



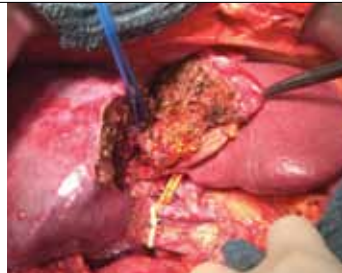
طرق تكبير العظم وطرق  
الزرع

Complex Bone Augmentation and Implantation Procedures

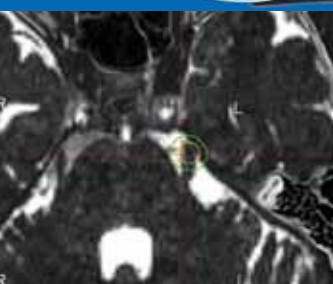
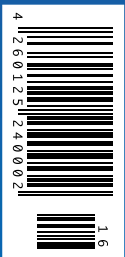
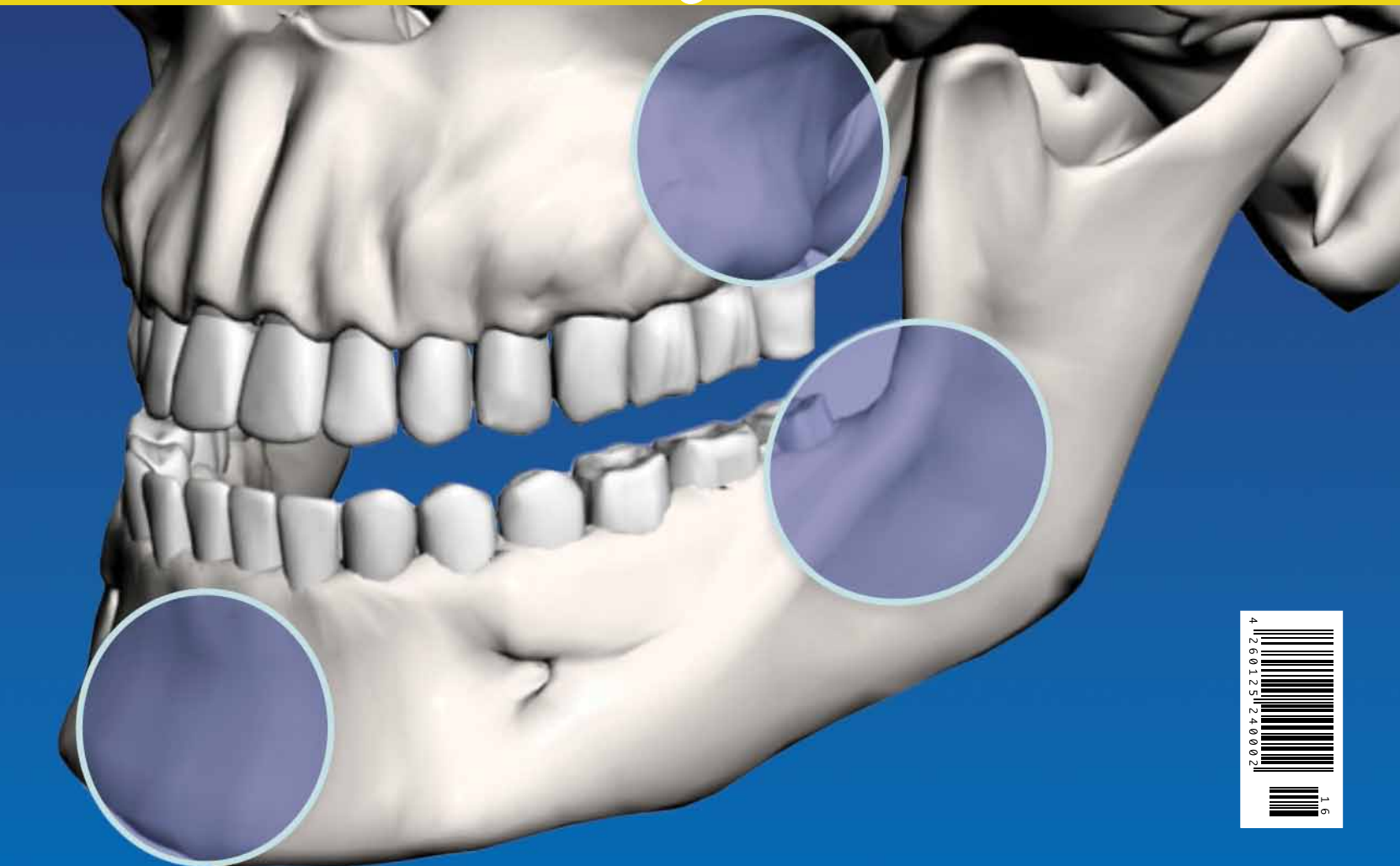


تقسيم الكبد خلال جراحة أورام  
الكبد: الابتكار الألماني

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



## طرق تكبير العظم وطرق الزرع Complex Bone Augmentation



الأنظمة العلاجية الحالية  
لألام العصب مثل التوائم

Current Treatment Modalities for Trigeminal Neuralgia



معالجة انتقالات الورم  
الصبغي في عام ٢٠١٣

Treating Metastatic Melanoma in 2013



# German<sup>®</sup> Medical Council

Medical Treatment in Germany



## Germany takes a leading position in medicine.

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

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

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

## المجلس الطبي الألماني

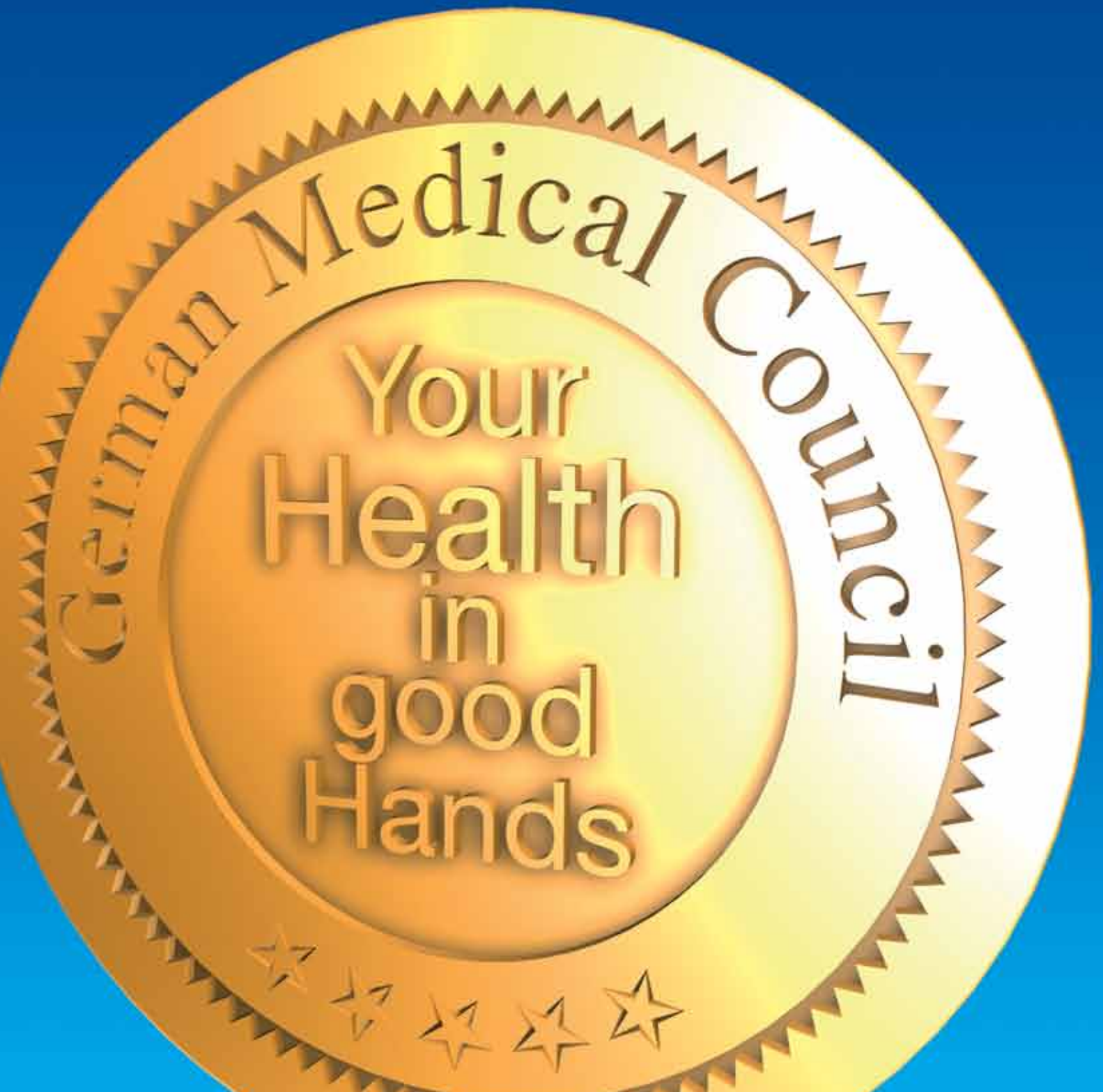
تحتل ألمانيا موقع قيادي في الطب. وتتمتع المستشفيات الألمانية وعياداتها وكذلك الأطباء بشهرة ممتازة. ويدعم هذه الحقيقة الأرقام المتزايدة للمرضى الذين يحضرون إلى ألمانيا للحصول على المعالجة الطبية.

يحضر الكثير من مرضى دول الخليج وبفخر إلى ألمانيا ليحصلوا على المعالجة الطبية لأنهم يعتقدون أن ألمانيا هي بلد آمنه ويعتمدون على مستشفياتها وأطباؤها. يشعرون بأنهم مرحب بهم كضيوف ويتمتعون بتعامل لطيف وبذهن متفتح.

إن المجلس الطبي الألماني شريك معروف للمستشفيات الألمانية المتجددة ، العيادات والتخصصات العلمية يقوم بتنظيم أفضل معالجة طبية للمرضى من جميع أنحاء العالم وتقديمها لهم بشكل مجموعة كاملة من الخدمات.



[www.german-medical-council.de](http://www.german-medical-council.de)





# Typical Berlin: space for ideas, everywhere.

the place to be for technology and innovation.  
[www.be.berlin.de](http://www.be.berlin.de)



Meet us at  
Arab Health 2014!  
January 27-30,  
Dubai, Zabeel Hall,  
Z3J20

**be**  **Berlin**  
Partner



## Dear Reader,

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

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

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

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

In the spring of 2013, the GMJ was a media partner of important international medical trade shows such as the MedExpo in Jeddah, Saudi Arabia, the SMTS Shanghai Medical & Healthcare Tourism Confer-

ence in Shanghai, China, and the 16th SE-Asian Healthcare Show in Kuala Lumpur, Malaysia. Our agenda for future media partnerships so far includes the Oman Healthcare Conference in autumn 2013 in Muscat, Oman, the International Medical Tourism Conference & Exhibition in China 2013 in Shanghai and the IMF International Medical Forum 2014 in Kiev, Ukraine, which we will also be attending.

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

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

Enjoy your  
German Medical Journal

Nadine Baume  
Managing Director

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

والمعرض الآسيوي السادس عشر في كوالالمبور، ماليزيا.

وبرنامجنا المستقبلي للشراكة الإعلامية تتضمن حتى الآن معرض الرعاية الصحية في خريف ٢٠١٣ في مسقط، دولة عمان. واللقاء الطبي في كييف اوكرانيا عام ٢٠١٤ والذي سنحضره ايضا.

تقدم العالمية للناس الفرصة للاستفادة من المعلومات الطبية، والتقدم الطبي في أي مكان في العالم اذا كان الدخول الى الإنترنت ممكنا.

اننا مسرورين دائما بالكم الكبير من التعليقات التي نستلمها من الكثير من دول العالم ونود ان نشكرهم على ذلك.

نرحب بكم في  
المجلة الطبية الألمانية.

Nadine Baume  
Managing Director

يعتبر القطاع الصحي أحد الصناعات سريعة النمو. وتستثمر الكثير من الدول وبشكل كبير في توسيع نظامها الصحي. في نفس الوقت فإن الكثير من المرضى عبر العالم يبحثون خارجا عن المعالجة الطبية التي تناسب حاجاتهم.

ان المجلة الطبية الألمانية هي مجلة تجارية رقمية للمجتمع الطبي في العالم. وهي موجهة للتطوير الطبي والعلمي وتساهم في نقل المعرفة الطبية على المستوى الدولي.

أصبحت المجلة خلال السنوات الماضية احد أكثر المجالات احتراما وأكثر المطبوعات الطبية قراءة في العالم.

ويعود نجاح المجلة الطبية الألمانية الى المحتوى المليء بالخبرة والإنترنت. ان الشبكة العنكبوتية هي قناة إعلامية مثالية فيما يتعلق بالعالم. ان الطريقة الرقمية بالإضافة الى شبكة الإنترنت، والشراكة مع الإعلام، والتعاون مع الفعاليات الأخرى قد ضاعفت عدد قراء المجلة الطبية الألمانية ثلاثة أضعاف. وأي شخص لديه هاتف ذكي يمكن ان يدخل إليها بشكل فوري في أي زمان وأي مكان.

في ربيع ٢٠١٣ اصبحت المجلة الطبية الألمانية الشريك الإعلامي لكثير من الشركات الطبية الدولية الهامة مثل المعرض الطبي في جدة، السعودية. ومؤتمر شنغهاي الطبي والسياحة الطبية في الصين.

## عزيزي القارئ

# International Medical College– IMC®

The modern university institution for postgraduate education and clinics in dentistry, medicine and medical technology

**We aim for the best!**



## Best in Postgraduate Education

The International Medical College® (IMC®) is an established German based university institution for postgraduate continuing education with the aim of the most excellence knowledge transfer in the field of dentistry, medicine and medical technology.

**Our maxim: Achieving expert level by the best education**

### Our service:

- Postgraduate Master's degree programs (M.Sc.)
- Successfully accredited in accordance with the Bologna Criteria system by the German and European Accreditation Council
- Master of Science (M.Sc.) in
  - Implantology and Dental Surgery
  - Aesthetic and Dental Surgery
  - Specialized Orthodontics
  - Medical Engineering (start in October 2014)
- Academic university programs
- High level practical training

### Our offer:

Best education by the network of the very prestigious universities of Dresden, Essen, Homburg/Saar, Leipzig, Szeged and Bangkok (Mahidol) under the supervision of IMC Münster.

**Are you interested in our program and a candidate for the best training?**



Photo: Fotolia.com



[www.med-college.de](http://www.med-college.de)

IMC-International Medical College  
Gartenstraße 21 | 48147 Münster  
Tel: +49 251 210 86 39  
E-Mail: [imc@med-college.de](mailto:imc@med-college.de)



## Best in Craniofacial Surgery

The Craniofacial Center Münster® (CFC®) is a highly specialized, interdisciplinary center for the treatment of diseases of the craniofacial region.

**Our maxim: Restoration of maxillofacial function and esthetics**

### Our service:

- Maxillofacial surgery
- Implantology (with and without jaw reconstruction)
- Jaw reconstruction
- Jaw deformities (orthognathic surgery)
- Cleft lip and palate
- Craniofacial malformations (for example, Apert, Crouzon and Pierre Robin syndromes)
- Oral and maxillofacial tumors
- Temporomandibular joint disorders
- Assistance and support concerning transportation, residency, treatment and payment

### Our offer:

Experience of 30 years and more than 15.000 craniofacial operations.

**Are you a candidate for best surgical treatment?**



[www.cfc-muenster.de](http://www.cfc-muenster.de)

CFC-Craniofacial Center Münster  
Schorlemerstr. 26 | 48143 Münster  
Tel: +049 251 287 699 90  
E-Mail: [info@cfc-muenster.de](mailto:info@cfc-muenster.de)



## Best in Spine Surgery

Competence in Neurospine® (CNS®) is a center of specialists in neurosurgical treatment of spine disorders in Münster / Germany.

**Our maxim: Preservation of physiological spine motion**

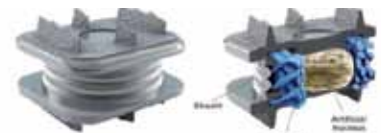
### Our Service:

- Specialization in neurosurgical treatment of spine disorders
- Use of special neurosurgical skills and the artificial disc, which supports our maxim at its best
- Providing this unique standard of therapy in Germany to patients worldwide
- Maintaining or improvement of natural movement of the vertebrates
- Assistance and support concerning transportation, residency, treatment and payment

### Our offer:

Perfect surgical therapy for cervical disc herniation.

**Are you a candidate for the best surgical therapy?**



M6 artificial disc, Smith & Nephew



[www.cns-germany.com](http://www.cns-germany.com)

CNS-Competence in Neurospine  
Schorlemerstr. 26 | 48143 Münster  
Tel: +049 251 287 699 95  
E-Mail: [info@cns-germany.com](mailto:info@cns-germany.com)



# Place your advert in the German Medical Journal Digital



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

www.german-medical-journal.eu

## IMPRINT

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

SENIOR EDITOR  
Nadine Baume  
nb@gmjjournal.com

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

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

TRANSLATIONS  
English:  
Valeria Alic  
Arabic:  
Dr. Ibrahim Elzoubi

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

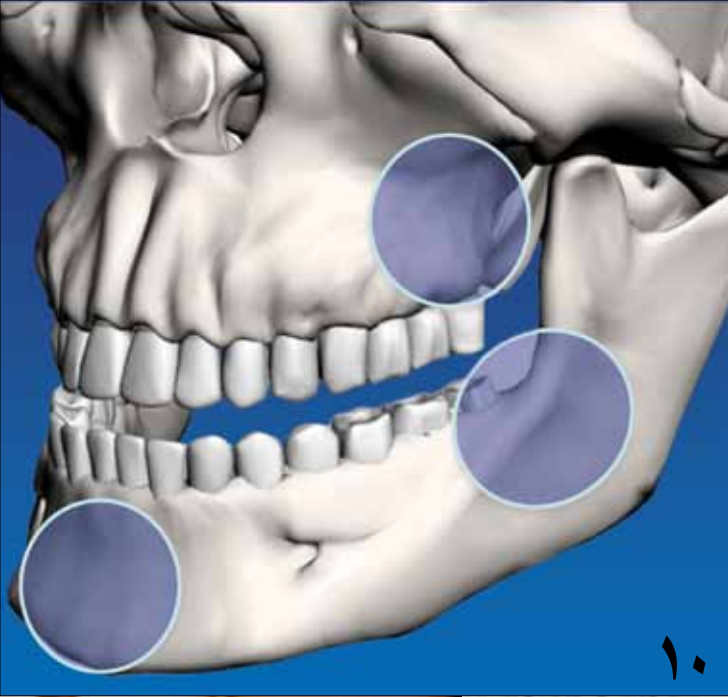
ADVERTISEMENTS  
www.german-medical-journal.eu  
adverts@gmjjournal.com  
Tel. +49 / (0)89 / 57 87 57 89  
Fax. +49 / (0)89 / 13 16 30

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

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

Copyright 2013  
All rights reserved

ISSN 1869-7836  
peer-reviewed



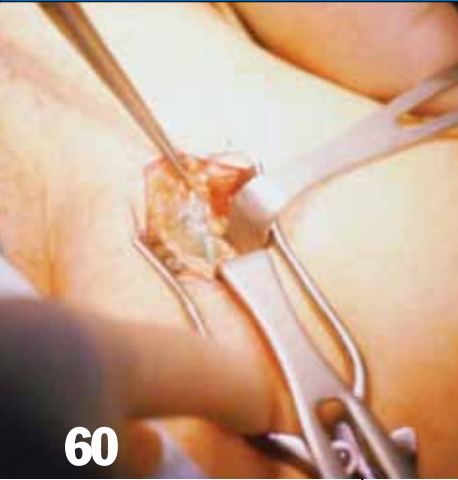
١٠

١٠

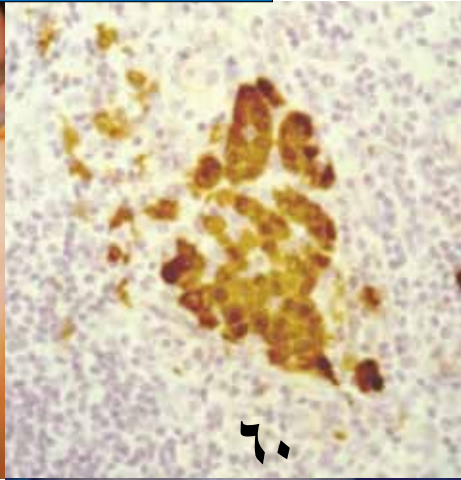
طرق تكبير العظم  
وطرق الزرع

٣٢

تقسيم الكبد خلال  
جراحة أورام الكبد:  
الابتكار الألماني



60



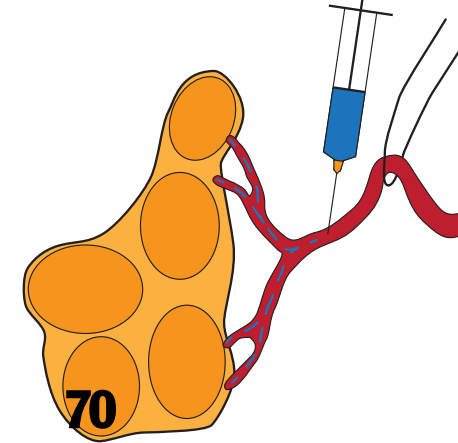
٦٠

٤٠

مراجعة: غرس  
السيلكون من أجل  
تكبير الثدي

٥٢

الأنظمة العلاجية  
الحالية لألام العصب  
مثل التوائم



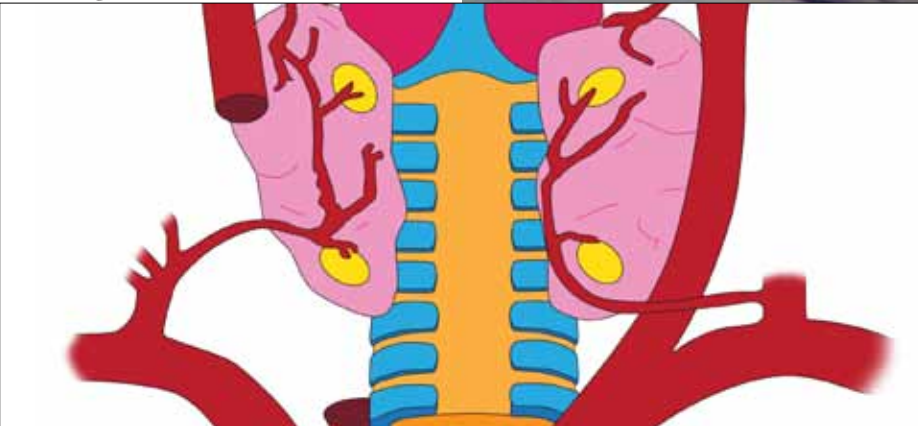
70



٧٠

٦٠

معالجة انتقالات  
الورم الصباغي  
في عام ٢٠١٣



٧٠

نموذج حقن زرقة المتلين  
مباشرة الى الشريان الدرقي  
السفلي (ITA) لتحديد الغدة  
مجاورة الدرق خلال جراحة  
الدرق ومجاورات الدرق -  
الخبرات السريرية الباكرا  
في الممارسة الجراحية اليومية  
من خلال الدراسات وحيدة  
المركز الاستقبالية والمعتمدة  
على الملاحظة



## Contents

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLD

Complex Bone Augmentation  
and Implantation Procedures **10**

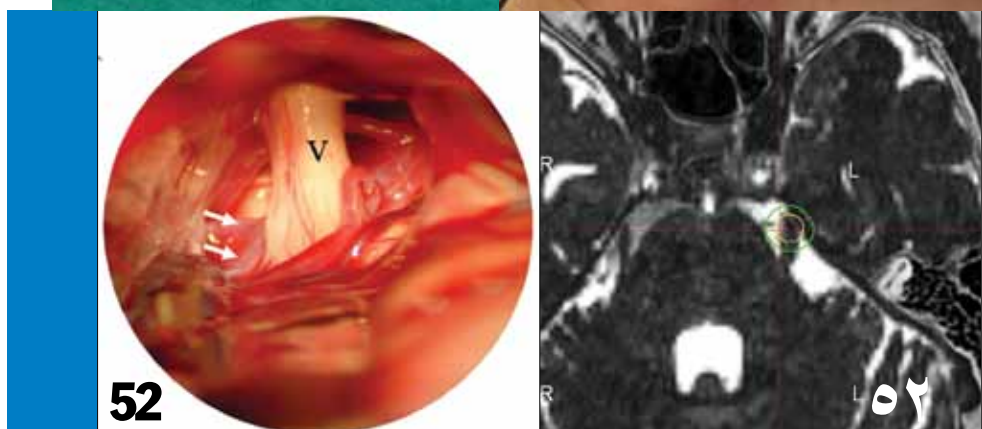
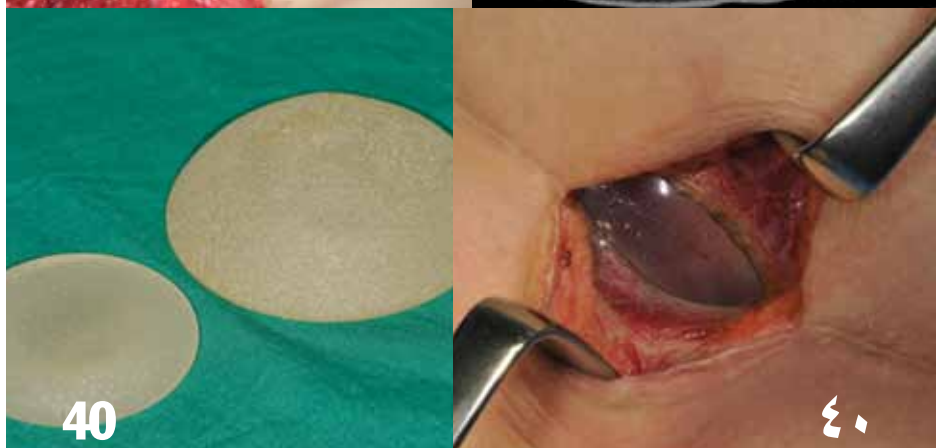
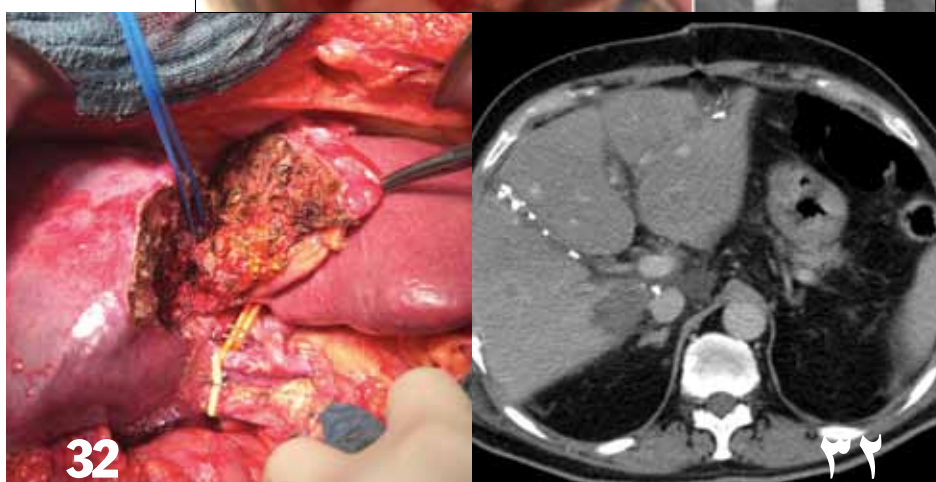
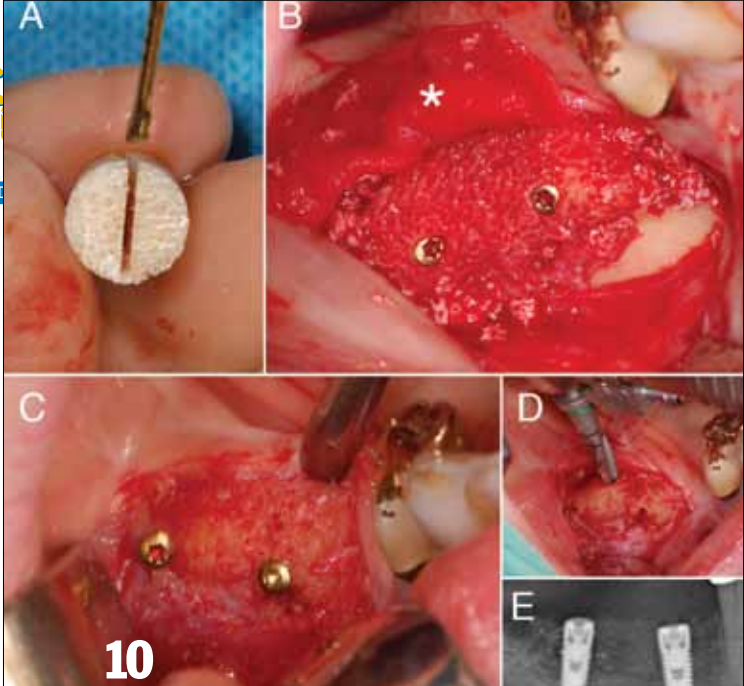
In-Situ Liver Splitting for  
Oncological Liver Surgery:  
a German Innovation **32**

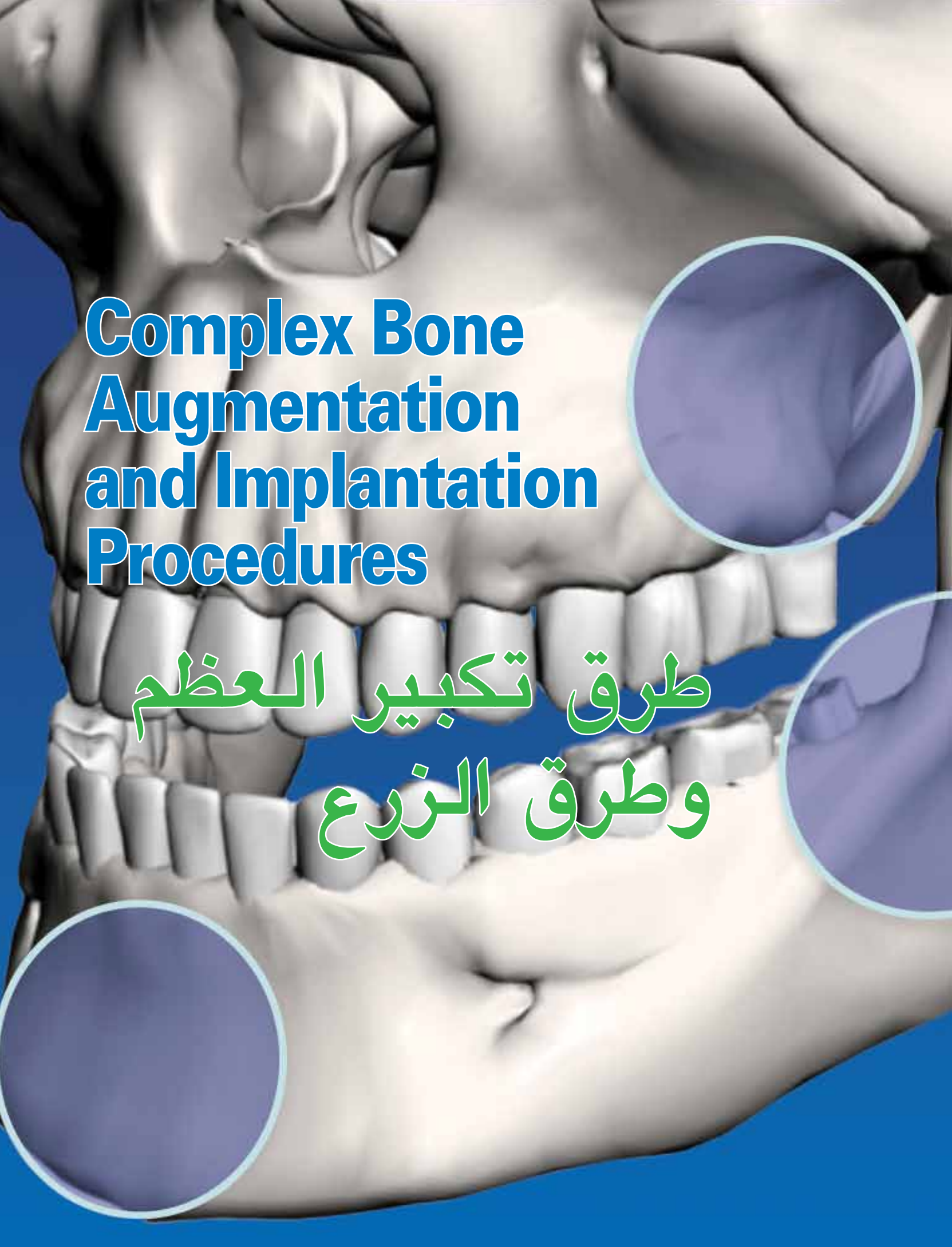
Silicone Implants for  
Breast Augmentation –  
A Review **40**

Current Treatment  
Modalities for  
Trigeminal Neuralgia **52**

Treating Metastatic  
Melanoma in 2013 **60**

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





# Complex Bone Augmentation and Implantation Procedures

طرق تكبير العظم  
وطرق الزرع



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

## Background

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

## Purpose

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

## Materials and Methods

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

## Results

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

## Conclusions

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

**Key words:** dental implantology; bone augmentation; dental implants

## I. BASICS

### Bone Morphology

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

العظمية، مواد معقدة مثل المواد المشابهة للطعوم المشتقة من الكتل العظمية وطرق التعامل الفريدة من نوعها.

### النتائج

مبادئ النجاح الأساسية هو انقاص شفاء قشر العظم والناجم عن اعادة التأهيل طويلة الأمد والفقدان الممكن بشكل متأخر. التطبيق المديد للمواد خاصة التي يسهل اختراعها مع نظام الربط المسامي porous. الشفاء السريع الذاتي للعظم الاسفنجي، الاستقرار الميكانيكي للتكبير العظمي للسماح للشفاء العظمي في الحالات الأذية العمودية.

### الخلاصة

ان طريقة اعادة بناء العظم الموجه وكتل العظم الذاتية مع طبقة قشرية قليلة السماكة مع مواد زائدة محددة هي أكثر التقنيات ملائمة.

