

# German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



# المجلة الطبية الألمانية

الجديد في الطب و العلاج



خيارات التنقيح الجراحي  
لجذعة الطرف السفلي  
الاصطناعي دُونِ الأمثل

Surgical Revision Options  
for Prosthetically Suboptimal  
Lower-Limb Stumps



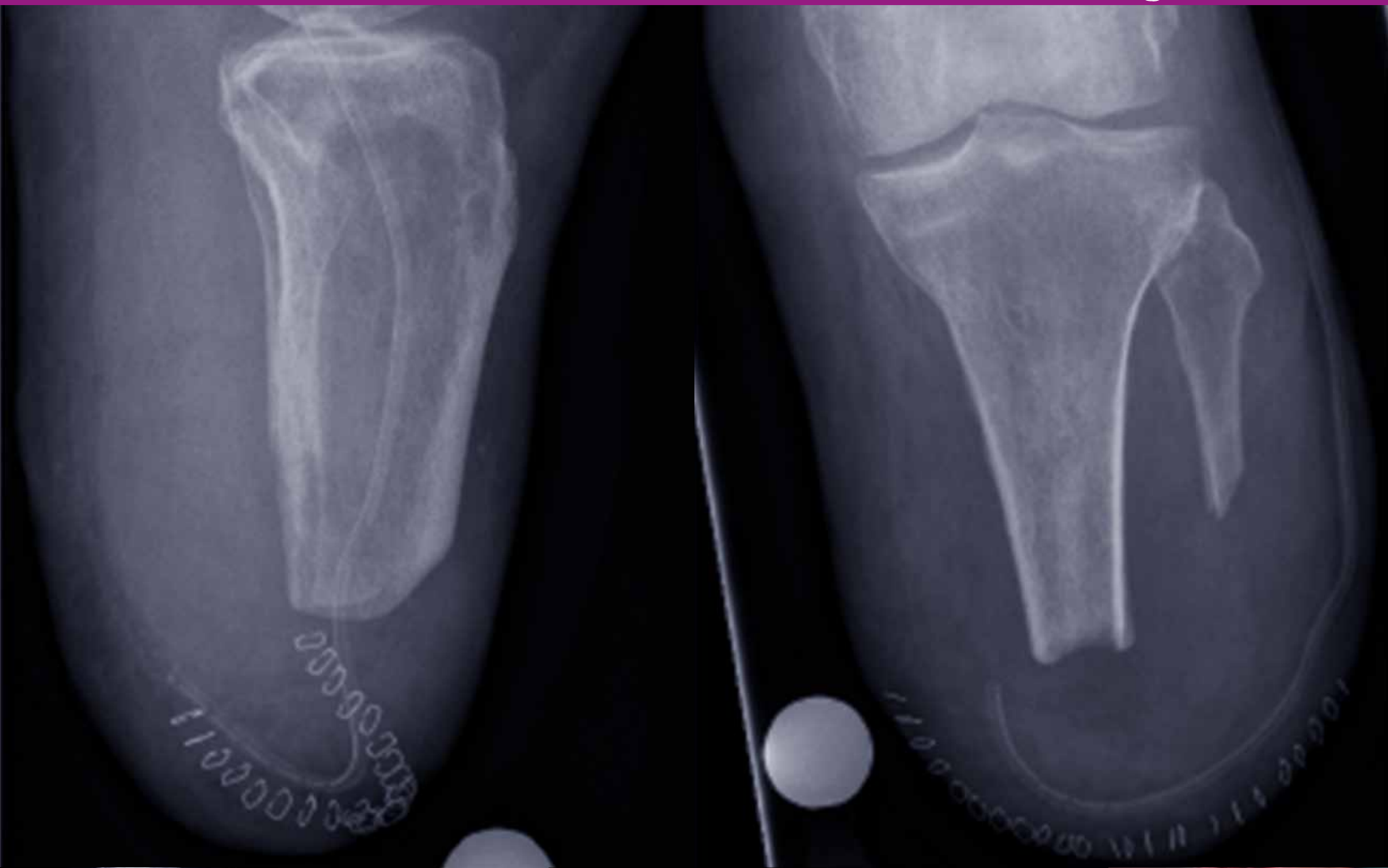
العلاج المتقدم متعدد  
التخصصات للسرطان الثديي  
الأولي يعزز فرص التعافي

Advanced Multidisciplinary  
Therapy for Primary  
Mammary Carcinoma



## Stump Correction

## تصحيح الجذعة



العلاج الإشعاعي المسكن  
منخفض الجرعة لمهماز العقب  
المؤلم

Low Dose Analgesic  
Radiotherapy of Painful  
Heel Spur



رأب المفصل الرضفي  
الفخذي المفاهيم الحديثة

Patellofemoral  
Arthroplasty: Recent  
Concepts



# 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 آمن ويستخدمون 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)





# Oman's Biggest Health Platform

**35**  
SPEAKERS



**120**  
STANDS



Country Partner



**500+**  
DELEGATES



**12**  
PARTICIPATING  
COUNTRIES



**6**

Number of show  
editions to date

**6,000**

Gross exhibition  
space (sqm)

**120**

Exhibiting  
companies

**18**

Representing  
countries

**5,338**

Total number of  
trade visitors

## CONFERENCE THEMES

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

## EXHIBITION PROFILE



Hospital and Medical  
Infrastructure



Healthcare



Pharmaceuticals



Medical Tourism

The Organizer



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



+968 24660128



+968 96709378



omanhealth@omanexpo.com

[www.omanhealthexpo.com](http://www.omanhealthexpo.com)



## Dear Reader,

### The new German Medical Journal website is online!

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

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

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

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

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

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

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

Visit our website [www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu) and see for yourself.

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

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

Enjoy your  
*German Medical Journal*.

Nadine Baume  
Managing Director

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

كما كان الحال من قبل، ومفهرسة في العالم الافتراضي ويمكن العثور عليها والوصول إليها من جميع المستخدمين المهتمين من أي مكان وفي أي وقت.

يحتوي موقع الصحيفة الطبية الألمانية تصميم استجابة ويعمل بشكل جيد وبصورة متساوية على الأجهزة النقالة مثل أجهزة الكمبيوتر اللوحي والهواتف الذكية. قم بزيارة موقعنا [www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu) واكتشف بنفسك.

نود أن نشكركم على كل التهاني التي تلقيناها في الذكرى العاشرة للصحيفة الطبية الألمانية ونتطلع إلى تلقي ملاحظاتك على الموقع الجديد.

إن المجلة الطبية الألمانية تمثل الطب الألماني وتُعد لسانه المعبر عن حاله على المستوى الدولي.

نرحب بكم في  
المجلة الطبية الألمانية.

Nadine Baume  
Managing Director

### موقع الصحيفة الطبية الألمانية الجديدة على الإنترنت!

لقد حان الوقت. لقد أعلننا بالفعل في الإصدار الأخير أنه سيتم إطلاق موقع الصحيفة الوطنية الألمانية الجديدة بمناسبة الذكرى السنوية العاشرة لإنشاءها. وقد أوفينا بوعدها.

يسرنا أن نعلمكم – قراء وكتاب وعملاء – أن موقع الصحيفة الطبية الألمانية ذا العلامة الجديدة متاح الآن على العنوان المعتاد [www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu). وقد فاق توقعاتنا.

لم يجري تحديث الصحيفة الطبية الألمانية وتطويرها فحسب بل تحمل علامة جديدة: بنية واضحة وتصميم وظيفي رائع وسهلة الاستخدام وتصميم حديث وعرض متعدد اللغات بالإنجليزية والروسية والعربية والألمانية.

أصبح التصفح على الموقع سهل الاستخدام بشكل أكبر وحسبي ويمكن المستخدمين من إيجاد المعلومات التي يتطلعون إليها بسرعة. طُبّق هذا المفهوم بشكل رائع من حيث المحتويات والأسلوب.

جرى برمجة الموقع وفقاً للمعايير الأخيرة. جُهزت الصحيفة الطبية الألمانية جيداً للمستقبل، وطُورت لتناسب جميع محركات البحث،



23rd AZERBAIJAN INTERNATIONAL  
**HEALTHCARE EXHIBITION**



Get your ticket online:

**[www.bihe.az](http://www.bihe.az)**

Organisers



Tel.: +994 12 404 10 00  
Fax: +994 12 404 10 01  
E-mail: [healthcare@iteca.az](mailto:healthcare@iteca.az)  
[www.iteca.az](http://www.iteca.az)

#BIHE

 [www.facebook.com/BIHEAzerbaijan](https://www.facebook.com/BIHEAzerbaijan)

**28 – 30 SEPTEMBER 2017**

Baku, Azerbaijan, Baku Expo Center

incorporating

AZERBAIJAN  
STOMATOLOGY



# GET CONNECTED TO THE WORLDWIDE MED COMMUNITY



Advertise in the  
German Medical Journal!

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

## IMPRINT

GERMAN MEDICAL JOURNAL  
[www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu)  
80637 München  
Phone ++49 / (0)89 / 57 87 57 89  
Fax ++49 / (0)89 / 13 16 30  
[info@bennad.com](mailto:info@bennad.com)

SENIOR EDITOR  
Nadine Baume  
[nb@bennad.com](mailto:nb@bennad.com)

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

TRANSLATIONS  
English:  
Valeria Alic

ART DIRECTION / PRODUCTION  
Linea Nova Ltd.  
[info@linea-nova.com](mailto:info@linea-nova.com)  
[www.linea-nova.com](http://www.linea-nova.com)

ADVERTISEMENTS  
[www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu)  
[info@bennad.com](mailto:info@bennad.com)  
Phone ++49 / (0)89 / 57 87 57 89  
Fax ++49 / (0)89 / 13 16 30

SUBSCRIPTION  
[www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu)  
[info@bennad.com](mailto:info@bennad.com)  
Fax ++49 / (0)89 / 13 16 30

Neither the editors nor the publisher can guarantee that all publications are correct.

As soon as the author hands over his/her manuscript and illustrations, he/she authorizes their editing and publication. Unmarked photos and illustrations were given to the publisher by the respective authors. No guarantee for unsolicited manuscripts, photos and illustrations. Re-prints or reproduction of any kind – even in parts – may only be made with written permission of the publishing house and are subject to remuneration. In case of force majeure or disturbance of the industrial labour peace no claims for shipment or reimbursement arise.

Copyright 2017  
All rights reserved

ISSN 1869-7836  
peer-reviewed

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





١٤

١٤

خيارات التنقيح الجراحي  
لجذعة الطرف السفلي  
الاصطناعي دُوَيْنَ الأمثل



K

4cm

36

٣٦

٢٦

العلاج المتقدم متعدد  
التخصصات للسرطان الثديي  
الأولي يعزز فرص التعافي



36

٣٦

٤٤

رأب المفصل الرضفي  
الفخذي: المفاهيم الحديثة



44

٤٤

٥٤

الميكروبيوم: أساسي  
لصحة الإنسان والأمراض

Surgical Revision Options  
for Prosthetically  
Suboptimal Lower-Limb  
Stumps **14**

Advanced Multidisciplinary  
Therapy for Primary  
Mammary Carcinoma  
Optimises Chances of  
Recovery **26**

Low Dose Analgesic  
Radiotherapy of Painful  
Heel Spur (Plantar Fasciitis):  
a Review **36**

Patellofemoral Arthroplasty:  
Recent Concepts **44**

The Microbiome:  
Central to Human Health  
and Diseases **54**



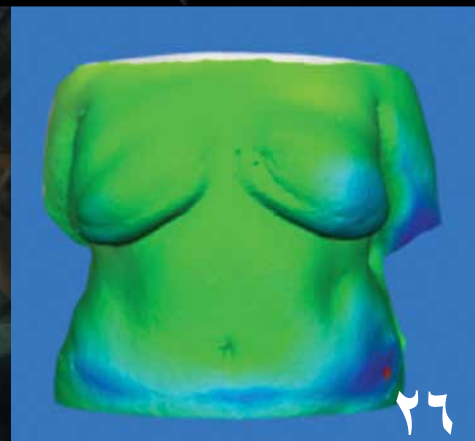
14



14



26



26



26



26

# Despite Paraplegia Become a Pianist

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

# رغم الشلل النصفي، أصبح عازف بيانو

**العرض الموسيقي العالمي: ساعد جهاز شفهي لاسلكي وعربة بدواسات أعد في مركز إصابات الحبل الشوكي في هايدلبرغ بدعم ألبرتو البالغ من العمر ١٥ عامًا على البيانو الكبير.**

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

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

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

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

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

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

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

دمر الورم أحباله الشوكية - ورغم ذلك كافح ألبرتو حتى يصل إلى حلمه ليصبح عازف بيانو

انتقل والد ألبرتو إلى مهندس هايدلبرغ للحصول على المساعدة، عندما علمت بتطوير دكتور روب الذي حصل على جائزة في ٢٠١١. لكن لم يتم تطوير الجهاز الفموي بشكل كامل، ناهيك عن كونه متاحًا للشراء. "في الوقت الحاضر، توقف العمل على الجهاز اللاسلكي حتى الآن." لكن قصة ألبرتو وتصميمه أسرني وشجعني كثيرًا حتى أنني أرغب في مساعدتك بأي شكل،" يذكر روب. والجائزة المالية التي

حصل عليها DSQ من ٢٠٠٨ بالإضافة إلى التبرع الخاص بـ ١٠٠٠٠ يورو، قام بتمويل سيباستيان كوبينجر، الذي عمل على الإصدار الحديث من الجهاز، وكذلك المواد اللازمة. يوضع جهاز استشعار حساس للضغط خلف القواطع، يسمح بالدفع من اللسان لإرسال إشارات تحكم للمحرك. وبالتالي، يمكن لألبرتو دفع كميات متدرجة من الضغط، على النقيض من الإصدار الأول الذي يستخدم الضغط بقوة - يمكنه تحقيق مزيد

بالنسبة لألبرتو مانكاريللا من لوس أنجلوس البالغ من العمر ١٥ عامًا، تحققت له أخيرًا رغبة طويلة الأمد يوم الجمعة ٣١ مارس ٢٠١٧، في حفل توزيع الجوائز الرسمي للمؤسسة الألمانية لإصابات الحبل الشوكي (DSQ). لأول مرة أمام الجميع، يعزف عازف البيانو الشاب المصاب بالشلل النصفي مقتبسات من الكونشرتو الإيطالي باخ على البيانو الكبير في قاعة أولد أوديتيريم بجامعة هايدلبرغ، باستخدام جهاز فموي لاسلكي يمكنه من التحكم بدواسة قدم البيانو اليميني باستخدام لسانه.

قام فريق من الأطباء المهندسين بتطوير هذا الجهاز. روديغر روب، رئيس قسم التأهيل العصبي التجريبي في مستشفى جامعة هايدلبرغ، وتوبياس جالينت، اختصاص أسنان. وتم الاعتراف بها مسبقًا من قبل DSQ في ٢٠٠٨ بجائزة ابتكار. وبفضل تبرع القطاع الخاص الهائل، قام دكتور روب وفريقه حاليًا بتحسين التقنية بحيث يكون التحكم بالعربة ذات الدواسات أكثر دقة والأهم من ذلك أن يكون أسرع.



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

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

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

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

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

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



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

الصورة ١: ألبرتو مانكاريللا يختبر الجهاز الفموي على دواسات البيانو في قسم جراحة العظام مع سيباستيان كوبينجر، من كبار الباحثين في فريق دكتور روب.



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

الصورة ٢: الجهاز الفموي اللاسلكي للتحكم بدواسات البيانو



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

الصورة ٣: الاختبارات الأخيرة للجهاز الفموي الجديد الذي يمكن لألبرتو مانكاريللا تشغيل دواسة البيانو اليمنى به. وبجانبه دكتور روديجر روب وسيباستيان كوبينجر من مركز جراحة العظام والرضحيات وإصابات الحبل الشوكي.

من الشعور بالقوة التي يحدثها. بالإضافة إلى ذلك، يمتلك المحرك الصغير عالي الديناميكية الذي يبلغ ما يقرب ١٥ كجم في الحجم أداء أفضل بكثير من سابقه، ويمكن للدواسة أن تتحرك الآن بشكل أسرع كما لو كان عازف بيانو غير معاق. وهناك تحسينات أخرى تتعلق بالالكترونيات. يعد النظام حاليًا بالكامل أصغر في الحجم، بحيث يناسب أيضًا فم الشاب. توفر خلية البطارية ذات الأزرار طاقة لمدة ثمان ساعات ويمكن بعد ذلك إعادة شحنها في قاعدة التركيب.

يمكن استخدام مستشعر ضغط اللسان للتحكم بالحاسوب أو الكرسي المتحرك الإلكتروني بصورة يمكن تصورها

لدى روديجر روب بالفعل خطط لتطوير الجهاز الفموي. باستخدام الرقيقة الحساسة للضغط، يمكن التحكم بالدواسات الأخرى للبيانو أو الوظائف الأخرى أيضًا، اعتمادًا على مكان ضغط اللسان. ذكر روب "لقد تلقيت طلبات مماثلة للمساعدة من موسيقيين مصابين بالشلل النصفي".

ومن الممكن تصور أن الجهاز الفموي اللاسلكي يمكن استخدامه أيضًا لتشغيل الحاسوب أو الكرسي المتحرك الكهربائي - وهو أمر مثير للاهتمام خصيصًا للأشخاص المصابون بالشلل النصفي من أسفل الرقبة.

مزيد من المعلومات:

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



Richard Wolf GmbH is a mid-sized medical technology company based in Germany. It supplies a broad spectrum of products and solutions for endoscopy and extracorporeal shock wave treatment. Richard Wolf also offers integrated operating room (OR) management systems.

A track record spanning more than 100 years empowers Richard Wolf to contribute to the development of new and innovative medical products. The experience also includes a continuous process of advanced evolution of patient-friendly, minimally invasive treatment methods. The company's core competence and experience is in the area of endoscopic systems for a range of disciplines in human medicine.

Richard Wolf employs some 1,500 people worldwide with a workforce of around 1,100 employees in Germany. The company maintains a global network of 14 subsidiaries and 130 foreign representatives. The headquarters and the facility for production, development and sales are in Knittlingen / Baden-Württemberg, Germany.

**excellence  
in healthcare**

# The new definition of sharp



spirit of excellence



Visit our website:

[4K.richard-wolf.com](http://4K.richard-wolf.com)

## The new camera system ENDOCAM Logic 4K.

- **The new sharp.**  
Brilliant 4K UHD resolution  
with 3840 x 2160 pixel.
- **The new authentic.**  
Direct processing of generated  
image data without upscaling.
- **The new efficient.**  
Ideally matched  
energy-efficient system.

## ENDOCAM Logic 4K

Pin-sharp resolution  
meets clinical versatility

[www.richard-wolf.com](http://www.richard-wolf.com)



You Tube





# Surgical Revision Options for Prosthetically Suboptimal Lower-Limb Stumps

خيارات التنقيح الجراحي  
لجذعة الطرف السفلي  
الاصطناعي دُونِ الأمثل

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

**Key words:** Stump correction, suboptimal stump, stump problems

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

## Introduction

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

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

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

الصناعي (البذلة). إذا لم يعمل هذا الوسيط بشكل صحيح، تكون الأجزاء الأفضل وأكثر ملائمة من حيث التكلفة قليلة الاستخدام. يتعين أخذ الإجراءات الجراحية في عين الاعتبار من أجل تحسين التركيب البذلة للجذعة (١)، إذا لم يتحقق الهدف من تحسين الجذعة لتناسب البذلة الصناعية بالتدابير اللازمة أو إذا لم تفي النتائج بالتوقعات.

وتتمثل الخطوة الأولى التي يتعين القيام بها في تحديد سبب الحالة دوين المثلى. يتمثل مصدر المشكلة في البنيات التالية: الجلد والمجموع العضلي والأعصاب والأوعية والعظم. وفي أغلب الحالات يكون هناك العديد من العوامل مسؤولة عن الحالة دوين المثلى.

على سبيل المثال، قد تكون الجذعة دوين المثلى لتركيب البذلة بسبب وجود عَرَن في طرف عظمة الجذعة الذي يضغط عبر النسيج الرخو نتيجة لتغطية جزء لين للعضلات الضعيفة. كما أن تغطية النسيج الرخو الجيد يخفف من ضغط العَرَن. أما بالنسبة للتخطيط الجراحي، فهذا يعني أنه يجب استئصال العَرَن

الكلمات الأساسية: تصحيح الجذعة، جذعة دوين الأمثل، مشاكل الجذعة لا تزال التطورات في أساليب علاج جراحة العظام في تحسن وتيسير العناية الناجحة بالشخص المبتور الطرف. في بعض الحالات، قد يكون التنقيح الجراحي للطرف المتبقي ضرورياً، إذا لم يتحقق الهدف من تزويد المريض بعضو بديل أو إذا كانت النتائج أقل من التوقعات بشكل كبير. يتعين أن يخفف الإجراء الجراحي من شعور المريض بالألم، ويسمح بتحسين الوظائف، مما يؤدي إلى زيادة قبول الأطراف الصناعية وتحسين جودة الحياة بالنسبة له.

## مقدمة

خاصة بعد زيادة رغبة المرضى مبتوري الأطراف في إعادة بناء صورة جسدكم والوظيفة البدنية. وبسبب العديد من الابتكارات التكنولوجية تزايد الطلب على العناية بالجذعة. ونتيجة لذلك، أصبح الوسيط الوظيفي بين الجذعة والجلد أكثر أهمية من الحاجة إليه في نطاق العناية بالطرف



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

الصورة ١: صورة مريض خضع لعمل رضحي خلال بتر للركبة. يُطبق الطعم الشبكي لحماية أقصى طول للجذعة. بسبب أن زرع الجلد حساس لإجهاد القص البدلي والآفات الجلدية التي تظهر بصورة شائعة. وبالتالي يستلزم تركيب بدلة.

