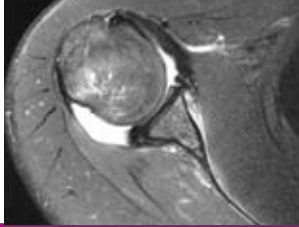




التثبيت عبر التنظير المفصلي  
للخلع الأمامي لمفصل الكتف

Arthroscopic Stabilization of Anterior Shoulder Instability



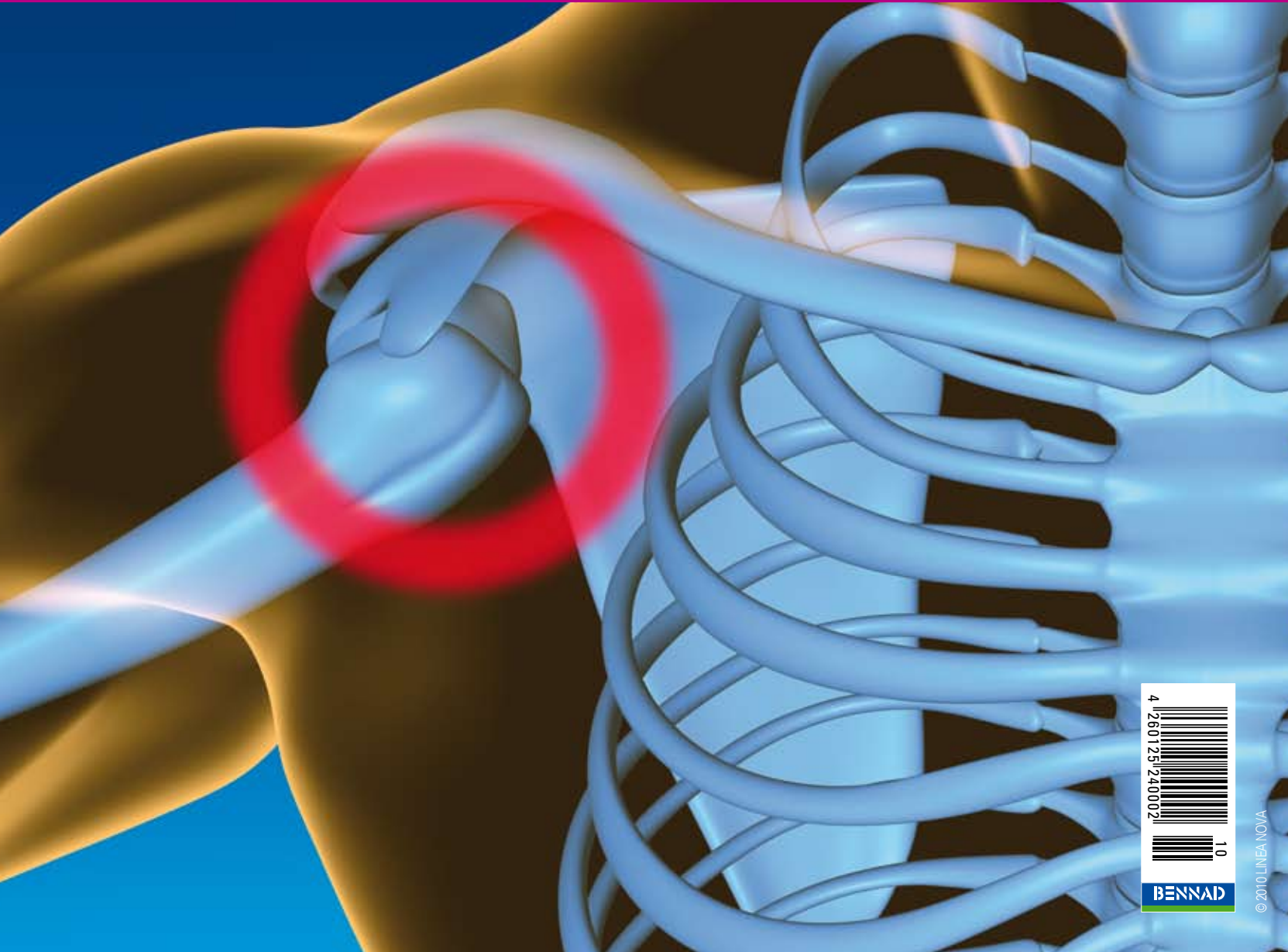
الطرق المثالية التشخيص ومعالجة  
مرضى السلسل الغائطي

Diagnostic and Therapeutic Standards in Patients with Faecal Incontinence



## Anterior Shoulder Instability

## خلع مفصل الكتف الأمامي



BENNAD

© 2010 LINEA NOVA



استبدال الصمام التاجي عبر  
القمة بدون استعمال القلب الصفي

Off-Pump Transapical Mitral Valve Replacement



حقن الخلايا الكبدية - خيار علاجي جديد  
لدى الأطفال المصابين بعوز حلقة البولة

Liver Cell Infusion - A New Therapy Option in Children with Urea Cycle Defects



# German<sup>®</sup> Medical Council

Medical Treatment in Germany



## Germany takes a leading position in medicine.

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

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

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

## المجلس الطبي الألماني

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

يحضر الكثير من مرضى دول الخليج وبفخر إلى ألمانيا ليحصلوا على المعالجة الطبية لأنهم يعتقدون أن ألمانيا هي بلد آمنه ويعتمدون على مستشفياتها وأطباؤها. يشعرون بانهم 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)





Knowledge  
Partner



Limited Time Offer! **Save \$300** with code **ZBY936**, not applicable to government rates.  
To qualify, contact us at **+1 781-936-2500** by June 30, 2010.



# The World Health Care Congress MIDDLE EAST

DECEMBER 5-7, 2010 · ABU DHABI, UAE

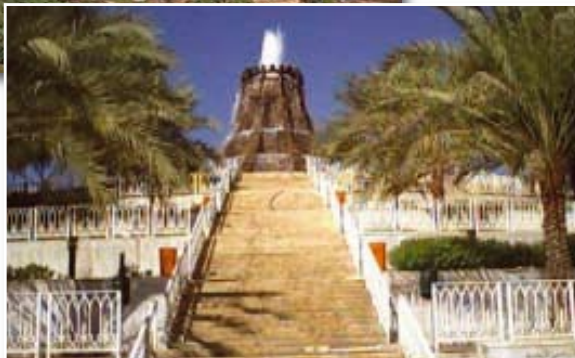
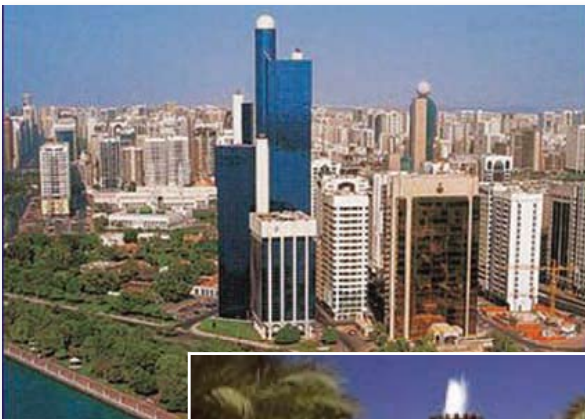
GLOBAL BEST PRACTICES TO DELIVER THE BEST HEALTH CARE

Co-sponsored by the Health Authority  
and the Tourism Authority of Abu Dhabi

## The World Health Care Congress Middle East

is the most prestigious health care event, convening more than 500 global thought leaders and key decision-makers from all sectors of health care to share global best practices.