### 1. اساسيات

#### البنية النسيجية للعظم

هناك شكلان نسيجيان للعظم احدهما العظم الاسفنجي والعظم

## الخلفية

ان الوضع العظمي المناسب ضروري لإجراء الزرع السني، والدعم العظمي للأنسجة الرخوة (الانثيتيك الوردي pink esthetic). ان فقدان الاسنان غالبا ما يؤدي الى عيوب الحواف السنخية العمودية و الافقية. وهي تحتاج الى تقنيات تجميع عظم متقدمة لاعادة التصنيع.

## الهدف

نقدم التقنيات والمواد المختلفة التي تستعمل في عمليات تكبير العظم المعقدة. وتظهر الحالات السريرية تطبيق هذه الطرق في السريريات.

## المواد والطرق

نقدم التقنيات الحالية والمواد التي تستعمل لتكبير العظم المعقدة، تظهر الحالات السريرية تطبيق الطرق في السريريات. تتضمن التقنيات إعادة تصنيع العظم بطرق موجه ومستقرة. زيادة الكتلة المحلية ذاتيا. الطرق المعدلة مثل طريقة غليرتش شيل Gellrich shell والمتضمنة (جراحة بيزو piezosurgery). كتل الحوض

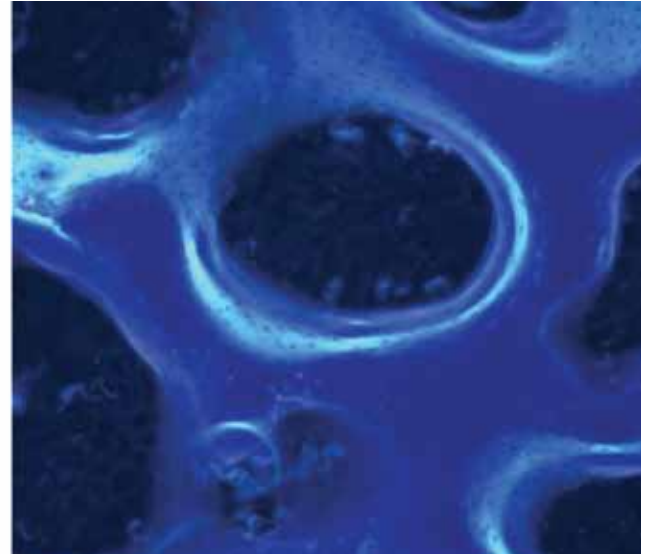
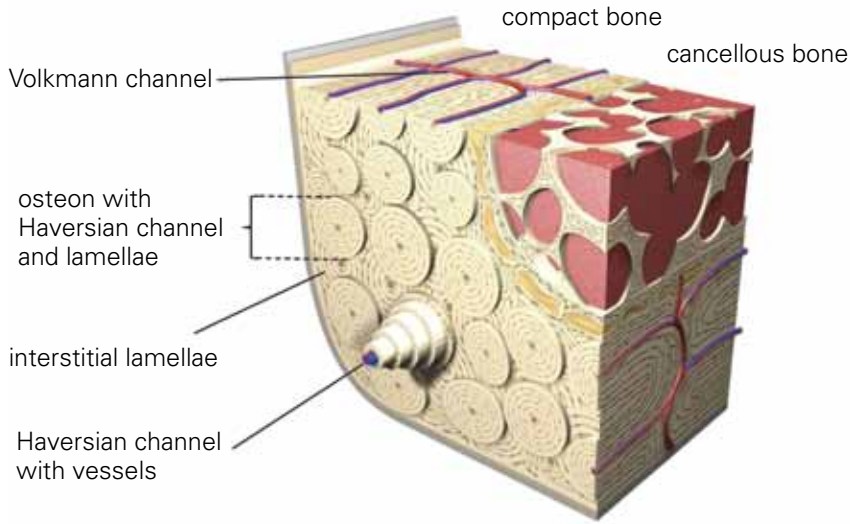


Fig. 1: Left: Bone morphology of compact and cancellous bone; right: Two-times sequence marking with tetracycline in the rabbit patellar groove model shows the lamellar bone healing.

الشكل ١: الأيسر: المورفولوجي للعظم المكتنز والعظم الاسفنجي. اليمين: التأشير على مرحلتين بشكل متسلسل بالتيراسكلين في نموذج الأخدود الرضغي للأرانب تظهر شفاء العظم الرقائقي.

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

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

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

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

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

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

لذلك ماعادة ما تشاهد لدى الفئران و الجرذان والأرانب. بينما الثدييات الكبيرة والتي تتضمن الخزائير والكلاب و الانسان لديهم تركيب عظمي رقائقي معقد. يبدأ تكون العظم لدى الانسان من التراكيب العظمية الصفائرية الجنينية مؤدية الى نسيج عظمي ناضج مع نسيج عظمي ثانوي (نظام الهافيرس (Haversian).

تتألف البنية التركيبية للعظم المصمت من العظمين osteons مع قناة هارفيس المركزية الذي تتكون من خلية عظمية وأوعية دموية تحيط بها صفائح عظمية تحتوي معادن مع الصفائح العظمية الداخلية (الشكل ١) (٨٨). تتصل الخلايا العظمية مع بعضها البعض بفجوات اتصال من خلال العظم الإسفنجي. ويشابه العظم الإسفنجي المطبق هذا التركيب.

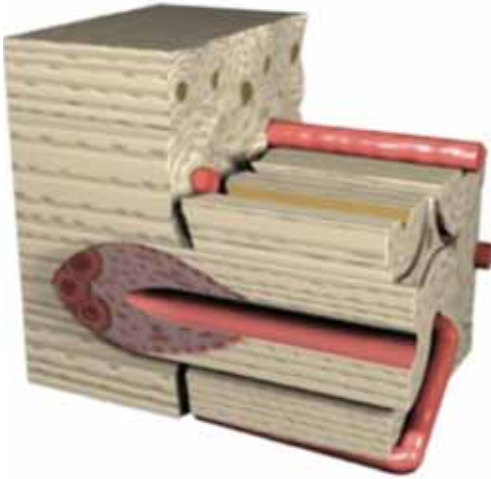
يفصل السمحاق Periosteum العظم عن الأنسجة الضامة

المصمت (٣٦، ٨٨) (شكل ١). يظهر العظم الاسفنجي تركيباً مطبقاً مع لمعات جوفية داخلية تحتوي نقي العظم والذي يعتبر مصدراً للخلايا الجذعية والأوعية خلال عمليات الشفاء على شكل رقائق من الفراغات داخل العظم الاسفنجي. ان قشرالعظم هو نسيج مصمت وأكثر قساوة من الناحية التركيبية مع قدرة استقرار عالية ولكن هناك قدرات إعادة تأهيل قليلة. ان البنية الداخلية لكلا نوعا العظم هو على شكل رقائقي.

يمكن التفريق ما بين العظم الرقائقي ومابين التركيب المعقد للعظم الصفائري من خلال الدراسة النسيجية الخلوية (انظر الشكل ١) (٣٦، ٨٨).

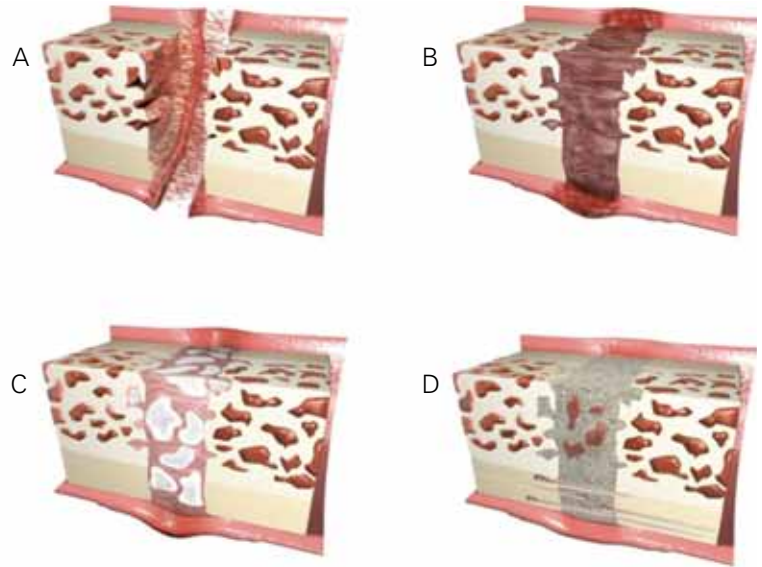
ان الصفائير العظمية Plexiform تسمح بالشفاء السريع والنمو ولكن فقط في التراكيب البسيطة للتراكيب العظمية orthogonal مع ضعف عام ميكانيكي في التطور ذو العلاقة عند الكائنات الكبيرة.





### Contact healing

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



### Defect or gap healing

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

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

الشكل ٢: تشابكات العظم في نماذج الشفاء العظمي; اليمين: الشفاء بالاتصال; اليمين: شفاء الاذية والفجوة

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

### Bone Healing

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

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

أخرى لها وظائف معقدة تتضمن بروتو غلايكان proteoglycans أغريكان aggrecan مع ذراع من الفليكوزامين ووبروتينات متعددة الالتصاق وأيضا حمض الهبالورتيك والألياف المكتشفة والتراكيب الأخرى تحت الأبحاث. (٣٩، ٥٠، ٩٦).

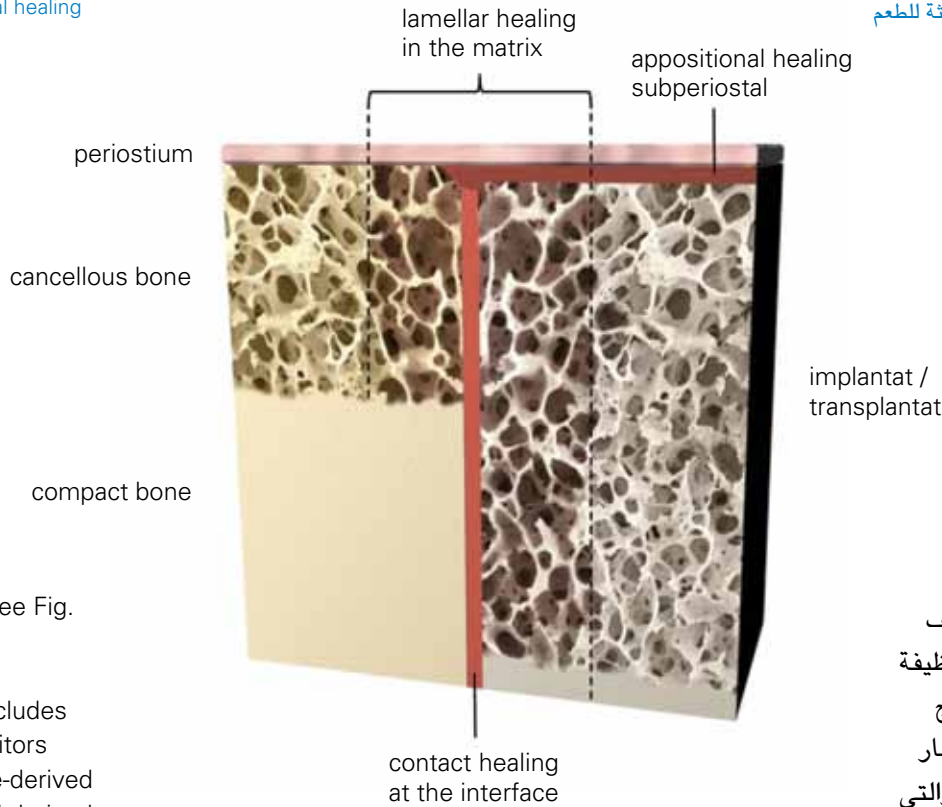
### إلتئام العظام

إن شفاء العظم المزروع والمواد الحيوية على سطح الموقع هي مشابهة لعيوب شفاء الأذيات العظمية (٢-٤، ٣٢، ٣٥، ٣٦، ٤٧، ٧٠، ٧١، ٩٣-٩٥، ١٣٧): الالتهاب العقيم، هجرة الخلايا الكيميائي، فقدان الأنسجة الأولية الرخوة (الدشبذ) العظم الغير ناضج المعدن hard callus

وتتألف من طبقتين، الطبقة الليفية الخارجية Stratum fibrosum والطبقة المولدة للعظم الداخلية Stratum osteogenicum والتي تحتوي على الاعصاب والأوعية وكذلك الخلايا الأصلية المكونة للعظم والتي تسمح للهجرة الكيميائية خلال شفاء العظم.

يتكون النسيج العظمي من الخلايا واللحمة (اوسين ossein) وتتألف اللحمة من المعادن غير العضوية أكثرها من هيدروكيل الاباتيت hydroxyl apatite وجزئيات عضوية أغلبها من نوع الكولاجين نمط ١ والذي يتوضع بشكل معقد داخل لحمة العظم بطريقة تعطي استقرار لتراكيب اللحمة (٤٠، ١٠٤، ١١٩). وتحتوي اللحمة العضوية أيضا على جزئيات

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



الشكل ٣: شفاء التشابكات تحت اللثة للطعم والمنطقة المزروعة.

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

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

Viscerocranial bone of the facial area is mesectodermal tissue

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

#### Cell Induction in Bone Tissue: Osteoinduction and Neoangiogenesis

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

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

مع ذلك فإن تمايز (EPCs) يتبع تبدلات منتظمة تدرجية الى خلايا الارومات العظمية ولكنها تفقد قدرتها pluripotent من خلايا EPC المؤسوفة CD34 يتلو ذلك مرحلة خلايا lineage وفي الارومات العظمية في الدوران بإتجاه سلائق خلايا الدم الوسيطة BMPC وتتمايز بشكل مباشر الى ارومات العظم مع ازدياد في النسبة المئوية للعوامل المشتقة من خلايا stromal وهي العامل SDF-1 مستقبل CXCR4 (٧٤). وكذلك تشتق الخلايا الوعائية في النسيج العظمي المتشكل حديثا من EPCs (٥٤). وتعتبر الخلايا الأكلة للعظم Osteoclasts هي جزء من الخلايا البالعات وحيدة الخلية والمستمدة من التشكيلات syncytia أو انسال هذه الخلايا lineages (١٠٨). يشتق عظم Vicerocranial bone في منطقة الوجه من القوس العضدية

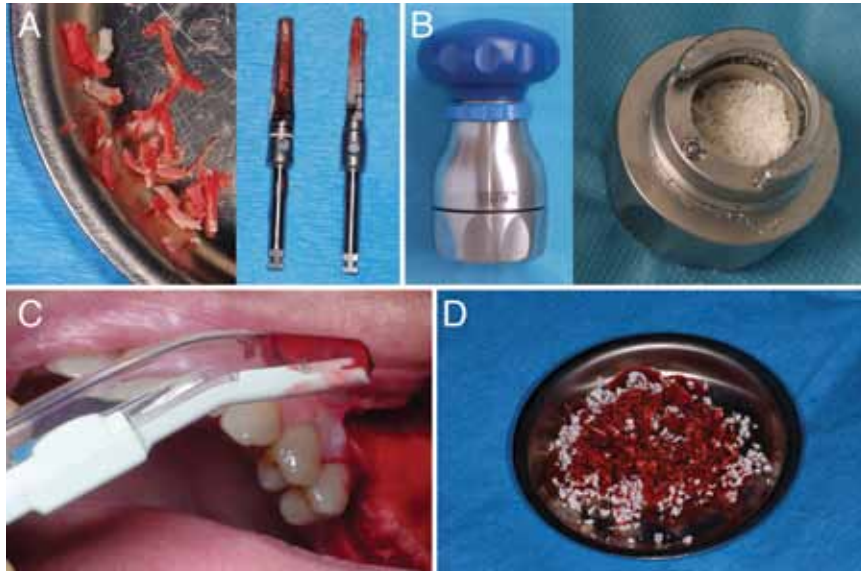
(الدشذب الصلب) إعادة التكيف الذي يؤدي الى عظم تام الوظيفة (شكل ٢) (١٠٥). هذا النموذج من الشفاء يأخذ بعين الاعتبار جميع الطعوم الغير موعاة والتي تتضمن إعادة توليد العظم الموجه (GBR) وكذلك لا أهمية للإلتئام بالتماس مع الكتل الإضافية في جميع هذه التجمعات وبالتالي تتطلب إعادة التوعية في كلا جانبي موقع الشفاء من أجل تروية للعظم الحي (شكل ٢) (٨٨، ٣٥). يشمل إلتئام فجوة التكتلات العظمية شفاء الرقائق في سطح الموقع و السماح مع جذب الخلايا من الدم، نقي العظم والسماح ويعتمد ذلك على التشريح الموضعي (شكل ٣) (٣٣-٣٥، ٧٩، ٨٧).

ويشمل تجنيد الخلايا: طلائع مولدات العظم المحلية، الخلايا المشتقة من العظم trabecular الانساني HTBs وطلائع الخلايا المشتقة من الدم ايجابية الوسم الجنيني (EPCs) (٩١، ٧٤، ١٤)، (١١١، ١٤٠). والى الان لم يتم فهم تمايز الخلايا الجذعية الناضجة موضعيا.



Fig. 4: Common augmentation materials:

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



الشكل ٤: المواد المستعملة للتكبير

العظمي الشائع  
A- الرقائق العظمية من سرير الطعم (مثال CAMLOG)  
B- طحن العظم للحصول على الجزيئات من أجل تشكيل الكتلة  
C- الكاشطة العظمية  
D- المواد الحيوية التجارية (مثال BioOss)

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

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

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

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

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

انسجة الطعم او المواد الحيوية ولكن ايضا التأثيرات الميكانيكية الخارجية مثل الأمواج الصادمة (١٣، ٤١، ٥٢، ٦٥، ٩٠، ١٤١).

الفعالية المحرزة العظمية وهي فعالية خاصة معتمدة على ligand وتعتمد على تفعيل الخلايا من قبل عوامل النمو والعوامل الجزيئية الأخرى المؤدية الى نمو وتمايز العظم. ان عوامل النمو تتعلق ب عائلة TGF- $\beta$  مثل

BMPs e.g. BMP-2 or BMP-7 أو FGF الاساسي وكذلك VEGF (٢، ١٢، ٥٥، ٥٨، ٦٧، ١٢٦-١٢٩، ١٣٩). وتعتبر كلا من FGF و VEGF عاملين محرضين للأوعية قوين وهناك عدة طرق لتطبيق عوامل النمو في السريريات (١١، ١٧، ٤٥، ٤٦، ٦٨، ١٢١، ١٢٢، ١٣٢، ١٣٨).

مع ذلك فإن هذه التطبيقات ما تزال محدودة بالحالات السريرية وذلك لسببين رئيسيين، احدهما إلتئام الجرح المحدد بقدرة الخلايا خلال الأطوار الموصوفة لإلتئام الجرح مع جذب الخلايا، الجذب الكيميائي، تمايز وانتاج نسيج اللحمه الخاص ولا يمكن التسريع به ما

وليس من النسيج المتوسطي مثل العظام الأخرى لذلك يجب أخذ ذلك بعين الاعتبار (٢٢-٢٤، ٦٦).

التحريض الخلوي في النسيج العظمي: التحريض العظمي وتصنيع الأوعية الجديدة:

يتأثر زمن الشفاء العظمي بعوامل متعددة وتتضمن هذه ثبات و الشكل المورفولوجي للطعم أو طعم مش mesh مع المواد الحيوية وكذلك العوامل الحيوية وهذه العوامل هي فعالية النقل العظمي، التحريض العظمي، التحريض الوعائي، والقدرة على توليد العظم الموجودة في العظم المزروع أو الطعم أو المش mesh.

وتتضمن فعالية النقل العظمي الخصائص المورفولوجية والميكانيكية المجهرية والكبيرة والتي تسمح بالفعالية الخاصة للنسيج العظمي والتباين وتتضمن التداخلات ما بين اللحمه العظمية والخلايا، وكذلك حجم المسام pore وخصائص السطح والالتحام الداخلي في المسام سواء

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



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

## II. BIOMATERIALS AND TRANSPLANTS

### Bone Transplants and Alloplastic Biomaterials

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

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

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

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

٥، ٨. والتي ترتبط Smad مع المركبات الأخرى كمركب رابط لل DNA في الأرومات العظمية (٢٩، ٨٤، ١٠٩). ويمثل الانتغرين من جهة أخرى عنصر محرض للتبغ باستعمال مواد رابطة محددة (٤١، ٦٥، ٩٠).

### II. المواد الحيوية والطعوم

#### الطعوم العظمية والمواد الحيوية البلاستيكية

لن نناقش الحقل الواسع للمنتجات الحيوية بعمق حيث تم نشرها في مكان آخر (٢٨، ٣٠، ١٠٦). تقسيم المواد المستعملة لتجميع العظم الى صناعية (نظيرة بلاستيكية) وalloplastic (artificial) وطعوم ماثلة ل xenogeneic الطبيعية، allogeneic أو المشتقات الذاتية (١٦، ٢١، ٣٧، ٤٤، ٤٨، ٥١، ٦٤، ٩٧، ١٠١، ١٣٠، ١٣١). وأكثر المواد النظيرة للبلاستيكية شيوعا هي بيتا ثلاثية فوسفات الكالسيوم  $\beta$ -tricalciumphosphate (٩٧)، الزجاج الحيوي (١٠١)، هيدروكسي الابيتيد (٥١)

الشكل ٥: مواقع التبرع الموضعية للعظام الوجهية القحفية، العرف السنخي الوجهي، حدة الفك العلوي، الخط المائل للفك السفلي وزاوية الفك السفلي.

بعد المحددات الحيوية والعوامل الخارجية للنمو. ان النتائج التجريبية لا تحترم هذه المحددات السريرية سواء في النسيج الحي او الزجاجي (٧٢-١٠٥). ومن جهة أخرى انها حقيقة تطبيق عوامل النمو وتأثيراتها على الخلايا الجذعية الجنينية والبالغة والأنسجة المتميزة تحمل خطورة التحول السرطاني (٧٨، ٨٥، ٨٩، ٩٢). تأخذ الخصائص المولدة للعظم استمرارية خلايا العظم الحية بعد الزرع. هذه ممكنة باستعمال قطع عظمية صغيرة بالاضافة الى اعادة التوعية السريعة (تجميع العظم بالخاصة)، طعوم press-fit شفاء سمحاق العظم cancel-lous سريريا لا علاقة بجراحة الفكين والفم، الطعوم الوعائية المجهرية مثل الشخية fibula أو free flaps المماثلة.

علامات التبغ في الخلايا العظمية تتضمن عناصر عامة مثل: كينينات ras، MAP-kinases ولكن ايضا مسارب المعتمدة على سمد Smad والاشارات المترافقة مع انتغرين signaling (٢٩، ٨٤، ١٠٩، ١٢٠). وتتضمن اشارات المعتمدة على Smad تتضمن مراسيل ثانوية محددة مثل RunX2 وتتألف من نظام معقد يعتمد على عناصر جزئية معتمدة على نظام مرتبط ligand تفعل BMPs مركبات ١



Fig. 6: Osteotomy techniques

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

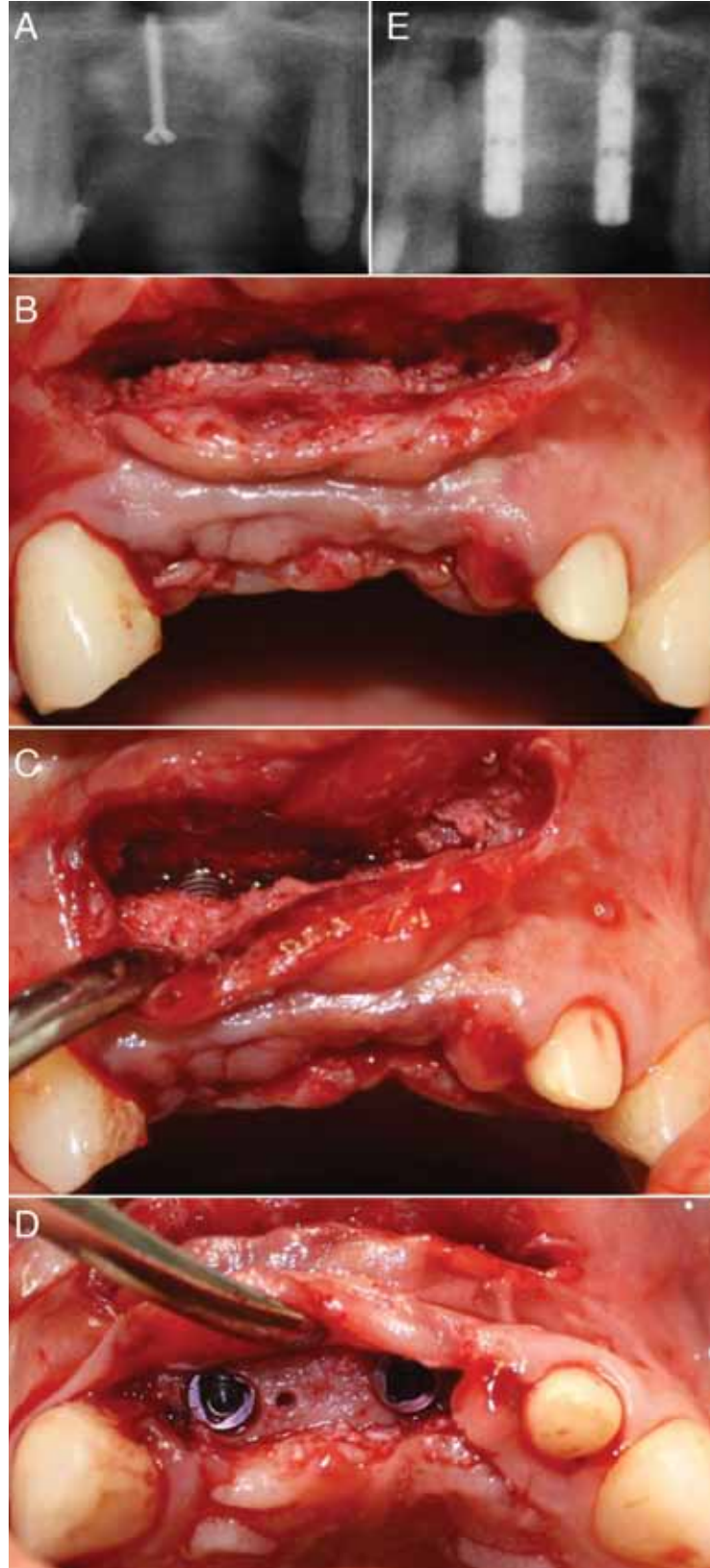
are future options in compromised bone healing and complex reconstructive surgery (11, 12, 46, 53, 54, 56, 74, 112, 113, 124, 128, 129, 132-134). Problems of these techniques are costs and carcinogenic risks of growth factors (11, 12, 54, 74, 85, 89, 100, 132, 133). Dental implantology therefore offers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

#### Donor Sites for Bone Transplants

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

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

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



الشكل ٦: تقنيات قطع العظم  
A- الحالة قبل قطع العظم بعد تكبير سابق وارتشاف العظم لكثلة عظمية بعد سنتين  
B- الحالة بعد قطع العظم  
C- الفجوة الناجمة عن قطع العظم بعد الزرع بنفس الوقت  
D- منظر العرق بعد الزرع  
E- النتائج بعد قطع العظم و الزرع

وتصنف المواد العظمية أكثر من ذلك الى ذاتية (طازجة أو مجمدة) و allogeneic (مثلا DBM النسيج للعظمي اللامعدني) وكذلك xeno-geneic.

ان أهم الخصائص فيما يتعلق باللتئام العظم هو حجم pore الالتئام الداخلي، قابلية الامتصاص بدون خمج شديد والاستقرار الكبير لمواد محدودة (٦٣). يقيم بعض هذه العوامل علميا مثل حجم pore وخصائص السطح، بينما العوامل الأخرى مثل الاستقرار الكبير يعتمد بالدرجة الأولى على قواعد وخبرات سريرية (١٣، ١٤١).

يمكن ان تمتاز المواد أيضا حسب قدرتها الكامنة على التأثير على إلتئام العظم (٣): الناقلية العظمية (تسمح بالنمو العظمي)

osteoconductive التحريض العظمي osteoinductive (وتتضمن توليد النسيج العظمي بتفعيل الخلايا بواسطة المستقبلات، مولدات العظم مواد تحتوي خلايا عظمية حية أو طلائع الخلايا العظمية) وأغلب المواد الخاصة الشائعة هي رقائق عظمية من موضع الزرع.

قطع عظمية milled، صفائح عظمية scraped طعم مش مع مواد مماثلة للبلاستيك (شكل ٤).

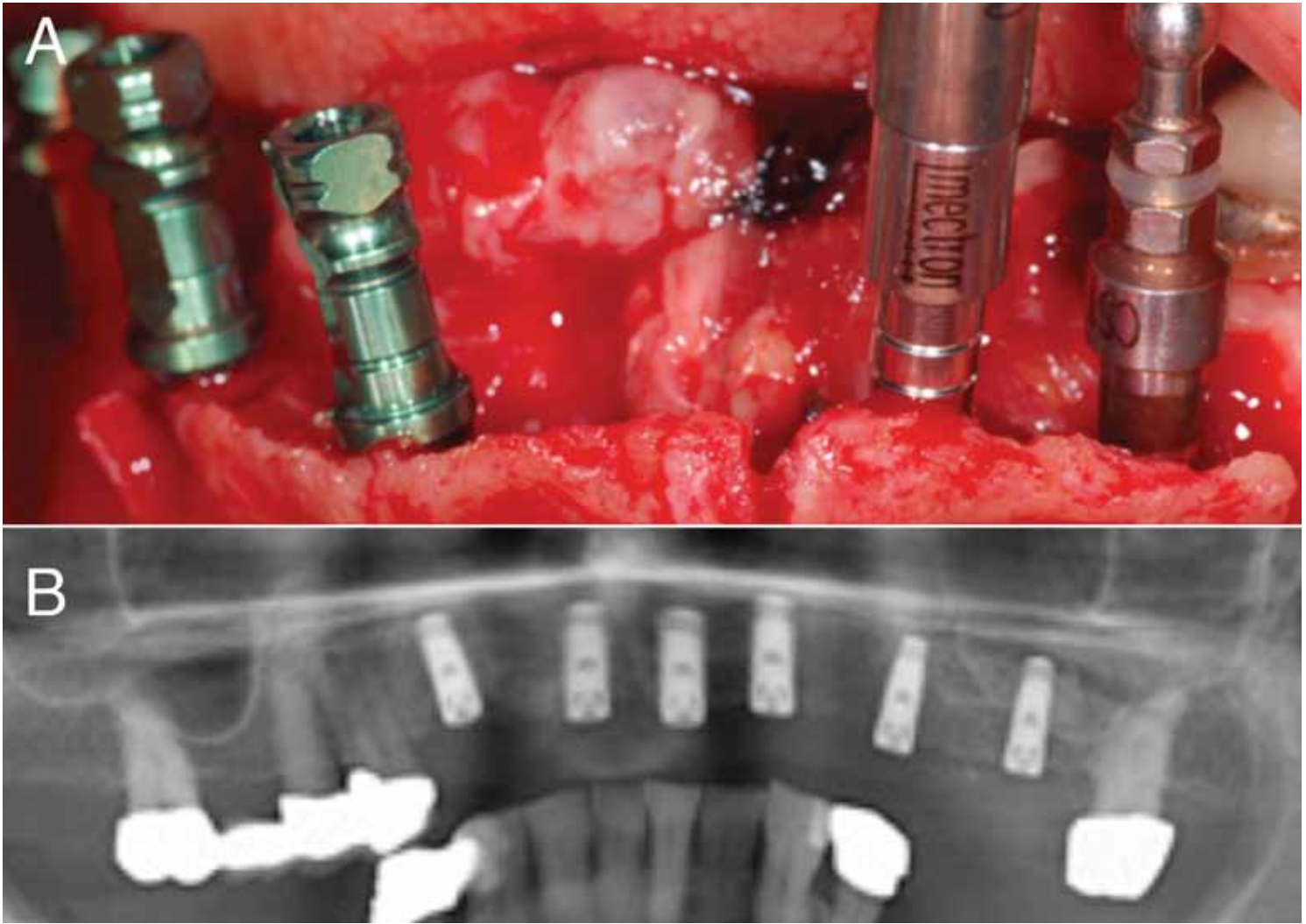


Fig. 7: Bonesplit

A: simultaneous splitting and implantation

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

الشكل ٧: الانشطار العظمي

A- الانشطار والزرع المتزامن

B- النتائج بعد انشطار العظم وإجراء الزرع (الطعوم السنية Zimmer)

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

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

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

**مواقع التبرع العظمي**  
ان الخطوة الثانية هي اختيار موضع التبرع المناسب وذلك بعد تحليل الأذية ووضع مخطط التجميع وان أكثر المواقع الشائعة للتبرع هي (٦٣):  
• الفك السفلي Mandible (chin, angle, linea obliqua)  
• الفك العلوي Maxillary (corpus mandibulae)  
(zygomaticoalveolaris)  
• الترقوة Calvaria (tabula externa)

ان الخيارات المستقبلية تتمثل بعوامل النمو والهندسة النسيجية من أجل اذيات الالتئام العظمي والجراحة التصنيعية المعقدة (١١)، ١٢، ٤٦، ٥٣، ٥٤، ٥٦، ٧٤، ١١٢، ١١٣، ١٢٤، ١٢٨، ١٢٩، ١٣٢ - (١٣٤).  
ان مشاكل هذه التقنيات هي تكلفة جدا وخطورة حدوث السرطان باستعمال عوامل النمو (١١، ١٢، ٥٤، ٧٤، ٨٥، ٨٩، ١٠٠، ١٣٢، ١٣٣). لذلك فإن الطعوم السنية هي عبارة عن استطبابات محدودة لهذه الخيارات.