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

#### Skin

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

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

#### الجلد

تعد مشاكل جلد الجذعة متكررة. أثبت فريق العمل الهولندي أن ٦٣٪ من مبتوري الطرف السفلي يعانون من مشاكل الجلد على الجذعة على الأقل مرة في حياتهم (٢). وتشمل المضاعفات القرح والعدوى والتهاب الجلد التماسي الأرجي والإكزيما وتضخم الغدة الدرقية

وترميم النسيج الرخو. ولغرض تبسيط الأمر، ستنال هذه المادة إجراءات التنقيح الجراحي الممكن للبنيات الفردية وأسبابها بصورة شاملة.

تُحذف خيارات التنقيح الجراحي وأسبابه نتيجة لمشاكل وعائية من هذه المادة، لأنها تأتي في الجراحية الوعائية وعلم الأوعية.



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

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

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

منطقة الضغط. يمكن أن يؤدي ذلك إلى تحقيق أقصى طول للجذعة والذي يعد ضرورياً لضمان العناية المثالية للطرف الصناعي للمريض (٣). وعلاوة على ذلك، يتعين الأخذ في الاعتبار أن الطعم الشبكية يمكن أن تعمل بشكل جيد على العضلة المتينة والمنتشرة بشكل جيد ولا يستلزم الأمر تنقيح إضافي.

ويتعين فحص الجروح المزمنة مثل التقرحات بعناية. يمكن أن تكون القرحة التي تبدو سطحية في بعض الأحيان سبل أعمق تصل إلى ناسور. لا يُشفى من هذه القرحة سوى باستئصال سبل الناسور. ويظهر تصوير الناسور حجم سبل الناسور قبل الجراحة، حتى يتم التخطيط بعناية للإجراء الجراحي. يمكن تحديد اشتراك العظم، الذي يجب استبعاده أيضاً، بتصوير الناسور على وجه التحديد. ونتيجة لذلك، يتعين تطبيق إجراء الفحص الإضافية بالتصوير قبل استئصال الناسور مثل التصوير بالرنين المغناطيسي أو فحص العظام لاستبعاد التهاب العظم والنقي عن يقين. إذا كان هناك التهاب العظم والنقي يتعين معالجته على نحو كاف، حتى لو جراحياً، حتى لا نتعرض لخطر تكوين سبل ناسور جديد. أثناء الجراحة يمكن استخدام أزرق الميثيلين لتحسين رؤية مسار الناسور أو سبل الناسور وللحفاظ

بطول حافة الجذعة وغيرها. ومع ذلك يمكن حل معظم هذه المشاكل بشكل محافظ، وقليل منها يتطلب تنقيح جراحي. أثناء عملية البتر يتمثل الهدف في تحسين أماكن الضغط للجلد الحساس. ويتحقق ذلك في الغالب بحشوه بالعضلات. وتتضمن الاستثناءات عمليات بتر بحسب سايم وبتر الركبة حيث لا تتطلب عضلات أو تتضرر. لا ينبغي أن يكون هناك أي ندبات في أماكن الضغط، والتي تكون السبب في اضطراب الجلد خاصة خاصة الجلد الحساس و/أو التي تلتصق بالعظم مباشرة مما يشكل خطراً على الوهط الهيكلي وتشكيل قرح. تحدث هذه المشاكل على سبيل المثال في عمليات زرع الطعم الشبكي، بسبب أن المقرض يضغط في الطعم الصناعي يمكن أن يؤدي إلى تمزيق الجلد المزروع. ومع ذلك يتعين أخذ عمليات زرع الطعم الشبكي في الاعتبار للحفاظ على الحد الأقصى لطول الجذعة خاصة عند المرضى صغار السن (الشكل ١). يمكن استخدام الطعم الشبكي للتمديد عند المرضى صغار السن بعد الزرع الرضحي. في المرحلة الانتقالية يمكن تعديل الجلد السليم والنسيج الرخو المقابل وتمديدها. وفي الخطوة الثانية يُبتر الطعم الشبكي ويمكن تغطية الجذعة تماماً بوضع جلد سهل ومرن في

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

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

#### Muscle

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

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

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

#### العضلات

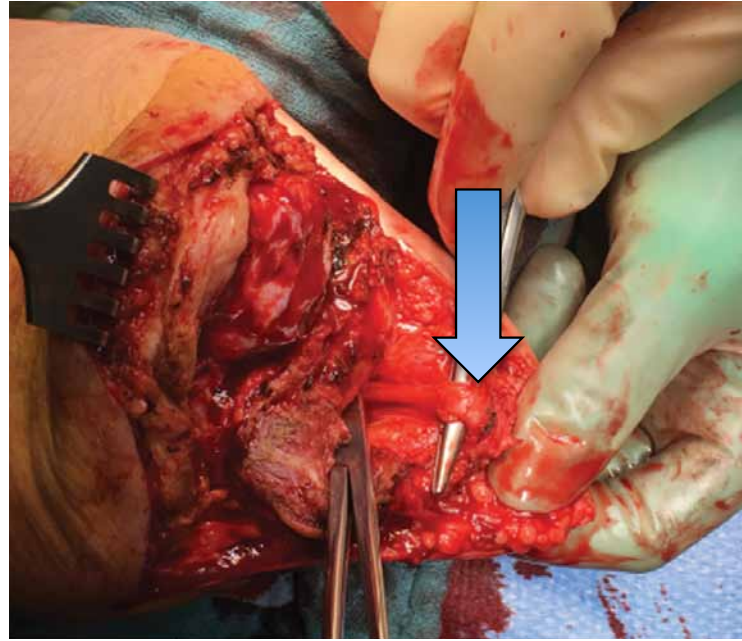
يمكن أن يتشكل النسيج الرخو المفرط (عضلي) بطريقة غير مرغوب بها بعد البتر على الرغم من تطبيق تقنيات جراحية نظيفة وكافية. يتشكل هذا النسيج الرخو المفرط نتيجة وذمة شديدة في النسيج بسبب رضح أو عدوى و/أو إقفار أثناء البتر. في مرحلة ما بعد الجراحة تختفي الوذمة مما يؤدي حتمًا إلى زيادة النسيج الرخو، على الرغم من كون إغلاق الجذعة أمرًا صعبًا خلال الإجراء الجراحي. يمكن أن يؤدي النسيج الرخو الزائد إلى عدم حصول المريض على استقرار كافٍ مع البدلة. علاوة على ذلك، هناك فقدان للعضلات سابق للتوتر. تمنع فترة ما قبل التوتر ضمور العضلات. ويؤدي الضمور إلى تنكس دهني مع انخفاض دوران الدم والمشاكل المماثلة مثل ألم الإقفار. يمكن أن يؤدي أيضًا التسرب المستمر لمجموع العضلات المجهدة بشكل غير كافٍ على طرف الجذع العظمي إلى تكوين جراب كاذب. كما يتشكل الجراب الكاذب إذا لم يُغطى طرف الجذع العظمي بشكل كافٍ بالعضلات ويضغط العظم مباشرة على الجلد. يمكن أن تؤدي هذه الحالات إلى أمور دوين الأمثل لتكوين البدلة للجذعة. ويعد الترميم الجراحي ضروريًا بعد ذلك. هناك طريقتان

على نظرة عامة خلال الإجراء. في هذه النقطة تتحول سبل الناسور والنسيج المتضرر إلى اللون الأزرق. مما يجعل الأمر أسهل بالنسبة للجراح لإجراء استئصال كامل.

بالإضافة إلى ذلك، يتعين أخذ في الاعتبار أن استمرار سبل الناسور على مر السنين يمكن أن يؤدي إلى الخبثاثة (سرطان الناسور). إذا كان هناك سرطان ناسور مشتبه به يتعين الكشف عنه قبل الجراحة وحيثما ينطبق العلاج في حالة التشخيص الإيجابي. يمكن أن يؤدي التندب العميق إلى مشاكل تتعلق بالنظافة. قد يشكل مستودع للأقذار والبكتيريا والفطريات، التي يمكن أن تكون صعبة التنظيف بشكل كبير.

يمكن أن يؤدي العرق إلى تعطن الجلد مما يؤدي إلى اختلال الوظيفة الوقائية. نتيجة للبكتيريا والعوامل الأخرى التي يمكن أن تتراكم في هذا المستودع الموجود في الجلد وتسبب التهابات عميقة. يؤخذ استئصال هذه الندبة في الاعتبار في حالة العدوى المتكررة، لأن ذلك يشكل خيارًا بسيطًا بمضاعفات طفيفة. في معظم الحالات لا يلزم إجراء مزيد من التصحيحات مثل تنقيح النسيج الرخو أو عمليات الاستئصال اللاحقة في العظم.

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



الصورة ٢: صورة أثناء العملية للعصب الرُّبْلِي غير مقصر بشكل كافٍ (السهم الأزرق) بعد بتر الساق القصيرة بسبب ألم. بعد جراحة التنقيح مع تقصير العصب الرُّبْلِي، يرتاح المريض من الألم.

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

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

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

ويعرض نتائج الجراحة للخطر. وقد أوصت بورغيس ووايس بتقنية إدخال العضلات في العظم لاستخدامها في عمليات البتر الإحلالية (٥). وفي القسم الخاص بنا أنشأنا اثنين من الثقوب استئصل كل منها مايقرب من ١ سم من الطرف العظمي للجذعة. تبعد قنوات الثقوب عن بعضها بحوالي ٩٠ درجة. وتتمثل نقطة الخطر في الثقب أنه خلال المرحلة السريرية يمكن أن يتكون وشيظ متندب نتيجة تناخر حراري. يحدث التناخر الحراري بسبب تبريد غير كافٍ للثقب. توضع الغُرْز في مكان محايد نسبياً لعظم الفخذ. ويتم تمديد الفخذ المتبقي وتقريبه. وقد تكون الوسادة التي توضع تحت أرداف المريض وهو في وضعية الاستلقاء ذات فائدة. ونستخدم غرزة قوية لخيطة الجرح. عند ثقب العضلات يجب التأكد من عدم تضمين العضلات بالكامل، لتجنب النخر. ونضع أربع حلقات لتحديد جذوع العضلات. وتُربط الغُرْز

مختلفتين لإعادة بناء مجموع العضلات - وهي الرباب العضلي والوتر. خلال الرباب العضلي تُخاط مناهضات جذع العضلات أو لفافة العضلات المقابلة معاً عبر طرف الجذع العظمي. اقترح ديدريتش هذه التقنية بناء على تجاربه مع عمليات البتر خلال WWII. وفي هذه المرحلة قام بخياطة مجموع العضلات رباعية الرؤوس بمجموع عضلات وتر المأبض (٤). في عملية البتر يتم تثبيت العضلات داخل العظم. في جميع الأساليب تعد الدورة الدموية الجيدة للعظلات مهماً بحيث يمكن أن يكون PAOD عاملاً مفيداً. لكن مع الوقت يمكن تراخي غُرْز العضلات في كلا التقنيتين لأسباب مختلفة، على سبيل المثال، الوضع السيء للجذع حيث يكون مرة أخرى وضع غير مستقر في مركز توازن العظم وضعف تغطية النسيج الرخو. يتعين إجراء فحوصات في أقرب وقت ممكن لمنع الانكماش والضمور الذي من شأنه تعقيد عملية التنقيح





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



الصورة ٣: تظهر الأشعة السينية عظمة الفخذ ذات النهايات المدببة التي تعد طويلة للغاية مقارنة بالشظوب. يوضح الخط الأحمر الارتفاع الصحيح ومستوى قطع العظم. بالإضافة إلى ذلك لا يتم قطع العظم الشظوبي بشكل صحيح. للحصول على نتيجة أفضل يتعين لف العظم الشظوبي بطنيًا على النحو الموضح في الأشعة السينية التابعة للتنقيح على الجانب الأيمن.

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

#### Nerves

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

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

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

وتكون النتيجة أن يتواجد العصب مباشرة على طرف الجذع العظمي الظنبوبي الأمامي وتلتصق بالندبة مع الشعور بأثار متتالية من الألم الذي يشبه الكهرباء (الشكل ٢). ويُعالج الورم العصبي العرضي المستمر جراحياً كما هو الحال مع العصب المقطوع خلال البتر الأولي: ينشأ بضع العصب القريب وإسجاء العصب في منطقة مبطنة بشكل جيد. يتعين أن تقع هذه المنطقة خارج طرف/حافة البدلة بحيث لا يتعرض العصب بدون داع إلى ارتفاع الضغط وقوة القاصة. أثناء جراحة التنقيح يمكن أن يتخذ الجراح القرار حول تنفيذ الإجراء عبر الندبة القديمة أو إنشاء شق قريب من العصب المحدد. بعد عملية البتر الإحلالي يمكن معالجة الورم العصبي العرضي للعصب الشظوي (السطحي و/أو الأعماق) عن طريق إحداث شق صغير بالجلد في المنطقة الظهرانية الجانبية فوق تجويف الركبة. وهنا يقع العصب الشظوي الشائع ببنيته التوجيهية من وتر العضلات الفخذية ذات الرأسين ويطول ٢ إلى ٣ سم من العصب المستأصل. يتميز هذا النوع من الجراحة بأن الرضح الجراحي قليل، لأنه لا يمكن إجراء أي تشريح عبر النسيج المتندب ويمكن أن يكون الشق أصغر بكثير. وهذا يعني وجود مضاعفات أقل مع التئام أسرع للجروح وبالتالي العناية

بعد وضع جميع الحلقات. تتمثل تقنية أخرى للبتر في تقنية العضلة المقربة الكبيرة الموصى بها من قبل غوتسشالك وجايجرز (٦). وفي هذه الحالة تُلف العضلة المقربة الكبيرة حول طرف الفخذ وتثبت وتر العضلات بالفخذ عن طريق الثقوب. وتعد هذه التقنية لعمليات البتر الإحلالية.

#### الأعصاب

بعد البتر تشكل جميع الأعصاب المقطوعة ورم عصبي. وقد طُورت العديد من التقنيات والتكنولوجيات ويوصى بها لمنع الأورام العصبية. لم يثبت تفوق أي من هذه التقنيات على بضع العصب البسيط التقليدي، في حالة اتخاذ الجراح عدة عوامل مهمة في عين الاعتبار. ويشمل ذلك تخفيف الأعصاب بصورة كافية فوق العظم ودمجه في منطقة مبطنة بشكل جيد. يتم الإسجاء عادة في مجموع العضلات التي يحميها العصب من الضغط والتهيج الآلي. في حالة وجود الأعصاب تحت الجلد و/أو على طرف العظم جزئياً، يسبب ذلك ألم شديد يشبه الكهرباء وتصبح العناية بالبدلة مستحيلة جزئياً. ويعد العصب الربلي هو أكثر الأعصاب الشائعة تضرراً. ولسوء الحظ يتم تجاهله مراراً وتكراراً خلال البتر الإحلالي. تُستخدم تقنية بورجيس بعد ذلك،

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

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

## Bones

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

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

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

الشظية المتبقية. في البداية يمكن محاولة تثبيت الجذع لمنح الشظية مفرطة الحركة مساحة كافية. إذا لم يؤدي ذلك إلى تحسين الأعراض يتم استئصال الشظية المتبقية بالكامل. ويمكن أيضاً تواجد عدم استقرار ظنبوبي شظوي في الجذع الطويلة عبر الفخذ. إذا لم يؤدي تغيير الجذع إلى تحرير الأعراض يمكن معالجة المرضى بجسر عظمي بين الشظية والشطوب. في البلدان الناطقة باللغة الإنجليزية يدعى هذا الإجراء «إجراء إرتل»، على الرغم أن الفكرة نشأت من الجراح أوغست بيار (١٨٦١ – ١٩٤٩) وطورها إرتل وديدرتش في WWII، ومن ثم جوديس بيانفو في هذا القرن (٨). تُستخدم سديلة سمحاقية قشرية للشطوب لجسر العظم وفقاً لإجراء إرتل، في حين يستخدم جوديس بيانفو جزء من الشظية. في إجراء إرتل يتم إحداث شق بطول السمحاق حتى حافة الشطوب الأمامية وحتى الحافة المتوسطة الخلفية. ويتم استخدام إزميل لنزع رقائق العظم القشرية وتشكل السديلة. ويجب أن تظل رقائق العظم متصلة بالسمحاق. بنفس الطريقة تتكون سديلة جانبية بطول من ٥ إلى ٧ سم. وبعد ذلك يتم نزع جزء من عظم الشطوب عند حافة السديلة في حين حماية الفص. وتُلف الحواف. ويتم تشريح الشظية بنفس الارتفاع بزوايا طفيفة. تلتحق السدائل

بالبذلة المتجددة بشكل أسرع. ومع ذلك، يتمثل العيب في هذا الإجراء الجراحي في أن مجموعة العضلات تزال مما يحدث بها ضموراً وتصبح بدون وظيفة. وعلاوة على ذلك، يتعين أخذ التطور الإضافي في البذلة في منطقة مبحث البدليات العصبية والبدلات المتعلقة بكهربية العضل.

ولغرض التمام نرغب في ذكر أن TMR (إعادة تعصيب العضل المستهدف) التي تستخدم أيضاً لعلاج أعراض الورم العصبي (٧).

## العظام

يمكن أن يحدث حواف بالعظام وعَرَن و تَعَطُّم مُنْتَبِذ بعد عمليات البتر. يمكن الحد من هذه العواقب عن طريق التعامل بحرص مع العظم والسمحاق أثناء عملية البتر. وأثناء قطع العظم يتعين ملاحظة أنه يجب تكوين سطح شديد التحمل بقدر الإمكان وتدوير الحواف بحرص. وعلاوة على ذلك، لا يتعين نزع السمحاق بشكل قوي ولا يتعين إبقاء بقايا السمحاق بدون مراقبة. قد تترك الأخطاء الإضافية شظية أطول من الشطوب و/أو إحداث غير صحيح لخطة قطع العظم خلال عمليات البتر الإحلائية (الشكل ٣). في حالة جذعة الساق القصيرة لا يتعين ترك شظية قريبة لأن الغشاء بين العظام يؤدي إلى فرط حركة



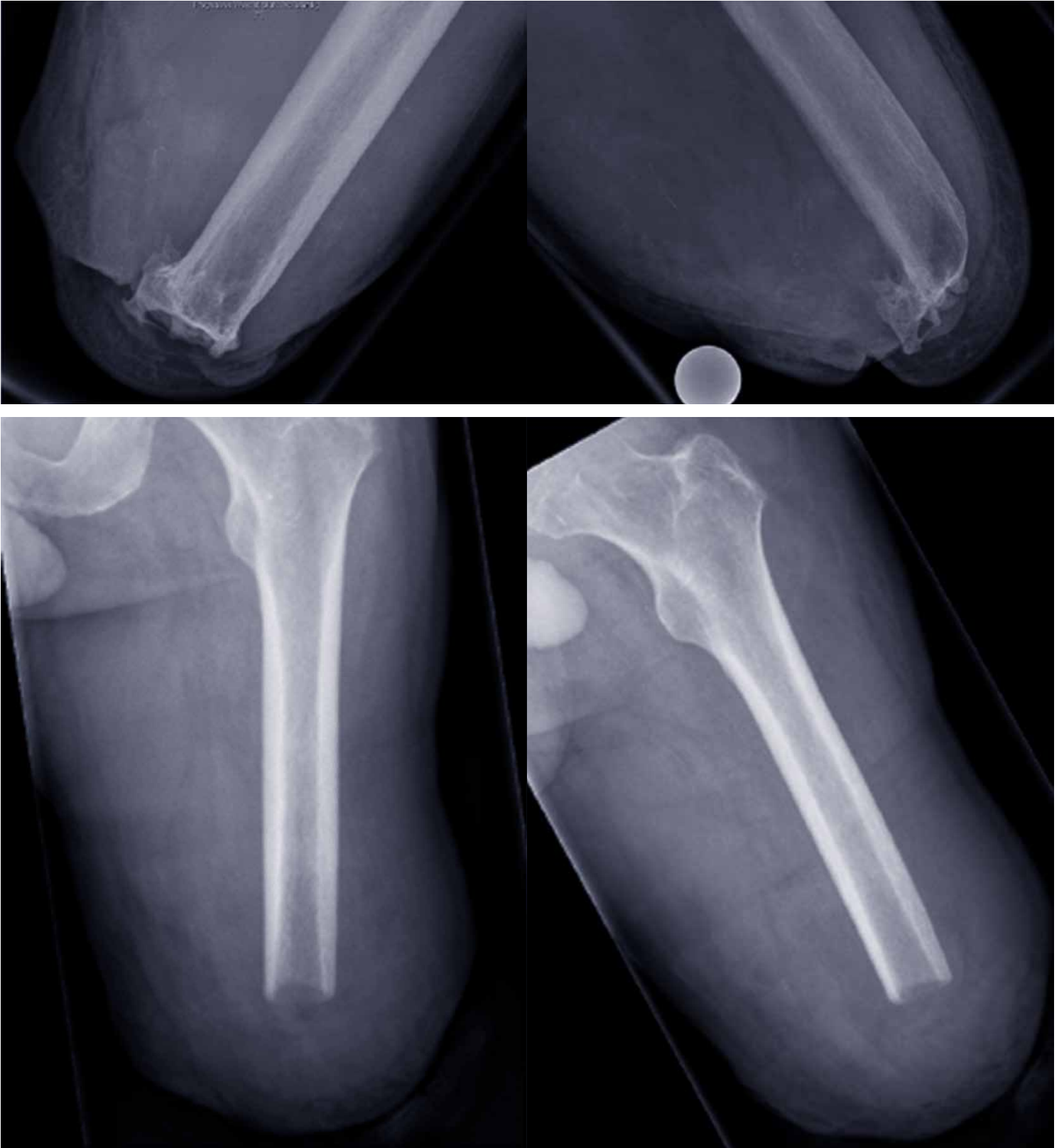


Fig. 4: The two upper x-rays show an exostosis of the femoral stump which caused pain. There is no adequate soft tissue coverage. The lower two x-rays demonstrate the status after revision surgery with resection of the exostosis and myoplasty. After revision the patient was capable of wearing his prosthesis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

الصورة ٤: تُظهر نوعين الأشعة السينية العلوية عَرَنَ الجذعة الفخذية التي سببت الألم. لا يوجد تغطية نسيج رخو كافٍ. تحدد الأشعة السينية السفلية الحالة بعد جراحة التنقيح مع استئصال العَرَن والرأب العُضلي. بعد التنقيح يكون المريض قادرًا على ارتداء طرفه الصناعي مرة أخرى.