The 2010 event will feature top industry influencers, including health ministers, leading government officials, hospital directors, IT innovations and pharmacy and medical device companies.



Emirate of Abu Dhabi  
Health Authority - Abu Dhabi  
Healthcare excellence in health care

هيئة أبوظبي للسياحة  
ABU DHABI TOURISM AUTHORITY



## Educational Underwriters



GE Healthcare



## Media Partner

THE WALL STREET JOURNAL

The Wall Street Journal is a trademark of Dow Jones L.P.

## Supporting Partners



## THE WORLD HEALTH CARE CONGRESS MIDDLE EAST WILL FEATURE EXECUTIVE SUMMITS ON:

- Hospital/Health Systems
- Chronic Care
- Health Technology and Interoperability
- Health Care Innovation and Investment
- Emerging Health Care Business Models
- Public and Population Health

For programming inquiries please contact us at:  
[Programming@worldcongress.com](mailto:Programming@worldcongress.com)

To register, please visit [www.worldcongress.com/middleeast](http://www.worldcongress.com/middleeast) | Phone: **+1 781-936-2500**

Fax: **+1 781-939-2543** | Email: [wcreg@worldcongress.com](mailto:wcreg@worldcongress.com)



## Dear Reader,

During our trade fair participations in the United Arab Emirates, we have often been requested to get involved in projects beyond the *German Medical Journal*.

In doing so, one special request was the support of patients who would like to travel to Germany on their own initiative to receive medical treatment.

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 Medical Treatment in Germany

On the occasion of the Arab Health 2010, we presented the German Medical Council



to the Arab public interested in medical issues and opened up a web portal containing the services offered.

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

German Medical Council, partner of renowned German hospitals, clinics and specialized practices, organizes the best medical treatment for international patients and is the contact partner for the patients as well as for their referring physicians or clinics.

In addition, our **first office project**, which will be started in Dubai, is top priority. This office will be available as contact partner on site.

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

Enjoy your  
German Medical Journal.

Nadine Baume  
Managing Director

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

يعتبر المجلس الطبي الألماني شريك للمستشفيات الألمانية المتجددة، العيادات، والتخصصات النوعية. تقوم بتنظيم أفضل معالجة طبية للمرضى الدوليين وهو الشريك الذي يمكن الاتصال به من قبل المرضى وكذلك من يحولهم من الأطباء والعيادات.

بالإضافة إلى ذلك فإن أول مكتب والذي سيتم افتتاحه في دبي هو على قمة الأولويات وبالتالي يمكن الاتصال به عند توفره. من فضلكم ابقوا معنا حيث أن الأفكار الجيدة تحتاج أصدقاء جيدين.

مع تمنياتي لكم بالسعادة  
المجلس الطبي الألماني.

## عزيزي القارئ

من خلال مشاركتنا في المعرض التجاري في الإمارات المتحدة، ثم الطلب منا بالاشتراك في مشاريع خارج المجلة الطبية الألمانية.

ومن خلال ذلك كان هناك طلب خاص لدعم المرضى الذين يرغبون بالسفر إلى ألمانيا وذلك للحصول على المعالجة الطبية.

تتبعاً لألمانيا موقعاً قيادياً في الطب حيث تتمتع مستشفياتها وعياداتها وأطبائها بشهرة ممتازة ويؤكد ذلك بقوة العدد المتزايد باستمرار من المرضى والذين يرغبون بالحصول على المعالجة والدعم الطبي.

يأتي المرضى من الدول الخليجية إلى ألمانيا ويفخر بالحصول على المعالجة الطبية لأنهم يعتبرون ألمانيا بلد آمن ويعتمدون على العيادات الألمانية وأطبائها. ويشعرون بأنهم زوار مرحب بهم ويعتمدون بتعامل منفتح ومرح.

المجلس الطبي الألماني - المعالجة  
الطبية في ألمانيا

من خلال فعاليات آرب هيلث ٢٠١٠ قدمنا المجلس الطبي الألماني لعامة العرب المهتمين بالأمور الطبية وكذلك افتتحنا مدخل إلى الشبكة الدولية لمعرفة الخدمات التي يقدمها المجلس:



© 2010 LINEANOVA

١٤

التثبيت عبر التنظير المفصلي  
للخلع الأمامي لمفصل الكتف

١٤

بتر رجفان أذيني لمعالجة  
الرجفان الأذيني المستمر والانتيابي:  
دور المعالجة بالبتر الموجهة  
مغناطيسياً مع التصوير