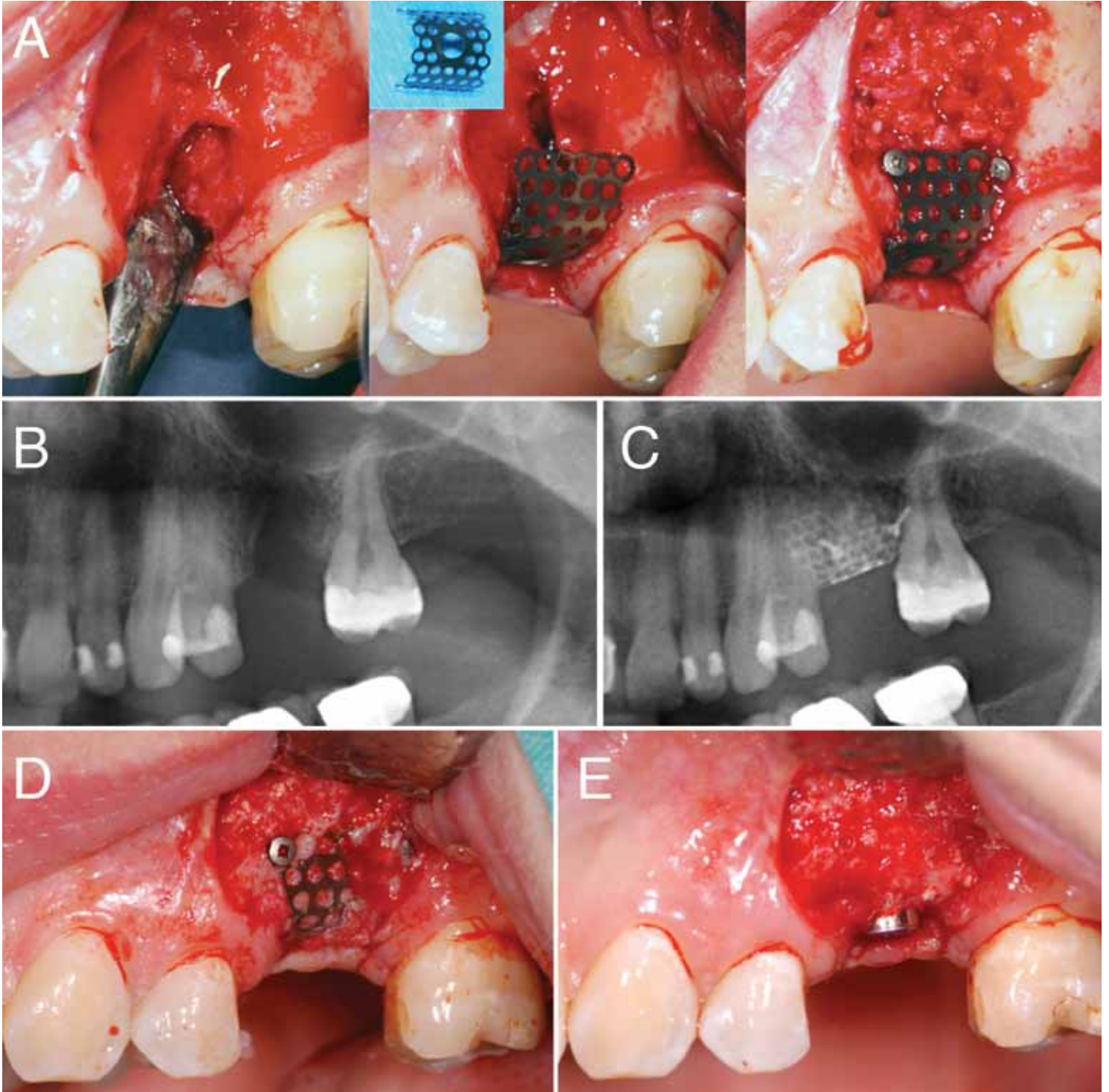


Fig. 8: Stable GBR technique with titanium mesh

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

B: vertical defect initial

C: after surgery

D: result after 4 months

E: implantation after mesh removal (Straumann)

الشكل ٨: طريقة GBR المستقرة باستعمال تيتانيوم ميش

A- التعديل حسب الازية العمودية (Tiolox Mesh) التثبيت والزيادة (Bio-Oss)

B- البداية ل الازية العمودية

C- بعد الجراحة

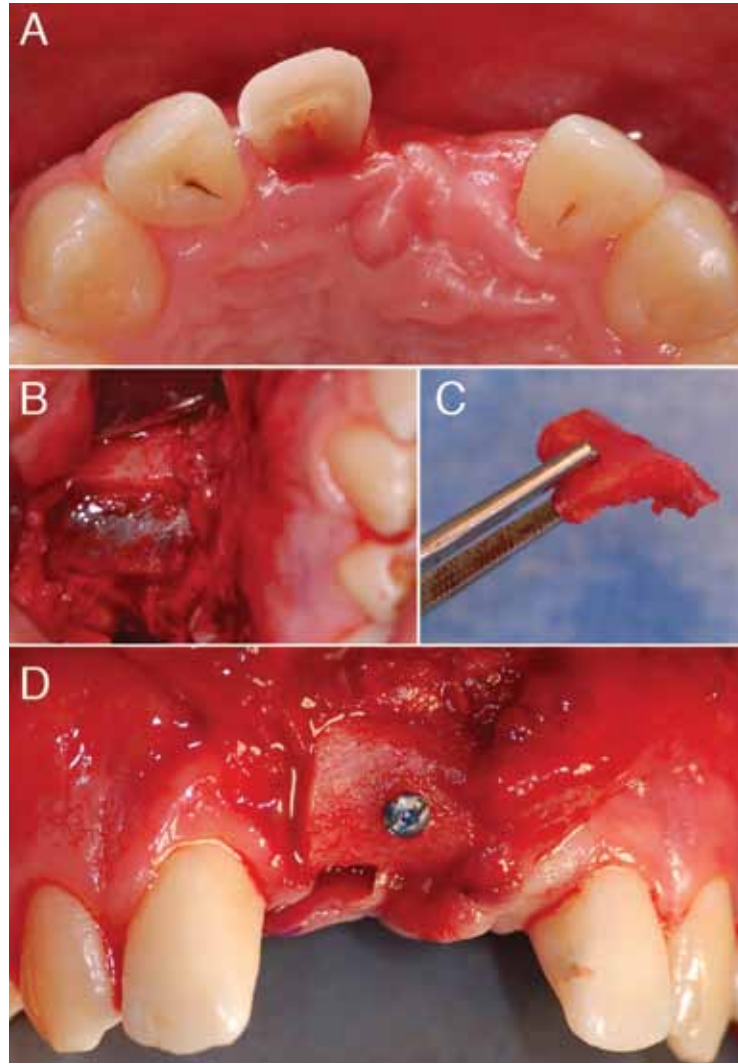
D- النتائج بعد ٤ أشهر

E- الزرع بعد إزالة ميش



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

A: Complex defect front maxillary teeth area  
B: block harvesting from the crista zygomaticoalveolaris with preservation of the membrane (Piezosurgery Mectron)  
C: the block graft  
D: fixed block augmentation before smoothing of the edges and particulate augmentation



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

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

### III. COMPLEX BONE AUGMENTATIONS – GENERAL TECHNIQUES

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

- **Osteotomy techniques:** distraction osteogenesis,

sandwich techniques, bone split

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

#### Osteotomy Techniques

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

العضلات القحفية ويجب  
ان تكون محددة فقط لإعطاء كمية  
للعظم في نفس المكان لتجنب  
معدل الامراض العالية (٧٦). تعطي  
منطقة line obliqua موقع متبرع  
versatile مع معدل خطورة محدود  
وخاصة اذا كان العصب السنخي تم  
تقيمه بدقة (٦٣). ان منطقة زاوية  
الفك السفلي mandibular ومنطقة  
lingual exostosis  
هما موقعان في نفس المنطقة  
ويحملان خطورة متماثلة  
للأعصاب.  
يملك الفك maxilla منطقة عظمية  
محدودة الكمية. مع ذلك فإن

الشكل ٩: تقنيات غليرتش – شيل  
Gellrich-shell (الصفائح الرقائقية)  
A- أذية مركبة لمنطقة الأسنان الأمامية  
للفك العلوي  
B- قطف الكتل من العرف السنخي الوجني  
السفلي مع الحفاظ على الغشاء  
C- الطعم المؤلف من الكتلة العظمية  
D- زيادة العظم بإستعمال الكتلة الثانية  
قبل تمليس المرتفعات وتجميع الجزيئات

- حلقة الحوض Pelvic rim
- الظنوب Tibia

ان مواضع التبرع لها أهمية خاصة  
للتطبيقات في جراحة الوجه  
والفكين. ان مواضع التبرع داخل  
الفم هي أقل ألم بالنسبة للمريض  
(شكل ٥) (٧٦). تحتاج الأذيات  
الكبيرة الى مواضع للتبرع خارج  
الفم واغلبها من منطقة حلقة  
الحوض. ان خصائص الالتئام  
والنوعية للطعوم العظمية المختلفة  
تتعلق بموضع الطعم المتبرع بشكل  
خاص. بينما عظم القحف الموضعي  
هومشتق من نسيج عضدي من  
مصدر جلدي عظمي ، بينما الحوض  
واغلب الطعوم العظمية الأخرى هي  
ميرانشيمية (٢٢-٢٤، ٦٦).

ان عظم الفك السفلي Mandibular  
هو أكثر مواضع الطعوم شيوعا  
(٦٣، ٦٤، ٧٦، ٧٧): chin, linea  
obliqua, angle, corpus  
mandibulae, lingual exostosis  
وبمواقع تبرع متعددة بالنسبة  
لطب الاسنان يتم قطف العظم على  
شكل كتل للاستعمال كطعوم بشكل  
مباشر أو تصنيع جزيئات عظمية  
mill او اجهزة مماثلة (٦٢، ١١٠).  
وباستعمال القشاة scraper هي  
طريقة عصرية وتستعمل بشكل  
مباشر للحصول على الرقائق  
العظمية (١١٠). تحمل منطقة  
chin أكثر مشاكل المتبرع احداثا  
للأمراض بسبب اتصاله مع

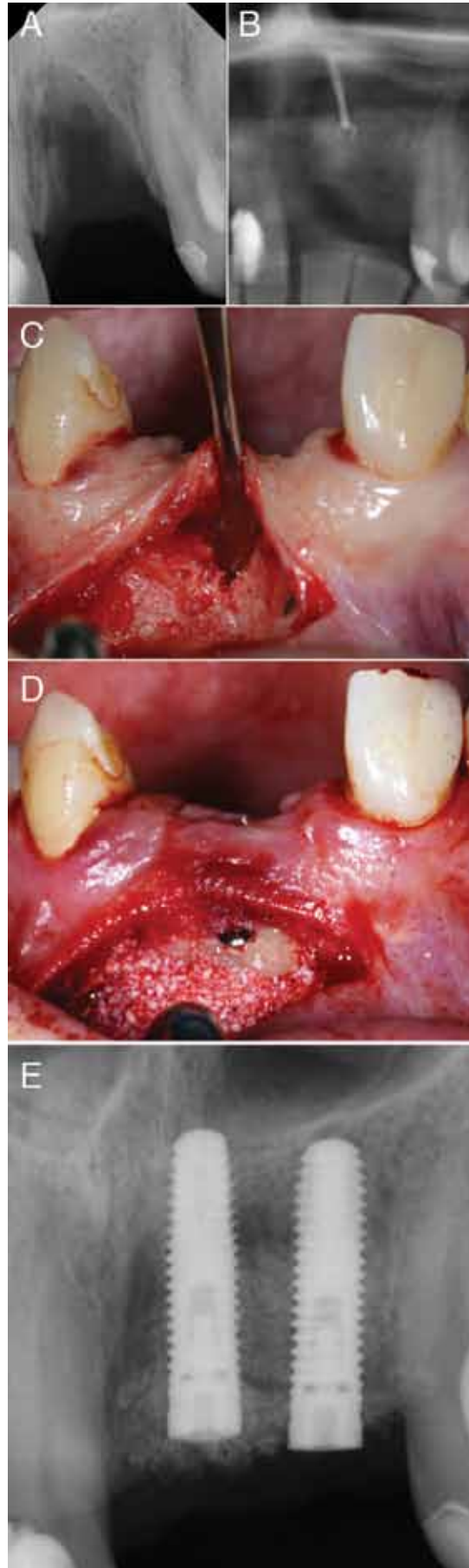
Fig. 10: Gellrich-shell technique (lamellar block)  
A: complex defect front maxillary teeth area  
B: result after 4 months  
C: situation before augmentation  
D: fixed block augmentation after smoothing of the edges and particulate augmentation with Bio-Oss  
E: result after implantation (BEGO Implants)

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

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

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

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



الشكل ١٠: تقنية غيلريتش-شيل (الكتلة الرقائعية)  
A- أذية مركبة في منطقة الأسنان الأمامية للفك العلوي  
B- النتائج بعد ٤ أشهر  
C- الحالة قبل زيادة العظم  
D- زيادة العظم بإستعمال الكتل بعد تلميس المرتفعات العظمية والزيادة العظمية بأستعمال Bio-Oss  
E- النتائج بعد الزرع (طعوم بيغو BEGO)

استخدام العظم المطبق أو العظم المبروش من الجدار الامامي مع جراحة رفع الجيب يمكن ان تكون خيارا.

ان الحصول على العظم من حلقة الحوض هي الطريقة المفضلة من أجل أغلب الاستطابات التي تتطلب كمية كبيرة من العظم الذاتي بسبب الخطورة المحدودة والطريقة المناسبة (٦١، ٨١، ٩٩). وهناك الطريقة الامامية والخلفية (٣٨، ٦١، ٨١). وتتضمن الاختلاطات عند المتبرع: الألم، النزف، أذيات العصب الفخذي الجذلي الوحشي (N.cutaneus femoris lateralis)، وكسور عظام الحوض (٦١).

### III. عمليات تكبيرالعظم المعقدة - الطريقة العامة

ان تكبير العظم في علم زرع الاسنان يمكن أن يصنف حسب تعاريف مختلفة ونقترح التصنيف المنهجي لتكبير العظم المركب (٨٠).  
• تقنيات قطع العظم Osteotomy techniques  
• توليد العظم بالتمديد distraction، تقنيات الساندويتش sandwich، تجزئ العظم  
• تقنيات خاصة Particulate techniques  
• إعادة تصنيع العظم بتوجيه (GBR) stiff  
• التقنيات الكتلية: الكتل والصفائح



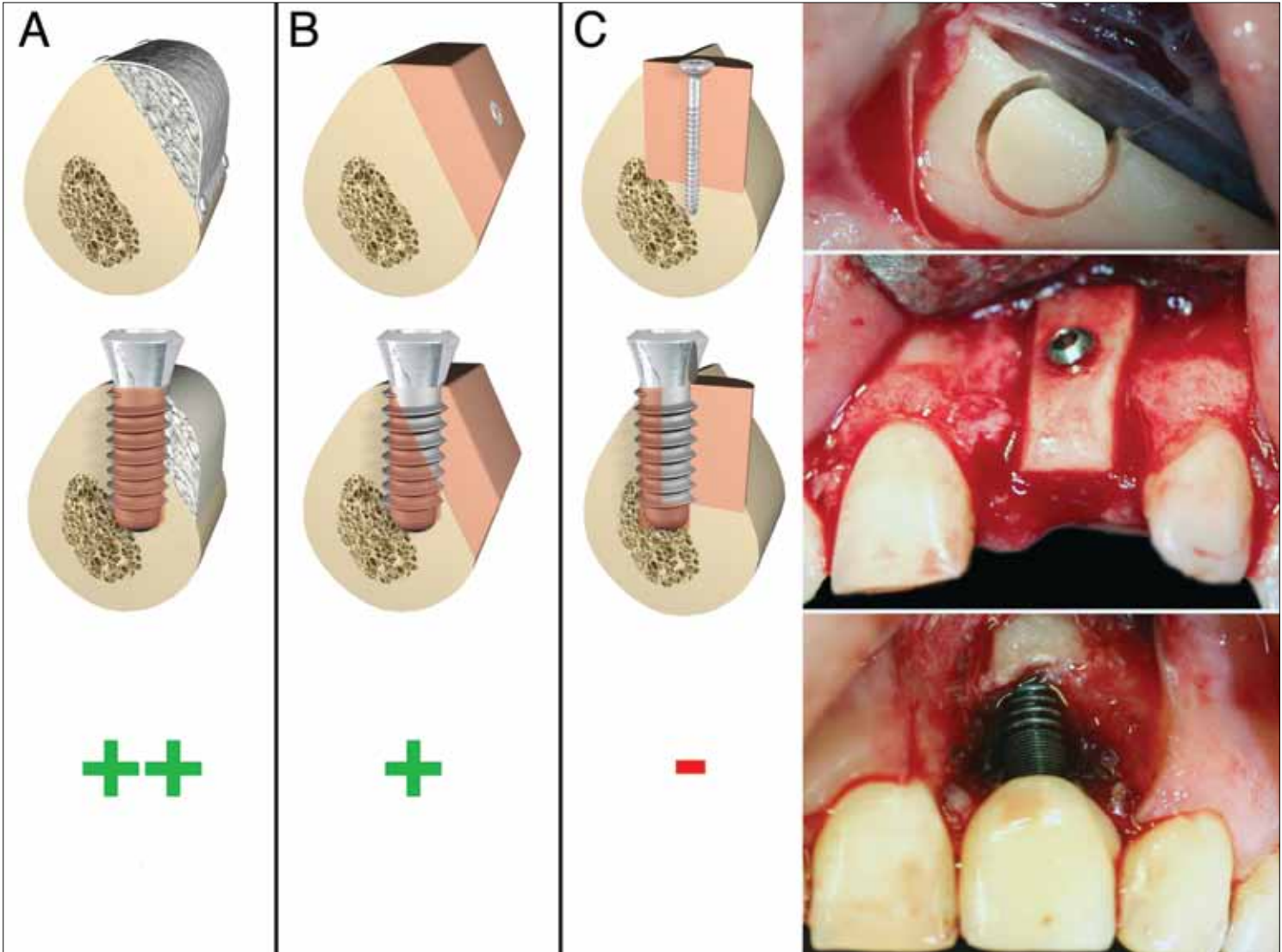


Fig. 11: Bony healing after 4 to 6 months; A: GBR techniques achieve a complete healing as well as lamellar block technique; B: Classic block does not achieve a complete bone remodeling in time, but interface is usually not close to the implant axis; C: cylinder transplant with smooth interface unfavorably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

الشكل ١١: الشفاء العظمي بعد ٤-٦ أشهر: A- تقنيات GBR والحصول على شفاء تام وكذلك تقنية الكتل الرفائنية B- لم تؤدي الكتل التقليدية إلى الحصول على إعادة شكل العظم بنفس الوقت، ولكن السطح عادة لا يكون قريباً من محور الطعم C- الزرع الأسطواني بسطح ناعم تكون قريبة من محور الطعم بشكل غير مرغوب؛ الجهة اليمنى البعيدة: المثال السريري للطعم الأسطواني مع الفقدان بعد عشرة أشهر.

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

#### Particulate Techniques

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

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

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

في جراحة الوجه والفكين والعنق وكذلك dysgnathic (١١٤). هناك طرق متعددة في علم زراعة الاسنان تم نشرها (٩، ١٢٥). وأهم مشكلتين تحددان التطبيقات الواسعة: (١) اذا كان هناك عظم كاف من أجل التمثيط فهي أيضاً كافية لزراعة السن. (٢) يحتاج جهاز التمثيط لتكاليف اضافية. مع ذلك فهناك استطباب لاستعماله أربطة الاسناخ. ولكن

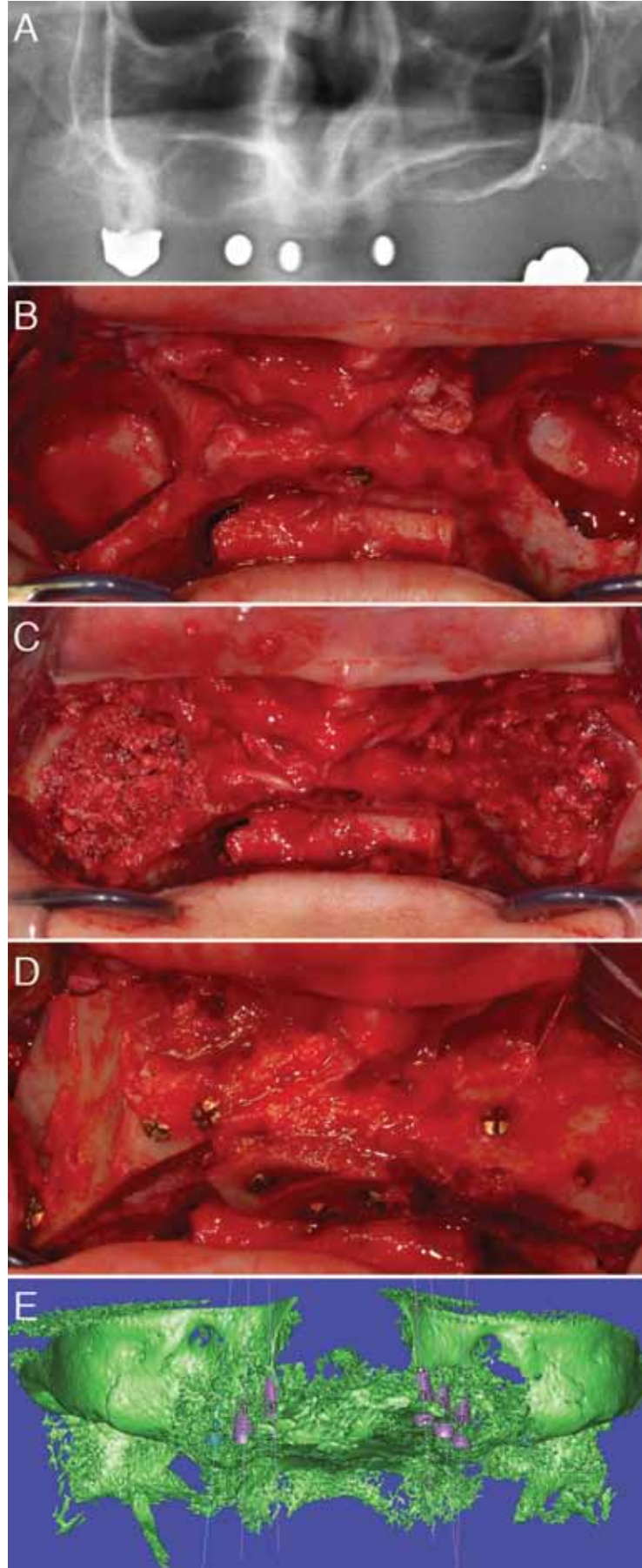
#### تقنيات قطع العظم

ان الفائدة الرئيسية لجميع تقنيات قطع العظم هو الحفاظ على الأنسجة الرخوة crestal وبشكل خاص اللثة gingiva وفي بعض الحالات حتى papillae. وتحمل جميع طرق قطع العظم خطورة حدوث الكسور في منطقة المعالجة.

ووليد العظم بالتمديد Distrac-tion هي طريقة مهمة وخاصة



Fig. 12: Large bone augmentation in edentulous patient  
A: defect situation  
B: surgical situation with prepared Tatum windows  
C: big sinus lift with mesh graft (pelvic cancellous bone/Bio-Oss)  
D: fixed pelvic bone block  
E: result after 5 months



الشكل ١٢: الزيادة بكتلة عظمية كبيرة عند مريض اردد (بلا أسنان)  
A- حالة الأذية  
B- الحالة الجراحية بنوافذ تيتانيوم مجهزة  
C- رفع الجيب بشكل كبير بإستعمال طعم ميش (عظم أسفنجي حوضي/Bio-Oss)  
D- كتل عظمية حوضية مثبتة  
E- النتائج بعد ٥ أشهر

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

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

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

في هذه الحالات يمكن حلها بتقنية الساندويتش بتكاليف أقل وبدون ازعاجات طريقة التمثيط.

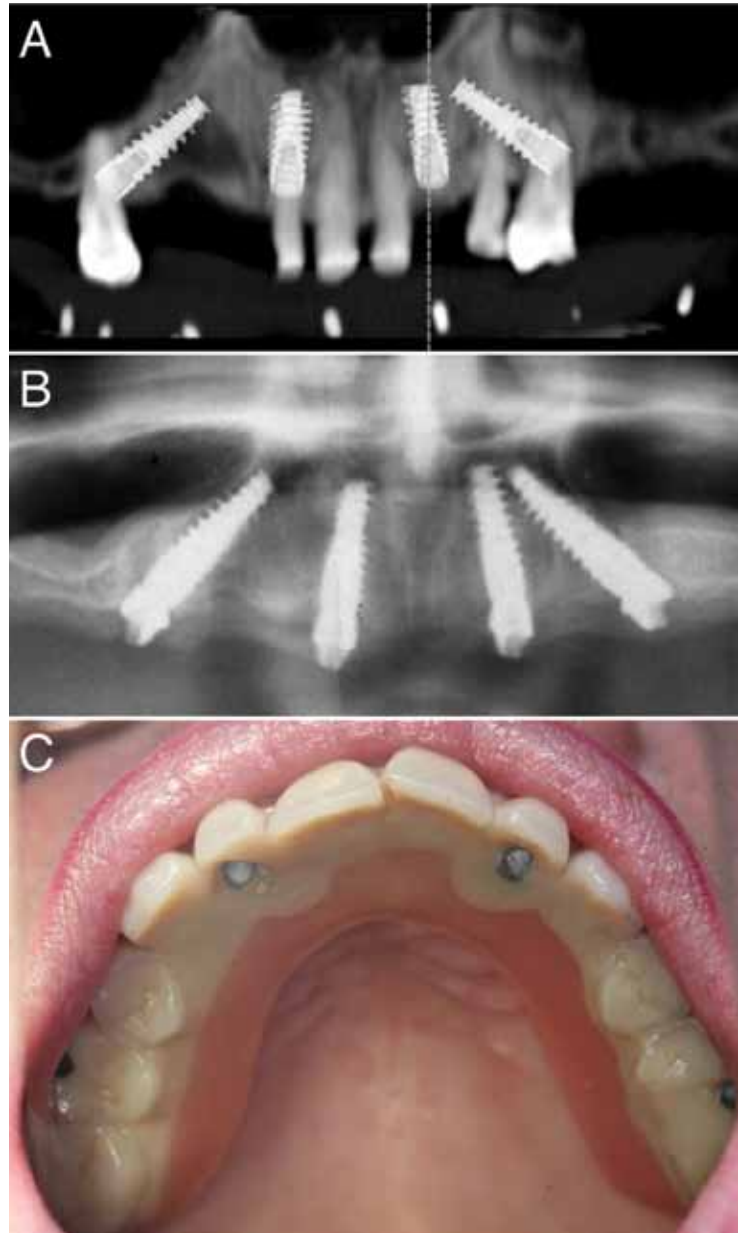
ان طريقة الساندويتش هي نظيرة لطريقة التمثيط. حيث يتم ملئ قطع العظم في فجوة خاصة في المكان النهائي المطلوب وتثبيتته إما بمواد عظمية صناعية أو بالطعم نفسه بدلا من تمثيط callus من فجوة صغيرة (١٠٣، ١٠٢) (شكل ٦).

ان اختلاطات وتكاليف هذا الاجراء محدودة. طرق قطع العظم بشكل أفقي (فصل العظم) تم ذكرها هنا فقط من اجل اتمام شرح الطريقة. يمكن زيادة عرض الاسفينين alveolar ridge وزرع العظم بنفس الوقت (شكل ٧) وهذه الطريقة هامة خاصة في المريض بدون اسنان وفي منطقة cancellous في الفك maxilla مع خطورة أقل لتشقق السرير العظمي ويجب الحفاظ على periost المقطعي لها.

#### تقنيات الجزيئات

تركز هذه الطرق على تقنيات GBR (GBR) هي اعادة تجديد العظم الموجة مع تصلب الاغشية في التجميع العظمي بشكل عمودي. وتعرف GBR ايضا (اعادة تجديد العظم الموجة) وهي تقنية معروفة جيدا لفصل مواد محددة عن النسيج المحيط (١٩، ٢٥، ٢٦). ويمتلك

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



الشكل ١٣: الطعوم المثبتة مباشرة بعد زرع الطعم بطعوم مائلة ("All-on-4"; "Malo technique")  
A- التخطيط حسب سريريّات نوبل  
B- النتائج بعد الجراحة  
C- الطعم الصبغي في موضعه (مباشرة)

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

### Block Techniques

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

Block material can be:

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

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

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

Classic block technique applies an appropriate block being

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

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

للانسداد ويمكن ان تؤدي الى انكشاف الغشاء بسبب مشاكل التروية الدموية وان تجنب قطع periost وطرق البلورة هي احد الخيارات لتحديد هذه المخاطر. جميع الحالات تتطلب مسافة السلامة عن الاسنان المجاورة والاختماج المرافقة من perodontium. يمكن الجمع ما بين طريقة GBR مع الطرق الاخرى مثل تعزيز العظم بواسطة الكتل. ان المشكلة الرئيسية لاستعمال طرق الجزيئات هي معدل الارتشاف

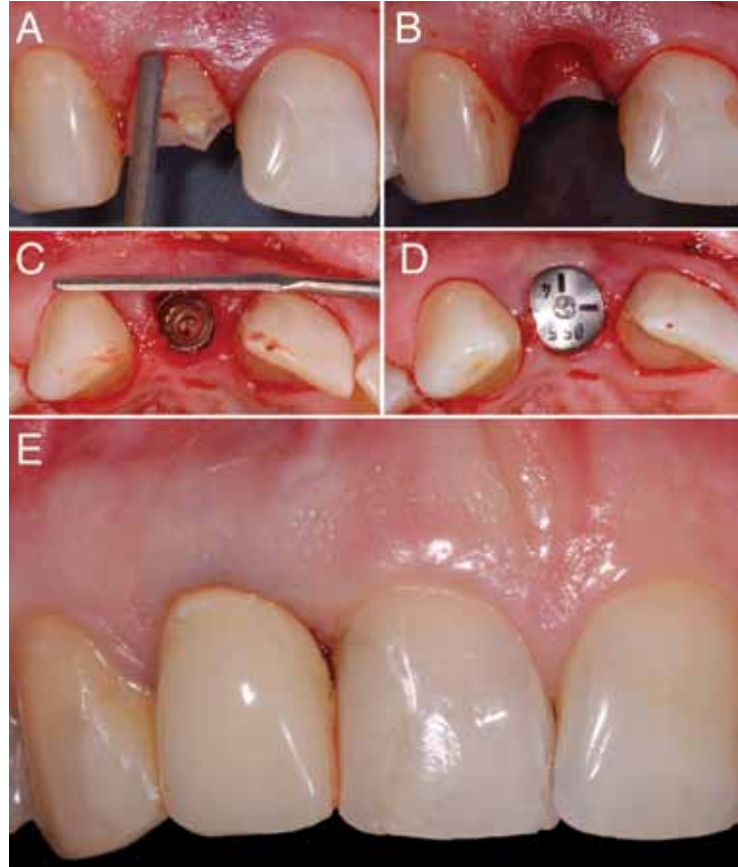
الغشاء ثلاث وظائف تثبيت المواد، تشكيل حواجز اتجاه الانسجة الرخوة، تحديد الارتشاف (١٩). واكثر مواد الاغشية هي مواد غرائية اكسينوجينيك xenogeneic collagen (١٤٢، ٤٩).

يتم تطبيق هذه الطريقة على الازدياد العظمية العمودية المعقدة وتتطلب غشاء مستقر، عادة ما يكون مصنوع من التيتانيوم أو الاغشية نظيرة البلاستيكية المقوية بالمعادن مثل PTFE. حيث يتكيف هذا الغشاء مع المنطقة المتوقعة ان تتكبر وتملأ بجزيئات مواد التكبير (شكل ٨) (١٨). يتطلب تطبيق الأغشية الغير قابلة للإمتصاص عملية ازالة وعادة ما تكون مترافقة مع زرع الطعوم السنية.

ان تطبيق هذه الأغشية المقساء والمشاكل الغير عملية لأغشية التيتانيوم هو النمو الليفي من خلال الثقوب خاصة في الحالات التي يكون العظم الذاتي أقل وخطورة التعرض للغشاء من خلال جينجيفا ginigiva لذلك ان استعمال غشاء الكولاجين يخفف كلا الاختلاطين. يجب على الطعوم الصناعية القابلة للإزالة تجنب الضغط في منطقة التعزيز (التجميع) وان الانسجة نظيرة البلاستيكية والمقساة بالمعادن هي قابلة



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



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

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

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

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

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

#### IV. COMPLEX BONE AUGMENTATIONS – APPLICATIONS

##### The Bony Defect after Tooth Loss in Dental Implantology

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

الوضع المحلي ومثبتة ببراعي مصنعة من العظم او الطعم نفسه. ويتم جعل الحواف ناعمة ومن ثم تطبق جزيئات المواد على شكل حلقات (٦٤). وتعتبر طريقة زرع الكتل الاسطوانية هي تقنية نادرة وتستخدم الطعوم القشرية الذاتية (٣١). وبالمتابعة لهذه الحالات أظهرت نتائج سلبية. ومن وجهة نظرنا فإن المشكلة الرئيسية: سطح محور الطعم، ان السطوح الناعمة تترافق مع سطح عظمي صغير للشفاء العظمي كتل قشرية عظمية ضخمة. ونعطي وصفا عاما لتقنيات الكتل وتوصياتنا بالمقارنة مع طريقة الصفائح الرقائقية وطريقة الكتل العظمية التقليدية ولا نوصي بالزرع العظمية الاسطوانية (شكل ١١). ونملك معلومات قليلة حول اعادة

الشكل ١٤: A- الحفاظ على نسيج رخو خلال إزالة السن  
B- الحفاظ على الجرح ممدد ونظيف  
C- وضع نموذج الطعم المناسب خلف الطرف العظمي  
D- اغلاق الجرح بشدة بإستعمال برغي مناسب وأستخدام أنثاج مباشرة يعتبر بديلا ممكنا  
E- النتائج بعد ٣ أشهر بإستعمال تاج مؤقت

الأعلى من الطرق الاخرى مثل طريقة الكتل (١١٠). لقد أظهرت المواد نظيرة البلاستيكية ذات التركيب الخشن وذات حجم جزيئات اكبر افضل نمو عظمي واستقرار ميكانيكي (٨٦).