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

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

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

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

تشمل أمثلة المضاعفات النزيف والاضطرابات المتعلقة بالتئام الجروح. لحسن الحظ يتم التحكم بمعظم المضاعفات ويحقق المرضى تحرر جزء كبير من الألم والأطراف المبتقية التي تعد مثالية من الناحية الصناعية. المرضى الذين ليس لديهم أطراف متبقية مثالية من الناحية البديلة على الرغم من جراحة التنقيح، بسبب إعادة التعظم، على سبيل المثال، يمكن أيضاً أن يكون لديهم التحام العظم (٧). يمكن أن تجعل الأطراف الجذع العظمية الجاحظة من الصعب العناية بالطرف الصناعي عند الأطفال. في أسوأ الحالات يمكن أن يكون هناك ثقب في الجلد. يبدو أن السبب وراء ذلك من ناحية في صفيحة النمو المحفوظة القريبة ومن ناحية أخرى في التأثير الميكانيكي لمجموع العضلات على شكل العظم (١١).

هناك تقنيات جراحية عكسية لمنع تكوين جديد للمهماز على الجذع العظمي. غير أن هذه التقنيات لم يجري فحصها علمياً. لهذا السبب لا نرغب حالياً في تقديم أي توصيات فيما يتعلق بالعلاج الجراحي.

#### الخاتمة

لتجنب جراحة التنقيح غير الضروري، يتعين إجراء البتر الأولي

السمحاقية القشرية لتشكيل أنبوب وتثبت عند الشظية. وتثنى الشظايا القشرية إلى الداخل. يُثبت إجراء جوديس بياننو جزء من الشظية في الشق المعد قبل الجراحة في الشظوب والشظية. من الضروري أن يظل مجموع العضلات في الشظية سليمة لضمان دوران الدم. يمكن تثبيت جزء الشظية باستخدام باللولب أو الأسلاك أو العُرْز داخل العظم القابلة للامتصاص. في البلدان الناطقة باللغة الإنجليزية عادة تُطبق كل من الإجراءات. حواف العظام وعَرَن الأطراف المتبقية التي لا تعد مثالية من الناحية البديلية، يمكن ببساطة استئصاله وتمهيده (الشكل ٤). يشكل التَعَطُّمُ المُتَبَذُّ مشكلة أكبر. يحدث في حوالي ٢٣٪ من المدنيين بعد البتر بغض النظر عن السبب (٩) وفي كاليفورنيا ٦٣٪ من عمليات البتر المتعلقة بالحرب (١٠).

تشكل الإصابات الناجمة عن الانفجار وعمليات البتر مباشرة في منطقة الإصابة عامل خطر لحدوث تعظم منتبذ في عمليات البتر المتعلقة بالحرب (١٠).

علاوة على ذلك، يرتبط التعظم المنتبذ عادة بإصابات الحبل الشوكي والمخ. لا تعد جراحات التنقيح زائدة فحسب؛ وترتبط أيضاً بدرجة كبيرة من المضاعفات.

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

## Conclusion

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

## Literature

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

أولاً بعناية. إذا حدثت مضاعفات يمكن معالجة أغلبها بنجاح مع تعديلات في الجدل الصناعي و/أو الأشكال المحافظة الأخرى من العلاج ولا يستلزم تنقيح جراحي. ومع ذلك، يتعين مراعاة المرضى الذي يعانون من الألم المستمر لضمان التحرر من الألم وتحسين الوظيفية والقبول للبدلة وأخيراً وليس آخرًا تحسين نوعية الحياة. يتعين التخطيط لهذه الجراحات بعناية وإجراءها في المنشآت المختصة.

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

\*Orthopedic workshop,  
University Hospital Muenster

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



# Advanced Multidisciplinary Therapy for Primary Mammary Carcinoma Optimises Chances of Recovery

# العلاج المتقدم متعدد التخصصات للسرطان الثدي الأولي يعزز فرص التعافي

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

## Introduction

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

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

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

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

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

المرأة من الجوانب المهمة في علاج المرضى المتضررين. بالكاد قبل ١٠٠ عام، استلزم تشخيص سرطان الثدي استئصال ثدي المرأة كجزء من جراحة بالإستئصال، لأنه من المفترض أن سرطان الثدي مرض موضعي. ومع ذلك، على مدى العقود الماضية، لم تتطور فكرة فهم طبيعة المرض وبيولوجية الورم فحسب بل أيضاً العلاج الجراحي للسرطان الثديي تحسن بشكل كبير، مما يجعل من الممكن الحفاظ على شكل الثدي في العديد من الحالات (في أكثر من ٧٥٪ من إجمالي الحالات المصابة بالسرطان الثديي). لكن حتى في حالة يحتاج الثدي بالكامل أو نسيج الثدي كله إلى الاستئصال، توفر حالياً المراكز ذات الخبرة للمرضى خيارات متعددة لإعادة بناء الثدي مصممة خصيصاً لاحتياجاتها الخاصة [٢].

يعد سرطان الثدي مرض شامل قد يؤثر بشكل أساسي أو ثانوي على العظام والكبد والرئتين والأعضاء الأخرى. كما أن استخدام الأدوية الشاملة (العلاج الكيميائي أو علاج الأجسام المضادة أو العلاج

الكلمات الأساسية: السرطان الثديي، العلاج بالأشعة لسرطان الثدي، المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي، جراحة تجميلية، استئصال العقدة اللمفية الخفية، جراحة الثدي، استئناء الثدي، علاج شامل

## مقدمة

يعد السرطان الثديي الورم الخبيث الأكثر شيوعاً لدى النساء، يمثل أكثر من ١,٥ مليون تشخيص جديد كل عام في جميع أنحاء العالم. وتقدر المخاطر مدى الحياة بنسبة ١٢,٩٪، ما يعادل حوالي واحدة من ثمانية سيدات مصابة بسرطان الثدي في حياتهم [١].

أصبح علاج السرطان الثديي الأولي مهمة متعددة التخصصات تشمل جراحة وعلاج بالأشعة و/أو معالجة كيميائية وعلاج الأجسام المضادة المستهدفة والجراحة التجميلية. ويضمن العلاج في مركز أورام الثدي المعتمد أفضل أنواع العلاج متعدد التخصصات الممكنة وفقاً للمبادئ التوجيهية الأخيرة. بالإضافة إلى أن السلامة والشفاء المتعلقين بالأورام، والأمور التجميلية واستعادة صورة جسد

Fig. 1: Preoperative wire marking of a mammary carcinoma



الصورة ١: وضع علامة بالسلك للسرطان الثدي السابق للجراحة

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

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

#### Histology and Stage Classification

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

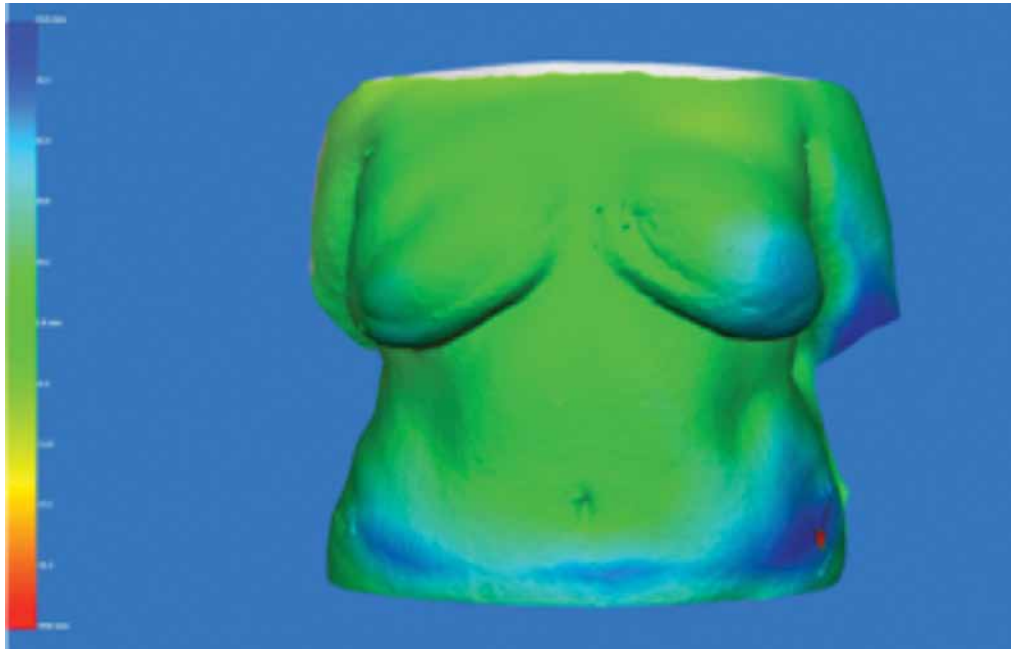
the grading (G1-G3), the HER2 status (an epidermal growth factor), the Ki 67 (surface protein of cell membranes) and uPA/PAI-1 (proteases) are examined. In addition, advanced gene expression assays allow a better assessment of the aggressiveness of HR-positive, HER2-negative tumours. All these factors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

الخَزَعَةُ بِالْمِقْرَاضِ رُؤْيَ دَاخِلِ  
بَيُولُوجِيَةِ وِرمٍ مَعِيْن.  
يَتِمُّ فَحْصُ حَالَةِ مُسْتَقْبَلِ  
الْهَرْمُونَاتِ (HR)، وَالتَّدرِجِ (G١-  
G٣)، وَحَالَةِ HER٢ (عَامِلِ النَّمُو  
البَشْرَوِيِّ)، وَKi٦٧ (بَرُوتِينِ السُّطْحِ  
لِلْأَغْشِيَةِ الْخَلَوِيَّةِ) وَ  
uPA/PAI-1 (بَرُوتِيَانِ). بِالإِضَافَةِ  
إِلَى ذَلِكَ، تَتِيحُ فَحُوصَاتُ الْجِينَاتِ  
الْمُتَقَدِّمَةِ أَفْضَلَ تَقْيِيمِ شَرَاسَةِ وِرمٍ  
مُسْتَقْبَلِ الْهَرْمُونَاتِ الْإِيجَابِيِّ، وَ  
HER٢ السَّلْبِيِّ. تَسَاعِدُ كَافَّةُ هَذِهِ  
الْعَوَامِلُ فِي تَحْدِيدِ أَفْضَلِ عِلَاجٍ  
مُمْكِنٍ لِلْمَرِيضِ، حَيْثُ يَتَعَيَّنُ  
مُعَالَجَةُ بَعْضِ السَّرَطَانَاتِ الثَّدِيَّةِ  
بِصُورَةٍ أَوَّلِيَّةٍ بِالْعِلَاجِ الْكِيمِيَاءِيِّ  
(عَلَى سَبِيلِ الْمَثَالِ، السَّرَطَانِ  
الثَّدِيِيِّ الثَّلَاثِيِّ السَّلْبِيِّ أَوْ HER٢  
الْإِيجَابِيِّ). وَيُسْتَعْمَدُ نِظَامُ تَصْنِيفِ  
الْوَرَمِ وَالْعَقْدِ وَالنَّقَائِلِ (T=الْوَرَمِ،  
N=العَقْدِ، M=النَّقَائِلِ) فِي تَصْنِيفِ  
الْمَرَحَلَةِ. تَجْعَلُ تَرَكِيبَةَ بَيُولُوجِيَا  
الْوَرَمِ وَوَصْفَهَا مِنَ الْمُمْكِنِ مُقَارَنَةَ  
النَتَائِجِ وَتَقْيِيمِهَا عَلَى نِطَاقٍ وَطَنِيٍّ،  
حَيْثُ أَنَّ هَذِهِ الْمَعَايِيرَ تَصِفُ حِجْمَ

المُضَادِّ لِلْهَرْمُونِ) فِي أَمَاكِنٍ مَعِيْنَةٍ  
مُسْتَهْدَفَةٍ لَا يَعْزِزُ بِشَكْلٍ كَبِيرٍ فُرْصَ  
الْبَقَاءِ عَلَى قَيْدِ الْحَيَاةِ فَحَسْبَ لَكِنْ  
أَيْضًا يَعْزِزُ فُرْصَ التَّعَافِي [٣].  
يُخْضَعُ الْعِلَاجُ بِالأَدْوِيَةِ، عَلَى  
وَجْهِ التَّحْدِيدِ ظَنِّ التَّغْيِيرِ الْمُسْتَمِرِّ  
وَيَجْرَى التَّحَقُّقُ مِنْهُ فِي الْعَدِيدِ مِنْ  
مَشْرُوعَاتِ الْبَحْثِ فِي مَرْكَزِنَا.  
تَعُدُّ الْأَسَالِيْبُ الْعِلَاجِيَّةُ الْوَارِدَةُ  
فِي هَذَا الْمَقَالِ نَتِيجَةً لِلدِّرَاسَاتِ  
الدَّوْلِيَّةِ. وَيَتِمُّ تَطْوِيرُهَا لِلتَّمَاشَى مَعَ  
مُؤْتَمَرِ سَانْتِ جَالِينِ الدَّوْلِيِّ لِأَوْرَامِ  
الثَّدِيِّ وَالْمَبَادِئِ التَّوْجِيهِيَّةِ لِلجَنَةِ  
الْأُورَامِ الثَّدِيِيِّ (مَجْمُوعَةُ الْعَمَلِ  
لِلْأَوْرَامِ النِّسَائِيَّةِ) [٤].

عِلْمُ الْأَنْسَجَةِ وَتَصْنِيفُ الْمَرَحَلَةِ  
تَتَطَوَّرُ مَعْظَمُ الْأَوْرَامِ السَّرَطَانِيَّةِ  
الثَّدِيَّةِ فِي الرِّبْعِ الْخَارِجِيِّ الْعُلُويِّ  
مِنِ الثَّدِيِّ، إِلَى جَانِبِ الشَّكْلِ الْأَكْثَرِ  
شَيُوعًا يَكُونُ سَرَطَانُ غَزَوِيٍّ (نَوْعٍ  
غَيْرِ مُحَدَّدٍ، اخْتِبَارَ عَدَمِ الْإِجْهَادِ  
NST)، يَعْقِبُهُ فُصَيْصِيٌّ غَزَوِيٌّ  
وَسَرَطَانُ لُبِّيٍّ وَأَنْبُوبِيٍّ وَمُوسِينِيٍّ  
وَحُلِيمِيٍّ [٥]. يُمْكِنُ أَنْ يُوفَرَ نَمُودَجٌ

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



الصورة ٢: مريض بعد استئصال الثدي الثنائي وإعادة بناء الثدي الثنائي باستخدام سديلة DIEP مزدوجة. تتيح التقنيات ثلاثية الأبعاد المتقدمة تصور مفصل وتخطيط شكل وحجم وتناظر الثدي المعاد بناؤه.

### Surgical Therapy

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

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

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

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

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

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

لتجنب ترهل الجلد أو التباينات في حجم الثدي.

يشمل استئصال الثدي (استئصال الثدي الجذري المعدل، MRM) استئصال نسيج الثدي بالكامل.

تشمل أسباب تحديد هذا النوع من الإجراء النمو متعدد المراكز، أو حجم ورم الثدي غير المرغوب به أو السرطان الثديي الالتهابي أو رغبات المريض.

ويتمثل خيار جراحي آخر في الاستئصال مع الحفاظ على جلد الثدي، بحيث يتم استئصال نسيج الثدي بالكامل مع الحفاظ على الجلد. ثم يتم حشو الجلد بأجزاء زرع سليكون أو نسيج ذاتي المنشأ (على سبيل المثال، السدائل الظهرية العريضة، أو TRAM أو DIEP أو TMG أو SGAP)، يجعل من الممكن استعادة المظهر الجمالي للثدي وبالتالي شكل الجسم الأنثوي. كما أنه ذا أهمية كبيرة للتعامل مع المرض ويتعين أن يكون متاحاً لجميع المرضى.

قد تشمل جميع الإجراءات الجراحية سابقة الذكر استئصال العقدة

المرض. كما تساعد هذه المقارنة مركز أورام الثدي في مواصلة العلاج الذي بدأ في منشأة خارجية أو بالخارج.

### العلاج بالجراحة

تتيح حالياً تقنيات التصوير والفحص المتطورة باستمرار مثل تصوير الثدي الشعاعي والتخطيط التصويري الكشف عن السرطانات التي لا يتجاوز حجمها بضعة ملليمترات في مرحلة متقدمة. في الحالات التي تكون بها الآفة المشتبه بها غير واضحة، يمكن تحديدها بسلك قبل العملية الجراحية تحت تأثير التخدير الموضعي (الشكل ١).

في حالة جراحة الثدي المحافظة (BCT)، يتم استئصال الورم بالكامل بشكل موضعي. واعتماداً على حجم الثدي ومكان الورم، قد يكون هناك حاجة إلى تغطية العيب باستخدام تقنيات تقدم الأنسجة داخل الثدي (تغيير الوضع داخل الثدي/ السدائل التدويرية أو رأب الثدي التصغيري المعدل للورم)



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

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

### Reconstructive Breast Surgery

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

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

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

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

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

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

الذي التجميلي، الذي يوفر فائدة إضافية مرغوب بها في العديد من الحالات. باستخدام المجهر، تُوصَل أوعية سديلة DIEP بالشريان الصدري الداخلي والوريد المصاحب له في مستوى الضلع الثالث. واعتماداً على حجم الاستئصال المطلوب من المنظور المتعلق بالأورام، يعقب إعادة بناء الثدي إعادة بناء الحلمة (باستخدام إعادة بناء السديلة الموضعي) والهالة (باستخدام التصبغ الطبي، الوشم). بعد إعادة بناء الثدي، تُستخدم زرع الدهون ذاتية المنشأ بشكل كبير لتصحيح ملامح غير منتظمة. في الوقت الحاضر، تُستخدم تقنيات التصوير المساحي الضوئي ثلاثي الأبعاد المتقدمة قبل الجراحة وأثناءها وبعدها لتخطيط عملية إعادة بناء الثدي في إطار حجم الثدي وتناظر الثدي (الشكل ٢). وبناءً على الحالة المعينة ورغبات المريض، يمكن تنفيذ عملية إعادة بناء الثدي باستخدام نسيج ذاتي المنشأ خلال جراحة الورم أو بعدها. في حالة المرضى الذين لديهم استئصال في نسيج الثدي كإجراء وقائي بسبب أهبة وراثية/عائلية، يمكن تنفيذ عملية إعادة بناء الثدي باستخدام أدوات زرع سيليكون أو نسيج ذاتي المنشأ. توفر مشورة مركز أورام الثدي المعتمد بشأن إعادة بناء الثدي المدار بشكل واعي مشورة شاملة متعددة التخصصات للمرضى إلى جانب متخصصي أمراض النساء والجراحين. بغض النظر عن الإجراء الجراحي المحدد، يجب أن تكون السلامة من الأورام، أي مكافحة السرطان ذات الأولوية القصوى. عند اتخاذ القرار بأن نوع وطريقة إعادة بناء الثدي، يتعين استيعاب

الخافرة في الإبط، التي تُحدد قبل العملية الجراحية. تعد العقدة الخافرة أول عقدة لمفية التي ينصرف إليها الورم. يساعد هذا الإجراء الإضافي الصغير نسبياً في التحقق من مرحلة السرطان وكذلك العلاج والتشخيص. إذا كان هناك حاجة إلى استئصال العقد اللمفية، يتم إجراء ما يمكن الإشارة إليه بالتشريح الإبطي. في هذه الحالة، يعد الإجراء الجراحي البسيط أيضاً ذا أهمية خاصة. إذا تم الكشف بالفعل عن العقد اللمفية التي يتسلل إليها الورم في الإبط قبل الجراحة أو العلاج الكيميائي، يجري تشريح إبطي مباشرة [٤].

جراحة إعادة بناء الثدي إذا لم تكن الجراحة مع الحفاظ على الثدي ممكنة، يتعين إعلام المريض عن خيار إعادة بناء الثدي باستخدام أدوات الزرع أو تغيير وضع النسيج. ومن ضمن تقنيات إعادة بناء السديلة الجراحية المجهرية الحرة، ثبت سديلة ثاقوب شرسوفي داخلي عميق (DIEP) نفيه في روتين سريري على تقنيات أخرى مثل TRAM (سديلة مستعرضة بطنية مستقيمة)، TMG (السديلة الناجلة المستعرضة العرضية) و SGAP (سديلة ثاقوب شرياني ألوي علوي) [٦]. ومع ذلك، يستمر استخدامها في الحالات الذي يكون فيها إعادة بناء سديلة DIEP ممكناً. في حالة إعادة بناء الثدي، في الغالب يكون لدى جميع المرضى نسيج بطني سفلي كافٍ للسماح بإعادة بناء السديلة لأحد الثديين أو كلاهما بحجم مناسب [٧]. يمكن غلق المكان المتبرع به على البطن السفلي عن طريق تحريك الجدار البطني بصورة مائلة لرأب

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

### Advanced Radiation Therapy for Breast Cancer

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

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

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

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

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

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

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

كبير من معدل تكرار الإصابة الموضعي وتحسين كل من فرص التعافي من سرطان الثدي أو بقاء المرضى على قيد الحياة [١٢]. بناءً على البيانات الأدبية المتاحة، يوصى بـ PMRT للأورام الممتدة، في حالة تسلل الورم إلى أكثر من ٣ عقد لمفية أو من ١ إلى ٣ عقد لمفية وتظهر عوامل خطر إضافية (أورام متعددة البؤر، أورام متعددة المراكز، وأورام G٣ و L١، حافة الاستئصال المغلقة). إن توسيع الحجم المستهدف ليشمل أماكن الصرف اللمفية فوق وتحت الترقوة التابعة لكل من BCT واستئصال الثدي في المرضى الذين يعانون من زيادة مخاطر الإنبات الإبطي تثبت نفسها في المبادئ التوجيهية. تظهر الدراسات الأخيرة [١٣-١٥] والتحليل التلوي [١٦] فائدة صغيرة ولكنها ضرورية فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة بشكل عام.