٢٢

الطرق المثالية التشخيص  
ومعالجة مرضى السلسل الغائطي

٢٤

استبدال الصمام التاجي عبر القمة  
بدون استعمال القلب الصفي

٣٤

هل خزعة العقد الفرجية  
في مرض سرطان المهبل مثالية؟

٤٠

إعتلال العضلة القلبية الاستقلابي -  
حقائق خلف الأسطورة

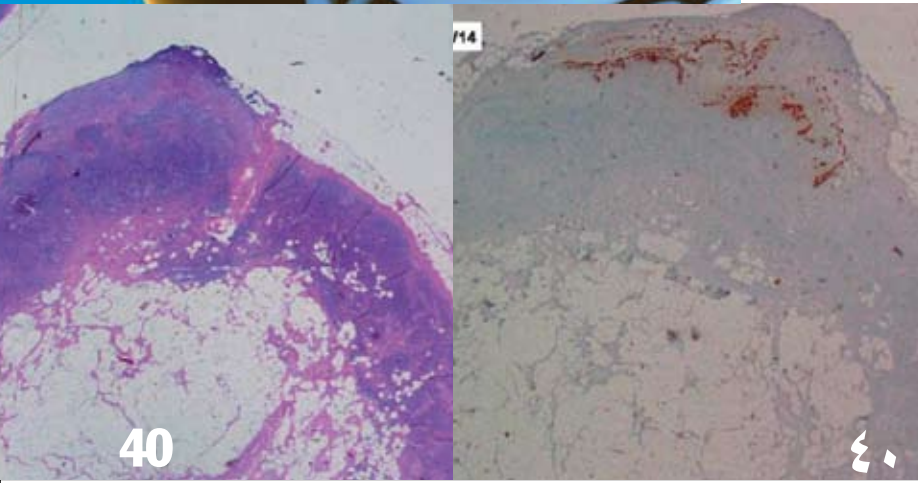
٤٨

مستخد ٣ لسرطان البروستات -  
اختيار جديد لسرطان البروستات

٥٦

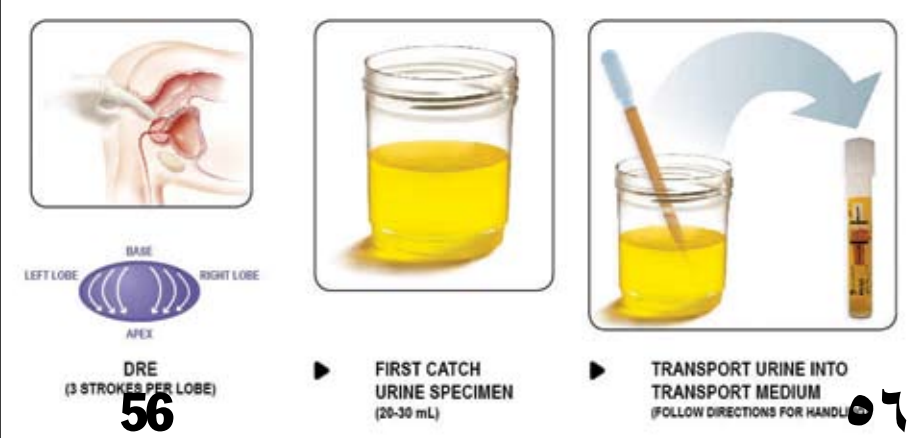
حقن الخلايا الكبدية -  
خيار علاجي جديد لدى الأطفال  
المصابين بعوز حلقة البولة

٦٢



40

٤٠



DRE  
(3 STROKES PER LOBE)

56

FIRST CATCH  
URINE SPECIMEN  
(20-30 mL)

TRANSPORT URINE INTO  
TRANSPORT MEDIUM  
(FOLLOW DIRECTIONS FOR HANDLING)

٥٦



62



The Arthroscopic Stabilization of Anterior Shoulder Instability **14**

Atrial Fibrillation Ablation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Role of Magnetically Guided Ablation and Imaging **22**

Diagnostic and Therapeutic Standards in Patients with Faecal Incontinence **24**

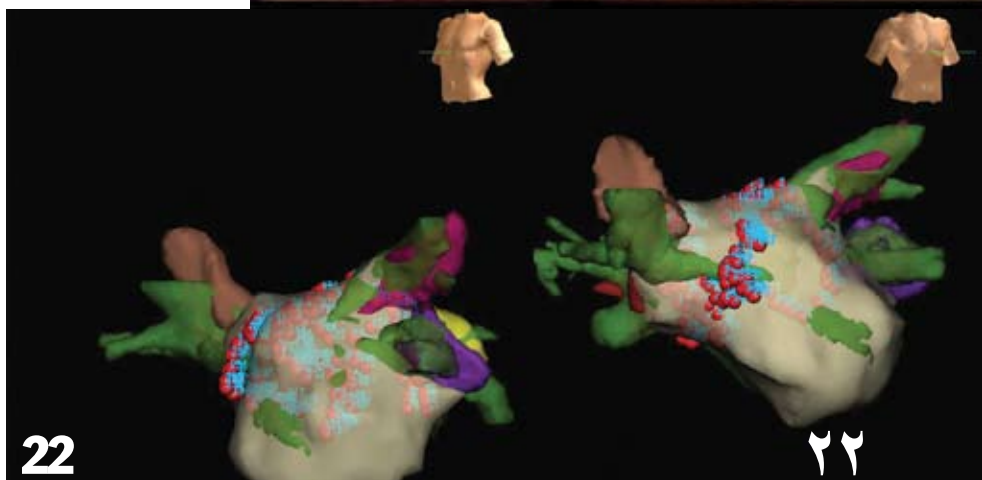
Off-Pump Transapical Mitral Valve Replacement **34**

Is Sentinel Node Biopsy in Patients with Vulvar Cancer State of the Art? **40**

Metabolic Cardiomyopathy – Facts behind the Myth **48**

Prostate Cancer Antigen 3. A New Test for Prostate Cancer **56**

Liver Cell Infusion – A New Therapy Option in Children with Urea Cycle Defects **62**



**KLOSTER  
GRAFSCHAFT**

**مستشفى كلوستر  
غرافشافت**



**SPECIALIST HOSPITAL  
FOR PNEUMOLOGY AND  
ALLERGOLOGY**

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

Phone: 0049 - 29 72 - 791 - 25 01  
[www.krankenhaus-klostergrafschaft.de](http://www.krankenhaus-klostergrafschaft.de)



# KLOSTER GRAFSCHAFT

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

## Weaning centre

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

## Pneumology

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

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

## مركز الفطم عن أجهزة التنفس

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

## أمراض الرئة

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



## مستشفى كلوستر غرافشافت

### Sleep medicine

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

### Early rehabilitation

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

### Occupational pulmonary diseases

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

### معالجة أمراض النوم

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

### إعادة التأهيل المبكر

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

### الأمراض الرئوية المهنية

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





# KLOSTER GRAFSCHAFT



## Allergology

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

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

## أمراض الحساسية

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

تتوضع مستشفى كلوستر غرافشافت في بيئة محيطة جميلة في وسط Schmallenberg في سورلاندي. يساهم المنتزه الهادئ والمحفوظ بشكل جيد في علاجكم. بالإضافة إلى العناية الطبية عالية النوعية وكذلك المعالجة.

# ChiliconValley



HOT AND SPICY

WEB DESIGN  
SITE OPTIMIZATION  
FLASH  
CMS

[www.chiliconvalley.de](http://www.chiliconvalley.de)



# Place your advert in the German Medical Journal Digital



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

www.german-medical-journal.eu

## IMPRINT

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

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

SENIOR EDITOR  
Nadine Baume  
nb@bennad.com

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

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

TRANSLATIONS  
English:  
Rene Kottke  
Arabic:  
Dr. Ibrahim Elzoubi

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

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

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

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

Copyright 2010  
Bennad Ltd.  
All rights reserved

ISSN 1869-7836  
peer-reviewed

# The Arthroscopic Stabilization of Anterior Shoulder Instability

© 2010 LINEA NOVA

التثبيت عبر التنظير  
المفصلي للخلع  
الأمامي لمفصل الكتف



Dr. Hosam El-Azab  
Prof. Dr. Andreas B. Imhoff



Fig. 1: Shoulder radiography shows anterior dislocation of the glenohumeral joint.