#### تقنيات الكتل

تستخدم الطرق التقليدية لتعزيز العظم بالكتل الذاتية كطعوم مثبتة اما ببراعي مصنوعة من العظم او الطعوم السنية بحد ذاتها ويمكن ان تكون مواد الكتل:

١- طعوم عظمية من عظم الوجه  
٢- اماكن تبرع بعيدة (الترقوة - عظم الحوض - الظنوب)  
٣- مواد تجارية مثل المواد العظمية الألوجينيك أو allogeneic أو الإكزوجينيك xenogeneic. يسمح هذا المبدأ بثلاث تطبيقات للكتل:  
تقنية shell المعدلة مع استعمال كتل رقيقة، مرافقة لاستعمال جزيئات الخاصة. الكتل التقليدية المشكلة يدويا، الطعوم الاسطوانية طريقة شل المعدلة (الكتل الرقيقة) تتم بتطبيق طعوم عظمية قشرية رقيقة (مثلا من عرف crista zygomaticoalveolaris) وتملأ بجزيئات من مواد ومشابهة لطريقة GBR (شكل ٩-١٠) (٤٢). تقوم طريقة الكتل التقليدية بتطبيق الكتل المناسبة والمعدلة حسب



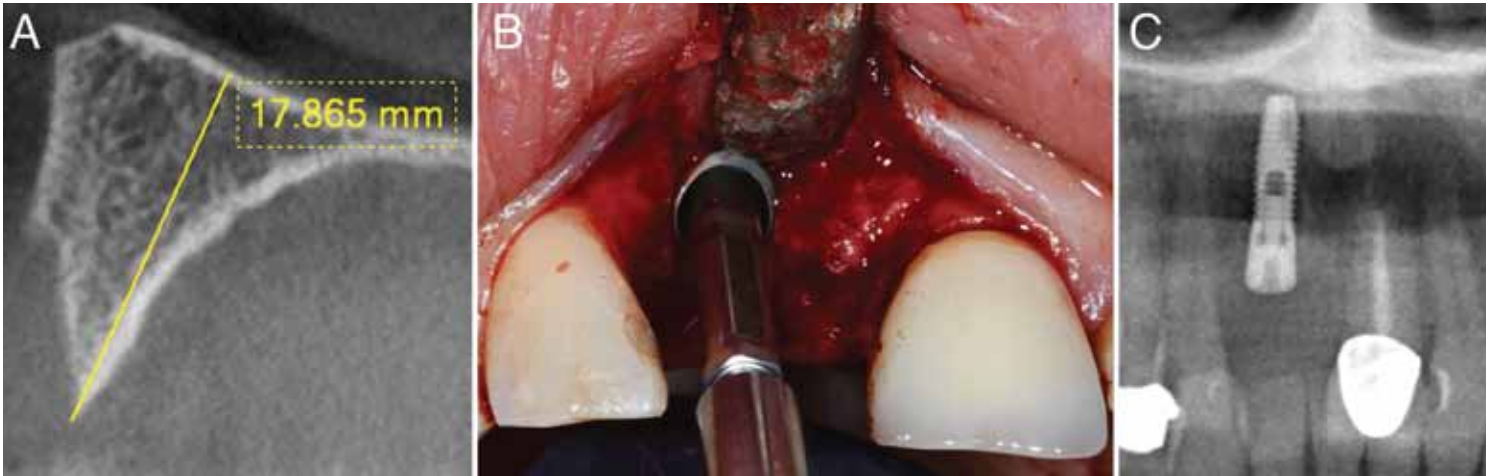


Fig. 15: Anatomical implant design (Beispiel: Dentsply Implants OsseoSpeed Profile); A: Examination and measuring of the implant site; B: implantation with open approach due to study protocol (closed approach is possible); C: result after surgery.

الشكل ١٥: تصميم الطعم تشريحيًا Dentsply Implants OsseoSpeed Profile -A فحص وقياس موضع الطعم; B- الزرع بالطريقة المفتوحة حسب بروتوكول الدراسة (من الممكن استعمال الطريقة المغلقة) C- النتائج بعد الجراحة

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

#### Edentulous Jaws

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

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

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

#### Front Teeth Area

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

#### ١٤. تجميع العظم المركب - تطبيقات

##### الاذنية العظمية بعد فقد الاسنان في علم زرع الاسنان

ان الاذنيات العظمية هي استطباب شائع لجراحة ما حول زرع الطعوم (٢١، ٣٧، ٦٤، ١٣٠).

ان فقد الاسنان يقود الى ارتشاف عظم الفكين (٢٠، ٢١، ٣٧، ٦٩، ١٣٠، ١٣٥). ان درجة الارتشاف،

نوعية العظم والعوامل المحددة بالمرضى نفسه تتطلب طرق تجميع عظمي محددة ومواقع للتبرع العظمي محددة.

ان تصنيف كاود وهاول Cawood and Howell بالإضافة الى التصوير لأذنيات العظم المحددة على ارضية تشخيصية للزرع اووضع خطط التجميع لدى مجموعات الاستطبابات (٢٠، ٢١).

ويمكن تصنيف اوضاع الأذنيات العظمية المعقدة في مجموعات استطباب:

- الفكين بدون اسنان Edentulous
- منطقة الاسنان الامامية

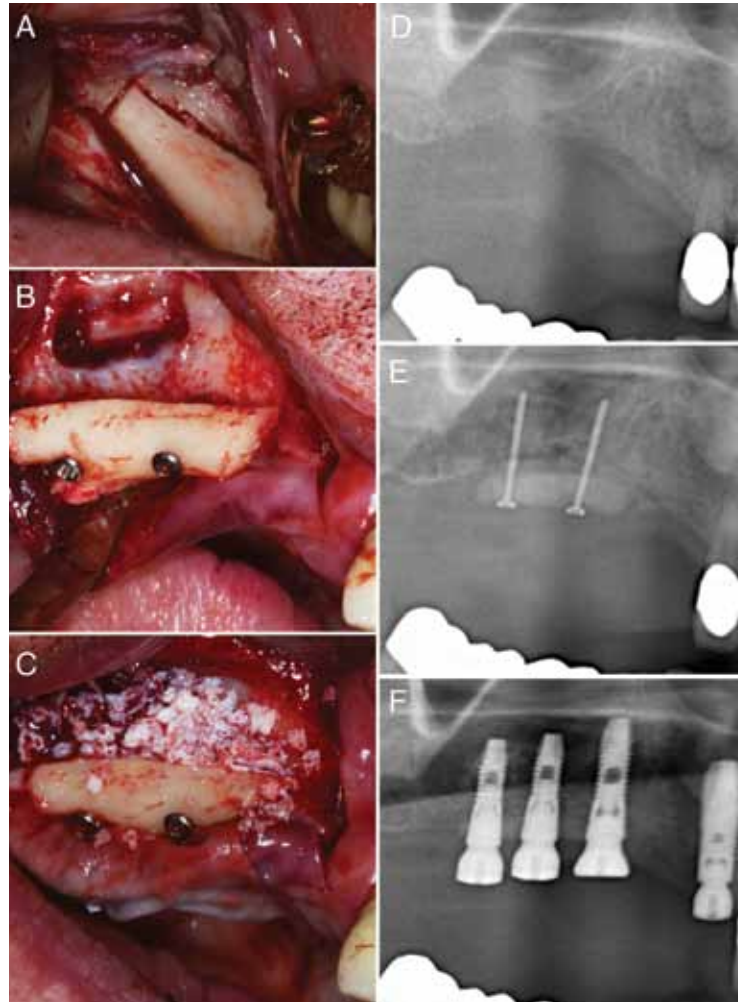
ارتشاف الاسطوانات ذات التركيب المطبق.

استعمال الحلقات المعدنية المتبلورة حول طعوم الاسنان هي طريقة معدلة لتقنية الاسطوانات (٤٣). ويمكن ان تكون حلقة العظم مؤلفة من عظم ذاتي . أو مواد حيوية. وقد تكون هذه اكثر اشراقا، حيث ان اوقات الشفاء هي أقل اهمية بسبب مبدأ طريقة الخطوة الواحدة.

ان الطريقة الجراحية التي تتحدى الوقت المكثف يجب ان يتم تقييمها مقابل الطرق الاخرى ذات تقنيات الكتل البسيطة. يمكن تطبيق الاغشية الغرائية في جميع تقنيات الكتل وذلك بفضل الانسجة الرخوة وتسمح بتشكيل periost جديد. نوصي بتقنية الرفوف Gellrich-shell-technique وطريقة الكتل العظمية التقليدية.

تدبير الانسجة الرخوة، الطريقة الجراحية وتصميم الطعم هما هاما في تجميع العظم ولكن لم يتم التركيز عليها في هذه المقالة.

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



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

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

#### Sinus Floor Elevation

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

هي استطابات للكتل العظمية الحوضية التقليدية بالإضافة إلى رفع قاعدة الجيوب الأنفية في الفك العلوي (شكل ١٢). ونوصي بإجراء التخطيط بالطريق الراجع 3D، حيث التخطيط الجراحي والتعويضي من الصعب إجراءه بدون زيادة العظم في الفك السفلي وهي ضرورية في المناطق البعيدة عن العصب الدماغي وكما سنصفه لاحقاً ان البديل عن زيادة العظم هو اعتبارات باستعمال الطعوم المائلة للحصول على طعوم ثابتة عادة مع استعمال ٤-٦ طعوم وبالتالي تجنب الجيب الفكي والعصب السنخي السفلي (شكل ١٣) (٥، ٧٣). ان نتائجنا تتطابق مع البيانات المنشودة وتظهر نتائج ناجحة.

الشكل ١٦: الزيادة العظمية باستعمال الكتل في منطقة الرحي العلوية مترافقة مع رفع أرضية الجيب  
A- قطف الكتل من الخط المائل  
B- التثبيت بالبراغي المصنعة من العظم  
C- رفع أرضية الجيب، تلميس الحواف والزيادة بالجزئيات (BioOss)  
D- النتائج بعد الجراحة  
E- النتائج بعد ٤ أشهر  
F- الزرع في منطقة الزيادة بالإضافة إلى الزرع بعد التخطيط للسن ١٢ (Dentsply Implants OsseoSpeed)

- رفع قاعدة الجيوب
- تجميع الاسفين السنخي في الفك السفلي
- تجميع الاسفين السنخي في الفك

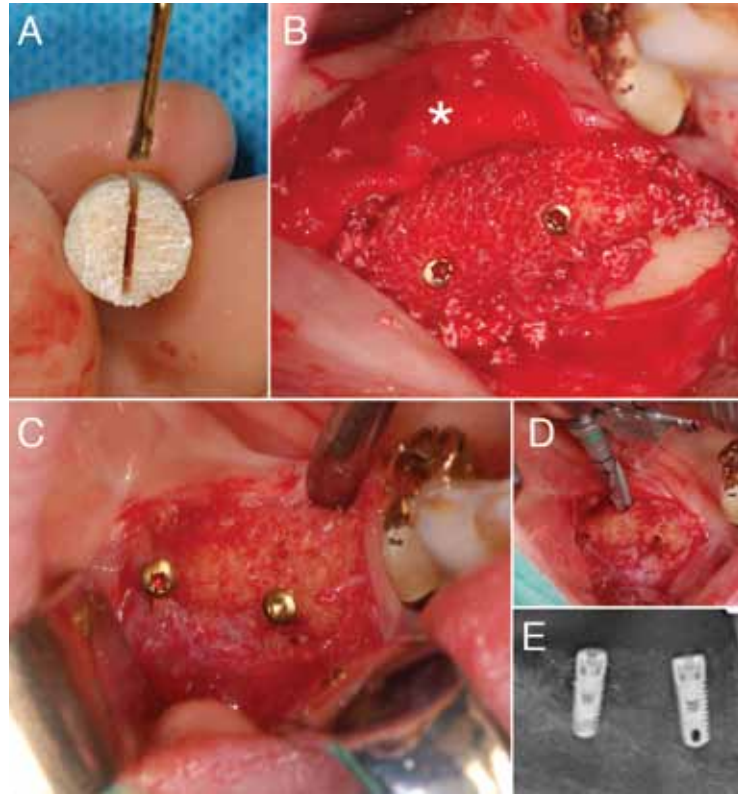
#### الفكين الادريدين بدون أسنان

ان المبدأ الأولي في معالجة الفكين الادريدين هو مبدأ الطعم السني الثابت او المتحرك.  
ان ارتشاف عظم الفك يقود الى الفك prognathous mandible وفقدان العظم المستعرض (زوال العرض) لعظم الفك maxilla بالإضافة الى ارتشاف العظم الموصوف حسب تصنيف Cawood and Howell (٢١).

تؤدي هذه العوامل الى الحاجة لتجميع العظم.  
في حالات نادرة مع مؤشرات ارتفاعات سخية واسعة و الفك المفرد هي استطابات لقطع عظمي. ويتم هذا عادة بتعزيزها بكتل عظمية من حلقة الحوض. ولكن في معظم حالات الفكين بلا اسنان

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

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



الشكل ١٧: زيادة العظم بإستعمال الكتل في منطقة الرحي السفلية (Zimmer Dental Puros)

A- تعديل مواد الكتل  
B- التثبيت، تلميس الحواف، زيادة العظم بإستعمال الجزيئات (BioOss) واستعمال غشاء بيوغايد (النجمة)  
C- النتائج بعد ٤ أشهر  
D و E- الزرع (Zimmer Dental)

from the anterior maxillary wall as described by Boyne and Tatum (15, 118). This approach can involve a bony window swinging inside the sinus while the membrane is preserved and detached from the basal bone (62). A modification of this approach is an osteoplastic window by removing the facial bone completely for the preparation of the sinus membrane (10). A biomaterial membrane can be used to cover possible defects in the sinus membrane (10). The created space can be filled with ceramics, bone, or a mesh graft. Some authors showed that augmentation is not necessary, but one must consider the effect of a biomaterial filling for potentially faster bone healing (115).

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

#### Alveolar Ridge Augmentation in the Maxilla

Periodontitis, other severe infections or trauma can lead to

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

#### Alveolar Ridge Augmentation in the Mandible

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

على شكل شرائح هي أيضا ممكنة في حالات فقدان عظمي عمودي محدود (تقنيات الغشاء والمرتفعات السخنية الواسعة (تقنية الساندويتش). ويعتبر الزرع الفوري والمخطط له تقنية بديلة (شكل ١٤). ويمكن ان تدعم الطعوم التي ستتكيف تشريحيا هذه التقنية (شكل ١٥). ومن الممكن الاشتراك مع الطعوم الصناعية الفورية (٨٢)، (٨٣). أظهرت نتائج دراسات أخرى، نتائج سلبية بإستعمال تصاميم لطعوم أخرى ويجب اعتمادها بحذر (٨-٦).

#### رفع أرضية الجيب الفكي

تظهر منطقة الفك العلوي molar مظهر ارتشاف عظمي حركي بعد فقدان الاسنان بدون إلتهاب اللثة وتترافق مع فقدان العظمي العمودي. يبدأ الارتشاف العظمي على شكل توسع في الجيب الفكي

#### منطقة الاسنان الامامية

ان فقدان الاسنان الامامية وخاصة في الفك العلوي تؤدي الى ازدياد سرعة الارتشاف العظمي بشكل افقي وعمودي (٢٧، ١٢٣) وتبدأ العملية في الجدار الامامي والتي هي عادة قد تم فقدانها أو تأثرت عند وقت فقدان الاسنان بسبب حدوث إلتهاب اللثة أو الرضوض يتبعها اعادة ارتشاف العظم العمودي مع مرور الزمن. الإختلافات الفيزيولوجية في مرور الزمن للإرتشاف العظمي:

الجنس، العرق والاضطرابات الاستقلابية. يتم تطبيق مفاهيم الحفاظ على المأخذ Socket عند الأخذ بعين الاعتبار زرع مادة بيولوجية وزرع الانسجة الرخوة واللويحات flaps (٥٧).

عند بحث هذا المبدأ وبشكل عام لم تكن النتائج مقنعة والتي تعود الى الحاجة لزيادة العظم في معظم الحالات (٢٧، ١٢٣)، وتتم زيادة العظم باستعمال تقنية الكتل العظمية التقليدية أو تقنيات الكتل لshell والتي تم وصفها سابقا. تقنيات الاغشية وقطع العظم



Literature

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

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

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

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

شيوفا وبسطة هي طريقة الأنترفورمينال interforaminal لأزالة الطعوم الصناعية المتحركة لتجنب صعوبة زيادة العظم وعادة مايتطلب زيادة العظم في منطقة الرحي السفلية، إذا تم التخطيط لإستعمال الطعوم الثابتة ولكن تورط هذه المنطقة العصب السنخي السفلي لذلك فهي تشكل تحديا. عادة ما تكون الحلقة السنخية رقيقة وتتطلب زيادة العظم بشكل افقي أيضا. ان التقنية المناسبة في حال عدم وجود ضياع عمودي، استخدام زيادة محددة بدون غشاء، تقنية GBR أو تقنية النفق. طرق زيادة العظم بزيادة كتلة المواد من كل الانواع. عملية GBR باستعمال الغشاء المقسى أو تقنيات قطع العظم التي يمكن ان تطبقها في حالات فقدان العظم العمودي (شكل ١٧). يمكن استعمال الطعوم القصيرة كخيار كما ذكر سابقا.

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

زيادة الارتفاع السنخي في الفك العلوي

يؤدي التهاب اللثة، الأخماج الشديدة الأخرى أو الرضوض إلى أذيات عظمية عمودية مطلقة في الفك العلوي تطلب هذه الأذيات إعادة الحلقة السنخية العمودية بالإضافة إلى رفع أرضية الجيب الفك. تحليل الطعم الصناعي يؤكد على تخطيط صحيح لهذه الزيادات العظمية وتستخدم الطرق التقليدية بإستعمال الكتل، الكتلة الرقائقية وتقنيات GBR الذاتية، المواد المماثلة أو المغايرة (شكل ١٦). تقنيات قطع العظم العمودية ذات قيمة محدودة مع ذلك فإن طريقة شطر الفك العلوي ويمكن أن تكون الطعوم القصيرة بديلا (٩٨).

زيادة الارتفاع السنخي في الفك السفلي

أن فقدان العظمي في الجانب العمودي الوحشي هو مشكلة شائعة في الفك السفلي وأن أكثر العمليات

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

العلوي مع فقدان العظمي العمودي في المنطقة بدون تبدل في العرف السنخي. وفي هذه الحالات فإن زيادة وتجميع العظم تعتمد على رفع أرضية الجيب الفك (١٠٧). هناك تقنيات اثنتين أولهما تعتمد على رفع أرضية الجيب بطريقة النافذة من الجدار الامامي للجيب الفك كما تم وصفها من قبل بويين وتاتوم Boyne and Tatum (١٥)، (١١٨). ويمكن ان تشمل هذه الطريقة نافذة عظمية تترنخ داخل الجيب الانفي ويتم المحافظة على الغشاء وفصله عن القاعدة العظمية (٦٢). وتعديل هذه الطريقة هو النافذة البلاستيكية العظمية وذلك لإزالة العظم الوجهي بشكل كامل من اجل التحضير لغشاء الجيب الانفي (١٠). يمكن استعمال الغشاء الحيوي لتغطية اذيات غشاء الجيب (١٠).

ويمكن ملئ الفراغ المحدث اما بالسيراميك ceramics، العظم، أو ميش mesh ويرى بعض الكتاب أنه لا ضرورة لزيادة العظم ولكن يجب الاخذ بعين الاعتبار تأثير المواد المألثة الحيوية من أجل شفاء عظمي اسرع (١١٥). والتقنية الثانية هي عمليات رفع الجيب وهو رفع الغشاء الجيب من خلال القطع العظمي من خلال حفر التجويف القشري لسرير الطعم بعد زرع ساميرز (١١٦، ١١٧). Summers.

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



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

# تقسيم الكبد خلال جراحة أورام الكبد: الابتكار الألماني

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

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

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

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

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

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

و التي يتم الكشف عنها أثناء الجراحة، وهؤلاء يتم تطبيق التصميم PVE الغير ضروري والذي تم اتخاذه بالتصوير ما قبل الجراحة (٥).

٢- يمكن ان يعاني المريض من تطور المرض لديهم خلال فترة الانتظار حتى يحدث ضخامة كافية للأقسام ٢-٣ التي يمكن ان تحدث بسبب الطريقة نفسها (٧).

لتحريض ضخامة كبدية سريعة خلال اتخاذ القرار أثناء الجراحة فإن هناك مفهوم جديد تم تطويره في مراكز متعددة في ألمانيا للتغلب على العوامل المحبطة المذكورة سابقا للطرق التقليدية لتصميم أو ربط وريد الباب (٨).

وتم تصميم هذه العملية ALPPS (اقتران تجزيء الكبد مع ربط الوريد البابي لإستئصال الكبد على مراحل) (٩). ان مبدأ الاستراتيجية الجديدة هو إزالة التوعية البابية للفصوص الكبدية ٤-٨ وذلك بإجراء ربط وريد الباب لوريد الباب الأيمن مع قطع البرانشيم الكبدي على طول الرباط المنجلي falciform. اثناء فصل الكبد جراحيًا

لتجنب تناذر الكبد صغير الحجم ما بعد الجراحة أو قصور الكبد بعد استئصال المقاطع الثلاث للكبد الأيمن لمعالجة الأذيات الخبيثة. يجب التأكيد على بقاء بقايا كبدية كافية من حيث الحجم والوظيفة عند وقت الجراحة (١).

تم بنجاح تطبيق التصميم الوريد اليابي PVE لفرع وريد الباب الأيمن من أجل تحريض ضخامة الكبد الأيسر. يتبع ذلك قطع الفصوص اليمنى الثلاث بعد عدة أسابيع وذلك لمعالجة كارسينوما الأبنية الصفراوية السرية (CCA) (٢، ٣). وبإتباع نفس المبدأ، فإن تصميم وريد الباب أو ربط وريد الباب PVL للفرع الأيمن مع القطع الأسفني لجميع أورام الجهة اليسرى متبوعة بقطع الفصوص اليمنى الثلاث في المرحلة الثانية. تم تطبيقها وذلك لزيادة امكانية استئصال الانتقالات الكبدية لسرطان الكولون والمستقيم CRLM (٤-٦). بالإضافة لكون تقنية تصميم وريد الباب ليست ممكنة دائما بسبب امتداد الورم، فإن عاملين محبطين لهذه الاستراتيجية وهما: ١- المرضى الذين لديهم داء موضعي متقدم غير قابل للجراحة

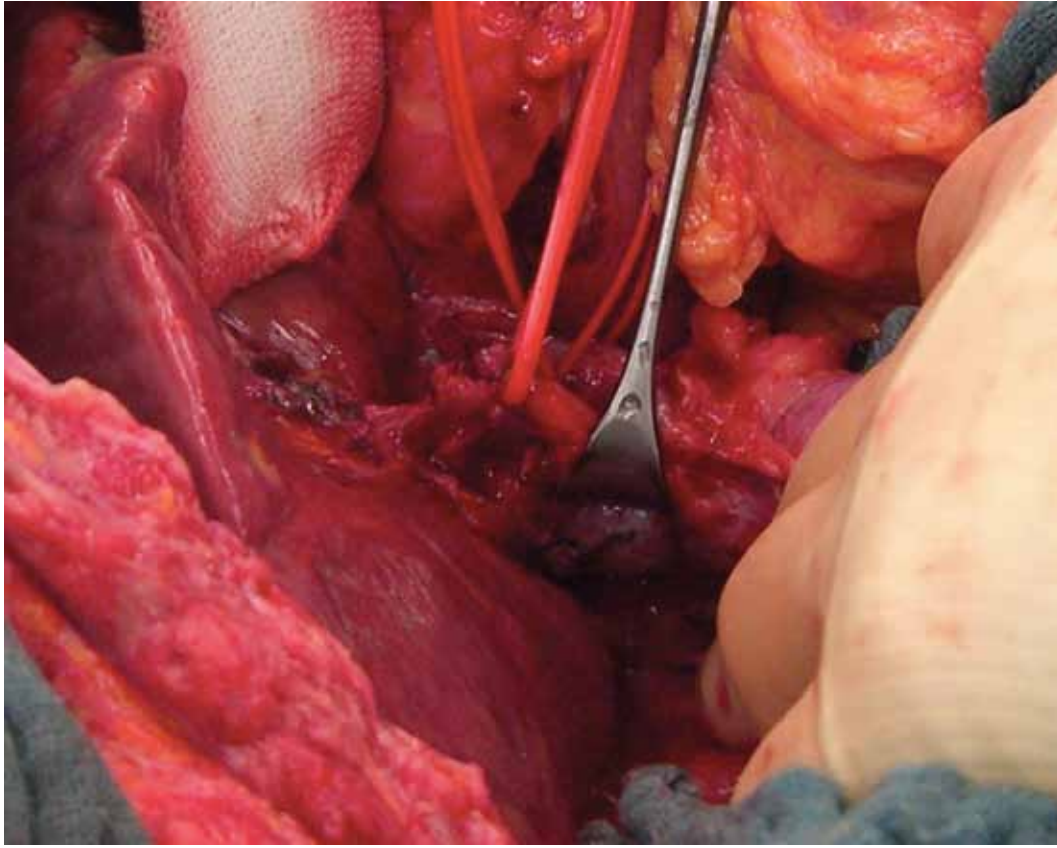


Fig. 1: The right portal vein and main portal vein are exposed by lifting the common bile duct and right hepatic artery using a lid retractor. The arteries are slung with the red rubber bands.

الشكل ١: الكشف عن الوريد البابي الأيمن والوريد البابي الرئيسي وذلك برفع القناة الصفراوية الجامعة والشريان الكبدي الأيمن باستعمال مبدع lid. ويتم تعليم الشرايين بأربطة مطاطية حمراء.

### Indications

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

Evaluation of the future remnant liver, namely, future

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

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

عليه (٨، ١١). يتم تحديد نموذج استئصال الكبد الكبير حسب صور البطن ما قبل الجراحة وتحديد مراحل الورم والتي تتضمن التصوير الطبقي المحوري CT أو المرنان MRI. وبشكل رئيسي استئصال الفصوص الثلاثة اليمنى، مع أو بدون القطع الأسفنجي للفص الكبدي الوحشي الأيسر.

أولا يجب تقييم كل مما يلي للجزء الكبدي المتوقع بقاءه من قبل جراحة الكبد وطبيب الأشعة: نسبة حجم الكبد المتوقع بقاءه الى حجم الكبد الكلي FLV/TLV. نسبة حجم الكبد المتوقع بقاءه الى حجم وزن الكبد FLV/BW. يمكن الأخذ بعين الاعتبار عملية ALPPS

من أجل الطعم الأيسر الوحشي. قادت هذه الطريقة بزيادة ٧٤٪ في حجم الكبد المتبقي خلال فترة وسطية ٩ أيام مع معدل استئصال للورم ١٠٠٪ (٨).

### الاستطببات

ان المرضى المرشحون للعملية ALPPS هم المرضى الذين يحتاجون لإجراء قطع الفصوص الكبدية الثلاث اليمنى بسبب وجود انتقالات ورمية للكبد ثنائية الجانب. كارسينوما الاوعية الصفراوية وكارسينوما خلايا الكبدية مع غزو موضعي حول التفرع البابي (٨، ١٠). ان كارسينوما الاوعية الصفراوية في سرة الكبد هي استطببات مختلف

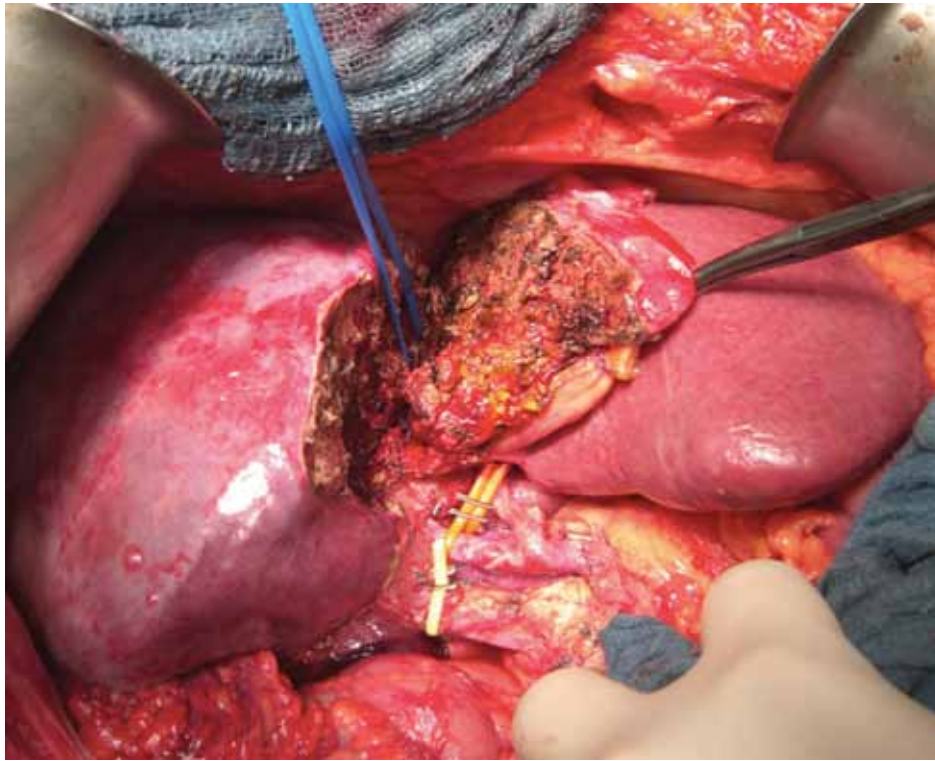


Fig. 2: Liver parenchyma transection using CUSA along the falciform ligament is performed along the falciform ligament. The right hepatic artery, the main bile duct and the right hepatic vein are dissected and identified with rubber bands. The falciform ligament was kept in the future remnant side for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

### Surgical Procedure

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

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

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

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

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

خلال العملية الأولى فإنه يجب البحث لإستثناء الأورام الخارج الكبدية ويتم تحديد امكانية الاستئصال عندما يكون هناك مدخل ومخرج كافي للفصوص الكبدية ٢-٣ ان الغزوا الورمي للفصوص الثاني أو الثالث لوحده لا يعتبر مضاد استئطاب عندما يكون هناك امكانية لاستئصال الورم بدون بقاء بقايا ورمية.

والخطوة الثانية هي تسليخ الأربطة الكبدية العفجية. وإن استئصال المرارة هو خيار. وعندما لا يكون هناك ارتشاح ورمي للمرارة، فإن استئصال المرارة والأقنية الصفراوية يتم عادة بعد رفع القناة الصفراوية الجامعة والشريان

عند توقع عدم كفاية الكبد المتبقي مع الجراحة ذات المرحلة الواحدة: FLV/TLV > ٢٥٪ أو FLV/BW > ٥٠٪ عند المرضى الذين لديهم كبد طبيعي. أو أقل من FLV/TLV > ٣٠٪ أو FLV/BW > ٨٠٪ لدى مرضى الركودة الصفراوية أو بعد المعالجة الكيميائية.

لدى المرضى الذين لديهم حجم غير كافي فإنه قد تحدث زيادة في هذا الحجم بعد تصميم وريد الباب ALPPS وهو خيار يؤدي الى زيادة حجم الكبد المتبقي (١٢).

#### العملية الجراحية

العملية الأولى: قطع وريد الباب الأيمن، وفصل الكبد أثناء العملية



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

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

#### Postoperative management after the first operation

The patient is usually transferred to the intermediate care

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

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

#### The second operation (definitive right trisectionectomy)

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

يتم وضع صفائح من السيليكون لفصل الجزئين الكبديين عن الاعضاء المجاورة من أجل منع حدوث التصاقات لاحقة فيما بين التراكيب المذكورة سابقا والتي يمكن أن تعقد الخطوة الثانية من عملية ALPPS.

في حالات تبديل موضع الفص الأيمن الكبدي بشكل تام فإنه يمكن تطبيق كيس بلاستيكي من أجل فصل الكبد الأيمن و الحجاب. يتم وضع مفجر مغلق في منطقة السرة hilum الكبدية وتؤخذ مسحة من داخل البطن لإجراء تحليل جرثومي في نهاية العملية.

#### التدبير ما بعد الجراحة بعد العملية الأولى

يتم عادة نقل المريض الى العناية المتوسطة عندئذ يتم تخريجه الى الجناح العادي حسب السير السريري ما بعد الجراحة.

تعطى الصادات الحيوية كجرعة وحيدة خلال العمل الجراحي. وإذا تم عزل أي جراثيم باستعمال المسحة أثناء الجراحة، فإنه يجب استعمال الصادات الحيوية حتى موعد اجراء العملية الثانية. ويتم اعطاء الصادات واخذاد antimycotics خلال مرحلة ما حول العملية بكاملها.

يتم بعد اسبوع من العملية اجراء تصوير طبقي محوري CT لتقييم الكبد (١١).

الكبد الأيمن بإستعمال مبدع lid، يتم الكشف عندئذ عن الوريد البابي الأيمن و الوريد البابي الرئيسي (شكل ١).

ويتم في هذه المرحلة استئصال الوريد البابي الأيمن بعد الربط بالخياطة الجراحية في النهاية البعيدة والخياطة المستمرة بإستعمال خيط برولين ٥/٠ للنهاية القريبة.

وعند المرضى الذين لديهم تفرع ثلاثي لوريد الباب مع مداخل مستقلة للفروع للفصوص الامامية اليمنى والخلفية، لذلك فإنه يجب فصل الأوردة البابية الامامية و الخلفية بشكل مستقل. يتم الكشف عن الوريد البابي الأيسر بإجراء تسليخ للفافة السرية ويتم ربط الفص الرابع وتجزئته عند بدايته. يتم تسليخ الشريان الكبدي، القناة الصفراوية والوريد الكبدي الأيمن ويتم تحديدها بأربطة مطاطية يتم اجراء استئصال اليرانشيم باستعمال CUSA على طول الرباط المنجلي (شكل ٢).

ويتم الحفاظ على الرباط المنجلي بجانب الجهة التي سيتم الابقاء عليها. اذا كان ممكنا تقنيا من أجل اعادة تثبيت الفص الوحشي الايسر الى قبة الحجاب الحاجز.

يجب اجراء الامواج الصوتية أثناء الجراحة من أجل التأكد من غياب انسياب الدم في الوريد البابي الأيمن في ختام العملية.

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

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

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

#### Perspective

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

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

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

هذه المرحلة. وكذلك يتم إجراء التفافات الصفراوية الهضمية بعد قطع القناة الصفراوية خارج الكبد إذا كانت مستطبة لدى مرضى CCA السرية. ان المعالجة ما بعد الجراحة بعد العملية الثانية تبقى كما هي لدى المرضى المعالجين باستئصال الكبد الكبير.