### يعزز التشعع الجزئي للثدي (APBI) والجرعة الموضعية سرير الورم (تعزيز)

لا يمكن تحديد مجموعة المرضى الذين يعد العلاج بالأشعة عقب الجراحة مع الحفاظ على الثدي بدون فائدة بالنسبة لهم في أي دراسة من الدراسات. في المرضى صغيري السن، اثبتت اثنين من الدراسات العشوائية على نطاق واسع تأثيراً إيجابياً لزيادة الجرعة الموضعية لسرير الورم (تعزيز) في التحكم بالورم الموضعي. في الماضي، تُطبق الجرعة المعززة دائماً عقب WBI. وفي الوقت الحاضر، يمكن تطبيقه أيضاً أثناء عملية WBI أو خلال العملية الجراحية، أي بعد استئصال الورم مباشرة (على سبيل المثال،

رغبات المريض بأقصى حد ممكن أثناء تحديد الإجراء الأفضل الذي يناسب احتياجاتها الخاصة.

### العلاج المتقدم بالأشعة لسرطان الثدي

يعد العلاج بالأشعة عنصراً أساسياً لجميع أساليب علاج سرطان الثدي متعددة الوسائط. يبدأ العلاج بالأشعة التال للجراحة عادة بعد تعافي الجروح تماماً، لكن لا تتجاوز الفترة من ستة إلى ثمانية أسابيع بعد العملية الجراحية [٨، ٩] أو أو إتمام العلاج الكيميائي المساعد في الحالات المشار إليها. ويتمثل هدفنا في تمديد العلاج وتحديد تقنية العلاج بالأشعة المستخدم بما يتماشى مع احتياجات المريض الخاصة، وبالتالي تحقيق تحقيق أقصى قدر من التحكم بالورم في حين تحسين قدرة التحمل.

منذ اكتشاف العمليات الجراحية مع الحفاظ على الثدي (BCT) في السبعينيات، يعد التشعع التال للجراحة للثدي جزءاً لا يتجزأ من العلاج [١٠]. يقلل التشعع التال للجراحة للثدي بالكامل من حدوث تكرار موضعي للأورام الأساسية بنسبة تصل إلى ٢٠٪ بناءً على مجمل المخاطر [١١]. ويوضح التحليل التلوي EBCTGC أيضاً انخفاض ١٥٪ في معدل تكرار الإصابة (موضعي ومتباعد) من خلال العلاج بالأشعة بعد ١٠ سنوات وانخفاض في معدل الوفيات بسرطان الثدي بعد ١٥ سنة [١١]. في بعض الحالات الخطرة، يوصى بالعلاج بالأشعة بعد استئصال الثدي. يقلل العلاج بالأشعة التال لاستئصال الثدي (PMRT) للجدار الصدري بشكل

Fig. 3: Intraoperative radiation therapy (IORT)



الصورة ٣: العلاج بالأشعة أثناء العملية (IORT)

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

#### Hypofractionation

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

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

السنوات القليلة الماضية. في حين أن جرعة واحدة من ١,٨Gy – ٢,٠ Gy إلى ٥٠,٤ Gy – ٥٠,٠ Gy (Gy = غراي) تعد نظام التجزئ القياسي الذهبي في علاج الثدي بالأشعة لسنوات، وتشير الدراسات التي أجريت بالأساس في إنجلترا وكندا حول ضعف التجزئ إلى فترة العلاج الأقصر [٢٤، ٢٥]. في عملية ضعف التجزئ، تُطبق الجرعة الفعالة من الناحية البيولوجية على مدى الفترة الأقصر لكن بجرعات واحدة أكبر وجرعة كاملة أخف. يسمح ضعف التجزئ بتقليل فترة العلاج لحوالي ثلاثة أسابيع. في حين يكون التشعع الإضافي

باستخدام نظام INTRABEAM® [٢٢]. يتيح العلاج بالأشعة أثناء العملية (IORT، الشكل ٣) تشعع عالي الدقة وزائد الجرعة مع رؤية مباشرة للمنطقة عالية المخاطر وبالتالي توظيفها في مركزنا كلما أمكن ذلك. وفي حالة المرضى كبار السن المختارين، يمكن استخدام تقنية العلاج بالأشعة المستهدفة كشكل فعال للمعالجة أحادية الدواء [٢٣].

#### ضعف التجزئ

العلاج بالأشعة التقليدي للثدي باستخدام مجالات مماسية معاكسة أصبح متبايناً بشكل كبير على مدار





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

الصورة ٤: يتم فحص موقع ومدى تشعب الورم للمريض على أساس صور تصوير الثدي الشعاعي والتخطيط التصويري



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

الصورة ٥: يجري مناقشة حالات المرضى في مؤتمر الأورام متعدد التخصصات الأسبوعي

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

#### IMRT/ VMAT

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

#### DIBH (deep inspiration breath-hold)

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

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

#### Neoadjuvant and Adjuvant Therapy

##### Target group of neoadjuvant therapy

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

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

ويعقب العلاج الشامل السام للقلب. يمكن أن تقلل تقنية العلاج الإشعاعي لدى المريض المصاب بحبس النفس في الشهيق العميق (حبس النفس عند الشهيق بعميق، DIBH) بشكل كبير من الجرعة التي تصل إلى القلب [٢٨]. يتم التحكم في شهيق المريض ورصده عن طريق استخدام الطرق الحسابية التصويرية المتطورة، على وجه التحديد تقنيات مسح السطح بالكامل والتصور البصري للمرحلة التنفسية للمريض.

للمنطقة الجراحية (تعزيز) ضرورياً، يمكن تطبيقه بعد ذلك مباشرة. العلاج بالأشعة مضمن الكثافة IMRT / المعالجة الإشعاعية القوسية مضمنة قياس الحجم VMAT

في حالة الحالات التشريحية غير المرغوب بها (على سبيل المثال، الصدر القمعي) أو المناطق المستهدفة المعقدة (على سبيل المثال، تشعب أماكن الصرف اللففية المجاورة للقص)، يتيح استخدام العلاج بالأشعة مضمن الكثافة (IMRT) المتطور بشدة أو العلاج الإشعاعي التدويري إلى جانب المعالجة الإشعاعية القوسية مضمنة قياس الحجم VMAT بتغطية أفضل للحجم المستهدف بدون زيادة كبيرة في الآثار الجانبية للأعضاء المجاورة (القلب، الرئتين) [٢٨، ٢٦].

العلاج المبدئي المساعد والعلاج المساعد المجموعة المستهدفة للعلاج المبدئي المساعد يتعين اعتبار العلاج المبدئي المساعد دائماً في حالة الإشارة إلى العلاج الكيميائي بناءً على بيولوجيا الورم، والحالة السريرية ومجمل الخطر بعد تشخيص السرطان الثدي الأولي بدون النقائل البعيدة [٢٩]. يستخدم العلاج المبدئي المساعد فئات مواد مختلفة: أدوية العلاج

DIBH (شهيق عميق حبس النفس) ونركز بشكل خاص على حماية القلب على وجه التحديد في سرطان الثدي الأيسر، لدى المرضى الشباب

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

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

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

#### Monitoring of therapy response

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

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

#### Choice of therapy

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

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

#### Adjuvant therapy

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

رصد الاستجابة للعلاج يتعين تعليم الورم بمشبك في كل حالة، حيث أن العلاجات المبدئية المساعدة في هذه الأيام فعالة للغاية بحيث لم يمكن الكشف عن الورم خلال العملية الجراحية اللاحقة. بالإضافة إلى ذلك يجعل من الممكن تحديد منطقة الورم في الفحوصات خلال العلاج ورصد حجم الورم بمرور الوقت. في الفحص النسيجي لمنطقة الورم المستأصل التال للجراحة، يساعد التحديد بمشبك اكتشاف نسيج الورم المتبقي وتقييمه [٤، ٣١].

#### اختيار العلاج

تستند نظم العلاج الكيميائي الموصى بها على المعايير المساعدة في مدة لا تقل عن ١٨ (-٢٤) أسبوع [٤]. ومع ذلك، يعتمد اختيار العلاج بشكل أساسي على بيولوجيا الورم. أورام النوع الفرعي HER2 والسرطانات الثلاثية السلبية (مستقبل الهرمون السليبي وHER2 السليبي) تناسب بشكل كبير على وجه التحديد العلاج الشامل الأولي. يجري معالجة الأورام الثلاثية السلبية باستخدام تركيبة من أنثراسيكلين وباكليتاكسيل؛ يوصى بالعلاج القائم على البلاتينيوم بالإضافة إلى تاكسين بغض النظر عن طفرة BRCA (جينات سرطان الثدي) [٤].

يتبع العلاج المبدئي المساعد الكامل في العادة بعملية جراحية. في حالة وجود ورم HER2 إيجابي، يستمر العلاج المضاد لـ HER2 بتراستوزوماب باعتباره علاج أحادي العلاج لفترة كاملة لعام واحد بعد اتمام العلاج الكيميائي.

الكيميائي وكذلك الأجسام المضادة (حصار HER2 مع تراستوزوماب وبيرتوزوماب) وفي حالات فردية - الأدوية المضادة للهرمون. تشمل الأورام التي تستجيب بشكل أفضل للعلاج الكيميائي المبدئي المساعد أورام HER2 الإيجابية، والأورام الثلاثية السلبية والأورام السلبية المستقبلية للهرمون [٤]. بهذه الطريقة، يمكن رصد الأورام غير المستأصلة فيما يتعلق بالاستجابة للعلاج. في الحالة المثالية، يمكن تحقيق هدأة مرضية كاملة (pCR). وهذا يعني أنه لم يعد الكشف عن الورم في عينة جراحية بعد اتمام العلاج المبدئي المساعد. وبمجرد تحقيق ذلك، يُفترض أن يكون لدى المرضى توقعات ممتازة لسير المرض [٢٩]. يُظهر العلاج المبدئي المساعد الجامع بين تراستوزوماب وبيرتوزوماب معدل أكبر من العينة المرضية الكاملة عن المعالجة أحادية الدواء بتراستوزوماب [٣٠]. إذا لم يلاحظ نمو الورم خلال العلاج، يتعين إجراء الجراحة قبل الوقت المقرر له. بغض النظر عن بيولوجيا الورم، يمكن أن يكون العلاج الشامل الأساسي مفيداً على وجه التحديد عند المرضى الذين يعانون من الأورام الأولية غير المستأصلة والسرطانات الثديية الالتهابية. إذا استجابت للعلاج بشكل جيد، تصبح هذه الأورام مستأصلة [٤]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن يكون العلاج المبدئي المساعد ذو تأثير على نوع الجراحة. وفي حالة الاستجابة الجيدة للعلاج، فإن المرضى الذين يعانون من أورام مستأصلة ممتدة، والذين يحتاجون رغم ذلك إلى استئصال الثدي، يمكن أن يخضعوا لجراحة مع الحفاظ على الثدي [٤].

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

### Summary

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

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



الورم خلال الجراحة اللاحقة، يمتلك المرضى فرص مثالية للتعافي. في حالة الأورام الحساسة للهرمونات والسلبية HER2، من المهم تجنب العلاج الكيميائي المفرط – تساعد الفحوصات المتقدمة متعددة الجينات على اكتشاف أفضل نهج علاجي ممكن.

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

<sup>1</sup>Breast Centre, Department and Outpatient Dept. of Gynaecology and Obstetrics  
<sup>2</sup>Comprehensive Cancer Center (CCC LMU)  
<sup>3</sup>Department of Hand, Plastic and Aesthetic Surgery  
<sup>4</sup>Department of Radiation Oncology University Hospital Munich (LMU) 80337 Munich, Germany  
Phone: ++49 - (0) 89 - 4400 0  
carolin.buelow@med.uni-muenchen.de  
www.klinikum.uni-muenchen.de

**العلاج المساعد**  
يستخدم العلاج المساعد نفس فئات المواد كعلاج مبدئي مساعد. يعد علاج الخط الأول للأورام الحساسة للهرمونات وسلبية HER2 علاج مساعد بأدوية مضادة للهرمون. في هذه الحالات، يتعين اتخاذ قرار يعتمد على مجمل المخاطر الفردية عما إذا كان يمكن للعلاج المضاد للهرمون أن يسبقه علاج كيميائي. يعد التطبيق الدقيق لمجمل المخاطر الفردية ضروريًا لهذا الغرض. في الوقت الحاضر، يمكن أن تساعد فحوصات متعددة الجينات (على سبيل المثال، Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict, Prosigna) في تقدير مخاطر تكرار الإصابة. ويخدم ذلك في تجنب العلاج المفرط لهؤلاء المرضى.

### الخلاصة

عند تلقي علاج سرطان الثدي متعدد التخصصات المتقدم في مركز أورام الثدي معتمد، يمتلك المرضى حاليًا من ٧٠ إلى ٨٠٪ فرصة للتعافي من سرطان الثدي بدون نقائل بعيدة. يكفل التعاون بين العديد من الخبراء تحت سقف واحد علاج متطور للمرضى وفقًا للنتائج الأخيرة وكذلك التشخيص المختص والعلاج من البداية المبكرة (الشكل ٤، ٥).

لا يعد دائمًا تشريح الورم الجراحي أفضل خطوة أولية – في حالة وجود ورم إيجابي HER2 أو ورم ثلاثي سلبي، يعد العلاج الكيميائي السابق للجراحة (بما في ذلك علاج الأجسام المضادة للأورام إيجابية HER2) الاختيار الحالي للعلاج. إذا لم يعد ممكنًا الكشف عن نسيج



Literature

- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2016 Nov 16. pii: S0140-6736(16)31891
- Catanuto G, Rocco N, Nava MB: Surgical decision making in conservative mastectomies. *Gland Surg*. 2016 Feb;5(1):69-74.
- Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Manuale Tumorzentrum München) Taschenbuch – 22. Oktober 2015
- Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs, <http://www.ago-online.de>
- <http://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensus-bericht-mammakarzinom/4-pathologie-des-mammakarzinoms/>
- Healy C, Allen RJ Sr.: The evolution of perforator flap breast reconstruction: twenty years after the first DIEP flap. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Feb;30(2):121-5.
- I. Koshima et al.: Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominis muscle. In: *Br J Plast Surg*, 1989; 42, S. 645-648.
- Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. *Clin Breast Cancer*. 2003 Jun;4(2):104-13.
- Recht A. Impact on outcome of delay in starting radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1341-4;.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):1217-35
- Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marantz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369
- Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, Carrie C, Roullet B, Suchaud JP, Teissier E, Lucardi A, Gerard JP, Belot A, Iwaz J, Ecochard R, Romestaing P. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):860-6. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1145.
- Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
- Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C.. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials-an update. *Radiat Oncol*. 2015 Dec 21;10:258.
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivetto IA.. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963-70
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L; Cancer and Leukemia Group B.; Radiation Therapy Oncology Group.; Eastern Cooperative Oncology Group.. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):971-7.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L.. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagel D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups.. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56.. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e6.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HM, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M; TARGIT trialists' group.. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):603-13. Erratum in: *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):602.
- Neumaier C, Elena S, Grit W, Yasser AM, Uta KT, Anke K, Axel G, Marc S, Frederik W- TARGIT-E(lderly)-prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer*. 2012 May 8;12:171.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group.. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086-94.
- McCormick B, Hunt M. Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone?. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Jan;21(1):51-4.
- Nabavizadeh N, Elliott DA, Chen Y, Kusano AS, Mitin T, Thomas CR Jr, Holland JM. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and Treatment Planning: Results From a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 15;94(4):850-7.
- Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Feb 1;55(2):392-406.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
- Loibl, Gianni; Her2-positive breast cancer. *Lancet* 2016.
- Masroor I1, Zeeshan S, Afzal S, Sufian SN, Ali M, Khan S, Ahmad K. Outcome and Cost Effectiveness of Ultrasonographically Guided Surgical Clip Placement for Tumor Localization in Patients undergoing Neo-adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

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

## العلاج الإشعاعي المسكن منخفض الجرعة لمهماز العقب المؤلم (التهاب اللقافة الأخمصية): استعراض

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

### Abstract

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

According to retrospective data, low-dose radiotherapy

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

### Introduction

#### Definition, Incidence and Pathological Mechanisms

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

وفقاً لبيانات بأثر رجعي، يمكن أن يؤدي العلاج الإشعاعي بجرعة مختلفة (الجرعة الإجمالية 3-6 Gy) إلى تخفيف الألم بالكامل مع احتمالية في نطاق 18-81% والتخفيف الجزئي في نطاق 7-70%. أظهرت التجارب العشوائية المرتقبة القديمة نتائج مثيرة للجدل وقد نوقش تأثير وهمي. وفي التجارب العشوائية الحديثة، يمكن إثبات تأثير العلاج الإشعاعي بمقارنة الجرعة القياسية إلى الجرعة المنخفضة للغاية. أجابت الكثير من التجارب على سؤال الجرعة المثلى والتجزئة وأدت إلى انخفاض معقول في الجرعة.

### مقدمة

#### التعريف والإصابة والآليات

#### المرضية

وصف بليتنر مصطلح مهماز العقب المؤلم لأول مرة في عام ١٩٠٠ ملخصاً للنتائج الإشعاعية حول نتوءات العظام على السطح الأخمصي للعقب بجانب إدخال السفاق الأخمصي وعضلات أسفل القدم [١]. يعد مهماز العقب آفات تشبه الدبوس في العظام، والتي تظهر على الجانب الخلفي

كلمات مفتاحية: العلاج الإشعاعي منخفض الجرعة، مهماز العقب المؤلم، التهاب اللقافة الأخمصية، العلاج الإشعاعي المسكن، التجزئة

### ملخص

يقع مهماز العقب المؤلم في نقطة إدخال السفاق الأخمصي في الجزء الأخمصي من العقب. قد تكون عوامل الخطر الرضخ المجهرى أو تشوه القدم أو السكنة. وتتراوح الإصابة بين 8-88% في سكان غير محددين. ويعاني ١٦% فقط من هؤلاء المرضى من ألم وخزي أسفل العقب. وتعد الأشعة السينية الجانبية (الشكل ١) أداة التشخيص القياسية، والتي تهدف إلى تشخيص مهماز العقب واستبعاد الآفات العظمية الأخرى. وتمثل أكثر خيارات العلاج التقليدية شيوعاً تقويم العظام وتبطين الحذاء والحقن الموضعية بالستيرويدات القشرية والتخدير الموضعي والعقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية تعطى عن طريق الفم إلى جانب العلاج بالموجات الصادمة خارج الجسم. ولا يتم التفكير في الإجراءات الجراحية إلا إذا فشلت الاستراتيجيات المحافظة.



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

الصورة ١: الأشعة السينية الجانبية للعقب تظهر مهماز العقب الأخمصي (كورتسي: الممارسة الإشعاعية هومبورغ، ألمانيا)

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

#### Clinical Symptoms and Diagnostic Methods

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

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

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

طويلة. وفي الفحص السريري، يمكن ملاحظة الإيلام المقيّد على الجس في الحافة الإنسية والبعيدة لحدة العقب. تعد الأشعة السينية التقليدية المعيار في تشخيص مهماز العقب الأخمصي. تمتلك الصور الشعاعية الجانبية القدرة على إظهار مهماز العظم شوكي الشكل في حدة العقب الإنسية، والتي تتوافق مع نباتات عظمية من الجرفي منطقة إدخال السفاق الأخمصي. لا يوجد ارتباط بين حجم مهماز العقب وكثافة الألم الناجم. تمثل النتائج الإشعاعية لالتهاب اللفافة الأخمصية التصلب والتسمك السمحاق في حدة العقب إلى جانب توسيع الوسادة الدهنية للعقب. وعلاوة على ذلك، يشار إلى

أو الشكل السفلي من العقب. فهي في متوسط من أربعة إلى ستة ملمترات بتصاعد طويل على نطاق واسع للعقب [٢]. ينشأ تكوين العظام الارتكاسي بسبب العمليات الارتدادية في سياق إدخال اعتلال الأوعية (تكون العظم الليفي المنتج) [٣-٥]. وتزيد الإصابة بهذا المرض مع تزايد العمر.

#### الأعراض السريرية وطرق التشخيص

يكون مهماز العقب في الغالب غير متناظر. ولا يتطور سوى ١٦٪ من جميع حالات الألم أسفل العقب تحت الضغط على مدى شهور وسنوات، والذي ينتشر في الساق السفلية والقدم. وغالبًا ما يبلغ هذا الألم ذروته أثناء الوقوف بعد فترة راحة

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

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

#### Conventional and Surgical Therapy

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

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

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

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

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

#### Review

##### Radiotherapy: Laboratory Findings

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

العلاج الإشعاعي – الطريقة العلاجية الوحيدة ذات الفعالية المثبتة على مستوى عالٍ من الأدلة [١٦-١٣].

وتعد مقارنات الطرق العلاجية المختلفة على مستوى عالٍ من الأدلة نادرة. وعلاوة على ذلك، فإن الدراسات المرتقبة نادرة وإذا كانت موجودة فإنها في كثير من الأحيان لا تشمل مجموعات كبيرة من المرضى بشكل كافٍ أو تحتوي على أوجه عجز هيكلية [١٧].