الشكل ١: تظهر الصورة الشعاعية الخلع الأمامي لمفصل العضدي الحقي.

## Background

Shoulder instability is a common problem of active individuals in all age groups. It is defined as the inability of the humeral head to be centralized in the glenoid (1,2). The shoulder is the most commonly dislocated joint in the body, accounting for approximately 45% of all joint dislocations (3). Shoulder dislocation have been reported to affect about 2% of population (4) and as much as 98% of these dislocations are anterior (5) (Fig. 1).

Although both young and old age groups have comparable primary incidence rates of shoulder dislocation, recurrent instability is age-dependent and occurs more frequently in younger patients (6,7). Kralinger et al (8) found that patients between 21 and 30 years old have a significantly higher risk for recurrent dislocations. Recurrent dislocation rates greater than 90% have been reported for patients younger than 30 years old (9).

Recent evidence (10,11) supports early surgical intervention for young male patients

because of the high incidence of recurrent dislocation. Advocates for early intervention argued that, these patients benefit from surgery because of a dramatically lower recurrence rate when compared with conservative measures. Also, early intervention allows for a more anatomic repair with healthy tissue, whereas patients with multiple episodes of dislocations may have attenuation of the anterior structures, making repair more difficult and tenuous at the time of surgery. Finally, patients may have an improved quality of life with a more rapid return to pre-injury activity level and a lower risk of recurrent episodes.

إن الدفاع حول إجراء التداخل الباكر هو أن هولاء المرضى الشباب يستفيدون من الجراحة بسبب انخفاض معدل النكس بشكل حاد لديهم بالمقارنة مع الوسائل المحافظة وكذلك فإن التداخل الباكر يسمح بالإصلاح التشريحي الأفضل بسبب وجود النسيج الصحيح، بينما المرضى الذين يعانون من عدد من الخلع يشكون من ضعف في الأنسجة الأمامية مما يؤدي إلى صعوبة الإصلاح وكذلك يكون الإصلاح ضئيلاً في وقت الجراحة. أخيراً يمكن أن تتحسن نوعية الحياة مع الرجوع الأسرع لمستوى الفعالية الذي كان قبل الرض وتقليل خطورة النكس.

## الخلفية

إن عدم ثبات مفصل الكتف مشكلة شائعة للأشخاص الفعاليين في كل الأعمار.

وتعرف على أنها عدم قدرة رأس العضد على أن يكون مركزي في الحق (1، 2) glenoid.

يعتبر الكتف هو أكثر المفاصل في الجسم قابل للخلع، ويشكل

تقريباً ٤٥٪ من جميع الخلع (٣). وأظهرت الدراسات أنه يصيب ٢٪ من الشعب (٤) و ٩٨٪ من هذه الخلع هي أمامية (٥) (شكل ١).

بالرغم من أن كلا الأعمار الشباب والكهول تصاب بنفس معدل الحدوث لخلع الكتف، فإن الخلع الناكس يعتمد على العمر ويحدث بشكل أكبر لدى المرضى الأكثر شباباً (٦، ٧).

لقد وجد كريينغر وزملاءه (٨) بأن المرضى بين ٢١ - ٣٠ سنة لديهم معدل أعلى لحدوث الخلع الناكس. إن معدل الخلع الناكس أكثر من ٩٠٪ يحدث لدى الشباب الأقل من ٣٠ سنة (٩).

تدعم الدراسات الحديثة (١٠، ١١) التداخل الجراحي للمرضى الذكور بسبب ازدياد معدل النكس لديهم.

### Trauma and Pathology

There is a broad spectrum of pathology attributed for the development of anterior glenohumeral instability. The most common pathological finding is the detachment of the capsulolabral complex from the anterior glenoid edge, which is known as "Bankart lesion". Bankart lesions are present in approximately 87% of all traumatic anterior glenohumeral instability (12).

Other pathologies that could contribute to the anterior glenohumeral instability include superior-labral anterior and posterior (SLAP) lesions, ventral capsular or glenohumeral ligaments insufficiency and large Hill-Sachs (posterolateral humeral head impression fractures) lesion (13).

However these lesions, when present in isolation, rarely account for recurrent anterior shoulder dislocation. Surgical procedures that address only Bankart lesion without restoring capsuloligamentous tension or other pathologies, are likely to have a poor success rate (13,14).

### Management of Shoulder Instability

Diagnosis is made easy through history of recurrent dislocations, clinical evidence of instability and/or hyperlaxity

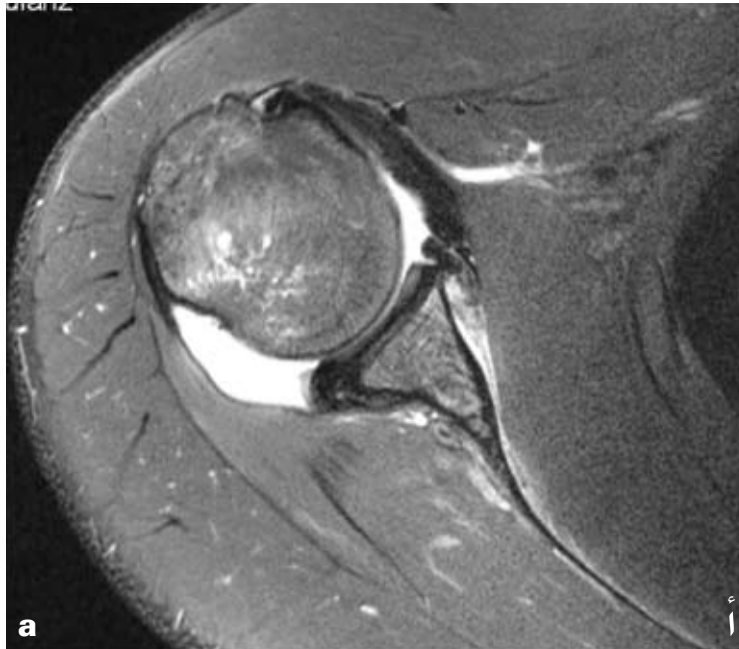


Fig. 2: MRI axial and coronal sections of an unstable shoulder show Bankart lesion in the right picture and capsular redundancy in the left one.

الشكل ٢: المرنان المحوري وبمقا طع إكليلية لمفصل غير مستقر لمفصل يُظهر أذية بانكرات في الجهة اليمنى للصورة وزيادة محفظة المفصل في الجهة اليسرى.

الرضوض والتشريح المرضي هناك طيف واسع للتشريح المرضي والذي يساهم في تطور الخلع العضدي الحقي الأمامي. وأكثر الإصابات التشريحية المرضية شيوعاً هي انفصال مركب حافة المحفظة capsulolabral complex عن الحافة الأمامية للحق، والمعروفة بأذية بانكرات Bankart lesions.