#### المنظور

ان حدوث ضخامة كبدية سريعة للفص الكبدى الوحشى الايسر خلال اسبوع تحدث بشكل مستمر في مراكز امراض الكبد في العالم (٨-١٢). ويمكن الحصول على بقايا كبدية كافية خلال ٣ أيام بعد ALPPS (١٢). وجد أن هذه العملية كافية. أولا ان نصف الكبد الايمن والذي تم اغلاق توعية وريد الباب بينما تبقى التروية الشريانية هذا النصف الكبدى يبقى في مكانه (١٠). ويتصرف ككبد اضافي لمساعدة بقايا الكبد في المستقبل خلال الاسبوع الاول والهام بعد قطع الكبد. وبالتالي يمكن تجنب قصور الكبد ما بعد استئصال الكبد، حتى في المرضى الذين تعرضوا الى معالجة كيميائية زائدة بالاضافة الى اذية الكبد المرافقة.

ثانيا ان فرط الضخامة السريع لبقايا الكبد خلال اسبوعين الى ثلاثة اسابيع يؤدي الى تجنب تطور

وعندما يكون FLV/TLV أكثر من ٣٠٪ فإنه يتم إجراء العملية الثانية وبشكل رئيسي استئصال الفصوص الكبدية الثلاث مع أو بدون قطع القناة الصفراوية الجامعة وذلك في اليوم التالي. وإذا كانت FLV/TLV اقل من ٣٠٪ فإنه يتم إعادة التصوير الطبي المحوري CT بفواصل عدة أيام حيث يتم إيقاف الطور الثاني من العملية حسب النتائج.

#### العملية الثانية

##### استئصال الفصوص الثلاث اليمنى المحددة)

بعد فتح البطن يتم إزالة الصفائح السيلكونية وكيس البلاستيك ويتم أخذ مساحة من داخل البطن لإجراء التحليل الجرثومي للمعالجة بالصادات الحيوية الموجهة إذا كانت مستطبة.

يتم تحديد التراكيب في سرة الكبد باستعمال اربطة مطاطية، يتم التعامل مع الشريان الكبدى الايمن والقناة الكبدية اليمنى (أو القناة الكبدية اليسرى عندما يجب استئصال القناة الصفراوية خارج الكبد)، والأوردة الكبدية اليمنى والوسطى.

يمكن الحفاظ على الفص الاول عند مرضى CCA الغير موجود في السرة عندما لا تكون متورطة بالورم. بعد ازالة الكبد المقطوع، يتم استئصال العقد اللمفاوية في

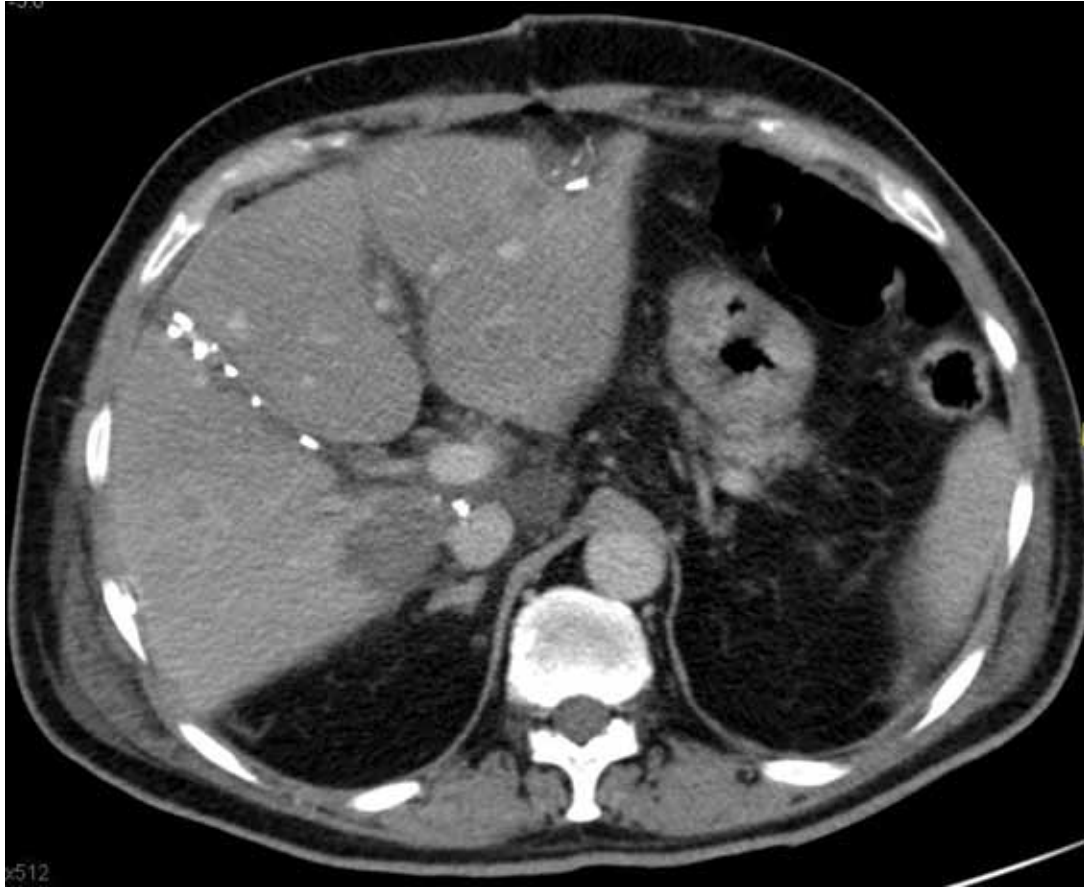


Fig. 3: CT scan at 7 days after full left-full right splitting (liver splitting was carried out along the Cantile line, identified by the intrahepatic clips) to remove bilobar CRLM which involved all 8 liver segments. The CRLM at the segment 2 to 4 has been removed at the the first operation as well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

الشكل ٣: التصوير الطبقي المحوري في اليوم السابع بعد التقسيم التام للفص الايمن والفص الايسر (تجزئ الكبد على طول خط كانتيل والذي يتم تحديده بواسطة كليبسات داخل الكبد) وذلك لازالة CRLM والذي يصيب الاجزاء الكبدية الثمانية. ان CRLM في الجزء الثاني حتى الجزء الرابع تم ازالتهم في العملية كما هو عليه في الجزء الاول.

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

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

الرباط المنجلي) الى تقسيم الكبد الى القسم الايمن الكامل والايسر الكامل (تقسيم الكبد على طول خط كانتيل Cantile ازالة (شكل ٣) CRLM في يوم واحد في المستشفى. وتقدم هذه الطريقة طريقة جديدة لمعالجة الانتقالات الكبدية ثنائية الجانب من سرطان الكولون المستقيم. وباستخدام أحد أكثر الطرق الواعدة في جراحة سرطان الكبد، ويمكن تزويدكم بالكثير من المرضى والذين ربما يتم اعتبارهم بأن لديهم مرض غير قابل للإستئصال، وذلك بإعطاء فرصة جديدة زيادة امكانية الاستئصال.

الورم الى حالة غير قابلة للمعالجة والتي يمكن ان توجد في استئصال الكبد التقليدي وعلى مرحلتين بدون ALPPS (٤، ٥). ولا يمكن لأي تقنية أخرى أن تؤدي الى مثل هذه الضخامة خلال اسبوعين. ولا يمكن أن يحدث أي تطور للورم خلال هذه الفترة القصيرة. وهذه الاستراتيجية يمكن أن تؤدي الى شفاء أسرع للمرضى مع امكانية تطبيق المعالجة الكيميائية باكراً. مؤخراً فإن المؤلف قد وسع الطريقة الأصلية ALPPS كتقسيم الجزء الوحشي الايسر (تقسيم الكبد الى الايمن من





## Rehabilitation and Prevention – Welcome to Medical Park

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

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

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

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

Meet us at the Arab Health Trade Fair:

**ARAB HEALTH 2014, Dubai**

27 – 30 January 2014

Convention & Exhibition Centre

Trade Centre 2 – Dubai

**Booth Number: Z3M10**

### Medical Park AG

International Department

Freiberger-Platz 1 • 83123 Amerang

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

EMail: felsayed@medicalpark.de • [www.medicalpark.de](http://www.medicalpark.de)



Regaining Health and Well-being  
in a Fascinating Location

Literature

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

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

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

وبالإضافة إلى الفعالية العليا في  
تحرير ضخامة الجزء المتبقي من  
الكبد فإن طريقة ALPPS أظهرت  
معدل امراضية عالية ٦٨٪ ومعدل  
وفيات ١٢٪ في مجموعة غير  
منتقاة من المرضى (٨).  
وقد وجد المؤلفون بأن المرضى  
الذين حدث لديهم تضيقات  
صفراوية ما حول الجراحة  
والذين تم تفجير الصفراء يحملون  
خطورة عالية بالمقارنة مع  
المرضى الآخرين مثل الخمج  
وتسرب الصفراء هما الاختلاطات  
الرئيسيان بعد ALPPS (١١).

ويحدد من استعمال هذه  
الاستراتيجية لدى مرضى سرطان  
CCA في سرة الكبد كلا من توسع  
القناة الصفراوية داخل الكبد،  
والتلوث الجرثومي العائد إلى  
استعمال الشبكات قبل الجراح  
وصعوبة تسليخ السرة الكبد في  
الخطوة الثانية لهذه العملية.  
وحسب توصيات الخبراء الدوليين  
فإن هذه العملية المعقدة يجب  
اجرائها فقط بأيدي جراحي الكبد  
الخبراء وفي مراكز ذات حجم عمل  
كبير، وبمساعدة فريق متعدد  
الاختصاصات مثل الحصول على  
تخدير مثالي (مرحلة الانعاش).  
التقدم الهيموديناميكي، الصادات،  
التغذية الباكرة وريديا أو فمويا  
وهناك عوامل أخرى تؤدي إلى  
الحصول على أفضل النتائج (١١).

# Silicone Implants for Breast Augmentation – a Review

# مراجعة: غرس السيلكون من أجل تكبير الثدي

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

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

## History of Breast Augmentation with Silicone Implants

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

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

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

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

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

الثدي عام ١٩٦٣ (٢). وبعد ذلك فلقد تبدل تركيب طعم السيلكون بشكل مستمر. ويمكننا حالياً أن ننظر الى اربع أجيال من الطعوم.

ما بين عام ١٩٦٣ – ١٩٨٨ تم زرع مليون طعم سيلكون من أجل تكبير الثدي في الولايات المتحدة الأمريكية لوحدها (٣). الى اليوم فإن استعمال السيلكون لتكبير الثدي (تم استعمال الشكلين: السيلكون الجيل، السيلكون السائل) كان أكثر الاجراءات انجازا في مجال الجراحة التجميلية ويقدر عددها عالمياً ما بين ١٠ – ١٢ مليون امرأة (٤).

مع ذلك فإن هناك خلاف كبير حول وجود الأدلة على سلامة الاستعمال وأثرها على الصحة طعوم السيلكون وخاصة الجيل gel – ان تنظيم و الموافقة على مثل هذه الاجراءات تحتاج الى موافقة مؤسسة الأدوية والغذاء الأمريكية FDA.

تم اعطاء هذه المسؤولية عام ١٩٧٦ بناء على التعديلات على الأجهزة الطبية وكذلك قانون مواد التجميل.

يعتبر الثديين جزء هام من هوية الأنثى حيث يعتبران رمزا للأنوثة والخصوبة. يختلف حجمهما من شخص لأخر. يؤدي ضمور الثدي Hypomastia، وعدم تناظره، التشوهات أو فقدان الثدي بسبب كارسينوما الثدي الى ضعف ثقة المرأة بنفسها. يلعب الجراحون دورا قياديا احصائيا في التداخلات التجميلية لعدة سنوات.

ان المراجعة التالية تهدف الى اعطاء المعلومات حول امكانية تكبير الثدي باستعمال زرع السيلكون، وكذلك تاريخها وخطورتها والاختلاطات المرافقة لزرع السيلكون.

تاريخ تكبير الثدي بزرع السيلكون تم ذكر زرع الثدي لأول مرة في التاريخ الطبي عام ١٨٩٥ حيث قام الطبيب الألماني النمساوي Vincenz Czerny بإزالة ورم شحمي من ظهر المريضة واستعماله كنسيج شحمي لتكبير الثدي (١).

وكان كلا من Cronin و Gerow أول من وصف استعمال الغرس الصناعي باستعمال السيلكون في



Fig. 1: Textured silicone breast implants



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

Table 1

الجدول ١

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

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

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

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

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

#### Breast Augmentation with Silicone Implants

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

فإنه يبقى مجال اختلاف في أنحاء العالم وما تزال الاختلاطات لم تتضح بشكل تام. تم خلال السنوات القليلة الماضية إجراء دراسة كبيرة بالطريق الراجع لإثبات سلامة تطبيقها (٨-١٥). مع ذلك فإنه يبقى اظهار ما هي الاختلاطات وخاصة النتائج الطويلة الأمد لاستعمال هذه الطعوم.

تكبير الثدي باستعمال طعوم السيليكون  
يتم إجراء تكبير الثدي لعدد كبير من التشخيص السريرية (جدول ١):

– ضمور الثدي  
– تفاوت الثدي / عدم تناظره  
– الشذوذات وإعادة التصنيع بعد البتر

الشكل ١: تركيب طعم سيليكون الثدي

في البداية عام ١٩٩٢ أوصت FDA بعدم استعمال هذه الطعوم وبشكل رئيسي بسبب أنه لم يكن بالامكان نفي وجود ارتباط ما بين هذه الطعوم وتطور الأمراض الجهازية مثل أمراض الغراء (٣). تبع ذلك في ١٦ نيسان ١٩٩٢ حضرا على استعمال جيل السيليكون ومنذ ذلك الوقت لم يتبع الكثير من المصنعين هذه النصيحة ولم يتم التأكد من سلامة استعماله. منذ ذلك الوقت تم الاحتفاظ بزراع طعوم السيليكون لمرضى محددين ولإعادة تصنيع الثدي (٥). وبالتالي فإن عدد طعوم جيل السيليكون في أمريكا قد انخفض بينما ازداد استعمال سائل السيليكون بشكل ملحوظ في السريريات الروتينية.

في عام ١٩٩٥ أكدت الجمعية الأمريكية للأمراض الروماتيزم بأنه لا يوجد ارتباط ما بين استعمال جيل السيليكون وتطور أمراض الغراء أو الأمراض الرئوية (٦). أعقب ذلك عبارة للأكاديمية الأمريكية للأمراض العصبية عن سلامة هذه الطعوم فيما يتعلق بالأمراض العصبية (٧).

في عام ٢٠٠٥ فإن منظمة FDA قدمت جيل السيليكون الى السوق الأمريكية ولكن تخضع لقيود محددة (٣). بالرغم من الموافقة الرسمية لاستعمال طعوم السيليكون

Fig. 2: Periareolar approach for breast augmentation



الشكل ٢: طريقة ما حول اللعوة لتكبير الثدي

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

#### Preoperative Measures Prior to Breast Augmentation

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

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

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

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

امرأة فوق ٣٠ سنة. أكثر من ذلك فإنه تتضمن الطرق ما قبل الجراحة التوثيق الفوتوغرافي وإجراء علامة في المنطقة التي يجب إجراء الجروح فيها والتي تتضمن خطوط التوجه (مثلاً: الخط الناصف). إن إجراء الاستشارات المكثفة ما قبل الجراحة لا تفيد فقط في إعلام المريض عن اختلالات محددة ولكن أيضاً استثناء مضادات استطباب محددة:

- إذا كان هناك قصة عائلية مؤهبة لسرطان الثدي فإنه يجب اعتبار إجراء استقصاءات شعاعية مفيدة (وخاصة عند زرع الطعم تحت الغدة). ازديادة خطورة حدوث سرطان الثدي لدى حاملي هذه الطعوم لم تتضح في الدراسات التي تم إجراءها إلى الآن.
- إذا كان هناك سرطان ثدي مشخص: فإن ذلك يشكل مضاد استطباب نسيجي حيث يجب التنويه إلى زيادة معدل الاختلالات في حال كانت المعالجة الشعاعية مستطبة. وبالتالي فإنه لا ينصح بتكبير الثدي لأنه أيضاً يجعل من الصعب تحديد النكس الموضعي.

إن ضمور الثدي يمكن أن يكون ولادياً (ضمور أولي) أو يحدث بعد الحمل.

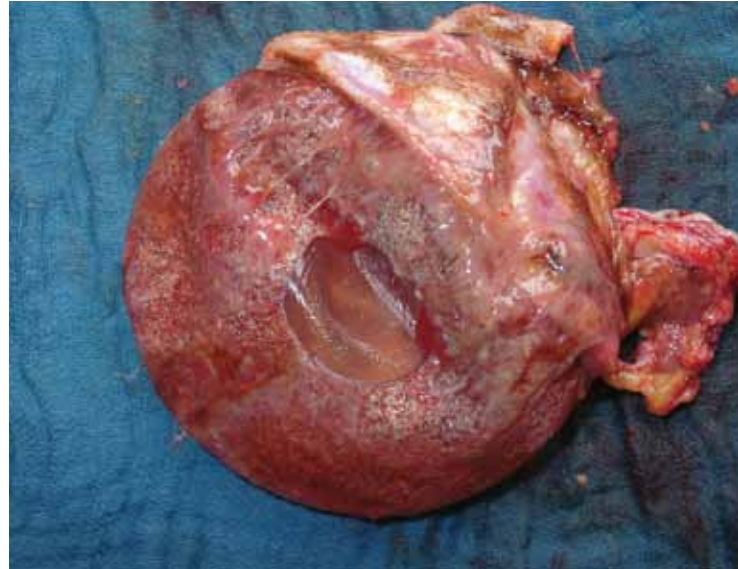
إن إعادة التناظر مستطبة عندما يكون هناك اختلاف بالوزن تقريباً ٢٠٠ غ. في هذه الحالة فإن تكبير الثدي الأحادي الجانب أو انقاص الثدي الآخر تجميلاً يمكن أن يتم (غالباً بشكل مستقل) يمكن أن يستطب تكبير الثدي للتشوهات مثل:

تناذر أمازون amazon syndrome (اضطرابات تطور الغدة الثديية) أو تناذر بولاند Poland's syndrome (اضطرابات التطور للأطراف العلوية والتي تتضمن نقص تصنع الثدي)

الطرق ما حول الجراحية قبل تكبير الثدي

يجب أن تتضمن الوسائل التشخيصية الفحوص لعدم التناظر ومرونة الجلد. وجود كتل شاذة للحيز والتي يجب نفيها من خلال الجس كذلك يجب إيضاح حالة العقد الأبطية. وكذلك يجب إجراء تصوير الثدي بشكل إضافي لكل

Fig. 3: Intraoperative specimen of a severe capsular fibrosis



الشكل ٣: عينة عبر الجراحة لتليف محفظة شديد

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

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

#### Selecting the Implant

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

Implants differ regarding their shell, filling substance and shape.

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

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

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

#### Approaches

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

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

متوفرة كمواد تعبئة. وفيما يختص شكل الطعوم فأنا هناك تمييزا بين شكل كثير مدور وشكل قليل التدوير أو ذو الشكل التشريحي. أن الشكل التشريحي له شكل النقطة النموذجي. ويجب الأخذ بعين الاعتبار بأن شكل الثدي الذي تم تكبيره يعتمد على الجاذبية وضغط الأنسجة الرخوة وكلاهما يخضعان لتبدلات ديناميكية.

#### طريقة تكبير الثدي

هناك أربع طرق ممكنة لتكبير الثدي: تحت الثدي، ما حول الثدي، ما حول اللعوة periareolar (شكل ٢)، في المنطقة الإبطية، عبر اللعوة transareolar. وكل طريقة تمتلك فوائد وأضرار ويجب اختيارها حسب الوضع التشريحي وطلب المريض، بالإضافة إلى رغبة الجراح. أن طريقة الزرع تحت الثدي هي شائعة للكثير من الجراحين، وخاصة بسبب الرؤية الجيدة خلال الجراحة. وأيضا خلال التداخلات اللاحقة في حال حدوث اختلالات. يتم في هذه الطريقة إجراء جرح بطول ٤ سم فوق الثنية تحت الثدي

- هناك توقعات غير موضوعية: حيث أن النتائج بعد الجراحة غير جيدة وخاصة في حال ضمور الثدي بعد الحمل (يطلق عليه سنوبي الثدي snoopy breast) والتي تتضمن انخفاض الغدة وكذلك ظرف النسج الرخوة.
- وجود أمراض مناعية ذاتية (اختلالات جهازية).
- وجود اخماج سابقة (التهاب الثدي).

#### اختيار الطعوم

في الوقت الحالي فإن يتم زرع طعوم السيلكون بناء على توجيهات المتطلبات الأوروبية) والتي يجب أن يكون عليها علامة CE. تختلف الطعوم بالنسبة لشكلها ومحتواها ومحيطها. وما يزال محفظتها مؤلفة من السيلكون والتي تكون ملساء أو خشنة (شكل ١). وكذلك طعوم السيلكون الممزوجة بمادة البولي يوريثين polyurethane وهي متوفرة أيضا. هناك طريقة جديدة بتغليف محيط السيلكون بمواد حيوية (انظر لاحقا). بالإضافة إلى المحاليل الملحية وجيل السيلكون اللاصق



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

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

#### Implant Positioning and Surgery Technique

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

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

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

#### Postoperative Measures

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

حجم الطعم فإن الحافة السفلية للعضلة الصدرية يتم تسليخها عن القص. وخلال التحضير يجب الأخذ بعين الاعتبار أن التغطية الكاملة للطعم من قبل العضلة الصدرية ينتج عنه توضع عالي للطعم. وبعد زرع طعم تجريبي واختبار التناظر فإنه يتم تحديد حجم الطعم ويتم زرع الطعم بعد غسله بالسائل الملحي، بدون محاولة لمس حواف الجرح المعقمة قدر الإمكان. ويتم اغلاق الجرح بعد ذلك على طبقات ويمكن وضع مفجر Redon اذا كان ضروريا.

#### التدابير ما بعد الجراحة

يجب تجنب ما بعد الجراحة كل من العمل الفيزيائي الزائد مثل عمل البيت والرياضة وكذلك الفعاليات الوظيفية التي تتطلب فعالية فيزيائية. لا يمكن اجراء الفعالية الفيزيائية التامة الغير محدودة الا بعد اربعة أشهر. يجب لبس حمالة صدر خاصة تؤدي الى ضغط بالاتجاه الذيلي من اجل منع اتجاه الطعم بالاتجاه القحفي ولمدة ٦ أشهر. وحسب نوع الطعم فإنه على المريض اجراء المساج مباشرة بعد الزرع. بالمقارنة مع الطعوم المغلفة والتي يجب عدم تحريكها المفرط، فإن المساج المبكر هو من فوائد الطعوم الناعمة لتجنب تليف المحفظة حيث يجب دفع الطعم بالاتجاه الرأسي لعدة ثواني عدة

الموجودة باصبعين باتجاه الاسفل لذلك فإن الندبة الناجمة تتوضع في الثنية الثديية اللاحقة وتكون غير مرئية من الوضع العلوي. ان تحضير مكتن الزرع المناسب هو أكثر صعوبة بطريقة الزرع ما حول اللعوة periareolar والطريقة الأبطية. وأكثر من ذلك فإن الجرح عبر غدة الثدي يمكن أن يؤدي الى الندب cicatrization وامكانية تخريب الأقنية اللبنية. وهناك خطورة انزياح الطعم الى الجانب الوحشي باستعمال الطريقة الإبطية.

#### تحديد مواقع الزرع والطرق الجراحية

ان موقع الزرع إما ان يكون تحت الغدة أو تحت العضلة. وبالإضافة الى كمية النسيج الرخوة اللتي تغطي الطعم فإن طريقة الزرع تحت العضلة تؤدي الى تطور اقل في تليف المحفظة. وكذلك التقييم بتصوير الثدي يكون أفضل اذا تم الزرع بهذه الطريقة (١٦). وبإستعمال الطريقة تحت العضلية يتم كشف الحافة الذيلية للعضلة الصدرية ويتم رفعها باليد عن جدار الصدر بعد اجراء شق الجلد وإجراء تحضير تحت الجلد.

ويتم التحريك باتجاه الأعلى حتى الوصول الى مستوى الضلع الثالث، وإلى الجهة الوحشية حتى الأمام من الخط الابطي الناصف. وحسب

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

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

### Possible Complications of Silicone Implants

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

### Systemic Complications

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

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

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

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

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

فإنه لم تتمكن الدراسات الكبيرة من تأكيد وجود الارتباط ما بين استخدام طعوم السيليكون (كلا النوعين المملوء بالجيل أو تلك المملوءة بمحلول سائل). وتطور هذه الأمراض العائدة لمجموعة من أمراض الغراء، أمراض المناعة الذاتية، تطور السرطان قد تم نقاشها لعدة سنوات.

إن التركيز الرئيسي للانتباه على سرطان الثدي. مع ذلك فإن هناك تشوهات خبيثة مثل الساركوما، أمراض الأرومات الدموية الخبيثة أو الأورام الدماغية والرئوية والعنق والمهبل هي أمراض متوقعة. لقد أظهرت عدة دراسات وبائية بأنه لا تأثير لطعوم السيليكون على معدل حدوث الأمراض المترافقة مع الأورام (٣).

**الاختلالات الموضعية**  
بالإضافة إلى الاخماج الموضعية فإن هناك أورام دموية وأورام مصلية تعتبر أيضاً اختلالات محلية. هناك مشكلة أخرى يسببها الشعور بالألم بالضغط والألم (١٧). تحدث الاخماج في أقل من ٥٪ من المرضى (٣، ٢٤). في بعض الحالات يجب إزالة الطعم مرة أخرى ويمكن إعادة زرعه بعد زوال الخمج والتأكد من الشفاء التام (٣).

في هذه الحالة يتم تحديد الاجراء على اساس النتائج وخبرات الجراح. تحدث الاخماج بعد الزرع

مرات باليوم. وخلال الطور الأول بعد الزرع يجب اجراء فحوص المتابعة بفترات متقاربة بعد ٣، ٦، ١٢ شهر وبعد ذلك مرة في العام. وخلال هذه المتابعات يجب تقييم موضع الطعم بتصوير وثائقي. وإذا كان هناك شك خفيف بوجود تمزق في الطعم يجب اجراء التصوير بالأشواج sonography وإذا كان ضروري اجراء تصوير المرنات MRI.

**الاختلالات الممكنة لطعوم السيليكون**  
يمكن أن يؤدي استخدام طعوم السيليكون إلى اختلالات موضعية أو جهازية. وهذه القائمة تميل لأن تكون بشكل عام أن المعلومات حول الاختلالات في الأدب الطبي تتبدل بشكل ملحوظ وتعتمد بشكل كبير على خبرة الجراح.

**الاختلالات الجهازية**  
هناك تضارب حول حدوث الاختلالات الجهازية لطعوم السيليكون وخاصة فيما يتعلق بتطور أمراض الغراء مثل الذئبة الحامية الجهازية، تصلب الجلد، تناذر جوغرغ أو التهاب المفاصل الرثواني واستعمال طعوم السيليكون يثير الجدل (١٧، ١٨). وهذا الارتباط المفترض قاد إلى منع استعمال طعوم جيل السيليكون من قبل FDA. ومع ذلك

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

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



الشكل ٤: سلسلة من الصور لحالة مريضة بعد استئصال سرطان ثدي ثنائي الجانب وإعادة التصبغ ثنائي الجانب باستعمال طعم ذاتي وطعم سيليكون، حاليا تشاهد درجة عالية من تليف المحفظة في الثدي الأيسر

(Baker III).

(a and b) صور قبل الجراحة

(c) صور أثناء الجراحة تظهر الطعم

(d) نتائج ما بعد الجراحة، لقد تم شفاء المريض بشكل تام.

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

#### Local Complications

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

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

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

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

كيس الطعم قد تتحلل وتعرض جزيئات السيليكون على تفاعلات التهابية ضد الجسم الأجنبي من الانسجة (١٧).

والاكثر من ذلك فإنه يمكن ان تشكل جزيئات السيليكون الى اورام حبيبية او اورام كاذبة، والتي تتوضع في العقد اللمفاوية الموضعية و الانسجة المجاورة (١٧، ٢٧). ان اكثر المضاعفات المحلية مناقشة هي تلك التي تحدث بزرع طعوم السيليكون هو تليف النسيج المحيط به وينجم عنه تليف المحفظة.

ان التفاعل الفيزيولوجي للجسم اتجاه الجسم الأجنبي هي كبيرة جدا لتتطور البالعات لتشكل المحفظة من النسيج الضام. وتقوم هذه المحفظة بشكل تام حول الجسم الاجنبي وبالتالي تثبت الطعم في مكانه مع ذلك في بعض الحالات فإن تبدلات المحفظة تصبح قاسية او تقلص المحفظة (شكل ٣). ويشار الى النتيجة على انها تليف محفظة او تقلص المحفظة (٢٨، ٢٩) (شكل d-a).

ان معدل حدوث تليف المحفظة متباين في الادب الطبي الحالي

ضعفي ما يحدث بعد جراحة اعادة التصنيع عنه بعد تبديل الطعم او اجراء تكبير بسيط للثدي (٢٥).

وتشمل الاختلاطات الأخرى تطور الاورام الدموية، ومعدل حدوثه ٥٪ (٣، ٢٤). ويبدو أنه غير معتمد على نمط، ما يحتوي من مواد، ملمس السطح، و موضع الطعم. تم نشر حدوث الاورام بمعدل ضعفي خطورة حدوث تليف المحفظة (٢٥).

يتضمن التمزق هجرة السيليكون الى الانسجة المحيطة وخطورة حدوث تليف المحفظة. يزداد معدل تمزق الطعوم بازدياد مدة الزرع، حيث ان الخطورة تكون أعلى ما يمكن بعد مرور ١١ - ٢٦ بعد الزرع (٢٦).

تختلف اعراض تمزق الطعوم، تتظاهر في بعض الحالات بوجود العقد، انخفاض الثدي، عدم التناظر، وكذلك الألم أو الشعور بالشد. ان هجرة جيل السيليكون (نزف الجيل) الى النسيج المجاور وهي ليست بالضرورة نتائج لتمزق الطعم، ويمكن ل جيل السيليكون ان تتسرب خارج الطعم بدون الى علامة للتمزق. بالإضافة لما ذكر سابقا فإن جزيئات السيليكون في



Fig. 4b: Preoperative image



الشكل ٤ ب: صور قبل الجراحة

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

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

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

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

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

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

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

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

تحت العضلة و ٥٨٪ في الزرع تحت الغدة (١٦). تم معارضة هذه النتائج من قبل دراسة كبيرة من قبل هاندل وزملائه Handel مثلا لا يوجد أي علاقة ما بين موضع الطعم وحدوث تليف المحفظة (٢٥).

٣-مجتمع الجراثيم: يبدو ان وجود الجراثيم في الطعوم هو عامل الخطورة الرئيسي. والتركيز الرئيسي حول الجراثيم العنقودية البشروية.

وتحدث بشكل طبيعي في الفلورا flora الجلدية وتشاهد بشكل متزايد في نظام الاقنية لثدي الانثى ويمكن عزلها من حليب الثدي المفرز من قبل الغدد المحيطة بالثدي mamilla وكذلك من برانشيم الثدي (٣٤). ان المكورات العنقودية البشروية قادرة على انتاج مادة biofilm

وبالتالي قادرة على الالتصاق للمواد الخارجية. وتعتبر هذه المواد هي نقطة البدء للتخرشي والمعرض الاساسي لحدوث التليف في نسيج المحفظة (٣٥).

ان وجود مادة biofilm اكثر شيوعا جدا في المرضى الذين لديهم تليف المحفظة. بالاضافة الى وجود

و تتراوح ما بين ٤-٧٤٪ (٣٠-٣٢).

على الرغم من الجهود الكبيرة لانقاص معدل تليف المحفظة، فإنه قد تتطلب جراحة ثانية أو ثالثة في ٥-١٠٪ من الحالات والتي تتضمن اما قطع المحفظة او ازالة الطعم او تبديله.

ان سبب تليف المحفظة هو غير معروف ومختلف عليه، مع ذلك فإن عوامل مؤثرة مختلفة معروفة ولقد تم وصفها:

١- المواد المألثة المختلفة: كلا المواد سواء كان السيليكون السائل او جيل السيليكون لهما فوائد محددة (٣، ٢٥، ٣١، ٣٣). في الممارسة السريرية فان اختيار المواد المألثة حسب رغبة الجراح.

٢- موضع الطعم (تحت العضلة مقابل تحت الغدة)

ان موضع الطعم وما ينجم عنه من تطور تليف المحفظة هي خاضعة لجدال حاد في الادب الطبي (٣٤) مثلا فازكوبز Vazquez وزملائه نشروا تقريراً عن حدوث تقلص المحفظة في ٩,٤٪ حالات الزرع

Fig. 4c: Intraoperative image showing the implant



الشكل ٤: صور أثناء الجراحة تظهر الطعم

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

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

### (3) Bacterial Population

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

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

### (4) Surface Texture of the Implant

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

ولم يتم ايضاح التأثيرات السمية، مع ذلك فأن العوامل المسرطنة كانت متهمة. وهذا النمط من الطعوم تم زرعها في حوالي ١١٠٠٠٠ امرأة في الولايات المتحدة الامريكية حتى تم ازلتها من السوق عام ١٩٩١ بسبب الشك بإحداثها للسرطان. هذه الايام يتم استعمال الطعوم المغطاة بالبولي بورثيان في البرازيل (٣٧، ٣٨).

ولقد تم خلال السنوات الماضية مقارنة سطوح الطعم الناعمة او المجعدة فيما يتعلق بمعدل حدوث الاختلاطات في الأدب الطبي. كان من المتوقع أن يحدث زرع الطعوم textured implants تحسنا في التوافق الحيوي وينقص معدل الاختلاطات بالمقارنة مع الطعوم الناعمة التقليدية. كان من المفترض بالسطح الخشن ان يؤدي الى تشكل شبكة من الكولاجين ومن المتوقع ان تؤدي الى تثبيت الطعم وتحمي من قوى شد الصدر (٣٩). والاكثر من ذلك فانها تؤدي الى خفض معدل تليف المحفظة. وان تحسين التوافق الحيوي من خلال سطح السيليكون المجعد تم وصفها

المكورات العنقودية سلبية التخثير وحدوث ازدياد معدل حدوث طلائع الجراثيم propionibacteria وكوريني باكتيريا corynebacteria تتم مشاهدته مع تليف المحفظة (٣٦).

