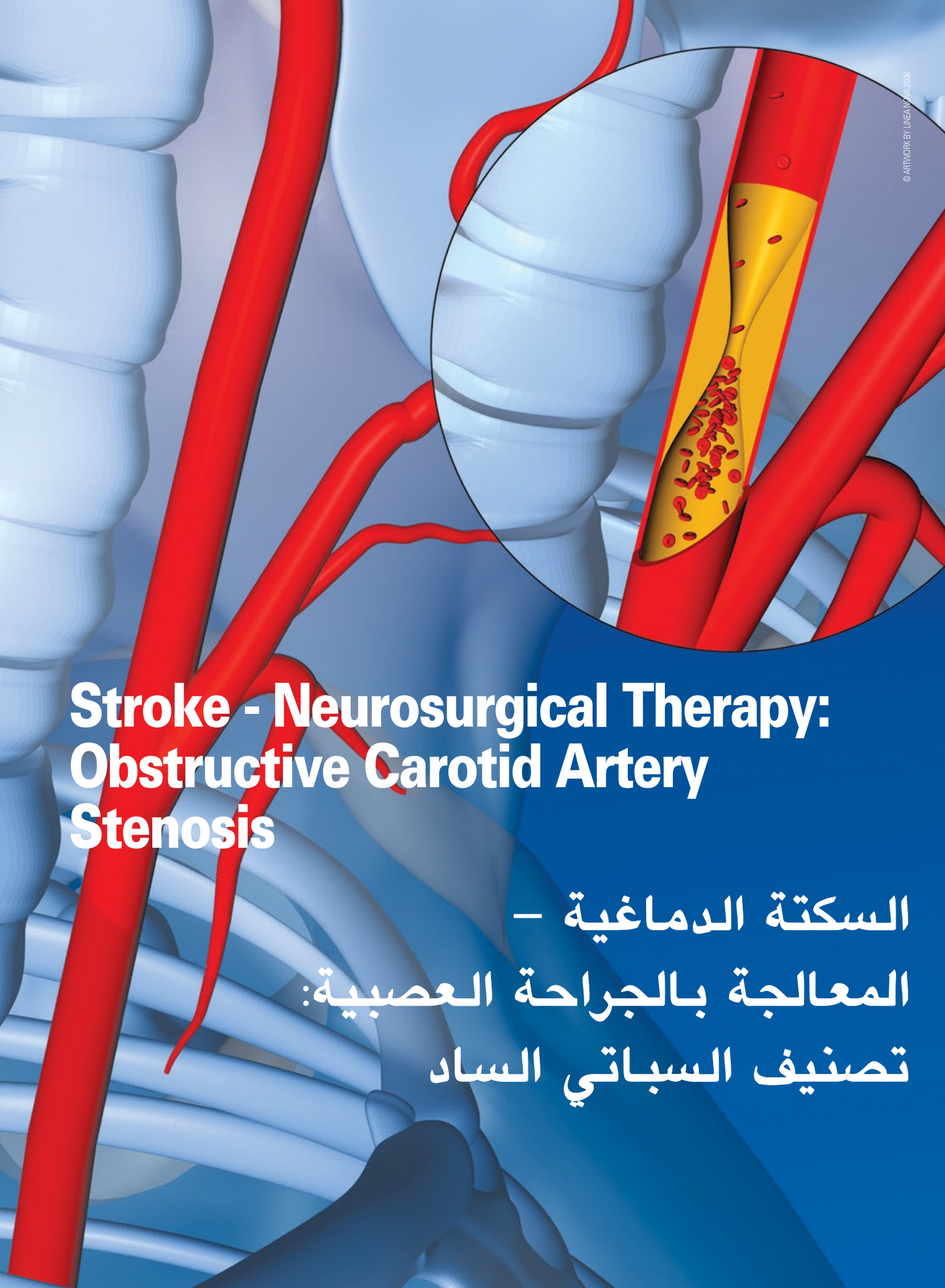
Finally, the hospital has its own allergological department. Allergic asthma, allergic rhinitis, allergic rhinosinusitis, neurodermatitis, eczema, allergic exanthema, urticaria, angioneurotic oedema, contact allergy, intolerance to drugs, drug hypersensitivity, nutritional allergy, insect poison allergy,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

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

أمراض الحساسية

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

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



Stroke - Neurosurgical Therapy: Obstructive Carotid Artery Stenosis

السكتة الدماغية – المعالجة بالجراحة العصبية: تصنيف السباتي الساد

Dr. Bernhard R. Fischer (MD)
Dr. S. Palkovic (MD)
Dr. M. Holling (MD)
Prof. Dr. H. Wassmann (MD)

Epidemiology and Pathophysiology

Stroke is one of the leading causes for death, not only in western countries but also in the developing countries[12]. The item "stroke" only describes a symptom of sudden loss of neurological function but not a disease per se. Approximately 80% of all strokes are ischemic brain attacks of different origin, about 15% of the patients suffer from a primary intracerebral haemorrhage and the other 5% sustain a subarachnoid hemorrhage.
The ischemic brain attack in most patients occurs due to an atherothrombotic disease of extracranial or major intracranial brain supplying vessels (about 50%), followed by intracranial microvessel disease (about 25%) and embolic events with cardiac origin (about 20%). Risk factors as smoking, arterial hypertension, metabolic syndrome, women with oral contraceptives etc. have been found to be responsible for the development of atheromatous plaques and the emanating stroke.

Symptoms

According to the occurrence, severity and persistence of neurological symptoms 4 states of carotid stenosis are known.
State 1 describes an asymptomatic carotid stenosis, revealed by ultrasound Doppler sonography or auscultation.
In state 2 patients suffer from transient ischemic events (TIA`s), neurological deficits regressing completely within 24 hours or within a few days. The latter ones are called prolonged reversible ischemic neurological deficit (PRIND).
Apparent neurological deficits with changing severity are characteristic for state 3, whereas state 4 the situation after manifestation of neurological deficits of variable severity implies.
Symptoms occur due to localization of the ischemic event, for example as transient or permanent loss of visual functions and/or hemiparesis in the same way. Furthermore dysarthria or aphasia can occur as the initial or only symptoms.

Diagnosis

Basically the auscultation of the carotid artery can give a first advice, due to the typical, high frequency stenosal murmur, where to find the stenosis and an idea of its severity.
More precise information can be revealed by ultrasound Doppler sonography and about structure and surface of the

الوبائيات، التشريح المرضي والفيزيولوجيا

تعتبر السكتة الدماغية أحد الأسباب الرئيسية للموت، ليس فقط في الدول الغربية ولكن أيضاً دول العالم الثالث (١٢). إن عبارة السكتة تصف فقط الفقدان الفجائي للوظيفة العصبية و لاتصف مرض بحد ذاته تقريباً ٨٠٪ من مرضى السكتات هي عبارة عن نوب من نقص التروية الدماغية من مصادر مختلفة، ١٥٪ من المرضى يعانون من نزف داخل الدماغ بدئي و ٥٪ نزع تحت العنكبوتي.
تحدث نوبات نقص التروية الدماغية بسبب الداء التصلبي الشرياني خارج القحف أو الأوعية داخل القحف الرئيسية (٥٠٪) بينما إصابة الأوعية الدماغية الصغيرة داخل القحف (٢٥٪) وحوادث صمية لمصدر قلبي (٢٠٪).
عوامل الخطورة:
التدخين، فرط توتر شرياني، التناذر الاستقلابي، استعمال مانعات الحمل لدى النساء اعتبرت هذه العوامل مسؤولة عن تطور الصفيحات العصدية وبالتالي حدوث السكتات الدماغية.

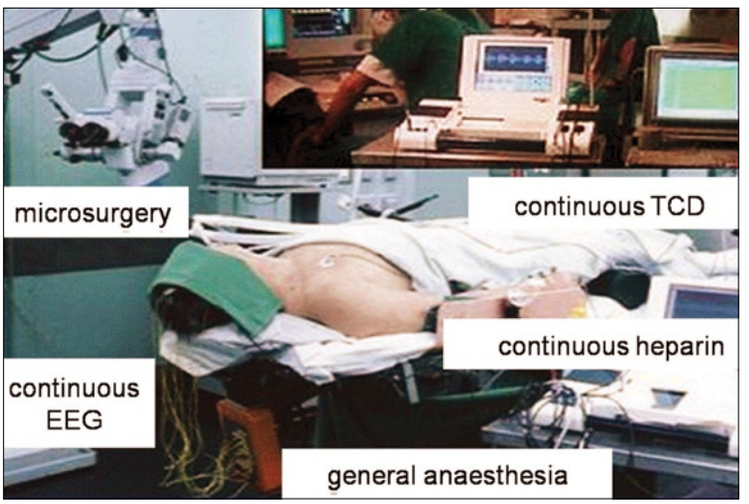
الأعراض

حسب حدوث، وشدة واستمرار الأعراض العصبية هناك أربع عبارات عن حالة تضيق السباتين:
الحالة الأولى: تصف تضيق شريان سباتي غير عرضي، تم الكشف عنه أثناء الفحص أو أثناء إجراء أيكو دوبلر.
الحالة الثانية: المرضى الذين يعانون من حوادث نقص تروية عابرة TIA`s الآذيات العصبية تتراجع بشكل كامل خلال ٢٤ ساعة أو خلال أيام قليلة عندئذ يطلق عليها الآذيات العصبية بنقص التروية القابلة للتراجع المديدة (PRIND).
الحالة الثالثة: يتميز وجود آذيات عصبية واضحة مع تبدلات في شدتها.
الحالة الرابعة: الوضع بعد علامات الآذيات العصبية و شدة متباينة.
تحدث الأعراض العائدة إلى توضع حوادث نقص التروية مثلاً الفقدان الدائم أو العابر في الرؤية أو شلل نصفي بنفس الطريقة، والأكثر من ذلك عسر الكلام aphasia يمكن أن تحدث كعرض أولي أو عرض وحيد.

التشخيص

يمكن في الأساس أن يوجه إصغاء الشريان السباتي، الذي يُظهر نفخة انقباضية عالية التوتر، حيث يتم إيجاد تضيق وتعطي فكرة عن شدة التضيق. يمكن أن تقدم الأمواج الصوتية والدوبلر معلومات أكثر دقة وحول تركيب وسطح العصيدة

Fig. 1: Intraoperative view with the patient in supine position. Technical equipment (EEG, TCD, microscope) and medical precaution (general anaesthesia, heparin) to reduce the risk of intraoperative ischemic event.



الشكل ١: المنظر خلال العملية الجراحية والمريض مستلقي الأدوات التقنية (تخطيط الدماغ المستمر، أيكو دوبلر، مجهر) والمواد الطبية (تخدير عام، هيارين) من أجل إنقاص خطورة حوادث نقص التروية أثناء العملية.

plaque by duplex-sonography. Useful for the exact localisation and objective measurement of the grade of stenosis are magnetic resonance angiography (MR-A) or computed tomography angiography (CT-A).
To reveal not only the extension of the stenosis but also a possible intracerebral collateralization a dynamic examination as the digital subtraction angiography (DSA) is necessary. The latter imaging technique contains a risk for a permanent neurological deficit of about 0.3%.

Therapy

In patients with asymptomatic carotid stenosis best conservative treatment can reduce the annually risk for ischemic brain injuries from 5% to 2%.
To reduce the risk of manifestation of neurological deficits, especially in patients belonging to state 2-3, an interventional therapy is necessary.

On the one hand by open surgery, the so called "carotid endarterectomy (CEA)", or on the other hand by "percutaneous stenting".

Two great multicenter studies revealed that CEA as open surgery procedure has its significant beneficial in patients with symptomatic carotid stenosis by perioperative morbidity and mortality and an uneventful long term follow-up, compared with best medical treatment[1,3]. Additionally endovascular stenting procedure has become more and more available, but until now CEA, even in regard to long term follow-up observations, seems to be more effective and the outcome.

Surgery

The first carotid desobliteration was performed more than 50 years ago by de Bakey and published in 1954 by Eastcott[9]. Since that time the kind of how to do the endarterectomy was modified in some aspects, but principally it is performed today like more than 50 years ago. The patients lay supine with the head turned to the contra-lateral side and reflected for about 15°. All patients get continuous electroencephalography (EEG) to reveal possible intra-operative ischemic events and additionally continuous

باستعمال الأمواج الصوتية المضاعفة. ويستعمل تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MR-A) أو تصوير الأوعية بالطبقي المحوري لإظهار توضع وشدة التضيق وامتداده وكذلك وجود أوعية المفاغرات داخل القحف ومن الضروري إجراء الفحص الحركي مثل تصوير الأوعية الرقمي (DSA) وهذه التقنية الأخيرة تملك حدوث خطورة أذية عصبية دائمة في ٠,٣٪ من الحالات.

المعالجة

يمكن أن تؤدي أفضل المعالجات المحافظة إلى خفض آذيات الدماغ الوعائية من ٥٪ إلى ٢٪ في مرضى تضيق الشريان السباتي اللاعرضي لإنقاص خطورة حدوث علامات الآذيات العصبية وخاصة في مرضى الحالات ٢-٣، فإن المعالجة التداخلية ضرورية. إما بإجراء الجراحة المفتوحة استئصال بطانة الشريان (CEA) أو بإجراء زرع شبكة عن طريق الجلد.
هناك دراستان متعددة المراكز أظهرت أن فائدة ملحوظة لدى مرضى تضيق الشريان السباتي العرضي وذلك باستئصال بطانة الشريان بالجراحة المفتوحة وذلك على صعيد الإمراضية ونسبة الوفيات ماحو ل الجراحة وعدم حدوث أي إصابات أثناء المتابعة على المدى الطويل، بالمقارنة مع أفضل المعالجات الطبية (٣،١).
بالإضافة إلى ذلك أصبحت زرع الشبكات أكثر توفراً ، ولكن إلى الآن إن استئصال بطانة الشريان، حتى بالمتابعة لمدة طويلة أظهرت أنها أكثر فعالية ونتائجها أفضل.

الجراحة

كانت أول جراحة استئصال بطانة السباتي carotid desobliteration منذ عام أكثر من ٥٠ عام من قبل de Bakey وتم نشرها عام ١٩٥٤ من قبل Eastcott (٩). ومنذ ذلك الوقت تم تعديل كيفية إجراء استئصال بطانة الشريان ببعض الأمور ولكن ما يزال يستعمل المبدأ الأساسي كما هو منذ خمسون عاماً . يتم وضع المريض بوضعية الاستلقاء مع دوران الرأس إلى الجهة المقابلة مع انعطاف بدرجة ١٥ يتم إجراء تخطيط دماغ متواصل (EEG) لجميع المرضى

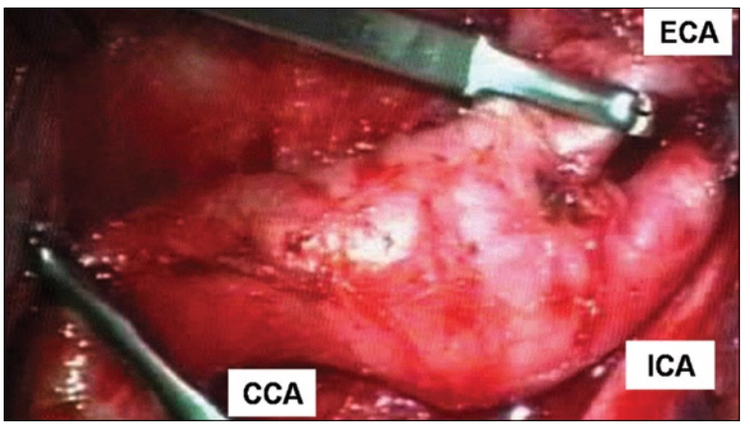


Fig. 2: Intraoperative view showing the dissected common, internal and external carotid artery. Clamps were applied before opening the artery.

الشكل ٢: يظهر المنظر خلال العملية الجراحية الشريانين السباتين الباطن والظاهر والشريان السباتي الرئيسي وقد تم تسليخهما حيث تم ربط هذه الشرايين قبل فتح الشرايين الجراحي.

transcranial ultrasound Doppler sonography (TCD) of the ipsilateral medial cerebral artery (Fig. 1)[28]. Skin incision is performed at and parallel to the medial edge of the sternocleidomastoid muscle of about 5 cm. The carotid artery can be palpated behind the muscle. The vessel has to be prepared and released out of the surrounding tissue. One has to beware to damage the recurrent and/or the glossopharyngeal nerve. The carotid artery must be dissolved from the tissue that the proximal as well as the distal ends are free from atheromatous plaques. As next step the communicating carotid artery (CCA), the external (ECA) and finally the internal carotid artery (ICA) are clamped (Fig. 2) for about 3 min under EEG and TCD control. If no ischemic event occurred within this time, clamps were dissolved and barbiturate application started until "burst suppression" in EEG appears. An incision is performed from the ICA up to the CCA and the vessel wall fixated with filament to keep the vessel open. The atheromatous plaque is removed using a blunt dissector (Fig.3). It is essential to keep the intima uninjured. Even small pieces of atheromatous deposits should be removed carefully, due to the fact that residual accretions are the basis for new plaques. For irrigation of the vessel lumen heparin solution is used. The forceps were opened one after the other for irrigation of plaque debris and to prove the reflux out of the ICA. At the end and after another closure of the forceps vascular suture is performed with a 6-0-prolene filament.

After closure of the arterial wall and opening of the clamps, micro-doppler (16 MHz) is used to reveal the increased flow, especially of the ICA. Postoperative DSA is only necessary if an early restenosis is suspected.

Additionally all patients got heparin to reach a partial thromboplastin time between 40 and 50 sec. Heparin infusion started just before surgery and is continued until the 5th day after surgery. To prevent further ischemic events acetylsalicylic acid or clopidogrel should be administered lifelong.

In the first time after surgery,

لإظهار الحوادث نقص التروية أثناء العمليات مع إجراء التصوير بالأمواج الصوتية عبر القح (TCD) للشريان المخي المتوسط (شكل ١) (٢٨). يتم إجراء شق الجرح على الحافة الأنسية للعضلة القصية القترائية حوالي ٥ سم. يمكن حس الشريان خلف العضلة. عندئذ يتم تحضير الشريان وتحريره من النسيج المحيط يجب الانتباه على عدم أحداث أذية للعصب الراجع أو العصب البلعومي اللساني.

يجب فك الشريان السباتي من الأنسجة في كلتا النهايات القريبة و البعيدة وتحريره من الصفائح العصيدية.

وفي الخطوة التالية يتم ربط الشريان السباتي الواصل CCA و الشريان السباتي الظاهر ECA وأخيرا الشريان السباتي الباطن ICA (شكل ٢) لمدة ثلاث دقائق تحت المراقبة بتخطيط الدماغ المستمر EEG والأمواج الصوتية TCD.

إذا لم يحدث حوادث وعائية دماغية يتم فك الملاقط وتعطى الباربتيورات حتى يتم تثبيط الدماغ على شكل دفعات كما يظهر بتخطيط الدفاع.

يتم أجراء الجرح من الشريان السباتي الباطن وحتى الشريان الواصل ويتم تثبيت جدار الشريان بواسطة filament.

يتم إزالة الصفيحة العصيدية باستعمال مسلخ كليل (شكل٣) ومن الضروري الحفاظ على سلامة البطانة، ويجب إزالة حتى القطع الصغيرة من التوضعات العصيدية. بناء على حقيقة أن بقايا العصيدة يمكن أن تشكل عصائد جديدة. ويتم غسل لمعة الشريان بواسطة المحاليل المُهبرنة. يتم فتح الملاقط واحداً بعد الآخر لغسل بقايا العصائد خارج الشريان السباتي الباطن. في النهاية وبعد إغلاق آخر للملاقط فإنه تتم خياطة الجرح بخيوط ٦ زيروا من نوع برولين فيلمانت وفتح الملاقط ، يتم استعمال دوبلر دقيق (١٦ MHz) وذلك للتحري عن ازدياد الجريان وخاصة للشريان السباتي الباطن، وتصوير الأوعية الرقمي بعد الجراحة (DSA) فقط من ضروري إذا تم الاشتباه بوجود تضيق مبكر. بالإضافة إلى ذلك يتم إعطاء الهيارين حتى يصل زمن البروترومبتن الجزئي مابين ٤٠–٥٠ ثانية.

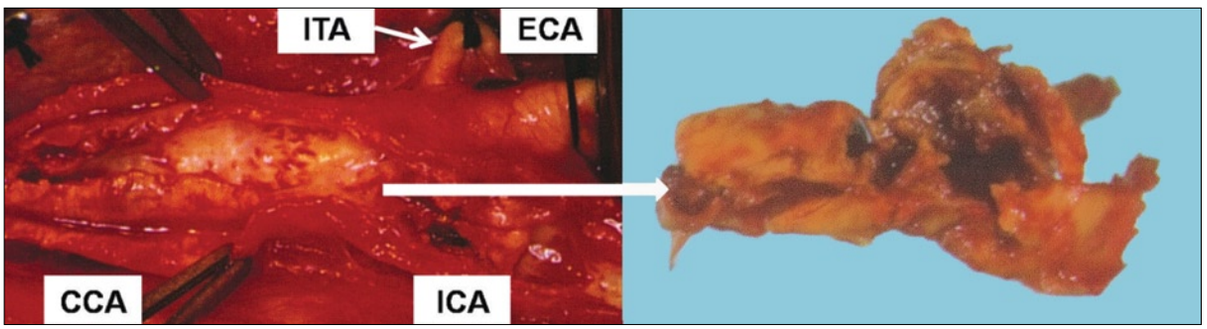


Fig. 3: Intraoperative view after opening the artery. The lumen is nearly completely occluded by the atheromatous plaque (ITA: inferior thyroid artery). The specimen consists out of outer solid and inner smooth elements.

الشكل ٣: يظهر المنظر خلال العملية الجراحية بعد فتح الشرايين. إن لمعة الشريان تقريباً مغلقة بالصفيحة العصيدية (الشريان الدرقي السفلي ITA) تتألف العينة من القسم الصلب الخارجي والعناصر الباطنة الناعمة.

patient's neurological function should be controlled after 6 weeks, 3 and 6 month and after 1 year (Fig. 4).
Additionally ultrasound Doppler examinations at this particular time can reveal possible restenosis, which may occur in about 10 to 15% within the first two years after surgery. Only in 2 to 3% of these patients clinical symptoms occur.

Modification in Surgical Procedure

The best possibility to reveal occurrence of intraoperative ischemia is surgery in wake patients, so CEA sometimes is performed under local or regional anaesthesia. Until now no difference could be documented, that CEA under local anaesthesia reduces intraoperative ischemic events[14,21].

Additionally it seems to be more comfortable for the patient as well as for the surgeon to perform CEA in general anaesthesia.

In some patients with insufficient cerebrovascular reserve capacity (CVR) it is necessary to use a shunting tube during the clamp period to prevent an intraoperative ischemic event. This shunt, inserted proximal the clamp on the CCA and distal the clamp on the ICA, is used by some surgeons in every CEA procedure.
We use the shunt only in patients, in whom changes in EEG or TCD during the temporary clamp period occur, as a sign of insufficient collateralization.

Some surgeons use patches in CEA to reduce the rate of restenosis in comparison to primary closure[4,27]. This technique involves the risk of pseudo-aneurysm development as well as intravascular turbulence, sometimes superimposed with infections, latter one occurs as twice as often as after primary closure[5].
In patients with patch closure and restenosis, re-operation is sometimes technically much more difficult, due to changes of patch material[17].
Surgery is only beneficial for the patient if the perioperative morbidity rate is lower than 3% and mortality rate lower than 1%.

و يتم إعطاء الجرعة الهيارين قبل العملية الجراحية مباشرة وحتى اليوم الخامس بعد الجراحة ولمنع حدوث حوادث وعائية أخرى بعض الأسبرين أو كلوبيدغرول مدى الحياة.
يجب مراقبة الوظائف العصبية للمريض بعد ٦أسابيع٦ أشهر وبعد سنة من الجراحة (شكل٤).
يمكن أظهار وجود عورة تضيق في الشرايين السباتية باستعمال الدوبلر (الأمواج الصوتية) والتي يمكن أن تحدث في ١٠–١٥٪ خلال السنتين الأوليتين بعد الجراحة. وتحدث عودة الأعراض فقط عند ٢–٣٪ من هؤلاء المرضى.

التعديلات في العمل الجراحي

أن أفضل وسيلة لإ ظهار وجود نقص تروية إثناء الجراحة هو إجراءها بينما يكون المريض مستيقظا، حيث يتم أحياناً إجراء استئصال البطانة تحت التخدير الموضعي أو المنطقي. إلى الآن لم يلاحظ أي اختلاف، فيما إذا كان استئصال بطانة الشريان تحت التخدير الموضعي يمكن أن تنقص حوادث نقص التروية أثناء الجراحة(١٤،٢١).
بالإضافة إلى إنه يبدو من أجل راحة المريض و راحة الجراح إجراء عملية البطانة تحت التخدير العام.
لدى بعض المرضى الذين لديهم أمكانية الخزن الوعائي الدماغي ناقصة (CVR) من الضروري وضع أنبوب مفاعزة خلال فترة إغلاق الشريان لمنع حوادث نقص التروية أثناء الجراحة حيث يتم زرع هذا الشنت إلى النهاية القريبة من الملقط على الشريان السباتي الواصل وفي النهاية البعيدة على الشريان السباتي الباطن، ويستعمل بعض الجراحون هذا الشنت في كل عملية استئصال بطانة.
نحن نستخدم هذا الشنت فقط عند المرضى لديهم اللذين لديهم تبدلات في تخطيط الدماغ المستمر أو تصوير بالأمواج الصوتية خلال فترة الإغلاق المؤقتة، والتي تدل على علاقة نقص أوعية المفاعزات.
يستعمل بعض الجراحون الرقع patches عند استئصال بطانة الشريان لإنقاص معدل عود التضيق بالمقارنة مع الإغلاق البدئي (٤، ٢٧). هذه التقنية تحمل خطورة تطور حدوث أم الدم الكاذبة أو الاضطراب الدوراني داخل

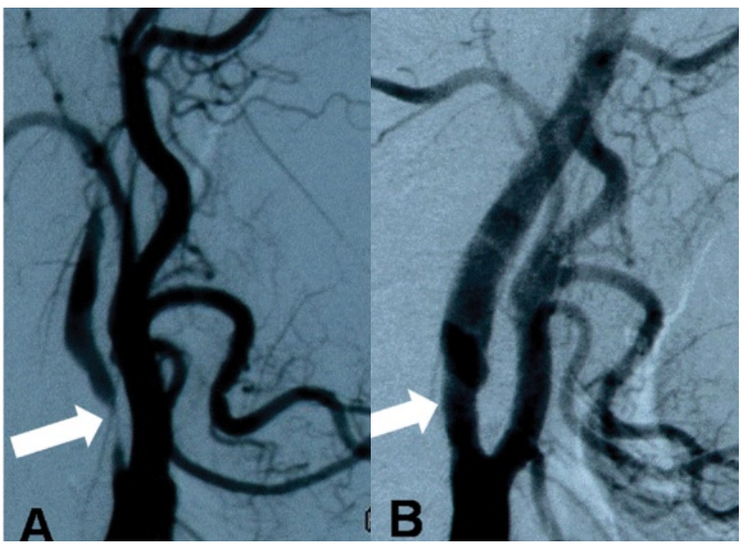


Fig. 4: Digital subtraction angiography (DSA) demonstrating the nearly occluded ICA (arrow, A) and the good result with normal vessel diameter (arrow, B) after surgery.

الشكل ٤: يظهر التصوير الرقمي المقطعي (DSA) الشريان السباتي الباطن (السهم، A) والنتائج الجيدة مع قطر وعائي طبيعي (السهم، B) بعد الجراحة.

Own Results

In a retrospect study we analyse the clinical course of about 220 patients with CEA procedure. In 5% (n = 12) of these patients perioperative new neurological deficits occur, in three of them due to re-thrombosis. These patients were re-operated on emergently. In two of them the deficits declined completely within two days, in the third within two weeks. A persistent neurological deficit occurs only in 2.8% of all CEAs, the mortality was 0%.

Extracranial- Intracranial Bypass Surgery

In some patients with recurrent symptoms of cerebrovascular insufficiency neuroimaging diagnostics reveals occlusion of the internal carotid artery and a reduced CVR, revealed by different technical modalities of cerebral CT, or MRI or by positron emission tomography (PET). In this group of patients, even when symptoms occur in spite of best medical treatment, surgical revascularization with an extracranial-intracranial (EC-IC) bypass can prevent recurrent ischemic attacks. Donaghy and Yasargil performed and described the technique, indications and first clinical results in the late 60`s[6,8]. In the following years bypass revascularization became worldwide accepted, due to good clinical results, until 1985. At that time the EC/IC Bypass Study Group published data showing in general no benefit for the bypass patients, due to an increased peri-operative morbidity and mortality[2]. A critical analysis of the study showed that not only patients with atherosclerotic carotid disease were included but also patients with carotid occlusion without impaired CVR.

According to the data of the EC/IC bypass study, frequency of this revascularization procedure decreased dramatically. Actually only a few indications are generally accepted, e.g patients with proven symptomatic insufficient CVR or moyamoya disease, treatment of complex and/or giant aneurysms and in skull base tumours embedding intracranial vessels. Furthermore we recommended EC-IC bypass surgery for patients with recurrent ischemic brain attacks due to ICA occlusion and insufficient cerebral reserve capacity. Latter one has to be revealed with modern functional tests.

الأوعية، أحيانا يتفاقم مع حدوث الأخماج، والذي يحدث لاحقاً بنسبة ضعف عما يحدث بعد الإغلاق البدئي (٥).
وإن إعادة الفتح الجراحي لمرضى عود التضيق لدى هؤلاء المرضى أحياناً من الناحية التقنية أكثر صعوبة من الإغلاق البدئي وذلك عائد إلى التبدلات في مادة الرقعة (١٧).

تفيد الجراحة لمرضى الذين يحملون خطورة ما حول الجراحة داخل من ٣٪ إمراضية وأقل من ١٪ الوفيات.

نتائجنا

في دراسة بالطريق الراجع قمنا بتحليل السير السريري ٢٢٠ مريض تم استئصال بطانة الشريان السباتي لديهم حدث لدى ٥٪ من هؤلاء المرضى إصابات عصبية جديدة ما حول الجراحة (١٢مريض) حدث لدى ثلاثة منهم عود تخثر تم إعادة العمل الجراحي لدى هؤلاء المرضى بشكل فوري تراجعت الأذية العصبية بشكل تام عند مريضين بينما لدى المريض الثالث خلال أسبوع من العملية. تحدث الآذيات العصبية الدائمة في ٢,٨٪ من الحالات بعد عمليات استئصال بطانة الشريان السباتي بينما لا يوجد وفيات.

جراحات المجازات داخل وخارج القحف

لدى بعض المرضى الذين يعانون من أعراض متكررة لقصور وعائي دماغيCVR، وأظهرت وسائل التصوير العصبي وجود انسداد للشريان السباتي الباطن ونقص المخزون الدوراني الدماغي، المشخص باستعمال الرنين المغناطيسي أو الطبقي المحوري أو التصوير المقطعي بالبوزتيرون (PET).
عند هؤلاء المرضى بالرغم من المعالجة الدوائية الجيدة يتكرر حدوث الأعراض لديهم فإن إعادة التوعية بإجراء المجازة خارج القحف إلى داخل القحف (EC-IC)، يمكن لهذه العملية أن تمنع حدوث هجمات من نقص التروية المتكررة. لقد وصف كلاً من دوناغي وياسرغيل هذه العملية وأجرياها، وكذلك الاستطبابات والنتائج السريرية في أواخر الستينات (٨،٦). بعد ذلك بعدة سنوات أصبحت عمليات المجازات مقبولة عالمياً وذلك بسبب النتائج السريرية الجيدة حتى عام ١٩٨٥ حيث نشرت مجموعة دراسة جراحة

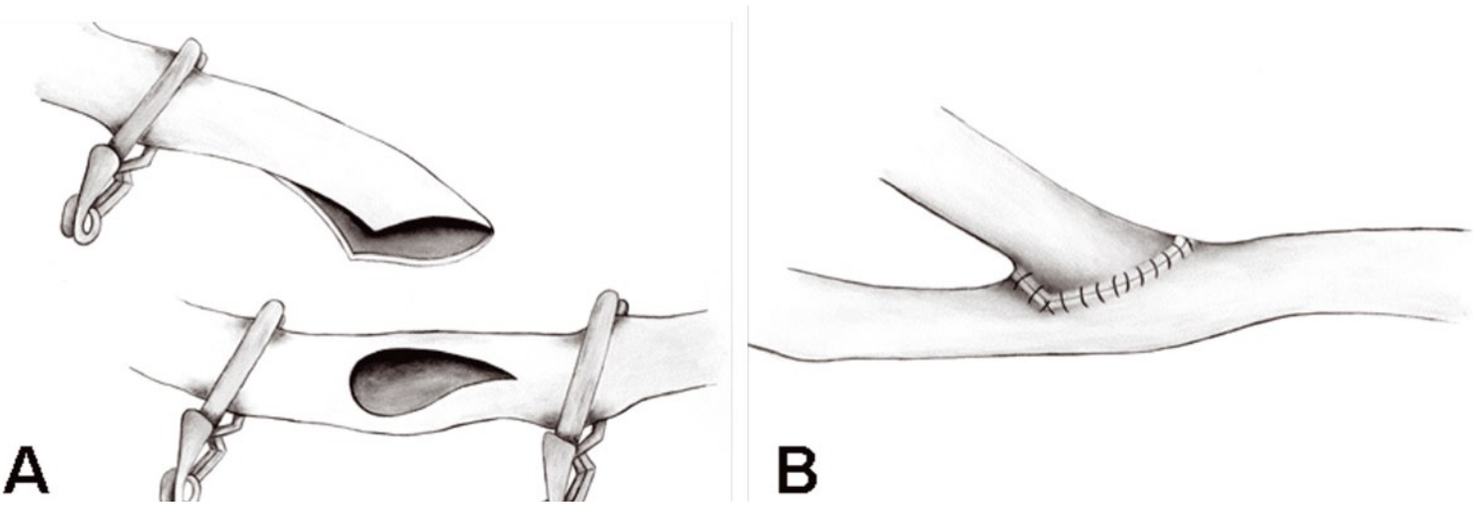


Fig. 5: Schema of bypass anastomosis: Donor and recipient artery are dissected and the distal part of donor artery is cut off after being temporary clamped. After occlusion of the recipient artery proximal and distal of the intended anastomosis, the artery is incised (A). The anastomosis started with sutures at the edges of incision, followed by singular sutures around circumference of incision (B). Finally, both arteries will be opened (modified from Mohit et al. 15).

In most of the patients in whom EC-IC bypass is indicated, a direct end-to-side connection between a major branch of the superficial temporal artery (STA) and a cortical or intra-sylvian branch of the middal cerebral artery (MCA) is performed.
Adequate donor and recipient vessels should be revealed by selective DSA of carotid and/or vertebral vascular territory before surgery.

Technique of the "Standard" STA-MCA EC-IC Bypass

First the donor vessel (STA) is dissected out of the subcutaneous tissue above the ear. A temporal craniotomy of about 3-4 cm in diameter is performed, depending on the length of the dissected STA and a appropriated cortical or intra-sylvian branch of MCA with a diameter more than 1 mm is identified and dissected[7]. The recipient vessel is temporary occluded with arterial clamps proximal and distal of the planned connection and opened by a small incision.
After the donor vessel, i.e. STA is being temporary clamped and cut off in its distal portion, microsurgical end-to-side connection between the free end of donor vessel and the recipient branch of MCA is completed with single sutures (10-0 monofilament nylon), beginning at the edges of the longitudinal incision of recipient cortical artery (Fig. 5). Temporary clamps are opened and the EC-IC blood flow is controlled by micro-ultrasound probes (16 MHz).
A postoperative facultative performed DSA revealed a generally known good patency with a mean blood flow of 25-50 ml/min in more than 90%[24]. If an anastomosis between major vessels for a higher blood flow is necessary, either venous, or arterial or synthetic grafts can be interpolated[15].
In cases with bypass surgery between major vessels tempo-

المجازات (EC/IC Bypass Study Group) أنه لا فائدة من هذه العملية بشكل عام عند مرضى المجازات بسبب زيادة نسبة الإمراضية والوفيات ما حول الجراحة (٢). وبإجراء دراسة جدية أظهرت هذه الدراسة أنه ليس فقط المرضى المصابين بانسداد الشريان بل كان لديهم نقص المخزون الدوراني (CVR) أجروا هذه العمليات. وعلى حسب هذه الدراسة لمجموعة المجازات خارج وداخل القحف (EC-IC) فإن تكرار عمليات إعادة التروية قد انخفضت بشكل كبير، في الحقيقة تم وضع الاستطباب في حالات قليلة مثلاً المرضى الذين لديهم قصور في المخزون الدوراني الدماغي عرضي أو داء مويا مويا معالجة حالات أمهات الدم المعقدة أو الكبيرة ومعالجة أورام القحف والضاغطة على الأوعية داخل القحف.
والأكثر من ذلك فإننا نوصي بإجراء هذه المجازات (EC-IC) لمرضى هجمات نقص التروية الدماغية والعائدة لانسداد الشريان السباتي الباطن ونقص قدرة المخزون الدوراني الدماغي والذي يتم كشفه عن طريق اختبارات الوظيفة الحديثة.
يتم إجراء عمليات المجازات (EC-IC) لدى مرضى المستطبة لديهم بإجراء مفاغرة مباشرة نهاية إلى جانب بين فرع كبير من الشريان الصدغي السطحي (STA) والشريان القشري أو الفرع داخل سيلفيات intra-sylvian branch فرع الشريان المخي المتوسط (MCA). يتم اختبار الشريان المخي المتبرع والمستقبل عن طريق سيلفيات تصوير أوعية رقمي انتقائي (DSA) للشريان السباتي وشرايين القطاع الوعائي الفقري. وذلك قبل إجراء العملية الجراحية.

تقنيات مجازات الشريان الصدغي السطحي والشريان المخي المتوسط

يتم بالبداية تسليخ الشريان المتبرع (الشريان الصدغي

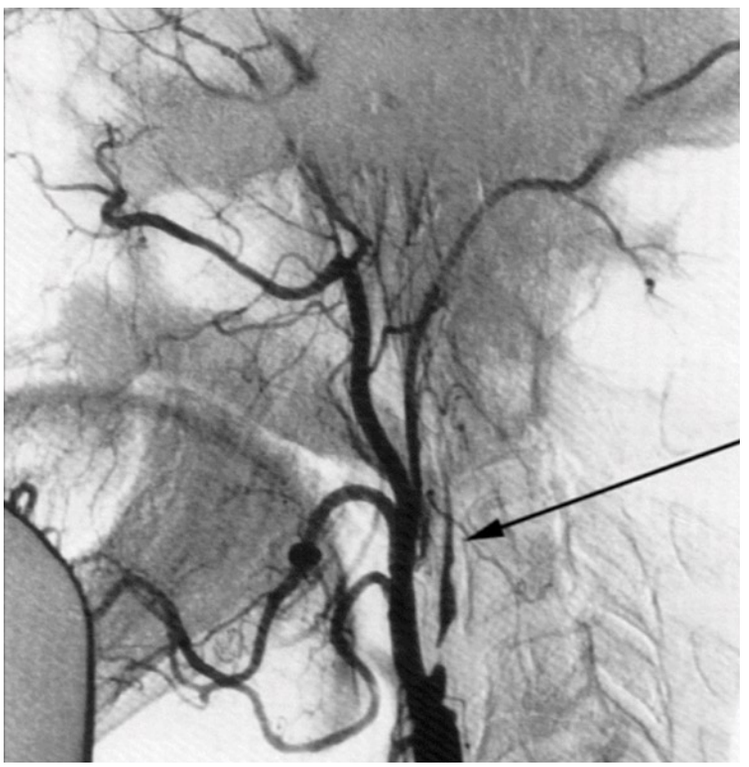


Fig. 6: Digital subtraction angiography in a patient with pseudo occluded ICA showing string like restfilling (arrow)

rary clamping is risky for intraoperative regional ischemic brain damage.

Modification in Surgical Procedure

Aim of the excimer-laser assisted non-occlusive anastomosis (ELANA) technique is the risk reduction for intra-operative brain ischemia[25].
In summary, a venous or arterial graft is sutured on the donor and the recipient vessel in end-to-side technique, without opening the recipient cortical vessel and as possible the donor vessel too. With the laser, inserted in the graft through a sideways opening, the connecting area between graft and donor as well as graft and recipient vessel is perforated and the blood streams through the anastomosis.
Therefore the temporary occlusion of the donor as well as the recipient artery is not necessary. Especially in high flow bypasses, with a blood volume up to 180 ml/min, and if branches of distal CA or of MCA are used as recipient vessel, the risk of intraoperative territorial brain ischemia can be minimized, without diminishing the beneficial effect of the surgical procedure.

In the same way as described before EC-IC bypasses can be performed with arteries of the posterior circulation. The indications for EC-IC or IC-IC bypass procedures involving the posterior cerebral circulation are more or less the same as in the anterior circulation (e.g. symptomatic stenotic or steno-occlusive disease, aneurysms, tumours)[13].

Surgery in Pseudo-Occluded ICA

It should be stressed here that in patients with ICA pseudo-occlusion CEA but no EC-IC bypass surgery is indicated[11]. In the last years we performed surgery in 780 patients admitted with symptomatic ICA stenosis for CEA. In 53 of them EC-IC bypass was intended due a suspected ICA occlusion. Preoperative the CVR was tested in these patients, revealing “only” a reduced but not critically diminished.

السطحي) (STA) من النسيج تحت الجلد فوق الأذن ثم يتم فتح العظم (يجب أن يكون قطره الصدغي حوالي قطر ٣ـ٤سم، وعلى حسب طول الشريان الصدغي السطحي المسلخ ثم يتم تحديد وتسليخ الشريان القشري أو الفرع داخل سيلفيلن للشريان المخي المتوسط أكثر من ١ ملم) (٧).
ثم يتم إغلاق الشريان المستقبل بشكل مؤقت بملقط شرياني من الناحتين القريبة والبعيدة لمنطقة الوصلة المخطط لها. ويتم فتح الشريان بجرح صغير. بعد ذلك يتم ربط الشريان المتبرع (مثلاً الشريان الصدغي السطحي) ثم يتم قطع النهاية البعيدة ويتم إجراء الوصلة نهاية إلى الجانب وخياطتها عن طريق الخياطة المجهرية مع فرع الشريان المخي المتوسط بخيط واحد (خيط١٠ـ١٠) مونوفيلمانت نايلون نبدأ بحواف الجرح الطولي للشريان القشري المستقبل (شكل ٥) يتم رفع الملقط المؤقت ويتم بالتحكم بانسياب الدم عبر المجازة من خلال مجس دقيق للأمواج الصوتية (16 MHz).
ومن خلال إجراء تصوير الأوعية الرقمي (DSA) يمكن أظهار وجود انفتاح وعائي جيد مع متوسط انسياب دم ٢٥ـ٥٠ مل/دقيقة في أكثر من ٩٠٪ من المرضى (٢٤).
وإذا كان من الضروري أن تكون المفاغرة بين وعاء كبير والحاجة لانسياب دم أعلى فإنه يمكن استعمال طعم صنعي أو طعم شرياني أو وريدي (١٥).
في حالة جراحة المجازات ما بين وعاء كبير فإن الإغلاق المؤقت يمكن أن يكون خطراً لحدوث آذيات دماغية موضّعة بنقص التروية.

التعديلات في العمل الجراحي

إن الهدف من استعمال التقنيات المساعدة باستخدام ليزر ايكزاهير في المفاغرات الغير سادة هو إنقاص خطورة نقص تروية الدماغ أثناء العملية الجراحية (٢٥). الخلاصة يتم إشباع الطعم الوريدي أو الشرياني على الوعاء المستقبل أو المعطي في تقنية نهاية إلى جانب، بدون فتح شريان القشري للمستقبل أو إذا كان ممكناً وعاء المعطي أيضاً . باستعمال الليزر والمغروس في الطعم من خلال فتح جانبية في الطعم، حيث يتم ثُقب المنطقة

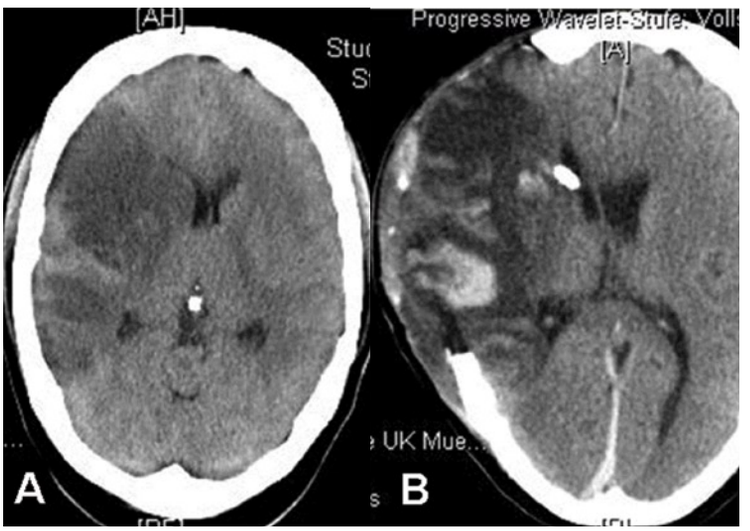


Fig. 7: Cranial computed tomography revealing brain infarction of the right MCA territory (A) before and (B) after decompressive craniectomy and duraplasty. The oedematous tissue herniates into the bone flap defect. The midline shift was completely regressive due to a sufficient decompression.