إن أذية بانكرت موجودة تقريباً بنسبة ٨٧٪ لجميع الأذيات الرضية للخلع الأمامي لمفصل العضدي الحقي (١٢) الآليات الأمراضية الأخرى والتي يمكن أن تساهم عدم استقرار المفصل الحقي العضدي تتضمن أذيات الحافة الأمامية العلوية والحافة الخلفية (SLAP)، المحفظة البطنية أو قصور أربطة المفصل الحقي العضدي وأذيات كيس هيل الكبيرة (الكسور الانطباعية لرأس العصد الجهة الخلفية الوحشية) مع ذلك فإن هذه الأذيات عندما تكون موجودة وبشكل معزول، نادراً ما تكون سبباً لنكس خلع المفصل الكتفي الأمامي وتحمل العمليات الجراحية الموجهة لأذيات بانكرات بدون إعادة مقوية جهاز الرباط للمحفظة تحمل نسبة نجاح سيئة (١٣، ١٤).

تدبير خلع مفصل الكتف يعتمد التشخيص وبسهولة على القصة السريرية بوجود خلوع





Fig. 3: Beach-chair position of the patient during operation with the arm draped and held with pneumatic arm holder.

الشكل ٣: وضعية المريض على شكل كرسي شاطئ البحر خلال العملية حيث يتم تثبيت الذراع المغطى بحامل ذراع هوائي.

and detection of the responsible pathological lesion through MRI examination of the shoulder (Fig. 2 a,b). With the injection of intraarticular contrast material (Arthro-MRI) the pathological lesions are made easily to be identified.

Patients with recurrent shoulder dislocation, who are unable to perform activities of daily living, overhead activities or sporting activities are candidate for surgical stabilization. Also, surgery is indicated in patients with major pathology as fracture of the glenoid edge (Bony Bankart lesion), or who have exhausted the non-operative treatment methods as physical therapy, coordination and stabilizing exercises.

Consistent low rates of recurrent instability (<10%) following open shoulder stabilization, had led this method being advocated as the gold standard in the treatment of traumatic anterior glenohumeral instability (15). However, as the desired results are not only restoration of shoulder joint stability but also improvement of function and pain, together with the rapid development of arthroscopic surgical intervention, this led arthroscopic stabilization to challenge open stabilization as the method of choice.

Arthroscopic shoulder stabilization has been reported to offer several advantages over open shoulder stabilization. These advantages include reduced post-surgical morbidity and pain, shorter surgery time, improved cosmesis and greater post-surgical range of motion, especially external rotation (16). Advances in arthroscopic equipment and improved arthroscopic techniques have increased the popularity of arthroscopic stabilization. Arthroscopy can also be valuable in both the confirmation of the degree and severity of instability and to potentially correct the pathoanatomy responsible for the instability.

#### Arthroscopic Surgical Technique

The patient lies in the beach-chair position and the operation is done under general anesthesia. After disinfection and draping the arm is fixed in a stable arm holder (Fig. 3).

الجراحي عبر تنظير المفصل أصبح تثبيت المفصل الكتفي عبر طريق التنظير إجراء متحدياً لتقنيات جراحة تثبيت المفصل بالجراحة المفتوحة كخيار أول.

لقد أظهرت الدراسات وجود فوائد لتثبيت مفصل الكتف بالجراحة التنظيرية أكثر من جراحة التثبيت المفصلي المفتوحة. تتضمن هذه الفوائد إنقاص الأمراض بعد الجراحة، إنقاص الألم، وقت العملية أقصر، تحسن بالمظهر الجمالي. وكذلك معدل حركة أوسع ما بعد الجراحة وخاصة الدوران الخارجي (١٦).

بسبب التطور في أدوات وتقنيات تنظير المفصل فإن شعبية تثبيت المفصل عبر التنظير ازدادت. يمكن أن يكون تنظير المفصل أيضاً ذو قيمة كبيرة في تأكيد درجة وشدة عدم الاستقرار وإمكانية تصحيح الأذية التشريحية المسؤولة عن عدم ثبات المفصل.

ناكسة، الموجودات السريرية لعدم الاستقرار و/أو فرط الرخاوة أو التحري وجود أحد الأذيات المرضية المسؤولة عن خلع المفصل من خلال فحص MRI للكتف (شكل ٢ a,b) مع حقن المواد الظليلية داخل المفصل فإن الأذيات الإراضية يمكن بسهولة التحري عنها.

تستطب جراحة استقرار المفصل لدى المرضى الذين لديهم خلع الكتف الناكس والغير قادرين على إنجاز فعاليات الحياة اليومية، رفع اليد فوق الرأس أو الفعاليات الرياضية وكذلك تستطب الجراحة لدى المرضى الذين لديهم آلية إراضية كبيرة مثل كسر حافة الحق (أذيات بوني بانكرات)، أو الذي يأسوا من طرق المعالجة الغير جراحية مثل المعالجة الفيزيائية، تمارين التناسق والتثبيت.

وبسبب وجود نسبة قليلة من نكس المفصل (> ١٠٪) بعد جراحة تثبيت المفصل المفتوحة قادت إلى اختيار هذه الطريقة هي المعالجة المثلى لخلع المفصل الحقي العضدي الأمامي الرضية المنشأ (١٥) مع ذلك فإن النتائج المرجوة ليست فقط إعادة استقرار المفصل الكتفي وإنما تحسن الوظيفي وكذلك تحسن الألم. ونظراً لتطور تقنيات التداخل

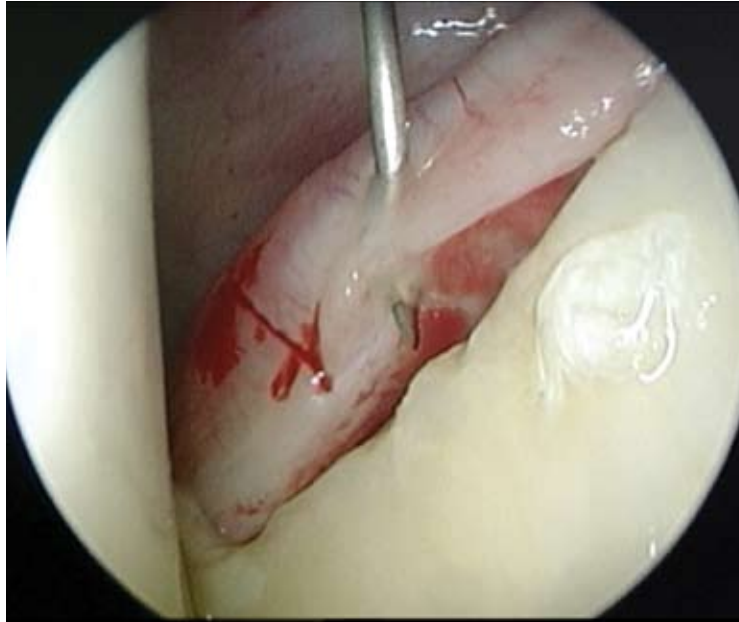


Fig. 4: Arthroscopic picture shows Bankart lesion.