ويتم النظر في إجراء العمليات الجراحية مثل بضع اللفافة الأخمصية أو قطع العظم للمهماز إلا عندما تفشل الاستراتيجيات المحافظة. وفي تجربة كبيرة بدراسة ٨٧٠ مريضاً خضع ٣٪ فقط من جميع المرضى للجراحة [١٨]. أشار هيدر وآخرون أن ٢٦ من ٢٨ مريضاً الذين تم علاجهم بالجراحة أظهروا نتائج جيدة، وخاصة فيما يتعلق بالقدرة المبكرة على السعة الحملية وتسكين الألم [١٩].

يمكن تحقيق نتائج سريرية جيدة بفك اللفافة الأخمصية بالمنظار مع ضعف الأنسجة المخفض [٢٠، ٢١].

تجمع التقنيات الجديدة المعدلة كما يوضحها الشاذلي بين الفك بالحفر العقبي وإزالة المهماز. وأدى ذلك إلى انخفاض كبير في درجة VAS (خفضت من متوسط ٨٣٪ إلى ٧٪) في ٨٥٪ من المرضى دون مضاعفات عالية الدرجة [٢٢].

الأشعة السينية لاستبعاد الآفات العظمية الأخرى (الشكل ١).

تظهر الموجات فوق الصوتية استسقاء السفاق الأخمصي في مرحلة حرجية، وفي مرحلة مزمنة بشكل أكبر يمكن ملاحظة وجود تسمك اللفافة [٦].

يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي تسمك اللفافة تصل إلى ٨ مم وتعزيز للإشارات في متسلسلات تي ١ إلى جانب فرط التوتر في متسلسلات تي ٢ [٧].

العلاج التقليدي والجراحي لا يمثل الهدف من العلاج التقليدي

إزالة العقب نفسه وإنما علاج الالتهاب والألم. قد تمثل النهج العلاجية الراحة وإدارة الحرارة أو الجليد والجبائر والقوالب الجبسية.

الأكثر أهمية هي النعال العظمية [٨، ٩]. تتمثل الطرق الأكثر اجتياحاً

في العلاج بالموجات التصادمية من خارج الجسم [٦، ٧، ١٠] والعلاج بالليزر منخفض المستوى [١١]

والحقن الموضعية بالستيرويدات القشرية والتخدير الموضعي وإعطاء

العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية عن طريق الفم. يمثل الإرحال الأيوني إمكانية إعطاء

الستيرويدات القشرية بمضاعفات أقل وبجرعة منخفضة [١٢، ١٣].

يعد العلاج بالموجات التصادمية من خارج الجسم – إلى جانب





Fig. 2: Radiotherapy for heel spur – light field

الصورة ٢: العلاج الإشعاعي لمهماز العقب – مجال الضوء

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

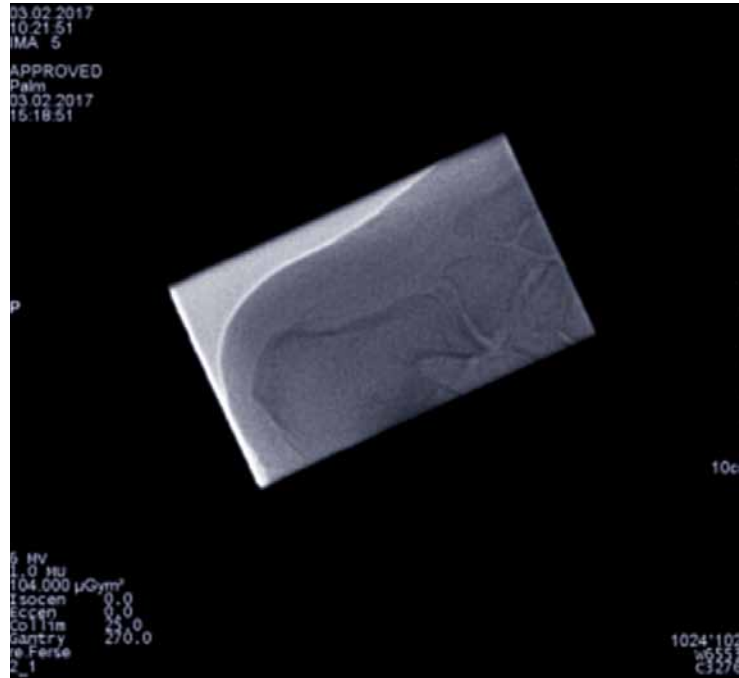
In the past 15 years, numerous in-vitro data have shown that single doses in the range of 0.5-0.7Gy might be even more effective than higher

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

وعلاوة على ذلك، فإن الفحوصات التي أجراها هيلدبراند وآخرون يمكن أن تثبت أن الآليات الجزيئية ووسائط الالتهابات تلعب دوراً محورياً في التأثير الإشعاعي [٢٩-٣١]. في السنوات الـ ١٥ الماضية، أظهرت العديد من البيانات في المختبر أن الجرعات الواحدة في حدود ٠,٥-٠,٧Gy قد تكون أكثر فعالية من الجرعات الأعلى. نشر رودل وآخرون في عام ٢٠٠٢ أن جرعات واحدة من ٠,٣-٠,٥Gy تسببت في الحد الأقصى المحلي من الاستماتة في البلاعم والعرض المنخفض من E-selectin على خلايا بطانة الأوعية إلى جانب التعبير المعزز من TGF- $\beta$ 1 [٣٢]. مرة أخرى يمكن لهيلدبراند أن يظهر في المختبر أنه اعتماداً على تعديل عرض E-selectin المحفز للسيتوكين،

استعراض العلاج الإشعاعي: نتائج المختبر بات التأثير المضاد للالتهابات من العلاج الإشعاعي على مهماز العقب المؤلم معروفاً منذ فترة طويلة وموثقاً بشكل جيد من خلال العديد من التجارب السريرية (انظر أدناه). ولا يتضح التأثير البنيوي الفائق للعلاج الإشعاعي في كل التفاصيل حتى الآن [٢٣-٢٦]. ومن وقت يرجع إلى عام ١٩٣٣، يمكن لفون بانويتز أن يظهر في نموذج حيواني أن رد الفعل المورفولوجي من الأنسجة للعلاج الإشعاعي لا يمكن عكسه [٢٧]. ويمكن للتجارب الحيوانية في الأرانب التي تعاني من التهاب المفاصل المحدث بالأنجيكتين أن تظهر بالفعل في وقت يعود لعام ١٩٨٢ أن الجرعة الكاملة من ٦Gy أدت إلى تأثيرات مريحة مضادة للالتهابات [٢٨].

Fig. 3: Radiotherapy for heel spur: verification image



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

#### Radiotherapy – Clinical Findings

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

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

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

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

العلاج الإشعاعي – النتائج السريرية  
عُرِفَت الآثار المفيدة للعلاج الإشعاعي على التهاب اللقافة الأخمصي المؤلم (تخفيف الألم في ٦٥-٩٠٪ من المرضى) منذ عدة عقود [٢٣، ٢٦، ٣٨-٤١] (الجدول الموجز في [٤٢]). هناك بعض الشكوك بشأن التأثير الوهمي الممكن [٣٨].

نشر غولدي أول بيانات عشوائية [٤٣] تظهر عدم وجود فرق في تخفيف الألم بعد العلاج الإشعاعي مقارنة بالعلاج الإشعاعي الصوري. ومع ذلك، تم انتقاد أساليب هذه التجربة. نشر هايد أول تجارب حديثة عشوائية [٤٤] تقارن تأثير الجرعة الإجمالية لـ ٣Gy (جرعة واحدة ٠,٥Gy) مع تلك الخاصة بالجرعة الإجمالية لـ ٦Gy (جرعة واحدة ١,٠Gy) دون العثور على فرق مهم إحصائيًا. وقد فحص ميك وآخرون العوامل التكهنية [٤٥]. وقد وُجِدَ أن العمر واستخدام حزم فولطاج

الصورة ٣: العلاج الإشعاعي لمهماز العقب – صورة التحقق

تظهر كريات الدم البيضاء التصاقًا أقل لبطانة الأوعية، وخاصة بجرعات واحدة من ٠,٣-٠,٦Gy. وتؤكد هذه النتيجة أيضًا على تأثير مضادات الالتهاب للعلاج بجرعة منخفضة [٣٣]. بالإضافة إلى أن غيبيل وآخرين (٢٠٠٩) كشفوا الحد الأقصى من موت الخلايا الناجم عن النشاط في الخلايا مفصصة النواة باستخدام جرعات واحدة من ٠,٣Gy [٣٤]. وعلاوة على ذلك، يبدو أن التأثيرات المضادة للالتهابات للعلاج الإشعاعي بالجرعة المنخفضة مرتبطًا بتعبير كيموكين المنخفض والالتصاق المنخفض لخلايا البطانة الوعائية والنشاط المعزز للحمض النووي AP-١ [٣٥].

تشير مقالة الاستعراض الأخيرة إلى استقراء تعبیر المانع المرتبط بـ X من الاستماتة و TGF- $\beta$ 1 والتعبير المخفض لـ E- و L-selectin و interleukin-١ و CCL٢٠ من خلال البلاعم والخلايا مفصصة النواة باستخدام جرعات واحدة بين ٠,٥ و ٠,٧Gy [٣٦].

وبالإضافة إلى ذلك يقدم مقال استعراض آخر حديث مستويات عالية من هيم أوكسجيناز ١ وبروتين صدمة الحرارة ٧٠ مع الحد الأقصى باستخدام جرعات واحدة من ٠,٥Gy [٣٧].

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

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

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

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

### Radiotherapy – Side Effects and Risks

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

### Further issues to explore?

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

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

الأسبوع. واستند هذا البروتوكول إلى النتائج البيولوجية الإشعاعية المذكورة أعلاه. ولم يجدوا أي فرق في تخفيف الألم وتحسين نوعية الحياة لمدة اثني عشر أسبوعًا و٤٨ أسبوعًا وبعد العلاج الإشعاعي [٤٩-٥١].

في حالة وجود تأثير بسيط أو عدم وجود تأثير من أول سلسلة العلاج الإشعاعي غالبًا ما توصف سلسلة ثانية. أوضح هوتمان وآخرون في عام ٢٠١٤ أن هذه السلسلة الثانية يمكن أن تكون فعالة للغاية [٥٢]. وقد لخصت الجمعية الألمانية للطب الإشعاعي معيار العلاج الحالي في ألمانيا في مبادئ S2E التوجيهية [٥٣] بتطبيق جرعة إجمالية في نطاق ٣-٦Gy في اثنين إلى ثلاثة كسور في الأسبوع تصل إلى ٠,٥ – ١,٠Gy [٥٤].

### العلاج الإشعاعي – الآثار الجانبية والمخاطر

العلاج الإشعاعي – الآثار الجانبية والمخاطر لم يتم الإبلاغ عن ظهور الورم بعد [٣٩,٥٥,٥٦]. في المرضى الأصغر سنًا، هناك خطر محتمل من الضرر الجيني قيد للمناقشة. بعد العلاج الإشعاعي للأمراض الحميدة، تكون الجرعة الخاصة بالغدد التناسلية في قدر بعض الأشعة السينية التشخيصية، وبالتالي تكون التعديلات الوراثية غير محتملة [٥٧, ٢٦, ٥٩-٥٧].

ميغاوي وعدد من سلاسل العلاج لها أهمية كبيرة. أثبت نيوالد وآخرون التأثير الإشعاعي المُسَكِّن للألم [٤٦,٤٧]. قارنوا تأثير الجرعة القياسية (٦Gy) في جرعات واحدة من (١,٠Gy) لتلك الخاصة بجرعة منخفضة جدًا (٠,٦Gy) في جرعات واحدة من (٠,١Gy) ووجدوا تفوقًا هامًا للجرعة القياسية. وعلاوة على ذلك، كان هذا التأثير ثابتًا لمدة سنة على الأقل.

أوت وآخرون [٤٨] قارنوا جرعة إجمالية من ٦Gy في جرعات واحدة من ١Gy مرتين في الأسبوع إلى جرعة أقل من ٣Gy مطبقة في جرعات واحدة من ٠,٥Gy مرتين في الأسبوع. كان تأثير المسكن الشديد وطويل المفعول قابلاً للمقارنة في كلتا المجموعتين. ووفقًا لمبدأ ألارا (احتفظ بالجرعة في أدنى حد معقول ممكن تحقيقه) تم إنشاء معيار جديد للجرعة الإجمالية لـ ٣Gy وقُبِلَت على نطاق واسع في غالبية مؤسسات العلاج الإشعاعي الألمانية.

وفي التجربة العشوائية الأخيرة، قارن نيوالد وآخرون جرعة إجمالية من ٦Gy في جرعات واحدة من ١Gy مرتين في الأسبوع لنفس الجرعة الإجمالية في جرعات واحدة من ٠,٥Gy ثلاث مرات في

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

## Conclusions

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

## List of abbreviations

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

## Literature

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

MRI التصوير بالرنين المغناطيسي  
NSAIDs العقاقير المضادة للالتهابات  
غير الستيرويدية  
VAS مقياس النظير البصري  
CS درجة ألم العقب  
DEGRO الجمعية الألمانية للطب الإشعاعي  
GCGBD المجموعة التعاونية الألمانية للعلاج الإشعاعي للأمراض الحميدة

هل تود اكتشاف المزيد من المسائل؟

تم جمع الكثير من البيانات المتعلقة بالعلاج الإشعاعي لمهمان العقب المؤلم خلال السنوات الـ ٨٠ الماضية. ومع ذلك، ظل عدد من الأسئلة المهم دون إجابة:

– يوجد عدد قليل للغاية من المعلومات المتاحة المتعلقة بمقارنة تأثير العلاج الإشعاعي إلى أساليب بديلة مثل الحقن أو العلاج بالموجات التصادمية من خارج الجسم أو الوخز بالإبر أو الجراحة. وتبدو التجارب العشوائية متعددة التخصصات حول هذا الموضوع من الموصى به.

– وينبغي أن تنتهي المناقشة حول الإصابة بالسرطان بعد العلاج الإشعاعي للأمراض الحميدة بتجربة وبائية كبيرة؛ وقد بذلت محاولات أولى في ألمانيا (شافر، يو، الاتصالات الشخصية).

– ستخطط التجارب العشوائية المتعلقة بالعلاج الإشعاعي للأمراض الحميدة الأخرى – وخاصة التهاب المفاصل – مقارنة بالجرعة المعيارية إلى جرعة منخفضة جداً وبالتالي إثبات التأثير المسكن للعلاج الإشعاعي في السنوات المقبلة.

## الاستنتاجات

ويعطي العلاج الإشعاعي لمهمان العقب (التهاب اللقافة الأخمصية) تأثيراً مسكناً للغاية. وقد ثبت ذلك بمستوى عالٍ من الأدلة. الآثار الجانبية لا تذكر.

## قائمة بالاختصارات

ESWT العلاج بالموجات التصادمية من خارج الجسم



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

Dr. Dr. Henrik Holtmann (MD)<sup>1,2</sup>  
Dr. Benjamin Prokein (MD)<sup>1</sup>  
Dr. Jochen Fleckenstein (MD)<sup>1</sup>  
Ass.Prof. Dr. Yvonne Dzierma<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Christian Rube (MD)<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Marcus Niewald (MD)<sup>1</sup>  
marcus.niewald@uks.eu

<sup>1</sup>Dept of Radiotherapy and Radiooncology  
Saarland University Medical Center  
Kirrberger Str.  
66421 Homburg/Saar, Germany  
<sup>2</sup>Dept. for Oral and Maxillofacial Surgery  
University of Düsseldorf  
Düsseldorf, Germany

# Patellofemoral Arthroplasty: Recent Concepts

# رأب المفصل الرضفي الفخذي المفاهيم الحديثة

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

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

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

Patellofemoral (OA) can be divided according to the etiology

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

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

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

ومستوى النشاط خاصة للمرضى من الشباب النشطين (6).

يمكن تقسيم الفصال العظمي الرضفي الفخذي وفقاً للمسببات إلى أربع مجموعات فرعية رئيسية ذات علاقة سريرية مهمة فيما يتعلق بالإدارة والعلاجات (7):

- التهاب المفاصل على رأس بكرة خلل التنسج بتاريخ من الخلع الرضفي الجزئي المتكرر مسبباً التلف الغضروفي.
- التهاب المفاصل التالي للرضح.
- التهاب المفاصل الأولي على رأس البكرة الطبيعية بشكل تشريحي بسبب الاستعداد الوراثي المحتمل لداء مفصلي تنكسي يظهر أولاً في الحيز الرضفي الفخذي.
- التهاب المفاصل بسبب اضطرابات المفاصل الالتهابية على سبيل المثال كلاس الغضاريف.

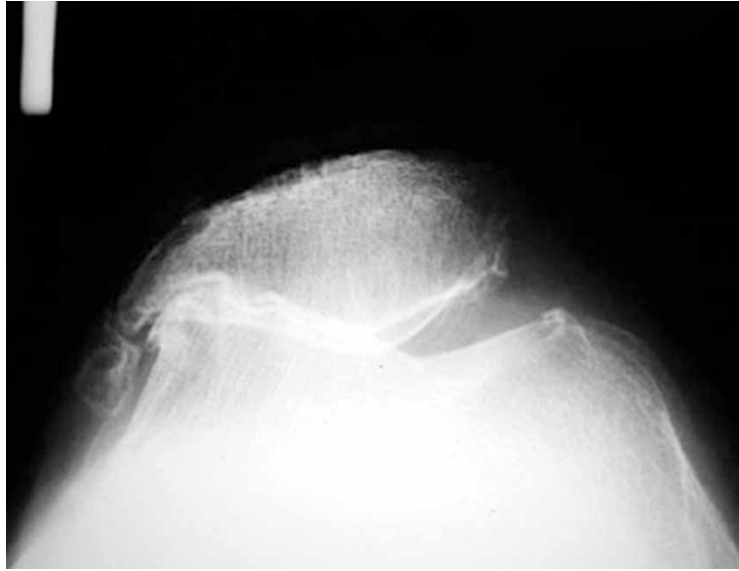
تشمل خيارات العلاج الطرائق الجراحية وغير الجراحية اعتماداً على شدة الأعراض ودرجات التلف الغضروفي والأمراض الكامنة والشذوذ التشريحي ذي الصلة.

كلمات مفتاحية: الركبة، المفصل الرضفي الفخذي، التهاب المفاصل الرضفي الفخذي، رأب المفصل الرضفي الفخذي، بدلة HemiCAP Wave، آفة عظمية غضروفية، خلل التنسج البكري، بدلة HemiCAP Kahuna

الفصال العظمي الرضفي الفخذي هو سبب شائع لألم الركبة الأمامية، وقد ظهر أن ما يقارب ١٠-٢٤٪ من المرضى الذين تعرضوا لألم في الركبة يعانون من التهاب المفاصل الرضفي الفخذي بدرجة مختلفة تتراوح بين تمزق الغضروف منخفض الدرجة والفقد التام للغضروف المفصلي ومرض العظم تحت الغضروف اللاحق (1,2,3) ويظهر أن ذلك أكثر انتشاراً في الإناث ربما بسبب ارتفاع معدل حدوث سوء التنسج الرضفي وخلل التنسج البكري (4,5) (الشكل ١).

يسبب الفصال العظمي الرضفي الفخذي الألم ويغير النشاط اليومي المعتاد وخاصة ذلك الذي ينطوي على انحناء الركبة أو صعود السلالم أو المشي على أرض مائلة. وهكذا، انخفاض الدرجات الوظيفية

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



الصورة ١: درجة عالية من الفصال العظمي الرضفي الفخذي مع فقد تام لمساحة المفصل

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

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

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

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

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

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

الفخذي بدرجة عالية مع فقد كامل للغضروف المفصلي والعظم المكشوف تحت الغضروف مع أعراض شديدة تؤثر على النشاط اليومي والتاريخ العلاجي المحافظ غير الناجح بشكل أفضل بجراحات الاستبدال سواء رأب المفصل الرضفي الفخذي أو رأب المفصل الكامل للركبة.

أظهر الجيل الأول من رأب المفصل الرضفي الفخذي بيانات مختلطة بنتائج مرضية ضعيفة ومختلطة ومعدلات مراجعة عالية، وهذا قد يكون مرتبطاً بتصميم زرع ضعيف واختيار غير مناسب للمريض (14,15,16). وبسبب هذه النتائج دون المستوى الأمثل، فضل بعض الجراحين رأب المفصل الكامل للركبة على رأب المفصل الرضفي الفخذي للفصال العظمي الرضفي الفخذي المعزول وأظهر نتائج جيدة مع رأب المفصل الكامل للركبة (17,18,19).

ومع ذلك، يظل رأب المفصل الكامل للركبة إجراء غير مناسب للمرضى النشطين من الشباب بسبب ارتفاع

وتشمل التدابير المحافظة تعديل النشاط والعلاج الطبيعي والربط بالشريط والحقن داخل المفصل. ويعد فشل هذه الطرائق في تحسين الأعراض والألم المستمر الذي يتداخل مع النشاط اليومي مؤشراً على التدخل الجراحي الذي يختلف وفقاً لدرجة ومدى تلف الغضروف وحالة العظم تحت الغضروف (8,9,10).

وفي حالات تلف الغضروف الجزئي دون العظم المكشوف تحت الغضروف، يتم الإشارة إلى خيارات جراحية أكثر تحفظاً بما في ذلك، الإنضار بتنظير المفصل الذي قد يحسن من الأعراض الميكانيكية الناجمة عن التورم الغضروفي والذي يحتفظ به للمرضى الصغار الذين يعانون من الآفات البؤرية بما في ذلك الكسر الدقيق أو الجراحة الترميمية أو زرع غضروف ذاتي والخزعة العظمي للحديبة الظنبوبية التي يشار إليها لتفريغ القطب القاصي من الرضفة (11,12,13).