The diagnosis of a ICA pseudo-occlusion was revealed especially by DSA documenting "string like" residual fillings and others[11] (Fig. 6). A reopening of the pseudo-occluded ICA by CEA procedure was possible in more than 75% of the patients.

Surgery in Acute Ischemic Stroke

In patients with acute ischemic stroke the efficacy of emergency CEA or EC-IC bypass surgery is not yet complete acknowledged. If this kind of surgery is performed within the first six hours after onset of symptoms, patients had a good chance to benefit from this procedure[22].
CEA as emergency surgical revascularisation procedures was enlisted as "uncertain indication" in the guidelines for CEA from the American Heart Association[16], but with further development of the microsurgical technique this could become more common.
There is the same insufficient statement in regard to acute EC-IC bypass and its modalities because of the lack of reports[19].

Summary and Conclusion

Cerebrovascular diseases actually represent one of the most frequent causes of death in developed and more and more in developing countries. Mostly stroke is caused by stenosis of the carotid artery or its intracranial branches.

The CEA performed since more than 50 years is one of the surgical procedures with the highest level of evidence. Its benefit, compared with optical medical treatment and with stenting procedures, depends on sufficient neuroimaging technique (CT-, MR-A or DSA), right indication, careful intra- and perioperative management (EEG, TCD) and the skills and experience of the surgeon and his team. The same is essential for EC-IC bypass surgery[10,18]. Summarized is this in the title of the publication from Rajamani and Chaturvedi[20], published in the journal Current Drug Targets: "Prevention of Ischemic Stroke: Surgery".

Therefore surgical revascularization (CEA as well as EC-IC bypass surgery) is safe and effective in the treatment of cerebrovascular diseases should be performed in neurovascular centres only.

الواصلة ما بين الطعم والمعطي وكذلك الطعم ووعاء المستقبل ويجري الدم من خلال المفاغرات. لذلك الإغلاق المؤقت للوعاء المتبرع والوعاء المستقبل ليس ضروري وخاصة في المجازات ذات الجريان الدموي العالي، مع حجم ودموي حتى ١٨٠ مل/ دقيقة، أو إذا كان فروع للشريان الدماغي أو الشريان الدماغي المتوسط، بالتالي يمكن إنقاص نقص التروية الفصي خلال العمل الجراحي، بدون إنقاص فوائد العملية الجراحية وبنفس الطريقة كما ذكرنا سابقاً فإن المجازات داخل ـ خارج القحف يمكن أن تُجرى على شرايين الدوران الخلفي. إن استطبابات المجازات الخارجية داخلية أو داخلية للدوران الدماغي الخلفي تشابه إلى حد أقل أو أكثر تلك المجرى للدوران الدماغي الأمامي (مثلاً التضييق العرضي أو الداء المضيق الساد ، أمهات الدم والأورام) (١٣).

الجراحة للانسدادات الكاذبة في الشرايين القحفية الداخلية

يُستطب استئصال بطانة الشرايين في حال انسدادات الشرايين داخل القحف وليس جراحة المجازات للشريان القحفية داخلية. خارجية EC-IC (١١) تم إجراء ٧٨٠ عملية جراحية خلال السنة الماضية لمرضى لديهم تضيقات في الشرايين داخل القحف ICA عرضية (عمليات استئصال البطانة) تم إجراء عمليات مفاغرات الشرايين داخلية خارجية في ٣٥ مريض بسبب الشك بوجود انسداد في الشرايين داخل القحف.
تم اختبار قدرة المخزون الدوراني الدماغي CVR لدى هؤلاء المرضى والتي أظهرت وجود نقص فقط دون أن يكون ناقص بشدة. أن تشخيص الانسداد الكاذب في الشرايين داخل القحف تم خاصة باستعمال التصوير الوعائي الرقمي مظهراً وجود ما يشابه الخيط الامتلاء المتبقي وأشياء أخرى(١١)(شكل ٦). أن أمكانية إعادة فتح الشرايين داخل القحف المصابة بالانسداد الكاذب وذلك باستعمال استئصال بطانة الشريانCEA كان ممكناً في الأكثر من ٧٥ ٪ من المرضى.

الجراحة في حالات سكتات الدماغ لنقص التروية الحاد

أن فعالية إجراء استئصال بطانة الشريان السباتي CEA أو المفاغرة الشرايين داخلية خارجية EC-IC لم يتم استكمال معرفتها بعد. ولكن إذا تم إجراء هذه الجراحة خلال

٦ ساعات الأولى بعد حدوث أعراض السكتة فإنه لدى المرضى فرصة جيدة للاستفادة من هذه العمليات (٢٢). لقد تم اعتبار الجمعية الأمريكية للأمراض القلبية جراحة إعادة التوعية باستعمال استئصال بطانة الشريان السباتي الاسعافي كأستطباب غير مؤكد (١٦) ولكن التطورات في مجال الجراحة المجهرية يمكن أن تجعل هذه التقنية شائعة . نفس القول بالنسبة لمجازات داخلية ـ خارجية EC-IC وما شابهما ذلك بسبب نقص الدراسات حولها (١٩).

الخلاصة والاستنتاج

تمثل أمراض الأوعية الدماغية في الحقيقة أحد أكثر أسباب الموت في الدول المتطورة وأكثر فأكثر في دول العالم الثالث. أكثر أسباب السكتات مسببة بسبب تضيق الشريان السباتي أو فروعه الداخلية.

منذ حوالي ٥٠ عام وهو أحد الطرق الجراحية التي لها مستوى عالي من البراهين الطبية. أن فوائد عملية استئصال بطانة الشريان السباتي بالمقارنة مع المعالجة الدوائية المثالية أو عمليات زرع الشبكات تعتمد على تقنيات التصوير العصبي الكافية (المرناتـ التصوير الطبقي المحوري تصوير الأوعية المقطعي الرقمي (DSA)، وكذلك الاستطباب الصحيح، وعلى التدبير خلال وما حول العملية الجراحية (تخطيط الدماغ المستمر EEG، الدوبلر الوعائي TCD)، وكذلك مهارة وخبرات الجراح وفريقه. وتلك الأشياء ضرورية أيضاً لإجراء جراحة المجازات داخل ـ خارج القحف EC-IC (١٨،١٠) لتلخيص هذا في عنوان منشور من راجماني وتشانز فيديا (٢٠) تم نشرها في مجلة أهداف المعالجة الحالية (الوقاية من سكتات نقص التروية: الجراحة). لذلك فإن إعادة التروية الجراحية (استئصال بطانة الشريان السباتي CEA وجراحة المجازات داخل ـ خارج القحف EC-IC هي عمليات آمنة في معالجة أمراض الاوعية الدماغية ويجب أن يتم إجراءها في المراكز الأوعية العصبية فقط)

قطع القحف لإزالة الضغط في الاحتشاء الدماغي

يعاني بعض المرضى من وذمة دماغ شاغلة للحيز عائدة لانسداد الشريان السباتي الباطن ICA والشريان المخي المتوسط MCA بنسبة وفيات تصل إلى ٨٠ ٪ حتى مع أفضل المعالجات الطبية والمعالجات الفعالة للوزمة الدماغية الخبيثة غير ممكنة. آخر المنشورات من الدراسات العشوائية الضبوطة أظهرت أن قطع القحف لإنقاص الضغط مثلاً خلال ٤٨ ساعة من الاحتشاء ينقص نسبة الوفيات ويحسن النتائج العصبية (٢٦) بشكل ملحوظ. لإنقاص الضغط الفعال فإنه يمكن إجراء فتح عظمية bone flap بقطر حوالي ١٢ سم وإزالتها (٢٣) ثم تفتح الأم الجافية dura من أجل ترك حيز دماغي للتورم (الشكل ٧).

الدكتور بيرنهارد ر. فيشر
الدكتور س. بالكوفيك
الدكتور م. هولينغ
الأستاذ الدكتور ه. واسمان

Decompressive Craniectomy in Malignant Brain Infarction

Some patients suffer from a space-occupying brain edema due to an ICA or MCA occlusion with a mortality rate up to 80%. Even with best medical treatment prevention and effective therapy of the "malignant brain edema" is not possible. Recently published data from different randomised controlled trials revealed that early decompressive craniectomy, e.g. within 48 hours after infarction, reduces mortality and improves the neurological outcome[26] significantly.
For effective decompression a bone flap with a diameter of about 12 cm should be removed[23] and the dura opened to give the brain place for swelling (Fig. 7).

Dr. Bernhard R. Fischer (MD)
Dr. S. Palkovic (MD)
Dr. M. Holling (MD)
Prof. Dr. H. Wassmann (MD)
Department of Neurosurgery
University Hospital of Muenster
fischeb@mednet.uni-muenster.de

References:
1. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 325:445-453, 1991
2. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. N Engl J Med 313:1191-1200, 1985
3. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists> Collaborative Group. Lancet 337:1235-1243, 1991
4. Aburahma AF: Patch closure improves results with carotid endarterectomy. Semin Vasc Surg 17:243-252, 2004
5. Branch CL, Jr., Davis CH, Jr.: False aneurysm complicating carotid endarterectomy. Neurosurgery 19:421-425, 1986
6. Crowley RW, Medel R, Dumont AS: Evolution of cerebral revascularization techniques. Neurosurg Focus 24:E3, 2008
7. Diaz FG, Umansky F, Mehta B, et al: Cerebral revascularization to a main limb of the middle cerebral artery in the Sylvian fissure. An alternative approach to conventional anastomosis. J Neurosurg 63:21-29, 1985
8. Donaghy RM: Neurologic surgery. Surg Gynecol Obstet 134:269-270, 1972
9. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG: Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 267:994-996, 1954
10. Fischer B, Palkovic S, Wassmann H: Worsening in ischemic stroke patients: supplementary activation of cerebral hemodynamic with EC/IC bypass. Stroke 33:2734, 2002
11. Greiner C, Wassmann H, Palkovic S, et al: Revascularization procedures in internal carotid artery pseudo-occlusion. Acta Neurochir (Wien) 146:237-243; discussion 243, 2004
12. Kamran S, Bener AB, Deleu D, et al: The level of awareness of stroke risk factors and symptoms in the Gulf Cooperation Council countries: Gulf Cooperation Council stroke awareness study. Neuroepidemiology 29:235-242, 2007
13. Kawashima M, Rhoton AL, Jr., Tanriover N, et al: Microsurgical anatomy of cerebral revascularization. Part II: posterior circulation. J Neurosurg 102:132-147, 2005
14. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, et al: General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 372:2132-2142, 2008
15. Mohit AA, Sekhar LN, Natarajan SK, et al: High-flow bypass grafts in the management of complex intracranial aneurysms. Neurosurgery 60:ONS105-122; discussion ONS122-103, 2007
16. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al: Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. Circulation 91:566-579, 1995
17. Palkovic S, Fischer B, Wassmann H: How useful is patch angioplasty in carotid endarterectomy? Vascular 12:206, 2004
18. Palkovic S, Nadvornik P, Borak P: [Indications for extra-intracranial microanastomosis]. Rozhl Chir 56:589-592, 1977
19. Pikus HJ, Heros RC: Stroke: indications for emergent surgical intervention. Clin Neurosurg 45:113-127, 1999
20. Rajamani K, Chaturvedi S: Prevention of ischemic stroke: surgery. Curr Drug Targets 8:860-866, 2007
21. Rerkasem K, Rothwell PM: Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev:CD000126, 2008
22. Sakai K, Nitta J, Horiuchi T, et al: Emergency revascularization for acute main-trunk occlusion in the anterior circulation. Neurosurg Rev 31:69-76; discussion 76, 2008
23. Schirmer CM, Ackil AA, Jr., Malek AM: Decompressive Craniectomy. Neurocrit Care 8:456-470, 2008
24. Spetzler RF, Fukushima T, Martin N, et al: Petrous carotid-to-intradural carotid saphenous vein graft for intracavernous giant aneurysm, tumor, and occlusive cerebrovascular disease. J Neurosurg 73:496-501, 1990
25. Tulleken CA, Verdaasdonk RM: First clinical experience with Excimer assisted high flow bypass surgery of the brain. Acta Neurochir (Wien) 134:66-70, 1995
26. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol 6:215-222, 2007
27. Veldenz HC, Kinser R, Yates GN: Carotid graft replacement: a durable option. J Vasc Surg 42:220-226, 2005
28. Wassman H, Fromm G, Nadstawek J, et al: The influence of barbiturates on cerebral metabolism in patients with borderline cerebrovascular reserve during intraoperative transient carotid occlusion. Br J Neurosurg 3:429-434, 1989

Figure 3: Cross linking of the cornea

الشكل ٣: الربط المتصالب للقرنية

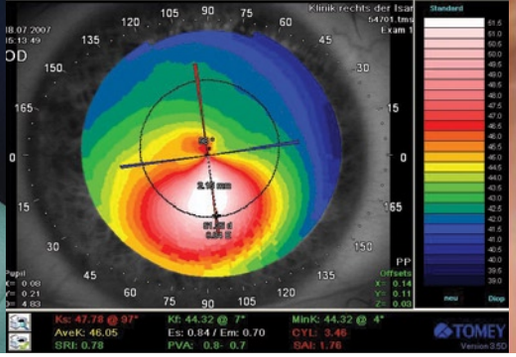


Figure 2: topographic image of a keratoconus

الشكل ٢: الصور الطبوغرافية للقرنية المخروطية

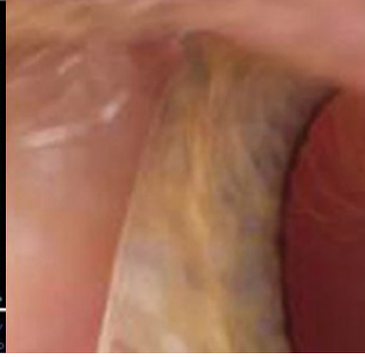


Fig. 1: conical protrusion of the cornea

الشكل ١: الانبثاق المخروطي للقرنية

Corneal Cross Linking in Patients with Keratoconus and Iatrogenic Keratectasia after Lasik

الربط المتصالب لدى مرضى القرنية المخروطية أو المصابين بالقرنية المخروطية بعد المعالجة بالليزيك

In keratoconus a progressive thinning and conical protrusion of the cornea occurs (Fig. 1). In the beginning of the disease often one eye is affected; however, mostly both eyes develop the typical irregular astigmatism. The disease may have a continuously or batch wise progression and has a morbidity of approximately 1:2000. Men are effected twice often than women. The disease usually starts between the age 15 and 30, but it may also become obvious earlier or very rarely in the age of 40 to 50. Although the disease "keratoconus" has been known for more than 200 years, the origin is still unknown. There are an increased number of affected patients within one family, so that a genetic component is discussed. A special form of keratoconus is the iatrogenic keratectasia after excimer laser correction of ametropia (especially after LASIK). Few weeks to years after successful LASIK surgery a progressive protrusion and development of irregular astigmatism appears. The course of the disease is normally much faster than in conventional keratoconus patients.

The patients complain about loss of vision due to increased myopia and irregular astigmatism. In the early stage of the disease, the clinical examination is uneventful; however, the diagnosis can already be made at an early stage of the disease with corneal topography (Fig. 2). In the early stage of the disease, the vision can be corrected with eye glasses or contact lenses; during the progression of the disease, only with rigid contact lenses a satisfying visual acuity could be achieved. If the fitting of the contact lenses is not feasible any more, due to the protrusion of the cornea, corneal transplantation may have to be carried out.

Weakening of the collagen fibers (supporting structure, important for the stability) in the cornea is one reason of the disease. With a new surgery the corneal collagen cross linking, these collagen fibers are cross

أثناء تطور القرنية المخروطية keratoconus يشاهد نقص سماكة وانبثاق محدب الشكل في القرنية (الشكل ١). يظهر هذا المرض عادة في جهة واحدة، مع ذلك فإنه على الأغلب يصيب كلا العينين.

ويمكن أن يتطور المرض بشكل مستمر أو على شكل أطوار نسبة حدوثه ١:٢٠٠٠ يصاب الرجال أكثر من النساء بضعفين وعادة ما يبدأ المرض بعمر ١٥-٣٠ سنة ولكن يمكن أن يظهر بأعمار أصغر أو أكثر من عمر ٤٠-٥٠ سنة. بالرغم من أن مرض القرنية المخروطية معروف من أكثر من ٢٠٠ سنة فأنه لم يعرف سببه إلى الآن. هناك أعداد متزايدة من الأشخاص المصابين في العائلة الواحدة لذلك يمكن مناقشة وجود عامل وراثي.

هناك شكل خاص من القرنية المخروطية هو بروز القرنية الرضي iatrogenic keratectasia بعد المعالجة بالليزيك LASIK اكزايمر لتصحيح أسواء الانكسار حيث يزداد بروز (انبثاق) القرنية والذي يتطور بسرعة أكبر من التصلب التقليدي، خلال أسابيع إلى سنوات بعد الإصلاح الناجح بالليزيك وبالتالي يظهر حرج البصر.

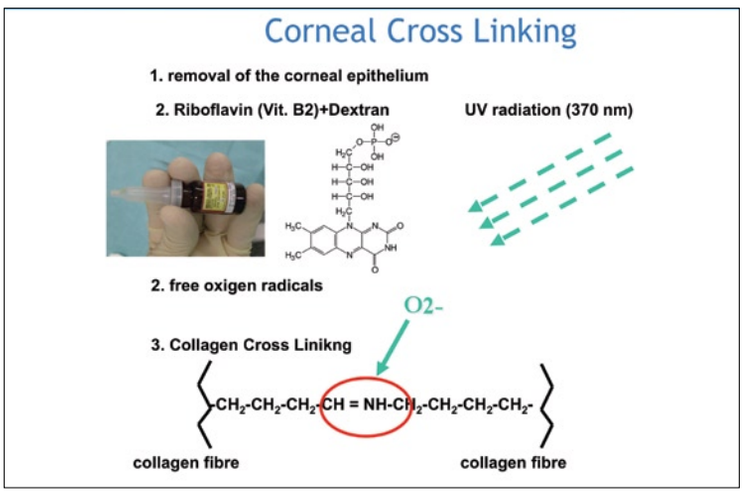
يعاني المرضى من ضعف البصر والعائد إلى حسر البصر وحرج البصر الغير نظامي. في المراحل المبكرة من المرض لا يظهر الفحص السريري موجودات مرضية، مع ذلك يمكن وضع التشخيص باكراً باستعمال التصوير الطبقي المحوري للقرنية (الشكل٢). يمكن إصلاح ضعف البصر في المراحل المبكرة باستعمال النظارات الطبية. ويمكن إصلاح ضعف البصر في المراحل المتقدمة من المرض بزرع العدسات اللاصقة القياسية.

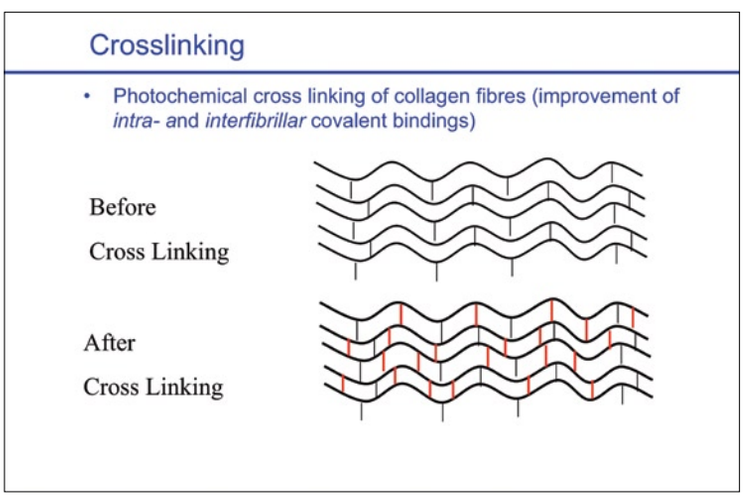
وعندما تصبح هذه العدسات غير كافية لتعديل ضعف البصر بسبب وجود البروز (الانبثاق الشديد) في القرنية فإنه من الممكن إجراء زرع القرنية.

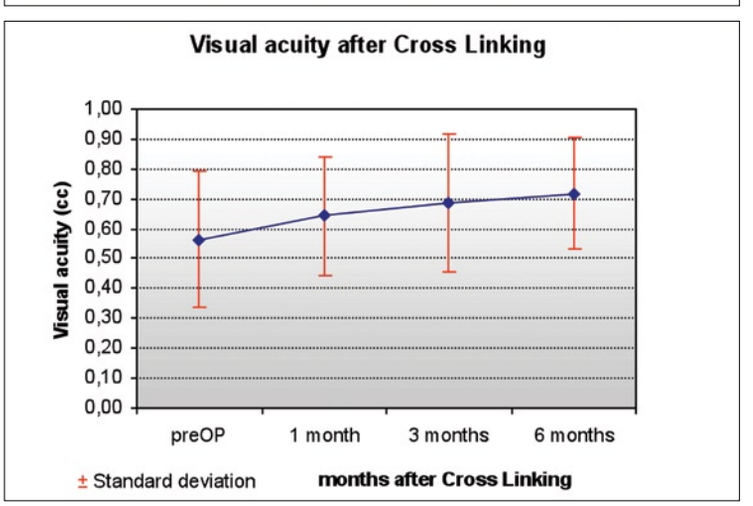
يُفترض أن نقص الكولاجين (التركيب الداعم لاستقرار القرنية) هو السبب في القرنية المخروطية في الجراحة الحديثة وتشير هذه إلى الربط المتصالب للقرنية corneal collagen cross linking حيث يتم ربط ألياف الكولاجين

linked so that the stability of the cornea is increased (Fig. 3). As a result, the progression of the disease is stopped. During the surgery, the central surface of the cornea (the epithelium) is removed and riboflavin eye drops (vitamin B 2) are applied to the corneal surface. The riboflavin eye drops penetrate the whole cornea and accumulate. Finally, the cornea is irradiated with UV-light for half an hour. Due to the combination of the riboflavin and the UV-light the cornea is stiffened (cross linked). The primary goal of this treatment is, however, to stop the progression of the disease; thus, the existing ametropia has to be corrected with eye glasses or contact lenses after surgery. Up to now we have carried out over 300 cross linking surgeries.
In these patients the progression of the disease was stopped in all patients. This is especially impressive in patients with keratectasia after LASIK. In these cases, the preoperatively rapid progression of the disease has been stopped. In some patients, even a visual improvement could be achieved. Many of the patients with contact lens intolerance prior surgery could wear contact lenses again.

Taken together, it can be stated that collagen cross linking is an elegant method to stop the progression of keratoconus or iatrogenic keratectasia. This method is, however, especially effective at an early stage of the disease, as in this case stabilization can be achieved with a good visual acuity, so that possible additional visual aids are not required.







Dr. C. Winkler von Mohrenfels (MD)
Dr. R. Khoramnia (MD)
Prof. Dr. Dr. C-P. Lohmann (MD)
Department of Ophthalmology
Klinikum rechts der Isar
Technical University Munich
Sekretariat.Augenklinik-rdl@web.de

الدكتور ك. فينكلر فون مورنفيلس
الدكتور ر. خورامنيا
الأستاذ الدكتور ك-ب. لومان

وبالتالي يزداد ثبات القرنية (الشكل ٣). وكنتيجة لذلك يتم إيقاف تطور المرض. خلال هذه الجراحة يتم إزالة السطح المركزي للقرنية (النسيج الظهاري) ثم يقطر فيتامين B٢ (ريبو فلابين) داخلها. حيث يتخلل داخل القرنية ويتجمع هناك. ثم يتم أخيراً تشعيع القرنية بالأشعة فوق البنفسجية لمدة١/٢ ساعة.
وبسبب استعمال الأشعة فوق البنفسجية والمادة الصفراء (ريبو فلابين) فإنه ويؤدي إلى ارتباط القرنية المتصالب .مثلاً تصبح قاسية.
الهدف الأساسي من هذه المعالجة إيقاف تطور المرض وبالتالي تصحيح البصر بوضع عدسات لاصقة أو نظارات طبية بعد الجراحة. يمكن إيقاف تطور المرض لدى جميع مرضانا باستعمال وسائل الربط المتصالب (أكثر من ٣٠٠ مريض) نتائج هذه الطريقة رائعة و خاصة عند المرضى بعد المعالجة بالليزيك. وفي هذه الحالات يمكن إيقاف تطور فقد البصر السريع قبل الجراحة أيضا يمكن حصول على تحسن لدى بعض المرضى أيضا. ويمكن كثير من المرضى الذين لا يتحملون العدسات اللاصقة أن يلبسوها مرة أخرى.

أخيرا يمكن القول إن عملية ربط الكولاجين من المتصالب هي عملية تحتاج إلى مهارة لإيقاف تطور القرنية المخروطية أو بروز القرنية الرضي مع ذلك فإن هذه العملية فعالة في المراحل المبكرة لمرض حيث يمكن تثبيت القدرة البصرية والقوة المناسبة والجيدة وبالتالي لا حاجة لمساعدات أضافية للقدرة البصرية.

Orthopädie Bavariapark

مركز "بافاريا بارك" لعلاج الجهاز الحركي والارتكازي

مركز للجراحات التنظيرية وتركيب بدائل المفاصل
بالحد الأدنى من التدخل الجراحي

CENTER FOR ARTHROSCOPIC SURGERY AND
MINIMAL INVASIVE JOINT REPLACEMENT

PROF. LILL, MD, PHD
is associated with the Department of Orthopaedic Surgery at the University of Heidelberg/Germany. He is highly specialized in knee- and foot surgery.

DR. KREBS, MD
is a highly skilled orthopaedic surgeon with more than 13.000 joint surgeriesover the last 20 years. He is specialized in shoulder-, knee – and hip surgery.

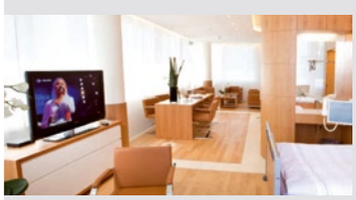
Giving care and interest for patients is our aim.
We present a full service through offering transfer and translation in all medical appointments including hotel and flight reservations.

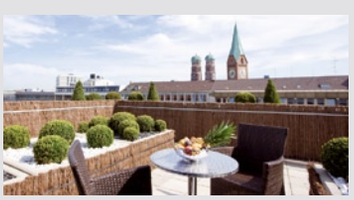
ما يقدمه مركز"بافاريا بارك" لعلاج الجهاز الحركي والارتكازي

- تركيب بدائل المفاصل بالحد الأدنى من التدخل الجراحي من كافة الأنواع ويشمل ذلك اصلاح العمليات الجراحية السابقة (الركبة، الكتف، الورك، اليد/القدم، مفصل الكاحل)
- الجراحة التنظيرية استنادا الى آخر تقنيات اعادة تركيب الأربطة المثبتة لمفاصل الركبة المسمى الصليبي منها والأمامي (Anterior and posterior Cruciate Ligament) واصلاح مجموعة العضلات والأوتار(rotator cuff) التي تثبت الكتف
- جراحة اليد والقدم

PORTFOLIO ORTHOPÄDIE BAVARIAPARK

- Minimal invasive joint replacement (knee, shoulder, hip, hand/foot, ankle joint) of any kind including revision surgery
- Arthroscopic surgery including latest techniques of anterior and posterior cruciate ligament reconstruction, rotator cuff repair and shoulder stabilization
- Hand - and foot surgery


Isarkliniken Munich, Patient´s Room


Isarkliniken Munich, Patient´s RoomTerrace

Isarkliniken Munich, OR

Isarkliniken Munich, Entrance

Info Click

عنواننا: Ganghoferstraße 31
D-80339 Munich/Germany

بريدنا الالكتروني: maha@orthopaedie-bavariapark.de
موقع الانترنت: www.orthopaedie-bavariapark.de

Profile: Medical Doctor from Germany

Medical Competence from Germany

German Medical Doctors, German Operating Teams:

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

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

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

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

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

GERMAN DOCTORS

www.germandoctors.de

in cooperation with:

German Medical Journal

German Doctors is a registered trade mark of Bennad Ltd.

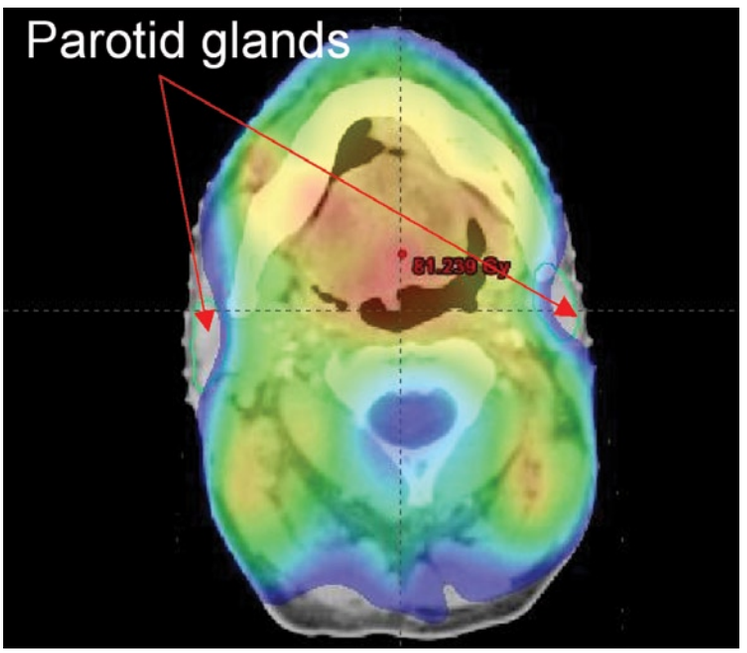


Fig. 1: Head and Neck Cancer, Dose > 27 Gray. (Lower dose in blue, higher dose in red) with dose sparing to parotid glands

الصورة ١: سرطان عنق ورأس البنكرياس جرعة أكثر من ٢٧ غراي (أخفض جرعة باللون الأزرق وأعلى جرعة باللون الأحمر) بجرعة محافظة على الغدد.

Radiotherapy – High Precision Techniques for Oncologic Patients

المعالجة الشعاعية – تقنيات عالية الدقة لمعالجة مرضى الأورام

Radiotherapy and radiooncology are one mainstay of tumour therapy. Depending on stage, localization and histology of tumours as well as age, comorbidities and condition of patients a variety of irradiation doses and techniques are required. Therefore a highly qualified team of physicians, physicists, biologists and radiographers is mapping out the best strategy for each individual patient using interdisciplinary approaches.

The irradiation is delivered mostly by linear accelerators with daily fractions in a time period of 5 to 6 weeks but some concepts may need only few fractions with high doses. The following text is describing different areas of application emphasizing high precision techniques.

Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)

A well known problem in radiotherapy is the balancing act between adequate tumour dose and dose sparing to organs at risk and normal tissue. For instance curing head and neck cancers requires doses up to 72 Gray but the parotid glands are to be limited to a mean dose of 27 Gray.

At further example Ewing sarcoma localized to the pelvic

تعتبر المعالجة الشعاعية وعلم الأورام الشعاعي الركن الأساسي في معالجة الأورام. وتتطلب تقنيات خاصة وجرعات شعاعية معتمدة على مرحلة الورم، توضع والتحليل النسيجي للورم وكذلك عمر المريض والأمراض المرافقة. لذلك يقوم مزيف ذوا مؤهلات عالية من أطباء، فيزيائيون وعلماء أطباء وشعاعيون يخططون لأفضل استراتيجية لكل مريض على حدة مستخدمين طرق متعددة الأختصاصات. يتم تطبيق المعالجة باستعمال المسرعات الخطية لإعطاء جرعات صغيرة يومية على مدى ٥-٦ أسابيع ولكن هناك بعض الاعتبارات لاستعمال جرعات عالية قليلة العدد.

إن النص التالي يصف أجزاء مختلفة من هذا التطبيق مع التأكيد على التقنيات عالية الدقة.

كثافة المعالجة الشعاعية (IMRT)

هناك مشكلة أساسية في المعالجة الشعاعية هي التوازن ما بين الجرعة المناسبة لمعالجة الورم والجرعة التي تحافظ على الأعضاء والنسيج الطبيعي. مثلاً تتطلب معالجة أورام رأس وعنق البنكرياس إلى جرعة ٧٢ غراي بينما الغدة النكافية parotid تحتاج إلى جرعة متوسطة ٢٧

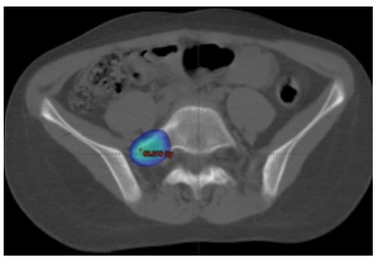


Fig. 2a: one Tumour Area of Ewing Sarcoma of the Pelvis, Dose > 57.0 Gy

الصورة ٢أ: منطقة ورمية لساركوما ايوينغ في الحوض جرعة أكثر من ٥٧ غراي.

necessitates doses up to 65 Gray by critical dose of 45 Gray to the small bowel.
These problems can be solved by using intensity modulated radiotherapy as shown in Fig. 1, 2a and b.

Intensity modulated radiotherapy is caused by beam modulation of different beams as shown in Fig. 3.

Stereotactic Radiotherapy, Radiosurgery

Brain metastases, small lung tumours or liver metastases can be treated by stereotactic radiotherapy. Therefore the patient is fixed in special systems as shown in Fig. 4.

A possible moving of target caused by breathing is taken into account by using PET/CT with listmode. Irradiation is delivered in 1 to 5 fractions with single doses of 7 to 20 Gray with dose prescription to the 100 % (intracranial stereotactic radiotherapy) or 65 % isodose. Fig. 5 demonstrates CT of a patient suffered from lung cancer and treated by SBRT (Stereotactic body radiotherapy).
A further application of SBRT is treatment of liver tumours or metastases. Tumour acitivity can be evaluated by PET/CT (Fig. 6). SBRT is also used in palliative re-irradiation of bone

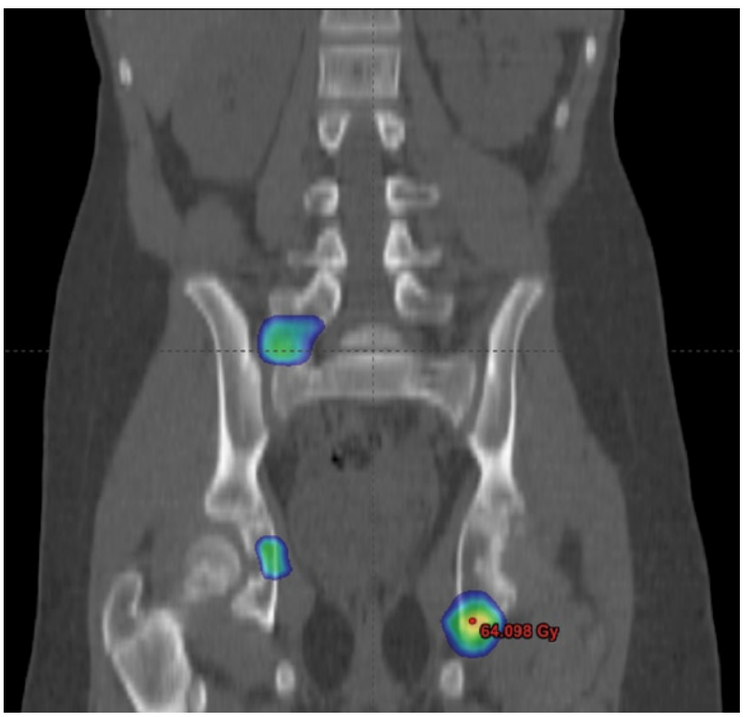


Fig. 2b: Ewing Sarcoma of the Pelvis, Dose > 57.0 Gy. The dose can be delivered precisely to the tumour areas by sparing normal tissue.

الصورة ٢ب: ساركوما ايوينغ في الحوض جرعة أكثر من ٥٧ غراي يمكن إعطاء الجرعة بدقة إلى منطقة الورم وبالتالي الحفاظ على النسيج الطبيعي.

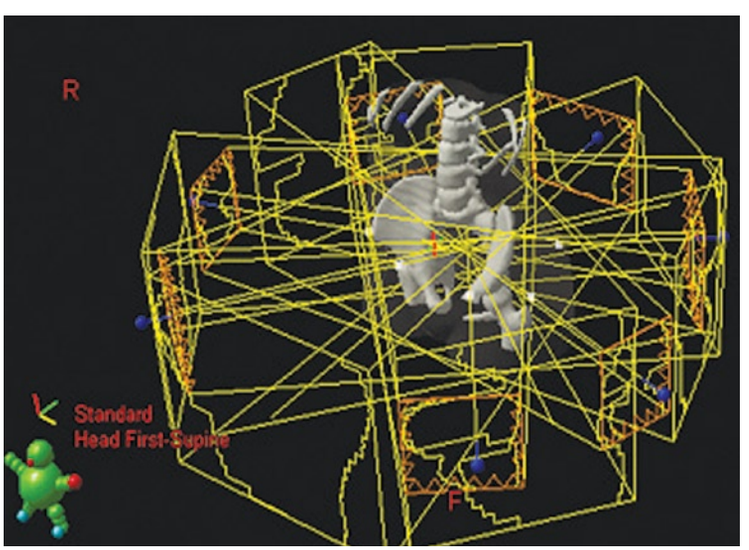


Fig. 3: Ewing Sarcoma of the Pelvis, IMRT plan using seven fields individually shaped and modulated by Multi-Leaf-Collimators.

الصورة ٣: ساركوما ايوينغ للحوض، استعمال طريقة حيث تم استعمال سبعة حقول شعاعية محددة بشكل منفصل باستعمال طريقة Multi-Leaf-Collimators متعددة الأوراق.

غراي. ومثال آخر ساركوما ايوينغ المتوضع في الحوض يحتاج إلى جرعة تصل إلى ٦٥ غراي وتعتبر الجرعة الحرجة للأمعاء الصغيرة ٤٥ غراي يمكن حلّ هذه المشاكل باستعمال المعالجة الشعاعية المتوسطة بالكثافة. كما يظهر في الأشكال ١،أ٢،٢ب. المعالجة الشعاعية المعتمدة على الكثافة باستعمال موجه لجميع المجاور المختلفة كما يشاهد في الصورة ٣.

المعالجة الشعاعية الجراحة الشعاعية

الانتقالات الورمية، أورام الرئة الصغيرة أو الانتقالات الكبدية يمكن أن نعالج بطريقة المعالجة الشعاعية stereotactic radiotherapy، لذلك يثبت المريض لجهاز خاص كما هو في الصورة ٤. يؤخذ بالحسبان أي حركة ممكنة للهدف بسبب التنفس وذلك باستخدام PET/CT with listmode يعطي الأشعة في ١-٥ أجزاء مع جرعة وحيدة ٧-٢٠ غراي مع وصف جرعة ١٠٠ ٪ (المعالجة الشعاعية داخل القحف) أو ٦٥ ٪ بجرعة معادلة.
الصورة ٥: تظهر تصوير طبقي محوري لمريض يعاني من سرطان الرئة معالجة ب SBRT علاج الجسم بالأشعة. تطبيق أكثر للمعالجة الشعاعية SBRT يستخدم لمعالجة أورام الكبد والانتقالات. يمكن تقييم

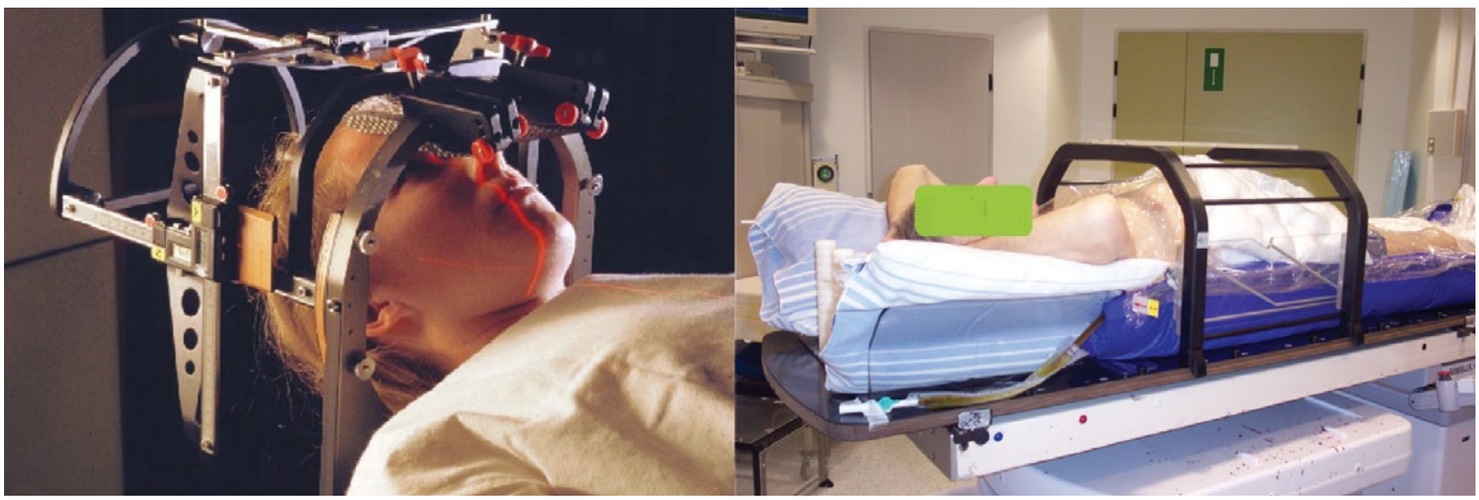


Fig. 4: Fixation of Patients for Stereotactic Radiotherapy

الصورة ٤: تثبيت المرضى للمعالجة الشعاعية Stereotactic Radiotherapy

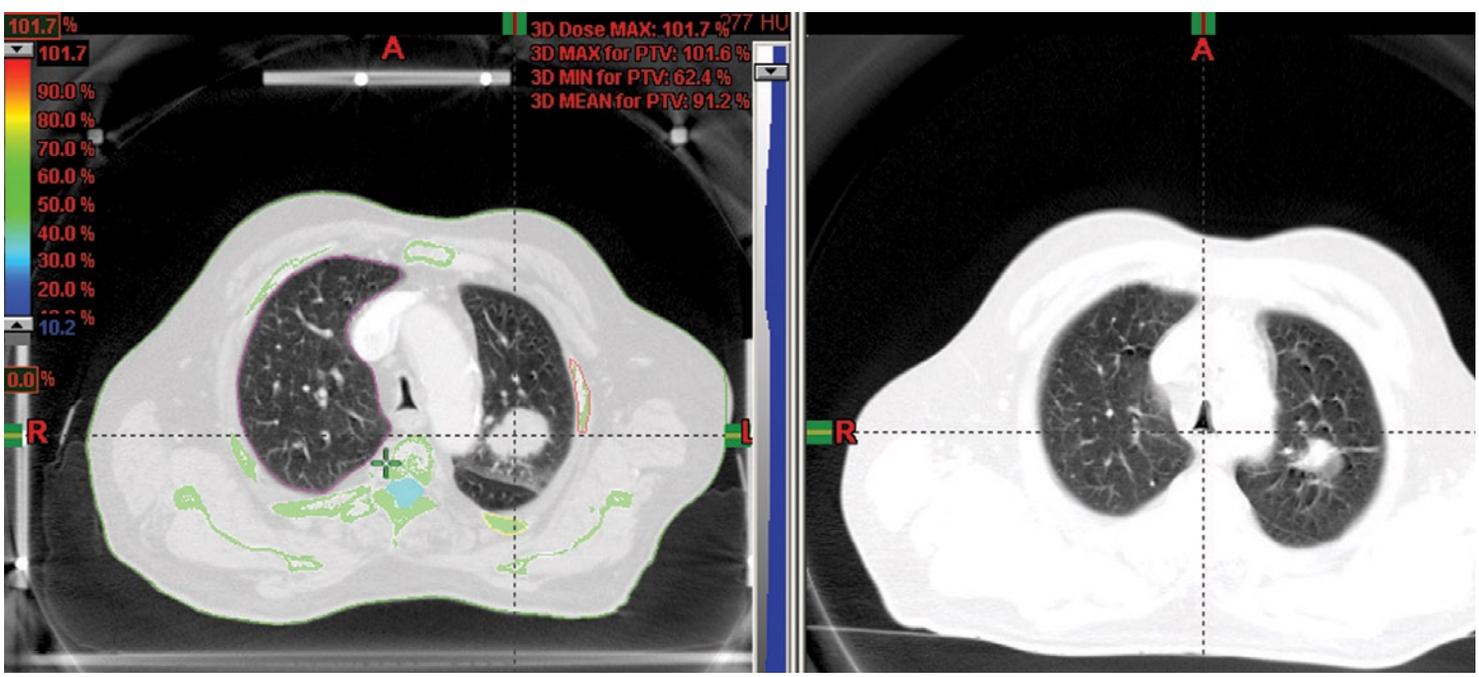


Fig. 5: Before (left) and 12 Weeks (right) after SBRT

تظهر الصورة ٥ قبل (أيسر) وبعد ١٢ أسبوع من المعالجة (الأيمن).