الشكل ٤: صورة مأخوذة من تنظير المفصل تظهر أذية بانكرات.

Diagnostic arthroscopy is performed initially through a posterior portal, then creating an anterolateral portal in the rotator interval as a working portal. Evaluation of the labrum, capsule, glenohumeral ligaments, biceps tendon, and a possible bony avulsion or Hill-Sachs lesion is performed.

A lesion of the capsulolabral complex is commonly encountered (Bankart lesion) at the anteroinferior aspect of the glenoid (Fig. 4).

A third anteroinferior portal is then performed and a plastic cannula is inserted for suture management (Fig. 5).

Refreshment of the glenoid edge is performed, and then suture anchors are successively inserted through the anteroinferior and anterolateral portals according to the fixation points (mostly at 5:30, 4:30 and 3:00 o'clock positions) (Fig. 6 a,b).

Passing the non-absorbable sutures through capsulolabral construct with sufficient grip on the capsule to reduce its redundancy, and then knotting the sutures on the anchors. Single- and double-armed suture anchors are used to increase the mechanical stability of the construct required for sound healing (Fig. 7 a,b)



Fig. 5: Intraoperative picture shows the arthroscopic portals with the inserted plastic cannulas.

الشكل ٥: صورة داخل العملية الجراحية تظهر المآخذ لتنظير المفصل مع غرس القننات البلاستيكية.

تقنية الجراحة عبر تنظير المفصل يوضع المريض بوضعية كرسي شاطئ البحر beach-chair position ويتم إجراء العملية تحت التخدير العام. بعد التعقيم والتغطية يتم تثبيت الذراع في حامل الذراع الثابت (شكل ٣).

يتم تنظير المفصل التشخيصي أولاً من خلال مأخذ خلفي، بعد ذلك يتم إيجاد المدخل الوحشي الأمامي في المسافة ما بين المدور كمأخذ عمل. تقييم حافة المحفظة، الأربطة الحقبية العضدية، وتر ذات رأسين وكذلك التقييم العظمي أو أذيات Hill-Sachs.

وكثيراً ما نلاحظ أذيات بانكرات وهي أذيات مركب الحافة مع المحفظة في الأخرم الأمامي والسفلي (شكل ٤).

وبعد ذلك يتم إيجاد المدخل الأمامي السفلي وتوضع قنينة بلاستيكية لتدبير الخيط (شكل ٥).

يتم إعادة حيوية حافة الحُق ثم بعدئذ يتم غرس عروة الخيوط من خلال المآخذ الأمامية السفلية والأمامية الوحشية وحسب نقاط التثبيت (غالباً الساعة ٣:٠٠، ٤:٣٠، ٥:٣٠) (شكل ٦ a,b).

ثم يتم إمرار الخيوط الغير قابلة للإمتصاص من خلال حافة المحفظة مع شدها بدرجة جيدة



### Postoperative Rehabilitation

The patient carries an arm sling for 24 hours, then only at night and with longer walking for a period of 4 weeks (Fig. 8).

Movement is allowed from the first day with the following schedule:

- From the 1st to the 3rd week: active flexion and abduction to (45°), external rotation remain at (-30°).
- From the 4th to the 6th week: active flexion and abduction to (90°) and external rotation remain at (0°).
- From the 7th week the patient is allowed to move in a free range.

### Results

The results described in the literature for the arthroscopic anterior stabilization are superior and comparable with that of open stabilization. Hobby et al.(17) reported in a meta-analysis of 62 studies with 3044 arthroscopic stabilizations a similar recurrence rate of 4-7% as that with open stabilization.

Our results (18,19) on a sample research of 190 patients in the department of Orthopedic Sports Medicine show a similar outcome of low recurrence rate as described in the recent literature with markedly superior clinical outcome. The Rowe shoulder score was significant-



Fig. 6a: Refreshment of the bony glenoid edge.

الشكل ٦أ: إعادة حيوية الحافة العظمية للحق.



Fig. 6b: Insertion of the suture anchor on the glenoid edge.

الشكل ٦ب: غرس عروة الخيط إلى حافة الحق.

على المحفظة لإنقاص الزيادة في الخيوط ثم إجراء العقد للخيوط على عروتها. ولزيادة ثباتية المفصل الميكانيكية يمكن استعمال عروات للخيوط مفردة أو ثنائية لتشكيل التراكيب الضرورية للشفاء (شكل ٧ a,b).

### إعادة التأهيل بعد العملية الجراحية

يحمل المريض وشاح الذراع لمدة ٢٤ ساعة، بعد ذلك فقط أثناء الليل مع المشي مسافة أطول لمدة ٤ أسابيع (شكل ٨). يسمح للمريض بالمشي منذ اليوم الأول وضمن البرنامج التالي:

- من الأسبوع الأول وحتى الأسبوع الثالث: يتم إجراء حركات فاعلة للعضد والتبعيد درجة ٤٥° ويبقى الدوران الخارجي ٣٠° -.
- من الأسبوع الرابع وحتى الأسبوع السادس: يتم إجراء حركات فاعلة للعطف والتبعيد لدرجة ٩٠° ويبقى الدوران الخارجي بدرجة ٠°.
- يتم السماح للمريض بدءاً من الأسبوع السابع بأن يحرك بدمى حر.

### النتائج

أظهر نتائج الدراسات في الأدب الطبي أن تثبيت المفصل الأمامي عبر تنظير المفصل هي أفضل من

ly improved. There was a high satisfaction of the patients with the operative result and most patients could practice their pre-op sports level.

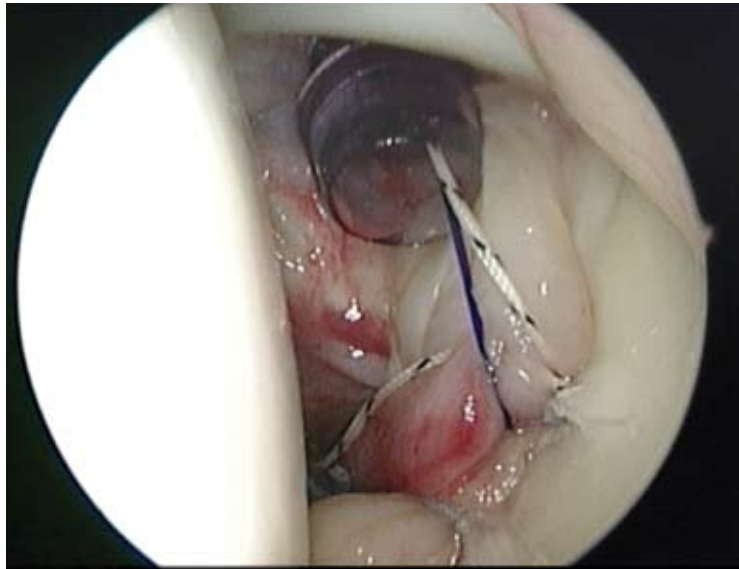


Fig. 7a: Passing of the FiberWire suture (Athrex) through the capsulolabral construct to grasp and fixate it on the refreshed glenoid edge.