ويعالج المرضى الذين يعانون من الفصال العظمي الرضفي





Fig. 2: Templates used to determine implant size

الصورة ٢: النماذج المستخدمة لتحديد حجم الزرع



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

الصورة ٣: تطبيق سلك كيرشتر المركزي بتوجيه من جهاز دليل دائري



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



الصورة ٤: حجم الزرع المناسب باستخدام جهاز تحجيم خاص

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

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

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

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

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

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

#### Indication for PFA:

- Degenerative osteoarthritis limited to the patellofemoral

عظم الفخذ القاصي بشكل أكثر قرباً (26). تسمح المكونات البكرية المختلفة بتوازن متفاوت بإعادة الصقل البكري الفردي والتشريحي. وتشمل المزايا المحتملة بدلة تصميم التطعيم بما في ذلك الإزالة الأقل للعظام وزيادة استقرار الزرع الداخلي وتوتر الأنسجة اللينة بغير تغيير والآلية الباسطة وانخفاض خطر تحشية المفصل الرضفي الفخذي (27,28,29).

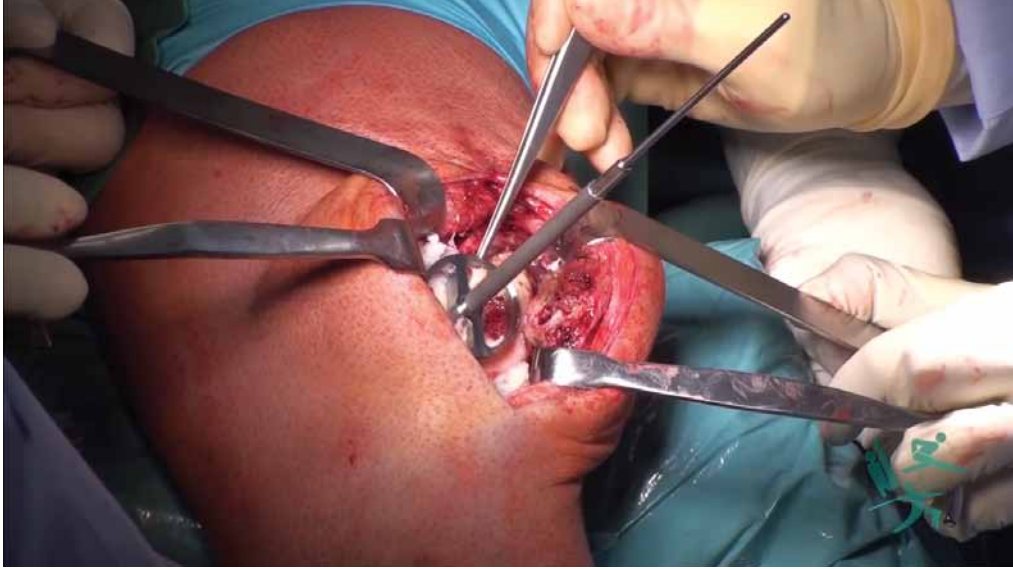
ومع الإدخال الأخير لزرع جديد متنوع (HemiCAP® PF Kahuna) والتي توفر المزيد من التغطية الوسطية والجانبية القريبة للمساعدة في توجيه الرضفة مركزياً أثناء إدخال البكرة، فمن الممكن الآن معالجة درجات عالية من خلل التنسج البكري (النوع ب ود) مع الاحتفاظ بفوائد بدلة التطعيم.

أظهرت الدراسات الحديثة نتائج سريرية ووظيفية مُحسَّنة على المدى القصير إلى المتوسط وتقليل الألم بعد إعادة الصقل الرضفي الفخذي باستخدام زرع

معدلات التنقيح وفقدان العظام المحتوم مع كل تنقيح لاحق بالإضافة إلى النشاط الرياضي المقيد بعد الجراحة (20,21,22). ومع الفوائد المحتملة لرأب المفصل الرضفي الفخذي على رأب المفصل الكامل للركبة بما في ذلك فقدان الدم بشكل أقل والمكوث لفترة قصيرة في المستشفى والحفاظ على العظم ونتائج وظيفية أفضل، تم تطوير الجيل الثاني من زرع رأب المفصل الرضفي الفخذي والذي أسفر عن نتائج أكثر اتساقاً لها معدلات تنقيح وألم ومضاعفات ميكانيكية مماثلة عند المقارنة مع رأب المفصل الكامل للركبة (23,24,25).

وتتمثل أحد الأمثلة على الجيل الثاني من رأب المفصل الرضفي الفخذي في بدلة HemiCAP® Wave (أرثروسورفاس، فرانكلين، ماساتشوستس، الولايات المتحدة الأمريكية). ويستخدم هذا النظام رسماً تفصيلياً سطحياً للمفصل أثناء العملية وموسع تجويف ثلاثي الأبعاد وزرع مكونات تطعيم كفاقي لاستنساخ هندسة

Fig. 5



الصورة ٥

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

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

#### Contraindication of PFA:

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

instability or malalignment

- Evidence of chronic regional pain syndrome or psychogenic pain

#### Preoperative Evaluation:

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

الذي يؤثر على المفصل الرضفي الفخذي.

- تشكل الغضروف الواسع من الدرجة ٣ الذي يؤثر على البكرة الكاملة أو الوجه الإنسي أو النصف القريب من الرضفة.
- الآفات العظمية الغضروفية مع العلاج الفاشل للغضروف أو فشل جراحات تفريغ الآلية الباسطة .

#### موانع رأب المفصل الرضفي الفخذي:

- التهاب المفاصل من الدرجة الثانية أو أكثر والذي ينطوي على المفصل الظنبوبي الفخذي.
- العوامل المؤهلة غير المصححة لالتهاب المفاصل الظنبوبي الفخذي:
- سوء التنضيد الميكانيكي الظنبوبي الفخذي غير المصحح
- الفقد الثابت لنطاق حركة الركبة (الحد الأدنى من  $10^{\circ}$  - درجات تمديد و  $110^{\circ}$  درجات انثناء)
- السمنة (مؤشر كتلة الجسم أكبر من  $30 \text{ كجم/م}^2$ )
- التهاب المفاصل الجهازى أو العدوى النشطة

HemiCAP-Wave<sup>®</sup> ما يوفر علاج ممتاز للآفات الغضروفية أو الفصال العظمي الرضفي الفخذي المعزول في المرضى الشباب النشطين نسبياً مع الغضاريف الصحية في مساحات مفصل الركبة الأخرى (26,30,31,32,33).

ومع ذلك، فإن نجاح رأب المفصل الرضفي الفخذي يعتمد على الاختيار المناسب للمريض، مع وجود معرفة جيدة حول أعراض وموانع العملية إلى جانب التقييم الدقيق قبل الجراحة للكشف عن الشذوذ التشريحي الآخر والذي ينبغي معالجته إما قبل أو في نفس وضع رأب المفصل.

#### أعراض رأب المفصل الرضفي الفخذي:

- يقتصر الفصال العظمي التنكسي على المفصل الرضفي الفخذي وتسبب أعراض شديدة تؤثر على النشاط اليومي في الحالات التي تكون فيها فترة العلاج غير الجراحي الكافية غير ناجحة
- الفصال العظمي التالي للرضح



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

الصورة ٦: توسيع المناطق العليا والسفلى من الكتلة الإرشادية

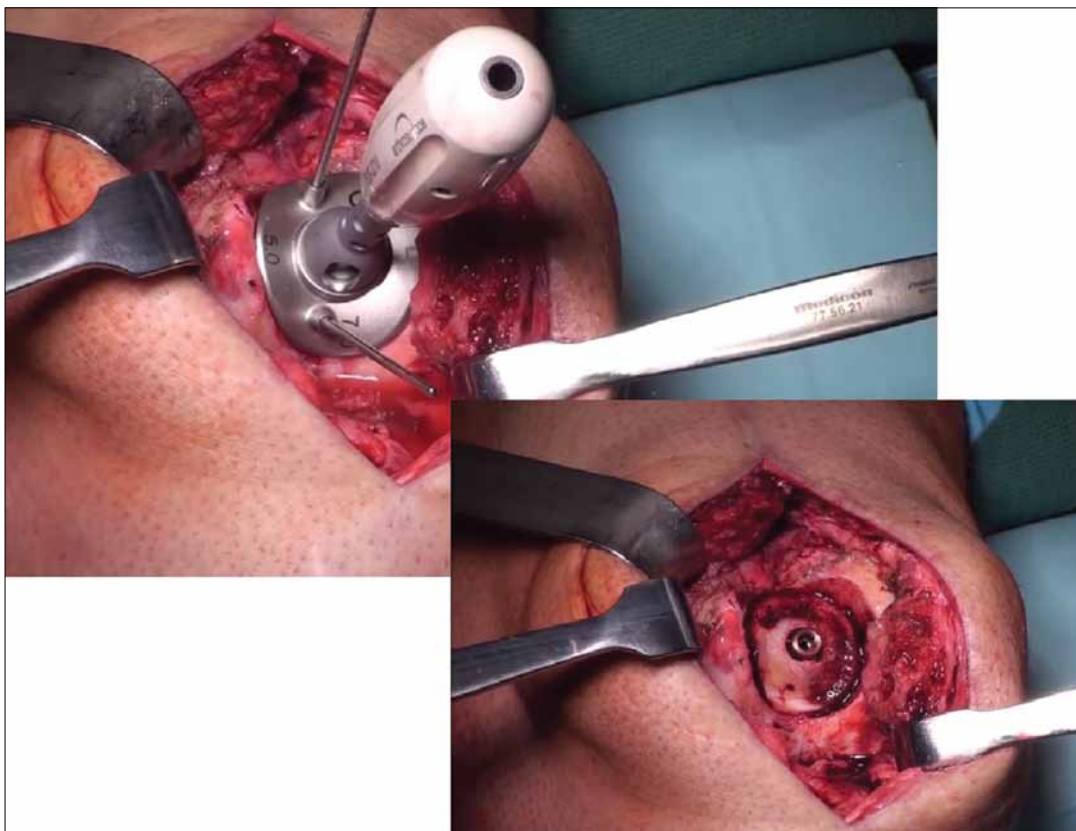
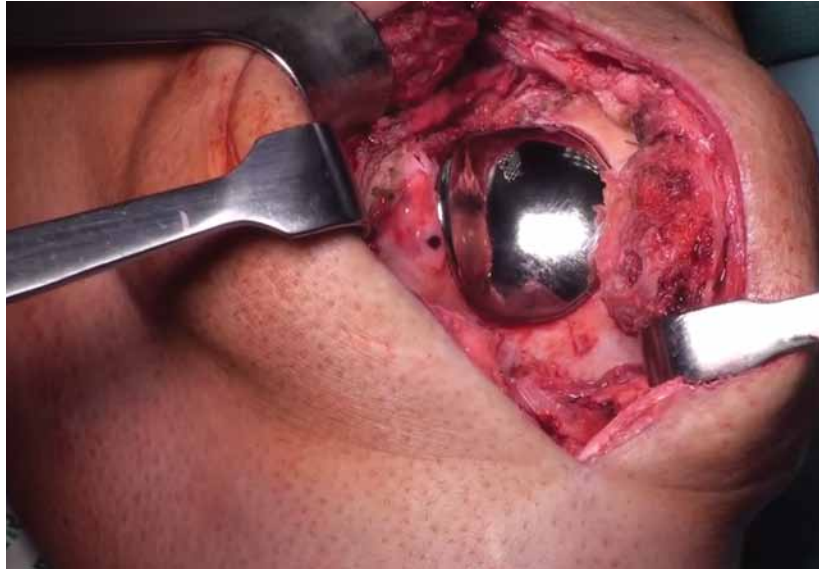


Fig. 7: Trial implant and fixation screw placement

الصورة ٧: الزرع التجريبي ووضع مسمار التثبيت



Fig. 8: Final implant placement



الصورة ٨: وضع الزرع النهائي

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

#### Surgical procedure:

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

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

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

الجراحي.  
- ينبغي أن تشمل فحوصات التصوير ما يلي:  
• الأشعة الجانبية والأمامية الخلفية للركبة في كل من التوسيع و ٣٠° درجة انثناء ( عرض روزنبرغ أو شوس)، لاستبعاد تفسخ الطنوب الفخذي فضلاً عن وجود ألتا أو باجا الرضفة.  
• منظر الرضفة (المحوري أو التجاري) لتوثيق فقد الغضروف إلى جانب انزلاق الرضفة.  
• صور شعاعية كاملة قائمة للساق لاستبعاد سوء التنضيد الطنبوبي الفخذي.  
• التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي لتقييم حالة الغضروف والحيز الطنبوبي الفخذي ومظهر التناوب ومسافة الحديبة الطنبوبية إلى التلم البكري.

الإجراء الجراحي:  
يتم إجراء بضع المفصل الأمامي الإنسي.  
يتم تحديد حجم الزرع البكري بمساعدة قوالب محددة والتي

- عدم الاستقرار الرضفي الفخذي غير المصحح أو سوء التنضيد - دليل متلازمة الألم الناحي المزمن أو الألم النفسي

#### التقييم قبل الجراحة:

- الفحص السريري الدقيق للتأكد من أن الألم يقع حصراً في الحيز الأمامي والتمزق الثانوي إلى الشديد من المفصل الرضفي الفخذي.

- ينبغي وجود الفرقة الرضفية الفخذية أو الألم خلف الرضفة أثناء القرفصاء أو أثناء إجراء توسيع سلسلة مفتوحة ضد المقاومة والألم أثناء الجس خلف الرضفة.

- وينبغي استبعاد إيلام المفصل الطنبوبي الفخذي أو العلامات الأخرى للداء الطنبوبي الفخذي أو الهلالي إلى جانب الأسباب الأخرى لألم الركبة الأمامية مثل الالتهاب الكيسي أمام الرضفة أو التهاب الوتر أو التهاب أوتار الرضفة أو ألم الورك الرجيع.

- ينبغي فحص انزلاق الرضفة بعناية وينبغي تسجيل أي عيب في انزلاق الرضفة والتخطيط للتصحيح



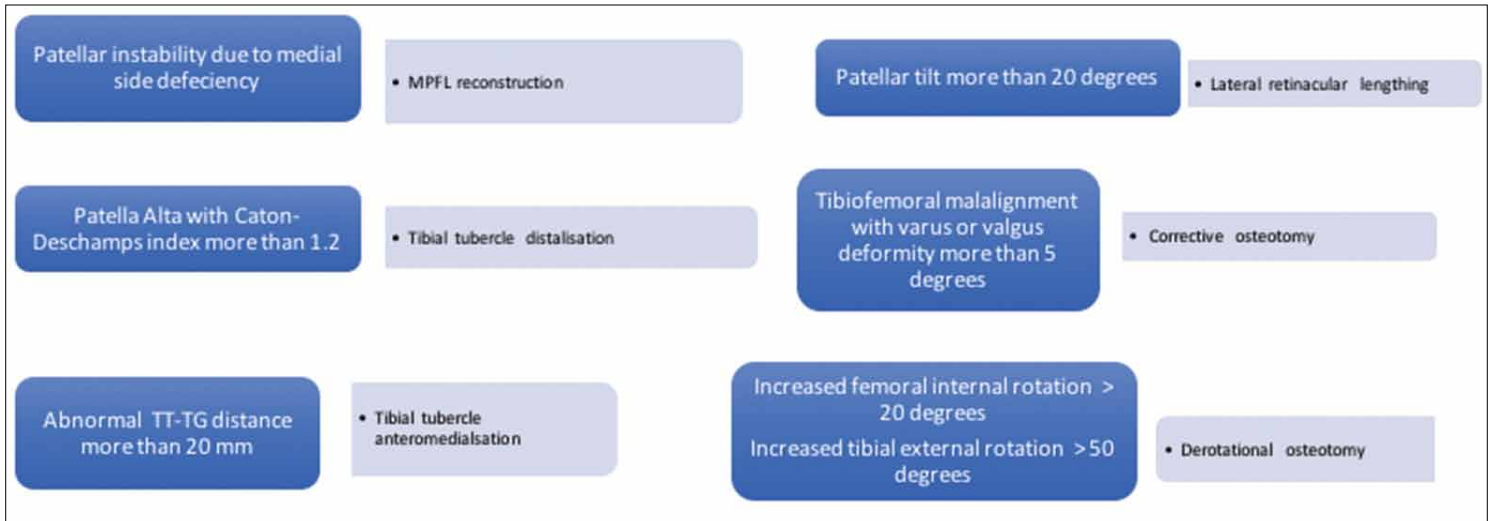


Fig. 9: Treatment algorithm of common abnormalities associated with patellofemoral arthritis

الصورة ٩: قاعدة العلاج للشذوذ الشائع ذات الصلة بالتهاب المفاصل الرضفي الفخذي

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

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

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

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

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

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

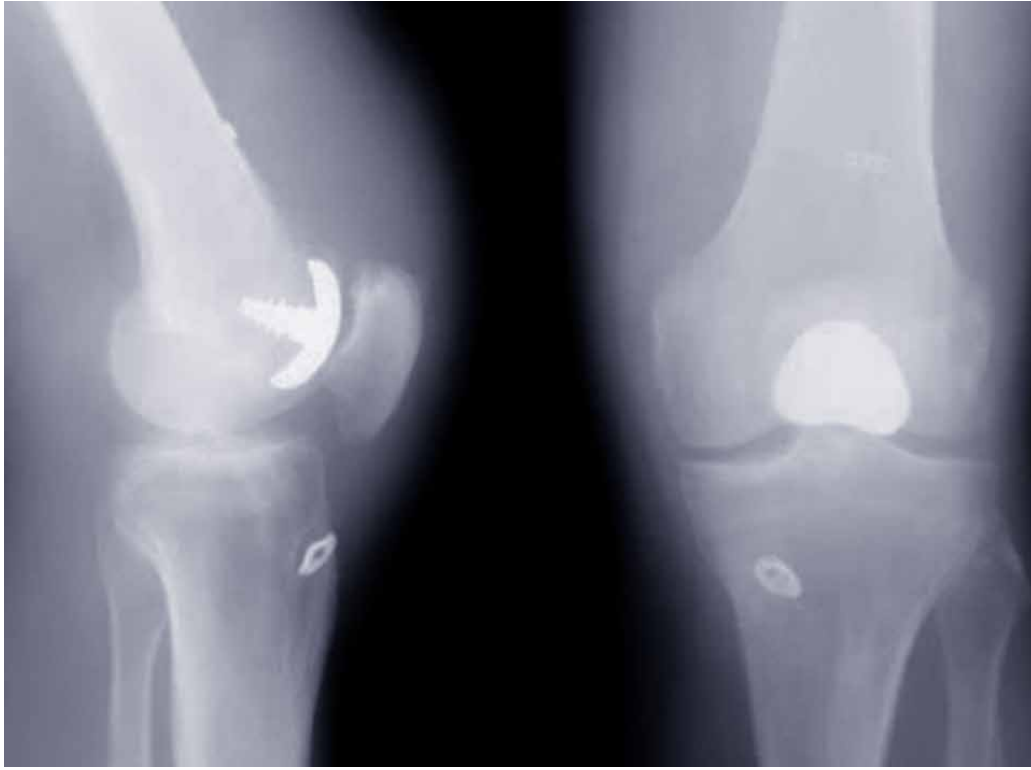
المقوار إلى عمق يسمح بوضع الزرع بشكل مستوي مع الغضروف الطبيعي المجاور لوجهي البكرة. ويمكن تحديد هذا من خلال مساعدة وسم الليزر على مقبض المقوار (الشكل ٥). يتم تثبيت كتلة دليل وتأمينها بدبابيس تثبيت. تتاح ٤ كتل دليل والتي ينبغي اختيارها بشكل مناسب وفقاً للتوجيه الأعلى والأدنى وتتوافق مع هامش عظمية الغضروف العليا والحافة الأمامية للحفرة بين اللقمتين. بمجرد وضع الكتلة بشكل آمن وصحيح، ينبغي إزالة النابتات العظمية في هذه المناطق. وبالمقوار الدائري، يتم بعد ذلك إزالة الغضروف من المناطق العليا والسفلى لكتلة الدليل إلى نفس المستوى المركزي (الشكل ٦).

وبعد إزالة كتلة الدليل، يتم إدخال زرع تجريبي. وعند هذه النقطة، من المهم السيطرة على الارتفاع الدقيق للبدلة. وينبغي أن يكمن الزرع في مستوى الغضروف المحيط أو أقل قليلاً. وإذا لم يتم تحقيق ذلك بعد، يجب إعادة توسيعه لمنع تحشية

تستخدم لقياس حجم البكرة المركزية في كل من المستويات السهمية والتاجية (الشكل ٢). يتم وضع سلك كيرشنر ٢،٥ مم في وسط البكرة بمساعدة دليل دائري لتحديد محور العمل. ولمنع عدم الاتساق، ينبغي أن تكون حواف الدليل الدائرية في البكرة الوسطية والجانبية والحافة الأمامية للحفرة بين اللقمتين وواجهة عظام الغضروف العليا من البكرة تماماً. يمكن أن تؤدي أي نابتات عظمية متعلقة باللقمتين والحفرة بين اللقمتين إلى مستوى عمل خاطئ ويجب إزالتها قبل التوسيع (الشكل ٣).