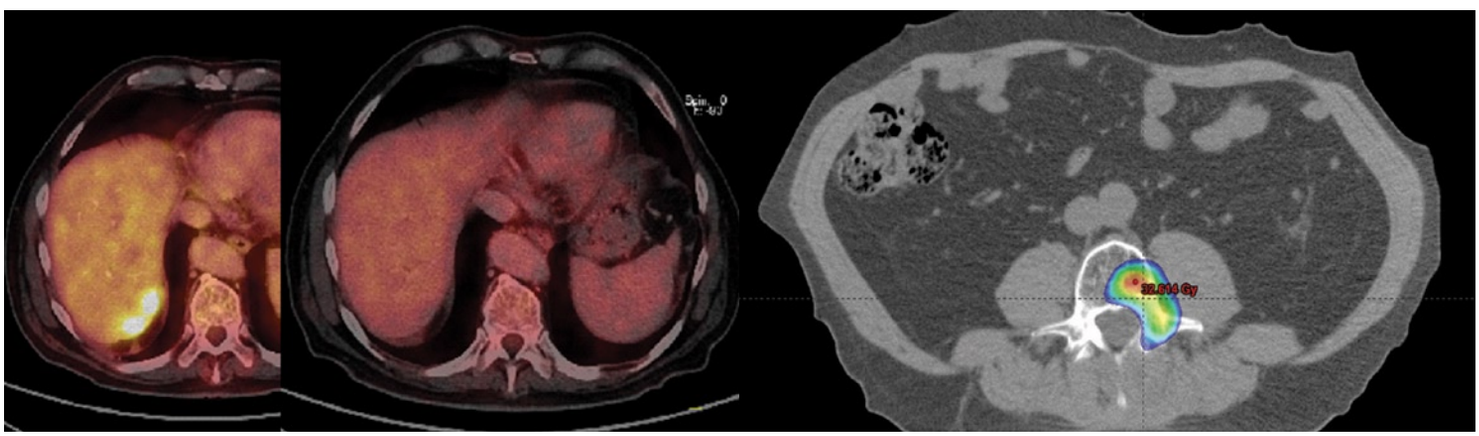


Fig. 6: Klatskin Tumour before (left) and 12 Weeks (right) after SBRT

الصورة ٦: ورم كلاتكسن قبل (الأيسر) وبعد ١٢ أسبوع من المعالجة ب SBRT (أيمن).

Fig. 7: Re-Irradiation with optimal sparing of myelon

الصورة ٧: إعادة التشعيع مع الحفاظ المثالي على النخاع (myelon).

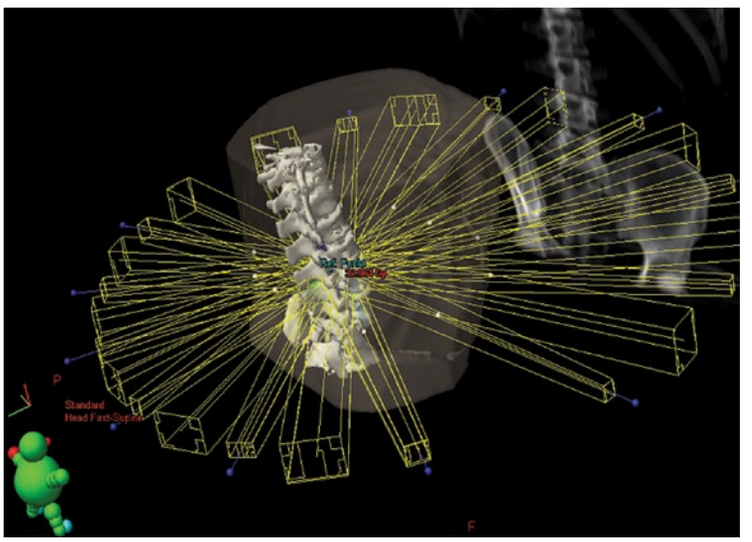


Fig. 8: Irradiation Fields in Case of Re-Irradiation Bone Metastasis by SBRT

الصورة ٨: حقول الإشعاع في حال إعادة التشعيع للانتقالات الورمية العظمية باستعمال.

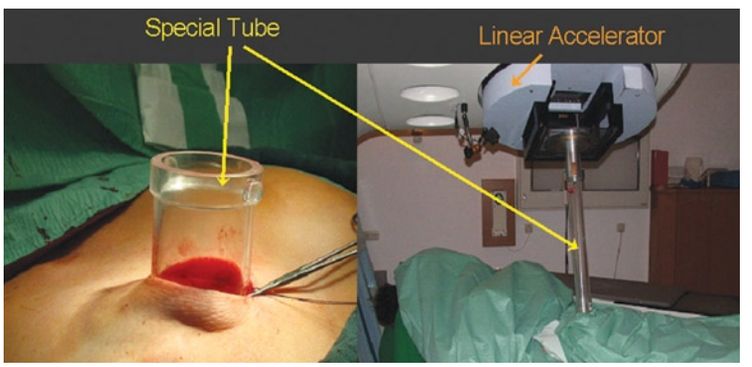


Fig. 9: Intraoperative Electron Boost for Breast Cancer

الصورة ٩: المعالجة الشعاعية لسرطان الثدي

metastases. The steep dose gradient causes optimal sparing of myelon as the organ at risk as shown in Fig. 7.
The dose distribution can be achieved as a result of 13 beams (Fig. 8).

Intraoperative Radiotherapy (IORT)

In special cases intraoperative irradiation can be delivered. For instance, a tumour adherent to big vessels or infiltrating muscles and bones often can't be resected totally, and improved local control can be achieved by adding radiotherapy. Furthermore in case of breast cancer an intraoperative boost improves local control with excellent cosmetic results. Patients receiving IORT get one high dose individualized to their tumour location. Irradiation is delivered by electrons with special tubes. IORT in case of breast cancer is shown in Fig. 9.

Image Guided Radiotherapy (IGRT)

Best planning and fixation couldn't avoid tumour motion caused by breathing or different filling of bladder or rectum. Special protocols (like a drinking protocol) can minimize but not eliminate this problem.
A new technique called image guided radiotherapy allows kV, MV or ultrasound imaging just before irradiation (Fig. 10). The planned radiation fields can be placed exactly to the daily location of the tumour with consecutive reduction of margins for tumour motion and sparing normal tissue.
For instance, IGRT in combination with IMRT is used in prostate cancer to deliver high doses to the prostate by sparing rectum wall.

Low Dose Rate and High Dose Rate Brachytherapy

Prostate cancer can be cured by radiotherapy with techniques such as IMRT or brachytherapy. Choosing the favourable technique depends on tumour stage as well as

الفعالية الكبدية تصوير طبقي محوري (صورة ٦).
يستخدم SBRT كمعالجة ملطفة إعادة تشعيع للانتقالات العظمية، إعطاء الجرعات بمقادير متزايدة يؤدي الحفاظ على نقي العظم حيث يكون هذا العضو في قطر كما يظهر في الصورة ٧.
يمكن الحصول على توزيع الجرعة باستعمال ١٣ محور للمعالجة (صورة ٨).

المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة (IORT)

يمكن تطبيق المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة مثلاً الأورام الملاصقة لأوعية الكبيرة أو الأورام المرتشحة بالعضلات والعظام والتي لا يمكن استئصالها بشكل كامل ويمكن أن تحسن المعالجة الشعاعية التحكم الموضعي للورم.

والأكثر من ذلك في حال أورام الثدي فإن الجرعات الداعمة أثناء الجراحة يمكن أن تحسن التحكم الموضعي للورم مع نتائج تجميلية ممتازة.
إن المرضى الذين يتلقون جرعة عالية من المعالجة الشعاعية أثناء الجراحة (IORT) تتناسب مع توضع الورم. يتم تطبيق الأشعة باستعمال أنابيب خاصة تُطلق الأشعة عبر الالكترونيات. ويظهر الشكل ٩ المعالجة الشعاعية لسرطان الثدي.

المعالجة الشعاعية الموجهة بالصور (IGRT)

لا يمكن لأفضل الخطط أو التثبيت أن تتجنب حركة الورم أو التي يسببها التنفس أو امتلاء المثانة أو المستقيم. هناك أنظمة خاصة (مثل نظام الشرب) يمكن أن تقلل ولكن لاتلغي هذه المشكلة هناك تقنية حديثة تدعى المعالجة الإشعاعية الموجة بالصور والتي تسمح kV, MV أو صور الأيكو (صورة١٠) مباشرة قبل التشعيع. يمكن أن يُحدد موضع التشعيع اليومي والمخطط له مسبقا حيث يتم إنقاص بشكل متتالي من الحواف لحركة الورم والحفاظ على النسيج الطبيعي.

comorbidities and condition of patients. Brachytherapy can be applied as low dose rate brachytherapy (LDR) by using 125 Iod permanent seeds or high dose rate brachytherapy with an interstitial boost delivered by 192 Iridium. In the latter case HDR combines as dose escalation to external irradiation.

Palliative Care

Irradiation is used in curative as well as in palliative treatment protocols. It's easy to deliver for reduction of pain in case of bone metastases, neurological symptoms in case of brain metastases or dyspnea caused by superior vena cava syndrome. Furthermore radiotherapy, especially in combination of external irradiation with brachytherapy, is a good treatment option for dysphagia caused by esophageal cancers. Fig. 12 shows application of brachytherapy in case of a patient with advanced esophageal cancer.

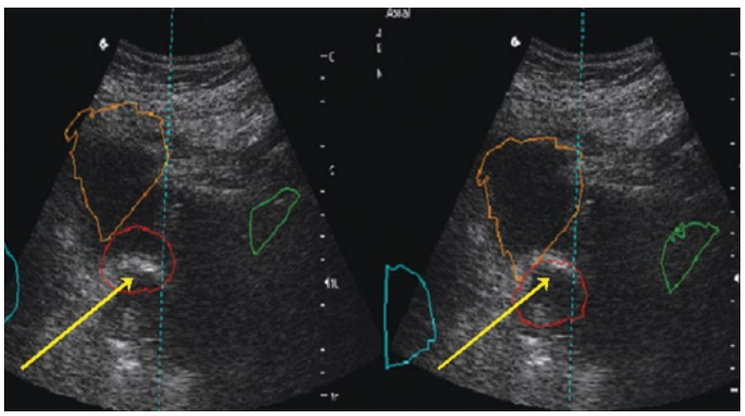


Fig. 10: Daily Localization of Prostate, Bladder and Rectum by Ultrasound, before (left) and after (right) replacement; arrows mark on rectum wall

الصورة ١٠: تحديد موقع التشعيع اليومي للمثانة والبروستات والمستقيم باستعمال الأمواج الصوتية قبل(الجهة اليسرى) بعد الاستبدال (الجهة اليمنى) تشير الأسهم إلى جدار المستقيم.

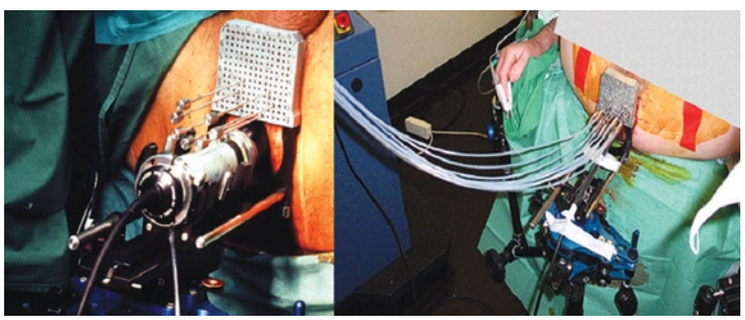


Fig. 11: Application of LDR (left) and HDR (right) Brachytherapy

الشكل ١١: تطبيق الجرعة المنخفضة LDR (الأيسر) والجرعة المرتفعة للمعالجة الداخلية Brachytherapy.

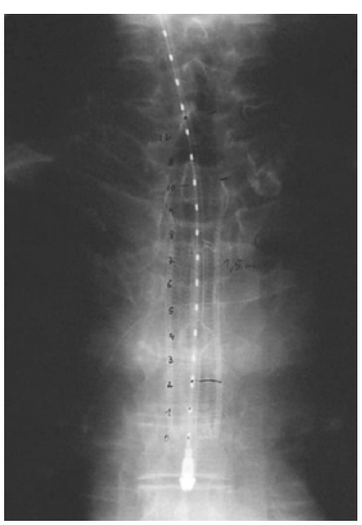


Fig. 12: Brachytherapy for esophageal cancer

الشكل ١٢: المعالجة الشعاعية الداخلية لسرطان المري.

Dr. Iris Ernst (MD)
Dr. Tobias Boelling (MD)
Prof. Dr. Normann Willich (MD)
University Hospital Muenster
Westfaelische Wilhelms University
willich@uni-muenster.de

الدكتور آيريس ارنست
الدكتور توبياس بولينج
الأستاذ الدكتور نورمان ويليخ

إن استعمال (IGRT) مع IMRT في سرطان البروستات يؤدي إلى إعطاء جرعة عالية للبروستات والحفاظ على جدار المستقيم.

معدل منخفض للجرعة ومعدل عالي للجرعة الأشعة

يمكن شفاء سرطان البروستات بالمعالجة الشعاعية باستعمال مثل هذه التقنيات مثل IMRT، brachytherapy. يتم اختيار التقنية المفضلة بالاعتماد على مرحلة الورم وكذلك الأمراض المرافقة وحالة المريض.

يمكن استعمال جرعات منخفضة brachytherapy LDR باستعمال بذور مزروعة دائمة لجرعة ١٢٥لود. أو استعمال مدفع داخل النسيج لجرعة ١٩٢ ابريديوم. وفي الحالة الأخيرة HDR يؤدي إلى زيادة الجرعة بالمعالجة الشعاعية الخارجية.

العلاج الملّطق

يستعمل التشعيع كمعالجة شافية كما هو الحال من بروتوكولات المعالجة الملطفة.

أنه من السهل تطبيق الإشعاع التخفيف الألم في الانتقالات العظمية، الأعراض العصبية للانتقالات الدماغية أو الزلة التنفسية الناجمة عن متلازمة الوريد الأجوف العلوي.

والأكثر من ذلك المعالجة الشعاعية وخاصة إذا ما كانت المعالجة الشعاعية الداخلية مع المعالجة الشعاعية الخارجية هي المعالجة الجيدة لعسرة البلع والناجمة عن سرطان المري.

يظهر الشكل١٢ تطبيق المعالجة الشعاعية الداخلية لمريض لديه سرطان مري متقدم.

UKM
Universitätsklinikum
Münster

We care for you

Medical centers within the University Hospital Muenster

Selection

- Comprehensive Cancer Center (CCCM)
- Center for infectious diseases
- Center for pediatrics
- Center for thorax, cardia and vascular medicine, including special Center for congenital heard diseases
- Dental center including orofacial surgery
- Transplantation center
- Trauma center, reconstructive surgery

…and special service for international patients

Universitätsklinikum Münster · Domagkstr. 5 · 48149 Münster · Germany
T +49 (0) 2 51 - 83 5 20 58 · E-Mail: International-Patients@ukmuenster.de · www.klinikum.uni-muenster.de

Surgical Options for Treatment of End-Stage Heart Failure

الخيارات الجراحية لمعالجة المراحل النهائية لقصور القلب

Chronic end-stage heart failure is becoming the most important disease in the developed countries and will occupy the largest amount of resources in cardiology and heart surgery in the coming years. When more and more patients survive originally life-threatening acute heart diseases such as myocardial infarction or acute myocarditis, many of these patients will later develop chronic heart failure and will require solutions both from conservative medication-based medicine and from surgery. It is estimated that by the year 2030 10 million inhabitants will suffer from chronic heart failure in the United States of America. In Germany, with a population of 82 million, approximately 100 000 patients die every year from acute heart failure and between 200 000 and 300 000 die with chronic heart failure. Heart transplantation, which has become the most promising treatment modality for otherwise untreatable heart failure, cannot cope with these numbers. For instance, in Germany 382 patients underwent heart transplantation in 2008. Thus it has become of eminent importance to develop organ-preserving operations to restore sufficient cardiac capacity and to combat heart failure by the implantation of artificial heart pumps. At the German Heart Institute Berlin during the past 23 years 61 668 open-heart operations have been performed (by the end of 2008); among these were 1628 heart transplantations, 96 combined heart and lung transplantations and 1326 implantations of ventricular assist devices or total artificial hearts. Likewise, in the pediatric population there were 8578 operations in children and in patients with congenital heart disease and among these 156 heart transplants and 105 implantations of ventricular assist devices. However, all other, mostly organ-preserving, techniques have been applied in the end-stage heart failure patient group, such as coronary bypass operation, mitral valve repair, ventricular aneurysmectomy, stem-cell implantation and the techniques of external cardiac support. However, it should be kept in mind that these organ-preserving conventional operations are mostly

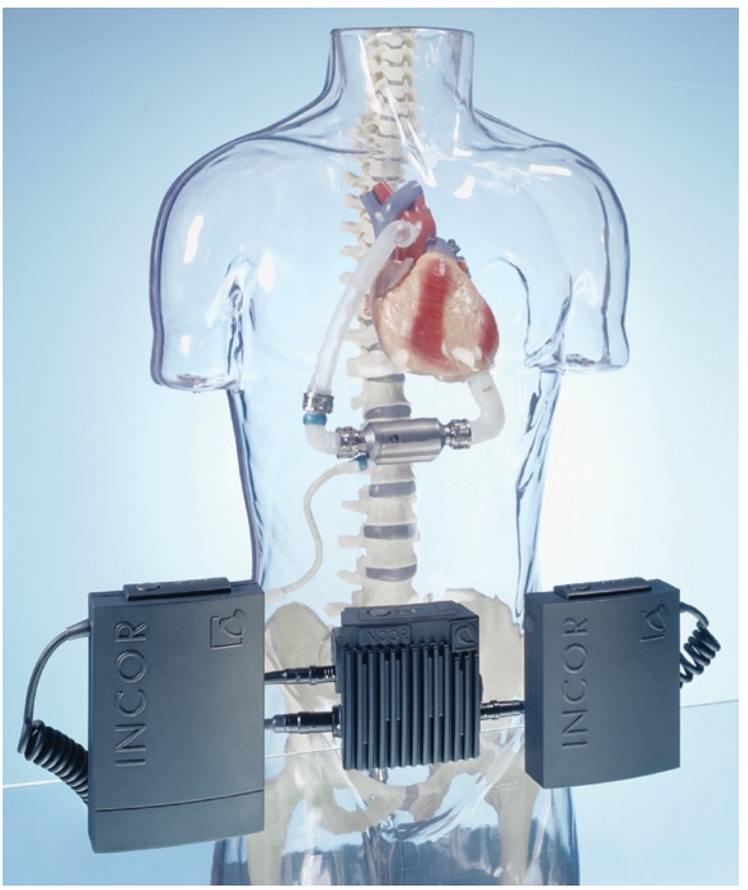
أصبح قصور القلب المزمن في المراحل النهائية للمرض الأكثر أهمية في البلدان المتطورة. ويحتل الموقع الأول في استهلاك الموارد المخصصة لأمراض القلب وجراحتها في السنوات القادمة. حيث الكثير من المرضى ينجون من الحالات الخطرة على الحياة من أمراض القلب الحادة مثل احتشاء القلب، التهاب العضلة القلبية، سيتطور لدى الكثير من هؤلاء المرضى قصور قلب مزمن ويحتاجون لحلول من المعالجة الدوائية المحافظة والمعالجة الجراحية.

يقدر بحلول عام ٢٠٣٠ إصابة ١٠ مليون مواطن بقصور القلب المزمن في الولايات المتحدة الأمريكية. يقطن في ألمانيا ٨٢ مليون يموت ١٠٠٠٠٠ منهم بقصور العضلة الحاد سنوياً ويموت ٢٠٠-٣٠٠ ألف من قصور القلب المزمن. إن زرع القلب والذي أصبح النموذج العلاجي الواعد الأكبر في معالجة قصور القلب الغير قابل للمعالجة بغيره من المعالجات، لا يمكن لعمليات زرع القلب أن تتعامل مع هذه الأرقام. مثلاً في ألمانيا تم زرع القلب ٣٨٢ مريض في عام ٢٠٠٨ لذلك أصبح من الأهمية الكبرى تطوير العمليات التي تحافظ على القلب لإعادة القدرة القلبية الكافية والتغلب على قصور القلب وذلك بزرع المضخات القلبية الصنعية.

في معهد القلب الألماني في برلين أثناء السنوات ال ٢٣ الماضية تم إجراء ٦١٦٦٨ عملية قلب (بنهاية ٢٠٠٨) بين هذه كانت ١٦٢٨ زرع قلب، ٩٦ حالة زرع قلب ورئة. وتم زرع قلب صنعي كامل أو أجهزة مساعدة للبطين في ١٣٢٦ حالة. بينما تم إجراء ٨٥٧٨ لدى الأطفال المصابين بآفات قلب ولادية بينها عمليات زرع قلب عند ١٥٦ مريض مع زرع أجهزة مساعدة للبطين لدى ١٠٥ مريض. أغلب العمليات المحافظة على الأعضاء تمت لدى مرضى في المراحل النهائية من قصور القلب مثل عمليات المجازات الإكليلية، أصلاح الصمام التاجي، استئصال أم الدم البطنية، زرع الخلايا الجذعية، أو تقنيات دعم القلب الخارجية.

مع ذلك يجب أن يبقى في الذهن أن العمليات المحافظة على الأعضاء السابقة تكون ناجحة جداً فقط في

Fig. 1: The Berlin Heart Incor implantable left ventricular assist device, a turbine-type axial flow rotational system



الشكل ١: الجهاز المساعد للبطين الأيسر لشركة قلب برلين، وهو من نموذج الجهاز الدوراني الجهاز ذووا الانسياب المحوري من النموذج التوربيني.

successful when the patient is still in New York Heart Association class III or III-IV. Heart transplantation is preferable in class IV heart failure but less successful in patients under inotropic support, and in the very sick patients with progressive cardiogenic shock only the implantation of assist devices or the total artificial heart can succeed.

Heart Transplantation

Heart transplantation is one of the most exciting and successful progress steps that were made in the 20th century. By now 74 267 heart transplantations have been performed worldwide according to the 2008 registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation. Results are, considering the natural history of patients with advanced heart failure, very successful, with actuarial survival of 10 years (1-year survival 81%, 5-year survival 68%, 10-year survival 50%, 15-year survival 33%, 20-year survival 19%). In our own experience, we have 108 patients who have lived longer than 20 years after heart transplantation; the longest living patient of my own experience has now survived for 25 years after transplantation, 151 patients have lived longer than 15 years and 487 longer than 10 years.

المرضى درجة III-IV أو تصنيف الجمعية الطبية في نيويورك New York Heart Association، بينما قصور القلب، ولكن أقل نجاحاً لدى المرضى الذين يتلقون الدعم المقوي inotropic، والمرضى المصابين بحالات شديدة في الصدمة القلبية المتفاقمة فإنهم فقط يستفيدون من الأجهزة المساعدة أو زرع القلب الصنعي.

زرع القلب

يعتبر زرع القلب أحد أكثر خطوات التقدم الطبي إثارة في القرن العشرين حيث تم تسجيل لدى الجمعية الدولية لزرع القلب والرئة حتى عام ٢٠٠٨ زرع ٧٤٢٦٧ حالة في العالم.

وأخذت النتائج بعين الاعتبار التاريخ المرضي الطبيعي لدى مرضى قصور القلب المتقدم، مع نسبة نجاح حيث كانت نسبة البقيا ل ١٠ سنوات (لمدة عام كانت النسبة ٨١٪، ٥ سنوات ٦٨٪، ١٠ سنوات ٥٠ ٪،١٥سنة ٣٣٪، ٢٠ سنة ١٩٪).

من خلال خبرائنا عاش أكثر من ٢٠ سنة حوالي ١٠٨ مرضى وأطول حياة عاشها مريض ٢٥ سنة بعد زرع القلب. بينما عاش ١٥١ مريض أكثر من ١٥ سنة و٤٨٧ مريض عاشوا أكثر من ١٠ سنوات كانت نوعية الحياة لدى هؤلاء المرضى جيدة جعلتهم يعودون إلى أعمالهم

ومدارسهم بساعات عمل كاملة.
إن أكثر أنواع زرع القلب حالياً هي زرع القلب في الموضع الطبيعي حيث يتم المفاغرة الثنائية الاجواف. وتأسست بشكل جيد من حيث الاستطبابات ومضاد الاستطبابات، طريقة حصاد القلب، المعالجة والعناية ما حول الجراحة على المدى الطويل وهذه الأجهزة تركز على التحري الباكر للرفض الحاد على المستوى الخلوي أو العضوي وذلك بإجراء خزعة قلبية، أيكو قلب، المراقبة بواسطة التلي منزي (التخطيط داخل العضلة القلبية) الذي يسجل يومياً ويتم إرساله على قاعدة كل يوم بيومه وهذه الطريقة تم تطويرها لدينا في القسم وأظهرت أنها أكثر الوسائل مصداقية للكشف عن الرفض الحاد، وكذلك تم تعديل المعالجة بمثبطات المناعة والتي يجب أن يستعملها المريض طوال حياته. بشكل مستمر وأدوية جديدة مثبطة للمناعة تم استخدامها. تساعده هذه في تجنب خطر حدوث قصور الأعضاء المزمن مثل قصور الكلية والتي تم ملاحظتها كثيراً لدى المرضى الذين يتناولون سيكلوسبورين A والذي يعتبر علاج قياسي حول العالم. نوعية الحياة والمدروسة من قبل الخبراء المحترفون بالأمراض النفسية الجسدية أظهرت قدرة المرضى الذين تم زرع قلب لديهم على ممارسة حياة منتجة وسعيدة بشكل مماثل لدى أمثالهم الذين بصحة جيدة. وبشكل خاص فإن هؤلاء المرضى يعيشون حياة أفضل في حال حدوث التصلب العصيدي في القلوب المزروعة والذي يعتبر تهديداً طويل الأمد يتم كشفه حالياً من خلال الخزعات والتي تجري بعد الزرع مباشرة وأظهرت ذلك مجموعتنا. إن المشكلة الكبرى هي نقص أعضاء المتبرعين، وتفاقمت هذه المشكلة أكثر فأكثر بسبب شرعية الحصول على الأعضاء في دول مختلفة لذلك فإن توفر قلوب المتبرعين المناسبة للزرع والتي يتم تسجيلها حوالي ٥٠٠-٦٠٠ بالسنة في أوائل التسعينيات أصبحت فقط ٣٨٢ عام ٢٠٠٨ في ألمانيا لذلك عدد قليل جداً من المرضى الذين يموتون بقصور القلب المزمن يمكن أن يستفيدوا من عملية زرع القلب.

جراحة مجازات الشرايين الإكليلية

لمواجهة الأرقام المتزايدة من المرشحين لزرع القلب، قامت مجوعتنا مبكراً بإجراء الجراحة التقليدية للمرضى ذووا الوظيفة القلبية المنخفضة بشكل مبكر. حتى الآن تم إجراء المجازات الإكليلية لدى ٣٠٠٠ مريض لديهم قدرة الدفع left ventricular ejection fraction ١٠-٣٠٪ من خلال خبرائنا هذه تم تقييم نوعية العضلة القلبية بقياس

The quality of life of these patients is surprisingly good and many of them return to work full-time or are able to attend school.

Orthotopic heart transplantation, now mostly performed with bicaval anastomosis, is well established in terms of indications and contraindications, organ harvesting, perioperative handling and life-long postoperative care. The latter focuses on the early detection of acute rejection, either cellular or humoral, by myocardial biopsy, echocardiography and telemetric surveillance by IMEG (intramyocardial electrogram) as recorded and transmitted on a day-by-day basis, a technique that has been developed in our department and that has been shown to be the most reliable parameter of early rejection detection. Also, immunosuppression, which patients still have to undergo on a life-long basis, has been further modified and new immunosuppressive drugs have been introduced. This helps to avoid the threat of chronic organ failure, such as renal incompetence, which has been widely seen in patients under cyclosporine A treatment as this has been the standard concept worldwide. Quality of life as measured by professional psychosomatic experts shows that the ability of heart transplant patients to be active in a productive and satisfying way is almost as good as in comparable healthy individuals and that, in particular, the ability to enjoy such a life is more pronounced than in healthy people. Chronic transplant coronary atherosclerosis (transplant vasculopathy), which is the greatest threat to transplanted patients in the long term, can now already be reliably predicted in the biopsies taken shortly after the transplantation itself, as shown by our group.
The greatest problem is the shortage of donor organs. This shortage has become more and more severe and certainly is also related to the legislature of organ procurement in the various countries. Thus the availability of donor hearts suitable for transplantation has regressed from 500-600 per year in the early 1990s to 382 in 2008 in Germany. Only a very small selection of patients dying from heart failure can thus be treated with heart transplantation.

Coronary Artery Bypass Surgery

Being confronted with an ever increasing number of candidates for heart transplantation, our group very early made the step of performing conventional surgery in patients with

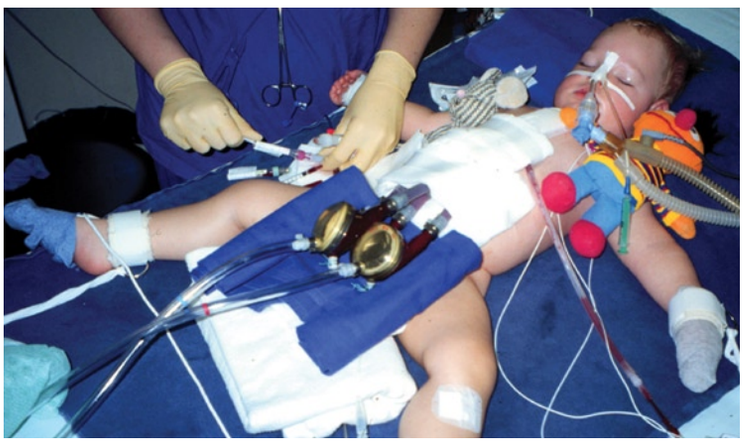


Fig. 2: Child with biventricular pediatric Berlin Heart assist device

الشكل ٢: طفل لديه جهاز مساعد ثنائي البطين لشركة قلب برلين.

reduced heart function. By now more than 3000 patients with coronary artery disease and left ventricular ejection fraction of 10-30% have undergone bypass surgery in our department. From this experience we have learned to evaluate the quality of the myocardium by measuring the wall thickness of the left ventricle by CT scan and modern strain measurement techniques. With these advanced techniques we can fairly reliably differentiate between ischemic "hibernating" myocardium and scar tissue, and thus predict recovery of this hibernating myocardium to full or partial function after revascularization.

It has been shown that the long-term survival of patients with a left ventricular ejection fraction of between 10 and 20% have a similar survival after 10 years as patients who receive heart transplantation for coronary artery disease; however, the transplant candidates are sicker clinically.

Left Ventricular Aneurysmectomy

Resection of large scar tissue areas forming a ventricular aneurysm is a technique dating back to the 1950s.

This concept has gained considerable new interest in the handling of patients with end-stage coronary artery disease and impaired heart function. Aneurysmectomy, mostly in combination with bypass grafts to the coronary arteries, aims at reducing the volume of the left ventricle and thus rendering its work more economical and effective.

Many of these cases are also connected with valve disease, in particular ischemic mitral incompetence. We have formulated a complex which we have named LOCIMAN, including the factors left ventricular failure, obstruction of coronary arteries and hibernating myocardium, left ventricular aneurysm and ischemic mitral valve incompetence. We are presently performing studies to investigate the functional importance of the three components and the value of a combined operation including bypass surgery, mitral valve repair and left ventricular aneurysmectomy.

The value of restoring a competent mitral valve in cases of incompetence and highly impaired left ventricular function also applies to those patients who present with dilative cardiomyopathy. It has

سماكة البطين الأيسر باستعمال التصوير الطبقي المحوري واستعمال تقنيات الإجهاد الحديثة. حيث يتم بواسطة هذه التقنيات الحديثة التفريق مابين النسيج الليفي الندبي والنسيج ناقص التروية الذي يمكن من خلاله التنبؤ بتحسن وظيفة العضلة ناقصة التروية بشكل كامل أو جزئي من خلال إعادة التروية.

حيث أظهرت معدل الحياة الطويل الأمد ١٠ سنوات لدى المرضى ذووا الوظيفة ١٠-٢٠ ٪ والذين اجروا المجازات الإكليلية وهي مماثلة لدى المرضى الذين اجروا زرع القلب بسبب المرضى الإكليلية مع ذلك إن مرضى الزرع هم أشد مرضاً سريرياً.

استئصال أم الدم البطنية للبطين الأيسر

تعود تقنية استئصال النسيج الليفي الكبير والمشكل لأم الدم البطنية في البطين الأيسر إلى الخمسينيات من القرن الماضي. كسب هذا المفهوم اهتمام واسع جديد في معالجة المراحل النهائية من داء الشرايين الإكليلية مع سوء وظيفة العضلة القلبية.

أن استئصال أم الدم البطنية مع جراحة المجازات الإكليلية تهدف إلى إنقاص حجم البطين الأيسر وبالتالي إعادته إلى العمل بشكل اقتصادي وفعال.

والكثير من هذه الحالات لها علاقة بوجود إصابة صمامية وخاصة قصور الصمام التاجي الناجم عن نقص التروية.

لقد تم تشكيل علاقة سميت لوسي مان تتضمن العوامل التالية

١- قصور البطين الأيسر، انسداد الشرايين الإكليلية، ووجود العضلة القلبية القابلة للحياة بإعادة التروية.

٢- أم دم بطنية.

٣- قصور الصمام التاجي بنقص التروية.

نقوم حالياً بتقصي الأهمية الوظيفية للعناصر الثلاثة وفائدة إجراء جراحة الصمام التاجي والمجازات الإكليلية وإصلاح أم الدم البطنية معاً.

فائدة استرجاع وظيفة الصمام التاجي عند قصور الصمام التاجي الناجم عن حالات سوء وظيفة البطين الأيسر الشديدة. ويمكن أيضا إن تطبق لدى هؤلاء المرضى المصابين باعتلال العضلة القلبي التوسعي. تبين أن إصلاح الصمام التاجي يمكن أن يحسن وظيفة البطين الأيسر وذلك بإنقاص حجم الدم القالس وبالتالي يحسن وظيفة القلب.

الدعم القلبي الخارجي

تمت أول محاولة لاستعمال الدعم القلبي الخارجي مع تصنيع العضلة القلبية الحركي. حيث تُلف العضلة شبه المنحرفة الظهرية latissimus dorsi حول القلب و الهدف من ذلك إضافة قدرة تقلصية للعضلة القاصرة.

من الواضح أن هذه العضلة الهيكلية لم تضيف بشكل ملحوظ إلى القدرة التقلصية للعضلة القلبية القاصرة ولكن هذه العضلة استطاعت إن تمنع من حدوث توسع أكثر في القلب.

بعد هذه الملاحظات تم استعمال أجهزة دعم خارجي منفعلة مثل شبكة البلوط Acorn net مع فهم فصل العضلات myosplint مع ذلك أن أغلب هذه التقنيات لم تطبق بشكل أوسع نظرا لكون المرضى المؤهلين لمثل هذا الإجراء من المفترض لا يتجاوز قصور القلب الدرجة الثالثة، وفي هذه الحالات يمكن إن تتعالج بأدوية قصور القلب الحديثة.

زرع الخلية الجذعية

لقد تم تطبيق خلايا الجذعية المشتقة من نقي العظام أو النسيج العضلي الهيكلي بهدف تحديد خلايا العضلة القلبية أو تحريض القلب على إعادة تجديد الهيكلية العضلية. لقد أصبح ذلك مدار الأبحاث المركزة ومن المتوقع إن تكون منهاج لعلاج قصور القلب.

بالرغم من وجود بعض التقارير التي تدعم الأقل في تحسن وظيفة البطين فأنه في الوقت الحالي لا أرى أي نتائج مقنعة والتي تسمح لهذا المفهوم في المعالجة السريرية الروتينية لمرضى القصور القلبي المتقدم.

الأجهزة الداعمة للبطين وزرع القلب الصنعي الشامل

كانت هناك عدة مشاريع طموحة منذ الخمسينات استهدفت تطوير قلب صنعي كامل واستعماله بشكل دائم بدلاً من زرع القلب.

وبالإضافة إلى ذلك تم تطبيق المضخات المساعدة للبطين في الممارسة السريرية. وغالباً من أجل دعم القلب لعدة أيام بعد جراحة القلب المفتوح. لقد تم تطوير القلب الصنعي في برلين عام ١٩٨٧من قبل مجموعة بوخيرل Bücherl و تم استعماله في مؤسستنا في الجسر الأول الناجح في ألمانيا لزرع القلب. إن ازدياد إعداد المرضى الذين تم دعمهم بالأجهزة المساعدة البطينية أما أن تكون تعمل بتحريض خارج البدن paracorporeal pneumatically أو تعمل محرضة كهربائية مزروعة.

وهكذا تم زرع ١٣٢٦جهاز مساعد لبطين من أنواع مختلفة بمعدل ١٥٠ سنويا.

إن المفهوم الحالي هو الحفاظ على

been demonstrated that mitral repair can improve the function of the left ventricle by reducing regurgitant volume and thus economize and improve the function of the heart.

External Cardiac Support

External cardiac support was first attempted with "dynamic cardiomyoplasty," where the latissimus dorsi muscle was wrapped around the heart. The aim was to add contractile muscle to the failing heart. It could be demonstrated that this skeletal muscle did not contribute significantly to heart function; however, it was shown that with this wrap further dilatation of the heart was prevented. Following this observation several passive external support systems were introduced, such as the Acorn net or the myosplint concept.

However, most of these techniques have not found wider application, mostly because the patients qualifying for such a procedure are supposed to be not more advanced than class III heart failure, a status that can be treated well with modern heart failure medication.

Stem-Cell Transplantation

The application of stem cells derived either from bone marrow or from skeletal muscle has been introduced with the aim of either regenerating myocardial cells or else stimulating the heart to regenerate its muscular structures. This has become a field of intensive research and it has also been speculated that it may serve as a treatment modality for heart failure. There have been some reports that support the hope of improvement of ventricular function; however, at present I do not see any convincing results that would allow this concept to be used in clinical routine therapy for advanced heart failure.

Ventricular Assist Devices and the Total Artificial Heart

There have been several ambitious projects since the 1950s aimed at developing a total artificial heart for permanent use as an alternative to heart transplantation. In addition, ventricular assist pumps were introduced into clinical practice, mostly to support the heart for some days after open-heart operations. In 1987 the total artificial heart developed by the Bücherl group in Berlin was used in our institution in the first successful bridge-to-transplant case in Germany. Since then an increasing number of patients have been supported, mostly by ventricular assist devices, either paracorporeal pneumatically driven or the

subsequently developed implantable electrically driven devices. Thus at our institution 1326 support systems of various types have been used, with a current annual rate of 150. The concept is now to keep the patient alive until later transplantation or, in the case of contraindications for transplantation or advanced age or according to the patient's wishes, as a permanent support system. In addition we have had the opportunity to observe complete cardiac recovery even in chronic myocardial diseases during cardiac unloading with the pump, whereupon the pump system could be explanted - the so-called bridge-to-recovery concept.

Bridge to Transplant

To keep a patient alive until later transplantation has become the initial and most convincing application of such technical pumps and thus enormous experience has been gathered with this concept. This has allowed the pump systems to be improved and technical advances to be made. Nowadays these pump are small, noiseless, easy to implant and mostly work on the turbine-type rotational principle (Fig. 1a, b).

However, the bridge-to-transplant concept does not solve the most serious problem of heart transplantation, i.e. the shortage of donor organs.

Bridge to Recovery

In 1995 we had the opportunity to observe complete recovery of the heart of a patient with dilative cardiomyopathy after 5 months of unloading of the heart with an implantable assist device.
The pump was then explanted and the patient is still living with his own, functionally greatly improved heart 14 years later and is the first such case worldwide. Since then complete recovery has been observed and made use of in more than 80 patients with various diseases, such as dilative cardiomyopathy, acute myocarditis, acute endomyocarditis and chronic ischemic heart disease.
This concept is certainly the most attractive for patients; however, there are many open questions. We do not know in which cases the heart will recover sufficiently to allow pump explantation. We have only seen that higher age and longer-standing heart failure (for more than 5 years) are adverse factors when aiming at cardiac recovery.
Furthermore we cannot reliably predict lasting recovery after pump explantation. According to the data that we have

المريض حياً حتى يتم زرع القلب لاحقا، أو في حال وجود مضاد استطباب للزرع أو العمر المتقدم أو حسب رغبة المريض. بالإضافة إلى ذلك فلقد كان هناك فرصة لشفاء الكامل حتى في أمراض العضلة القلبية المزمنة.
وريثما يتم فصل المضخة المساعدة أصبح مفهوم الجسر إلى الشفاء.

الجسر حتى الزرع

إن أكثر تطبيق مقنع لهذه المضخات الصنعية هو إبقاء المريض حياً حتى يتم الزرع لاحقاً، لذلك يتم جمع خبرات هائلة لهذا المفهوم. وهذا ما أدى إلى تطوير أنظمة المضخات من الناحية التقنية وبالتالي تحسينها. حاليا هذه المضخات صغيرة، بدون صخب من السهل زرعها وتعمل على مبدأ التوربين الدوراني turbine-type rotational principle (الشكل ١أ،ب). مع ذلك فان مبدأ الجسر حتى إجراء الزرع لا يحل المشاكل الهامة لزرع القلب مثل نقص المتبرعين بالأعضاء.

الجسر حتى الشفاء

كانت هناك الفرصة في عام ١٩٩٥ لمتابعة مريض مصاب بإعتلال قلب توسعي والذي تم شفاءه بعد ٥ أشهر من زرع الجهاز المساعد. وعندئذ تم إزالة المضخة وما يزال المريض حي باستعمال قلبه. وتحسن بشكل ملحوظ بعد ١٤ عام وكانت هذه أول حالة في العالم منذ ذلك الوقت تم ملاحظة حدوث الشفاء التام لدى أكثر من ٨٠ مريض موضوع على مثل هذه الأجهزة. ومصابين بأمراض مختلفة مثل اعتلال العضلة القلبي التوسعي، التهاب العضلة القلبية، التهاب الشغاف وداء نقص التروية الإكليلي المزمن. يعتبر هذا المفهوم الأكثر جاذبية للمريض مع ذلك هناك أكثر من تساؤل مفتوح لا نعرف في إي الحالات سوف يتم الشفاء بشكل كافي لنزع هذه المضخات. وما نعرفه فقط هو العمر المتقدم وقصور القلب لمدة طويلة (أكثر من٥ سنوات) هي عوامل ذات تأثير عكسي. الأكثر من ذلك لا يمكننا بشكل موثوق أن نتنبأ بمدة استمرار الشفاء بعد إزالة الأجهزة.

وحسب المعلومات المجّمعة خلال فترة استعمال المضخات نعلم أنه كلما كان الشفاء الأسرع والأفضل خلال فترة استعمال الأجهزة المساعدة يزيد احتمال استمرار النجاح لاحقا. بالإضافة إلى ذلك كان هناك شكوك وتجارب سريرية حول استعمال المعالجة الدوائية المرافقة خلال فترة البقاء على المضخة.
وهناك إعداد متزايدة من الأبحاث حول العالم للإجابة عن هذه الأسئلة.

استعمال الأجهزة المساعدة الطينية عند الأطفال

تم في عام ١٩٩٠ زرع أول جهاز مساعد للبطين عند طفل في العالم حتى أجراء زرع القلب لاحقاً. في ذلك الوقت كان فقط المضخات بحجم الكبار متوفرة، وهذا ما دفعنا لتطوير أنظمة المضخات المصغرة بالتعاون مع شركة قلب برلين والتي تأسست في عام ١٩٨٨ وأصبحت الأولى ولفترة طويلة المنتج الوحيد للأجهزة المساعدة تجاريا في أوروبا.