الشكل ٧أ: إمرار خيوط الأسلاك الليفيّة (أثراكس) من خلال تركيبية المحفظة مع الحافة وذلك لجذبها وتثبيتها على حافة الحقّ المجددة.

مثيلاتها والتي تتم عبر الجراحة المفتوحة (هوبي وزملاءه ١٧) حيث تم إجراء دراسة تحليلية لـ ٦٢ دراسة شملت ٣٠٤٤ حالة تثبت عبر تنظير المفصل والتي أظهرت معدل نكس مماثل للتثبيت عبر الجراحة المفتوحة ٤ - ٧٪.

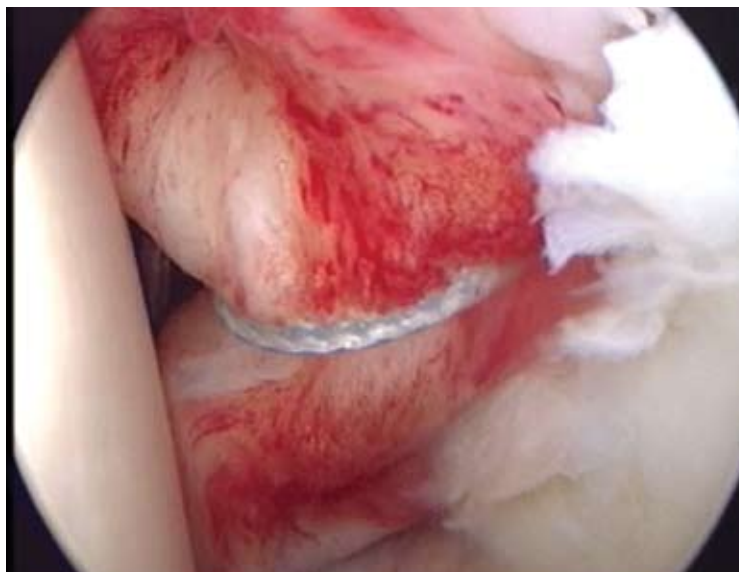


Fig. 7b: Tightening of the suture on the glenoid edge.

الشكل ٧ب: شد الخيط على حافة الحقّ.

أظهرت نتائجنا (١٨، ١٩) على عتبة للبحث العلمي مؤلفة من ١٩٠ مريض في قسم الجراحة العظمية والطب الرياضي نتائج مماثلة لمعدل نكس قليل كما وصف مؤخراً في الأدب الطبي مع نتائج سريرية أفضل بشكل ملحوظ.

حيث تحسنت درجات راولمفصل الكتف بشكل ملحوظ ولقد كان المرضى مسرورين لنتائج الجراحة وأكثر المرضى عاودوا إلى نشاطهم بالمستوى الرياضي الذي كان قبل الجراحة.



Fig. 8: Arm sling carried after arthroscopic shoulder stabilization.

الشكل ٨: وشاح الذراع بعد تثبيت مفصل الكتف عبر تنظير المفصل.

References:

1. Rockwood CJ. Subluxations and dislocations about the shoulder., 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1984:722-985.
2. Imhoff AB, Schmid A. [Arthroscopic shoulder stabilization]. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 2001;118:349-51.
3. Hovelius L. Incidence of shoulder dislocation in Sweden. Clin Orthop Relat Res 1982;166:127-31.
4. Kazar B, Relovszky E. Prognosis of primary dislocation of the shoulder. Acta Orthop Scand 1969;40-2:216-24.
5. Rowe CR. Prognosis in dislocations of the shoulder. J Bone Joint Surg Am 1956;38-A-5:957-77.
6. Deitch J, Mehlman CT, Foad SL, Obbehat A, Mallory M. Traumatic anterior shoulder dislocation in adolescents. Am J Sports Med 2003;31-5:758-63.
7. Walton J, Paxinos A, Tzannes A, Callanan M, Hayes K, Murrell GA. The unstable shoulder in the adolescent athlete. Am J Sports Med 2002;30-5:758-67.
8. Kralinger FS, Golser K, Wischatta R, Wambacher M, Sperner G. Predicting recurrence after primary anterior shoulder dislocation. Am J Sports Med 2002;30-1:116-20.
9. Hovelius L. Anterior dislocation of the shoulder in teen-agers and young adults. Five-year prognosis. J Bone Joint Surg Am 1987;69-3:393-9.
10. Robinson CM, Jenkins PJ, White TO, Ker A, Will E. Primary arthroscopic stabilization for a first-time anterior dislocation of the shoulder. A randomized, double-blind trial. J Bone Joint Surg Am 2008;90-4:708-21.
11. Erdeljac E, Steinhauser E, Schreiber U, Imhoff AB. [Primary stability of the capsule-labrum complex after reconstruction with the Mitek Bioknot-less anchor system in human cadaver models]. Unfallchirurg 2007;110-1:33-40.
12. Hintermann B, Gächter A. Arthroscopic findings after shoulder dislocation. Am J Sports Med 1995;23-5:545-51.
13. Levine WN, Flatow EL. The pathophysiology of shoulder instability. Am J Sports Med 2000;28-6:910-7.
14. Imhoff AB, Roscher E, König U. [Arthroscopic shoulder stabilization. Differentiated treatment strategy with Suretac, Fastak, Holmium: YAG-laser and electrosurgery]. Orthopade 1998;27-8:518-31.
15. Rowe CR, Patel D, Southmayd WW. The Bankart procedure: a long-term end-result study. J Bone Joint Surg Am 1978;60-1:1-16.
16. Green MR, Christensen KP. Arthroscopic versus open Bankart procedures: a comparison of early morbidity and complications. Arthroscopy 1993;9-4:371-4.
17. Hobby J, Griffin D, Dunbar M, Boileau P. Is arthroscopic surgery for stabilisation of chronic shoulder instability as effective as open surgery? A systematic review and meta-analysis of 62 studies including 3044 arthroscopic operations. J Bone Joint Surg Br 2007;89-9:1188-96.
18. Tischer T, Vogt S, Imhoff AB. [Arthroscopic stabilization of the shoulder with suture anchors with special reference to the deep anterior-inferior portal (5.30 o'clock)]. Oper Orthop Traumatol 2007;19-2:133-54.
19. Paul J, Vogt S, Tischer T, Imhoff AB. [Arthroscopic ventral shoulder stabilization]. Orthopade 2009;38-1:31-5.