٤- ملمس سطح الطعم: لقد اصبح خلال السنوات القليلة الماضية ملمس سطح الطعم وتأثيره على حدوث الاختلاطات محط الانظار بشكل متزايد. لقد تم تغطية طعوم السيليكون بمادة بولي يورثان بشكل مبكر ويعود الى عام ١٩٦٠. وان الفائدة المتوقعة الرئيسية هي خفض معدل حدوث تليف المحفظة ان تبخر سطح الطعم كان مثيرا للجدل نظرا لوجود مخاوف من حدوث تأثيرات سمية لمادة بولي يورثيان. في دراسة راجعة ل هاندل وزملائه Handel (٣١) قد بحثت في الاختلاطات وفوائد هذه الطعوم وأوضحوا الانخفاض الحاد في معدل حدوث تليف المحفظة. وقد أظهر Vazquez وزملائه نفس المشاهدة حيث وجدوا في دراسة راجعة حدوث تليف المحفظة في أقل من ١٪ (٣٧).

Fig. 4d: Postoperative result, patient fully recovered



الشكل 4d: نتائج ما بعد الجراحة، لقد تم شفاء المريض بشكل تام

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

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

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

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

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

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

بالإضافة الى تأثيراتها المضادة للالتهاب (٤١). وأظهرت دراسة أخرى أجريت ٢٠١٠ باستعمال طعم السيليكون المغطى بالنحاس انها تنقص تجمع الجراثيم على سطح الطعم بالمقارنة مع الطعوم التقليدية بالسيليكون (٤٢) ولكن لم يشاهد أي تأثير على تشكل المحفظة.

#### أفاق

يعتبر تغطية السيليكون بمواد متوافقة حيويًا هي طريقة جديدة هامة وفي هذا المجال فإن تغطية كيس الطعم بمادة التيتانيوم هي طريقة واحدة بشكل خاص (٤٣، ٤٤). حيث أوضح لأول مرة بيرغمان Bergmann et al في دراساته على الحيوانات تجريبيا وجود فوائد التغطية لكيس السيليكون: حيث ادت الى كل من انقاص التفاعل الالتهابي ضد هذا الجسم الاجنبي وتبدل في بنية المحفظة.

حيث كانت المحفظة اقل حساسية للتهيج (٤٣). بالطبع تحتاج هذه الدراسات التجريبية الى توضيح باجراء الدراسات السريرية الكبيرة.

من الدراسات السابقة وقد اكدتها الدراسات الحديثة هذه الموجودات (٣٠).

وقد نشر وانغ Wong (٣٠) وزملائه في عام ٢٠٠٥ بأن استعمال طعوم السيليكون الخشنة يمكن ان تخفض معدل حدوث تليف المحفظة في الطور المبكر من دراسة استقبالية. ان التأثيرات الايجابية للسطح الخشن على تطور تليف المحفظة لم يتم تأكيده بعد في الدراسات طويلة الامد (٢٨). لذلك فإن هناك ما يزال تساؤل حول وجود فوائد ضعيفة. وبشكل تبخير سطح الطعم او تغطيته بمواد مختلفة طريقة جديدة والهدف الاساسي من هذه المواد هو انها قادرة على تخفيض كلا من الاخماج وتحسين التوافق الحيوي للسيليكون. ولقد قارنت دراسة halofuginone lactate مع طعوم السيليكون التقليدية اظهرت التجارب على الحيوانات تحسن التوافق الحيوي وانخفاض معدل تليف المحفظة (٤٠).

واظهرت مجموعة الدراسات نفسها ان تغطية الطعم بمادة فوسفوبيل كولين تأثيرات ايجابية ذاتها



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

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

### Prospects

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

needs to be verified in large-scale clinical studies.

### Summary

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

### الخلاصة

ان تكبير الثدي باستعمال طعوم السيليكون تشكل طريقة اعادة تصنيع الثدي. انها الطريقة المفضلة خاصة في جراحة التجميل. وان التطور المستمر في الطعوم وتقنيات الجراحة قد جعلت من الممكن خفض عدد الاختلاطات على مستوى عالمي. ان نمط تكبير الثدي وبشكل خاص نوع المواد وطريقة الجراحة ما زالت تعتمد على منظور خبرات الجراح وتقييمه.

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

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

# Literature

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

# Current Treatment Modalities for Trigeminal Neuralgia

# الأنظمة العلاجية الحالية لألام العصب مثل التوائم

## Summary

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

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

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

## Introduction

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

الشعاعية و المعالجة عبر الجلد بفقد الحس ومعدل النكس خلال ٥ سنوات ٥٠٪. ان اختيار التداخل يتم حسب كل حالة على حدة. ان أضرار الطريقة التداخلية قليلة الخطورة هي أذية الاحساس و وجود معدل عالي للنكس.

## المقدمة

يحدث ألم مثلث التوائم على شكل وامض شديد جداً، على شكل كهربائي أو طعن سكين يشمل توزع فرع أو أكثر للعصب مثلث التوائم (٤). يستمر الألم لعدة ثواني بشكل نموذجي ويحدث اما بشكل عفوي أو محرض بلمس الوجه أو المضغ أو الحديث أو البلع أو تنظيف الأسنان. يؤدي الألم الى العجز أو التوتر agonizing وغالباً ما يكون الأكل مستحيلاً لذلك فإنه يجب معالجة ألم عصب مثلث التوائم دوائياً وبشكل فوري ويمكن أن تحدث عدة نوبات بشكل يومي ولعدة أسابيع الى أشهر عندئذ تختفي مرة أخرى لعدة أسابيع أو أشهر. وعادة ما يأخذ الألم شكل متطور، وبالرغم من أن بعض المرضى لديهم نوبة وحيدة في حياتهم.

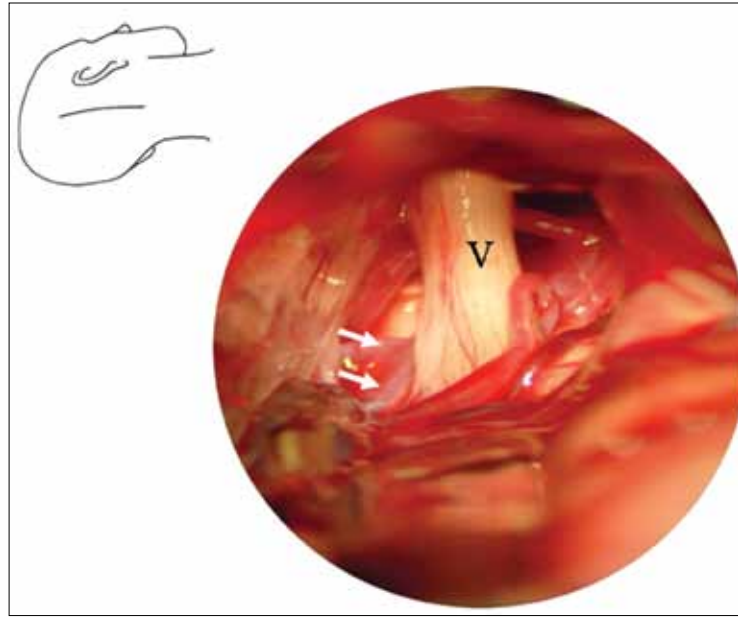
## الخلاصة

ان ألم العصب مثلث التوائم التقليدي يحدث بسبب الانضغاط الوعائي على العصب مثلث التوائم. ويمكن الحصول على تسكين الألم باستعمال أدوية مضادة الصرع. ويمكن الأخذ بعين الاعتبار لإستعمال التداخلات في حال عدم وجود تأثير علاجي أو وجود تأثيرات جانبية للأدوية تقوم المراجعة الحقيقية بتصنيف التوجيهات العلاجية الحالية ونتائج الأنظمة المختلفة. وإن الخبرات طويلة الأمد الايجابية بعد ازالة الانضغاط بالأوعية قد أثبتت المسبب بالانضغاط الوعائي للعصب المثلث التوائم. لقد أصبح الألم عصب مثلث التوائم البدئي قابلاً للعلاج وكمبدأ بإستعمال المشروط غاما (الجراحة الشعاعية) قد حصلت على مكان مقبول في معالجة هؤلاء المرضى والذين لا يمكن اجراء الجراحة لهم بسبب حالتهم الصحية العامة أو تقدم العمر.

ولقد تم اثبات فائدة استعمال التخثير الحراري أو التصميم بالغليرسول لهؤلاء المرضى. وتتشارك المعالجة بالجراحة



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



الشكل ١: المدخل الجراحي من الجهة اليمين والموجودات أثناء الجراح خلال عملية إزالة الضغط الناجم عن الأوعية الدقيقة. استقصاء موضع الدخول للعصب مثلث التوائم يظهر بشكل نموذجي وجود عروة للشريان المخيخي العلوي (السهم) يمتد إلى axilla العصب (الأسهم).

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

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

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

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

#### Drug Therapy

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

ان الهدف من هذه المراجعة هو رسم التوازن الحالي بالنسبة لنتائج الطرق التداخلية المختلفة ومناقشة الاستطابات المحددة. ان استطابات المعالجة الدوائية موجه حسب توصيات الجمعية الألمانية للأمراض العصبية.

#### المعالجة الدوائية

في عام ٢٠١٢ يجب ان تكون الطريقة العلاجية البدئية بشكل رئيسي محافظة، ويجب الأخذ بعين الاعتبار المعالجة الجراحية عندما تقود المعالجة الدوائية الداعمة الى تأثيرات جانبية هامة أو أن نتائجها لم تتحكم بشكل ملائم لألم العصب.

ان التأثيرات الجانبية لجميع الأدوية الفعالة في ألم العصب مثلث التوائم تتألف من الدوخة - الدوار - ضعف cognitive الى المشاهدات عبر المرنان MRI مثل الضمور المخي والمخيخي. بينما الادلة المقنعة على استعمال المعالجات اللادوائية مثل المعالجة النفسية، المعالجة acupuncture.

يحدث ألم العصب مثلث التوائم النموذجي بإنضغاط العصب بالأوعية عند منشأ العصب في جذع الدماغ (١). والشريان المسبب لهذه المشكلة هو على الأغلب الشريان المخيخي العلوي ويمكن تحديده باستعمال المرنان المتطور MRI (٦). ويمكن أن يحدث ألم العصب مثلث التوائم أو تشوهات وعائية في اللقافة الخلفية (٢).

لقد حدث تطور هام فيما يتعلق بالمعالجة خلال السنوات الأخيرة. فمن جهة فإن الخبرات طويلة الأمد الايجابية باستعمال ازالة الضغط مجهريا للعصب قد أثبتت آلية المرض وحدوثه بسبب الانضغاط التقليدي للعصب مثلث التوائم (١).

وبالتالي أصبح ألم العصب مثلث التوائم مرضا قابلا للمعالجة. ومن جهة أخرى فإن استعمال المعالجة الجراحية الشعاعية عن طريق سكين غاما قد حصلت على مكان ثابت في معالجة المرضى اللذين لا يمكن اجراء جراحة لهم بسبب الحالة العامة أو العمر.

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

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

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

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

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

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

بالكاربامازيبين carbamazepine والمعروف عالمياً بالرغم من توفر الأدوية مضادة الصرع الأحدث فإن ٩٠٪ من المرضى يستجيبون للمعالجة ب carbamazepine. والجرعة الهدف ٦٠٠ - ١٢٠٠ ملغ باليوم. ويجب أن يتم عيار مستواه بالدم بالجرعات العالية. والعيار المناسب ٤ - ١٢ ملغ / ليتر. والتأثيرات الجانبية نادراً ما تحدث مثل القمه، عدم التوازن، اضطرابات cognitive، اندفاعات جلدية، نقص الكريات البيضاء والصفائح الدموية، فرط صوديوم الدم، الاضطرابات الكبدية واضطرابات نظم القلب.

ويعتبر الأوكسكاربازيبين Oxcarbazepine وهو طليعة الكاربازيبين carbamazepine. دواء مفيد في معالجة ألم العصب مثلث التوائم ويتفوق على الكاربازيبين من حيث أنه سريع التأثير حيث يتم امتصاصه بسرعة ويصل الى التركيز المطلوب في المصل خلال ساعة من اعطاءها ويتطلب جرعة ٩٠٠ - ١٨٠٠ ملغ في اليوم. وتأثيراته الجانبية أقل وكذلك تأثيره كمحرض ذاتي اقل بالمقارنة مع كاربازيبين. ولكن من جهة اخرى فإن نقص صوديوم الدم تشاهد أكثر باستعمال اوكسا كاربازيبين في ٢٣٪ (١٦). لذلك

نوصي باستعمال التداخل الجراحي للألم العصبي اذا لم نتمكن من التحكم الكافي بإستعمال ادوية الألم أو اذا كانت التأثيرات الجانبية للمعالجة الدوائية تؤدي الى تمدد في نوعية الحياة.

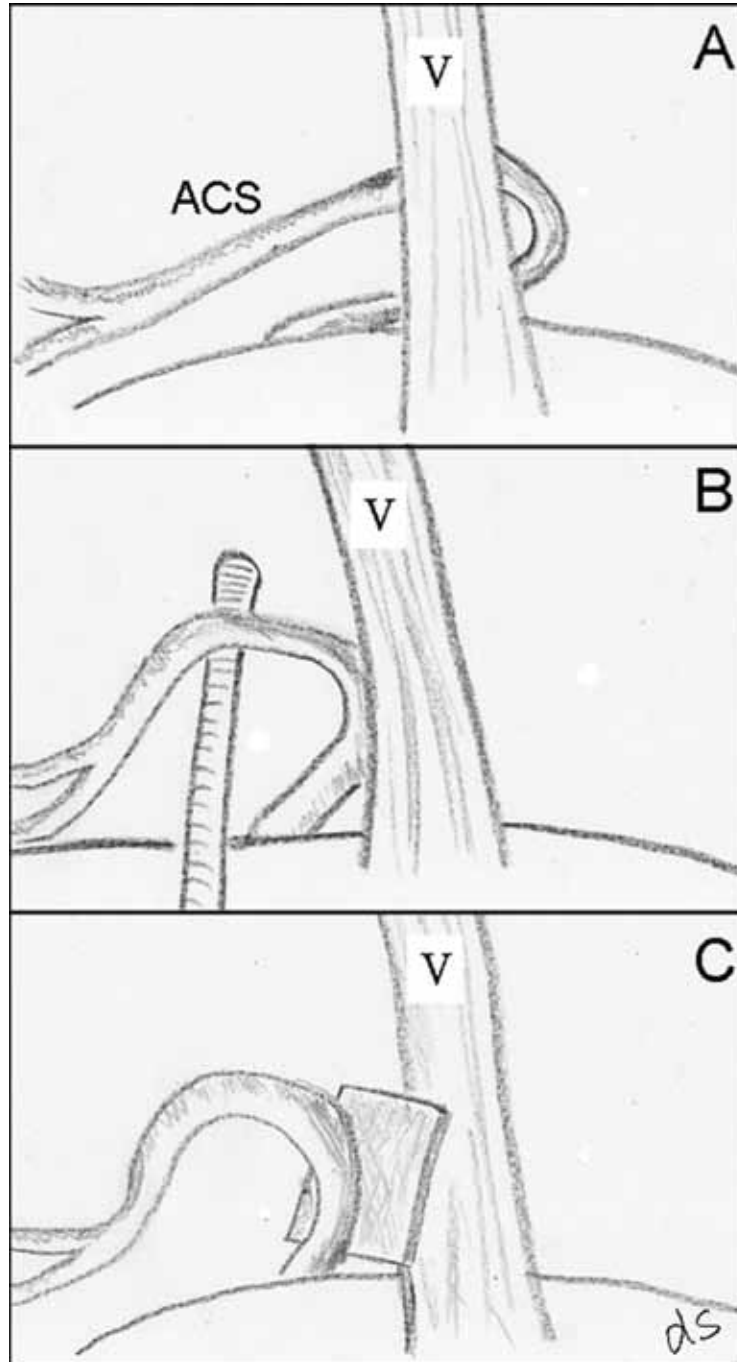
وبسبب قصر مدة نوبة هجمة الألم فإن اعطاء الدواء بعد بدء النوبة يأتي متأخراً جداً لذلك فإنه يجب اعطاء الجرعة العلاجية بشكل فردي حسب التأثير و التأثيرات الجانبية للدواء. حيث نبدأ بجرعة منخفضة ويتم زيادة الجرعة حتى يتم الحصول على تحكم جيد للألم أو حتى حصول تأثيرات جانبية غير محمولة.

وعند الحصول على التأثيرات فإنه يتم تعديل الجرعة. وبشكل معكوس عندما لا يحدث ألم عند استعمال جرعة معينة لمدة ١-٢ شهر فإنه يجب البدء بتخفيض الجرعة. يستجيب الألم التقليدي لمثلث القوائم بشكل جيد للأدوية مضادة الصرع (١٠).

ومع مرور الزمن فإن التأثيرات العلاجية الجيدة الأولية تبدأ بالانخفاض. وبناءً على الدراسات القليلة العشوائية والمنظمة فإن إختيار العلاج الدوائي هو تجريبي empirical أكثر من كونه معتمداً على البراهين. ان العلاج

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

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



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

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

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

#### Microvascular

#### Decompression

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

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

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

إزالة الضغط عن الاوعية الشعرية بناء على توصيات الجمعية الألمانية للأمراض العصبية فإن المعالجة الجراحية لألم العصب مثل التوائم التقليدي مستطبة في حال عدم نجاح المعالجة الدوائية او ان التأثيرات الجانبية لها تأثير ملحوظ على نوعية الحياة.

الشكل ٢: مخطط يظهر مبادئ إزالة الضغط للأوعية الدقيقة.  
A: تداخل عروة الشريان المخيخي العلوي SCA والمتوضع عند إبط العصب مثلث التوائم (V).  
B: يتم تحريك العروة بأداة دقيقة وإبعادها عن العصب.  
C: يتم تثبيت العروة بقطعة من التيفلون في موضعها الجديد.

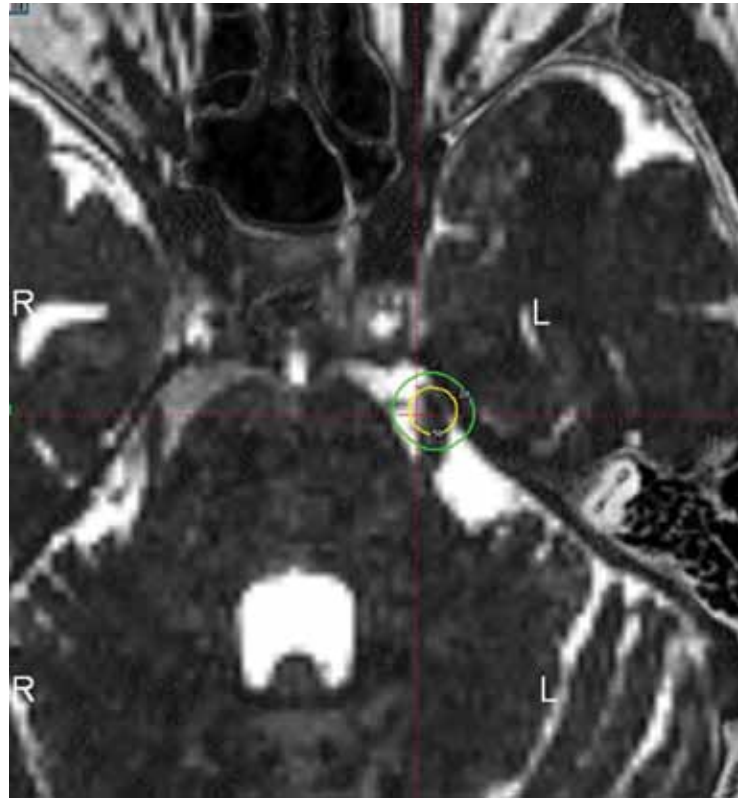
فإن إجراء التحاليل المخبرية المنتظمة ضرورية ويجب الانتباه الى الاعراض السريرية لنقص الصوديوم مثل الدوخة والصداع والقمة والغثيان. ولقد تم اقتراح عدد من المواد الأخرى لمعالجة الألم مثلث التوائم وتتضمنون باكولفين baclofen - لاموتريجين lamotrigine، غابانيتين، حمض فاليريوك ومضادات الاعياء ثلاثية الحلقة.

وأنه من الهام أن نلاحظ أنه حالياً فقط تم الترخيص لإعطاء كاربامازيبين carbamazepine، وغابابنتين gabapentin وبريغالين pregabalin في معالجة ألم العصب مثلث التوائم، وعند وجود هجمات شديدة فإن المعالجة الاسعافية الدوائية تتم بإعطاء ٢٥٠ ملغ من فينيتوين phenytoin وريديا وببطئ. ويجب ان لا يزيد معدل الاعطاء ١ ملغ \ كغ \ د. بسبب التأثيرات القلبية المثبطة وبعد ذلك يعطى المريض جرعة ٣ ملغ \ كغ \ د. وزن الجسم فمويًا أو وريديا.

ان الاثباتات حول الأدوية المضادة للصرع في ألم العصب مثلث التوائم كافية بالمقابل فإن الأدوية المضادة للألم الفموية مثل مضادات الالتهاب غير ستيروئيدية والأفيونات opioids قليلة التأثير.



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



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

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

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

#### Radiosurgery Treatment (Gamma Knife)

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

بالرغم من أن إزالة الضغط للأوعية الدقيقة هو إجراء آمن وفعال إذا تم إجرائه من قبل جراح عصبية خبير، فإن هناك اختلاطات أحيانا. يحدث صمم أحادي الجانب في ١ - ٠,٥٪ من المرضى. وتحدث الوفيات بنسبة ٢,٠٪. ويمكن أن يقود إزالة الضغط للأوعية الدقيقة إلى آذيات حسية في الوجه، ولكن كما هو متوقع وأقل حدوثا من الإجراءات المخربة الأخرى مثل الجراحية الشعاعية، أو التخثير عبر الجلد حراريا.

#### المعالجة بالجراحة الشعاعية (سكين غاما)

لقد حصلت المعالجة بسكين غاما على موقع خاص في معالجة ألأم العصب مثلث التوائم (٧). إن هذه الطريقة أقل غزوا من إزالة الضغط للأوعية الدقيقة ويمكن الحصول على هذا الإجراء تحت التخدير الموضعي. يتم إشعاع العصب مثلث

الشكل ٣: مخطط إجراء الجراحة الشعاعية للمعالجة بسكين غاما. يتم إشعاع المنطقة المطلوبة من عصب مثلث التوائم بجرعة أشعة ٩٠ - ٨٠ Gy.

لقد أصبح إزالة الانضغاط العصبي بالأوعية الدقيقة بعد جانتا Jannetta هو مقبول حاليا كمعالجة شافية (١). هذا التداخل يتم عبر اللقافة القحفية الخلفية من خلال قطع صغير في القحف تحت الصدغي. ويتم إجراء العملية تحت التخدير العام. حيث يتم تحديد منطقة المشكلة العصبية الوعائية عند نقطة دخول العصب مثلث التوائم إلى صدغ الدماغ ويتم إزالة الضغط عن العصب بزرع وسادة من التفلون Teflon (شكل ١، ٢). إن معدل النجاح الأولي عالية، مع زوال ألأم في ٨٠٪ وتحسن في ١٥٪ من المرضى. مع ذلك فإن هناك عدد محدد من النكس المبكر لذلك فإنه علينا أن نفترض الحصول على شفاء مؤكد في المرض الأساسي ضمن العصب يلعب دورا في بعض هؤلاء المرضى.

في حالات نادرة فإنه يمكن أن يتبدل موضع وسادة التيفلون. إذا حدث نكس بعد إجراء إزالة الضغط للأوعية الدقيقة، فإنه يجب استعمال المعالجة الدوائية بعد الاستجابة الأولية. في حال وجود نقص في التحكم بالألم أو وجود تأثيرات جانبية فإنه نوصي بإعادة الجراحة أو العمليات التداخلية الأخرى.

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

#### Percutaneous Procedures

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

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

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

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

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

ويتم توجيهه الى الثقبه البيضية foramen ovale تحت التنظير الشعاعي. عندئذ يتم اعطاء الحرارة يمجس للأموال الترددية، لتصل الى درجة ٧٠ - ٨٥ درجة مئوية لعدة دقائق او حقن (٠,٣ - ٠,٤ ml) من الغليسول النقي.

لقد تمتعت طريقة الضغط بالبالون شعبية خاص خلال العقد الماضي حيث يتم ادخال قثطرة فوغارتي Fogarty عبر الثقبه البيضية حيثي تم نفخ البالون باستعمال ٠,٧٥ - ١ ml من المادة الظليلة لعدة دقائق (٥).

لقد مضى على استعمال التخثير الحراري والارتشاح بالغليسول عشرين عاما.

لقد ادت كلا الطريقتين الى ازالة الألم في ٨٠ - ٩٠٪ ولكن النكس شائع بعد عدة سنوات، كما هو في الجراحة الشعاعية. وينجم الأذية الحسية في حوالي نصف المرضى والتي تم وضعها في ١٠ - ١٥٪ من الحالات عدم ارتياح شديد والذي يطلق عليه الألم التخديري anesthesia dolorosa.

والذي يحدث بذات التكرار بعد التخثير الحراري وحقن الغليسول (١,٥ - ٢٪) بعد ٥ سنوات سوف يبقى ٥٠٪ من المرضى بدون ألم. ان التداخلات عبر الجلد يمكن

التوائم بجرعة وحيدة ٨٠ - ٩٠ Gy بالقرب من مخرج العصب من جذع الدماغ (شكل ٣). تعتبر الطريقة الجراحية الشعاعية هي طريقة باترة وتقود الى أذية جزئية للعصب. لذلك (١٠ - ٣٠٪) من المرضى يحصلون على أذية حسية هامة. يتم ازالة الألم العصبي يحدث بنسبة (٧٠ - ٩٠٪) ويحدث تأثيرها بعد عدة أيام أو اسابيع. مع ذلك فإن العملية تترافق مع معدل عالي من عودة الألم، لذلك بعد خمس سنوات فقط يبقى نصف المرضى بلا ألم. الى الآن فإن هناك تقارير قليلة تشير الى اعادة الجراحة الشعاعية لمعالجة ألم العصب مثلث التوائم. يقترح البعض اضافة حوالي ٢٠ Gy حيث يمكن ان يحدث تحسن ثانوي في ٥٠٪ من الحالات.

**الطرق عبر الجلد**  
هذه الطرق هي معالجات باترة ablative بالمقارنة مع الجراحة الشعاعية فإن هذه المعالجات هدفها ضمن عقدة العصب مثلث التوائم وليس في مخرج جذع الدماغ. يتم احداث أذية في عقدة العصب مثلث التوائم باستعمال التخثير الحراري أو الأذية الكيميائية بإحداث الارتشاح بالغليسول glycerol (٣، ٨). يتم ادخال كانيولا تحت التخدير الموضعي الى جانب زاوية الفم

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

### Conclusions

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

### Literature

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

Prof. Dr. Hans-Jakob Steiger (MD)

**الخلاصة**  
ان القبول العام بألية الضغط الوعائي كسبب لألم العصب مثلث التوائم التقليدي وما نتج عن ذلك إمكانية استعمال المعالجة الشافية بإستعمال ازالة الضغط للأوعية الدقيقة والتي تعتبر التطور الأهم مؤخرا في معالجة الألم العصب مثلث التوائم. ان الطرق قليلة الغزوا عبر الجلد واستعمال سكين غاما ما تزال خيارات متوفرة للمرضى كبار السن او الضعفاء حيث يمكن اجراءها بدون تخدير عام.

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

اعادتها في حال النكس وبشكل عام ان الأذيات الحسية تزداد بعد تداخلات متعددة. ان مبدأ إعادة المعالجة ليست جيدة النتائج كما هو في أول تداخل، ولكن التحسن أو الازالة الكاملة للألم تستحق إعادة التداخلات عبر الجلد وتحدث بنسبة ٧٠٪ من الحالات.

ألم العصب مثلث التوائم في التصلب المتعدد و ألم العصب مثلث التوائم النموذجي:

يحدث ألم العصب مثلث التوائم في ٢٪ من مرضى التصلب العديدي. وبشكل تقليدي يوصى بالطرق المخزنية الجراحية الذين استنفذوا فرص المعالجة الدوائية.

يشمل الألم العصب مثلث التوائم النموذجي الألم المجهي والذي لا يتفق مع معايير ألم العصب مثلث التوائم. بشكل خاص، بالإضافة الى الهجمات الانتيابية، فإن هناك الألم المستمر وضعف الحس

dysesthesia تشمل الأسباب المعكوسة وتتضمن التطور المتأخر لألم كان بالأصل ألم عصب مثلث التوائم ألم العصب بعد المعالجة، أذية العصب، مثلا ناجمة عن التداخلات المخزنية. وتعتبر الطرق المخزنية قد عفى عنها الزمن. هنا يمكن أن نتوقع بعض النجاح في زرع المحرضات العصبية (٩).



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



# Hospital Planning

## Hospital Planning, Building and Managing Made in Germany

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

State-of-the-Art Solutions

[www.hospital-planning.com](http://www.hospital-planning.com)



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

Let's **design** the future

# Treating Metastatic Melanoma in 2013

# معالجة انتقالات الورم الصبغي في عام ٢٠١٣

## Introduction

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

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

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

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

## Options and Outcome before the Era of New Drugs

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

السريية وتفترض استخدام خورارزمية لإستعمال معالجات جهازية في عام ٢٠١٣.

الخيارات والنتائج قبل حقبة المعالجات الدوائية الجديدة لم يتغير انذار المرضى الذين لديهم الورم الصبغي درجة رابعة خلال عقود وفي دراسة رابعة تم نشرها عام ١٩٨٣ أظهرت معدل حياة لمدة عام ٤٠٪ للمرحلة الرابعة للورم IVC و ١١٪ للورم درجة IVC (١). وذكرت المجموعة الشرقية المتحدة عام ٢٠٠٠ معدل وسطي كلي للحياة ٨ - ١٠ أشهر لدى المرضى الذين لديهم انتقالات الى الأنسجة الرخوة أو الانتقالات الرئوية ولمدة ٦ أشهر لهؤلاء الذين لديهم انتشار حشوية (٢).

وبمراجعة منظمة لدراسات سريرية عشوائية عددها ٤١ أظهرت أن الأنظمة العلاجية المشتركة أدت الى معدلات استجابة أعلى، ولكن على حساب ازدياد السمية وبدون فائدة على معدل الحياة بشكل اجمالي (٣).

لقد استعملت هذه الدراسات السريية معالجة دوائية مفردة،

## المقدمة

لقد حصلت معالجة الورم الصبغي المنتشر على نتائج غير مرضية حتى اوقات متأخرة. حصل بعض المرضى على نتائج موضعية مفيدة ولكن احتاج الأغلبية الى معالجة جهازية والتي كانت بشكل كبير غير مفيدة.

ان ظهور ايبي ليمومب ipilimumab كخط أضرار دفاعي مناعي أولي وكذلك معرفة البيولوجيا الجزيئية للورم الصبغي قد حولت المرضى من فكرة مرضى ذوا ورم مفرد بل مجموعة من الأورام المتعددة لها ميزات جزيئية محددة. مع التطوير السريع لمثبطات الكينات فلقد تحولت الخطوط العامة العلاجية بشكل جذري.

ولقد دخلت بعض هذه المركبات الجديدة الى الدراسات السريية وبالتالي اصبحت مقبولة بشكل كبير وتحتاج استعمال مخطط شجرة القرارات من اجل استعمالهم بشكل صحيح والتي تحتاج لتطبيقها الى وقت قصير وتندمج مع تطورات الأحداث.

يلخص هذا المقال الأدلة التي يمكن أن تساعد في اتخاذ القرارات

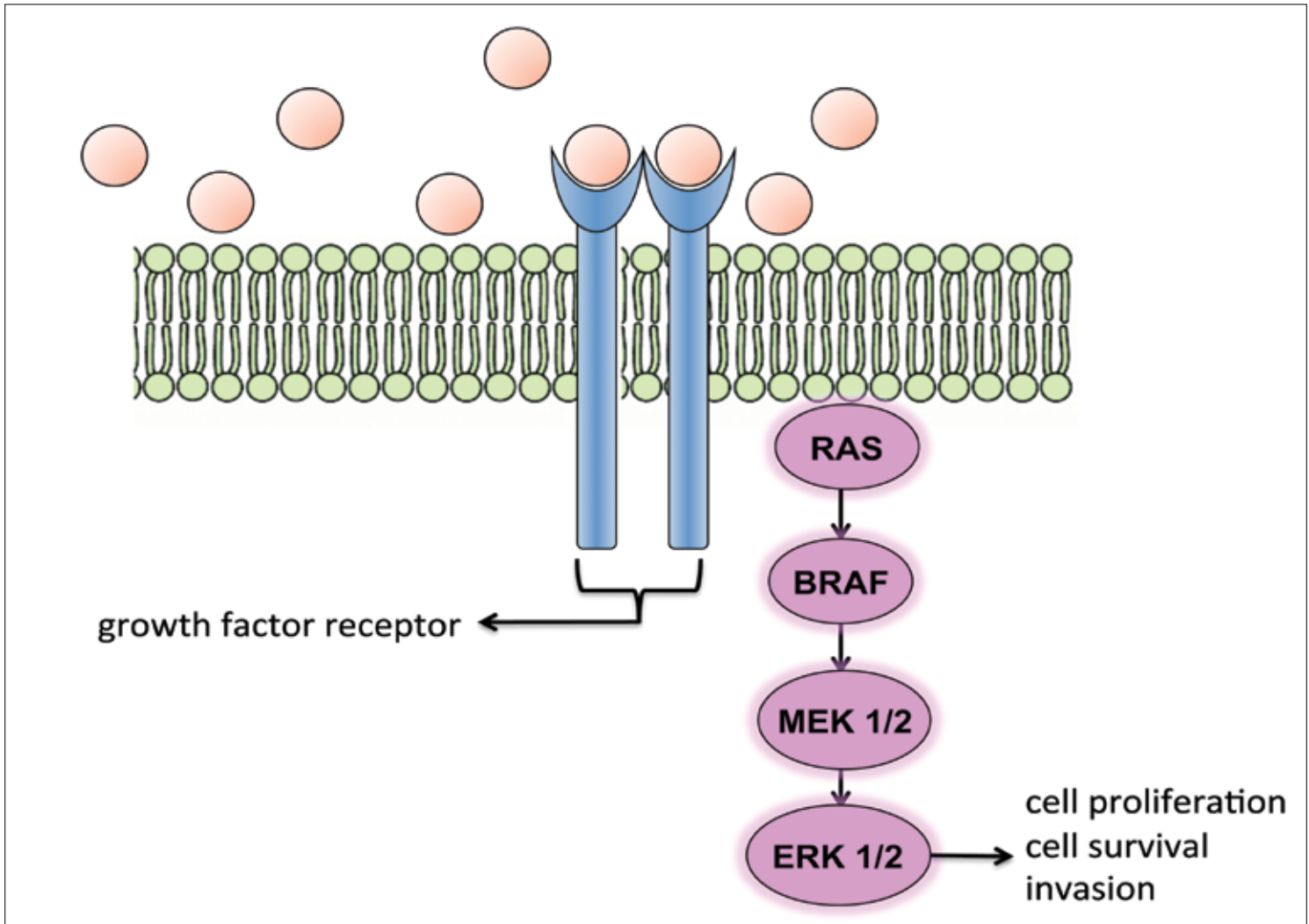


Fig. 1: The BRAF-MEK Pathway. Inappropriate activation of growth factor receptors (e.g., KIT) or mutations of the BRAF gene can lead to constant activation of MEK 1 or 2, with resultant effects on cells: increased proliferation, survival, and propensity for invasion.