تم تطوير أجهزة الأطفال (شكل ٢) وتم تحسينها لاحقاً إلى مضخات للمولودين حدثيا والرضع (١٠مل) الأطفال الصغار(٢٥–٣٠ مل) وحجوم (٥٠و٦٠و٨٠ مل) للبالغين والكبار. حتى حالياً فأن أجهزة الأطفال لشركة قلب برلين هي فقط الوحيدة المتوفرة عالمياً للدعم الطويل الأمد في الأطفال الصغار، أن تطبيق هذه الأجهزة في الأطفال دائما مؤقتة، حيث إما أن تكون كجسر لإجراء الزرع أو جسر لحدوث الشفاء.

أطول مدة تم مساعدة الطفل فيها هي ٤٢٠ يوم. و استطباب تطبيقها أما في قصور القلب الإحتقاني أو التهاب العضلة القلبية الحاد أو دعم القلب بعد إجراء عمليات جراحة القلب المفتوح أو عيوب القلب الولادية. يعتبر مركزنا أكبر مركز بالعالم خبرة في تطبيق الأجهزة المساعدة لدى الأطفال (تم ذلك عند أكثر ١٠٠ مريض).

الزرع الدائمة

نظراً للنقص المستمر في إعداد المتبرعين بالأعضاء، والتحسن المستمر في الأجهزة المساعدة فإن زرع الأجهزة بشكل دائم كهدف علاجي انتهائي أصبح أمراً سريرياً واقعاً . حالياً هناك أطفال على أجهزة مساعدة للنبض لأكثر من ٧ سنوات وحسب خبراتنا فأنه لدينا عدة أطفال قد عاشوا لأكثر من ٥سنوات على مثل هذه المضخات. حيث نوع المضخة فيما إذا كانت محرضة خارج البدن رئوياً أو الأجهزة الكهربائية المزروعة، فإن نوعية حياة المرضى وقدرتهم على العمل والتمتع بجميع أنواع العفاليات قد كانت تحسنت بشكل كبير أو قليل. يعتبر هذا حقل جذاب للمستقبل حيث في الكثير من حالات المرضى الذين ينتظروا لعدة سنوات قبل أن يتلقوا زرع القلب. ويفضل الكثير من المرضى حالياً هذه الأجهزة الدائمة وخاصة المرضى الأكبر سناً والمصابين بقصور القلب و أصبح هذا المفهوم مفهوماً علاجياً هاماً تقريباً كل المرضى يغادرون إلى البيت حيث تتم متابعتهم من قبل فريق متخصص بذلك من مركزنا.وأتوقع أن الأجهزة المساعدة هذه يمكن

obtained through repeated studies during the time on the pump we now know that, the faster and the better the heart recovers during the assist period, the higher the probability of long-lasting success later on will be. In addition there has been speculation on and trials of adjuvant pharmacological therapy to help the heart recover during the unloading period on the pump.
There is increased worldwide research going on to answer these questions.

Ventricular Assist Devices in Children

In 1990 we had the opportunity to support the first child worldwide with a ventricular assist device until later transplantation. At that time only adult-size pumps were available and this prompted us to develop miniaturized pump systems together with the Berlin Heart company, which was founded in 1988 and has become the first, and for a long time the only producer of commercially available assist devices in Europe. The pediatric system (Fig. 2) was therefore developed and subsequently improved, with pumps for newborns and infants (10 ml) and small children (25 and 30 ml) and the sizes 50, 60 and 80 ml for adolescents and adults. Even today this Berlin Heart pediatric system is the only one available worldwide for longer-term support in small children. The application of these systems in children is always temporary. This may be either as bridge-to-transplantation or bridge-to-recovery models. The longest time that a child has been supported by such an assist system is 420 days. The applications have been either for dilative cardiomyopathy or acute myocarditis or to support the failing heart after open-heart operations and with congenital heart defects. With more than 100 applications of pediatric assist device systems, our institution now has the greatest experience in the world.

Permanent Implants

With the increasing shortage of donor organs and with steadily improving assist systems, permanent implantation
- so-called destination therapy
- has become a clinical reality. There are now patients living for more than 7 years with ventricular assist devices, and in our own experience we have several patients who have lived longer than 5 years on such a pump. Depending on the type of pump, with either paracorporeal pneumatic systems or implantable electrical systems, patients' quality of life and ability to work and enjoy all kinds

of activities have been more or less well restored. This is a most attractive field for the future since in many instances patients have to wait for years before they can receive transplantation. Many patients now prefer such a permanent system and, in particular in the elderly population with chronic heart failure, this has become a seriously considered concept of treatment. Almost all such patients return home and are further followed by a specialized team from our center. I assume that in the future such assist devices will be implanted already at earlier stages of heart failure and may follow the same road of introduction into common practice as has been the case with cardiac pacemakers and implantable defibrillators.

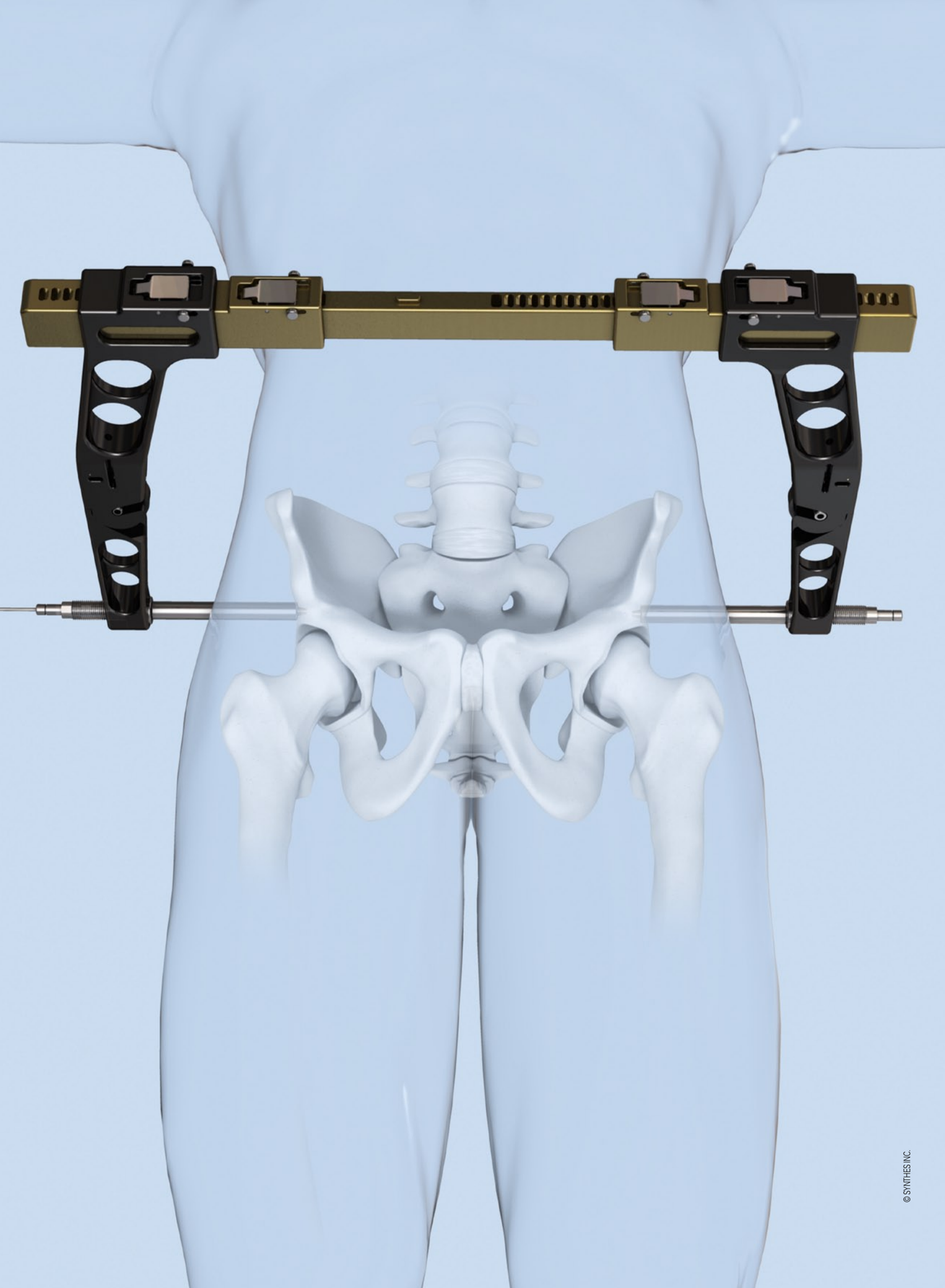
Now the search continues for a modern-type implantable total artificial heart, since a certain proportion of the chronically ill heart failure patients have pronounced right heart failure and changes in the pulmonary vasculature, which preclude the sole use of a left ventricular assist device. The biventricular implantable assist devices or, better, a total artificial heart using modern-type rotational pumps is a concept that several groups are working on and I assume that in a few years we will have such pump systems available, whereby the original dream of the total artificial heart developers of the 1970s and 1980s may finally come true.

Prof. Dr. Roland Hetzer (MD, PhD)
Chairman
Deutsches Herzzentrum Berlin
hetzer@dhzb.de

أن تستخدم في المستقبل في مراحل مبكرة من قصور القلب، وبالتالي تسلك نفس الطريق الذي سلكته نواظم الخطأ والأجهزة المزيلة للرجفان في الممارسة السريرية. يتم حالياً البحث عن نموذج حديث للقلب الصنعي بالكامل، وبما أن نسبة هامة لمرضى قصور القلب بشكل مزمن لديهم قصور بطين أيمن وكذلك تبدلات في الشجرة الوعائية الرئوية منعت استعمال الأجهزة المساعدة البطنية في مثل هذه الحالات.

هناك مجموعات تقوم على دراسة استخدام الأجهزة المساعدة للبطين، أو بشكل أفضل استعمال القلب الصنعي بالكامل والذي يقوم على مبدأ المضخة الدورانية، وأتوقع أنه خلال سنوات قليلة ستتوفر هذه الأجهزة، ويمكن أن يصبح حلم القلب الصنعي الكامل في السبعينات والثمانيات يمكن أن يصبح أخيراً حقيقة.

الأستاذ الدكتور رولاند هيتزر



© SYNTHES INC.

Pelvic Girdle Osteosyntheses, Standardised Therapy of a Severe Injury

العظام الصنعية للزنار الحوضي، المعالجة المثلى للاذيات الشديدة

Foreword

This work is based on the senior author's own experience of over 17 years at the Trauma Surgery Clinic of the Hannover Medical School (Prof. Tscherne) and the establishment of a therapy centre for patients with pelvic injuries at the Clinic for Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, University Hospital of Saarland in Homburg/Saar. Since 2001 663 patients with this type of injuries have been treated in this centre. Pelvic girdle fractures were subjected to surgical treatment in 224 of altogether 441 cases; hip joint fractures in 164 of altogether 188 cases. In addition, in 15 cases both the pelvic girdle and the acetabulum were injured. In additional 19 cases, corrective surgeries were carried out following the injuries to the pelvic girdle (14 cases) or the acetabulum (5 cases). Besides the further development of advanced methods of surgical treatment of acute injuries to the pelvis and the acetabulum, the treatment of late sequelae, including pelvic reconstructions and endoprosthetic articular replacement, is especially focussed on.

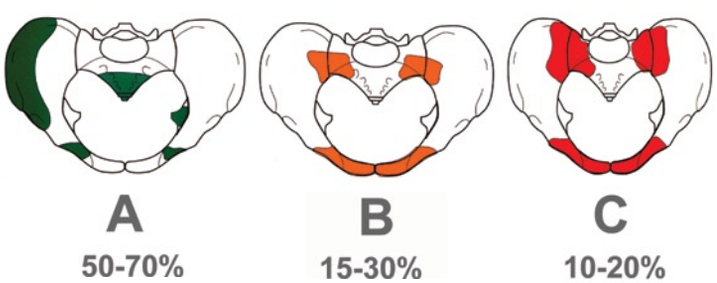


Fig. 1: Classification of pelvic girdle injuries:
AO/OTA 1996: Combination of accident mechanism and residual stability

Fig. 2: Type C pelvic girdle injury

المقدمة

يعتمد هذا العمل على الخبرة الذاتية للمؤلف الكبير لمدة ١٧ عام في عيادة جراحة الحوادث في مدرسة هانوفر الطبية (الأستاذ تشيرن) وتأسيس مركز المعالجة للمرضى المصابين بآذيات الحوض في عيادة الحوادث، جراحة اليد والجراحة التصنيعية، المستشفى الجامعي ل سارلاند في هامبورغ/ سار.

منذ عام ٢٠٠١ تمت معالجة ٦٦٣ حالة مرضية بهذا النوع من الآذيات كانت كسور الحزام الحوضي موضع معالجة جراحية في ٢٢٤ مريض من أصل ٤٤١ مريض مصاب بهذه الكسور، كسور عنق الفخذ في ١٦٤، كسور مشتركة بينها ١٨٨ حالة.١٥حالة كسور الزنار الحوضي مع العظم الحقي acetabulum في ١٩ حالة إضافية تم إصلاح جراحي بعد آذيات إصابات زنار الحوض (١٤ حالة) أو عظم الحق٥ حالات.

بالإضافة إلى التطورات اللاحقة في مجال الطرق الجراحية المتطورة لمعالجة الآذيات الحادة لعظم الحق والزنار الحوضي، ومعالجة العواقب اللاحقة والتي تتضمن إعادة

ChiliconValley

HOT AND SPICY

WEB DESIGN
SITE OPTIMIZATION
FLASH
CMS

Info Click

www.chiliconvalley.de

As a result of the integration of a clinical-scientific study centre into the department and the management of the Pelvic Work Group (DGU - German Association of Trauma Surgery/ DAO - German Association for the Study of Internal Fixation) from Homburg, a worldwide unique combination of competence and quality control for pelvic and acetabulum surgery has been achieved.

Introduction

The percentage of pelvic girdle injuries in all fractures is 3%-5%. Predominantly young male patients in the second and third life decade are affected by pelvic girdle injuries; these injuries often occur after high-energy traumas. In multiple trauma patients, the incidence of concomitant pelvic fractures increases to 25-42%.
A second frequency peak occurs between the seventh and eighth life decade. In this age group, mainly female patients are affected, as little action of force is sufficient in case of prevailing osteoporosis.

Anatomy

The pelvic girdle consists of the two ilia and the dorsally located sacrum. The ilium itself consists of three parts: the pubis, the ischium and the iliac bone. Together with the symphysis, a stiff amphiarthrosis and the two sacroiliac articulations with their strong ligament structures, these two ilia form a ring system. The sacrum is connected upwards to the lumbar column. The acetabulum is located at the centre of the ilia and forms the hip joint together with the head of the femur. The hip joint represents the connection link to the lower extremity.

Diagnostics

The clinical diagnosis and the knowledge of the acting force on the occasion of the accident are essential upon emergency hospitalisation. The patient needs to undress for the examination. The pelvis is examined

Fig. 3a: 63-year-old patient after motorcycle accident and type B pelvic girdle injury predominantly external treatment with distraction-compression apparatus

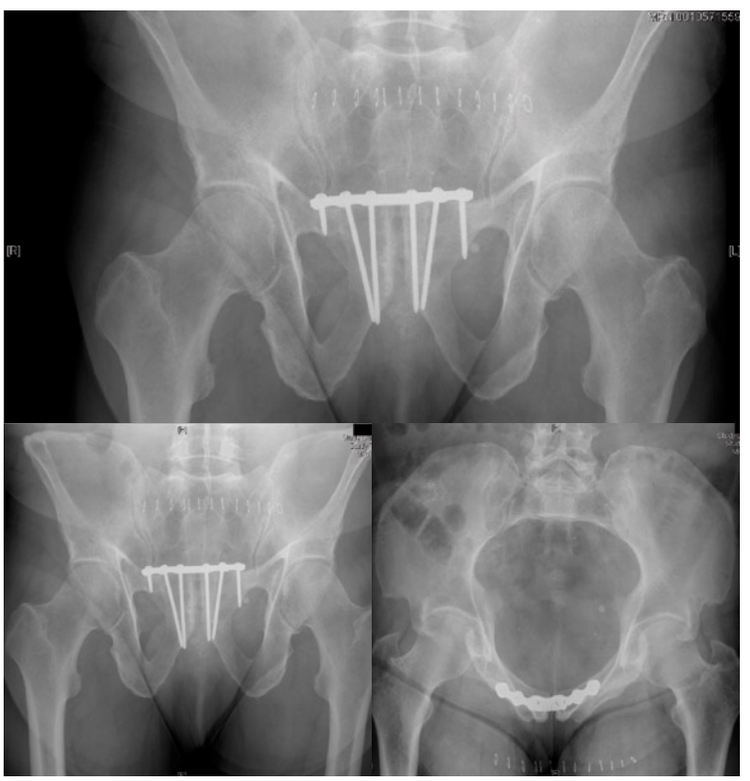


Fig. 3b: Postoperative control after stabilising the symphysis

التصنيع، أو استبدال المفصل بطعم صنعي (تم التركيز على ذلك بشكل خاص).
وكنتيجة لدمج مركز الدراسات العلمية السريرية إلى قسم ومجموعة تدبير إصابات الحوض(DAO) الجمعية الألمانية لدراسة التثبيت الداخلي وجمعية جراحي الرضوض الألمانية.
وبالتالي تم تشكيل مجموعة فريدة عالمياً ضمن مراقبة الجودة والإمكانية لجراحة الحوض والعظم الحقي.

مقدمة

تشكل كسور الزنار الحوضي نسبة ٣-٥٪ من كافة الكسور. وبالدرجة الأولى الشباب الذكور في العقد الثاني والثالث من العمر يصابون بآذيات الزنار الحوضي. تحدث آذيات الرضوض غالباً بعد الرضوض ذات الطاقة العالية. في حال وجود رضوض متعددة معدل وجود كسور حوض مرافقة تزداد إلى ٢٥-٤٢٪ تحدث ذروة حدوث أخرى ما بين العقد السابع والثامن، في هذه المجموعة أكثر المصابين هم من النساء حيث أن قوة حفيفة كافية في حال وجود تخلخل العظام لحدوث مثل هذه الكسور.

التشريح

يتألف زنار الحوض من العظمين الحرقفيين ومن الناحية الظهرية العجز sacrum، يتألف عظم الحرقفة من ثلاث أقسام :عظم العانة pubis، عظم الورك ischium وعظم الحرقفة iliac معاً الارتفاق ا لعاني وصلابة المفصل الارتفا قي symphysis ومفصلي العجزي الحرقفي مع الأربطة القوية sacroiliac، تشكل العظميين الحرقفتين جهاز الزنار. بينما يصل العجز من الناحية العلوية مع العمود القطني. يتوضع عظم الحق في مركز الحرقفتين ويشكل المفصل الوركي مع رأس العضد.

يشكل مفصل الورك الرابطة التي تصل الزنار الحوضي مع الأطراف السفلية.

manually for gross instability. Concomitant injuries to the urethra usually become evident by spontaneous bleeding from the urethra. The careful attempt of introducing a catheter may also cause bleeding from the urethra. In case an injury to the urethra is suspected, a retrograde urethrography is carried out. In case of suspected injury to the urinary bladder, it is filled to capacity. After the contrast medium has been discharged, a plain radiograph is subsequently made to detect even small outflows of the contrast medium, which are possibly masked by the filled urinary bladder.

In these cases, an urologist needs to be consulted.

A digital-rectal examination is conducted to exclude rectal or anal injuries. An ultrasonic examination of the abdomen as screening diagnostics is usually carried out to exclude intra-abdominal injuries or free fluid. The standard radiological diagnostics of the pelvis includes a pelvioradiography with additional oblique images in inlet and outlet projections. In case fracture lines or contour irregularities are present, a CT of the pelvis is arranged for in the next step. A CT examination is obligatory in case of radiologically or clinically suspected injuries to the posterior pelvic girdle. For the primary diagnosis of pelvic girdle injuries, magnetic resonance imaging is not significant; it is indicated for further diagnostics, in case of possible injuries at an early age.

Due to the severity of individual pelvic injuries, additional definitions are required:

Fig. 4a: 53-year-old polytraumatised female patient had an accident as front passenger on a motorcycle: unstable type C pelvic girdle fracture, transforaminal sacrum fracture left with dislocation of facet joint L5/S1

Fig. 4b: After external, emergency stabilisation with pelvic C-clamp

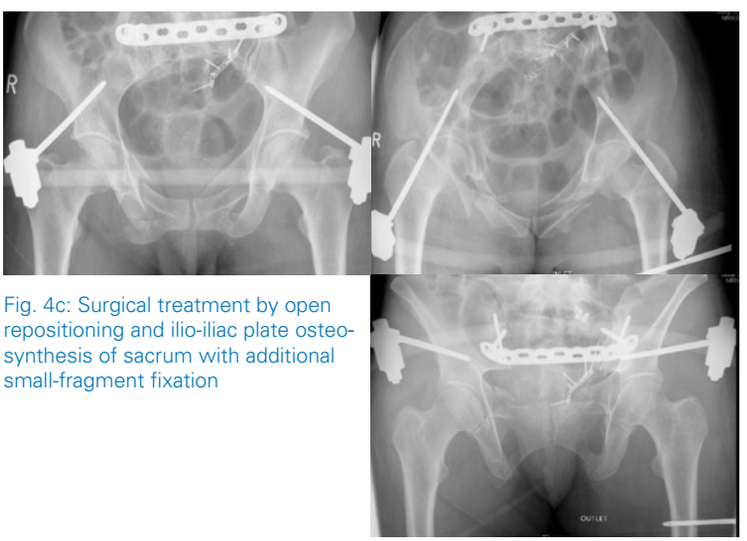


Fig. 4c: Surgical treatment by open repositioning and ilio-iliac plate osteosynthesis of sacrum with additional small-fragment fixation

الوسائل التشخيصية

إن التشخيص السريري ومعرفة القوة المؤثرة في موقع الحادث ضرورياً عند القبول الإسعافي للمريض. يتم نزع ألبسة المريض من أجل الفحص. يتم فحص الحوض يدوياً للتحري عن عدم الاستقرار الإجمالي. تصبح أذيات الإحليل المرافقة واضحة عند وجود النزف العفوي من الإحليل. وكذلك فإن محاولة إدخال القثطرة عبر الإحليل تؤدي إلى النزف. وفي حال الشك بوجود أذية في الإحليل يجب إجراء تصوير الإحليل الظليل وفي حال الشك بوجود أذية في المثانة يتم ملئ المثانة بالمادة الظليلة، وبعد أن يتم إفراغها يتم إجراء صورة بسيطة وبهذه الطريقة يمكن الكشف عن تسرب المادة الظليلة ولو كانت قليلة. في هذه الحالة يتم استشارة طبيب البولية في هذه الحالات

فإنه يتم إجراء المس الشرجي لنفي إصابات المستقيم أو الشرج.

ويتم إجراء أيكو البطن كآداة مسح وذلك لنفي وجود الآذيات داخل البطن أو وجود سوائل حرة. والطرق القياسية لتشخيص إصابات الحوض شعاعياً يتم بإجراء صورة الحوض بوضعيات مائلة خاصة تظهر مدخل ومخرج الحوض.

في حال الكسور الخطير أو عدم انتظام الحوض الطبقي المحوري للحوض يتم إجراءه فإن الخطوة التالية ويجب إجراء التصوير الطبقي المحوري في حال وجود شك سريري أو شعاعي للزنار الحوضي الخلفي. للتشخيص الأولي لآذيات الزنار الحوضي فإن التصوير بالرنين المغناطيسي غير هام، ويستطب لإجراءات تشخيصية في حال احتمال وجود آذيات أخرى في المراحل المبكرة.

Definitions

• «Simple» pelvic fractures are those pelvic fractures with an osteoligamentous instability problem to be solved, but without concomitant injuries to the soft tissue. This group covers about 90% of pelvic fractures.
• «Complex pelvic trauma» is defined as a pelvic fracture combined with a serious soft tissue lesion in the pelvic region. This may include injuries to the urogenital system, hollow viscera, neurovascular injuries and appreciable damage to the skin. These make up for only about 10% of all pelvic fractures, but have a mortality of up to 33%.
• Fractures with «pelvic and hemodynamic instability» are unstable pelvic fractures combined with hemodynamic instability related to the pelvic injury. The term «hemodynamic instability» is based on the classification by TRUNKEY and BONE with an estimated overall blood loss of more than 2000 ml (hemorrhagic shock class III and IV). Because of the difficulty of estimating the blood loss in an emergency situation, one takes account of a systolic blood pressure of < 70 mm Hg and a haemoglobin concentration of < 8 mg/% on admission.
• «Traumatic hemipelvectomy» is total or subtotal dislocation of one or both hemipelvises with complete disruption of the major vascular and neural structures of the pelvis, i.e. the iliac vessels and lumbosacral plexus.

Classification

According to the AO-OTA classification (Association for the Study of Internal Fixation/Orthopaedic Trauma Association), pelvic girdle injuries are classified as type A, B or C injuries (Fig. 1-2).

These are stable injuries to the iliac wing, sacrum and coccyx and anterior pelvic ring. The anterior pelvic girdle (sacrum and ischium) are frequently injured. The pelvic ring is not displaced

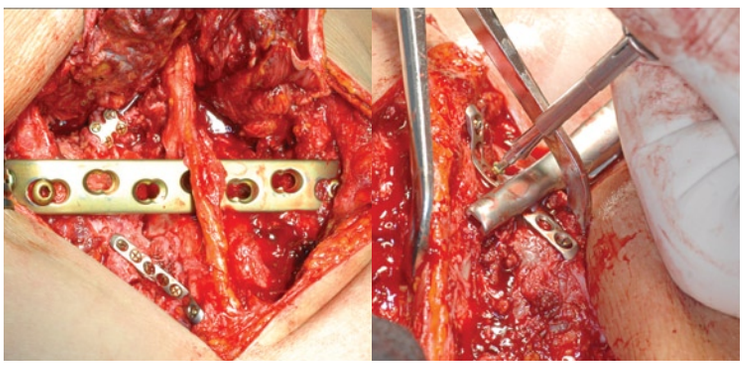


Fig. 4d: Intraoperative situs after positioning the transverse ilio-iliac plate and local mini-plate osteosynthesis

Fig. 4e: Control 8 months after surgery

هناك تعاريف إضافية من أجل تحديد شدة آذيات الحوض لدى المرضى:

تعاريف

• الكسور الحوضية البسيطة «Simple»: هي كسور عظم الحوض مع عدم استقرار الأربطة العظمية والتي يجب إصلاحها. ولكن بدون آذيات مرافقة في الأنسجة الرخوة تشكل هذه المجموعة ٩٠٪ من كسور الحوض.
• الآذيات الحوضية المختلطة «Complex pelvic trauma»: وتعرف بأنها كسور الحوض المترافقة مع آذيات النسيج الرخوا في منطقة الحوض وتتضمن هذه الإصابات الجهاز البولي التناسلي، الأحشاء المجوفة، آذيات الأوعية والأعصاب، و آذيات الجلد الهامة. تشكل الكسور المختلطة ١٠٪ من الكسور الحوضية ولكن تصل نسبة الوفيات فيها ٣٣٪.
• كسور الحوض المترافقة مع عدم استقرار هيموديناميكي: «pelvic and hemodynamic instability» وهي عبارة عن كسور حوض غير مستقرة مترافقة مع عدم استقرار هيموديناميكي متعلق بآذيات الحوض. أن عبارة عدم استقرار الهيموديناميكي يعتمد على تصنيف TRUNKEY و BONE مع فقدان دم أكثر من ٢٠٠٠ مل (صدمة نزفية hemorrhagic shock class III and IV) ونظراً لصعوبة تقييم فقدان الدم في الحالات الاسعافية، يمكن أن اعتبار الضغط الانقباضي <٧٠ ملم زئبقي مع تركيز خضاب < ٨ ملم ٪ عند القبول.
• قطع نصف الحوض الرضي «Traumatic hemipelvectomy» هو عبارة عن خلع أو تحت خلع لأحد أو كلا نصفي الحوض مع أذية التركيب الوعائية والعصبية في الحوض مثلاً الأوردة الحرقفية والصغيرة القطنية العجزية.

التصنيف

حسب تصنيف AO-OTA (جمعية دراسة التثبيت الداخلي / جمعية الرضوض العظمية) تصنيف آذيات

and remains intact. These injuries are stable fractures, which usually heal completely using conventional treatment measures. Open fractures or fractures substantially dislocated due to muscular traction are treated surgically.

In case of type B injuries, the symphysis is primarily injured. In case of this type of injury, most of the posterior osseous or ligamentous structures are maintained. These rotationally unstable, but vertically stable injuries to the anterior and posterior pelvic ring exist as 2 varieties: the open book or anterior-posterior compression injury, caused by external rotation, and the lateral compression injury, caused by internal rotation.

In contrast, in case of type C injuries, both the anterior and the posterior pelvic girdles are injured and the osseous and ligamentous structures in the posterior pelvic girdle are completely disrupted. These are rotationally and vertically unstable injuries with complete disruption of the posterior arch, the pelvic floor, and usually the anterior arch.

Type B and type C injuries are unstable forms, which usually have to be stabilised by surgical measures. As an emergency procedure, the supra-acetabular fixation or even the pelvic C-clamp is used; the final osteosynthesis is usually carried out in two stages or by means of plates/screws.

There is no clear dividing line between the individual fracture types, so that misinterpreta-

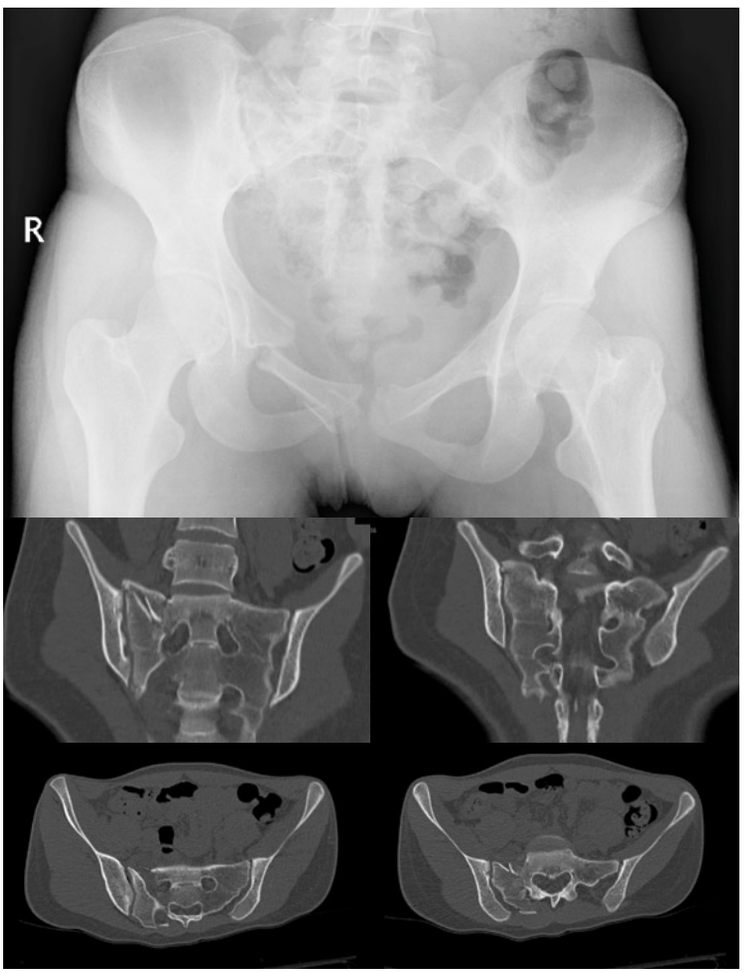


Fig. 5a: 20-year-old female patient crashed into a tree as front passenger in a car with type C pelvic girdle fracture (transforaminal right and transpubic right)

Fig. 5b: Emergency stabilisation with distraction-compression apparatus

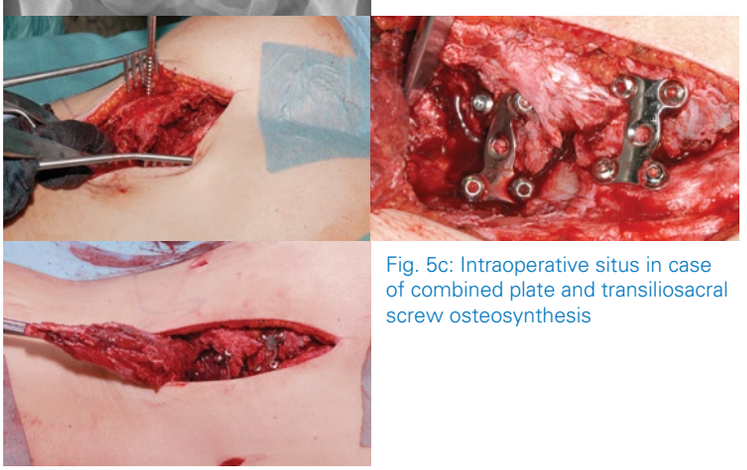


Fig. 5c: Intraoperative situs in case of combined plate and transiliosacral screw osteosynthesis

الزنار الحوضي آذيات A, B or C الشكل(١،٢).

نمط A: هذه الإصابات المستقرة لجناح الحرقفة، العجز، العصعص والحلقة الحوضية الأمامية. وكثيراً ما يصاب الزنار الحوضي الأمامي (الحق والعجز). تبقى الحلقة الحوضية سليمة غير منزاحة. هذه الآذيات هي عبارة عن كسور مستقرة والتي تشفى بشكل كامل باستعمال الوسائل العلاجية التقليدية. بينما الجروح المفتوحة أو الكسور المتبدلة بسبب الشد العضلي فإنه يمكن معالجتها جراحيا.

في حال آذيات نمط B: يصاب الارتفا ق بشكل بدئي في حال هذا النمط من الآذيات تبقى أغلب العظام والأربطة سليمة. حيث يكون الدوران غير مستقر بينما عمودياً تكون مستقرة. توجد الكسور الأمامية أو الخلفية كنموذجين مختلفين: الكتاب المفتوح أو الآذيات الضاغطة الأمامية الخلفية والمسببة بالدوران الخارجي أو آذيات الضغط الجانبي والمسببة بالدوران الداخلي.

بالمقابل نمط C: يصاب كلا الزنارين الخلفي والأمامي وكذلك الأربطة والعظام في الزنار الحوضي الخلفي مصابة بشكل كامل. تكون هذه الإصابات غير مستقرة عمودياً أو دورانياً و تمزق كامل للقوس الخلفي، قاع الحوض وعادة القوس الأمامي.

تشكل آذيات من نمطي C، B حالات غير مستقرة يجب أن يتم علاجها بآليات جراحية. وفي حال الإجراء

tions of the radiological diagnosis may lead to wrong classification of the injury. This would result in inadequate treatment.

Treatment

The prerequisite for a low-pain or painless early mobilisation is a stable anatomical pelvic girdle condition. For this reason, unstable injuries to the pelvic girdle have to be stabilised by surgical measures. The decision in favour of a surgical procedure has to be made considering the injury pattern.

Type-A Injuries (stable posterior pelvic girdle)

In case of type A injuries, physical therapeutic measures including mobilisation under analgesic treatment have established themselves as treatment measures. Partial load may be temporarily required.

NB: misclassification:
Especially in case of elderly patients, a possible injury to the posterior pelvic girdle is to be excluded by means of the clinical examination. In case of persistent pain in the posterior pelvic girdle during mobilisation, a CT examination is obligatory. If an injury to the posterior pelvic girdle (type B) becomes evident, a supra-acetabular fixation is temporarily applied. The connecting part (AO-rod) can usually be removed after 3-4 weeks, while the Schanz-screws remain in place. In case of clinical analgesia the fixation is removed.

Type B Injuries (rotationally unstable posterior pelvic girdle)

Concerning aetiopathology, these are external or internal rotational injuries. The function of the strong dorsal ligament structures is usually maintained. Stabilisation of the anterior pelvic girdle has established itself as the treatment measure for type B injuries with external rotation of the two hemipelvises. An injury to the symphysis is treated by means of a trans-

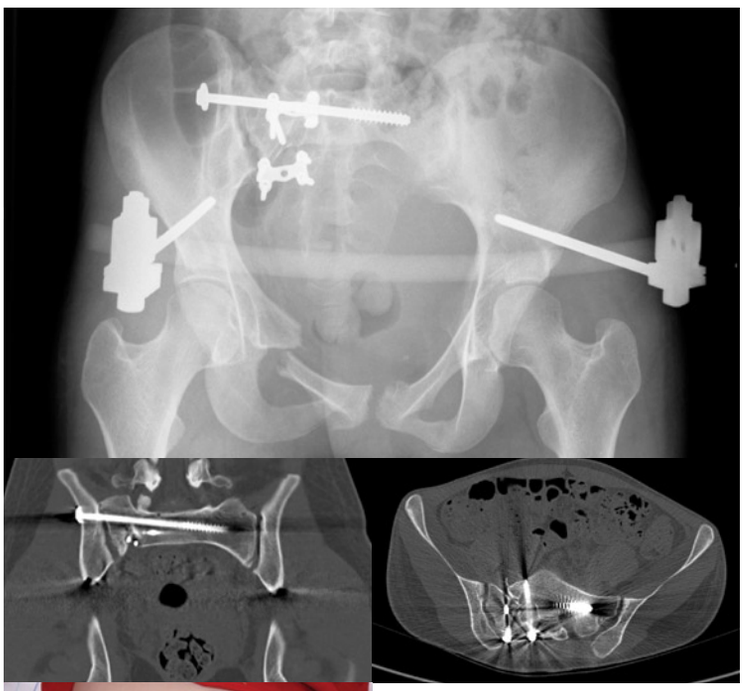


Fig. 5d: Post-surgical control after stabilisation

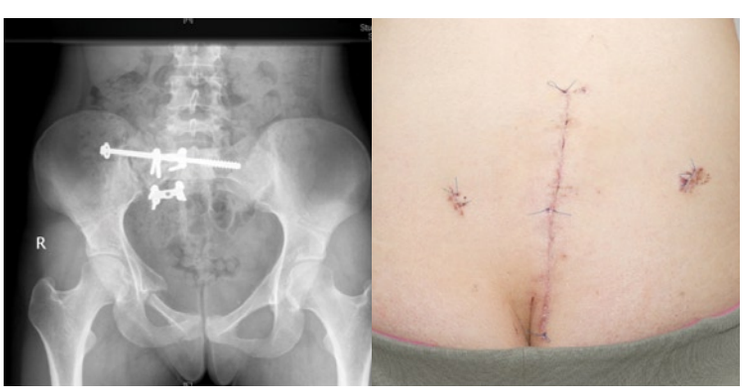


Fig. 5e: Control 3 months after surgery

الاسعافي يتم التثبيت فوق الحقي أو حتى استعمال الشبك C وتصنيع العظم النهائي يتم على مرحلتين باستعمال لوسائل الصفائح أو البراغي.

لا يوجد هناك خط فاصل واضح بين أنواع الكسر عند المصاب الواحد لذلك سوء فهم التشخيص الشعاعي قد يؤدي إلى التصنيف الخاطئ للاذيات، ويؤدي هذا بالتالي إلى معالجة غير ملائمة.

المعالجة

حتى تتم حركة المريض الغير مؤلمة أو قليلة الألم فإن ذلك يتطلب حالة زنار حوضي مستقر. لهذا السبب فإن الآذيات الغير مستقرة يجب أن تستقر بالإجراءات الجراحية. والقرار الذي يفضل العمل الجراحي يجب أن يستند على نموذج الآذية.

Type-A Injuries (stable posterior pelvic girdle)

آذيات النموذج A:

حيث يكون الزنار الحوضي الخلفي مستقراً ، فإن الوسائل الفيزيائية العلاجية والتي تتضمن التحريك مع استعمال المسكنات قد أثبتت نفسها كوسيلة علاجية. يمكن تطبيق بعض الحمل بشكل مؤقت.

ملاحظة: عدم القدرة على التصنيف: خاصة لدى المرضى كبار السن فإنه يجب نفي الآذيات الممكنة للزنار الحوضي الخلفي خلال التحريك فإنه يجب إجراء التصوير الطبقي المحوري. في حال وجود أثبات على أذية الزنار الحوضي الخلفي فإنه يتم التثبيت فوق الحق بشكل مؤقت. ويمكن إزالة الوصلة (AO-rod) بعد ٣-٤أسابيع بينما تبقى براغي شوانز في مكانه. وعند زوال الألم السريري يتم إزالة التثبيت.

الآذيات في نمط B (دوران حزام الحوض الخلفي غير مستقر):

حسب الآلية الإمراضية تتضمن هذه الإصابات آذيات الدوران الخارجي

verse plate. In case of an injury to the sacrum and the ischium, a supra-acetabular fixation is used. Under stable conditions (impaction), internal rotational injuries can be treated conventionally; in case of pain due to instability, they can be treated surgically. (Fig 3).

Type C Injuries (rotationally and translationally unstable)

Type C injuries, which often occur in patients with multiple injuries, exhibit a translational instability, in addition to the rotational instability. For this reason, besides the treatment of the anterior pelvic girdle, stabilisation in the area of the posterior pelvic girdle/sacrum is required as well. In this case, osteosynthesis with a bone plate as well as minimally invasive procedures (transiliosacral rod stabilisation) have increasingly established themselves in the last few years. These highly-complex injuries are increasingly treated in highly-specialised centres.
Besides the surgical-technical knowledge, the treatment of these severe injuries also requires special instruments and special implants. For these high-risk patients, the pre-operative equipment (cell-saver blood bank) has to be available as well. During the post-operative phase, intensive medical case over at least 24 hours is usually required.

Complex Pelvic Fracture

These severe injuries are emergency situations, mostly in poly-traumatised patients, who have to be treated in accordance with the ATLS® concept. The ATLS® (Advanced Trauma Life Support) concept is determined by the priority of the life-threatening injuries. ATLS® is an algorithm that ensures a standardised, priority-oriented emergency room management of these seriously injured patients.
Its goal is the rapid and precise assessment of the trauma patient's condition and the priority-oriented treatment: The respiratory tract and the respiration are given top priority. In order to maintain the blood circulation, haemorrhages need to be arrested; at the same time, an extensive volume therapy takes place in case of dull traumas; otherwise the treatment is carried out according to the guidelines (permissive hypotension).

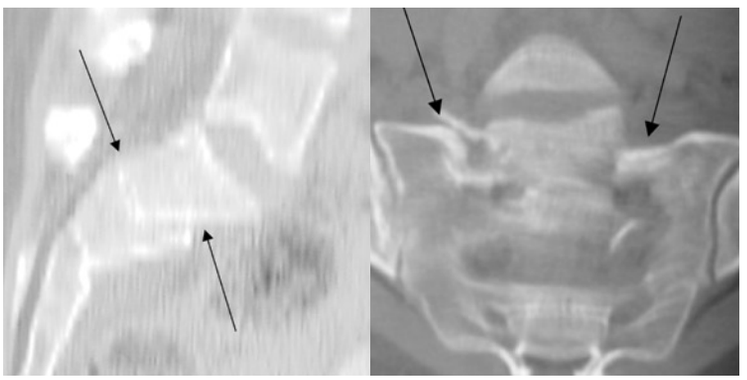


Fig. 6a: 21-year-old patient after traffic accident with open sacrum fracture

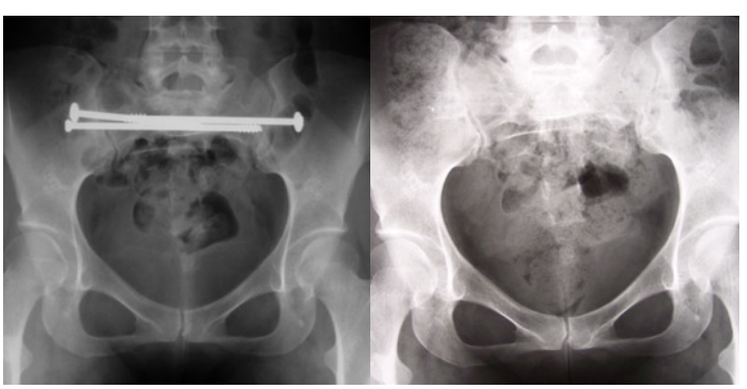


Fig. 6b: Post-surgical control after minimal-invasive stabilisation with transiliosacral screw fixation and metal removal after complete recovery

والداخلي. بينما تبقى وظيفة الأربطة الظهرية القوية سليمة. إن تثبيت حزام الحوض الأمامي أثبت نفسه كطريقة معالجة لآذيات نمط B مع دوران خارجي لنصفي الحوض. آذيات symphysis تعالج بصفائح معترضة. في حال آذيات العجز والورك يتم استعمال التثبيت فوق الحق. ويمكن تطبيق المعالجة المحافظة في حال آذيات الدوران الداخلي المستقرة (الانحشار) وإذا كان الألم عائد إلى عدم الإستقرار فإنه يمكن تطبيق المعالجة الجراحية.