يتم إدخال جهاز قياس على سلك كيرشنر لتأكيد الحجم المناسب للزرع الذي تحدده القوالب مسبقاً (الشكل ٤). ويمكن اختيار أحجام ومتغيرات توازن وفقاً لإحجام البدلة ٨ المتاحة. ومن خلال سلك كيرشنر المركزي، يتم إزالة العيب المركزي بمقوار (٣٥ مم) حتى يتم الوصول إلى العظم السليم تحت الغضروف. للحصول على وضعية غير متدرجة للبدلة، ينبغي إدخال

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



الصورة ١٠: الأشعة السينية بعد العمليات الجراحية تظهر وضع البدلة النهائي

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

#### Postoperative protocol:

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

#### Conclusion

We believe that patellofemoral arthroplasty is an effective procedure in treating high grade patellofemoral osteoarthritis that failed to respond to conservative measures especially young adults with high sports activity that are not yet illegible for total knee replacements.

The success of the operation depends mainly on careful patient selection and addressing concomitant abnormalities leading to patellar maltracking either before or at the same setting of the replacement.

نفس المحيط أو قبل إعادة الصقل الرضفي الفخذي (الشكل ٩).

#### بروتوكول ما بعد الجراحة:

- جوارب انضغاط مطاطة وارتفاع الساق والتكميد البارد.
- الرصد الدقيق للدورة الدموية الطرفية والوظيفة الحركية والحسية.
- الأشعة السينية بعد العمليات الجراحية في ٣ وضعيات أفق وجانبية وأمامية خلفية بعد إزالة الصقل (الشكل ١٠)
- يُسمح بنطاق الحركة السلبي الكامل.
- أول أسبوعين بعد الجراحة: الوزن الجزئي يقترب من ٢٠ كجم.
- تحمل وزن زائد بشكل تدريجي اعتماداً على عتبة الألم وعدم وجود تورم في الركبة.
- في حالة الجراحات الترميمية المصاحبة، يتم تغيير بروتوكول ما بعد الجراحة اعتماداً على طبيعة الإجراء والتقدم في الشفاء.

المفصل الرضفي الفخذي. وبعد ذلك، يمكن حفر ثقب مركزي لمسمار التثبيت عبر سلك دليل مكان بشكل مركزي (الشكل ٧).

- وبعد ذلك، يتم وضع البدلة النهائية على المسمار (الشكل ٨). ويؤدي الاقتران غير الكافي للمسمار بالبدلة إلى تخفيف مبكر ويجب تجنب ذلك. ويمكن استكمال الإجراء عن طريق إزالة التعصيب الدائري لسطح الرضفة بكاو كهربائي. تقتصر أعراض إعادة صقل الرضفة على عدم التناسق الرضفي الفخذي بسبب خلل التنسج الرضفي أو تنخر العظم البؤري أو انحلال العظم وغيوب العظام تحت الغضروف. تتاح أسطح زرع الرضفة المختلفة وجميعها تتطلب التوسيع والصاق المكون.

- ينبغي معالجة الشذوذ الشائع ذات الصلة والذي قد يؤدي إلى عدم استقرار الرضفة وحدوث عيب في انزلاق الرضفة جراحياً في

Literature

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

خاتمة

نعتقد أن رأب المفصل الرضفي الفخذي إجراء فعال في علاج الدرجات العالية من الفصال العظمي الرضفي الفخذي والتي فشلت في الاستجابة لتدابير المحافظة وخاصة الشباب الذين يمارسون أنشطة رياضية عالية ليست غير واضحة بعد لاستبدالات الركبة الكلية. يعتمد نجاح العملية بشكل أساسي على اختيار المريض بعناية ومعالجة الشذوذ المصاحب لذلك ما يؤدي إلى عيب في انزلاق الرضفة إما قبل أو في نفس محيط الاستبدال.

Dr. Ahmed Helal (MD)<sup>1,2</sup>  
Prof. Dr. Andreas B. Imhoff (MD)<sup>1</sup>

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

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

<sup>2</sup>Department of Orthopaedic Surgery  
Tanta University, Egypt

# The Microbiome: Central to Human Health and Diseases

# الميكروبيوم: أساسي لصحة الإنسان والأمراض

## Abstract

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

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

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

## Introduction

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

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

تدابير تشخيصية وعلاجية ووقائية في سياق الطب الشخصي/ الدقيق.

الكلمات الدالة: المجهريات، زرع البراز، داء الأمعاء الالتهابي، السمنة، تصلب الشرايين، الأمراض التنكسية العصبية

## مقدمة

لا تمثل الجوانب الأساسية لبيولوجيا الجزيئات والخلية جزءاً لا يتجزأ من الأبحاث الطبية الحيوية فحسب، وإنما تترجم أيضاً إلى رعاية المرضى. وقد أطلقت عدة اتحادات عالمية واكتملت جزئياً خلال العقود الماضية. وتحول كل منها بشكل مستمر الأبحاث الطبية الحيوية الأساسية وتترجم إلى تطبيقات طبية، وبعد التقييم في التجارب السريرية العشوائية، تدخل الممارسة السريرية بإمكانات هائلة لتحسين تشخيص الأمراض البشرية وعلاجها والوقاية منها. ومنذ أكثر من ١٥ عاماً، أنشأ مشروع المنظمة الدولية للجينوم البشري تسلسلاً كاملاً لـ ٣ مليارات زوج قاعدي تشكل الجينوم البشري. وقد وضعت استراتيجيات لتحليل تسلسلات الحمض النووي

## ملخص

حتى وقت قريب، استند علم الأحياء البشرية الدقيقة إلى تحديد الميكروبات المفردة، مثل البكتيريا والفطريات والفيروسات، وغالباً ما تكون معزولة عن المرضى الذين يعانون من العدوى الحادة أو المزمنة. تسمح التحاليل البيوكيميائية الجزيئية الجديدة مستقلة الثقافة (الجينومات، الترنسكريبتومات، البروتيومات، الميتابولومات) اليوم باكتشاف وتصنيف الكائنات الحية الدقيقة المتنوعة في نظام إيكولوجي معين (المجهريات)، مثل الجهاز الهضمي والجلد ونظام مجرى الهواء والجهاز البولي التناسلي وغيره، وتقييم جميع الجينومات في هذه النظم الإيكولوجية (الميكروبيوم) إلى جانب منتجاتها الجينية.

وكشفت هذه التحليلات أن كل فرد لديه مجهرياته الخاصة التي تلعب دوراً في الصحة والمرض. بالإضافة إلى ذلك، فقد ساهمت إلى حد كبير في التطورات الأخيرة في فهم الأمراض لمجموعة واسعة من الأمراض البشرية. ومن المتوقع أن تترجم هذه الأفكار الجديدة إلى



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

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

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

## Review

### The Human Microbiome Project

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

تم التعرف على عدد متزايد من مواضع الجين التي ترتبط بالصفات الظاهرية الفردية (المستقبلية) مثل الشعر أو لون العين والطول ومؤشر كتلة الجسم وغيرها وكذلك مع التخلص لتطويع مرض معين (١، ٢). وعلاوة على ذلك، ترتبط المتغيرات الجينية باستجابة الأفراد للمعالجة الدوائية، على سبيل المثال، إلى الليثيوم (٣). وعموماً، تسمح دراسات الارتباط على نطاق الجينوم بفهم أفضل على نحو متزايد للأمراض وتقييم أكثر دقة للمخاطر الفردية لتطور مرض معين. وسرياً، قد يترجم هذا في نهاية المطاف إلى التطورات السريرية في الوقاية من الأمراض والتشخيص المبكر والعلاج. غير أنه ينبغي التحذير من أن مساهمة تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة المحددة لخطر الإصابة بمرض معين يجب موازنته بالبارامترات السريرية الراسخة ويحتاج إلى تقييم دقيق قبل الدخول في الممارسة السريرية.

## استعراض

مشروع الميكروبيوم البشري تم إنشاء مشروع الميكروبيوم البشري كاتحاد عالمي آخر (٤-٨). يهدف مشروع الميكروبيوم البشري و«ميتاجينوميكس المسالك المعوية البشرية لاتحاد أوروبا إلى تسلسل جميع الميكروبات (حقيقيات النوى

الجيونومية عالمياً إلى جانب ملف تعبير الخلية أو الأنسجة أو عضو معين من أجل الاستفادة من هذه البيانات من مشروع المنظمة الدولية للجينوم البشري للأبحاث وكذلك التطبيقات السريرية وتحديد وظائف الجينات المحددة حديثاً، وتسمى مجتمعة «الجيونومات الوظيفية». وباستخدام رقائق ما يسمى «المصفوفة الرقيقة»، يمكن لآلاف أو عشرة آلاف من أنواع الحمض النووي الشريطية الأحادية أو عكس الحمض النووي الريبسي (الحمض النووي الريبسي المتمم) أو أوليغونيكليوتيدات من سلسلة معروفة أن توفر الجين العالمي (الجيونومات) أو التعبير الجيني (الترنسكربتومات، البروتيومات) أو الميتابولوم (الميتابولومات) الملف («التوقيع») والتي تمثل سمة لمرض فرادي المرضى، بما في ذلك مسارها الطبيعي/التنبؤ والاستجابة للعلاج.

في عام ٢٠٠٥ تم البدء في مشروع خريطة النمط الفردي الدولي (Hap-Map) لتحديد، استناداً إلى دراسات الارتباط على نطاق الجينوم في مجموعة مختلفة إثنياً، تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة وارتباطها بالأمراض البشرية المحددة والخصائص المظهرية الفردية، على التوالي (١، ٢). من خلال دراسات الارتباط على نطاق الجينوم،

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

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

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

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

### The Intestinal Microbial Community

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

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

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

في الرحم معقمة، يحدد التحليل القائم على الحمض النووي الأنواع البكتيرية في المشيمة الأمومية والسائل المحيط بالجنين والعق. يبدأ استيطان الأمعاء البشرية عند الولادة مع التوسع السريع للتنوع البكتيري ويتميز بتكوين متغير تباعاً يصبح في نهاية المطاف مستقرًا نسبيًا في مرحلة البلوغ (١٣). وفي حين أن الأنواع الميكروبية والأنواع الفرعية ونسبها تختلف اختلافًا كبيرًا من شخص لآخر، يعد الميكروبيوم الفردي فريدًا من نوعه ويصبح أكثر تنوعًا في كبار السن. وتمثل العوامل المهمة لتكوين المجتمع الميكروبي المعوي العوامل الذاتية والخارجية (١٤، ١٥). وتشمل الأمثلة طريقة ولادة حديثي الولادة والنظام الغذائي (المكملات الغذائية، الرضاعة الطبيعية، الرضاعة الاصطناعية)

الجدول ١: وظائف المجتمع الميكروبي في الأمعاء على صحة الإنسان (أمثلة)

والأركيا والبكتيريا والفيروسات) التي تسكن مواقع محددة للجسم مثل الفم والحلق والشعب الهوائية والمعدة والأمعاء والجهاز البولي التناسلي والجلد، على التوالي. تظهر البيانات الحديثة أن تركيبات محددة في المجتمع الميكروبي مرتبطة بالصحة والمرض (٤-٨) وتشير إلى أن التوصيف المُفصّل والوظيفة والاختلاف في المجتمع الميكروبي ستكشف عن رؤى مهمة في تفاعلات المستضيف-

الميكروب إلى تفاعلات الميكروب-الميكروب مع التأثيرات التشخيصية والعلاجية والوقائية المترتبة (٩، ١٠).

بينما تطور مشروع الميكروبيوم البشري في الوقت نفسه إلى مجال كبير للأبحاث الطبية الحيوية، تبين أن المجتمع الميكروبي المعوي على وجه الخصوص يلعب دورًا رئيسيًا في صحة الإنسان والأمراض كما سيتم مناقشتها بمزيد من التفاصيل أدناه (١١).

**المجتمع الميكروبي المعوي**  
في السنوات الأخيرة تم دراسة المجتمع الميكروبي المعوي بتفصيل كبير. وهو يمثل النظام البيئي الميكروبي الذي يتكون من تريليون خلية ميكروبية بإجمالي ٩.٩ مليون جين ميكروبي عبر ميكروبيوم البراز (١٢). في حين أنه حتى وقت قريب تم اعتبار البيئة

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

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

suggests that human genetic variation also influences the abundance of specific members of the intestinal microbial community (22). Taken together, the emerging data suggest that the detailed characterization of the human intestinal microbiome composition, function and variation across different body sites will reveal important commensal host-microbe as well as microbe-microbe interactions that may play a role in human health and disease.

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

#### Inflammatory Bowel Diseases and Colon Cancer

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

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

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

الأبحاث الطبية الحيوية (الجدول ٢). وفيما يلي، سنناقش بعض الأمثلة بمزيد من التفصيل.

#### أمراض الأمعاء الالتهابية وسرطان القولون

تشمل أمراض الأمعاء الالتهابية في البشر التهاب القولون التقرحي ومرض كرون. وتتسم هذه بالالتهابات التي تقتصر على الطبقة المخاطية من القولون في التهاب القولون التقرحي وإصابة كامل جدار الجهاز الهضمي، بما في ذلك المواقع المعوية في مرض كرون. في حين التسبب في أمراض الأمعاء الالتهابية ليس مفهوماً بشكل تام (٢٣)، فمن الواضح أن المرض يعتمد من بين آخرين على المجتمع الميكروبي المعوي (٢٤، ٢٥). وعلاوة على ذلك، حددت

الجدول ٢: جمعيات الأمراض الخاصة بالمجتمع الميكروبي المعوي (أمثلة)

والمواد الغريبة، بما في ذلك المضادات الحيوية وغيرها من العقاقير (١٦-١٩). وعلاوة على ذلك، تمثل العدوى والتعرض للعوامل الميكروبية البيئية عوامل خطر محددة لأمراض الطفولة، مثل السمنة والحساسية (٢٠، ٢١). وتشير الأدلة الأخيرة أيضاً إلى أن الاختلاف الجيني البشري يؤثر على وفرة أعضاء محددة من المجتمع الميكروبي المعوي (٢٢). تشير البيانات الناشئة مجتمعة إلى أن التوصيف المُفصّل لتكوين الميكروبيوم المعوي البشري والوظيفة والاختلاف عبر مواقع الجسم المختلفة ستكشف عن التفاعلات المهمة للمستضيف-الميكروب وكذلك الميكروب-الميكروب والتي قد تلعب دوراً في صحة الإنسان والمرض.

وبالنظر إلى الوظائف الفسيولوجية العديدة والمتنوعة للجراثيم المعوية في صحة الإنسان (الجدول ١)، فإنه ليس من المستغرب أن تشارك أيضاً في أمراض الجهاز الهضمي وكذلك الأمراض التي لا تشمل الجهاز الهضمي، مثل السمنة/ متلازمة الأيض وتصلب الشرايين/ القلب والأوعية الدموية فضلاً عن الأمراض العصبية/ الأمراض النفسية والأمراض التنكسية العصبية، ما يجعلها واحدة من أكثر المواضيع الحالية ديناميكية في

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

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

bacterium *Bacteroides vulgatus*, an ubiquitous member of the intestinal microbial community (33). Chronic infection of Nod2<sup>-/-</sup> mice with the parasitic worm *Trichuris muris*, however, inhibited colonization with inflammatory *Bacteroides* species and promoted the establishment of a protective microbial environment enriched in Clostridiales (28). Further, the authors demonstrated that individuals from helminth-endemic regions harbour a similar protective microbial community and that deworming treatment reduced Clostridiales and increased Bacteroidales, resulting in an increased IBD incidence. These data support the 'hygiene hypothesis' whereby certain individuals are genetically susceptible to the consequences of a changing intestinal microbial community that favors IBD development IBD. Lipocalin-2 protection from IBD and colon cancer. Lipocalin-2 (Lcn2) is an antimicrobial peptide with high mucosal and fecal concentrations in patients with IBD. It is produced by various cell types, including epithelial cells, and acts as an antimicrobial defense mediator by binding to a subset of bacterial siderophores, thereby preventing bacterial iron acquisition and growth of siderophore-dependent strains.

الالتهابية. أظهرت الدراسات الوبائية زيادة كبيرة في حدوث أمراض الأمعاء الالتهابية في العالم المتقدم، ما يشير إلى تغيير في البيئة، بما في ذلك تغيير في الميكروبات المعوية (٣٠) والتعرض المنخفض للطفيليات المعوية، مثل الديدان الطفيلية (٣١). في الفئران الناقصة لجين قابلية التأثير لمرض كرون نود ٢ (نود ٢<sup>-/-</sup> معطلة وراثيًا) (٣٢)، يمكن إثبات أن تشوهات الأمعاء البسيطة تتطور في مواجهة الاستيطان المستدام بالعصوانية الشائعة البكتيرية الالتهابية، وهو عضو موجود في كل مكان من المجتمع الميكروبي المعوي (٣٣).

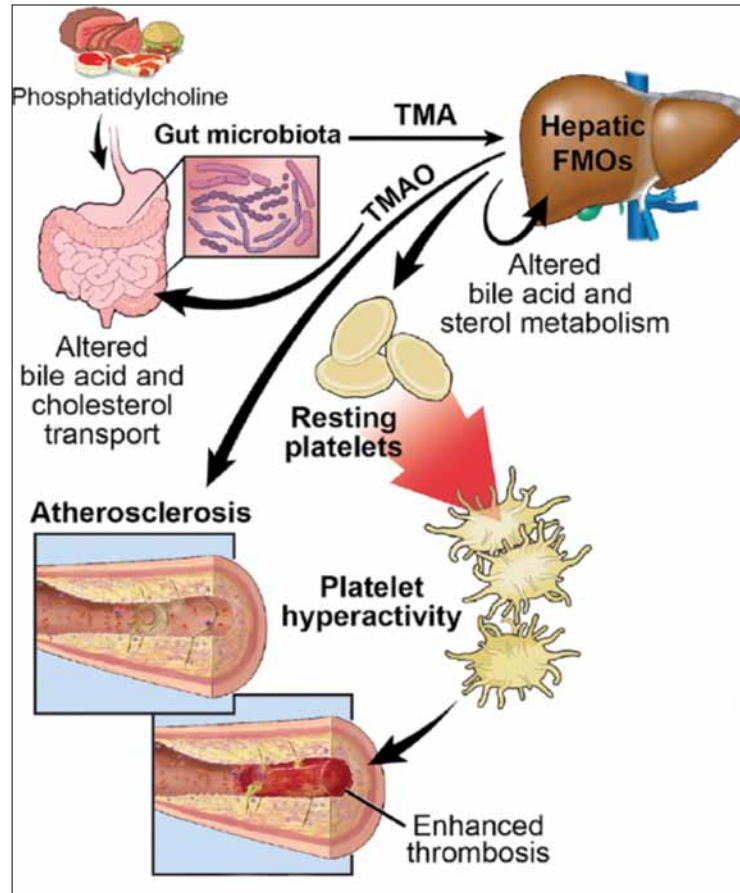
ومع ذلك، فإن العدوى المزمنة من نود ٢<sup>-/-</sup> الفئران مع الدودة الطفيلية تريتشوريس موريس، تحول دون الاستيطان بأنواع العصوانية الالتهابية وعززت إنشاء بيئة ميكروبية واقية مخصبة في كلوستريدياليس (٢٨). وعلاوة على ذلك، أظهر المؤلفون أن الأفراد من المناطق المتوطنة بالديدان الطفيلية يحملون مجتمعًا ميكروبيًا وقائيًا مماثلًا وأن علاج القضاء على الديدان يقلل كلوستريدياليس ويزيد من العصوانية، مما يؤدي إلى زيادة حدوث أمراض الأمعاء الالتهابية. وتدعم هذه البيانات «فرضية الصحة العامة» حيث يكون بعض

دراسة حالة السيطرة تعديلات لأمراض الأمعاء الالتهابية من الجراثيم المعوية التي قد تكون بمثابة مؤشرات حيوية للتنبؤ بالاستعداد للمطر والنشاط/الشدة والاستجابة للعلاج (٢٦، ٢٧). تعد الجينات المستضيفة التي لها تأثيرات على تكوين الجراثيم المعوية من بين أخرى موضع اعتلال الكلية بالجلوبيولين المناعي وجينات مستضدات الكريات البيضاء البشرية إلى جانب جينات ديفنسين وجين NOD٢ وجين بيتا الجزيئي مثل ريسيتين وجين صميم البروتين الشحمي ١ وجين حمى البحر الأبيض المتوسط وجين الاستجابة الأولية للتمايز النخاعي الخاص ببروتين ٨٨.