الشكل ١: مسلك BRAF-MEK. ان التفعيل الغير ملائم لمستقبلات عوامل النمو (مثلا KIT) أو وجود طفرات في مورثات BRAF يمكن أن يؤدي الى تفعيل مستمر في MEK ١،٢ مع تأثيرات ناجمة عنها على الخلايا: زيادة النمو، حياة الخلايا، وقدرتها على المهاجمة.

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

#### New Treatment Options since 2010

##### Immune Checkpoint Control using Anti-CTLA4 Antibodies

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

#### الخيارات العلاجية منذ عام ٢٠١٠

##### استعمال الحواجز المناعية

##### باستخدام مضادات الامتداد

##### CTLA4

ويعتبر Ipilimumab الاجسام المضادة وحيدة النسيلة الانسانية و الموجهة ضد CTLA-4 مما يدل على استعمال الحاجز المناعي هو معالجة فعالة للسرطان بالرغم من أن معدل الاستجابة الكلية هي منخفضة لكن لوحظ وجود معدلات

او معالجة كيميائية مشتركة،

انترلوكين ٢ مع او بدون

الانترفيرون أو المشاركة ما بين

المعالجة الكيميائية والمناعية.

وعلى ضوء النجاح المحدود للبرامج

المعقدة، فإن المعالجة بعامل وحيد

وهو داكاربازين

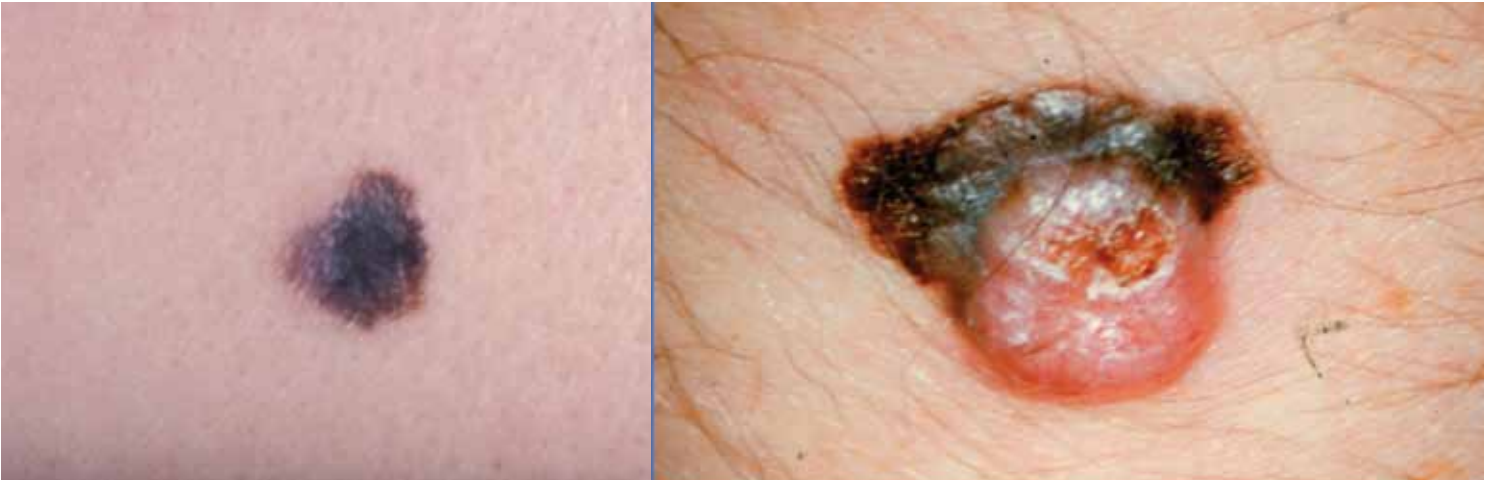
dacarbazine والتي احدثت

استجابة لدى ٧-١٥٪ من المرضى

تم اعتبارها كمعيار مقبول للعناية

في الكثير من المعاهد.





Primary melanoma

الورم الصبغي البدئي

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

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

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

#### Specific Therapy in BRAF Mutated Melanoma

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

#### BRAF Inhibitors

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

#### الناجئة عن المعالجة

ب ipilimumab. ان المصدر الأساسي للتشوش هو حدوث الارتشاحات بالمفاويات في الورم واللذي يؤدي الى زيادة حجم الورم والذي يؤدي الى مظهر سمي يعود الى التأثيرات الجانبية المناعية وأكثرها جلدي أو الجهاز المعدي المعوي والذي يحتاج الى تدريب وتعليم خاص للطبيب السريري.

المعالج وللأضداد الأخرى لها تأثير على الحاجز الدفاعي المناعي وبالتالي تعود فعالية الجهاز المناعي وهي تحت التطور السريري حاليا وتسجل هذه الأدوية المضادة ل PD1.

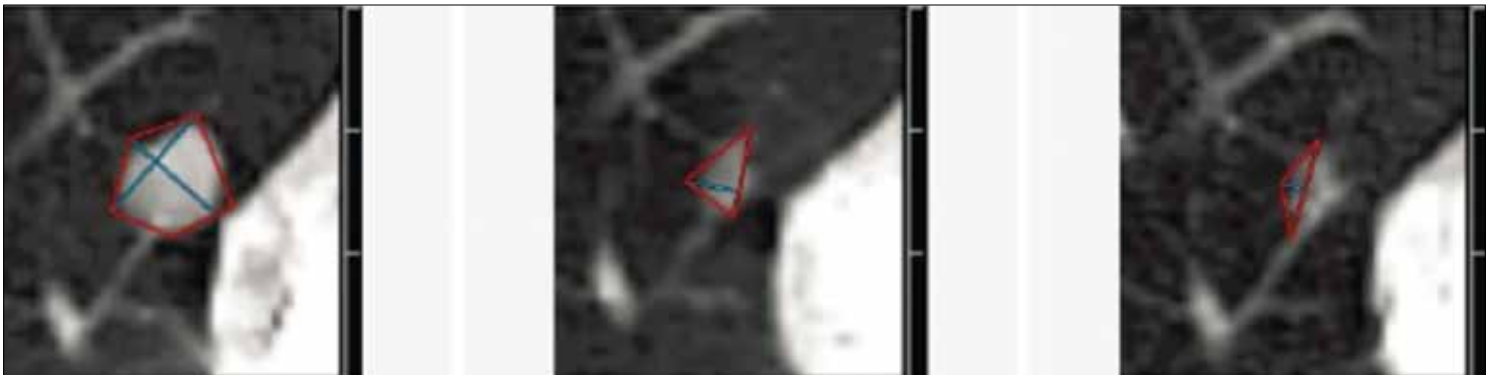
#### المعالجة النوعية للورم الصبغي

##### BRAF المتحور

يعتقد أن تفعيل كلا من طرق الإشارة ل MAP-RAS-RAF. هو الطريق الهام في تطور الورم الصبغي (شكل ١). تقريبا ٤٠٪ من الاورام الصبغية تظهر تحولا من BRAF، عادة V٦٠٠E و الأقل شيوعا التبدل في V٦٠٠K والاختراعات وهوما يسمح بتشكيل مثبطات نوعية للكينات.

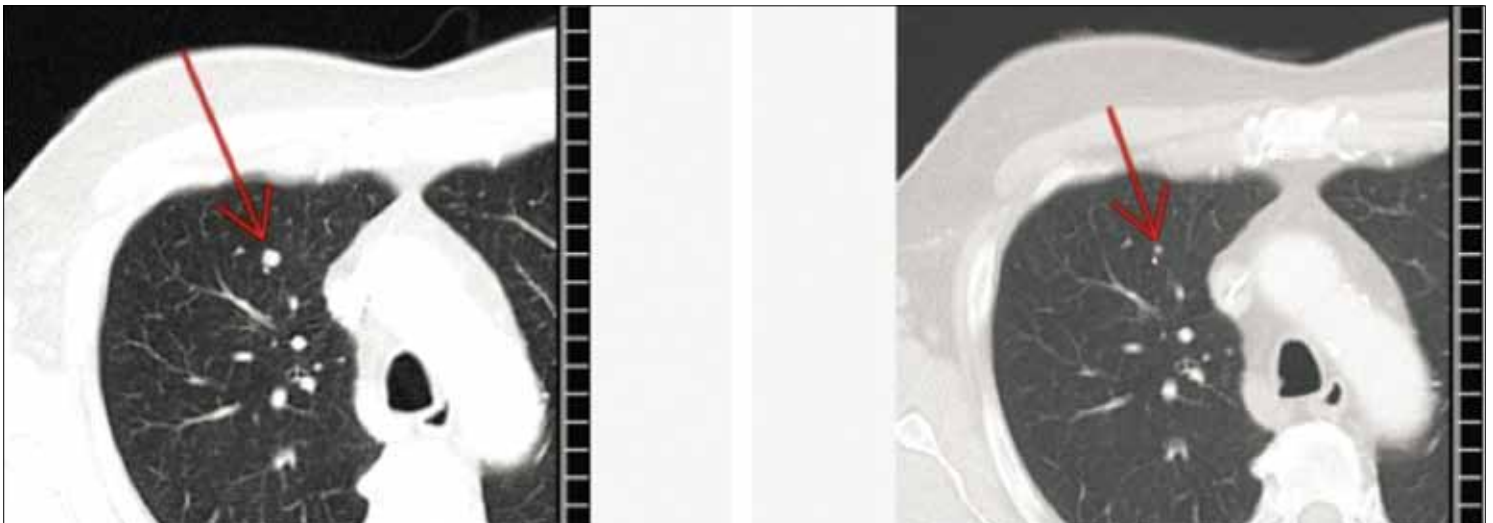
حياة طويلة لدى بعض المرضى (٤). وأكثر من ذلك فإن هناك دراستين استقبالييتين عشوائيتين الطور III من الدراسات اظهرت انه استخدام ipilimumab أدت الى فائدة في تحسين معدل الحياة لدى مرضى الانتقالات للورم الصبغي بغض النظر اذا كانت المعالجة موجه الى الورم الاصيلي او المعالج سابقا. ان معدل الحياة بشكل خاص كان هاما في دراسة تحليلية لمدة ٣،٤،٥ سنوات بعد معالجة (٤،٥). وبالرغم من ان ipilimumab أظهر فائدة قليلة في الاستجابة بشكل عام أو معدل الحياة الخالي من تطور المرض ولقد ظهر التسطح في مخطط الحياة بعد سنتين من المتابعة مع بقاء ٢٠٪ من المرضى أحياء على المدى الطويل وبناءا على هذه النتيجة فإنه تم الموافقة على ال ipilimumab في أمريكا وأستراليا وأوربا.

وحيث أن نموزج تأثير ipilimumab مغاير لجميع المعالجات الورمية الأخرى فإن المعايير القياسية لتقييم الاستجابة للمعالجة ربما تكون غير كافية لتقييم الفوائد



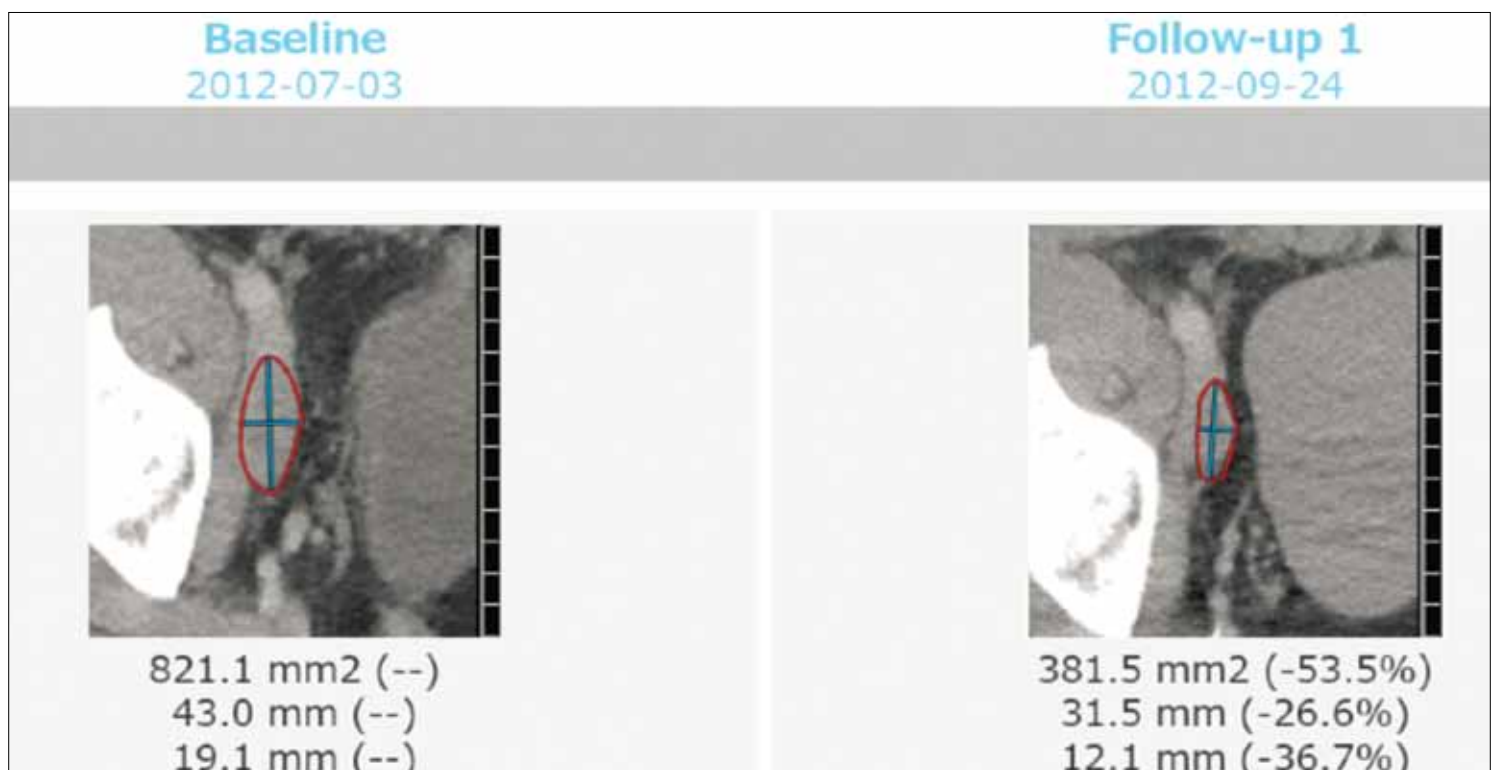
Regression of lung metastases upon treatment with ipilimumab

تراجع الأورام الانتقالية الرئوية باستعمال المعالجة ipilimumab



Regression of lung metastases within 12 weeks upon ipilimumab treatment

تراجع الانتقالات الرئوية خلال ١٢ السبوع بعد المعالجة ب ipilimumab



Regression of lymph node mets upon ipilimumab treatment

تراجع العقد اللمفاوية باستعمال المعالج ب ipilimumab

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

#### MEK Inhibitors

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



Regional spread of melanoma

الانتقال الموضعي للورم الصبغي

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

#### Combinations of Specific Inhibitors

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

#### مثبطات MEK

ان MEK هو آخر مسلك BRAF والذي يظهر بشكل ١. ان trametinib وهو مثبط نوعي لل MEK، تم اختياره في الدراسة طور III، بالمقارنة مع المعالجة الكيميائية (اما dacarbazine أو paclitaxel) لمرضى الورم الصبغي والذين يحملون تبدلات في BRAF. وقد أظهرت النتائج أن trametinib هي الخط الأول في مثبطات MEK والتي أظهرت تحسن ملحوظ في

#### مثبطات BRAF

يعتبر كلا من Vemurafenib و Dabrafenib مثبطان نوعيان BRAF والمواجهة لأشكال ٧٦٠٠ المتبدلة. ان هذا الدواء فعال في الاورام اللتي لديها هذه التبدلات وبالتالي تحتاج لاستعمال تقنيات تشريح مرضى على المستوى الجزئي قبل البدء بالمعالجة ان الاستجابة المطلوبة لكلا الدوائين أكثر من ٥٠٪ من المرضى مع معدل حياة خالية من تطور المرضى حوالي ٦ أشهر (٦، ٧).

ان أكثر التأثيرات الجانبية شيوعا واللتى تتطلب خفض الجرعة هي الألام المفصلية، الاندفاعات الجلدية، الحساسية للضوء، العتمة، وارتفاع ناقلات الامين. ولقد تم الموافقة على استعمال vemurafenib

(Zelboraf®) وبناء على النتائج السابقة لمعالجة الورم الصبغي المنتشرة واللتى تملك تبدل في BRAF في جميع انحاء العالم.

ومن المتوقع ان تتم الموافقة على استعمال dabrafenib في عام ٢٠١٣. وبشكل ملحوظ أظهر هذا الدواء فعالية هامة في الانتقالات الدماغية مع معدل استجابة على ٣٩٪ كخط علاجي أول و ٣١٪ لدى المرضى الذين لديهم معالجة شعاعية للدماغ (٨).



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

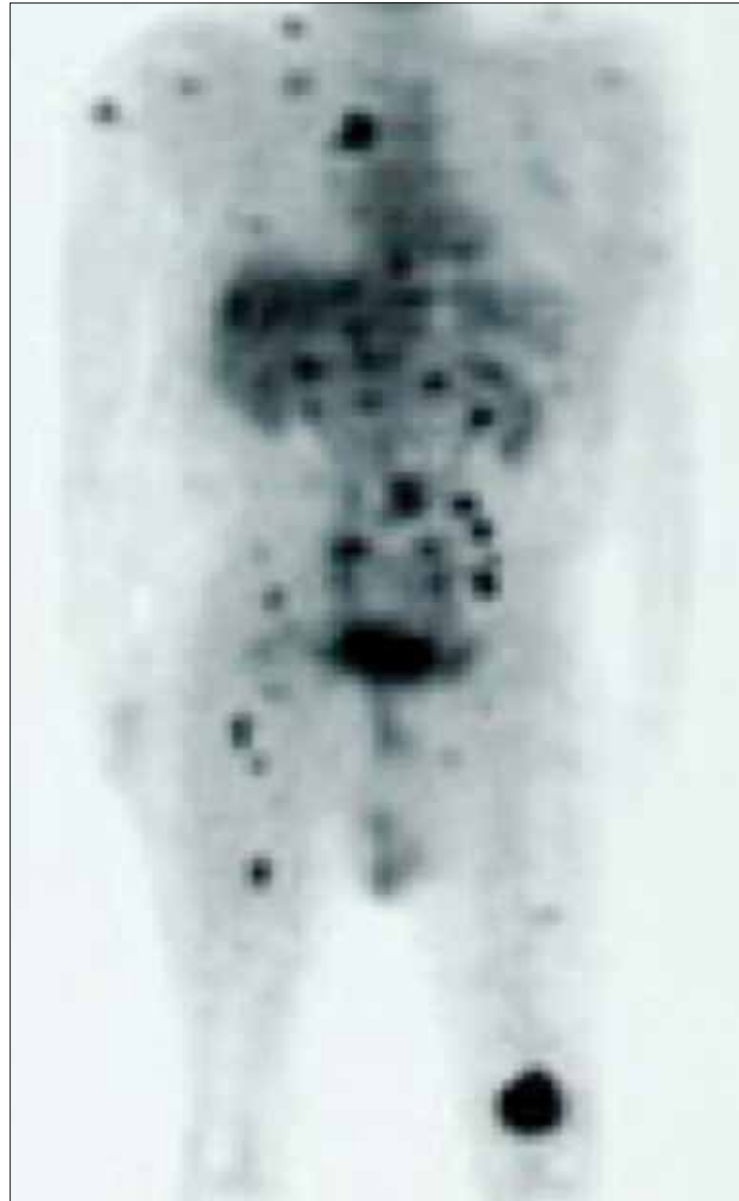
Major limitation of those targeted treatment approaches are the development of drug resistance. At this time, the best strategy to prevent or overcome resistance to BRAF inhibitors remains unknown and will be the aim of future clinical trials.

#### KIT Inhibitors

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

#### Classical Chemotherapy and Other Compounds

Twenty per cent of melanomas



Visceral metastases visualized by PET

الانتقالات الحشوية باستعمال PET

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

والتي تترافق مع معدل طفرات عالي في الأورام الصبغية المهبلية، (١١) و ٢٣٪ من الأورام الصبغية acral melanomas تمتلك طفرات أو تضخيم من KIT (١٢) والتي تسمح بالمعالجة بمثبطات نوعية.

ان الدراسات السريرية التي استخدمت imatinib أو nilotinib أظهرت أدلة على فعالية بالرغم من ان الفائدة العلاجية غير متماثلة (١٣).

تطور شجرة الحياة ومعدل الحياة الكلي، بالمقارنة مع أي من نماذج المعالجة الكيميائية (٩).

المشاركة بين المثبطات النوعية لقد تم بذل جهود كبيرة موجهة لدراسة المقاومة لمثبطات BRAF ولقد تم اقتراح عدد للآليات لذلك. مثلاً فإن النماذج ما قبل السريرية اشارت الى اهمية الاعتماد على MEK في الأورام الصبغية والتي تمتلك تبديلاً في BRAF وتقتصر اشتراك مثبطات كلا من MEK و BRAF والتي يمكن أن تمنع ظهور المقاومة وفي دراسة الطور الثاني لاستعمال مثبطات BRAF dabrafenib ومثبطات trametinib MEK قد أظهرت فعالية مشجعة مع سمية أقل من المتوقع (١٠).

وتجري حالياً عدة دراسات تسجيلية لاستعمال مثبطات MEK ومثبطات BRAF معاً بدلاً من استعمال العلاج الوحيد. وتعتبر المقاومة الدوائية هي المحدد الكبير لاستعمال هذه الطرق العلاجية. وفي هذه الأثناء فإن أفضل استراتيجية لمنع أو التغلب على المقاومة لمثبطات BRAF تبقى غير معروفة وهي الهدف من الدراسات السريرية المستقبلية.

مثبطات KIT تقريباً ١٥٪ من الأورام المخاطية

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

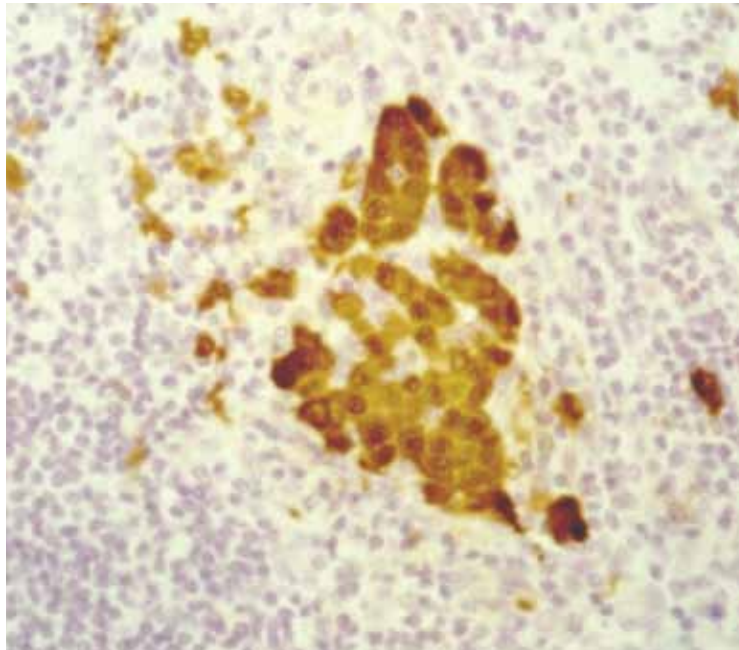
#### Treatment Strategy in 2013

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



Detection of sentinel node by minimal invasive surgical procedures

البحث عن العقد باستعمل الوسائل الجراحية قليلة الغزو



Immunohistological detection of melanoma deposits in lymph node

البحث عن توضع الورم الصبغي في العقد اللمفاوية باستعمال الطرق المناعية النسيجية

**المعالجة الكيميائية التقليدية و المركبات الأخرى**  
تظهر ٢٠٪ من الأورام الصبغية وجود طفرات في N-RAS بينما الأورام الصبغية العنبية uveal بشكل نموزجي في GNAQ أو GNA11، بينما الأورام الصبغية الأخرى أظهرت وجود طفرات أخرى (مسلك PI3K – MITF – CDKs) بالرغم من أن مثبطات MEK يمكن أن تلعب دورا في بعض المجموعات الجزئية الغير شائعة للورم الصبغي. لم يتم تطوير مثبطات نوعية. بشكل رئيسي لأن هذه الطفرات هي أقل استجابة للمعالجة ب BRAF.KIT. وأنه من الضروري أن يكون هناك أبحاث اساسية أخرى وتعاون بين عدد من المعاهد ومن جهة أخرى، فإن المعالجة الكيميائية قد توافقت تقليديا مع نتائج إجمالية سيئة ولكن من الواضح ان بعض المرضى يستفيدون بشكل واضح من هذه المقاربة . لهذا السبب فإن المعالجة الكيميائية ما زال لها مكان كإستراتيجية للإنقاذ كخط ثاني أو ثالث لدى المرضى الذين لديهم أورام صبغية لا تحمل طفرات.

#### استراتيجية المعالجة في عام

٢٠١٣

لقد أصبحت المعالجة للأورام الصبغية المتقدمة أكثر تعقيدا لذلك من الضروري تحديد الخوارزمية

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

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

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

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

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

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

#### Conclusions

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

الذين لديهم خطورة ورمية قليلة وتبدي انجازا ممتازا. يمكن أن يتم انقاذ بعض هؤلاء المرضى، بينما يتم استعمال vemurafenib في حال تطور المرض لدى المرضى الذين يستعملون ipilimumab ونظرا لكون ipilimumab يحتاج وقت للحصول على الاستجابة الفعالة فإنه يفضل استعمال الخيارات الأخرى ipilimumab لدى المرضى المتوقع أن يكون عمرهم قصير. وإذا تم الكشف عن وجود طفرات KIT فإن مثبطات KIT الأخرى مفضلة، بالرغم من أن الأدلة حول ذلك هي اقل من الأدلة حول استعمال vemurafenib أو dabrafenib للأورام الصبغة التي تمتلك طفرات BRAF وستحدد الدراسات التي تجري حاليا اي الاورام التي تحمل طفرات KIT قابلة للمعالجة بهذه الانواع من المثبطات. ان الاورام التي تتطور لدى المرضى المعالجون ب vemurafenib أو dabrafenib او مثبطات KIT يمكن معالجتهم ب ipilimumab او المعالجة الكيميائية. ipilimumab ويعتمد ذلك على توافر الأدوية ودرجة الانجاز ويجب الأخذ بعين الاعتبار استعمال ipilimumab كخط دفاعي أول عند عدم التمكن من تحديد الطفرات الهدف في الأورام.

العلاجية و سيحدد التسلسل توافر الأدوية والمعالجات المسجلة. في هذا الوقت المبكر من عام ٢٠١٣ قد تمت الموافقة على استعمال ipilimumab و vemurafenib من قبل المؤسسات الناظمة. وبالرغم من أن المحددات بسبب التكلفة تؤدي الى تحديد الحصول عليها في بعض البلدان. وتبقى بعض الأدوية التي ذكرت سابقا هي تجريبية. وبالأخذ بعين الاعتبار الاستجابة العالية والمتوافقة مع vemurafenib، فإن الصيغة الوراثية للورم تعتبر الخطوة الأولى. يجب البحث عن طفرات BRAF لدى جميع المرضى الذين لديهم ورم صبغي متقدم. ان الأورام الصبغية المخاطية والانتهازية يجب ان يتم اختبار وجود طفرات BRAF و KIT. لذلك من الواجب اجراء اختبارات التحكم النوعية والعالية الحساسية وحيث حالات الأورام الصبغية التي تحمل طفرات RAS فإنه يجب إحالتهم الى المراكز السريرية التي تقدم المعالجة بمثبطات MEK. ان حالة الطفرات RAS يجب ان تقيم في الاورام الصبغية من نموذج BRAF.

مع ذلك فإن ipilimumab يمكن أخذها بعين الاعتبار لدى المرضى ذوا الخطورة القلبية مثلا المرضى



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

#### References

1. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). J Clin Oncol 1983; 1: 126-134.
2. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. Journal of Clinical Oncology 2000; 18: 3782-3793.
3. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. The Lancet Oncology 2003; 4: 748-759.
4. Robert C, Ghiringhelli F. What Is the Role of Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma? The Oncologist 2009; 14: 848-861.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-723.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
7. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; Published online June 25, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0673\(12\)60868-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0673(12)60868-X).
8. Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2

- trial. Lancet Oncol 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0673\(12\)70431-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-0673(12)70431-X).
9. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. New Engl J Med 2012; 367:107-14.
  10. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. New Engl J Med 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
  11. Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. Eur J Cancer 2012.
  12. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. Clin Cancer Res 2008; 14: 6821-6828.
  13. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA 2011; 305: 2327-2334.

Prof. Dr. Dirk Schadendorf (MD)

النوعية مثل vemurafenib أو dabrafenib.  
هم أفضل عوامل فعالة في الأورام الصبغية التي تحمل طفرات BRAF، بينما مثبطات KIT تعتبر في الأورام التي تحمل طفرات في KIT.  
ويجب الأخذ بعين الاعتبار استعمال Ipilimumab كخط أول لمعالجة المرضى الذين يمكن اعتبار المعالجة الكيميائية ان لها دور معالجة انقاذية في الخط الثاني والثالث.

Department of Dermatology,  
Skin Cancer Center  
University Hospital Essen  
Essen  
[Dirk.Schadendorf@uk-essen.de](mailto:Dirk.Schadendorf@uk-essen.de)

ان أهمية الدراسات السريرية لا يمكن اعتبارها زائدة الاهتمام حيث فإن امكانية تحويل المرضى الى الاستقصاءات السريرية يجب اعتبارها في أي مرحلة من مراحل تقييم المرضى.  
يمكن ان يتم اجراء تبدلات في الخوارزمية العلاجية واعطاء خوارزمية جديدة تظهر الفعالية لمجموعات جزئية محددة من المرضى.

مثلا: ان استعمال مثبطات BRAF و MEK معا يمكن اعتباره الخط الأول لمعالجة الأورام الصبغية التي تمتلك طفرات BRAF ويمكن تطوير ادوية نوعية في المستقبل لمعالجة الأورام الصبغية التي تمتلك طفرات أخرى، حيث أنه من المعايير الأساسية البحث عن هذه الطفرات. تجري الآن دراسا تسجيلية على الأورام الصبغية التي تمتلك طفرات NRAS.  
وأخيرا تم تقييم العلامات التي تشير الى الاستجابة ل Ipilimumab أو الاجسام المضادة anti-PD1.  
وبالتالي يمكن ضمها لمجموعة العمل التشرحية المرضية.

#### الخلاصة

يتم تحديد المعالجة في عام ٢٠١٣ لمرضى الأورام الصبغية المتقدمة بناء على حالة الطفرات في هذه الأورام. وتعتبر مثبطات BRAF

BOOST YOUR BRAND



LINEA NOVA

ADVANCED COMMUNICATION

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

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



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

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

## Abstract

### Objectives (background):

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

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

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

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

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

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

# طريقة جديدة لتحديد موقع الغدة الجاردرقية بحقن مادة الميثيلين الازرق مباشرة في شريان الغدة الدرقية السفلي اثناء العمليات الجراحية وهي دراسة وصفية اولية وتجربة سريرية

## الاهداف

اعتمادا على الدراسات الوصفية والتي افترضت احتمالية وجود مضاعفات عصبية ناتجة عن الطريقة القديمة المستخدمة بحقن مادة الميثيلين الازرق وريديا الغرض من هذه الدراسة: فحص الجدوى، معدل النجاح، والدقة، والنتائج القصيرة المنظورة الناتجة عن الطريق البسيطة والجديدة لتحديد موقع الغدة الجاردرقية وذلك بحقن مادة الميثيلين الازرق مباشرة في شريان الغدة الدرقية السفلي. الطريقة: اجريت دراسة وصفية اولية وتجربة سريرية ل ٣٥ مريضا (نساء ٢٨) (رجال ٧) ومعدل عمر (٢٨-٦٥ سنة) من الذين يعانون من امراض الغدة الدرقية والجاردرقية في مستشفى الجامعي في الكاظمية في بغداد بين عام ٢٠٠٧ - ٢٠٠٨. تم حقن ١ مل من مادة الميثيلين الازرق مباشرة في شريان الغدة الدرقية السفلي اثناء اجراء العمليات.