آذيات النمط C (عدم الاستقرار الدوراني أو الحركي):
هذه الآذيات تحدث لدى المرضى المصابين بالآذيات المتعددة، حيث تُظهر عدم استقرار الحركة بالإضافة إلى عدم استقرار الدوران. لهذا السبب بالإضافة إلى المعالجة للزنار الحوضي الأمامي فإن التثبيت في منطقة الزنار الحوضي العجزي ضروري أيضاً . في هذه الحالة فإن تصنيع العظم بصفيحة عظمية بالإضافة إلى طرق المعالجة الجارحة قليلاً (التنظير) مثل التثبيت عبر الحرقفي العجزي، قد أثبتت نفسها خلال السنوات الماضية هذه الآذيات الشديدة أصبحت تعالج في مراكز متخصصة بالإضافة إلى الخبرة التقنية الجراحية العالية فإن معالجة هذه الآذيات الشديدة تطلب أيضاً أدوات خاصة، وطعوم خاصة يتطلب هؤلاء المرضى ذووا الخطورة العالية التجهيز ما قبل الجراحة (عناصر الدم الخلوية) وكذلك في طور ما بعد الجراحة فإن العناية الطبية الفائقة يجب أن تطبق لمدة ٢٤ ساعة على الأقل.

الكسر الحوضي المُختلط (المركب):
يعتبر هذه الحالات إسعافية وأغلبها لدى المرضى المصابين بالرضوض المتعددة، يجب أن يُعالج هؤلاء المرضى حسب معيار ATLS®(إنعاش الرضوض المتقدمة) ويتحدد استخدام هذا المفهوم حسب أولويات الآذيات المهددة للحياة. ويتم إنعاش الرضوض على حسب نظام تسلسلي يضمن معالجة هؤلاء المرضى شديدي الإصابة ضمن غرفة الطوارئ والمنظمة حسب أولويات المعالجة. وهدفها التقييم الدقيق لحالة المرضى المصابين بالرضوض وبالتالي المعالجة حسب الأولويات. يتم إعطاء الأولوية لمعالجة جهاز التنفس، ثم المحافظة على الدوران وذلك بإيقاف النزيف وبنفس الوقت

In addition, a simple but effective module is integrated for life-threatening pelvic injuries. Because of the substantial bleeding during these severe pelvic injuries, immediate life-saving emergency surgeries are required. Complex pelvic trauma cases have to be treated according to an emergency protocol. The first decision (within 5 minutes) is to stop the bleeding by surgical means, if there is an exsanguinating external haemorrhage.

If this procedure is successful, extended shock treatment and diagnostic investigations follow (x-ray chest and pelvis, FAST-TRAK - Sono Ultrasound of the abdomen).

If the patient remains unstable, the second decision (within 10-15 minutes) has to be made: if the patient is hemodynamically **and** mechanically unstable, an emergency stabilisation with the pelvic C-clamp is necessary, often in the emergency room. The massive blood transfusion continues (Fig. 7-8).

If the patient continues to be hemodynamically unstable, the third decision (within 20-30 minutes) has to follow: Packing of the true pelvis in the operation theatre is the next procedure. Basically it is a venous bleeding primary in the true pelvis, which is secondarily spreading throughout the retroperitoneal cavity (Fig 9). Arterial haemorrhage is estimated to be present in less than 10% of the cases.

Summary

The basic treatment of pelvic girdle injuries requires a clinical examination and imaging diagnostics. They allow for

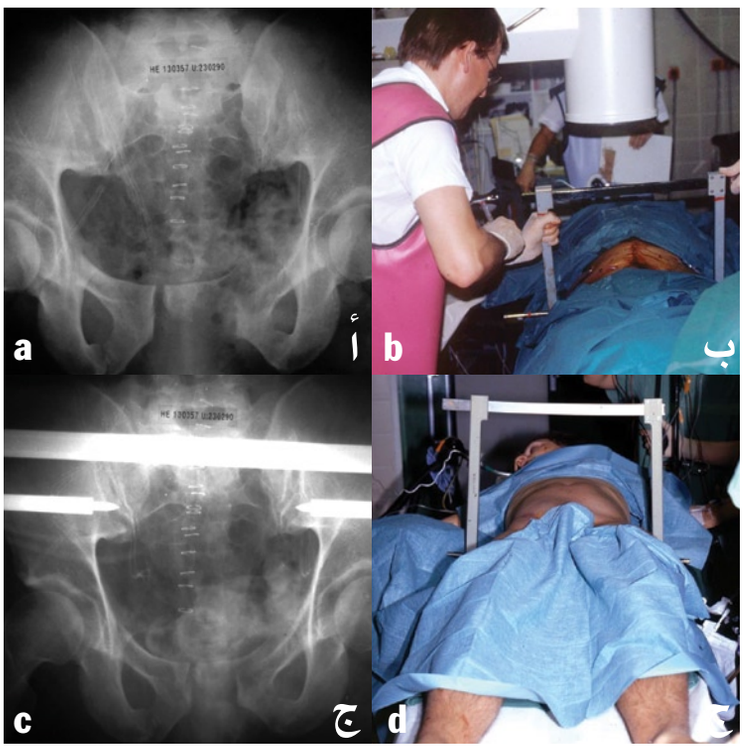


Fig. 7a-d: Application of the pelvic C-clamp in the emergency room.
a) C-type injury with disruption of the symphysis pubis and transiliac instability with an opening of the left sacro-iliac joint.
b) Application of the C-clamp under fluoroscopic control.
c) Radiological result after reduction.
d) Applied pelvic C-clamp (old model).

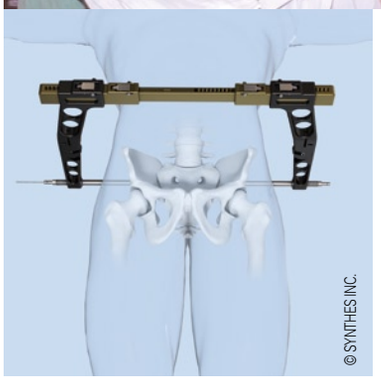


Fig. 8 a,b: The new pelvic C-clamp model, (drawing and photo) functional the same system like the old C-clamp.

تعويض الحجم الكثيف في حال وجود الرضوض الغامضة، وتوجه المعالجة لغيرها من إصابات حسب التوصيات الموجهة.

بالإضافة إلى ذلك تم دمج طريقة فعالة بسيطة لمعالجة آذيات الحوض المهددة للحياة، وتتمثل بإجراء الجراحات المحافظة على الحياة الإسعافية فوراً بسبب حدوث النزف خلال هذه الآذيات الحوضية الشديدة.

يجب معالجة أذيات الحوض المختلطة على حسب أنظمة الطوارئ. يتم القرار الأول وخلال ٥ دقائق بإيقاف النزف بالوسائل الجراحية. إذا كان هناك نزف خارجي. إذا كانت هذه الطريقة ناجحة فإنه يجب معالجة الصدمة بشكل مكثف يتبعها استقصاءات تشخيصية (صورة الصدر- صورة الحوض - أيكو بطن وحوض). إذا بقي المريض غير مستقر يجب اتخاذ القرار الثاني ١٠-١٥ دقيقة فإن كان المريض غير مستقر هيموديناميكياً وحركياً فأن التثبيت الجراحي بالملقط C ضروري في غرفة الطوارئ . بينما يستمر تعويض الدم بكميات كبيرة جداً (شكل٧-٨).

إذا استمر وضع المريض الغير مستقر هيموديناميكياً فإن القرار الثالث خلال ٢٠-٣٠ دقيقة يجب اتخاذه وهو عملية ربط الحوض الخفيف في غرفة العمليات. وبشكل أساسي يكون النزف البدئي في الحوض الحقيقي هو نزف وريدي والذي ينتشر بشكل ثانوي إلى التجويف خلف البيريتوان (شكل ٩) بينما النزف الشرياني يشاهد في ١٠ ٪ في الحالات.

the classification of the injury. The classification made on the day of the trauma has to be continuously scrutinised in the course of the treatment, as misinterpretations with regard to the classification may often occur due to the fine line between the individual types of injuries. In case of life-threatening injuries to the pelvic girdle, a standardised emergency logarithm is to be rapidly and safely carried out, in order to eliminate the life-threatening circulatory instability.
In order to obtain the best-possible results and to achieve a occupational and social reintegration of the injured person, anatomical reposition and stable fixation of the pelvic girdle system is required. For this purpose, standardised soft tissue saving, partially percutaneous and also navigated, surgery procedures are used.

The goal is the absolute anatomical reconstruction of the pelvic girdle, which can be achieved in more than 80% of the cases; dislocations of the pelvic girdle of more than 5mm are critical and should be avoided. The early stabilisation also allows for early mobilisation, the treatment goal being the complete rehabilitation of the patient. The rehabilitation phase following the acute treatment usually takes up to 12 weeks. Optimum treatment results require an experienced surgeon, complete equipment and post-treatment in terms of a holistic care by the attending trauma surgeon.

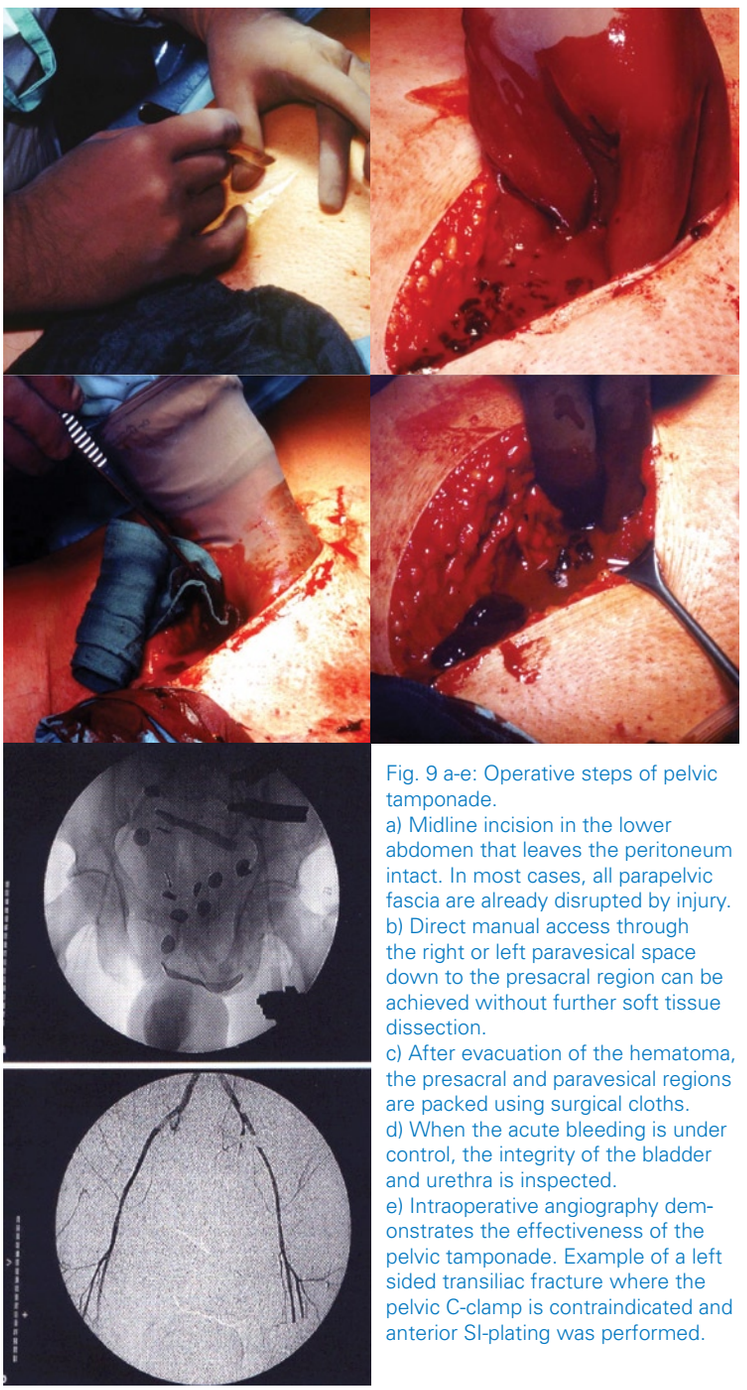


Fig. 9 a-e: Operative steps of pelvic tamponade.
a) Midline incision in the lower abdomen that leaves the peritoneum intact. In most cases, all parapelvic fascia are already disrupted by injury.
b) Direct manual access through the right or left paravesical space down to the presacral region can be achieved without further soft tissue dissection.
c) After evacuation of the hematoma, the presacral and paravesical regions are packed using surgical cloths.
d) When the acute bleeding is under control, the integrity of the bladder and urethra is inspected.
e) Intraoperative angiography demonstrates the effectiveness of the pelvic tamponade. Example of a left sided transiliac fracture where the pelvic C-clamp is contraindicated and anterior SI-plating was performed.

الخلاصة

تتطلب معالجة آذيات الزنار الحوضي الفحص السريري وإجراء الصور الشعاعية التشخيصية. والتي تسمح بتصنيف الآذيات. يتم إجراء التصنيف في يوم الآذية ويجب إعادته وتقيمه بشكل مستمر خلال تطور المرض. وسوء الفهم فيما يتعلق بالتصنيف يحدث في أغلب الأحيان من الخط الدقيق الفاصل ما بين أنماط الآذيات لدى المرضى. في حال الآذيات المهددة للحياة لزنار الحوض يتم إتباع مخططاً قياسي اسعافي بشكل سريع وآمن. من أجل التخلص من عدم الاستقرار الدوراني والمهدد للحياة. من أجل الحصول على أفضل نتائج ممكنة والحصول على إعادة تأهيل مهني واجتماعي للشخص المصاب، فإنه من الضروري إعادة التوضع التشريحي والتثبيت المستقر لنظام الزنار الحوضي.

من أجل هذا الهدف يتم إجراء الجراحة المحافظة على الانسجة الرخوة وبشكل جزئي الجلد. الهدف هو إعادة تصنع الزنار الحوضي تشريحياً والذي يمكن الحصول عليه في ٨٠٪ من الحالات. حيث يجب تجنب أي انزياح بمقدار ٥ ملم (إنزياح هام).
ويسمح التثبيت المبكر بتحريك المريض مبكراً حيث يكون الهدف عندئذ إعادة تأهيل المريض التام. وهذا الطور بعد المعالجة الحادة يستمر لمدة ١٢ أسبوع.
إن النتائج المثلى للمعالجة تتطلب جراحاً خبيراً، تجهيزات كاملة والعناية الشاملة ما بعد الجراحة بحضور جراح الطوارئ.

References:
1. Agolini SF, Shah K, Jaffe J, Newcomb J, Rhodes M, Reed JF 3rd (1997) Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage. J Trauma 43(3): 395-9
2. Ben-Menachem, Y.: Explorytory angiography and transcatheter embolization for control of arterial hemorrhage in patients with pelvic ring disruptions. Techniques in Orthopaedics, 9(4): 271 - 274, 1995
3. Bone L (1992) in Browner B., Jupiter J., Levine A., Trafton P. (Eds.) Skeletal trauma, Saunders, Philadelphia
4. Bosch U, Pohlemann T, Haas N, Tscherne H (1992) Klassifikation und Management des komplexen Beckentraumas. Unfallchirurg 95: 189-196
5. Bosch, U., and Tscherne, H.: The pelvic compartment syndrome. Arch Orthop Trauma Surg, 111(No.6): 314 - 317, 1992
6. Burkhardt M, Culemann U, Seekamp A, Pohlemann T (2005) Strategies for surgical treatment of multiple trauma including pelvic fracture. Review of the literature. Unfallchirurg 108: 812-20
7. Committee on Trauma AdvancedTrauma Life Support Course for Physicians, Student Manual 1993. American College of Surgeons
8. Davidson, B.; Simmons, G.; Williamson, P.; and Buerk, C.: Pelvic fractures associated with open perineal wounds: a survivable injury. J Trauma, 35(No. 1): 36 - 39, 1993
9. Ertel W, Keel M, Eid K, Platz A, Trentz O (2001) Control of severe hemorrhage using C-clamp and pelvic packing in multiply injured patients with pelvic ring disruption. J Orthop Trauma 15(7): 468-74
10. Euler E, Nast-Kolb D, Schweiberer L (1997) Acetabular and pelvic fractures in multiple trauma. Orthopäde 26(4): 354-9
11. Ganz R, Krushell RJ, Jakob RP, Kuffer J (1991) The antishock pelvic clamp. Clin Orthop Relat Res 267: 71-78
12. Goldstein, A; Phillips, T; Sclafani, SJ; Scalea, T; Duncan, A; Goldstein, J; Panetta, T; Shaftan, G (1986) Early open reduction and internal fixation of the disrupted pelvic ring. J Trauma 26(4): 325-33
13. Latenser, BA; Gentilello, LM; Tarver, AA; Thalgott, JS; Batdorf, JW (1991) Improved outcome with early fixation of skeletally unstable pelvic fractures. J Trauma 31(1): 28-31
14. Mears DC, Rubash HE Pelvic and acetabular fractures. (1986) Thorofare, NJ, Slack
15. Muhr, G.; Buchholz, J.; and Josten, C.: Viscerale-urologische Verletzungen beim Beckentrauma. Chirurg, 64: 874 - 879, 1993
16. Pape HC, Stalp M, Dahlweid M, Regel G, Tscherne H (1999) Welche primäre Operationsdauer ist hinsichtlich eines "Borderline-Zustandes" polytraumatisierter Patienten vertretbar? Unfallchirurg 102: 861-869
17. Plaisier BR, Meldon SW, Super DM, Malangoni MA (2000) Improved outcome after early fixation of acetabular fractures. Injury 31(2): 81-4
18. Pohlemann T, Culemann U, Gänsslen A, Tscherne H (1996) Die schwere Beckenverletzung mit pelviner Massenblutung: Ermittlung der Blutungsschwere und klinische Erfahrung mit der Notfallstabilisierung. Unfallchirurg 99: 734-743
19. Pohlemann T, Gänsslen A, Kiessling B, Bosch U, Haas N, Tscherne H (1992) Determing indications and osteosynthesis techniques for the pelvic girdle. Unfallchirurg 95(4): 197-209
20. Pohlemann, T. et al.: Beckenverletzungen: Epidemiologie, Therapie und Langzeitverlauf. Übersicht über die multizentrische Studie der Arbeitsgruppe Becken. Unfallchirurg, 99(3): 160 - 167, 1996
21. Pohlemann, T.; Gänsslen, A.; Bosch, U.; and Tscherne, H.: The technique of packing for control of hemorrhage in complex pelvic fractures. Techniques in Orthopaedics, 9(4): 267 - 270, 1995
22. Pohlemann, T.; Krettek, C.; Hoffmann, R.; Culemann, U.; and Gänsslen, A.: Biomechanischer Vergleich verschiedener Notfallstabilisierungsmaßnahmen am Beckenring. Unfallchirurg, 97(10): 503 - 510, 1994
23. Pohlemann, T.; Paul, C.; Gänsslen, A.; Regel, G.; and Tscherne, H.: Die traumatische Hemipelvektomie. Erfahrungen aus 11 Fällen. Unfallchirurg, 99(4): 304 - 312, 1996
24. Regel G, Pohlemann T, Krettek C, Tscherne H (1997) Frakturversorgung beim Polytrauma: Zeitpunkt und Taktik. Unfallchirurg 100: 234-248
25. Riemer BL, Butterfield SL, Diamond DL, Young JC, Raves JJ, Cottington E, Kislan K (1993) Acute mortality associated with injuries to the pelvic ring: the role of early patient mobilization and external fixation. J Trauma 35(5): 671-5; discussion 676-7
26. Rommens PM, Hessman MH (2002) Staged reconstruction of pelvic ring disruption: Differences in morbidity, mortality, radiologic results, and functional outcomes between B1, B2/B3, and C-type lesions. J Orthop Trauma 16(2): 92-8
27. Rommens, P.; Vanderschot, P.; De Boodt, P.; and Broos, P.: Surgical management of pelvic ring disruptions: indications, techniques and functional results. Unfallchirurg, 95: 455 - 462, 1992
28. Rothenberger, D.; Velasco, R.; Strate, R.; Fischer, R.; and Perry, J.: Open pelvic fractures: a lethal injury. J Trauma, 18(No.3): 184 - 187, 1978
29. Routt ML Jr., Simonian PT, Ballmer F (1995) A rational approach to pelvic trauma. Resuscitation and early definitive stabilization. Clin Orthop 318: 61-74
30. Seiler H (1992) Zeitpunkt der Osteosynthese bei Beckenringverletzungen: Vor- und Nachteile der frühzeitigen operativen Versorgung. Unfallchirurg 95(4): 181-4
31. Shuler TE, Boone DC, Gruen GS, Peitzman AB (1995) Percutaneous iliosacral screw fixation: early treatment for unstable posterior pelvic ring disruptions. J Trauma 38(3): 453-8
32. Thannheimer A, Woltmann A, Vastmans J, Bühren V (2004) Die hämodynamisch wirksame Beckeninstabilität. Zentralbl Chir 129: 37-42
33. Trunkey DD (1986) Initial resuscitation of trauma victims. Instr. Course Lect. 35: 22-30
34. Trunkey DD, Chapmann MW, Lim RC (1974) Management of pelvic fractures and blunt traumatic injuries J Trauma 14: 912-923
35. Tscherne H, Regel G (Hrsg) (1997) Tscherne Unfallchirurgie: Trauma-Management. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
36. Waikakul, S; Harnroongroj, T; Vanadurongwan, V (1999) Immediate stabilization of unstable pelvic fractures versus delayed stabilization. J Med Assoc Thai 82(7): 637-42

Prof. Dr. Tim Pohlemann (MD)
Dr. U. Culemann (MD)
Dr. G. Tosounidis (MD)
Prof. Dr. Werner Knopp (MD)
Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery
at the Saarland University Hospital
Tim.Pohlemann@uks.eu

الأستاذ الدكتور تيم بوليمان
الدكتور و. كوليمان
الدكتور ج. توسونيديس
الأستاذ الدكتور ويرنير كنوب

Therapeutic Angiogenesis for Patients with Limb Ischaemia by Transplantation of Autologous Bone-Marrow Cells

تكوين الأوعية الجديدة لدى مرضى نقص تروية الأطراف بإجراء زرع نقي العظام الذاتي

From basic research it is known that, besides the function as a structural framework for the hematopoietic component of the marrow, the bone marrow stroma consists of a heterogeneous population of cells, exerting both positive and negative regulatory effects on the proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells (HSC). The stroma also contains non-hematopoietic stem cells called mesenchymal stem cells (MSC) which are capable of both self-renewal and differentiation into mature cell types (such as bone, cartilage, muscle, tendon and fat) via a step-wise maturation process that is similar to hematopoiesis and therefore is called mesengenesis.

The emerging field of treatment called "regenerative medicine" or "cell therapy" refers to application of stem cells or stem cell products that relay on the concept of producing new cells for replacement of damaged or non-functioning cells to treat disease and injury. Isolating, culturing and manipulating stem cells have become a major element in biomedical science because of these properties. Many significant and currently untreatable human diseases arise from the loss or malfunction of specific cell types in the body.

This is especially true of diseases associated with aging such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type II diabetes mellitus, heart failure, osteoarthritis, and immunosenence. Furthermore, medical circumstances resulting from damage to cells due to acute diseases, such as trauma, infarction and burns are successfully treated by additional application of stem cells.

Thus, stem cell therapy may be a useful therapeutic strategy in treating many of these diseases and conditions. In fact, many regenerative medicine research efforts focus on the treatment of severe medical conditions with cells derived from the patient's own bone marrow (BM).

The use of a defined stem cell product has advantages over the therapy with crude bone marrow cells in terms of product homogeneity, standardisation and clarification of therapy relevant cell subpopulation.

من خلال البحث الأساسي من المعروف أنه بالإضافة إلى الوظيفة كأساس هيكلي لعناصر نقي العظام يتألف نقي العظام من ومجموعة من الخلايا المغايرة، والتي تُظهر تأثيرات ايجابية وسلبية على حد سواء على نمو وتمايز الخلايا الجذعية (HSC). يحتوي نقي العظام أيضاً على خلايا جزعية لا دموية يطلق عليها اسم الخلايا الجذعية الميزانشيمية (MSC) والقادرة على تجديد نفسها والتمييز إلى أنماط خلوية ناضجة (مثل العظم، الغضروف، الفصل، الأربطة، الشحم) بطريقة نُضج تدريجية مشابهة لتصنع الخلايا الدموية لذلك سَميت تصنيع الميزانشيميا.

إن هذا الحقل الجديد من المعالجة يُطلق عليه (طب التجديد) أو المعالجة الخلوية) ويشير إلى تطبيقات المعالجة الخلوية أو إنتاج الخلايا الجذعية والتي تعتمد على مبدأ إنتاج خلايا جديدة لاستبدال الخلايا المتأذية أو الخلايا الغير وظيفية لمعالجة الآذيات الأمراض. لقد أصبح العنصر الرئيسي للعلوم الحيوية: عزل وزرع وتضاعف الجذعية. بسبب هذه الخصائص. تأتي الكثير من الأمراض البشرية الحالية الهامة من سوء وظيفة أنماط خلوية محددة في الجسم. هذا صحيح خاصة للأمراض المترافقة مع الشيخوخة مثل النسيان (داء الزهايمر) وداء باركينسون، الداء السكري نمط II استرخاء القلب أ التهاب المفاصل ،أمراض المناعة immunosenence. والأكثر من ذلك إن الحالات الطبية الناجمة عن آذيات الخلايا بسبب الأمراض الحادة مثل الرضوض، الاحتشاء، الحروق، يمكن أن تعالج بنجاح بتطبيق أضافي للخلايا الجذعية. لذلك المعالجة بالخلايا الجذعية يمكن أن تكون طريقة علاجية مفيدة في معالجة الكثير من الأمراض والحالات.

في الحقيقة إن جهود أبحاث طب التجديد تتركز على المعالجة الحالات الطبية الشديدة وتكون لخلايا مشتقة من نقي العظام نفس المرضى (BM) وفوائد هذه الطريقة نسبة لنقي العظام الخام هو تجانس المنتج وتوحيد وتوضيح المعالجة المتعلقة بالمجموعة الجزئية لهذه الخلايا.

Fig. 1: Use of autologous bone marrow stem cells therapy lead to clinical improvement and 100% wound healing in a patient with peripheral arterial occlusive disease. Left: the situation at treatment beginning is shown, right: after 20 week.

الشكل ١: استعمال المعالجة بالخلايا الجذعية لنقي العظام الذاتي يقود إلى تحسن سريري وشفاء الجرح ١٠٠٪ لدى مرضى الداء الشرياني المحيطي الساد. أيسر يشاهد الوضع عند بداية المعالجة. وتشاهد في الأيمن بعد ٢٠ أسبوع من المعالجة.

Diabetic foot syndrome (DFS) appears as a concomitant illness of diabetes mellitus. Diabetes is one of the main causes of non-traumatic amputation in Germany and all around the world due to severe peripheral arterial occlusive disease with chronic critical limb ischemia (CLI) being the most abundant problem.
Ulceration occurs as failure of the microcirculation and progressive occlusion of the larger blood vessels exacerbates pre-existing microvascular abnormalities.
It is estimated that the lifetime risk for amputation in diabetic patients is 10 – 15%, which is 10-30 times higher in comparison to the general population.
Restriction of blood flow, due to arterial stenosis or occlusion, often leads to muscle pain on walking (intermittent claudication). Further reduction in blood flow causes ischemic pain at rest, affecting the foot and may finally result in ulceration and gangrene.
Currently, there is no effective drug therapy and the loss of the limb is common. Therapeutic angiogenesis has been repeatedly considered for the treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease who do not qualify for surgical revascularisation or percutaneous intervention. Angiogenesis can be achieved by therapy with growth factors, genetic approaches by applying plasmid DNA therapy or stem cells which contain endothelial progenitor cells and mesenchymal cells. One essential mechanism mandatory for normal wound healing is the formation of new blood vessels within the provisional wound matrix that is referred to as granulation tissue. Neovascularisation of the granulation tissue occurs by angiogenesis, vasculogenesis, or both.

The mechanism of action of stem cell therapy is still under debate. Several scenarios have been discussed including the replacement of injured tissue or cells which still is not proven convincingly, the suppression of inflammatory reactions, the secretion of cytokines and chemokines, the enhancement of proliferation of endogenous stem cells, the increased angiogenesis and several cell protective effects.

تظهر متلازمة القدم السكري DFS كمرض مرافق للداء السكري. حيث يعتبر الداء السكري أحد الأسباب الرئيسية الغير مرضية لبتر الأطراف في ألمانيا وباقي دول العالم وتحدث هذه المتلازمة بسبب الداء الشرياني المحيطي السائد (CLI) مع نقص التروية المحيطة المزمن وهي المشكلة الأكثر حدوثاً.
يحدث التقرح بسبب فشل الدوران الشعري مع الانسداد المتطور في الأوعية الدموية الكبيرة والتي تضخم اضطرابات الأوعية الدقيقة الموجودة سابقاً . تقدر خطورة البتر في الحياة لدى مرضى السكري ١٠ـ١٥ ٪ والتي هي أعلى ل١٠ـ٣٠ ضعف بالمقارنة مع السكان العاديون.

إن تقييد جريان الدم والعائد إلى تضيق أو انسداد الشريان يقود عادة إلى الألم العضلي عند المشي (العرج المنقطع) وإنقاص أكثر في انسياب الدم يمكن أن يؤدي إلى ألم نقص التروية أثناء الراحة، ويؤثر على القدم ويمكن أن يؤدي أخيراً إلى التقرحات والغنغرينا.
حالياً لا يوجد دواء فعال وفقدان الطرف شائع. تم اعتبار المعالجة بتكوين الأوعية الجديدة بشكل متكرر لمعالجة المرضى المصابين بالداء الشرياني الساد المحيطي والغير مهيأين لإعادة التروية الجراحي أو التداخل عبر الجلد .
يمكن الحصول على تشكيل الأوعية الجديدة عن طريق المعالجة بعوامل النمو، أو الطرق الوراثية بتطبيق المعالجة ببلازما DNA. أو المعالجة بالخلايا الجذعية والتي تحتوي طلائع خلايا البطانة والخلايا الميزانشيمية. هناك آلية ضرورية لشفاء الجروح الطبيعي وهو تشكيل أوعية جديدة في لُحمة موضع الجرح والذي يُطلق عليه النسيج الحبيبي. حيث تتشكل أوعية جديدة في النسيج الحبيبي من خلايا تصنيع الأوعية أو تصنيع الشرايين أو كلاهما، إن آلية عمل المعالجة بالخلايا الجذعية ما تزال تحت الجدال، وتم نقاش عدد من البدائل مثل استبدال النسيج المتأذي أو الخلايا والتي لم تقنع بتثبيطها للتفاعلات الالتهابية، إفراز السيتوكينات وتشيموكينات، تعزيز تكاثر الخلايا الجذعية الداخلية، ازدياد تصنيع الأوعية والتأثيرات المتعددة الخلوية الواقية. ومن دون شك تأثيرparacrine effect

والطريق الواضح والمقبول لإمكانيات الجذعية.
لقد تم معالجة مرضى القدم السكرية DFS والمصابين نقص التروية المزمن في الأطراف بدون إمكانية إجراء الجراحة أو التداخل عبر الجلد لإعادة التوعية تحت معالجتهم في مركز الداء السكري التابع لمركز أمراض القلب والداء السكري NRW في باد أوين هاوسين تحت إشراف البروفسور الدكتور د. تشوب والذي تم تسميته مدير HDZ-NRW. تؤخذ عينة صغيرة (MNCs) (٣٠-٥٠ مل) من نقي العظام في العرق الحرقفي وتم تثفيل by Ficoll gradient centrifugation وذلك لإزالة الكريات الحمر والمحببات من نقي العظام باستعمال جهاز آلي، تتم عملية تحضير الخلايا على حسب القانون الطبي الألماني والمصدق من قبل بول ايهرليخ . يتم تطبيق خلايا نقي العظام الميزانشيمية عبر الفصل إلى gastrocnemius للطرف المصاب.

تم في دراسة طبية سابقة تقيم درجة الآن والفعالية لهذه الطريقة بالمقارنة مع المعالجة بالخلايا الميزانشيمية لنقي العظم المزروعة. لقياس التأثيرات العلاجية فإنه تم تقيم المرض بإجراء ABI, TcpO2 واحمرار الدم الإرتكاسي (درجة أكسجه الدم المعتمدة (BOLD) واستعمال الليزر دوبلر. وتم تصوير الأوعية الدموية لهؤلاء المرضى.
تم علاج المرضى بالخلايا الجذعية والتي أظهرت الميل إلى التحسن في الدوران عبر الأوعية الصغيرة احمرار الدم الإرتكاسي قي القدم المصابة كما هو الحال في شفاء الجرح البدئي.

لم يلاحظ أي تأثيرات جانبية متعلقة بالمعالجة، بالإضافة إلى عدم تكلس النسيج الرخو.
أن زرع الخلايا الجذعية من نقي العظام الذاتية في مرضى الداء السكري المصابين بنقص تروية شديد في الطرف والتي أدت إلى تقرحات أظهرت سلامتها والميل إلى تطوير الدوران الشعري وإتمام شفاء الجرح. ومثال على ذلك نرغب بتقديم الحالة المرضية التالية والتي في الدراسة المذكورة سابقاً في مركز أمراض القلب والداء السكري في NRW.

مريض عمره ٦٠ سنة مصاب بداء سكري نمط ٢ مُشخص قبل ٦ سنوات (معالج بخافضات السكر الفموية ، HbA1c 7.0%) تم قبوله في شعبة الحروق في مركز الداء السكري بعد بتر الأصبع الثالث والرابع لقدمه اليسرى.
تطور التقرح في موضع القطع منذ أربع أشهر مضت وأصبحت أسوء إن الأمراض المرافقة وعوامل الخطورة

Undoubtedly the paracrine effect is the most obvious and reasonable way to describe the potential of stem cells.

DFS patients with chronic limb ischemia and without the option of surgical or interventional revascularisation are being treated at the Diabetes Center of the Heart and Diabetes Center NRW in Bad Oeynhausen under the supervison of Prof. Dr. Dr. Diethelm Tschoepe who recently was anounced as medical director of the HDZ-NRW. Bone marrow mononuclear cells (MNCs) from a small sample of the patient's BM (30-50 ml), harvested from the iliac crest, are isolated by Ficoll gradient centrifugation using an automated device to deplete the erythrocyte and granulocyte components of the BM. The process of cell preparation is done in accordance to German medical law in a Paul Ehrlich certified process. Enriched mesenchymal bone marrow cells are applicated intramuscular into the gastrocnemius of the affected limb.

In a previously performed medical study the safety and effectiveness of this procedure, compared to cultivated and thereby enriched mesenchymal stem cells was evaluated and proven.

To measure the therapeutic effects patients were evaluated for ABI, TcpO2, and reactive hyperemia (Laser Doppler and Blood Oxygen Level Dependency (BOLD)). Patients also underwent imaging with angiographic methods. All patients treated with stem cells showed tendential improvement of microcirculation (reactive hyperemia) in the affected foot as well as complete primary wound healing.
No serious adverse events related to the treatment were noted. In addition, no calcification of soft tissue has been observed.

The transplantation of autologous bone marrow stem cells in diabetic patients with critical limb ischemia induced chronic tissue ulcers proved to be safe and shows tendential improvement of microcirculation and complete wound healing.

As an example we would like to present the following case of a patient who took part in the above mentioned trial performed at the Heart and Diabetes Center NRW.

A 60-year-old man, with type 2 diabetes mellitus diagnosed 6 years ago (treatment with oral antidiabetics, HbA1c 7.0%), presented at the wound care unit of our Diabetes Center

Fig. 2: Fine needle angiogram before autologous bone marrow stem cells therapy (a) and 20 weeks after the therapy (b), new collateralisation of capillary vessels.

الشكل ٢: تصوير الأوعية بالإبرة الدقيقة قبل المعالجة بالخلايا الجذعية لنقي العظم (أيسر) وبعد ٢٠ أسبوع من المعالجة (الأيمن) تشاهد أوعية مفاغرات شعرية جديدة.

after amputation of an infected gangrene of the third and fourth toes of the left foot. The ulceration at the site of amputation developed 4 months ago and became progressively worse. Co-morbidities of the patient and risk factors of PAOD were: mild hypertension, coronary atherosclerosis, peripheral diabetic polyneuropathy, mild non-proliverative diabetic retinopathy, ex-smoker (since 2000) and overweight (BMI, 25.4 kg/m2). A few days after local wound therapy (regularly wound debridement and application of silver–alginates), systemic antibiotic therapy and immobilisation of the patient, an improvement of the clinical and laboratory findings was noted. Because of the presence of osteomyelitis (according to clinical and radiological examinations) and infection of the forefoot (gangrene), an amputation of the left forefoot was indicated, except for the unaffected first toe.

A magnetic resonance angiography was performed. It showed a subtotal stenosis of left A. tibialis anterior, stenosis of A. dorsalis pedis and stenosis of A. tibialis posterior caused by massive atherosclerosis of the vessels.
The angiological examinations confirmed critical limb ischaemia. There was no possibility of revascularisation with either a percutaneous intervention or with vascular surgery.

An amputation of the left fore foot (with maintaining the first toe) under the circumstance of impaired wound healing was performed. Postoperative an impaired wound healing on the

(PAOD) كانت ارتفاع توتر شرياني خفيف ، تصلب الشرايين الإكليلية، اعتلال الأعصاب المحيطة المتعدد السكري، اعتلال شبكية غير منتشر خفيف، أوقف التدخين منذ عام ٢٠٠٠ and overweight (BMI, 25.4 kg/m2).

بعد عدة أيام من معالجة الجرح الموضعية (تنظير حواف الجرح المنتظم وتطبيق مركبات أملاح الفضة silver–alginates)، معالجة بالصادات الحيوية جهازيه وتحريك المريض، تم ملاحظة تحسن في الموجودات المخبرية والفحص السريري.

بسبب وجود التهاب عظم ونقي (بناء على الموجودات السريرية والشعاعية) ووجود الغانغرين في عظام الأسناع للقدم، تم وضع استطباب بتر أسناع القدم اليسرى عدا الأصبع الغير مصاب. تم تصوير الأوعية بالمرنات والذي أظهر وجود تضيق تحت تام للشريان الظنبوبي الأمامي وتضيق في شريان ظهر القدم وتضيق في الشريان الظنبوبي الخلفي.

سبب هذه التضيقات هو التصلب العصيدي الكبير في الأوعية. أثبت تصوير الأوعية وجود نقص تروية في الطرف السفلي هام لا يوجد إمكانية لإعادة التروية سواء بالجراحة الوعائية أو بالتداخل عبر الجلد. تم إجراء بتر مقدمة القدم عدا الأصبع الأول تحت ظروف نقص شفاء الجرح. تم ملاحظة وجود سوء في شفاء الجرح في الجانب الوحشي للجرح بعد الجراحة و أصبح أكثر سوءاً بالرغم من العناية النظامية التقليدية بالجرح. بعد آخذ موافقة المريض تم حصاد ٤٠ مل من نقي

العظام في العرق الحرقفي تحت التخدير الموضعي، تبع ذلك تنقية وغسل الخلايا وحيدة النواة. تم حقن MNCs الغني بالمزايشيم مباشرة إلى عضلة (١٥ حقنة تتضمن أقل من MNC في كل حقنة). تم إجراء تصوير الأوعية بالإبرة الدقيقة (الشكل ٢)، دوبلر ليزر قياس مستوى الأكسجين المعتمد على المرنات (BOLD) وتصوير الأوعية بالمرنات وذلك لفحص الأوعية وحالة التروية للطرف السفلي، بعد ٢٠ أسبوع من إتمام المعالجة بالخلايا الجذعية الذاتية MNC تمت ملاحظة شفاء الجرح سريرياً وكذلك تحسن التروية وحالة الأوعية الجديدة في مقدمة القدم وبالتالي حصل المريض على نوعية حياة جيدة بدون فقد مقدمة قدمه. وهو حالياً يتمتع بالسباحة وأداء أعماله اليومية.

أن التطبيق الناجح للخلايا الجذعية. والنتائج السريرة التي حصل عليها المرضى المشاركون في هذه الدراسة عزز موقفنا من تأسيس وسيلة المعالجة هذه كخيار علاجي بدون اللجوء إلى الجراحة أو إعادة التروية التداخلية في مركز الداء السكري لمركز أمراض القلب والداء السكري.

الدكتور بيرند ستراتمان
الدكتور ستانلي كيرانا

lateral side of the wound was observed and was worsening under standard wound care management.
After informed consent about 40 ml of bone marrow was harvested from the iliac crest under local anaesthesia, followed by purification and washing of mononuclear cells. We applied the enriched mesenchymal MNCs directly into the M. gastrocnemius ipsilateral (15 injections, 1 ml MNC product per injection). Fine needle angiography (Fig. 2), laser doppler, blood oxygen level dependent MRI (BOLD) and MR angiography were performed to examine the vascular and perfusion status of the left limb. 20 weeks after the autologous MNC therapy a complete wound healing in the clinical findings could be observed, as well as an improvement of perfusion status and also angiogenesis in the forefoot stump was demonstrated.
Thus, the patient gained back life quality without loosing his forefoot. He takes part in all day life and enjoys to go swimming.

This successful application of stem cell therapy and the clinical outcome of patients who took part in our clinical trial enforced us to provide and establish this method as a treatment option for patients without the option of surgical or interventional revascularisation at the Diabetes Center of the Heart and Diabetes Center.

Dr. rer.nat. Bernd Stratmann PhD
Dr. Stanley Kirana
Heart and Diabetes Center
North Rhine Westfalia
Ruhr University
Bad Oeynhausen
bstratmann@hdz-nrw.de

Looking for medical treatment in Germany?

According to a current study Germany takes a leading position in medical care worldwide.

We arrange the best treatment for patients from all over the world in specified and renowned German Centres of Excellence.

German Medical Consult®

German Medical Consult
Schillerstr. 9
97688 Bad Kissingen
Bavaria / Germany
Tel.: +49 (0)971 699 03 980
info@germanmedicalconsult.de
www.germanmedicalconsult.de

Info Click

in cooperation with:

German Medical Journal

www.germanmedicalconsult.de

Disseminated Tumor Cells in Case of Mammary Carcinoma

الخلايا الورمية المنتشرة في سرطان الثدي

Prognostic Relevance / Treatment Monitoring in the Future

القيمة الانذارية / مراقبة المعالجة في المستقبل

Summary

In spite of substantial progress in the systemic treatment of mammary carcinomas and considerable improvement of prognostication, this disease is characterized by recurrences after an often long latency period. The origin of the formation of distant metastases is usually isolated tumor cells, which hematogeneously disseminate already in the early course of the disease. These minimal residual diseases (MRD) cannot be detected by means of conventional imaging methods. The immuncytochemical detection of isolated tumor cells in the bone marrow is the most proven method of detecting tumor residues. The gained information on prevalence and phenotype of the tumor cells allow for drawing conclusions applied to tumor biology and individual prognosis and may in the future lead to an optimization of treatment in the adjuvant situation. The detection of minimal residual diseases after the end of the primary treatment may facilitate answering the frequently asked questions of patients on the individual success of adjuvant therapies in the future and form the basis for the introduction of a «secondary adjuvant therapy» within the scope of the oncologic post-treatment.

Introduction

Most of the patients with mammary carcinomas do not die of their primary tumors but of distant metastases, which may develop even after several years after the treatment of the primary tumor. For example, in case of mammary carcinomas themselves, about one third of the patients with negative axillary lymphatic nodes develop local or distant metastases in the further course of the disease, even if there were no indications for dissemination outside the breast at the time of the initial diagnosis (1,2). Metastases are presumably caused by occult hematogenic dissemination of the tumor cells in the early course of the disease. There are several studies supporting the assumption that isolated tumor cells (ITC), i.e. minimal residual diseases (MRD) in the bone marrow or other compartments can be considered as precursors of clinically appar-

الخلاصة

بالرغم من التقدم الجوهري في المعالجة الجهازية لسرطان الثديي والتحسن الكبير في تطور الإنذار. يمتاز هذا المرض بنكس الإصابة بعد فترة هجوع طويلة. إن أصل تشكيل الانتقالات البعيدة هو عادة خلايا ورمية معزولة والتي تنتشر عبر الدم في المراحل المبكرة للمرض.