تتفاعل المكونات الثلاثة - البيئة والوراثة المضيفة والمجتمع الميكروبي - للحفاظ على التوازن في الأمعاء (٥). قد يكون تعطيل استقرار هذا التفاعل محفزًا لتطور المرض. تسلط اثنان من المطبوعات الأخيرة الضوء الجديد على التسبب في أمراض الأمعاء الالتهابية من خلال تغيير التكوين الميكروبي المعوي الذي ينطوي على مسارين مختلفين: عدوى الديدان الطفيلية (٢٨) وتعبير البيوكالين-٢ (٢٩)، على التوالي. عدوى الديدان الطفيلية والمجتمع الميكروبي وأمراض الأمعاء



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



الصورة ١: ثلاثي ميثيل أمين  
للمستقلب الميكروبي المعوي وخطر  
تصلب الشرايين/ تجلط الدم (٤٠)

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

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

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

#### Obesity

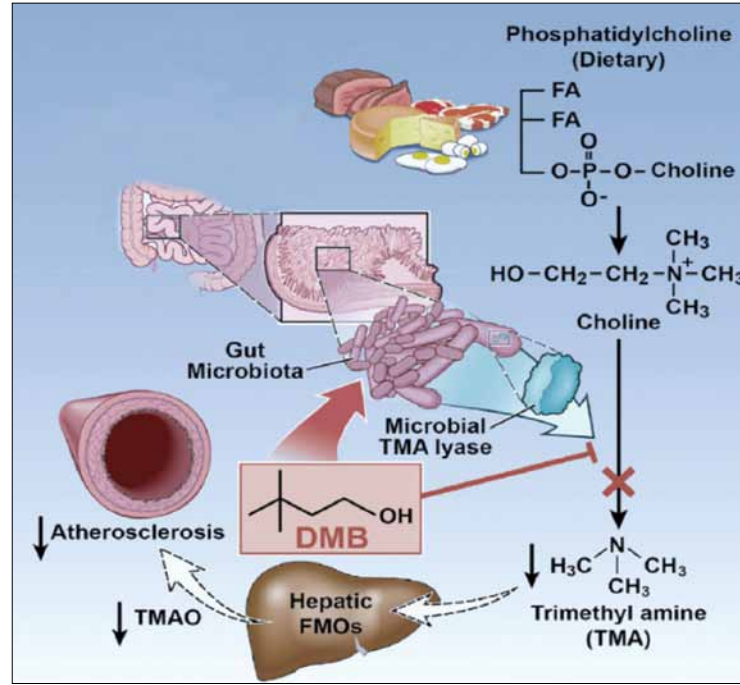
Obesity (34), insulin resistance (35) and khwashiorkor (36, 37) are examples for which a correlation between microbial dysbiosis and the clinical state has been demonstrated. Further, in genetically susceptible hosts, the transplantation of fecal microbiota from healthy donors to patients resulted in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

التهاب القولون في بداية مبكرة والظهور التلقائي لأورام الجانب الأيمن من القولون والتي تنتج عن نقص IL-10. ويتحرك الالتهاب بواسطة IL-6 والتي تتحكم أيضاً في تكون الأورام. أظهرت الفئران المعطلة وراثياً بشكل مزدوج الليبوكالين ٢ /-IL10/- تغييرات كبيرة في المجتمع الميكروبي في الأمعاء، وخاصة فيما يتعلق باليستيس سب المسببة للأمراض المسبقة. وهذه تسهم في الالتهابات والأورام كما يتبين من زراعة البراز من الأفراد بالنمط الظاهري والحماية من خلال العلاج بالمضادات الحيوية. وأثبت المؤلفون أن الليبوكالين ٢ مجتمعاً يحمي من التهاب الأمعاء وتكون الأورام في مواجهة تكون الميكروبات المعوية المتغير (٢٩).

الأفراض عرضة من الناحية الوراثية لعواقب المجتمع الميكروبي المعوي المتغير والتي تدعم تطور أمراض الأمعاء الالتهابية. حماية لليبوكالين-٢ من أمراض الأمعاء الالتهابية وسرطان القولون. يعد لليبوكالين-٢ بيبتيدي مضاد للميكروبات بتركيزات مخاطية وتركيزات براز مرتفعة في المرضى الذين يعانون من أمراض الأمعاء الالتهابية. تنتج أنواع الخلايا الميته، بما في ذلك الخلايا الظهارية، وتعمل كوسيط دفاع مضاد للميكروبات عن طريق ربط مجموعة فرعية من حاملات الحديد البكتيرية، وبالتالي منع اكتساب الحديد البكتيري ونمو سلالات تعتمد على حاملة الحديد. وفي حين تورطها في العديد من العمليات البيولوجية، مثل استجابة المرحلة الحادة وتكون الكريات الحر وأيض الحديد، فإن دورها الوظيفي في المساهمة في تطور أمراض الأمعاء الالتهابية غير واضح.

لفك دور الليبوكالين ٢ في التهاب القولون، أنشأت الفئران ضعف مزدوج في الليبوكالين ٢ و IL-10 (الليبوكالين ٢ /-IL10/- معطلة وراثياً بشكل مزدوج) ومقارنتها بالمعطلة وراثياً بشكل فردي والحيوانات من النوع البري. تشير البيانات التجريبية إلى أن التعبير الليبوكالين ٢ يحمي من

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



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

#### Atherosclerosis and Thrombosis Risk

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

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

**Neurodevelopmental, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases**  
Studies investigating the intestinal microbial-brain communication (gut-brain axis) demonstrate a critical role of the intestinal microbial community in modulating the maturation and function of

هذا السياق، تكون الأطعمة الغنية بالكولين ومجموعات فسفاتيديل كولين والكارنيتين مثل اللحوم وصفار البيض ومنتجات الألبان عالية الدسم بمثابة سلائف من ثلاثي ميثيل أمين وأكسيد ن- ثلاثي ميثيل أمين والذي يسرع تصلب الشرايين (٣٩) ومستويات الدم المرتفعة أكسيد ن- ثلاثي ميثيل أمين التي ترتبط بزيادة خطر أمراض القلب وتصلب الشرايين وحدثت أزمات قلبية كبرى. وعلاوة على ذلك، يعزز أكسيد ن- ثلاثي ميثيل أمين فرط نشاط الصفائح الدموية والأزمات الخثارية في دراسات النموذج الحيواني أو توظيف الكولين الغذائي أو أكسيد ن- ثلاثي ميثيل أمين والفئران الخالية من الجراثيم وزرع الميكروبات، وتؤكد مجتمعة الدور الرئيسي للميكروبات المعوية (٤٠).

وتكشف هذه النتائج مجتمعة عن وجود صلة غير معروفة مسبقاً بين المغذيات المحددة والميكروبات

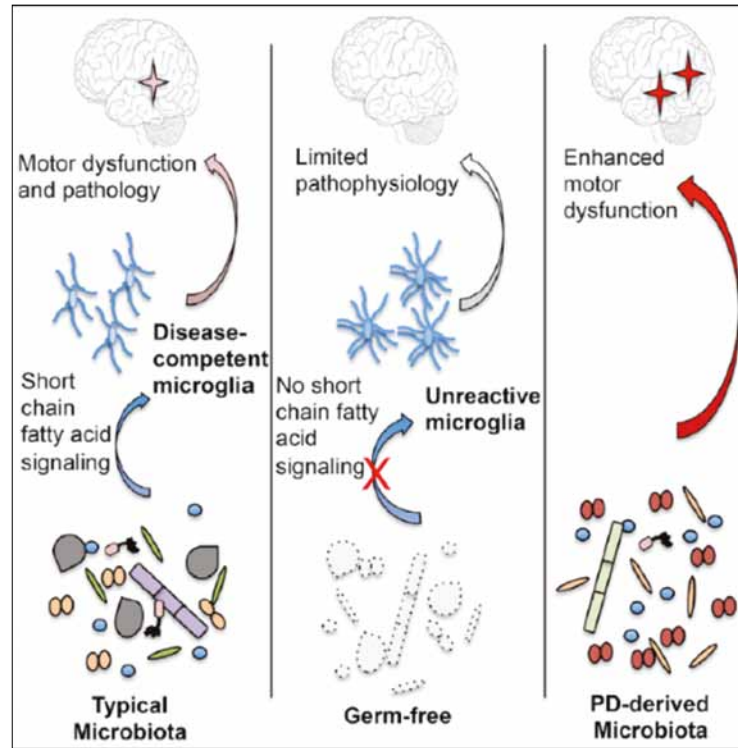
الصورة ٢: تثبيط تركيب ثلاثي ميثيل أمين الميكروبي المعوي من خلال ٣،٣ ديميثيل-١-بيوتانول وتخفيف تصلب الشرايين (٤١)

في الآونة الأخيرة، تم اكتشاف أن السلسلة المجبنة الملبنة الحية المجهرية ATCC ٣٣٤ تنتج فيريكوم يمنع تطور سرطان القولون عن طريق موت الخلايا المبرمج بالوساطة من خلال طريق كيناز c-Jun N-terminal، وربما تمثل استراتيجية جديدة لقمع الورم.

**السمنة**  
وتعد السمنة (٣٤) ومقاومة الإنسولين (٣٥) والكواشيوركور (٣٦، ٣٧) أمثلة لها تم إثبات وجود علاقة بين dysbiosis الميكروبية والحالة السريرية. وعلاوة على ذلك، في المستضيفات سريع التأثير وراثياً، أسفر زرع الجراثيم البرازية من المانحين الأصحاء للمرضى عن تحسن سريري (٣٨). يمثل المفهوم الأساسي «فرضية الأرضية المشتركة» التي تتضمن الغشاء المخاطي المسرب الذي ينجم عن مختلف العوامل الذاتية أو الخارجية، وتوسيع الميكروبات الانتهازية (ديسبيوتيك باثوبيونتس) مع جيل من المنتجات الجينية الميكروبية المسببة للأمراض والتي يمكن نقلها إلى الأفراد سريع التأثير وراثياً (١١).

**خطر تصلب الشرايين وتجلط الدم**  
تشير الدراسات الحديثة أن الميكروبات المعوية تشارك أيضاً في تصلب الشرايين. وفي

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



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

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

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

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

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

العصبي (٤٢). تظهر الفئران الخالية من الجراثيم المجتمعة تحت ظروف معقمة أو الفئران المنضبة من الجراثيم المعوية عن طريق المضادات الحيوية تغييرات كبيرة في السلوكيات أو الاعتلال العصبي الذي يميز الاضطرابات الإنمائية العصبية والنفسية والتنكسية العصبية (٤٣). وتشمل هذه من بين أمراض أخرى اضطرابات طيف التوحد والاكتئاب والزهايمر أو مرض باركنسون (الجدول ٢).

ويوجد مثال بارز للدور المسبب للأمراض للمجتمع الميكروبي المعوي هو مرض باركنسون. في المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون، تكون اللويحات في خلايا الدماغ إلى جانب الأمعاء التي تحتوي على البروتين ألفا سينوكلين ذات السمية العصبية هي السمة المميزة للمرض. على سبيل المثال، في الأشخاص المصابين بمرض باركنسون غالبًا ما

الصورة ٣: مساهمة الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة وزرع البراز من المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون إلى التسبب في مرض باركنسون والوقاية منه عن طريق القضاء على الميكروبات المعوية (٤٦)

المعوية وخطر تجلط الدم (الشكل ١). يعد تكوين أكسيد ن-ثلاثي ميثيل أمين المعوي عملية من خطوتين تنطوي على توليد ثلاثي ميثيل أمين من خلال الميكروبات المعوية بعد تناول الطعام والتحويل الكبدي لثلاثي ميثيل أمين إلى أكسيد ثلاثي ميثيل أمين من خلال أكسجيناز أحادية فلافين المضيف. وفي دراسة حديثة، أظهر وانغ وآخرون (٤١) أن ٣،٣ ديميثيل-١-بيوتانول، وهو تناظر هيكلي من الكولين، تكتل تكوين ثلاثي ميثيل أمين المعوي من خلال تثبيط لياز ثلاثي ميثيل أمين الميكروبي والنتائج في مستويات أكسيد ثلاثي ميثيل أمين المنخفض. وهكذا، قد يكون «تخدير الميكروبيوم» مع ٣،٣ ديميثيل-١-بيوتانول نهجًا جديدًا للوقاية/علاج تصلب الشرايين (الشكل ٢).

الأمراض النمائية العصبية والنفسية والعصبية تثبت الدراسات التي تحقق في الاتصالات الدماغية الميكروبية المعوية (محور الدماغ المعوي) دورًا حيويًا للمجتمع الميكروبي المعوي في تحويل نضوج ووظيفة الخلايا المناعية النسيجية في الجهاز العصبي المركزي إلى جانب تفعيل الخلايا المناعية المشاركة في الالتهاب العصبي وإصابات الدماغ والمناعة الذاتية والنسيج



## Conclusions and Perspectives

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

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

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

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

من الجراثيم فئران الخلايا الدبقية الصغيرة، تعدل الأحماض دهنية قصيرة السلسلة الخلايا الدبقية الصغيرة وتحسن الفيزيولوجيا المرضية لمرض باركنسون (٤٦). ينتظر تحديد البكتيريا المسببة للأمراض والآلية المؤدية إلى ترسب لويحات ألفا سينوكلين السامة العصبية مزيداً من التوضيح.

الاستنتاجات ووجهات النظر  
أحرزت الأبحاث الطبية الحيوية الأساسية تقدماً كبيراً في السنوات الأخيرة ووعدت بتوفير خيارات التشخيص الفردية والوقاية والعلاج على نحو متزايد للمرضى المصابين بأمراض موروثة أو مكتسبة أو خبيثة أو غير خبيثة. وبصرف النظر عن العدد المتزايد من العوامل البيئية والموضعية للقابلية الجينية المضيفة، يعد المجتمع الميكروبي الفردي مركزياً للحاجز بين الميكروبات والمضيفات. على وجه الخصوص، يشارك المجتمع الميكروبي المعوي عدداً كبيراً من الوظائف البيولوجية الطبيعية في الصحة (الجدول ١) إلى جانب العديد من الأمراض، الشائعة والمعوية وغير المعوية، مثل السمنة/ متلازمة التمثيل الغذائي أو تصلب الشرايين/ تجلط الدم أو الأمراض الإنمائية العصبية والأمراض النفسية والتنكسية العصبية (الجدول ٢). تعد التدخلات

تضعف حركية المعدة (٤٤) وتكون مستويات ألفا سينوكلين في الأمعاء مرتفعة (٤٥).

وفي نموذج حيواني، تطور الفئران ذات التعبير المفرط لألفا سينوكلين في الواقع أوجه الضعف العصبي التي تشبه تلك الموجودة في الأشخاص المصابين بمرض باركنسون. وفي الآونة الأخيرة، أظهرت ثلاثة خطوط من الأدلة دوراً محورياً للمجتمع الميكروبي في الأمعاء في التسبب في مرض باركنسون (الشكل ٣): (١) في نموذج الفئران المصابة بمرض باركنسون طورت الحيوانات الخالية من الجراثيم لويحات أقل وتقريباً لم يحدث أي عجز عصبي بالمقارنة من الضوابط المستوطنة تقليدياً، (٢) علاج الفئران المصابة بمرض باركنسون بالمضادات الحيوية أدى إلى تحسين أوجه العجز العصبي و(٣) أدى زرع البراز من المرضى المصابين بمرض باركنسون إلى الفئران الخالية من الجراثيم إلى أوجه عجز تشبه مرض باركنسون (٤٦).

يعد المفهوم الأساسي هو المساهمة المركزية للمجتمع الميكروبي إلى خلل في الخلايا الدبقية الصغيرة عبر أحماض دهنية قصيرة السلسلة تمثل منتجات تخمير بكتيرية (٤٧). في حين أظهرت الفئران الخالية



# Literature

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

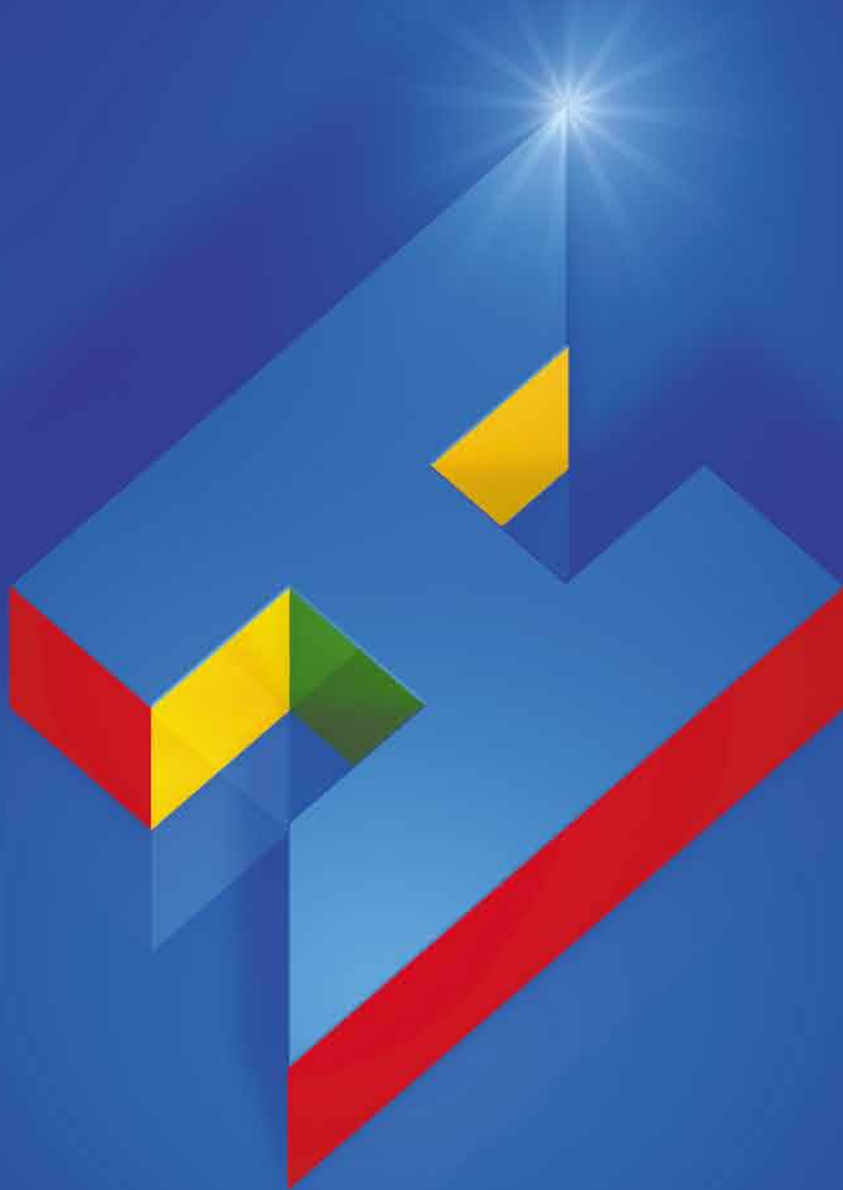
- tersen LC, Ruf W, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature* 2012;483:627-631.
53. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*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

الغذائية التي تستهدف الجراثيم المعوية، مثل الحميات الغذائية المقيدة من حيث السعرات الغذائية الغنية بالألياف والخضروات إلى جانب زراعة الميكروبات البرازية أمثلة على الفوائد الصحية في البشر. وفي السنوات الأخيرة، أصبح ميكروبيوم الأمعاء بالتالي واحدًا من المجالات الأكثر ديناميكية من الأبحاث الطبية الحيوية التي تنطوي على إمكانات هائلة للتدخلات المتعلقة بصحة الإنسان والمرضى.

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

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

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



# Hospital Planning

## **Hospital Planning, Building and Managing Made in Germany**

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

State-of-the-Art Solutions

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



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





**INTERNET  
PORTAL**

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



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

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

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

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

WHO IS WHO



Hospitals Clinics  
Medical Centers

WHO IS WHO



Leading Medical  
Specialists

WHO IS WHO



Medical Equipment  
MedTech Instruments

WHO IS WHO



Pharma Companies  
Laboratories

WHO IS WHO



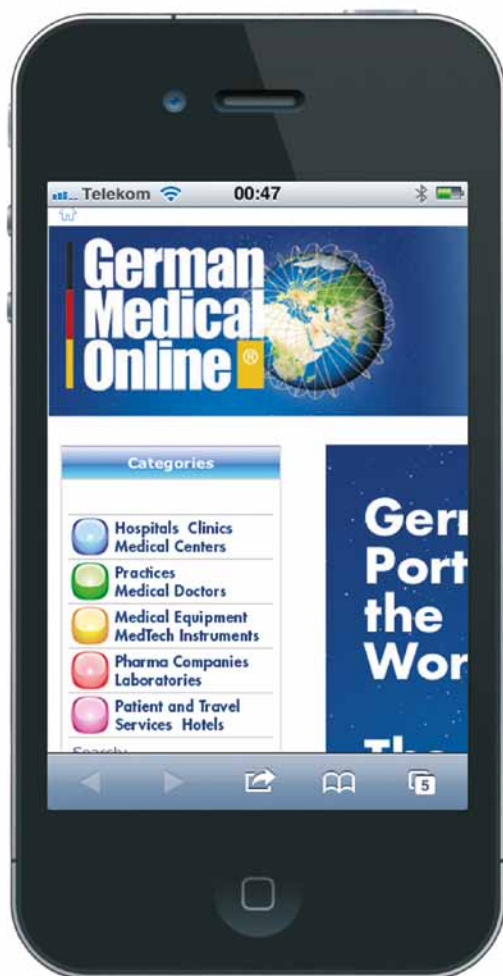
Patient and Travel  
Services Hotels

 **German  
Medical  
Online** 



## German Medical Online

• [www.german-medical-online.com](http://www.german-medical-online.com) •  
The Who's Who of the Medical World



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

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

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

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

With the access rate of more than 980.000 per month German Medical Online is a leading medical business portal - a fascinating global marketplace.

For direct information on your cell phone,  
jump to the web page with detailed information:  
[www.german-medical-online.com](http://www.german-medical-online.com)





## Heidelberg University Hospital

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



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

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



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

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



## Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University Munich



**KLOSTER  
GRAFSCHAFT**



## Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



## University Hospital for General, Visceral and Transplantation Surgery

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.



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



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

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



## Trade Fair and Congress Partners



### Medical Fair Thailand

06.09. - 08.09.2017

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

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

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

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

For more information please visit: [www.medicalfair-thailand.com](http://www.medicalfair-thailand.com)



### BIHE

28.09. - 30.09.2017

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

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

For more information please visit: [bihe.az/en-main/](http://bihe.az/en-main/)



### Oman Health Exhibition & Conference

09.10. - 11.10.2017

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

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

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

For more information please visit: [www.omanhealthexpo.com](http://www.omanhealthexpo.com)



## Trade Fair and Congress Partners



### Health & Medical Tourism

11.10. - 13.10.2017

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

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

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

For more information please visit: [www.healthtourism-expo.ru](http://www.healthtourism-expo.ru)



### intermed

14.03. - 16.03.2018

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

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

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

For more information please visit: [www.intermedexpo.ru](http://www.intermedexpo.ru)

### Preview 2018

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

# intermed

13–15 March 2018

Expocentre Fairgrounds, Moscow, Russia

9<sup>th</sup> International exhibition  
of medical treatment abroad



## Visitors:

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



## Exhibitors:

clinics and healthcare  
centres from  
all over the world



Book your stand:

**intermedexpo.ru**

Organised by:



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

Within the  
International exhibition