النتائج: في حالات الغدة الدرقية و ٤٤ من اصل ٥٠ (٨٨٪) غدة جاردرقية اخذت الصبغة بوضوح وفي حالات الغدة الجاردرقية

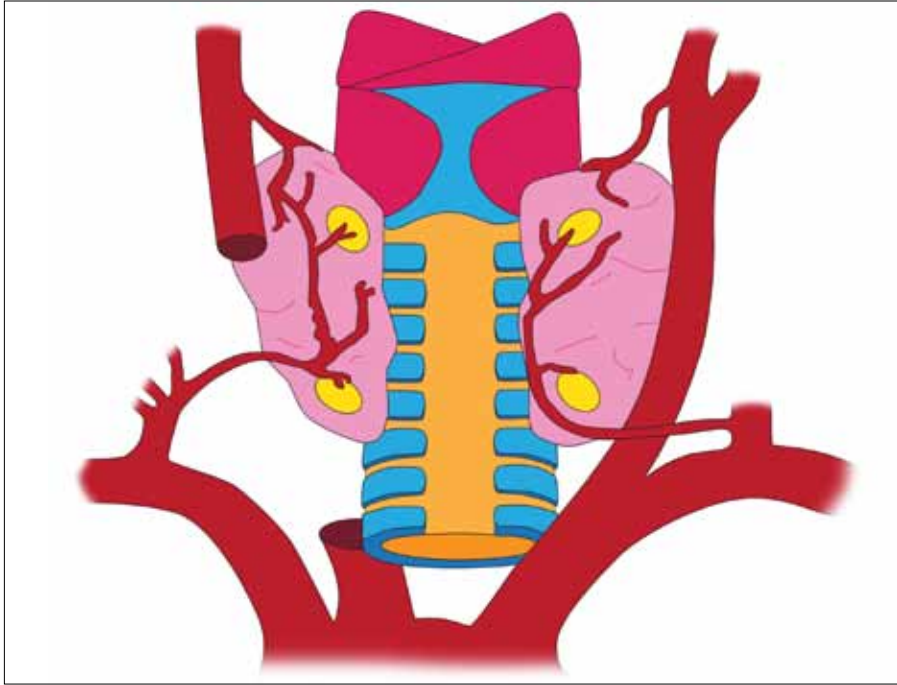
١٦ من اصل ١٨ (٨٨,٨٪) اخذت الصبغة والتي يمكن اعتبار النتائج متميزة ومرضية وينفس المعدل المذكور في الدراسات الماضية. ولكن بمعدل اقل من المضاعفات. الخاتمة: الطريقة الجديدة يمكن ان نقدمها كطريقة جديدة، مرضية، مجدية، امنة، وبديلة عن الطريق القديمة لتحديد الغدة الجاردرقية. مع ضرورة ان تقيم هذه الفكرة في عدد اكبر من المرضى لمعرفة النتائج المنظورة القريبة والبعيدة.

## المقدمة

هناك تنوع كبير بالنسبة للموضع المحلي للغدة مجاورات الدرق وكذلك عدد ومعدل وجود جارات الدرق كما ذكر من قبل عدد من المؤلفين. مثلا: يمكن ان يتراوح عددها من ١-١٢ غدة و العدد المنتظم ٤ غدة (٨٧٪) من الحالات وفي معظم الحالات غدتان في الاعلى وغدتان في الاسفل مثلا: زوجان لدى كل شخص (بالنسبة للغدة الدرقية) مع ذلك قد يكون هناك ٣ غدة (٦٪)، ٥ غدة (٢,٠٪) و ٦ غدة (٠,٦٪) (١). تشاهد الغدة مجاورات الدرق في



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



الشكل ١: مخطط لموضع والمزود الدموي للغدة جارات الدرق

## Introduction

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

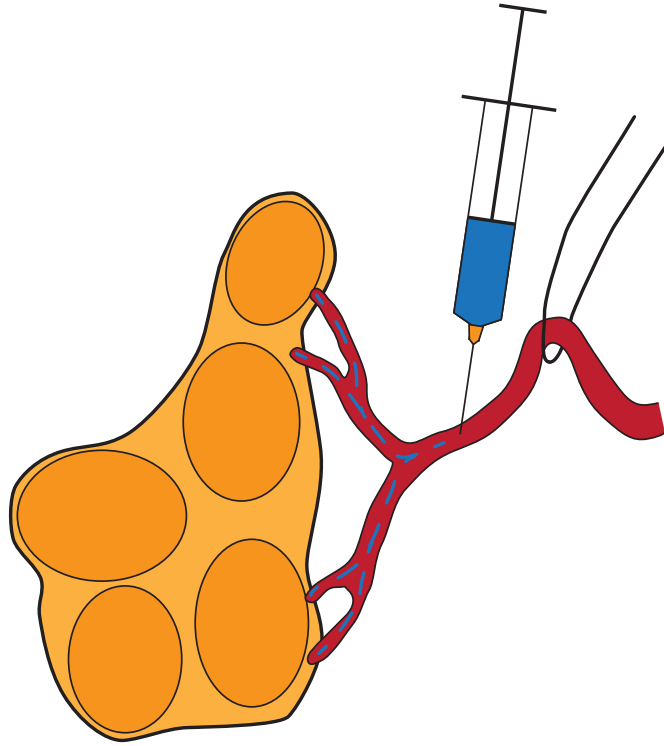
site, which has developed from the 4th branchial arch, which is the same origin for the thyroid. Usually, the superior parathyroids are found within one cm from the cricoarytenoid joint at the posterior surface of the upper pole of the thyroid gland. In contrast, there is a great variety in the locations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

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

المنصف العلوي. حيثما ان موقع الغدة مجاورات الدرق تتوضع في اماكن مختلفة فإنه يجب أن نعتد الطريقة الجراحية على المعلومات الكافية للتطور الجنيني للغدة مجاورات الدرق ومن أي مكان تم نشوءها. وكما ذكرنا فإن الغدة مجاورات الدرق العلوية ذات موضع تشريحي قليل التغير وهي ذات توضع مجاور للدرق أو للغضروف الحلقى في ٧٥٪ من الحالات وفي باقي الحالات تتوضع بشكل بدئي خلف القطب العلوي من الغدة الدرقية. وتتوضع بنسبة ١٪ من الحالات اما خلف المري أو خلف البلعوم. تتبدل مواقع الغدتين مجاورات الدرق السفلية بشكل أكبر، ٤٠٪ من الحالات تتوضع في النسيج المجاور مباشرة للفص السفلي للغدة الدرقية (الى الامام والى الخلف) وفي أكثر من ٤٠٪ من الحالات تتوضع في لسان نسيج التيموس بين الحافة السفلية لغدة

٥٠٪ من الحالات. يجاور الثلث المتوسط للغدة الدرقية في الحدود السفلية في اغلب الغدة مجاورات الدرق (٦٠-٦٥٪) (٢). ان معدل وزن الغدة مجاورات الدرق تقريبا ٣٥ ملغ. ان الوزن المشترك للغدتين مجاورات الدرق العلويتين و السفليتين تقريبا ١٤٠ ملغ. تشريحيًا فإن مجاورات الدرق العلوية تشاهد في الموضع الي تطور من القوس العضدي الرابع والذي يعتبر من نفس اصل الغدة الدرقية. وعادة ما تشاهد الغدتين مجاورة الدرق العلويتين لمسافة ١ سم من المفصل الحلقى الدرقى cricoarytenoid على السطح الخلفي للقطب العلوي من غدة الدرق بالمقابل هناك تنوع كبير في مواضع مجاورات الدرق السفلية واللواتي يتطورون في القوس العضدي الثالث، كما هو عليه غدة التيموس ويمكن ان تنجذب الى الاسفل لمسافات مختلفة الى

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



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

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

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

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

النجاح والدقة وكذلك النتائج قصيرة الأمد لمقارنة الطريقة البسيطة مع الطريقة التقليدية، وذلك بتطبيق زرقة المتيلين بالجفن المباشرة اثناء الجراحة ب ١ مل (تركيز ٠,١ ٪) مباشرة عبر الشريان الدرق السفلي من أجل: أ - لتحديد الغدة مجاورات الدرق بشكل موضوعي خلال جراحة الغدة الدرقية ومجاورات الدرق (شكل ١). ب - انقاص وتجديد الاختلالات الممكنة للطريقة التقليدية وبشكل ملحوظ.

الطرق والمرضى خلال الفترة المحددة للدراسة تم قبول جميع المرضى على التوالي والذين وضع لهم استئصال جراحة الغدة الدرقية وجراحة مجاورات الغدة الدرقية الى مستشفى القديمي التعليمي في بغداد (العراق) لأمراض متعددة في الغدة الدرقية ومجاورات الدرق

الشكل ٢: مخطط أثناء العملية أثناء الحقن داخل الشريان لزرقة المتيلين لتحديد الغدة مجاورات الدرق حسب التروية الدموية

الدرق والترقوة. وتكون مجاورة للغدة الدرقية في ١٥ ٪ من الحالات وتقريبا ١ ٪ تتوضع في المنتصف وتكون هاجرة في ٢ ٪ في أي موضع ما بين قاعدة اللسان الى اسفل الرقبة. وفي كلا الغدتين العلويتين والسفليتين فإن ٢-٥ ٪ من الحالات تتوضع ضمن نسيج الدرق (٣).

تحتوي الغدة على توعية دموية غزيرة بسبب المفاغرات بين الشرايين الدرقية العلوية والسفلية.

مع ذلك فإن التغذية الدموية المباشرة تأتي من الشريان الدرق السفلي (ITA)، وأجزاء واضحة من الفرع الوجهي. وان تحديد واحترام هذا الجزء الوجهي سوف يحمي التروية للغدة مجاورات الدرق. وفي أغلب الحالات فإن الشريان الدرق السفلي يعطي كمية دم قليلة الى الدرق بينما أغلب الدم يتم تزويد الغدة مجاورات الدرق. ان أهم شيء في جراحة الغدة الدرقية هو تجنب الاساءة الجراحية والناجمة عن التعامل او تحضير او تسليخ الاوعية بشدة.

ويوصى بإجراء تقنية التسليخ من الأعلى الى الأسفل وبناء على العدد المتزايد للملاحظات السريرية والتي تقترح وجود نتائج سلبية من الناحية العصبية بعد اعطاء جرعة زرقة المتيلين جهازيا عن طريق الوريد في جراحة مجاورات الدرق، ان الهدف من هذه الدراسة هو استقصاء امكانية ومعدل

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



الشكل ٣: المنظر السريري للرقبة لامرأة عمرها ٢٨ سنة لديها ادينوما مجاورات الدرق

- into the ITA in order to
- reliably identify the parathyroid glands during thyroid and parathyroid surgery [Fig. 1] but
  - limit or reduce significantly the complication potential of the conventional approach.

#### Patients and Methods

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

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

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

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

القضية الدرقية، يتم تبعيد الغدة الدرقية لتسمح بالبحث عن الغدة مجاورات الدرق الاربعة والتي تقع عميقا بشكل متوسط في الرقبة خلف الدرق.

اجراء ITA قد حافظ على العصب الحنجري الراجع، والذي يسير بالقرب من الشريان، يتم تحريره من الالتصاقات بالنسيج الرخو ويتم تثبيته قليلا بعروة رخوة من خيط قابل للامتصاص. بعد ذلك يتم حقن ١ مل من زرقه المتلين (يتم تمديد فلاكونة ٥٠ ملغ في ٥ مل مما يؤدي الى تركيز ١٪) ثم يتم حقنه بعد تمديده مرة اخرى (تمديده بعشرة أضعافه بمحلول ملحي ٠,٩٪ مما ينتج عنه تركيز ١,٠٪) ويستعمل للحقن سيرنغ أنسولين ١ مل واستعمال ابرة قياس Fr-curved (٢٧G) أو كانيولا Fr-cannula (٢٢G) (وذلك حسب قطر الشريان). الى الشريان الدرقى السفلي بغض النظر عن

(معايير القبول) وتم ادراجهم في هذه الدراسة السريرية والاستقبلية وحيدة المركز والتي تعتمد على الملاحظة وحسب هدف الدراسة: حيث تم توثيق الخصائص المتعلقة بالتدخلات تسجيل معتمد على الكمبيوتر. ان الهدف الأولي هو امكانية اجراء طريقة لتحديد معدل بالدرجة الأولى معدل النجاح والدقة) للغدة مجاورات الدرق والتي تتميز بعدد مجاورات الدرق لكل مريض بإستعمال حقن زرقه المتلين الى المعتمد على المتابعة قصيرة الامد (عودة كالسيوم المصل الى المستوى الطبيعي بعد الجراحة) وكذلك معدل المراضة والوفيات ما حول الجراحة. تم تلخيص الوسائل أثناء الجراحة وما حول الجراحة أشكال (شكل ٢-٤). تمت احالة المرضى من قسم امراض الغدد بعد اجراء جميع الاستقصاءات التشخيصية ذات الصلة وتم تحضير المرضى للجراحة كما هو مبين في كل موافقة مريض مسبقه. تم اجراء التخدير العام والمريض بوضعية ترانديلبيرغ Trendelenburg المعكوسة مع كون الرقبة ممططة قليلا في جميع الحالات. يتم اجراء الجرح النظامي من الرقبة بطول ٨-١٢ سم على القسم السفلي من مركز الرقبة (شكل ٢) بعد فتح اللقافة امام الرغامى على الخط المتوسط وبعد تحرير العضلة



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



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

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

carcinoma, we removed the gland with ipsilateral thyroid lobectomy.

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

The study was undertaken according to the guidelines

فإنه تم البدء بإعطاء حبوب الكالسيوم لمدة ١-٢ اسبوع. لقد تم اجراء الدراسة حسب توجيهات وتصريح هيلسنكي Helsinki لإجراء الأبحاث الحيوية الطبية ١٩٦٤. وحسب معايير لجان المراجعة المناسبة. تم الحصول على موافقة المريض الخطية لكل مريض على حدة وبشكل مناسب.

#### النتائج

تم اجراء الدراسة على ٣٥ مريض في الفترة ما بين ٢٠٠٧-٢٠٠٨ (٢٨ امرأة ٨٠٪، ٧ ذكور ٢٠٪). وكان العمر يتراوح ما بين ٢٨-٦٥ سنة. تم تشخيص أمراض مختلفة في الغدة الدرقية ومجاورات الدرق وتم قبولهم في مستشفى القديمي التعليمي في بغداد (العراق) من أجل إجراء جراحة. أظهر ٢٤ مريضاً منهم ٦٨,٥٪ وجود سلة متعددة العقد.

الشكل ٤: الموقع اثناء الجراحة للغدة مجاورات الدرق تشير الى:  
a - تشريح الغدة الدرقية قبل حقن زرقة المتيلين

الغدة الدرقية (لتجنب أذية العصب الراجع) ويؤدي ذلك الى فلاش فوري للغدة بالصباغ وبعد تحديد الغدة في الجانب الموافق للحقن يتم إعادة الحقن في الجهة المقابلة لتحديد الغدة هناك وبشكل خاص:  
- في حال فرط التصنع للغدة مجاورات الدرق فإنه يتم إزالة نصف الغدة بينما يحافظ على النصف الاخر في موقعه.

- في حال الاورام الغدية لمجاورات الدرق يتم ازالة الادينوما المريضة والتي هي اكثر ما تترافق مع غدة واحدة، بينما الغدة الأخرى يتم استقصاءها لنفي وجود أورام غدية عندئذ يتم الحفاظ عليها في مكانها.

- في حال كارسينوما مجاورات الدرق يتم ازالة الغدة مع استئصال فص الغدة الدرقية.

يتم اجراء الفحص النسيجي لجميع الغدة مجاورات الدرق المستأصلة ذات اللون الأرجواني الداكن والتي تظهر تحت طبقة اللفافة.

في حال وجود مرض في الغدة الدرقية وأثبت FNAC التشخيص السريري للغدة مجاورات الدرق.

ولقد تم استثناء المرضى الذين لديهم عقد ليست من الغدة مجاورات الدرق. بسبب التبدلات في مستوى كلس الدم في الفترة ما بعد الجراحة وتم قياس كلس الدم كل ٦-٨ ساعات خلال الايام الأولى (٤). ولمنع حدوث نقص الكلس العرضي

Fig. 4b: Parathyroid gland and recurrent laryngeal nerve



الشكل 4b: الغدة مجاورات الدرق والعصب الحنجري الراجع

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

## Results

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

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

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

All patients recovered well from anesthesia without any

على العصب الحنجري الراجع والغدة الدرقية. وفي حال وجود المرض في الغدة مجاورات الدرق (5 حالات). تم قنص الصباغ في ١٦ غدة من أصل ١٨ غدة (معدل نجاح ٨٨,٨٪). لم تقتنص الصباغ غدتان ١,٢٪ وكانتا تتوضعان بالقرب من السباتي أسفل العنق. لقد صحى جميع المرضى من التخدير بدون اختلاطات. وكان معدل بقاءهم في المستشفى بمعدل ٣,٥ يوم (٢-٥ أيام) بدون أي حوادث في جميع الحالات وبشكل ملفت للنظر كانت هناك حالة واحدة اشتكت من نقص كلس عرضي احتاجت الى حقن غلوكونات الكالسيوم وريديا (١٠٠ مل من غلوكونات الكالسيوم ١٠٪ خلال ٤ ساعات) مات أحد المرضى من اصل ٣٥ مريض (معدل الوفيات ٢,٩٪). لم يكن هناك أي ارتكاس تحسسي أو عدم

فرط تصنع الدرق ٣ حالات (٨,٥٪). وجود ادينوما في الغدة مجاورات الدرق وحيدة. لدى مريض واحدة ٢,٨٥٪. ومريضين لديهم ادينوما درقية ٥,٧٪. لقد وجد ورم الغدة الدرقية وكارسينوما في مجاورات الدرق لدى مريض واحد ٢,٨٥٪ لكل منهما (جدول ١).

لقد تم الكشف عن ٦٨ غدة مجاورة للدرق، ١٨ غدة في حالات المرضى المصابين في الغدة مجاورات الدرق (٥ مرضى) أي بمعدل ٣,٦ في كل حالة. بينما تم التحري عن ٥٠ غدة مجاورات الدرق في المرضى المصابين بمرض في الغدة الدرقية و عددهم ٣٠ مريضا بمعدل ١,٧ لكل مريض (جدول ٢). توضع ٦٠ غدة (٨٨,٢٪) في الموقع orthotopic بينما توضع ٨ (١١,٢٪) غدة بالقرب من صفيحة السباتي. لقد تم الكشف بوضوح باستعمال الصباغ بمعدل نجاح ٨٨٪ في ٤٤ غدة من أصل ٥٠ غدة لدى مرضى الغدة الدرقية وعددهم ٣٠ مريض (جدول ٣). وفشل التصوير في ٤ حالات ٨٪ بسبب فشل تقني حيث لم يتم تحديد الشريان الدرق السفلي ITA بهذه الطريقة. تراوحت طريقة العمل الجراحي من استئصال فص بسيط الى استئصال شبه تام للغدة الدرقية مع الحفاظ

Fig. 4c: Parathyroid after methylen blue injection.



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

#### Discussion

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

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

التقنية وأقر بوجود خفض واضح في زمن العمل الجراحي والقائد الى سهولة تحديد مكان الغدد. خلال السنوات التالية تلاشى دور زرقة المتيلين وخاصة بعد الملاحظات عن وجود تأثيرات جانبية بعد استعمال حقن زرقة المتيلين وريديا (٩) مثلا: السمية الدماغية بعد استعمال زرقة المتيلين عند البحث عن مجاورات الغدة الدرقية بعد استئصال الغدد مجاورت الدرق. لقد نشر مارتنديل وزملائه Martindale et al (١٠) عن حالة وجود مريض حدث لديه رآفة متناوبة مع اتساع حدقة العين مع عدم تفاعلها للضوء في فترة الانعاش بعد التخدير. وأظهر المريض بعد ٣٠ دقيقة وجود حركات تشنجية في أطرافه الأربعة وبقي متهيجا مع تذبذب في درجات غلاسكو لتقييم السبات ما بين ٧-١٠ درجات للساعتين التاليتين. أظهرت غازات الدم وجود

الشكل ٤: الغدة مجاورات الدرق بعد حقن زرقة المتيلين

اهتداء دماغي بسبب اعطاء زرقة المتيلين ولم يحدث أي اختلاطات محددة مثل النزف ما بعد الجراحة أو خمج الجرح ولم يحدث أيضا اختلاطات عامة مثل الأحماس الرئوية أو البولية أو حتى وفيات ما بعد العملية (أثناء وجود المريض في المستشفى).

#### المناقشة

ان البحث عن الغدة مجاورات الدرق ليس نادرا نظرا لصغر حجمها والتبدل في شكلها وموضعها التشريحي، وذلك يمكن أن يجرح الجراح والذي يؤدي الى إطالة زمن العملية. ان قصور جارات الدرق هو اختلاط معروف لجراحة الغدة الدرقية وكذلك فإن فرط كلس الدم الناكس هو نتيجة معروفة لجراحة الغدة مجاورات الدرق في حالات فرط نشاط مجارات الدرق البدئي. ان تلوين ما قبل الجراح للغدد مجاورات الدرق أظهر بأنه يساعد في التغلب على مثل هذه المشاكل. لقد قدم دودلي Dudley عام ١٩٧١ استخدام زرقة المتيلين واعتبرها طريقة منطقية وأمنة (٥) ودعا غوردون Gordon وزملائه في عام ١٩٧٥ الى استخدام زرقة المتيلين لهذا الغرض (٦، ٧) طبق كوكس Cox وزملائه عام ١٩٧٩ و أثبتا فعالية هذه التقنية (٨). وراجع بланд Bland ومساعديه هذه



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

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

الجدول ١: أنماط امراض الغدة الدرقية والغدد مجاورات الدرق (عدد المرضى ٣٥)

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

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

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

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

استعماله عبر الشريان المساريقي السفلي لتحسين الكشف عن العقد اللمفاوية (١٤). في هذه الدراسة لقد تم الكشف عن ٦٠ غدة من أصل ٦٨ غدة (٨٨.٢٪) باستعمال زرقة المتيلين بهذه الطريقة، والتي تعتبر نتائج ممتازة وجيدة بنفس المدى الذي حصل عليه بلاند وزملائه ٩٠٪ (١٥) وويلير Wheeler ٨٦٪ (١٦).

ان السؤال المفتوح هو: ماهو التركيز المناسب لزرقة المتيلين، حيث اذا كان مركزا فإنه سيجعل الغدة الدرقية والنسج الرخوا حول الدرق أزرق عاتم بدون اعطاء فرصة موضوعية لكي نكون قادرين على التحضير الدقيق و التفريق الكافي للأنسجة المختلفة و التراكيب التشريحية.

احيانا يمكن للغدة الدرقية ان تجمع الصباغ وخاصة في حال الكيسة الدرقية ان تفعل ذلك ولكن يمكن تمييزها عن الغدة مجاورات الدرق بالعلامات المجهرية أثناء الجراحة.

من الصعب في بعض الاحيان الدخول الى الشريان الدرق السفلي ITA حيث أن موقع الحقن عادة ما يكون الأعمق في موقع العملية والذي يتطلب مهارة وصبر. يجب ان يتوفر في استعمال الحقن داخل ITA لتحديد الغدد مجاورات الدرق وجود طبيب جراح غدد خبير في جراحة وتشريح الغدد الدرقية ومجاورات الدرق معا.

حماض تنفسي واحتاج المريض لاعادة التنبيب. عاد الكلام والحالة العصبية الى طبيعتها بعد يومين. وصف باتش وزملائه (١١) إصابة مريض لديهم بالحبسة الكلامية aphasia في فترة الانعاش ما بعد التخدير، لكن هذه الحبسة تحسنت خلال ساعات في ليلة ولكن بقي كلام المريض بطيئا وغير مدركا للزمان والمكان. وبقي المريض هادئا ومسرورا خلال بقاءه في المستشفى. عادة حالته الذهنية الى طبيعته خلال يومين. ويبدوا ان الخطورة تعتمد على جرعة زرقة المتيلين. ولقد نشر خان وزملائه Khan et al عن مريض اصيب بالتشوش والتهيج وتبدل في حالته الذهنية مبكرا بعد الجراحة ناجمة عن تسريب زرقة المتيلين بالجرعة التقليدية ٥ ملغ/ ١ كغ. حيث تم تمديد ٣٧٠ ملغ في ٥٠٠ مل من السيروم السكري قبل ساعة من الجراحة واستمر تسريبها خلال العملية (١٢).

ان مثل هذه الاختلاطات لم تحدث لدى مرضانا بسبب التركيز المنخفض وحجم زرقة المتيلين وكذلك فوائد الحقن المباشر داخل الشريان والتي لا تؤدي الى انتشار زرقة المتيلين في الجسم والتي ينجم عنها هادة نتائج غير مستحبة. لقد تم استعمال زرقة المتيلين بأمان عبر الشريان لتحديد أورام البانكرياس الغدية (١٣) أو تم

Table 2: Detectable parathyroid glands (nTotal=68)

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

الجدول ٢: الغدة مجاورات الدرق والتي تم الكشف عنها (٦٨ غدة)

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

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

### Conclusions

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

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

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

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

كافية لتحديد الغدة مجاورات الدرق لجراح الغدة والتي لها تأثيرات مفيدة في معدل الكشف وتسرع البحث عن الغدة مجاورات الدرق. هناك حاجة لتقييم منهجي للتأكد على الفوائد والتخلص من الأضرار للإستخدام المنطقي و المناسب في مجموعة مناسبة من المرضى (مجموعة مختارة).

مع ذلك فإن هناك محددات أخرى مثلاً في حال عدم القدرة على تحديد الشريان ITA ووجود حالة أخرى وهي عدم تزويد الغدة الدرقية العلوية بهذا الشريان i- والذي لم يعد واضحاً في الحالة المقدمة هنا، والتي غالباً تعود لوجود مفاغرات طبيعية ووجود شبكة متطورة من الشرايين وتفريغاتها ii- وكذلك ويمكن أن يلاحظ فقط في سلسلة كبيرة من المرضى والذين لديهم خصوصيات مختلفة للشرايين.

### الخاتمة

من الصعب دائماً في البلدان النامية استخدام الوسائل المكلفة في جميع الحالات. لذلك فإنه يجب اعتبار الدور الذي تقوم به زرقة المتيلين كتقنية بديلة والتي هي آمنة وممكنة التطبيق وبشكل خاص في:

- i- من الممكن تحملها، وذات حطورة قليلة.
- ii- تسهل البحث وبشكل موثوق عن الغدة مجاورات الدرق أثناء الجراحة.
- iii- إعطاء الوقت الكافي لإجراء العمل الجراحي وتخفيض الزمن والتكلفة والتي يجب الأخذ بها في الدراسات اللاحقة وبأعداد من المرضى أكبر.

وفي الختام يمكن التوصية بهذه الطريقة المقدمة كطريقة بديلة

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

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

الجدول ٣: التلوين للغدة مجاورات الدرق  
(٦٨ غدة)

#### References

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

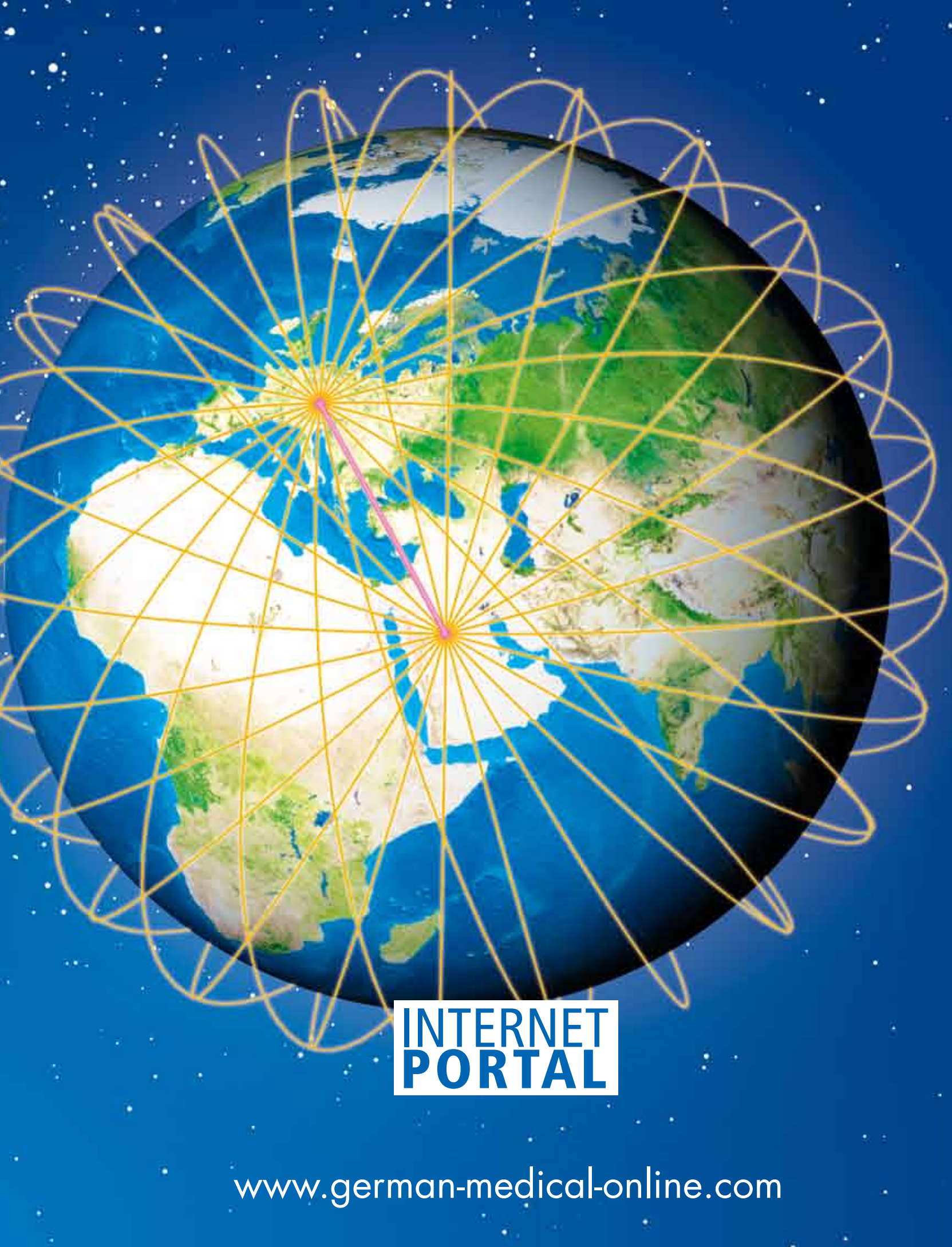
Dr. Dhia Talib Hashim Al-Anbaki  
(MD)<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>Department of General,  
Abdominal and Vascular Surgery  
University Hospital Magdeburg  
Magdeburg  
Germany

<sup>2</sup>Alkadhymia Teaching Hospital  
Baghdad  
Iraq





**INTERNET  
PORTAL**

[www.german-medical-online.com](http://www.german-medical-online.com)

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

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

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

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

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

**WHO IS WHO**



**Hospitals Clinics  
Medical Centers**

**WHO IS WHO**



**Leading Medical  
Specialists**

**WHO IS WHO**



**Medical Equipment  
MedTech Instruments**

**WHO IS WHO**



**Pharma Companies  
Laboratories**

**WHO IS WHO**



**Patient and Travel  
Services Hotels**

**German  
Medical  
Online**





[www.german-medical-online.com](http://www.german-medical-online.com)

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



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

#### How it works

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

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



#### Heidelberg University Hospital

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



#### Medical Park

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



#### University Medical Center Freiburg

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





### Vivantes International Medicine

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



### Competence Center for the Diagnostic and Therapy of Chronic Pruritus

Specialists from several Departments of the University offer a complete check-up to identify the origin and best treatment for chronic pruritus.



### Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Tuebingen

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



### Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



### Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, TUM

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



### Department of Orthopaedic Sports Medicine, Klinikum rechts der Isar

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



### Department of Pediatric Surgery, University Medical Center Mainz, Germany



### Medical Prevention Center Hamburg (MPCH)

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



### **Neurosurgical Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich-Grosshadern**

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



### **Specialist Hospital Kloster Grafschaft**

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



### **University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery**

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



### **BG-Trauma Hospital Tuebingen**

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



### **Department Obstet. Gynecology, University Hospital LMU Munich**

Women Health, Cancer, Prenatal Care, Infertility



### **Prof. Dr. Werner Knopp**

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



## Hospital Planning

Hospital Planning, Building and  
Managing made in Germany



## Dr. Hönle Medizintechnik GmbH

UV therapy systems and  
iontophoresis devices



## proxomed Medizintechnik GmbH

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



## German Medical Council

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



## Reuschel & Co. Privatbankiers

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



## ADAC Service GmbH

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





THE KEY EVENT FOR HEALTHCARE SPECIALISTS

# IMF V INTERNATIONAL MEDICAL FORUM 5 years

MEDICINE INNOVATIONS – THE NATION'S HEALTH

**April 15–17, 2014**

**KYIV EXPO PLAZA**  
Ukraine, Kyiv

**Supported by:**

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

**Organizers:**

National Academy of Medical Sciences of Ukraine



**Co-organizers:**



**General partner:** **TOSHIBA**  
Leading Innovation

**Official partner:** Mercedes-Benz

**Social partner:** Ukrainian Medical Association

**Partners:**



MEDRadiology  
MEDLab  
MEDTech  
MEDSolutions  
MEDRehab&Physio  
MEDCleanTech  
MEDInnovation  
MEDDent  
MEDEsthetics



## MEDICA EXPO – INTERNATIONAL HEALTHCARE EXHIBITION

- All range of the equipment, technique, tools for medicine
- World famous brands
- Innovations and technologies
- New trademarks
- International participation

## PHARMA EXPO – INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXHIBITION



### III INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS «Introduction of modern achievements of medical science in practice of health care of Ukraine»

- SCIENTIFIC-PRACTICAL PROGRAMS
- IMPROVEMENT OF QUALIFICATION
- SCHOOLS AND MASTER CLASSES ON THE OPERATIVE EQUIPMENT
- UKRAINIAN AND FOREIGN SPEAKERS-EXPERTS OF BRANCH
- INNOVATIVE SOLUTIONS
- ISSUE OF CERTIFICATES IS PROVIDED

General strategic partner: **Ukrainian Medical Association**

General information partner: **УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

General internet-partner: **ZDOROV-INFO**

Information partner: **German Medical Association**

Official information partners: **Здоров'я України**



**BE A PART OF A MAJOR INTERNATIONAL EVENT!**

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

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

@ expo@imt.kiev.ua  
@ marketing@imt.kiev.ua

**www.medforum.in.ua**