هذه الأمراض المتبقية بشكل قليل (MRD) لا يمكن تحريها بطرق التصوير التقليدية. إن التحري الكيميائي المناعي للخلايا الورمية المعزولة في نقي العظام هو أكثر طريقة مثبتة للتحري عن البقايا الورمية.

تسمح المعلومات الحاصلة بالنسبة لانتشار والنمط الظاهري للخلايا الورمية لرسم الاستنتاجات المطبقة على علم الأحياء الورمي والإنذار على مستوى الأفراد والتي من الممكن أن تقود في المستقبل إلى الحصول على المعالجة المثلى لأي حالة مرافقة إن التحري على بقايا الأمراض الصغيرة بعد انتهاء المعالجة البدئية يمكن أن تسهل الجواب على الأسئلة المتكررة للمرض.

ويشكل في المستقبل القاعدة لمقدمة المعالجة المرافقة الثانوية ضمن مجال ما بعد المعالجة الورمية.

المقدمة

لا يموت أغلب المرضى بسرطان الثدي من مرضهم البدئي ولكن من الانتقالات البعيدة، والتي يمكن تتطور بعد سنوات عديدة من معالجة الورم البدئي. مثلاً في حال مرضى سرطان الثدي حوالي ثلث المرضى الذين لديهم إصابة في العقود اللمفاوية الإبطية يتطور لديهم انتقالات محلية أو بعيدة خلال تطور المرض.

بالرغم من عدم وجود أي دلالة على انتشار خارج الثدي عند التشخيص البدئي للورم (١،٢). من المفترض أن تكون الانتقالات حاصلة بسبب الانتقال الدموي الخفي للخلايا الورمية في الطور المبكر للمرض. تدعم العديد من الدراسات افتراضات الخلايا الورمية المعزولة (ITC)، مثلاً بقايا المرض الخفيفة في نقي العظم (MRD) أو أجزاء أخرى مكونة للدم يمكن أن تكون طلائع للانتقالات الورمية البعيدة الصريحة سريرياً (٣-١٠) وبالتالي أن التحري الباكر للبقايا الصغيرة

Table 1: Prognostic significance of the detection of isolated tumor cells in breast cancer patients

Publication et al.	Number of Patients	Detection Rate (%)	Marker	Material	Method	Prognostic Significance
Coombes (49)	269	23	E29	Aspirate	ICC	DFS
Schlimok (30)	155	18	CK18	Aspirate	ICC	DDFS
Porro (38)	159	16	Mbr1	Biopsy	ICC	-
Kirk (50)	25	48	LICR.LON. M8.4	Aspirate	ICC	-
Salvadori (39)	121	17	Mbr1	Biopsy	ICC	-
Mathieu (42)	93	1	KL1	Biopsy	ICC	-
Courtemanche(35)	50	8	LICR.LON. M8.4	Biopsy	ICC	-
Dearnaley (51)	37	33	EMA	Aspirate	ICC	DFS,OS
Singletary (43)	71	38	AE-1, AE-3, MAK 6, 113F1, 260F9, 317G5	Aspirate	ICC	-
Cote (4)	49	37	T16, C26, AE-1	Aspirate	ICC	DFS,OS
Harbeck (8)	100	38	E29, Moll, 12H12	Aspirate	ICC	DFS,OS*
Diel (5)	727	43	2E11	Aspirate	ICC	DFS,OS*
Funke (36)	234	38	CK18	Aspirate	ICC	n.c.
Molino (37)	109	38	Mbr1/8	Aspirate	ICC	-
Landys (9)	128	19	AE-1, AE-3	Biopsy	ICC	DFS,OS*
Untch (52)	581	28	CK18	Aspirate	ICC	-
Mansi (10)	350	25	E29	Aspirate	ICC	DFS,OS
Braun (3)	552	36	A45-B/B3	Aspirate	ICC	DDFS,OS*
Gerber (7)	554	31	CK8,18,19	Aspirate	ICC	DFS,OS*
Gebauer (6)	393	42	CK/EMA	Aspirate	ICC	DFS*,OS
Datta (33)	34	26	CK19	Aspirate	RT-PCR	DFS
Fields (32)	83	71	CK19	Aspirate	RT-PCR	DFS
Vannucchi (34)	33	48	CK19	Biopsy	RT-PCR	DFS
Slade (40)	23	61	CK19	Aspirate	RT-PCR	-
Wiedswang (31)	817	13	AE-1, AE-3	Aspirate	ICC	DDFS,OS*
Braun (28,45)	4703	31	A45-B/B3	Aspirate	ICC	OS*
Xenidis (17)	167	22	CK19	Peripheral blood	RT-PCR	DFS,OS

Abbreviations: CK, cytokeratin; DFS, disease-free survival; DDFS, distant disease-free survival; ICC, immuncytochemistry; OS, overall survival; RT-PCR, reverse-transcriptase polymerase chain reaction; n.c., not conducted. * prognostic significance in multivariate analysis

ent distant metastases (3-10). Thus, the early detection of minimal residual disease in the bone marrow allows for an exact risk stratification for subsequent treatment decisions or the individual arrangement of further conventional or targeted therapies so that these cells are eliminated before they can develop to apparent metastases. This general work deals with the standardization and the clinical significance of MRD detection in the bone marrow of patients with mammary carcinomas.

MRD-Detection in the Bone Marrow – Methodical Considerations

The family of cytokeratins (CK) used as marker for disseminated carcinoma cells in the bone marrow, the blood and in lymphatic nodes consists of more than 20 members. Latest studies have shown that individual CK-proteins in epithelial tumor cells are expressed extremely heterogeneously (11) and "broad-spectrum" antibodies or antibody "cocktails, which are directed at several CK-proteins at the same time, are superior to monospecific antibodies with regard to their diagnostic sensitivity. In our studies we have used the monoclonal antibody A45-B/B3, which is among others directed at heterodimers from CK-8/18

الجدول ١: الأهمية الإنذارية للتحري عن أورام الخلايا المعزولة لدى مرضى سرطان الثدي.

للورم في نقي العظم والتي تسمح للتقييم الدقيق وبالتالي قرارات المعالجة للتدبير المرضى على مستوى الأفراد معالجة تقليدية أو المعالجة الموجهة وبالتالي يمكن التخلص من هذه الخلايا قبل أن تتطور إلى انتقالات صريحة. هذا العمل العام يقوم على توحيد المعايير وإيضاح الأهمية السريرية للكشف على البقايا الصغيرة للمرض في نقي العظام لدى مرضى سرطان الثدي.

الكشف عن البقايا الصغيرة للمرض في نقي العظام – اعتبارات منهجية

إن عائلة الستيوكيناز (CK) استعملت كعلامة لخلايا السرطان المنتشرة في نقي العظام، يتألف الدم والعقد اللمفاوية من أكثر من ٢٠ عنصر.

أظهرت آخر الدراسات أن البروتينات (CK) المفردة في خلايا الأورام الظهارية تظهر تباين كبير (١١) والأضداد واسعة الطيف أو الضد المتعدد والموجه ضد بروتينات الستيوكيناز (CK) في نفس الوقت ذات حساسية تشخيصية أعلى من الأضداد النوعية الوحيدة. لقد تم استعمال الأضداد وحيدة النسيلة A45-B/B3 الذي من بين الأخرى موجه نحو هيتروداميرز CK-8/18 و CK-8/19 (٣).

في دراسة واسعة على عينات نقي

Table 2: Cytomorphologic and phenotypic characteristics of disseminated tumor cells using anti-cytokeratin antibodies and the APAAP detection method (25,42).

Cytomorphology and phenotype of disseminated tumor cells
• Enlarged cell nucleus
• Proportion cell nucleus / cytoplasm < 1
• Granulated cell nucleus (irregular structure of the cell nucleus)
• Large nucleoli
• Cell cluster
• Strong and/or irregularly stained cytoplasm
• Immuncytological staining at least partially covers cell nucleus
• Individual cytokeratin filaments are visible (reticulated structure)

الجدول ٢: العلامات الأنماط الظاهرية والمورفولوجية للخلايا الورمية المنتشرة باستعمال أضداد الكبراتين الخلوي وطريقة التحري عن APAAP detection (٤٢-٢٥).

and CK-8/19 (3). In comprehensive control experiments on bone marrow samples of nearly 200 patients without detectable carcinomas, we were able to demonstrate that normal myeloid cells do not react with A45-B/B3 in 99% of the examined samples (3). In addition, it could be proven using sophisticated molecular characterizing methods that most of the A45-B/B3-positive cells in the bone marrow are tumor cells (12-14).

Besides the immuncytochemical approach, the RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) is the second choice of procedure used in many examinations to detect disseminated tumor cells with sufficient sensitivity. In order to determine the specificity of this procedure, a series of oligonucleotide pairs for organ-specific mRNA species have been examined for their ectopic expression in normal myeloid cells in many laboratories. These analyses have shown that some of the mRNA species considered as "tumor-specific", such as e.g. CEA, erbB2-oncogen, prostate-specific membrane antigen, CK18 mRNA, can just as well be detected in "normal" myeloid cells (15,16). This so-called ectopic (or illegitimate) expression is currently one of the essential limitations during the use of the high-sensitivity RT-PCR method for detecting individual, disseminated tumor cells, as a morphologic correlation is not possible, in contrast to the immuncytological method. One way out of this dead end may be the establishment of quantitative RT-PCR procedures, in which what is referred to as a "cut-off point" is determined, which is expected to allow for the separation of the expression in the tumor cells and the "normal" ectopic expression in the surrounding hematopoietic cells. Furthermore, hematopoietic cells (e.g. granulocytes), which are responsible for the interfering false-positive signal in certain PCR procedures, could be eliminated by means of improved separation methods. A study by Greek colleagues on 167 patients published last year could demonstrate a significant correlation between the detection of CK-19 mRNA-positive cells in the peripheral blood and both the disease-free survival (p<0,00001) and the overall survival (p=0,008) (17).

It applies to both detection methods that their establishment in clinical practice

العظام ل٢٠٠ مريض بدون أورام سرطانية قابلة للكشف. لقد تم أثبات أن خلايا النقي الطبيعية لا تتفاعل مع A45-B/B3 في ٩٩٪ من العينات المفحوصة (٣). بالإضافة إلى ذلك أنه تم إثبات باستعمال الطرق الجزئية المتطورة بأنه أغلب الخلايا ايجابية A45-B/B3 في نقي العظام هي خلايا ورمية (١٢-١٤).

بالإضافة إلى الطريقة الحيوية الكيميائية الخلوية فإن RT-PCR طريقة الاستنساخ العكسي لتفاعل سلاسل بولي ميراز. هي خيار ثاني للتحري عن الخلايا الورمية بحساسية كافية ومن أجل تحديد نوعية هذه الطريقة تم إجراء سلسلة من فحص العديد من الازواج ناقصة النوبات ا أنواع محددة لmRNA لأعضاء محددة وذلك، للتحري عن وجود تعبيرات هاجرة للخلايا التقوية الطبيعية في العديد من المخابر.

وأظهرت هذه التحاليل أن هناك بعض من أنماط تعتبر (نوعية للورم) مثل CEA, erbB2-oncogen مستضد الغشاء النوعي للبروستات CK18 mRNA ويمكن التحري عنها أيضاً في خلايا النقي الطبيعية (١٥،١٦). ويطلق عليها التعبير الغير نظامي وتعتبر حالياً من أهم التقييدات الهامة لاستعمال طريقة RT-PCRعالي الحساسية للتحري عن الخلايا الورمية المنتشرة وكارتباط مورف ولوجي غير ممكن بالمقارنة مع الطرق الحيوية الخلوية الكيميائية.

ولإيجاد مخرج لهذا الطريق المسدود فإنه باستعمال طرق قياس RT-PCR الكمية أو ما يطلق عليه تحديد (النقطة الحدية) ومن المتوقع أنت تفرق هذه الطريقة التعبير في الخلايا الورمية عن التعبير الغير نظامي الطبيعي في خلايا الأورمات الدموية المحيطة (مثلاً الخلايا المحببة) والمسؤولة عن الإشارات المشوشة الايجابية الكاذبة باستعمال طرق PCR ويمكن إزالتها باستعمال طرق التفريق المتطورة.

أظهرت دراسة من قبل الزملاء اليونانيون تم نشرها في العام الماضي على ١٦٧ مريض أظهرت وجود علاقة واضحة ما بين التحري على الخلايا ايجابية CK-19 mRNA في الدم المحيطي وكلاً من معدل الحياة بدون مرض، ومعدل الحياة الكلي (١٧) وتحتاج كلتا الطريقتان في الممارسة السريرية سلسلة من الشواهد الواسعة، والتي لا يجب أن تطبق بشكل أفرادي هنا لذلك من الضروري جداً توحيد طرق المعايرة مع التأكد على جودتها.

تم الاتفاق في عام ٢٠٠٥ وتحت

Table 3: Recommendation I: Guidelines for the standardized detection of disseminated tumor cells in the bone marrow by means of immuncytochemistry.

Recommendation I
1. At least 5 -10 ml of bone marrow shall be taken from two sides of the anterior or the posterior iliac crest. Either heparin (2 ml) or EDTA (2% w/v) can be used as anticoagulant.
2. The bone marrow samples shall be processed within 48 hours. In case the bone marrow cannot be processed immediately, the storage temperature should be between 4°C and 20°C.
3. For the enrichment of the mononuclear cellular layer, a density-gradient centrifugation shall be carried out by means of Ficoll™.
4. In case the specimen slides / cytospins are immuncytochemically stained within 48 hours, they can be stored at 4°C or at room temperature. Otherwise, the storage temperature of the specimen slides should be between - 20°C - 80°C.
5. At present, no standard can be defined for the fixation. Conventionally used fixations are buffered formalin (10 min, RT) and acetone (5 min or 10 min, 4°C). Alternatively, the specimen slides can be fixed with p-formaldehyde (5 min, RT) or ice-cooled methanol.
6. For the immuncytochemical detection of disseminated tumor cells, anti-cytokeratin antibodies, such as e.g. A45-B/B3 and AE 1/AE3 or monoclonal pancytokeratin antibodies with validated specificity shall be used. The APAAP system shall be used as detection system.
7. The endogenous alkaline phosphatase should be blocked with levamisole (or with a commercially available blocking reagent).
8. Mammary carcinoma cell lines (e.g. MCF-7 or SKBR3) as well as leucocytes of healthy blood donors shall be used as positive or negative controls. Isotope-matched controls (IgG) shall be additionally used as negative controls.
9. Both for the detection or disseminated tumor cells and for the negative (isotope-matched) controls, at least $2x10^6$ cells must be stained and evaluated in a blank test by two independent examiners.

requires a series of extensive controls, which shall not be individually elaborated on here. Standardization of the procedures combined with quality assurance is absolutely imperative. In 2005 a consensus was prepared under the auspices of the German Society for Senology under the chairmanship of Professor Diethelm Wallwiener in the European German-speaking countries (Table 2 and 3).

Prognostic Significance of Isolated Tumor Cells at the Time of the Primary Diagnosis of a Mammary Carcinoma

More than tumor-biological matters, the prognostic significance of "minimal residual disease" in case of mammary carcinoma is of immediate importance from the clinical point of view, above all in "scientific competition" with the axillary node status. About one third of the nodal-negative patients with a mammary carcinoma develop metastases in the further course of the disease, although no tumor cell dissemination could be detected in the axillary lymphatic node at the time of the primary diagnosis (1,2). The formation of these metastases is presumably caused by an occult hematogenic dissemination of tumor cells in the early course of the disease. The results of several studies support the assumption that the dissemination of isolated tumor cells in the bone marrow represents a preliminary stage on the way to the clinically evident formation of metastases (3-10). This data refers to the potential possibility of identifying patients with high risk of recurrence at the time of the primary diagnosis by detecting disseminated tumor cells in the bone marrow.

A sufficient methodic validation has so far been predominantly available for the immuncytochemical detection by means of cytokeratin antibodies, which bind with the constituents of the epithelial cytoskeleton (19,20). As epithelial cells naturally do not occur in the bone marrow, cytokera-

الجدول ٣: التوصيات ا: التوجيهات لتوحيد أنظمة التحري عن انتشار الخلايا الورمية في نقي العظام باستعمال الطرق الكيميائية الحيوية الخلوية.

رعاية الجمعية الألمانية للمصول برئاسة الأستاذ ديتهيلم والوينر في الدول الأوربية المتحدثة بالألمانية (جدول٢،٣).

الأهمية التنبؤية لوجود خلايا ورمية معزولة عند التشخيص البدائي لسرطان الثدي

أكثر من المسائل الحيوية للورم، فإن الأهمية التنبؤية لوجود داء البقايا الورمية القليلة في حال سرطان الثدي له أهمية فورية من الناحية السريرية.

يتطور المرض في حوالي ثلث المرضى سلبي إصابة العقد بسرطان الثدي خلال تطور المرض. بالرغم من عدم الكشف عن انتشار للخلايا الورمية في العقد اللمفاوية الأبطية عند تشخيص الورم البدائي (٢،١).

من المفترض أن تشكل هذه الانتقالات يتم عبر الانتشار الدموي للخلايا الورمية خلال المراحل الباكرة من تطور المرض. تدعم نتائج عدد من الدراسات أن انتشار الخلايا الورم في نقي العظام (٣-١٠).

تشير هذه المعلومات على أنه من الممكن تحديد المرضى ذووا الخطورة العالية للنكس عند تشخيص الورم البدائي بالتحري عن الخلايا الورمية المنتشرة في نقي العظام.

إن تقيم منهجي كافي متوفر بشكل أساسي باستعمال الطرق الكيميائية الحيوية الخلوية، التحري عن أضداد السيتوكيناز والتي تتحد مع أجزاء من الخلايا الظهارية للخلايا epithelial cytoskeleton (١٩،٢٠). و لا يحدث وجود خلايا ظهارية في نقي العظام بشكل طبيعي فإن استعمال الستيوكيرتين مناسب كعلاقة للتحري عن الخلايا الورمية والتي تم انتشارها من خلال السرطانات الظهارية مثل سرطان الثدي وبإجراء ذلك فإن النتائج الايجابية الكاذبة فقط ١٪ وبإضافة وسائل تقيم مورف ولوجي إضافية فإنه يمكن تخفيض نسبة الايجابية الكاذبة أكثر.

تم دعم طرق التحري من خلال الدراسات التي أضافت مميزات الأنماط الظاهرية للخلايا ايجابية الستيوكيراتين مع تلك المماثلة في

Table 4: Recommendation II: Classification of cytokeratin-positive cells.

Recommendation II
Positive: Cytokeratin-positive / immuncytochemically-positive cells, morphology according to a disseminated tumor cell (Number of disseminated tumor cells shall be documented)
Negative: No detection of immuncytochemically-positive cells or only detection of immuncytochemically-positive cells but cytomorphologically not tumor-cellular, e.g. hematopoietic cell, squamous (epidermal) cells.

الجدول ٤: التوصيات II: تصنيف الخلايا ايجابية الكيراتين الخلوي.

tin is suitable as a marker for detecting tumor cells which have been spread by epithelial carcinomas, such as the mammary carcinoma. In doing so, the rate of false-positive results is at approx.1% (3). By means of an additional morphologic assessment, the false-positive result of hematopoietic cells can be further reduced (21,22). This detection method is additionally supported by studies, which attribute phenotypic characteristics to cytokeratin-positive cells similar to those of malignant cells of solid tumors, e.g. the expression of HER2/neu (23,24). Furthermore, several current studies confirm the malignant nature of isolated tumor cells by detecting chromosomal aberrations in these cells on the basis of fluorescence in situ hybridization and genomic single cell hybridization (13,14,25-27).

As the detection of isolated tumor cells in the bone marrow does not entirely correlate with established prognostic factors at the time of the primary diagnosis, it represents a parameter which may provide additional prognostic information independently from conventional clinical and pathological criteria. Whereas most studies confirm the prognostic significance of isolated tumor cells (4,6-10,28-34), a series of works which do not confirm any coherence with the disease-free or overall survival rates have been published as well (4,35-43). Most of the studies that could not demonstrate any significant coherence with the survival rates are older studies, in which bone marrow biopsies were examined with the help of glycolipid antibodies or mucin antibodies. In addition, there was often only a small number of cases in these studies (44).

The question if the involvement of the bone marrow represents an independent prognostic marker has recently been extensively clarified by the data of the Pooled Analysis (45). Within the framework of this analysis, the survival data of 4703 breast cancer patients in the stages I-III from 9 different centers has been evaluated with respect to their bone marrow status. The positivity rate in the bone marrow altogether was 31%. The positive bone marrow status was an independent prognostic marker for the overall survival as well as for the mammary carcinoma-specific survival. Due to this work, there is level I evidence according to Oxford for the prognostic significance of isolated tumor cells in the bone marrow, which should thus be regarded as confirmed.

الخلايا الورمية للأورام الصلبة مثل تعبير HER2/neu (٢٣،٢٤). أكثر من ذلك أثبتت دراسات حالية متعددة الطبيعة الخبيثة للخلايا الورمية المعزولة وذلك بالتحري عن الإنحرافات الطبيعية في هذه الخلايا بتلويمن الفلوروسين موقعها الأصلي وكذلك الخلايا الوحيدة الجبينة (١٣،١٤،٢٥-٢٧).

إن التحري عن الخلايا الورمية المعزولة في نقي العظام لا يرتبط بشكل كامل مع عوامل الإنذار في وقت التشخيص، لكنه يمثل أحد العلامات والتي تعطي معلومات إنذارية إضافية مستقلة عن المعايير السريرية والباثولوجية التقليدية. بينما تؤكد الكثير من الدراسات أهمية الخلايا الورمية المعزولة الإنذارية (٤، ٦-١٠، ٢٨-٣٤) فإنه هناك دراسات منشورة أظهرت عدم ارتباطها مع معدل الحياة أو معدل الحياة بدون مرض (٤،٣٥، ٤٣). وأغلب الدراسات التي تم لم تظهر ارتباط ملحوظ مع معدلات الحياة هي دراسات قديمة ، والتي من خلالها فحص عينات النقي بمساعدة أضداد عليكولبيد أو أضداد المخاط بالإضافة هناك عادة قليل من الحالات المرضية (٤٤).

السؤال فيما إذا كانت إصابة نقي العظام تمثل علامة إنذار مستقلة تم إيضاحه بشكل مكثف مؤخراً من خلال المعلومات لتحليل مجموعة كبيرة (٤٥). وفي أطار هذا التحليل تم تقييم المعلومات عن البقاء أحياء ٤٧٠٣ مريض سرطان ثدي في المراحل I-III من تسعة دول مختلفة من حيث حالة نقي العظام لديهم. كان معدل إصابة نقي العظام علامة إنذارية مستقلة لمعدل الحياة الكلي وكذلك معدل الحياة بدون سرطان الثدي.

بناء على اكسفورد للقيم الإنذارية لوجود خلايا ورمية معزولة في نقي العظام وبالتالي تعتبر علامة إنذارية مؤكدة.

الصلة المحتملة بعد المعالجة البدائية

بينما الأهمية الإنذارية للتحري عن الخلايا الورمية المعزولة في نقي العظام لدى مرضى سرطان الثدي عند وقت التشخيص يمكن أن تكون مؤكدة، إن القيمة السريرية لهذه النتائج محددة حالياً بسبب المعالجة المرافقة الشائعة. وطبقاً لذلك فإن معيار المعالجة والذي تم الاتفاق عليه في اجتماع Consensus Meeting of St. Gallen عام ٢٠٠٥ وتم تعديلها عام ٢٠٠٧ لم يزال قائماً. وكذلك بناء على توجيهات لAGO Gynecological Oncology Research Group (مجموعة أبحاث الأورام النسائية والتوليد) تقريباً ٨٠٪ من المرضى بالتشخيص

The Potential Relevance after Primary Treatment

Whereas the prognostic significance of the detection of isolated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients at the time of the diagnosis can be considered as confirmed, the clinical significance of these findings is substantially limited by the currently common adjuvant treatment. According to the still valid treatment standard of the Consensus Meeting of St. Gallen in 2005 (and unmodified in 2007) as well as the guidelines of the AGO (Gynecological Oncology Research Group), approx. 80% of the patients with initial diagnosis of breast cancer receive a cytostatic and/or an endocrine therapy within the scope of the primary treatment (46). In the authors' opinion, the treatment suggested in the guidelines shall not be omitted in case of missing detection of isolated tumor cells because of missing prospective studies and possibly lacking sensitivity. Due to the data available, tumor cell-positive bone marrow findings, however, absolutely provide a sufficient basis for the indication for an adjuvant, above all endocrine treatment. However, due to the low prevalence of tumor cell-positive bone marrow findings in the very early tumor stages, this group probably represents less than 5% of all patients with initial diagnosis of breast cancer.

Various individual studies investigated the question if persistent tumor cells in the bone marrow of distant metastasis-free patients have a prognostic significance in the oncologic post-treatment. A joint analysis of the data of 726 patients from the university hospitals of Tübingen, Munich and Oslo confirmed previous university-internal results: the overall survival among the 15.4% of the examined patients with confirmed persistent tumor cells in the peripheral blood differed by 62 months (p<0,0001, Image 2) (48).

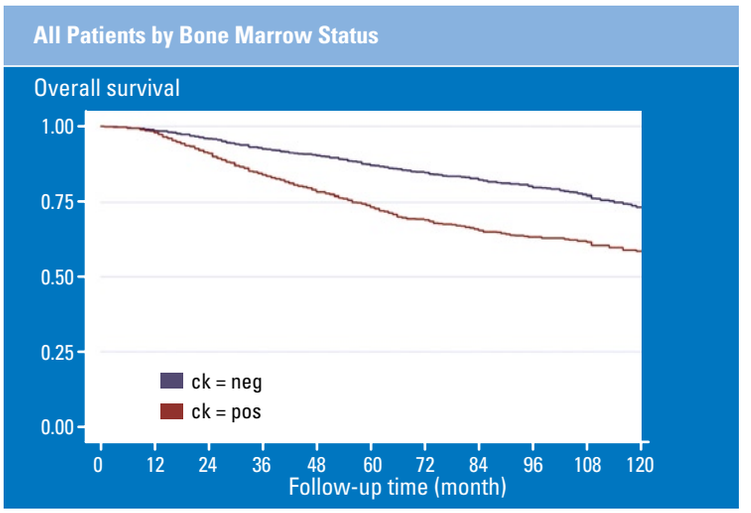


Image 1: Overall survival in dependence of the detection of isolated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients at the time of the primary diagnosis: data of a global Pooled Analysis (45).

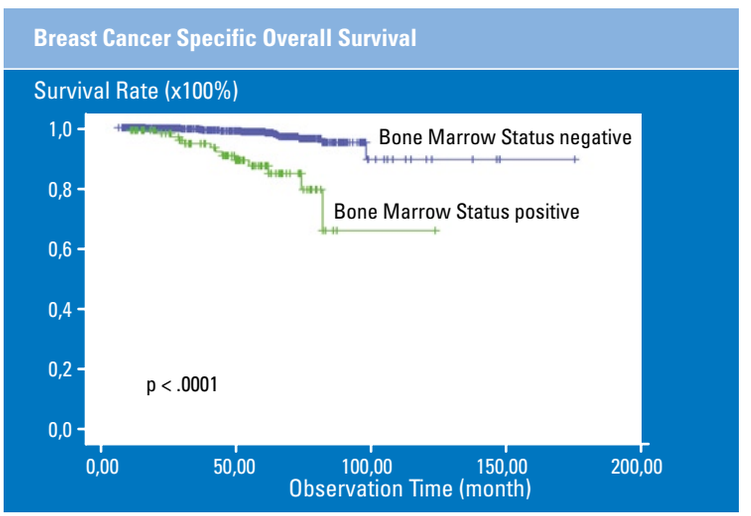


Image 2: Overall survival in dependence of persistent tumor cells in the bone marrow within the interval after surgery: data of a European Pooled Analysis (48).

البدائي لسرطان الثدي يتلقون الأدوية الموفقة للخلايا وكذلك المعالجة الغدية في إطار المعالجة البدائية (٤٦).

وفي نظر المؤلف أنه يجب عدم إيقاف المعالجة المقترحة من قبل التوجيهات السابقة في حال عدم وجود الخلايا الورمية المعزولة وذلك بسبب فقدان الدراسات المستقبلية أو نقص حساسيتها. ومن خلال المعلومات الموفرة لدينا فإنه في حال وجود الخلايا الورمية في نقي العظام فإنها تشكل القاعدة الكافية لإستطباب المعالجة المرافقة، وقوف كل ذلك المعالجة الغدية. مع ذلك فإنه بسبب المعدل المنخفض لوجود خلايا ورمية في المراحل المبكرة للمرض من المحتمل أن هذه المجموعة تشكل ٥٪ من المرضى اللذين لديهم سرطان ثدي بشكل بدئي.

لقد قامت عدة دراسات إفرادية باستقصاء التساؤل فيما إذا كان استمرار وجود الخلايا الورمية في نقي العظام مع سلبية لانتقالات البعيدة ذو أهمية إنذارية بالنسبة للسرطان بعد المعالجة، لقد تم إجراء تحليل مشترك (٧٢٦ مريضة في جامعة توينخن، ميونخ والتي أكد أيضاً النتائج الداخلية السابقة في الجامعة. اختلف معدل الحياة الكلي ل١٥,٤٪ من المرضى المفحوصين والذين كان لديهم استمرار وجود الخلايا الورمية في الدم المحيطي في الشهر ٦٢ (شكل٢)(٤٨).

وكجزء من المعالجة ما بعد الورم، فإن التحري عن استمرار وجود الخلايا الورمية في نقي العظام يمكن أن يفيد كعلامة بديلة من أجل وضع استطباب المعالجة الثانوية المرافقة في المستقبل.

في دراسة والتي أكملت عدد مرضاها مؤخراً ، حيث تم التحري عن استمرار وجود خلايا ورمية في الدم المحيطي باستعمال طريقة التحليل الكيميائي الحيوي المناعي الخلوي (البحث عن الخلية، فيرديكس)(صورة ٤).

إن الأنفاس محبوسة بانتظار نتائج الأهمية الإنذارية ومع ذلك

As a part of the oncologic post-treatment, the detection of persistent isolated tumor cells in the bone marrow may serve as an alternative marker for the indication of a secondary-adjuvant treatment in the future.
In the SUCCESS Study, which has recently successfully completed its recruitment, the significance of persistent tumor cells in the peripheral blood has been examined with the help of an immuncytochemical approach (CellSearch, Veridex) (Image 4).
The data on the prognostic significance are awaited with bated breath; they will, however, presumably be available not before 2009. Within the framework of the neoadjuvant study GeparQuattro, an accompanying examination on the relevance of the preoperative detection of tumor cells in the blood has also been conducted using the same method.

Conclusion

Level I evidence has proven that the positive bone marrow status can clearly be classified as independent prognostic marker for mammary carcinomas. At present, the relevance of the detection of isolated tumor cells in the bone marrow at the time of the primary diagnosis is, however, limited due to the large proportion of patients receiving systemic therapy. The detection of circulating tumor cells in the peripheral blood in case of primary mammary carcinomas is, however, not yet evidence-based and is the subject of a great number of studies.

The main advantage of the detection of minimal residual diseases is the possibility of serial detections in the course of the disease or within the scope of the oncologic post-treatment.
Persistent isolated tumor cells may represent an interesting target of secondary-adjuvant therapies in the future to improve the chances of recovery of patients with primary mammary carcinomas.

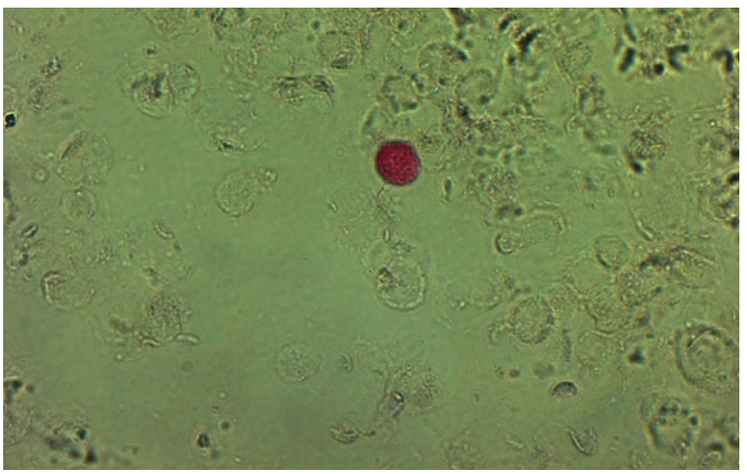


Image 3: Immuncytochemical detection of an isolated tumor cell in the bone marrow with the pancytokeratin antibody A45-B/B3 (numerous, unstained myeloid cells visible in the surrounding area)

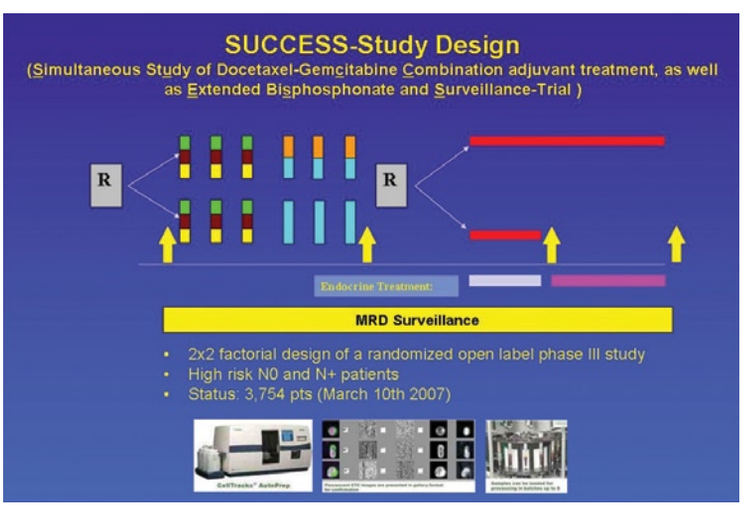


Image 4: Immuncytochemical detection of circulating tumor cells in the peripheral blood within the scope of the Success Study with the CellSearch system (Verridex Inc.); blood sample collections are marked with arrows.

لن تتوفر النتائج قبل عام ٢٠٠٩، وفي إطار دراسة مرافقة من قبل جير قطرووا فإن فحص مرافق حول صلة التحري عن الخلايا الورمية في الدم المحيطي الجراحة قد تمت باستعمال نفس الطريقة.

الخلاصة

تم إعطاء التصنيف الدرجة الأولى للبراهين الطبية. والذي أثبت أن إصابة نقي العظام تصنف على أنها علامة إنذارية مستقلة لسرطانات الثدي في الوقت الحالي إن أهمية التحري عن الخلايا الورمية في نقي العظام عند التشخيص البدائي للسرطان هي أهمية محدود بسبب إنه النسبة الكبرى من المرضى الذين يتلقون معالجة جهازية.
إن التحري عن الخلايا الورمية في الدم المحيطي في حال سرطانات الثدي لم تصبح مثبتة بالبراهين الطبية ولكن موضوع دراسة من قبل دراسات عديدة.

أن الفائدة الأساسية للتحري عن داء البقايا القليلة هو إجراء التحري لعدة مرات خلال المرض في إطار ما بعد معالجة الورم. يمكن أن يمثل استمرار وجود الخلايا الورمية المعزولة هدفاً للمعالجات المرافقة الثانوية في المستقبل لتحسين فرص شفاء المرضى الذين لديهم سرطان المري الأولي.

Literatur
1. DeVita VTJ. Breast cancer therapy: exercising all our options. N Eng J Med 1989; 320: 527-529
2. Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 1993; 25: 127-139
3. Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kentenich CR, Gastroph S, Wischnik A, Dimpfl T, Kindermann G, Riethmuller G, Schlimok G. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. N Engl J Med 2000; 342: 525-533
4. Cote RJ, Rosen PP, Lesser ML, Old LJ, Osborne MP. Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow micrometastases. J Clin Oncol 1991; 9: 1749-1756
5. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, Kaul S, Bastert G. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1652-1658
6. Gebauer G, Fehm T, Merkle E, Beck EP, Lang N, Jager W. Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery: clinical outcome during long-term follow-up. J Clin Oncol 2001; 19: 3669-3674
7. Gerber B, Krause A, Muller H, Richter D, Reimer T, Makovitzky J, Herrnring C, Jeschke U, Kundt G, Friese K. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. J Clin Oncol 2001; 19: 960-971
8. Harbeck N, Untch M, Pache L, Eiermann W. Tumour cell detection in the bone marrow of breast cancer patients at primary therapy: results of a 3-year median follow-up. Br J Cancer 1994; 69: 566-571
9. Landys K, Persson S, Kovarik J, Hultborn R, Holmberg E. Prognostic value of bone marrow biopsy in operable breast cancer patients at the time of initial diagnosis: Results of a 20-year median follow-up. Breast Cancer Res Treat 1998; 49: 27-33
10. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long- term follow-up study. Lancet 1999; 354: 197-202
11. Woelfle U, Sauter G, Santjer S, Brakenhoff R, Pantel K. Down-regulated expression of cytokeratin 18 promotes progression of human breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 2670-2674
12. Gangnus R, Langer S, Breit E, Pantel K, Speicher MR. Genomic profiling of viable and proliferative micrometastatic cells from early-stage breast cancer patients. Clin Cancer Res 2004; 10: 3457-3464
13. Klein CA, Blankenstein TJ, Schmidt-Kittler O, Petronio M, Polzer B, Stoecklein NH, Riethmuller G. Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. Lancet 2002; 360: 683-689
14. Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A, Granzow M, Ahr A, Blankenstein TJ, Kaufmann M, Diebold J, Arnholdt H, Muller P, Bischoff J, Harich D, Schlimok G, Riethmuller G, Eils R, Klein CA. From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 7737-7742
15. Bostick PJ, Chatterjee S, Chi DD, Huynh KT, Giuliano AE, Cote R, Hoon DS. Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients. J Clin Oncol 1998; 16: 2632-2640
16. Zippelius A, Kufer P, Honold G, Kollermann MW, Oberneder R, Schlimok G, Riethmuller G, Pantel K. Limitations of reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses for detection of micrometastatic epithelial cancer cells in bone marrow. J Clin Oncol 1997; 15: 2701-2708
17. Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, Apostolaki S, Bolonaki I, Stathopoulou A, Kalbakis K, Androulakis N, Kouroussis C, Pallis T, Christophylakis C, Argyraki K, Lianidou ES, Stathopoulos S, Georgoulias V, Mavroudis D. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24: 3756-3762
18. Fehm T, Braun S, Muller V, Janni W, Gebauer G, Marth C, Schindlbeck C, Wallwiener D, Borgen E, Naume B, Pantel K, Solomayer E. A concept for the standardized detection of disseminated tumor cells in bone marrow from patients with primary breast cancer and its clinical implementation. Cancer 2006; 107: 885-892
19. Braun S, Pantel K. Prognostic significance of micrometastatic bone marrow involvement. Breast Cancer Res Treat 1998; 52: 201-216
20. Pantel K, Felber E, Schlimok G. Detection and characterization of residual disease in breast cancer. J Hematother 1994; 3: 315-322
21. Borgen E, Naume B, Nesland JM, Nowels KW, Pavlak N, Ravkin I, Goldbard S. Use of automated microscopy for the detection of disseminated tumor cells in bone marrow samples. Cytometry 2001; 46: 215-221
22. Borgen E, Beiske K, Trachsel S, Nesland JM, Kvalheim G, Herstad TK, Schlichting E, Qvist H, Naume B. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow: non-specific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. J Pathol 1998; 185: 427-434
23. Pantel K, Schlimok G, Braun S, Kutter D, Lindemann F, Schaller G, Funke I, Izbicki JR, Riethmuller G. Differential expression of proliferation-associated molecules in individual micrometastatic carcinoma cells. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1419-1424
24. Putz E, Witter K, Offner S, Stosiek P, Zippelius A, Johnson J, Zahn R, Riethmuller G, Pantel K. Phenotypic characteristics of cell lines derived from disseminated cancer cells in bone marrow of patients with solid epithelial tumors: establishment of working models for human micrometastases. Cancer Res 1999; 59: 241-248
25. Weckermann D, Muller P, Wawroschek F, Krawczak G, Riethmuller G, Schlimok G. Micrometastases of bone marrow in localized prostate cancer: correlation with established risk factors. J Clin Oncol 1999; 17: 3438-3443
26. Meng S, Tripathy D, Shete S, Ashfaq R, Haley B, Perkins S, Beitsch P, Khan A, Euhus D, Osborne C, Frenkel E, Hoover S, Leitch M, Clifford E, Vitetta E, Morrison L, Herlyn D, Terstappen LW, Fleming T, Fehm T, Tucker T, Lane N, Wang J, Uhr J. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 9393-9398
27. Solakoglu O, Maierhofer C, Lahr G, Breit E, Scheunemann P, Heumos I, Pichlmeier U, Schlimok G, Oberneder R, Kollermann MW, Kollermann J, Speicher MR, Pantel K. Heterogeneous proliferative potential of occult metastatic cells in bone marrow of patients with solid epithelial tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 2246-2251
28. Braun S, Vogl F, Schlimok G, Diel I, Janni W, Gerber B, Gebauer G, Coombes RC, Pierga J-Y, Naume B, Pantel K. Pooled analysis of prognostic impact of bone marrow micrometastases: 10 year survival 4199 breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2003; 67:
29. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 1998; 339: 357-363
30. Schlimok G, Funke I, Holzmann B, Gottlinger G, Schmidt G, Hauser H, Swierkot S, Warnecke HH, Schneider B, Koprowski H, et a. Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84: 8672-8676
31. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Kvalheim G, Nesland JM, Qvist H, Schlichting E, Sauer T, Janbu J, Harbitz T, Naume B. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3469-3478
32. Fields KK, Elfenbein GJ, Trudeau WL, Perkins JB, Janssen WE, Moscinski LC. Clinical significance of bone marrow metastases as detected using the polymerase chain reaction in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1996; 14: 1868-1876
33. Datta YH, Adams PT, Drobyski WR, Ethier SP, Terry VH, Roth MS. Sensitive detection of occult breast cancer by the reverse-transcriptase polymerase chain reaction. J Clin Oncol 1994; 12: 475-482
34. Vannucchi AM, Bosi A, Glinz S, Pacini P, Linari S, Saccardi R, Alterini R, Rigacci L, Guidi S, Lombardini L, Longo G, Mariani MP, Rossi-Ferrini P. Evaluation of breast tumour cell contamination in the bone marrow and leukapheresis collections by RT-PCR for cytokeratin-19 mRNA. Br J Haematol 1998; 103: 610-617
35. Courtemanche DJ, Worth AJ, Coupland RW, MacFarlane JK. Detection of micrometastases from primary breast cancer. Can J Surg 1991; 34: 15-19
36. Funke I, Fries S, Rolle M, Heiss MM, Untch M, Bohmert H, Schildberg FW, Jauch KW. Comparative analyses of bone marrow micrometastases in breast and gastric cancer. Int J Cancer 1996; 65: 755-761
37. Molino A, Pelosi G, Turazza M, Sperotto L, Bonetti A, Nortilli R, Fattovich G, Alaimo C, Piubello Q, Pavanel F, Micciolo R, Cetto GL. Bone marrow micrometastases in 109 breast cancer patients: correlations with clinical and pathological features and prognosis. Breast Cancer Res Treat 1997; 42: 23-30
38. Porro G, Menard S, Tagliabue E, Orefice S, Salvadori B, Squicciarini P, Andreola S, Rilke F, Colnaghi MI. Monoclonal antibody detection of carcinoma cells in bone marrow biopsy specimens from breast cancer patients. Cancer 1988; 61: 2407-2411
39. Salvadori B, Squicciarini P, Rovini D, Orefice S, Andreola S, Rilke F, Barletta L, Menard S, Colnaghi MI. Use of monoclonal antibody MBr1 to detect micrometastases in bone marrow specimens of breast cancer patients. Eur J Cancer 1990; 26: 865-867
40. Slade MJ, Smith BM, Sinnett HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 870-879
41. Untch M, Kahlert S, Funke I, Boettcher B, Konecny G, Nestle-Kraemling C, Bauernfeind I. Detection of Cytokeratin (CK) 18 Positive Cells in the Bone Marrow (BM) of Breast Cancer Patients-No Prediction of Bad Outcome. Proc ASCO 1999; 18: 693a-
42. Mathieu MC, Friedman S, Bosq J, Caillou B, Spielmann M, Travagli JP, Contesso G. Immunohistochemical staining of bone marrow biopsies for detection of occult metastasis in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1990; 15: 21-26
43. Singletary SE, Larry L, Tucker SL, Spitzer G. Detection of micrometastatic tumor cells in bone marrow of breast carcinoma patients. J Surg Oncol 1991; 47: 32-36
44. Pantel K, Muller V, Auer M, Nusser N, Harbeck N, Braun S. Detection and clinical implications of early systemic tumor cell dissemination in breast cancer. Clin Cancer Res 2003; 9: 6326-6334
45. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, Schlimok G, Diel IJ, Gerber B, Gebauer G, Pierga JY, Marth C, Oruzio D, Wiedswang G, Solomayer EF, Kundt G, Strobl B, Fehm T, Wong GY, Bliss J, Vincent-Salomon A, Pantel K. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 793-802
46. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16: 1569-1583
47. Braun S, Kentenich C, Janni W, Hepp F, de Waal J, Willgeroth F, Sommer H, Pantel K. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18: 80-86
48. Janni W, Wiedswang G, Fehm T, Jückstock J, Borgen E, Rack B, Braun S, Sommer H, Solomayer EF, Pantel K, Nesland JM, Friese K, Naume B. Persistence of disseminated tumor cells (DTC) in bone marrow (BM) during Follow-up predicts increased risk for relapse – Up-date of the pooled European data. Breast Cancer Res Treat 2006; 70:
49. Coombes RC, Berger U, Mansi J, Redding H, Powles TJ, Neville AM, McKinna A, Nash AG, Gazet JC, Ford HT, et a. Prognostic significance of micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer. NCI Monogr 1986; 51-53
50. Kirk SJ, Cooper GG, Hoper M, Watt PC, Roy AD, Odling-Smee W. The prognostic significance of marrow micrometastases in women with early breast cancer. Eur J Surg Oncol 1990; 16: 481-485
51. Dearnaley DP, Ormerod MG, Sloane JP. Micrometastases in breast cancer: long-term follow-up of the first patient cohort. Eur J Cancer 1991; 27: 236-239
52. Untch M, Kahlert S, Funke I. Detection of cytokeratin (CK) 18 positive cells in the bone marrow of breast cancer patients - no prediction of bad outcome. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 693a-

Prof. Dr. Wolfgang Janni (MD)
Gynecological Clinic
Heinrich Heine University
Duesseldorf
Wolfgang.Janni@med.uni-duesseldorf.de

الأستاذ الدكتور ولفجانج ياني

Thyroid and Diabetes - an Underestimated Interaction

الغدة الدرقية والداء السكري – الإقلال من قيمة تداخلهما

Thyroid Function Disorders and Diabetes Mellitus

اضطراب وظيفة الغدة الدرقية والداء السكري

The simultaneous occurrence of diabetes mellitus, both type 1 and type 2 diabetes, and hormone diseases (endocrinological clinical pictures) is frequently observed.
In doing so, on one hand, alterations of the hormone function may occur in case of existing diabetes as the consequence of metabolic imbalances, autonomous neuropathy and/or vascular diseases. On the other hand, certain hormone function disorders have considerable effects on the quality of the diabetic's metabolic situation as well as the carbohydrate metabolism of previously not diabetic persons.

Eventually, hormone function disorders related to the spectrum of "autoimmune» disorders are increasingly observed in patients suffering from type 1 diabetes.

In the following, alterations of the thyroid activity in case of existing diabetes mellitus and vice versa the effects of thyroid function disorders on the carbohydrate metabolism above all in patients suffering from diabetes but also in people with previously healthy metabolism are described.

Metabolic Imbalances in Patients Suffering from Diabetes – Effects on the Thyroid Activity

Just like other severe pathological conditions, an extremely bad metabolic situation or imbalance in patients suffering from type 1 and type 2 diabetes leads to alterations of the thyroid hormone metabolism in terms of what is referred to as «low T3 syndrome».

In patients suffering from diabetes, the thyroid hormone results completely return to normal after the metabolic state has been stabilised. It is to be assumed that specific treatment is not useful and the spontaneous course with normalisation of the thyroid function results can be waited for after the metabolic situation has been stabilised.

Iodine Deficiency Diseases: Struma Development in Patients Suffering from Diabetes

It is to be assumed that, in contrast to healthy people

يلاحظ بشكل متكرر ترافق حدوث الداء السكري بنمطيه نمط ١ ونمط ٢ والأمراض الهرمونية (الصور السريرية الغددية)، وبذلك من جهة فإن التبدد لات في وظيفة الهرمون يمكن أن تحدث في حال وجود الداء السكري كنتيجة لعدم التوازن الاستقلابي، اعتلال الأعصاب الذاتية
و /أو الأمراض الوعائية، ومن جهة آخر فإن اضطرابات الوظائف الهرمونية معينة لها تأثيرات كبيرة على نوعية الحالة الاستقلابية السكرية بالإضافة إلى الاستقلاب الكاربوهيدرات لدى مرضى غير سكرين سابقاً.

بالتالي فأنه تتعلق وظيفة الهرمون بطبق من اضطرابات المناعة الذاتية والتي تشاهد بكثرة في مرض الداء السكري نمط ١.
فيما يلي أن التبدلات في الفعالية الدرقية في حال وجود مرض داء سكري والعكس بالعكس تأثيرات الوظيفة الدرقية على استقلاب الكاربوهيدرات قبل كل شي عند المرضى الذين يعانون من الداء السكري بل أيضاً الأشخاص الأصحاء استقلابياً .

ان عدم التوازن الاستقلابي لدى المرضى الذين يعانون من الداء السكري تؤثر على الفعالية الدرقية مثل الحالات المرضية الشديدة الأخرى. فإن الحالات الاستقلابية السيئة جداً أو عدم التوازن لدى مرضى الداء السكري نمط ١ ونمط ٢ تعود إلى تبدلات في استقلاب الهرمون الدرقي والتي إليهاب تناذر نقص في المرضى الذين يعانون من الداء السكري، فإن نتائج هرمون الدرق تعود بشكل كامل إلى الطبيعي بعد أن تستقر الحالة الاستقلابية.
وهذا يفترض أن المعالجة T3 المحددة ليست مفيدة والعودة العفوية إلى نتائج وظيفة الغدة الدرقية بعد انتظاراستقرار الحالة الاستقلابية.

أمراض عوز اليود: تطور السلعة الدرقية لدى مرضى الداء السكري

من المفترض على عكس الأشخاص الأصحاء وخاصة في الحالات الغير مضبوطة، فإن مرضى الداء السكري يظهرون نقص أو عدم كفاية الوارد من اليود وذلك بسبب زيادة أيوديورا وبالتالي تتطور السلعة الدرقية غالباً وللوقاية الأولية من

Table 1: Hyperthyreosis and control of saccharometabolism in patients without or with known diabetes

Hyperthyreosis and control of saccharometabolism in patients without or with known diabetes
• **Without diabetes case history:** **In case of untreated hyperthyreosis** - Up to 57 % of the patients have disordered saccharometabolism and hyperthyreosis - Up to 3.5 % of the patients have severe diabetes and hyperthyreosis
• **With diabetes case history: Hyperthyreosis benefits disordered saccharometabolism and metabolic imbalances by** - Increased insulin insensitivity - Reduced insulin sensitivity in the periphery - Inhibition of insulin release - Increased glucose absorption in the intestine - Pathologically increased release of the blood glucose increasing hormone glucagon - Increased glucose formation and release in the liver

and especially in case of poor metabolic control, patients suffering from diabetes exhibit a reduced or insufficient iodine supply due to increased ioduria and thus develop a struma more often.

In case of diabetic renal lesion, the iodine supply may also be affected by increased ioduria and a chronic iodine deficiency situation may benefit struma development.

In terms of the optimum prevention of struma development, sufficient iodine supply is to be ensured even more carefully in patients suffering from diabetes. In addition to optimum metabolic control of the diabetes, sufficient iodine supply through the nutrition is to be pointed out. In phases of life with increased risk of iodine deficiency struma development (pubescence, pregnancy and lactation period), additional prescription of iodine tablets is recommended (100 – 150 µg/day), especially in case of struma disposition in the family.

Hyperthyreosis and Diabetes

A saccharometabolic disorder is found in up to 57% of the patients with untreated hyperthyreosis, diabetes in 2-3% of them. In case of type 1 diabetes, the immunologically induced hyperthyreosis "Basedow's disease" occurs more frequently.

In case of hyperthyreosis, the saccharometabolism is disturbed by the mechanisms listed in Table 1; in doing so, above all the increased insensitivity to insulin as well as the increased glucose release in the liver play an important role. The alterations of saccharometabolism can be completely normalised after having reached a normal metabolic state by adequate treatment of the hyperthyreosis (Fig. 1 and 2).

In case of already known diabetes, the occurrence of hyperthyreosis is always problematic as the metabolic state is increasingly disturbed, above all in case of long-standing, untreated hyperthyreosis. Serious misinterpretations of the diabetic situation are thus possible (and not rare!) as the clinical signs of hyperthyreosis as well as the uncontrolled diabetic metabolic state (e.g. loss of weight, fatigue) are similar! Because of the proc-

جدول ١: الآليات التي تؤدي إلى اضطراب استقلاب السكريات في حال فرط نشاط الدرق.

تطور السلعة الدرقية، يجب تعويض اليود بشكل كافٍ وبأكثر دقة عند المرضى المصابين بالداء السكري. بالإضافة إلى ذلك ضبطالاستقلاب المثالي عند السكرين، إن التعويض الكافي لليود من خلال الطعام ضروري في مراحل الحياة التي تمتاز بخطورة حدوث، (البلوغ، الحمل، والإرضاع)، وصف حبوب يود إضافية مطلوب (١٠٠-١٥٠ ميكروغرا م / يوم) وخاصة في حال وجود السلعة الدرقية العائلية.

فرط نشاط الدرق والداء السكري

تشاهد اضطرابات استقلاب السكاكر في ٥٧ ٪ مرضى نشاط الدرق الغير معالج، نسبة الداء السكري ٢-٣ ٪ منهم. في حال الداء السكري نمط ١، فإن فرط نشاط الدرق المحرض مناعياً (داء بازدوا) يحدث بشكل أكبر.

في حال فرط نشاط الدرق فإن استقلاب السكاكر يتم بالآليات المذكورة في الجدول ١ وبذلك فإن ازدياد الحساسية للأنسولين وكذلك تحرير الفلوكور في الكبد يلعب دوراً هاماً . أن تبدلات استقلاب السكاكر يمكن أن يعود إلى الطبيعي بعد الوصول إلى حالة استقلابية طبيعية بالمعالجة المناسبة لفرط نشاط الدرق (شكل ١-٢).

في حال مرضى السكري ان حدوث فرط نشاط الدرق دائماً يشكل أزمة تضطرب فيها الحالة الاستقلابية. ان الفهم الخاطئ للحالة السكرية ممكن وليس نادراً . حيث أن العلامات السريرية لفرط نشاط الدرق وكذلك حالة الاستقلاب السكري الغير مضبوطة (مثلاً نقص الوزن ـ العرض) متماثلة وبسبب العمليات المدرجة في الجدول ١ تمديد المعالجة السكري دائماً مطلوبة.

في حالة الداء السكري الغير مضبوط وفرط نشاط الدرق.

في مرضى الداء السكري المعتمد على الأنسولين يجب أن يتم زيادة جرعة الأنسولين اليومية وبالتالي زيادة نظام معالجة الأنسولين. السكري والذين يعالجون بالأدوية الفموية، فإنه يجب على الأقل إعطاء الأنسولين بشكل مؤقت للحصول على الاستقرار الاستقلابي.

بعد معالجة فرط نشاط الدرق بنجاح (المعالجة بالحبوب المؤدية إلى السواء الدرقي ، جراحة الدرق أو المعالجة باليود المشع ١٣١) يمكن أن تعود الحالة الاستقلابية إلى الطبيعي وبالتالي العودة إلى المعالجة الاعتيادية مرة أخرى (شكل ١-٢).

Table 2: Hypothyreosis and diabetes mellitus: Frequency and quality of metabolic control

Hypothyreosis and diabetes mellitus: Frequency and quality of metabolic control

Frequency of hypothyreosis and type 1 diabetes

- **"Autoimmune" thyroid inflammation ("autoimmune thyroiditis")**
  - Most common cause of hyperthyreosis!
  - Significantly higher frequency in case of type 1 diabetes mellitus! (3 - 5fold higher by comparison to non-diabetics)

Increased tendency to hypoglycaemia in case of hypothyreosis

- **Decreasing daily insulin requirement**
- **Increased insulin sensitivity / reduced insulin insensitivity**
- **Reduced gastrointestinal activity and glucose absorption**

جدول ٢: الآليات المؤدية إلى اضطراب استقلاب السكريات في حال قصور الغدة الدرقية.

esses listed in Table 1, the extension of the diabetes treatment is always required in case of uncontrolled diabetes and hyperthyreosis. In insulin-dependent patients suffering from diabetes, the daily insulin doses must be increased and the insulin regime intensified. In patients with diabetes and simultaneous tablet therapy, at least temporary stabilisation on insulin is required to stabilise the metabolic situation. After the hyperthyreosis has been treated successfully (thyreostatic tablet therapy, thyroid surgery or 131-radio-iodine treatment), the metabolic situation can be completely normalised and the previous treatment usually initiated again (Fig. 1 and 2).

As in Germany, an especially high occurrence of nodular goitre (struma nodosa) is assumed - every third German has a struma and/or thyroid nodule; from the age of 45, nearly every second German woman has a thyroid struma - hyperthyreosis plays an important role. It predominantly develops in what is referred to as "hot" thyroid nodes. During the also high and increasing occurrence of type 2 diabetes, the simultaneous occurrence of diabetes and hyperthyreosis is extremely high. The large problem of metabolic imbalances and the fact that diabetes is difficult to stabilise in case of hyperthyreosis often undetected for a long time, which causes disorders of the diabetes situation including high blood glucose results even in its slight form ("subclinical hyperthyreosis"), is extremely important for the individual patient and must be consistently monitored and treated in time.

It has to be emphasised that above all the risk of cardiac arrhythmia increases already in case of slight hyperthyreosis (reduced TSH-value, normal values for free T3 and T4).

Hypothyreosis and Diabetes

In patients suffering from diabetes, the strong, but even the slight form of hypothyreosis leads to a significantly increased tendency to hypoglycaemia through various mechanisms (see Tab. 2), above all through a reduced insulin requirement and an increased insulin sensitivity. The normalisation of hypothyreosis by treatment with thyroid hormones results in the complete normalisation of the hypoglycaemia occurrence.

كما هو في ألمانيا هناك زيادة خاصة في السلعة العُقدية كل ثالث ألماني لديه سلعة درقية أو عقدة درقية، وبعد عمر ٤٥ سنة كل ثاني امرأة ألمانية لديه سلعة درقية ومن المفترض أن يلعب فرط نشاط الدرق دوراً هاماً.

ويتطور بشكل رئيسي ما يسمى العقد الدرقية الحادة. وخلال حدوث الداء السكري نمط وفرط نشاط الدرق بنفس الوقت يشاهد بنسبة عالية جداً.

أن المشكلة الكبيرة عدم توازن الاستقلاب وحقيقة أنه من الصعب ضبط السكر في حالة فرط نشاط الدرق والذي ينفي لفترة طويلة غير مكشوف، والذي يؤدي إلى اضطرابات حالة السكري مثل ارتفاع مقادير السكري وحتى في حالات فرط نشاط الدرق نحن السريري، إنه من الضروري جداً أن يراقب مرضى السكري ويعالجون في الوقت المناسب.

ويجب التأكيد على أنه جميع اضطرابات نظم القلب يمكن أن تحدث حتى في حالة فرط نشاط الدرق الحقيقي (نقص قيم TSH، مع قيم طبيعية لهرون (free T3 and T4).

قصور نشاط الدرق والداء السكري

عند المرضى المصابين بالداء السكري فإن قصور الدرق الشديد وحتى الخفيف يؤدي إلى زيادة الميل لحدوث نقص سكر الدم من خلال عدة آليات (جدول ٢)، وكذلك فإنه تنقص الحاجة للأنسولين نظراً لزيادة الحساسية للأنسولين أن العودة إلى السواء الدرقي بالمعالجة بالهرمونات الدرقية يؤدي إلى العودة إلى سكر دم طبيعي.

في ألمانيا أكثر الأسباب شيوعاً لفرط نشاط الدرق هو التهاب الغدة الدرقية والذي يسببه آلية مناعية. يزداد حدوث ما يطلق عليه التهاب الغدة الدرقية المناعي عند مرضى الداء السكري نمط بنسبة ٣ـ ٥ أضعاف الأشخاص الأصحاء، والأكثر من ذلك يحدث في النساء أكثر ل ٥ ـ ١٠ أضعاف ما يحدث لدى الرجال، وذورة حدوثه لدى النساء ما بين ٥٠ ـ ٦٠ سنة (شكل ٣).

هذا يعني ليس فقط مرضى الداء السكري نمط ١ ولكن أيضاً نمط ٢ وفي هذه الحالة يزداد لدى النساء في مجموعة الأعمار السابقة حدوث خطورة تطور حدوث قصور الدرق. بالإضافة إلى ذلك من المهم أنه تزداد نسبة حدوث التهاب الغدة الدرقية لدى النساء المصابات

Fig. 2: Diagnosis and treatment of the 26-year old female patient

Diagnosis and treatment of the 26-year old female patient

- **Diagnoses:**
  - Severe hyperthyreosis (Basedow's disease)
  - Opthalmopathy ("endocrine orbitopathy" degree III)
  - Uncontrolled diabetes mellitus
- **Treatment:**
  - Tablets ("thyreostatic long-term therapy" for the period of 1 year with Thiamazol tablets)
  - Stabilisation of "orbitopathy" under treatment
  - After having achieved normalisation of the thyroid function under tablet therapy
    - > Gradual, long-term stabilisation of the metabolic control
    - > Insulin requirement like prior to hyperthyreosis
    - > Until now no reoccurrence of hyperthyreosis (Basedow's disease after 4 years)

Fig. 1: 26-year-old female patient suffering from diabetes mellitus type 1. ICT over 8 years (HbA1c 5.8 %)
New: Blood glucose imbalances (hyperglycaemia)!
Heart hurry, sweating, nervousness, loss of weight

In Germany the most common reason for hypothyreosis is the thyroid inflammation, caused by an autoimmune process. The frequency of this so-called "autoimmune thyroiditis" in patients suffering from type 1 diabetes is assumed to be three to five times higher than in healthy persons; furthermore, it occurs five to ten times more frequently in women than in men, the disease peak in women being from the age of 50 to 60 (Fig. 3). This means that not only patients with type 1 but also those with type 2 diabetes, in this case with increased occurrence in women of the above-mentioned age group, have a significantly increased risk of developing hypothyreosis.
In addition, it is of importance that women suffering from type 1 diabetes develop such a thyroiditis more frequently after giving birth to a child, which may lead to both hyper- and hypothyreosis within the first year after the delivery. In 30 to 50% of the cases, these women develop permanent hypothyreosis in the course of their lifetimes.
Due to the considerable effects of hypothyreosis on the metabolic control of above all insulin-dependent diabetics with increased tendency to hypoglycaemia on the one hand, and with regard to the high simultaneous occurrence of type 1 diabetes and thyroiditis on the other, as well as the high morbidity rate of women of middle and high age, regular "screening", i.e. a check-up examination at least once a year for the thyroid function (serum-TSH) and for the typical thyroid antibodies (TPO-antibodies, antibodies against thyroid peroxidase) is extremely important, above all in patients suffering from diabetes!

Special Life Situations: Diabetes and Thyroid Function Disorder
Pregnancy and Lactation Period, Climacteric
Careful controls of the thyroid function (especially TSH as

شكل ١،٢: علامات الذكورة لدى النساء المصابات بفرط نشاط الدرق والداء السكري نمط ١.

بالداء السكري نمط ١ بعد الولادة. والتي يمكن أن تؤدي إلى حدوث فرط أو قصور الغدة الدرقية خلال السنة الأولى من الولادة.
وفي ٣٠ ـ ٥٠ ٪ من هذه الحالات يتطور قصور درق دائم في مرحلة ما من حياتهن.

بسبب التأثيرات الملحوظة لقصور الغدة الدرقية من جهة على ضبط الاستقلاب لدى مرضى الداء السكري المعتمد على الأنسولين مع زيادة الميل انقص سكر الدم ومن جهة أخرى ازدياد حدوث الداء السكري نمط ١ والتهاب الغدة الدرقية بنفس الوقت. وازدياد معدل الإمراضية لدى النساء في الأعمار المتوسطة والمتقدمة فإنه من الضروري جداً إجراء المسح مثلاً فحص وظائف الدرق كل عام مرة (TSH المصل) وكذلك أضداد الدرق النموذجية (أضداد TPO) أضداد بيروكسيداز الدرق) لدى كل مرضى الداء السكري أيضاً.

أوضاع خاصة بالحياة: الداء السكري واضطرابات وظيفة الغدة الدرقية الحمل وفترة الإرضاع، وسن اليأس
يجب ضبط وظائف الغدة الدرقية (خاصة TSH وأضداد الدرق) لدى مرضى الداء السكري نمط ١ خلال فترة الحمل والإرضاع. تحدث أكثر الأمراض المناعية الذاتية للغدة الدرقية، فرط نشاط الدرق (داء بازدوا) وقصور الدرق عند النساء المصابات بالداء السكري نمط ١، وبالتالي فإنه من الهام جداً ليس فقط تحسين الوضع الاستقلابي والمتعلق بالداء السكري ولكن أيضاً فحص الغدة الدرقية والأضداد خلال كل طور من أطوار الحمل منذ بداية التخطيط للحمل.

مثلاً قبل الحمل يشاهد. اعتلال الدرق بعد الولادة أكثر لدى المصابات بالداء السكري نمط ١، مما يشير إلى الحاجة المؤكدة لإجراء فحص الغدة الدرقية في هذا الطور وخاصة في حال وجود فرط أو نقص سكر الدم الغير واضح، من أجل معالجة فرط نشاط الدرق

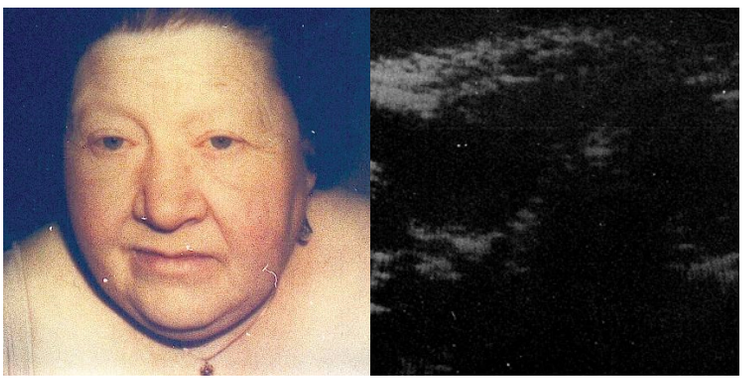


Fig. 3: Female patient (68 years old): Type 1 diabetes for 31 years:
Stable blood glucose situation with ICT over years (HbA1c 6,1%)
NEW: 1. Repeatedly occurring unclear hypoglycaemia
2. Increase in weight, depressive mood
68-year-old female patient with severe hypothyreosis
Strongly reduced thyroid in case of "autoimmune" thyroid inflammation (ultrasonic)
In spite of clinical complaints (reduced capacity, increased freezing, increase in weight, depressive mood) over at least 5 years: diagnosis of hypothyreosis extremely late!
(Laboratory upon first examination: TSH 96 µU/ml; FT4 0,1 ng/dl; anti-TPO-AK 2380 IU/ml)

شكل ٣ : علامات الذكورة للنساء المصابات بقصور الغدة الدرقية والداء السكري نمط ١.

well as thyroid antibodies) have to be carried out in patients suffering from type 1 diabetes during the pregnancy or the lactation period.
Autoimmune diseases of the thyroid gland, hyperthyreosis (Basedow's disease) and hypothyreosis occur more often in women suffering from type 1 diabetes.
Thus, it is of great importance to not only improve the metabolic situation in connection with the diabetes but also examine the thyroid function and antibodies during every phase of pregnancy as soon as upon family planning, i.e. prior to the onset of pregnancy.

Thyropathies after parturition, frequently occurring in women with type 1 diabetes, indicates a definite need to conduct an examination of the thyroid gland in this phase, especially in case of unclear hyperglycaemia or hypoglycaemia, in order to treat hyperthyreosis or hypothyreosis if necessary.

It is also very important to note that even mild hypothyreosis frequently causes problems during the course of pregnancy and maldevelopment of the child. It is of utmost importance to regulate the TSH-values into the target range of (0.5 – 2.0 mE/l TSH) even upon mild hypothyroidism, in order to ensure a regular course of pregnancy and a healthy development of the child.

The climacteric phase is to be paid special attention to as well in case of administration of hormones (female hormones), since it is necessary to increase the thyroid hormones upon already treated hypothyreosis in order to retain the TSH-values within the target range upon simultaneous administration of oestrogen.

This corresponds to the situation of pregnancy. In this case also, a dose increase of 25-50 µg of thyroid hormone/day is necessary in at least 70% of patients in order to retain a normal metabolic situation.

This is especially important for women with diabetes, as hypothyreosis with an increased tendency to hypoglycaemia may reoccur upon insufficient thyroid hormone treatment.

أو قصور الدرق أن كان ضروريا.
ويجب علينا أن نلاحظ أيضاً بأن حتى قصور خفيف في الغدة الدرقية يؤدي إلى زيادة حدوث المشاكل خلال الحمل ونقص تطور الجنين.
لذلك من الضروري تنظيم قيم TSH إلى المعدل المطلوب (mE/l TSH 2.0 – 0.5) حتى مع وجود قصور الغدة الدرقية من أجل التأكد من دورة حمل نظامية وتطور صحيح للطفل.

يجب تولية اهتمام خاص في حالة سن اليأس وكذلك في حال إعطاء الهرمونات (الهرمونات الأنثوية) حيث أنه من الضروري زيادة الهرمونات الدرقية للمريضات المعالجات لقصور الغدة الدرقية من أجل الحصول على قيم TSH ضمن الحدود المطلوبة بنفس الوقت الذي نعطي فيه الاستروجينات.

وهذه نسبة حالة الحمل. في هذه الحالة أيضاً جرعة ٢٥–٥٠ ميكروغرام من هرمون الدرق في اليوم ضرورية على الأقل في ٧٠٪ من المرضى وذلك للحصول على سواء استقلابي طبيعي.
هذا هام بشكل خاص لدى النساء المصابات بالسكري، حيث يزيد قصور الدرق بازدياد الميل إلى نقص سكر الدم الذي يمكن أن يحدث بسبب عدم كفاية المعالجة بهرمون الدرق.

الداء متعدد الغدد في حال الداء السكري (القصور متعدد الغدد المناعي الذاتي /تناذر الغدد المتعددة (PAS))

ان تناذر الغدد المتعددة المناعي الذاتي يمتاز بحدوث أمراض مناعة ذاتية متعددة بنفس الوقت والتي يمكن أن تُحرض الداء السكري نمط١ قصور الغدة الكظرية مع عوز الكورتيزون (داء أديسون) الجذام الأبيض (البهاق) مثل PAS نمط ٢.
يمتاز PAS نمط١ بداء أديسون، نقص وظيفة الغدة مجاورات الدرق المنظمة لكلس الدم، والأدواء الجلدية وبشكل أكثر ندرة تترافق مع اعتلالات الغدة الدرقية، أمراض الشعر وكذلك فقر الدم وعسر الهضم.

من أجل الممارسة السريرية فإنه من الهام من حيث المبدأ البحث عن أمراض المناعة الذاتية وخاصة عند مرضى الداء السكري نمط ١. حيث يجري مسح مستوى لوظائف

Table 3: Recommendations on thyroid diagnostics and therapy in patients suffering from diabetes

Recommendations on thyroid diagnostics and therapy in patients suffering from diabetes
Type 1 diabetes mellitus
• Annual examination of
- Thyroid function (serum TSH value)
- Thyroid antibodies (TPO antibodies)
• In case of pathological findings upon the "annual check-up"
- Extended diagnosis and therapy planning
• During pregnancy / post partum: TSH, TPO-AK controls
Type 1 and type 2 diabetes mellitus
• In case of unclear metabolic imbalances
- Always consider thyroid functional disorder as possible cause!
• In case of iodine deficiency struma
- Ensure prevention
- Control of the thyroid size and structure by means of sonography; in case of pathological findings: extended diagnosis and treatment

"Polyglandular Disease" in Case of Diabetes (Polyglandular Autoimmune Insufficiency/Polyglandular Autoimmune Syndrome (PAS))

The simultaneous occurrence of various autoimmune diseases is called "polyglandular autoimmune syndrome (PAS)" and may trigger type 1 diabetes, hyposuprarenalism with a deficiency of cortisol ("Addison's disease") as well as „white leprosy ("vitiligo") as "PAS type 2". "PAS type 1" is characterised by Addison's disease, a hypofunction of the calcium-regulating parathyroid gland and dermatoses; more rarely it is also accompanied by thyropathies, trichorrhoea as well as anaemia and indigestion.

For the clinical practice it is of importance to principally search for further autoimmune hormone diseases in patients suffering from type 1 diabetes. An annual «screening", especially for the thyroid function and corresponding thyroid antibodies and in case of clinical signs also for the existence of a hypoadrenocorticalism is highly recommended.

Conclusion

Because of the high simultaneous occurrence of both diabetes and thyroid diseases with hyperthyreosis and hypothyreosis (excess or low production of thyroid hormones), it is of special significance for every person suffering from diabetes and every attending physician to arrange for the thyroid activity to be examined on a regular basis, at least once a year and in each case of unclear worsening of the metabolic situation, and enable an adequate treatment and thus stabilisation of the metabolic activities as early as possible. This is the only way to avoid unnecessary problems or complications.

Literature available from the author

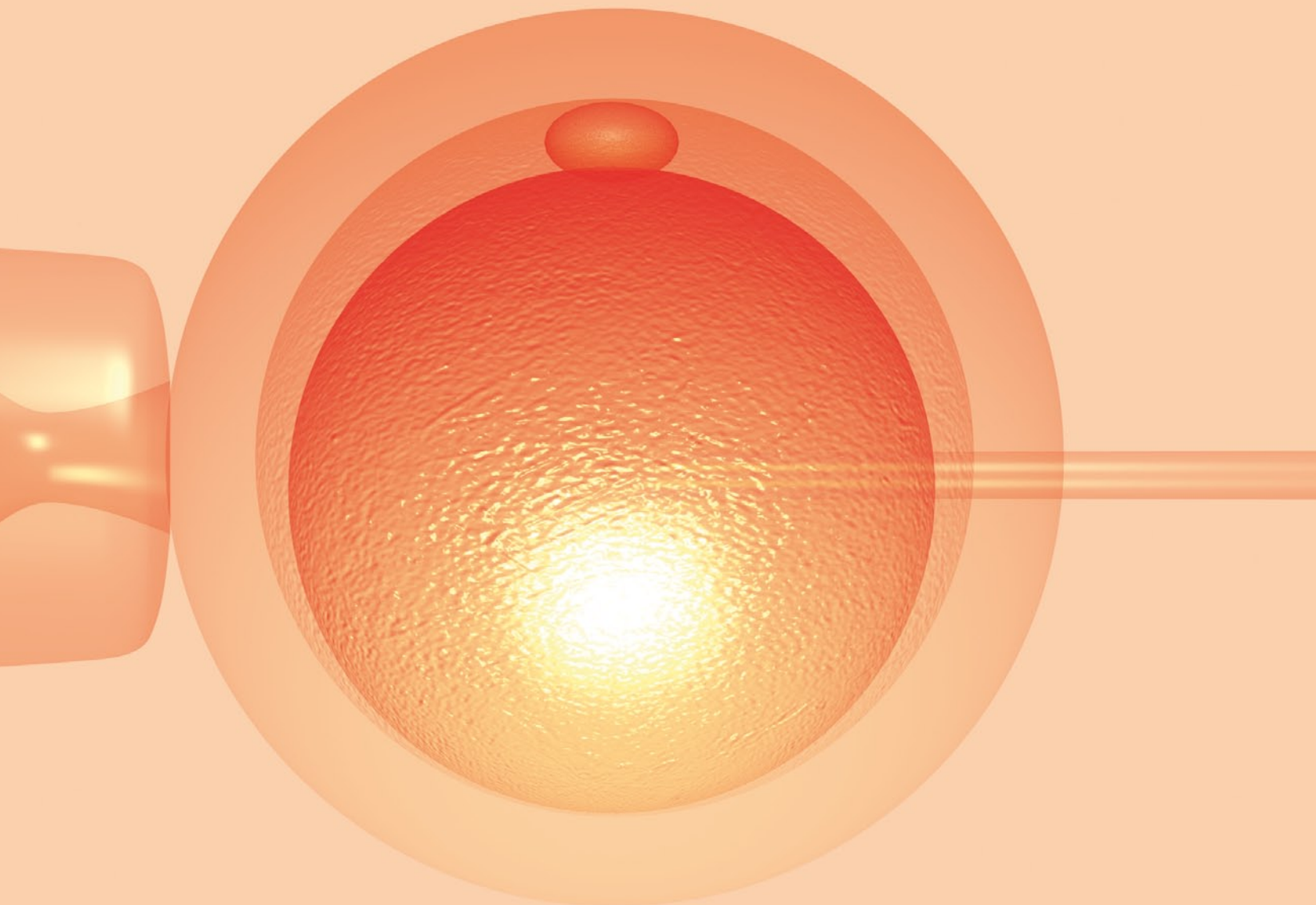
Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger (MD)
Clinic for Endocrinology, Diabetes and Angiology
Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München
Petra-Maria.Schumm-Draeger@kh-bogenhausen.de

الغدة الدرقية،أضداد الدرق وفي حال وجود علامات سريرية لوجود قصور الغدة الكظرية يجب استقصاءها أيضاً .

الخلاصة

بسبب الحدوث المتوافق للداء السكري وأمراض الدرق بنفس الوقت فإن فرط نشاط وقصور الغدة الدرقية (زيادة ونقص انتاج الهرمون الدرقي١انه من الأهمية الخاصة لكل شخص يعاني من الداء السكري وكل طبيب ممارس أن يقوموا بالترتيب لفحص فعاليات الغدة الدرقية، على الأقل مرة في العام وفي كل حالة تضطرب الفعالية الاستقلابية، تمكين المعالجة المناسبة وبالتالي استقرار العفاليات الاستقلابية بأبكر وقت ممكن. وهذه هي الطريقة الوحيدة لتجنب المشاكل والاختلاطات الغير الضرورية.

الأستاذ الدكتور بيترا ـ ماريا شوم ـ دريغر



If IVF, ICSI and Other Methods do not help any more...

لم يعد الإخصاب ضمن الأنبوب وحقن النطاف داخل الستيوبلازما يقدمان شي أكثر

Procedures like IVF (in-vitro-fertilization) or ICSI (intracytoplasmatic sperm injection) and others have proven to be very effective treatments if parents have a fertility problem. Even if a lot of time and effort must be invested in every individual case, the pregnancy rates are good and by now more than three million children have been born thanks to these treatment techniques.

But these ART (assisted reproduction techniques) cannot always help. Every specialist knows female patients who – although they are young and have a good prognosis – do not get pregnant even after repeated embryo transfers (with very good pre-implantation embryos); this is all the more true for older women.

We have learned by now that a successful pregnancy establishment does not only require an artificial fertilization of the egg but also optimal conditions before, after and during the implantation procedure.

Especially the diagnosis and therapy of women, who had no problem getting pregnant but kept losing their children again and again ("recurrent spontaneous abortions (RSA)") has contributed to this knowledge. But also a large amount of basic research material has shown that in every individual case it depends very much on the embryo-maternal dialogue whether a pregnancy is supposed to progress successfully.

Which Factors are known today?

Many body systems are of importance for the implantation process with the immune system of the woman definitely taking first place. Disorders in this area can lead to nidation problems, the most well-known of them being the antiphospholipid syndrome with antibodies acting against parts of the cell surface (e.g. phospholipids). Such autosensibilisations with the formation of autoantibodies can severely disturb the implantation process and the further course of the pregnancy. Under certain circumstances this can also be true for the formation of other antibodies, occuring in diseases like autoimmune thyroditis

لقد أثبت الإخصاب ضمن الأنبوب IVF حقن النطاف ضمن ستيوبلازما البيضة ICSI معالجة فعالة إذا كان يشتكي الأبوين من مشكلة إخصاب بالرغم من الوقت والجهد المبذولين في كل حالة، أن معدل الحمل جيد وحتى الآن هناك أكثر من ٣ مليون طفل تمت ولادتهم إلى الآن. الشكر لهذه التقنيات.

ولكن طرق الإخصاب المساعدةART هذه لا يمكن أن تكون مساعدة دوماً أي أخصائي يعلم أن هناك مرضى نساء بالرغم من كونهن شابات وإنذار الحمل لديهم جيد.
لا يحدث لديهن حمل بالرغم من تكرار نقل الأجنة (مع وجود أجنة جيدة قبل الزرع)، وهذا حقيقي أكثر لدى النساء الأكبر عمراً.

لقد تعلمنا حتى الآن أن تأسيس حمل ناجح لا يتطلب إخصاب اصطناعي للبيضة فقط ولكن توفر شروط مثالية قبل وبعد الزرع.

خصوصاً تشخيص وعلاج النساء اللواتي لا يوجد لديهن مشاكل في الحصول على الحمل ولكن يفقدن أطفالهن مرة بعد أخرى (الإسقاط المتكرر العفوي (RSA)) وذلك ساعد في هذه المعرفة. ولكن هناك عدد كبير من الأبحاث الأساسية والتي أظهرت أنه في كل حالة فردية تعتمد كثيراً على العلاقة ما بين الأم والجنين وبالتالي تقدم الحمل بنجاح.

ما هي العوامل المعروفة حتى اليوم؟

يعتبر نظام الجسم ذما أهمية كبيرة لعملية الزرع وبالتأكيد أولوية النظام المناعي للمرآة.
أن اضطرابات في هذا المجال يؤدي إلى مشاكل التعشيش nidation، الأكثر شهرة تناذر أضداد الفسفولبيد مع الأضداد الموجهة ضد سطح الخلايا (مثلاً الفسفولبيد).

حيث تشكل الحساسية الذاتية مع تشكيل أضداد ذاتية والتي يمكن تؤذي عملية الزرع كثيراً وحتى أثناء تقدم الحمل. وفي حالات أخرى يمكن أن يكون ذلك حقيقي من أجل تشكل أضداد أخرى، والتي تحدث في أمراض أخرى مثل التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي، التهاب المفاصل المزمن المتعدد البدئي.

Table 1: Reason for operation and reception method afterwards

Reason for Operation and Reception Method Afterwards									
		Conception Methods							
		Birth		Spontaneous		Stim/IUI		IVF/ICSI	
Re-Endometriosis	154	109	71%	39	36%	19	17%	51	47%
> 3x IVF/ICSI	**136**	**82**	**60%**	**9**	**11%**	-		**72**	**89%**
Fibroids>=4-5 cm	52	39	75%	6	15%	13	33%	20	52%
Tubar	44	27	61%	6	22%	4	15%	17	63%
Uterus Septum	7	5	*	1	*	2		2	
Post Sterilization	6	5	*	5	*	-		-	
PCO and Others	72	51	71%	14	27%	16	31%	21	41%

الجدول ١: أسباب العملية وطريقة التلقي بعد ذلك.

(inflammation of the thyroid gland), PCP (primary chronic polyarthritis), MS (multiple sclerosis) and others. In this context we must not forget active endometriosis, which can also cause major immunological disorders.

Another important system is the coagulation system. If someone's blood is "too thick" (thrombophilia) this may also interfere with the implantation and the course of the pregnancy. About 6-7% of the entire population is estimated to suffer from thrombophilia. The most well-known disorders here are genetic mutations such as the factor-V-mutation (Leiden) or polymorphisms of the factor No. II (prothrombin).

Other points worth mentioning are metabolic defects of the folic acid metabolism (MTHFR mutations), but also hormonal disorders such as insulin resistance, and/or hyperinsulinism which can have a negative effect on the quality of the 00cyte. An elevated level of male hormones, if this is caused by genetic defects of the hormone synthesis in the adrenal cortex can also play a major role (e.g. CYP-21-gene polymorphisms); in case of a pregnancy such a disorder can lead to the masculinization of a female embryo – if not treated.

In addition rare allergy forms such as the celiac disease (an allergy which is generally diagnosed as an intestinal disease) and anatomical problems need to be mentioned too: Intramural fibroids (located in the uterus walls) and/or fibroids of the uterine cavity are examples here. Anatomic disorders in case of a PCO syndrome (with a hyperthecosis and a thickening of the tunica albuginea) can also have negative effects on an IVF and/or ICSI treatment.

There are a number of other factors which could be named here but this would only further illustrate the obvious fact that there are countless hormonal, immunological, rheological and also genetic factors which can have a decisive influence on a successful treatment. Therefore the important point here is to perform holistic diagnostics and also to design a general overall therapy concept, which considers as many factors as possible that might influence the outcome of the treatment.

Surgically Resolvable Additional Diseases

Table 1 shows how high our

التصلب اللويجي وأمراض أخرى. وفي هذا المجال يجب أن لا تنسى الاندوميتريوز والذي يمكن أن يسبب اضطرابات مناعي ذاتية.

هناك جهاز آخر وهو جهاز التخثر، مثلاً إذا كان أحداهن لديها فرط لزوجة الدم (thrombophilia) فإن ذلك يتداخل مع الزرع وكذلك أثناء تطور الحمل. حوالي ٦-٧ ٪ من السكان يعانون من هذا المرض. أن أكثر اضطراب معروف بشكل جيد هو حدوث الطفرات الجبينية مثل الطفرة في العامل الخامس (لايدن) أو الطفرة المتعددة الأشكال للعامل الثاني (بروترومبين) هناك نقاط أخرى يجب ذكرها وهي أسوء الاستقلاب (حمض الفوليل طفرات (MTHFR mutations)) وكذلك أيضاً الاضطرابات الهرمونية مثل مقاومة الأنسولين أو فرط الأنسولين والتي لها تأثيرات سلبية على الخلية 00cyte.

إن ارتفاع مستوى هرمونات الرجل والتي سببها الآذيات المورثة لتصنيع الهرمونات في قشر الكظر يمكن أن تلعب دوراً رئيسياً _ مثلاً الطفرة المتعدد الأشكال في المورثة e.g. CYP-21-gene polymorphisms وفي حال حدوث الحمل فإن هذا الاضطراب يؤدي تذكير للجنين الأنثوي إذا لم يعالج. بالإضافة إلى ذلك فأن أشكال الحساسية النادرة مثل الداء الزلاقي (وهي الحساسية والتي تشخص بشكل عام على أنها مرض معوي) وكذلك الاضطرابات التشريحية يجب ذكرها أيضاً مثل الأورام الليفية داخل جدار الرحم، و/أو الأورام الليفية داخل تجويف الرحم.

الاضطرابات التشريحية في حال تناذر syndrome PCO (فرط تغمد المبيض أو سماكة الغلالة البيضاء tunica albuginea) في الخلية البيضة يمكن أن يكون لها تأثير سلبي أيضاً على المعالجة IVF و/أو ICSI.

هناك عدد كبير من العوامل الأخرى التي يمكن ذكرها هنا والتي تؤكد الحقيقة الواضحة بأن هناك عدد غير محدد من العوامل الهرمونية، المناعية، الرثوية، الوراثية والتي يمكن أن يكون له تأثير حاسم على المعالجة الناجحة. لذلك هناك نقطة هامة وهي وضع تشخيص شامل ووضع مفهوم علاجي شامل والذي يأخذ بعين الاعتبار الكثير من العوامل والتي يمكن أن تؤثر على نتيجة المعالجة.

2 for YOU

Two outstanding media
for your success.

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

www.german-medical-journal.eu

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

www.german-medical-online.com

German® Medical Journal

FEATURING THE BEST OF GERMAN MEDICINE

German® Medical Online

SHOWS WHAT GERMANY HAS TO OFFER

Table 2: IVIG with RIF patients: total results of our IVF/ICSI program (since 1998), shown as pregnancy rates per treatment cycle

الجدول ٢: لمريضات IVIG with RIF: النتائج الكلية لبرنامجنا IVF/ICSI (منذ عام ١٩٩٨)، وتظهر على شكل معدل الحمول لكل دورة معالجة.

IVIG with RIF Patients: Total Results of our IVF/ICSI Program (since 1998), shown as Pregnancy Rates per Treatment Cycle				
	All Cycles	Without Additional Medication	Immunoglobulin +/- Additional Medication	
1. Cycle	31,3%	31,6%	23,5%	(n = 51)
2. Cycle	29,2%	29,3%	27,0%	(n = 37)
3. Cycle	28,9%	27,6%	45,8%	(n = 24)
4. Cycle	23,7%	21,1%	37,9%	(n = 29)
5. Cycle	20,8%	14,7%	40,0%	(n = 20)
6. Cycle	26,6%	14,3%	38,9%	(n = 18)

pregnancy rates are for women with e.g. endometriosis or fibroids, and this if no surgery is performed or after surgery. The clear result is that pregnancy rates increase significantly after a surgical removal of endometriosis or of fibroids, either after IVF or ICSI or after IUI (intrauterine insemination) or even after stimulated cycles and normal sexual intercourse.

These figures show clearly that it makes sense to eliminate these additional disorders before applying ART methods. Or the other way round: female patients who do not become pregnant by means of the ART methods and suffer from such additional diseases should definitely receive (laparoscopic) treatment.

The Antiphospholipid Syndrome

Immunological disorders cannot be treated in a causal way because the immune system often "remembers" the formation of antibodies if an autosensibilisation once has taken place, i.e. memory cells are created, which cannot be removed. In case of an antiphospholipid syndrome the dilution of the blood with heparin and ASS is a well-established approach. If this syndrome shows a very active form, immunosuppressive medication such as Prednisolon can also be administered.

By now we have gathered a lot of experience with female patients with an antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies within the ART program as well as in cases of repeated child loss. In the IVF program this experience helps to nearly double the pregnancy rate per cycle, women who have repeatedly lost their child can count on a baby-take-home-rate of 75-80% per beginning pregnancy. Additionally, the pregnancies mostly take a normal course up until the term birth.

The Natural Killer Cells

As a human embryo surface does not show the typical surface antigens of an adult, it is in a way "masqueraded". However, it shows typical embryonic surface structures (e.g. HLA-E, HLA-F, HLA-G), which make it in a certain way "untouchable." As the natural killer cells are responsible for all "unidentified cells", the embryo-maternal dialogue especially during the implantation takes place between

الأمراض الأخرى والقابلة للّحل جراحياً

يظهر الجدول (١) المعدل العالي للحمل لدى النساء اللواتي مثلاً لديهن أندوميتيزيوز، الداء الليفي، وبالتالي لا يوجد جراحة بعد الجراحة الأولى.
النتيجة الواضحة أن معدلات الحمل تزداد بشكل واضح بعد إزالة أندوميتيزيوز وللأورام الليفية جراحياً .

سواء باستعمال الإخصاب ضمن الأنبوب وحقن النطاق ضمن السيتوبلاسما أو التلقيح ضمن الرحم أو حتى تحريض الدورة والجماع الطبيعي. تظهر هذه الأرقام بشكل واضح أنه منطقياً يجب إزالة هذه الاضطرابات الإضافية قبل تطبيق الطرق المساعدة للحمل ART.
أو بشكل أخر فإن النساء اللواتي لم يتم الحمل لديهم بهذه الطرق المساعدة يجب أن يجري لهن تنظير البطن.

متلازمة أضداد الفسفوليبد

لا يمكن معالجة الاضطرابات المناعية كمعالجة سببية لأن النظام المناعي عادة يتذكر تركيب الأضداد إذا حدث ولو لمرة واحدة التعرف الذاتي عليها مثلاً : تتولد خلايا الذكرى والتي لا يمكن إزالتها.
في حال تناذر أضداد الفسفوليبد أن تمديد الدم بالهيبارين وASS هما طريقة معروفة جيداً .
إذا أظهر التناذر شكل فعال جداً فإنه يمكن إعطاء الأدوية المثبطة مناعياً مثل بردنيزولون.
لقد جمعنا إلى الآن الكثير من المخبرات حول المرضى النساء اللواتي لديهن أضداد الفسفوليبد في برنامج الحمل المساعد وكذلك في حال تكرار فقدان الأطفال ويمكن لهذه الخبرات أن تضاعف نسبة الحمل في حالات طفل الأنبوب.

لدى النساء اللواتي أسقطن بشكل متكرر فإنه يمكن اعتبار أنه سوف يأخذن طفلاً إلى البيت بنسبة ٧٥-٨٠٪ من بداية الحمل. بالإضافة إلى ذلك فإنه الحمول تأخذ نموذجاً طبيعياً حتى أتمام الحمل.

الخلايا القاتلة بطبيعتها

بما أن سطح الجنين لا يشكل مستضدات مماثلة لمستضدات السطح النموذجية لدى الكبار فهذه تعتبر طريقة مقنعة مع ذلك تظهر تركيبات السطح الجنيني (مثلاً "masqueraded") والتي تجعلها بشكل ما محصنة.

Table 3: LNCC with RIF patients: total results of our IVF/ICSI program (since 1998), shown as pregnancy rates per treatment cycle

الجدول٣: لمريضات LNCC with RIF: النتائج الكلية لبرنامجنا IVF/ICSI (منذ عام ١٩٩٨) والتي تظهر على شكل معدل الحمول لكل دورة معالجة.

LNCC with RIF Patients: Total Results of our IVF/ICSI Program (since 1998), shown as Pregnancy Rates per Treatment Cycle				
	All Cycles	Without Additional Medication	LNCC +/- Additional Medication	
1. Cycle	31,3%	31,6%	36,5%	(n = 63)
2. Cycle	29,2%	29,3%	23,4%	(n = 47)
3. Cycle	28,9%	27,6%	54,5%	(n = 33)
4. Cycle	23,7%	21,1%	28,9%	(n = 11)
5. Cycle	20,8%	14,7%	18,8%	(n = 16)
6. Cycle	26,6%	14,3%	36,4%	(n = 4)

the embryo and the (uterine) natural killer cells. If their levels are too high, however, serious problems occur for the further progress of the pregnancy. So far it has not been possible to measure the level of the subgroup of the NK cells, which are responsible for the implantation within the uterus, Therefore, the NK cells are measured in the peripheral blood. If the level is too high, the concentration is held low by the administration of immunoglobulins.

Table 2 shows the results for female patients in our ART program whose NK cell levels have been too high. This indicates that female patients whose NK cell levels are too high can profit significantly and show sustainably higher pregnancy rates compared to the untreated group. We normally determine the NK cell levels at the time of embryo transfer as the concentrations can vary significantly at different points during the stimulated cycle (just as during the monthly cycle).

The Drug LeukoNorm CytoChemia®

This drug is a special medication available in Germany. It is an ultrafiltrate from the supernatant of human lymphocytes cultures which has been approved for the treatment of many diseases. We administer this medication especially to female patients who have lost a child repeatedly and where no other reason can be found. We also administer it in cases where the cellular immune defence is too accentuated, which can be seen from the (elevated) TH1/TH2 ratio.

Table 3 shows our treatment results for female patients with these problems. They indicate that the administration of LeukoNorm CytoChemia (LNCC) definitely leads to increased pregnancy rates.

Growth Supporting Cytokines, Especially the G-CSF

Many second messengers, known as cytokines and growth factors, regulate the embryo-maternal dialogue. A particularly powerful supportive factor of the cell division is the G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), a growth factor which by now has been detected in the entire body. It is available as a special medication and also plays a major role for the embryonic implantation.

كما أنه الخلايا القاتلة تكون مسؤولة عن الخلايا الغير محددة فإن العلاقة ما بين الجنين والخلايا القاتلة بطبيعتها وخاصة إذا كان مستواها عالي جداً حيث تحدث مشاكل جدية وخاصة كلما تطور الحمل.

إلى الآن فإنه من الممكن أن يتم قياس مستوى المجوعات الجزئية للخلايا القاتلة بطبيعتها، والتي هي مسؤولة عن الزرع داخل الرحم. لذلك يمكن قياس الخلايا القاتلة بطبيعتها في الدم المحيطي. إذا كان المستوى عالي جداً فإنه يمكن إنقاصها بإعطاء الفلوبولنيات المناعية.
يظهر الجدول رقم٢ نتائج المرضى النساء اللواتي هن ضمن برنامج الحمل المساعد ART واللواتي تم تركيز الخلايا القاتلة بطبيعتها NK cells عالي جداً.

ذلك يشير إلى النساء اللواتي لديهن التركيز العالي للخلايا القاتلة بطبيعتها يمكن أن يستفيدون بشكل ملحوظ ويظهرن نسبة استمرار حمل عالية بالمقارنة مع المجموعة الغير معالجة. نحدد بشكل طبيعي مستوى خلايا NK في وقت نقل الجنين حيث أن تركيز هذه الخلايا يمكن أن تختلف بشكل ملحوظ خلال نقاط مختلفة أثناء الدورة المحرضة (تماماً مثل الدورة الشهرية).

الدواء ليكونورم CytoChemia®

هذا الدواء دواء خاص موجود في ألمانيا وهو عبارة عن خلاصة فائقة مستخرجة من القسم الطافي من زروع الخلايا اللمفاوية الإنسانية وتم إقرارها لمعالجة الكثير من الأمراض. نحقن هذه الأدوية خاصة لدى النساء اللواتي فقدن أطفالهن بشكل متكرر واللواتي لم يوجد لديهن سبب آخر. وتعطي أيضاً في حال ضعف شديد في الدفاع الخلوي والتي تظهر من خلال ارتفاع نسبة TH1/TH2.

يظهر الجدول ٣ نتائج معالجتنا لمرضى النساء اللواتي لديهن هذه المشاكل، وتظهر أن إعطاء الليكونورم سيتوتشيميا (LNCC) بالتأكيد يؤدي إلى زيادة معدل الحمول.

الستيوكينات الداعمة للنمو وخاصة G-CSF

الكثير من المراسيل الثانوية المعروفة بالستيوكينات وعوامل النمو تنظم العلاقة ما بين الجنين والأم، والعامل القوي الداعم بشكل خاص لانقسام الخلايا هو العامل المحرض لمستعمرات المحببات

Table 4: G-CSF with RIF patients: total results of our IVF/ICSI program (since 1998), shown as pregnancy rates per treatment cycle

الجدول ٤: لمريضات G-CSF with RIF: النتائج الكلية لبرنامجنا IVF/ICSI (منذ عام ١٩٩٨) تظهر على شكل معدل الحمول لكل دورة معالجة.

G-CSF with RIF Patients: Total Results of our IVF/ICSI Program (since 1998), shown as Pregnancy Rates per Treatment Cycle				
	All Cycles	Without Additional Medication	G-CSF +/- Additional Medication	
1. Cycle	31,3%	31,6%	34,5%	(n = 200)
2. Cycle	29,2%	29,3%	32,8%	(n = 146)
3. Cycle	28,9%	27,6%	32,8%	(n = 149)
4. Cycle	23,7%	21,1%	28,7%	(n = 153)
5. Cycle	20,8%	14,7%	25,0%	(n = 112)
6. Cycle	26,6%	14,3%	31,8%	(n = 69)

Table 4 shows the application of G-CSF especially in female patients, where failures have been obviously caused by a lack of stimulation of embryonic growth.

Publications indicate now that the addition of G-CSF to the culture medium significantly increases the rate of blastocyst formation, proving that this indeed supports embryonic development.

Active Immunization (AI)

This is a very old procedure, which is still subject to intensive discussion as its exact mechanisms of action are not known.
Here, lymphocytes of the future father are transferred to the mother thus producing a kind of sensibilization against the cell surface antigens of the father, which the embryo will also carry - later.

It is possible that this increases the recognizability of the embryo within the uterus – at any rate it is not attacked (see above). But other mechanisms are also under discussion, such as a change of the TH1/TH2 quotient.
Table 5 shows the results of the patients treated in this way. And here, too an increase in pregnancy rates can be seen.
Table 5 proves that additive effects even exist when combining the active immunization and the application of the G-CSF (we always apply it as a single shot after embryo transfer, approximately 34 m units).

We have also seen many cases of "unexplained sterility" by now, where a spontaneous pregnancy and delivery occurred after an active immunization.

Thrombophilia

The adequate therapy of thrombophilia is the heparinization during the entire pregnancy and also in childbed.

This therapy is similar for all thrombophilia, a decisive factor here is the early diagnosis of thrombophilia.
For female patients diagnosed with thrombophilia – by now amounting to several hundreds – we have a baby-take-home-rate per beginning pregnancy of about 80% with mostly normal pregnancies, i.e. no pre-eclampsia, HELLP syndrome, etc.
A rare phenomenon are patients with haemophilia,

(G-CSF)، عامل النمو والذي تم التحري عنه في كامل الجسم . انه متوفر على شكل دواء خاص ويلعب دوراً كبيراً في زرع الأجنة.
يظهر الشكل ٤: تطبيق G-CSF في المرضى النساء واللواتي لديهن فشل الحمل بسبب واضح ناجم عن نقص تحريض النمو الجنيني.
تشير المنشورات إلى الآن أن إضافة G-CSF إلى وسط الزرع يزيد بشكل واضح معدل تشكل الأكياس البيضية وبالتالي دعم حقيقي لتطور الجنين.

التمنيع الفاعل (AI)

هذه الطريقة قديمة جداً والتي مازالت موضوعاً لنقاشات كثيرة وكذلك ولم تزل آلية عملها غير معروفة، في هذا المجال تنقل الخلايا اللمفاوية لأب المستقبل إلى الأم وبالتالي تُحرض لدى الأم حساسية ضد المستضدات السطحية لخلايا الأب. وهذه المستضدات أيضاً يحملها الجنين لاحقاً . ومن الممكن أن هذه العملية تزيد من التعرف على الجنين ضمن الرحم. وبالتالي عدم مهاجمته. ولكن هناك آليات أخرى ما تزال أيضاً تحت النقاش مثل تبدل تناسب TH1/TH2.
جدول رقم ٥ نتائج المريضات اللواتي تم علاجهن بهذه الطريقة ويمكن مشاهدة زيادة كبيرة في معدلات الحمول.
جدول رقم ٥: يثبت أنه هناك تأثيرات إضافية يمكن أن توجد عند إضافة التمنيع الفاعل مع تطبيق G-CSF (والتي دائماً نطيقها كجرعة وحيدة بعد نقل الجنين، تقريباً ٣٤ ميلي وحدة).
ولقد شاهدنا العديد من الحالات (العقم الغير معلل) حيث يمكن أن يحدث الحمل العفوي والإنجاب بعد إجراء التمنيع الفاعل.

فرط التخثر

إن المعالجة الكافية لفرط التخثر يتم بإعطاء الهيارين خلال فترة الحمل بكاملها وكذلك في فترة النفاس. هذه المعالجة متماثلة لجميع حالات فرط التخثر، والعامل الحاسم هو التشخيص الباكر لفرط التخثر.

لدينا المئات من النساء اللواتي شُخص لهن فرط التخثر حيث كان معدل الحصول على أطفال عائدون إلى البيت ٨٠٪ من بداية الحمول مع حمل طبيعي مثلاً لم يشاهد ماقبل الإرجاح، متلازمة HELLPالخ.

هناك ظاهرة نادرة هم المريضات اللواتي لديهم الناعور حيث يكون

Table 5: AI plus G-CSF: total results of our IVF/ICSI program (since 1998), shown as pregnancy rates per treatment cycle

AI plus G-CSF: Total Results of our IVF/ICSI Program (since 1998), shown as Pregnancy Rates per Treatment Cycle				
	All Cycles	Without Additional Medication	AI plus G-CSF +/- Additional Medication	
1. Cycle	31,3%	31,6%	41,6%	(n = 125)
2. Cycle	29,2%	29,3%	36,9%	(n = 111)
3. Cycle	28,9%	27,6%	28,6%	(n = 28)
4. Cycle	23,7%	21,1%	40,1%	(n = 121)
5. Cycle	20,8%	14,7%	38,8%	(n = 72)
6. Cycle	26,6%	14,3%	27,2%	(n = 3)

الجدول ٥: AI plus G-CSF: جميع النتائج الكلية لبرنامجنا IVF/ICSI (منذ عام ١٩٩٨) تظهر على شكل معدل حدوث الحمول بدورة المعالجة.

i.e. patients whose blood is "too thin". This can also lead to difficulties as far as the implantation and the course of the pregnancy are concerned. Contrary to the thrombophilia, here a factor substitution is the preferred treatment method. In the rare cases of haemophilia, where we have carried out this method, the pregnancy rates as well as the baby-take-home-rates were high.

Hormonal Disorders

The most well-known syndrome here is the PCO syndrome. This is a very complex and difficult disorder. If it is caused by a hyperinsulinism or an insulin resistance the adequate therapy consists of the application of the insulin-sentisizer Metformin. Other insulin-sentisizers can also be administered.

Due to the anatomic alteration (see above) it often makes sense to perform ovarian surgery with an "itching" of the ovaries. This method called LEOS does not only cause a decrease of male hormones but also a significantly better stimulation of the ovaries with significantly fewer problems (i.e. fewer hyper-stimulation syndromes) as well as a higher quality of the 00cytes. Our results referring to this approach are shown in table 1.

In extreme cases an in-vitro-maturation (IVM) can be carried out. In this case, no or a very short-term stimulation is applied, ovulation is triggered very early so that intentionally premature egg cells are retrieved. These mature in-vitro. This method eliminates many stimulation problems, however pregnancy rates are still lower today than with the usual stimulation procedures with subsequent IVF or ICSI.

Are ART Techniques Always the Best Choice?

From men who underwent sterilization the sperm is often gained from the epididymis (MESA = microsurgical epididymal sperm aspiration) or the testicles (testicular sperm extraction). This makes sense in cases where the testicular function is significantly reduced and also in cases where the spermatic duct is significantly altered due to inflammation (we have published the first successful pregnancies following this method in the German-speaking region).
After sterilization, however, it often makes sense to open the spermatic duct by means of

لديهم الدم رقيق جداً . تعود هذه صعوبات عند إجراء الزرع وكذلك خلال الحمل.
على عكس فرط تخثر الدم فإن تعويض بالعامل المفقود هو المعالجة المفضلة تم استعمال هذه المعالجة في حالات نادرة من الناعور أدت إلى نسبة عالية من الحمول وكذلك نسبة عالية من الحصول على الأطفال.

الاضطرابات الهرمونية

أكثر التناذرات شهرة هو متلازمة PCO وهو اضطراب معقد جداً وصعب إذا كان سببه فرط الأنسولين أو المقاومة للأنسولين فإن المعالجة المناسبة هو تطبيق الأدوية المحسسة للأنسولين مثل ميتفورمين، وكذلك يمكن تطبيق المحسسات الآخرى.

بسبب التعديل التشريحي فإنه من المعقول إجراء جراحة المبيض لحك المبايض "itching". تدعى هذه الطريقة LEOS ولا تؤدي فقط إلى نقص الهرمونات الذكرية ولكن أيضاً إلى تحريض أفضل للمبيضين مع نسبة أقل من المشاكل (حدوث أقل من فرط التحريض) ونوعية أفضل للخلايا 00cytes تظهر نتائجنا من خلال الجدول رقم (١).

في الحالات الحرجة جداً يمكن إجراء الإنضاج في الأنبوب (IVM) في هذه الحالات لا يتم تطبيق التحريض أو يُطبق لفترة قصيرة، حيث يتم تحريض الإباضة باكراً ويتم الحصول على خلايا البيضة الغير ناضجة بشكل مقصود، يتم نضج هذه الخلايا في الأنبوب.
يتم من خلال هذه الطريقة التخلص من مشاكل التحريض المختلفة، ومع ذلك تبقى معدل الحمول ما يزال منخفضاً أكثر من نسبة عند استعمال طرق التحريض الاعتيادية مع طريق IVF or ICSI.

هل تعتبر تقنيات الحمل المساعدة هي أفضل الخيارات دوماً؟

لدى الرجال المصابين بالعقم ف؟ إنه يمكن الحصول على النطاق من البربخ epididymis (رشق النطاق من البربخ عبر الجراحة الدقيقة MESA) أو من الخصية (استخلاص النطق من الخصية).

هذه الطريقة مقبولة عندما تكون وظيفة الخصية ضعيفة بشكل ملحوظ أو أن الأفنية قد تبدلت بشكل ملحوظ بسبب الالتهاب (لقد تم نشر أول حالة لحمل ناجح باستخدام هذه الطريقة في المنطقة الناطقة بالألمانية).

microsurgery as this frequently makes it possible for the men to father their children at home without any disadvantages.

The so-called "Munich concept" has now acquired worldwide recognition and leads to excellent pregnancy rates. If the re-fertilization operation fails, sperm is always extracted from the testicles and the epididymis during the operation, so that all therapy options are available later on.
Often enough however, these re-fertilization operations are followed by spontaneous pregnancies.

Summary
The ART techniques IVF and ICSI have revolutionized the treatment of an unfulfilled wish for a child and can be described as successful therapy procedures in this field.

If these methods do not bring the desired result and success, "fine tuning" is required, so that all possible pathological factors are considered and treated within the framework of an overall concept.

When such a concept is followed, very good results are possible afterwards.
Of course there is no 100% guarantee of a successful treatment, also because it has not been possible yet to define all factors influencing success or failure.

Literature from the author

Prof. Dr.Dr. Wolfgang Würfel (MD)
Fertility Centre Munich
info@ivf-muenchen.de

بعد التعقيم يتم فتح قناة النطاف باستعمال الجراحة الدقيقة والتي تسمح للرجال أن يكونوا آباء بشكل متكرر دون حدوث أضرار.

ما يسمى مفهوم ميونخ قد اكتسب اعتراف عالمي وأدى إلى نسبة ممتازة من الحمول. يتم استخلاص النطاف من الخصيتين والبربخ خلال العملية ويتم الاحتفاظ بها من أجل الخيارات العلاجية الأخرى إ/ذا فشل الإخصاب في المرة الأولى وبالتالي إعادة عمليات الإخصاب والتي يتبعها حمول عفوية.

الخلاصة
أن التقنيات المساعدة للحمل ART techniques IVF and ICSI قد حدثت ثورة في معالجة الرغبة الغير محققة للحصول على الأطفال ويمكن وصفها بالمعالجة الناجحة في هذا المجال. إذا لم تجلب هذه الطرق النتائج المرغوبة والنجاح. فإن البحث الدقيق مطلوب حيث يمكن اعتبار كل العوامل الإمراضية الممكنة ومعالجتها ضمن الإطار العام.

وعند استعمال هذا المفهوم فإنه يمكن الحصول على نتائج جيدة بعد ذلك. بالطبع لا يوجد ضمان ١٠٠٪ نجاح وذلك بسبب عدم القدرة على تحديد جميع العوامل التي تؤثر على النجاح أو الفشل.

الأستاذ الدكتور فولفجانج فورفيل

Profile: Hospital / Clinic in the Middle East

Medical Competence from Germany

Hospitals, Clinics in the Middle East:

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

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

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

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

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

المستشفيات، العيادات في منطقة الشرق الأوسط:

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

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

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

GERMAN DOCTORS

MEETING POINT

in cooperation with:

Info Click

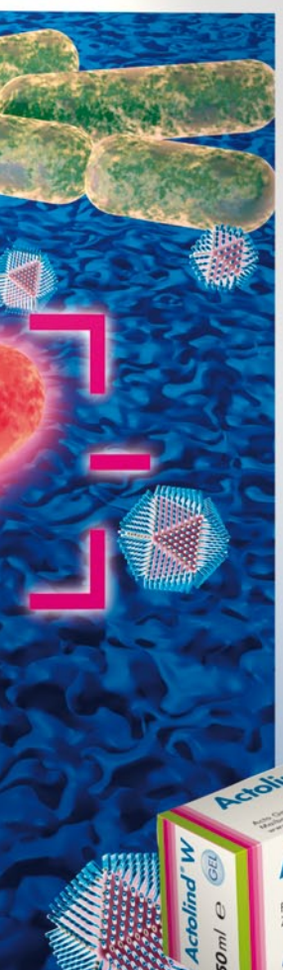
www.germandoctors.de

German Medical Journal

German Doctors is a registered trade mark of Bennad Ltd.

ACTO®
Desinfection
Sterilisation
Hygiene

ding MRSA



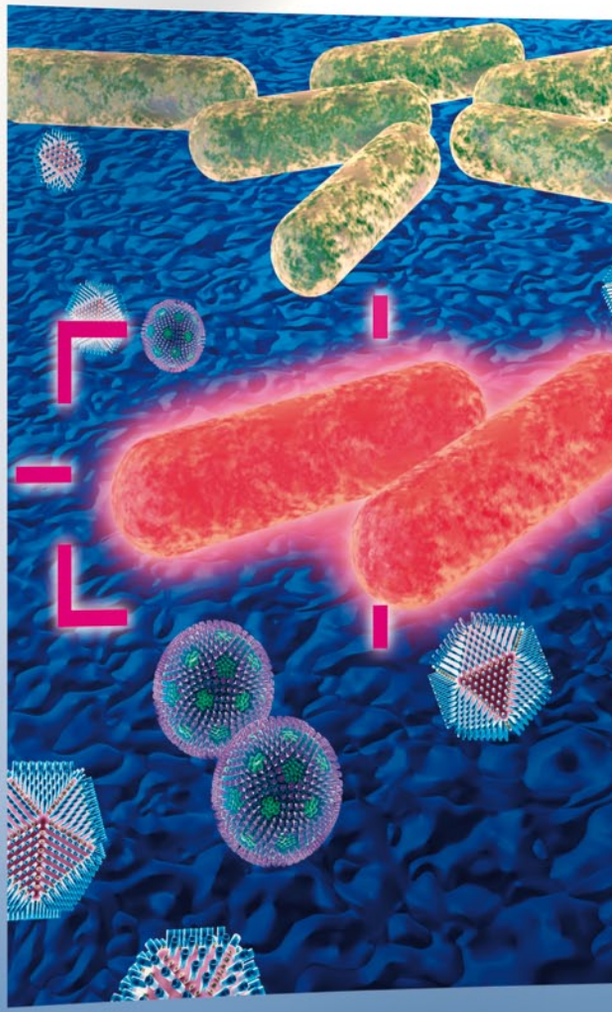
Against the whole Spectrum inclu

Actolind© W Solution
Actolind© W Gel

Skin and Mucosa Antiseptic

Contains:
Polyhexanide 0,1%,
Undecylenamidopropyl Betaine 0,1%

A new generation of antiseptics for the cleaning, decontamination and moisturization of damaged and undamaged skin and mucosa.
Against the whole spectrum including antibiotic resistant microorganisms (MRSA / MRE).



Contact:
info@acto-gmbh.com

IMPRINT

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

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

SENIOR EDITOR
Nadine Baume
nb@bennad.com

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

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

TRANSLATIONS
English:
Anke Kruppa
Rene Kottke
Arabic:
Dr. Ibrahim Elzoubi

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

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

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

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

Copyright 2009
Bennad Ltd.
All rights reserved

ISSN 1862-8850

Place your advert in the German Medical Journal Digital

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

www.german-medical-journal.eu

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

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

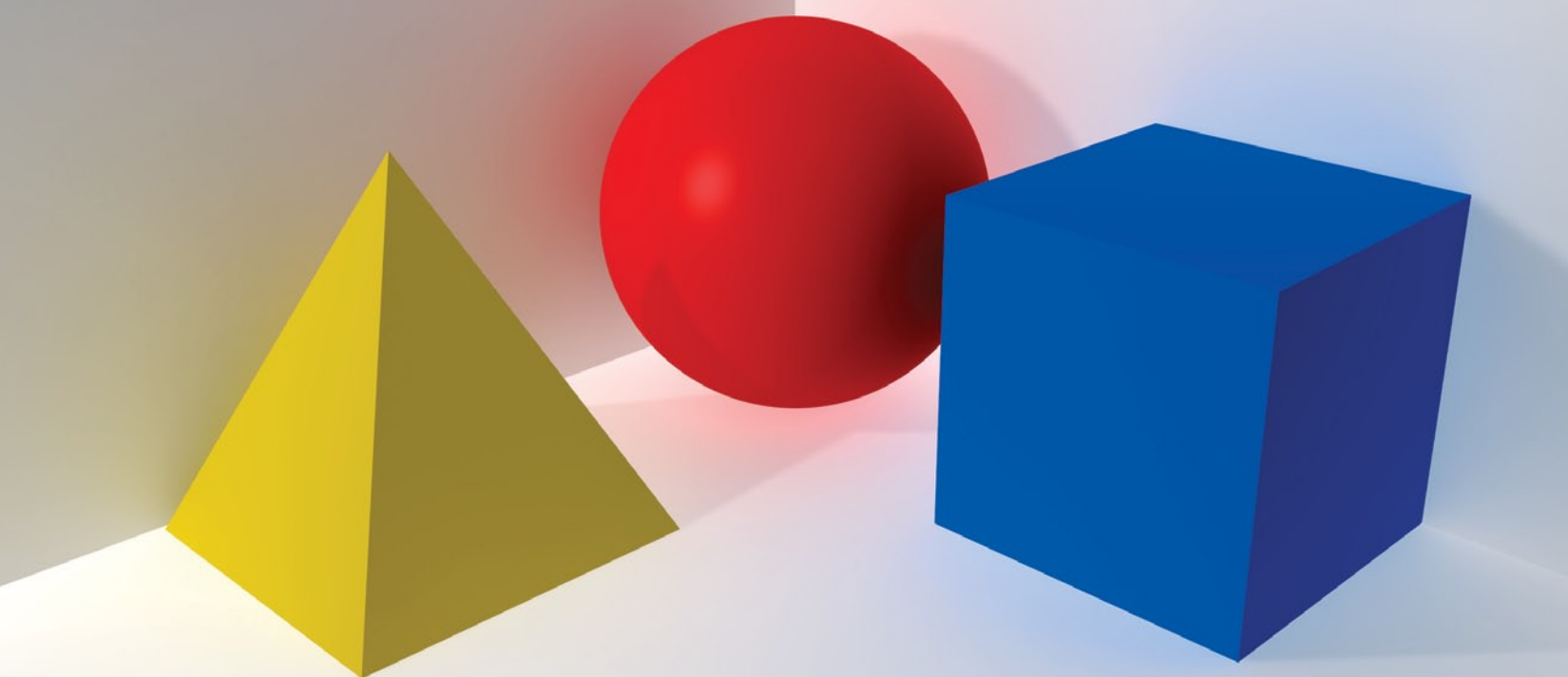
Life is precious.

Info Click

ProVita
Außerklinische Intensivpflege

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

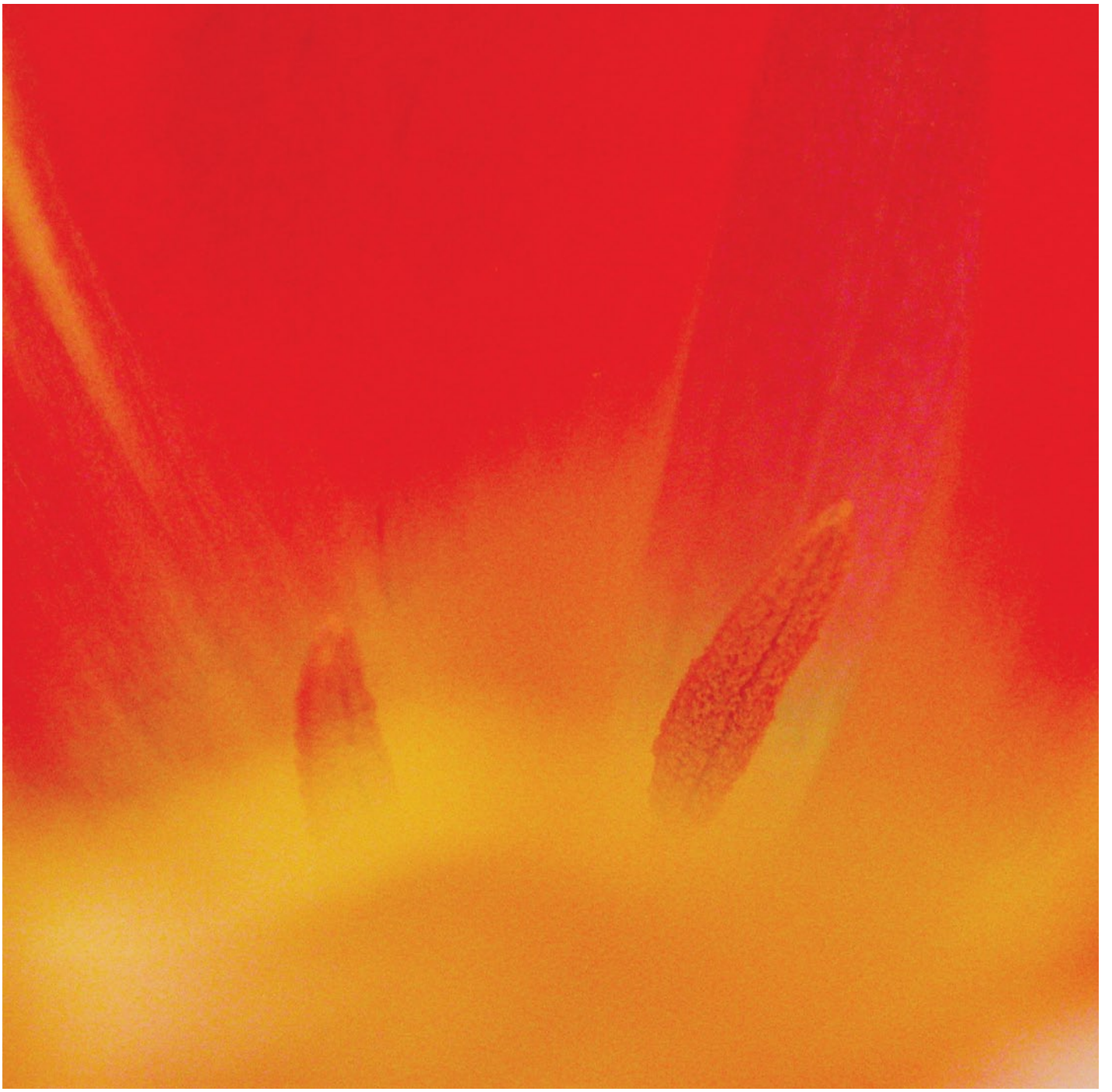
Virtual Art



3d Artists
Gallery

www.3d-artists.de

Photo Art



© BERND RÖMMELT

Magic Munich

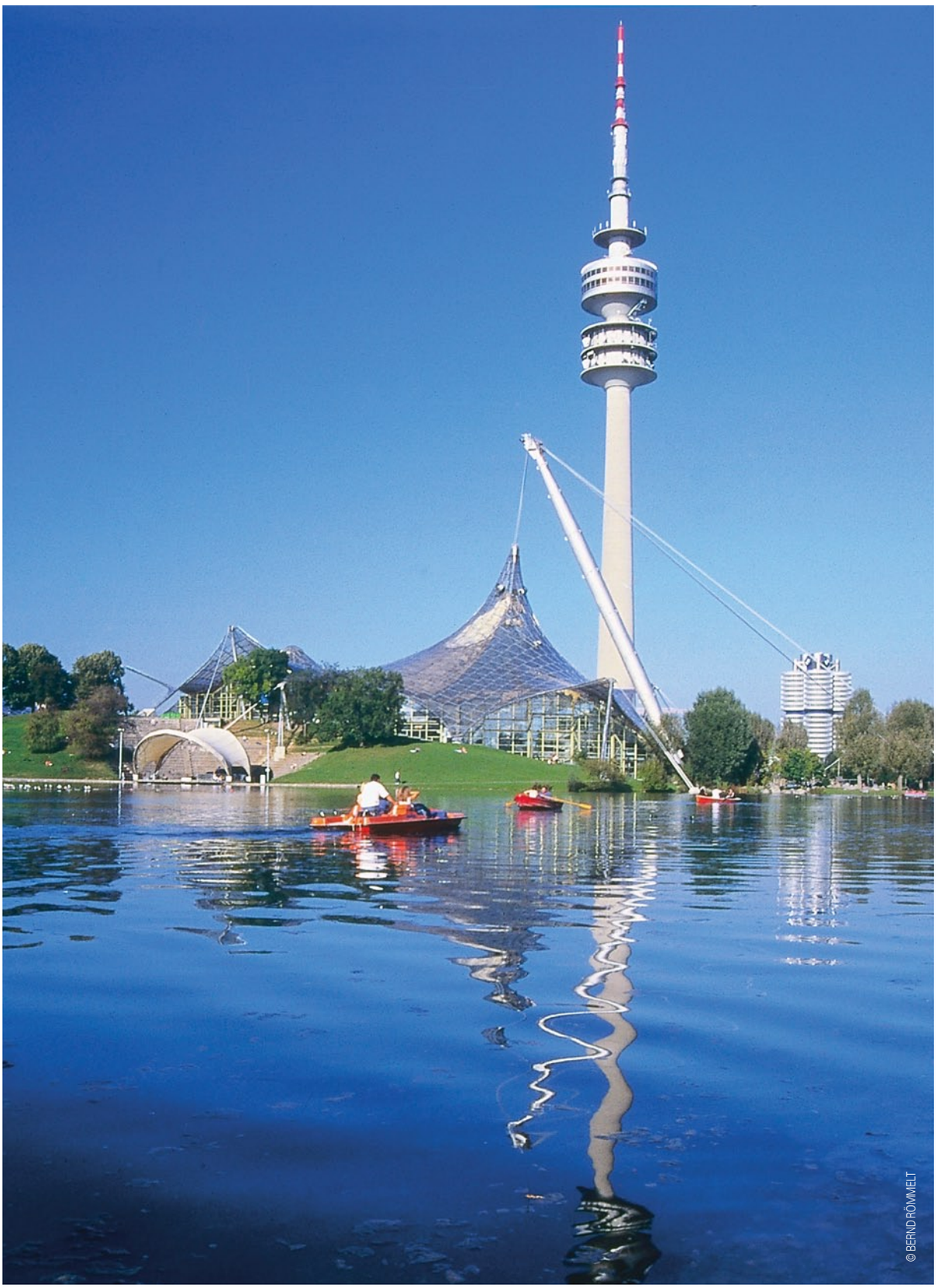
ميونخ السحرية

Visitors from all over the world love the special Munich-mixture of Bavarian tradition and hospitality, pulsating activity, broadminded cosmopolitanism, dynamic innovation and unperturbed coolness.

The Bavarian state capitol offers everything the visitors dream of: service orientation, friendliness, safety, clear arrangement, moderate climate, arts and culture, exciting leisure activities for families with children, best-possible medical care, a great variety of four and five-star hotels, restaurants for any taste as well as green spaces such as parks and gardens and an also glittering green mountain river in the midst of the city, the Isar. Shopping and sightseeing, the most popular activities of the visitors of Munich, can be nicely combined with each other in the city of short ways.

يحب الزوار من كافة أنحاء العالم المزيج الخاص بميونخ من التقاليد البافيرية وكرم الضيافة، والفعالية النابضة بالحياة واسعة الفكر وعالمية، المتجددة باستمرار، هادئة بدون إزعاج.

تقدم هذه العاصمة البافيرية كل ما يحلم به الزائر، خدمات التعرف، الصداقة، الأمان، التدبير الواضح، المناخ المعتدل، الفن والحضارة، فعاليات الرفاهية الممتعة للعائلات مع الأطفال، أفضل عناية طبية، عدد متنوع من الفنادق أربع أو خمس نجوم، المطاعم لكافة الأذواق والمساحات الخضراء الواسعة مثل الحدائق وكذلك النهر الجبلي الأخضر اللماع الذي يخترق المدينة (نهر أيسار).
التسوق والمشاهد هي أكثر فعاليات الزوار شعبية في ميونخ والتي يمكن الجمع بينهما بطرق قصيرة.


© BERND RÖMMELT

Munich Impressions

How about a visit at the Residenz, the largest city castle of Germany, followed by a stroll in the Maximilianstraße with its boutiques of the first-class fashion designers?

Or how about a stroll through the shopping and event area of the Five Yards in the Theatinerstraße combined with a discovery tour through the excellently integrated exhibition gallery of the Hypo Cultural Foundation?

In the Old Town around the Marienplatz with the old Town Hall and the world-famous Glockenspiel (Carillon), shops lure with typical Bavarian products such as traditional fashion or arts and crafts.

The Viktualienmarkt in the middle of the city centre is famous for its culinary specialties.

With its castles and churches, mountains and seas, smooth green hills and mighty massifs, Munich's charming countryside is waiting to be discovered.

Highlights June, July and August 2009

until 16/08/2009	**Last Exit Munich** www.aegyptisches-museum-muenchen.de
until 26/07/2009	**The Wittelsbach and the Central Empire 400 years of China and Bavaria** www.bayerisches-nationalmuseum.de
until 30/08/2009	**Tutankhamun – his grave and the treasures** www.tut-ausstellung.com
from May 2009	**Museum Brandhorst** www.museum-brandhorst.de
13 - 14/06/09	**City Founding Festival** www.muenchen-tourist.de
19 - 21/06/2009	**Rowing World Cup Munich 2009** www.regatta.de
30/06 – 31/07/2009	**Munich Opera Festival** www.staatsoper.de
11 - 12/07/2009	**Classic at the Odeonsplatz – Open Air** www.klassik-am-odeonsplatz.de
30/07 - 16/08/2009	**Summer Festival in the Olympiapark** www.olympiapark-muenchen.de

Munich Tourist Office
Sendlinger Strasse 1
80331 Munich
tourismus@muenchen.de
www.muenchen-tourist.de
www.munich.de/health

إنطباع ميونخ

حيث يمكن زيارة أكبر قلعة في ألمانيا (وهي ريزدينان) وكذلك السير للنزهة في شارع ماكسيملين أسواقه التي تحتوي الأزياء درجة أولى وماذا عن التنزه سيراً على الأقدام عبر الأسواق ومناطق الفعاليات للخمس ياردات في شارع ثياتينر والرحلة الاستكشافية من خلال المعارض المندمجة الممتازة في مؤسسة هيبو الحضارية؟

في المدينة القديمة حول مارينا بلاتز حيث بناء البلدة القديمة مع الساعة المشهورة عالمياً (كاريلون). المحلات الساحرة والتي تمتلك المنتجات البافاريه مثل الأزياء التقليدية وأربطة العنق. ويتوضع سوق فيكتولين في مركز المدينة وهو مشهور بالتخصص بالمطابخ.

إن مدينة ميونخ الساحرة الضخمة والجبارة تنتظركم لإكتشافها.

German Medical Online®

THE BEST OF GERMAN MED

Germany cares for you™

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

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

How it works
Get the reader for your cell phone for free:
http://reader.kaywa.com
Take a picture from the QR-Code and jump to the detailed information.

Hospitals Clinics Medical Centers

Info Click

Competence Center for the Diagnostic and Therapy of Chronic Pruritus
Specialists from several Departments of the University offer a complete check-up to identify the origin and best treatment for chronic pruritus.

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

Hospitals Clinics Medical Centers

Info Click

Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM
diabetic retinopathy, retinal detachment, cataract, corneal transplants, lasik and epilasik and more

Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar
knee shoulder and foot surgery, arthroscopy cartilage cell and bone cartilage transplantation

Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany

Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern
Treatment of multimodal and brain tumours, vascular malformations, paediatric, spine, neurosurgery.

Pro Vita out-of-Hospital Intensive Care

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

Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology

University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery
Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.

University Hospital Muenster / Universitätsklinikum Münster
The University Hospital of Münster is one of the largest hospital complexes for specialised medical care in northern Germany.

Hospitals Clinics Medical Centers

XCell-Center for Stem Cell Therapy

In the Eduardus Hospital

BG-Trauma Hospital Tuebingen

traumatology, endoprosthesis, plastic surgery, cranio-maxillo-facial-surgery, paraplegia, reha

Department Obstet. Gynecology, University Hospital LMU Munich

Women Health, Cancer, Prenatal Care, Infertility

Department of Nephrology and Endocrinology, Charite, Campus Benjamin Franklin

treatment of all kidney problems including renal transplantation and hypertension

Practices Medical Doctors

Dr. Schlotmann & Partner PraxisKlinik

We are a clinic specializing in Dental Implantology, Dental Aesthetics, procedures under narcosis.

Neocontrol - Pelvic Floor Therapy System

non-surgical, non-invasive therapy

Orthopädie Bavariapark

Center for Arthroscopic Surgery and Minimal Invasive Joint Replacement

Medical Equipment MedTech Instruments

Info Click

Acto GmbH

Disinfection, Sterilisation, Hygiene

proxomed Medizintechnik GmbH

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

3B Scientific

...going one step further

Dieringer GmbH

orthopaedic shoes, orthopaedic inlays for sport shoes,
for business shoes, for rheumatism patients

Patient and Travel Services Hotels

Info Click

German Medical Consult

We arrange the best treatment for patients from all over the
world in specified and renowned German Centres of Excellence.

ADAC Service GmbH

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

Reuschel & Co. Privatbankiers

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

Hospital Planning

following the EU guidelines

We design the future

- ★ hospital/practice certification according to EU/ISO standards and/or KTQ certification
- ★ planning and development of hospitals, health centres and medical practices
- ★ hospital furnishings and infrastructure
- ★ CT and MRI diagnosis equipment
- ★ operating rooms and furnishings
- ★ management structure, medical structure
- ★ information design, interior design
- ★ hospital and practice marketing
- ★ presentation and appearance in public (public relations)
- ★ internal presentation and appearance (human relations)
- ★ development of the corporate identity (CI)
- ★ website optimization, screen design

Hospital Engineering made in Germany

www.hospitalplanning.eu

Hospital Planning Alliance

Berlin Munich