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

الدكتور حسام الأعزب  
الأستاذ الدكتور اندرياس ايمهوف



# Atrial Fibrillation Ablation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Role of Magnetically Guided Ablation and Imaging

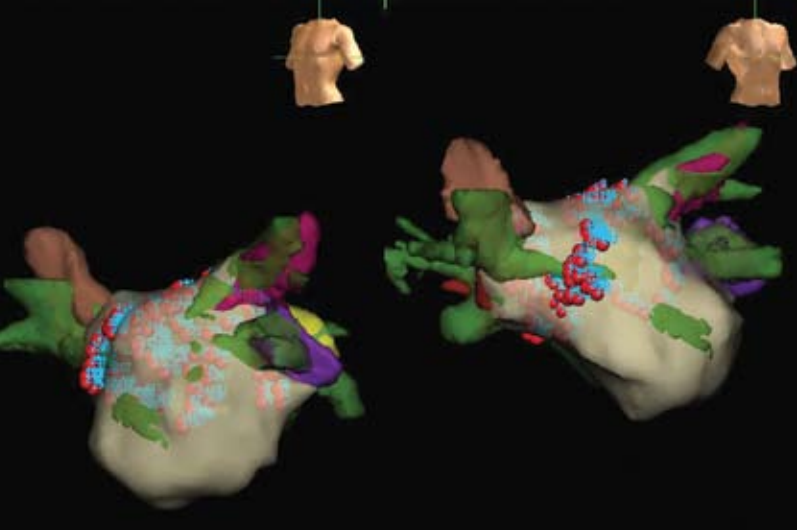
# بتر رجفان أذيني لمعالجة الرجفان الأذيني المستمر والانتيابي: دور المعالجة بالبتر الموجهة مغناطيسياً مع التصوير

Ablation therapy has gained more and more importance in the treatment of atrial therapy since Haissaguerre et al. described the major role of ectopic electrical activity originating from the pulmonary veins in paroxysmal atrial fibrillation. Electrical isolation of the pulmonary veins is the cornerstone for catheter ablation of atrial fibrillation. Nowadays ablation therapy is regarded to be a second line treatment option when at least one antiarrhythmic drug failed to maintain sinus rhythm in these patients. Different energy sources have been described among them radiofrequency current and cryoenergy as the most prominent ones. While cryoenergy is most often applied using a balloon technique for sequential isolation of all pulmonary veins by occluding and freezing the ostia, a broad variety of radiofrequency application techniques have been introduced. Cryoenergy mainly targets paroxysmal atrial fibrillation. In contrary radiofrequency ablation initially introduced for focal trigger elimination meanwhile developed to the energysource of choice in persistent and long standing persistent atrial fibrillation.

However, it still may be used in treatment of other forms of atrial fibrillation and therefore seems to be something like a "one-fits-all" technology. In radiofrequency ablation manually guided segmental isolation of pulmonary veins at their ostia and later antra had been introduced in paroxysmal atrial fibrillation and high success rates have been reported. However, in particular segmental ostial isolation seems to be an inadequate treatment in persistent atrial fibrillation and extended techniques were introduced involving creation of ablation lines in the left atrium or aiming to ablate in areas of fractionated electrical activity. Meanwhile different strategies of remote catheter navigation have been introduced. While Natale et al described a technique using of-the-shelf catheters directed by a remotely steerable sheath, special catheters have been designed for magnetically guided procedures. First generation of these irrigated tip catheters showed thrombus formation and charring of the catheter tip. Carefully redesigned novel catheters are available using platinum as well as gold as tip material. In the Heart and Diabetes Center

الأذيني الناجم عن التحريض النقطي بينما تم تطوير مصدر هذه الطاقة لتصبح الخيار لمعالجة الرجفان الأذيني المستمر والمزمن. مع ذلك مازال يستخدم لمعالجة الأشكال الأخرى من الرجفان الأذيني لينطبق عليه المثل (تقنية واحدة تناسب الجميع). لقد تم استعمال المعالجة بالأشكال الترددية والموجهة يدوياً لعزل الأوردة الرئوية عند فوهتها ولاحقاً في مدخل الوريد الرئوي ضمن الأذينة وذلك لمعالجة الرجفان الأذيني الانتيابي وتم الحصول على نسبة نجاح عالية. مع ذلك وبشكل خاص في عزل فوهة الأوردة التسلسلي فإنها تعبر معالجة غير كافية في معالجة الرجفان الأذيني المستمر لذلك تم تطوير هذه التقنيات لتخلق خطوط بتر في الأذينة اليسرى أو بتر المناطق ذات الفعالية الكهربائية المجزأة. في هذه الأثناء تم تطبيق استراتيجيات مختلفة للتحكم بالقثاطر عن بعد. بينما وصف ناتالي وزملاءه تقنية استخدام القثاطر الموجهة عن بعد باستعمال مجموعات الإدخال القابلة لتغيير موضعها عن بعد وتم تصميم قثاطر خاصة يمكن التحكم بها

لقد حصلت المعالجة بالبتر على أهمية أكبر في معالجة الرجفان الأذيني منذ أن وصف هيسغر وزملاءه الدور الرئيسي للفعالية الكهربائية الهاجرة والمتولدة من الأوردة الرئوية والمسؤولة عن الرجفان الأذيني. إن العزل الكهربائي للأوردة الرئوية هو حجر الزاوية للمعالجة بالبتر للرجفان الأذيني. تعتبر المعالجة بالبتر في الوقت الحالي خيار علاج ثانوي عندما يفشل على الأقل أحد أنواع الأدوية لاضطرابات النظم في الحصول على النظم الجيبي لهؤلاء المرضى. هناك مصادر مختلفة للطاقة تم وصفها في هذا المجال من ضمنها الأمواج الترددية، الطاقة بالتجميد وهو الأكثر شيوعاً. بينما يتم استخدام الطاقة بالتجميد عن طريق تقنيات البالون لإجراء العزل بشكل متسلسل لعزل الأوردة الرئوية وذلك بإغلاق وتجميد فوهة هذه الأوردة، تم استعمال طيف واسع من تقنيات تطبيق المعالجة بالأمواج الترددية. إن المعالجة بالتجميد تستهدف بشكل رئيسي الرجفان الأذيني الانتيابي. على العكس من المعالجة بالأمواج الترددية والتي استخدمت بالبدء للتخلص من الرجفان



North Rhine-Westphalia, remote magnetic navigation for atrial fibrillation ablation is performed using an irrigated gold tip catheter for more than one year. Paroxysmal atrial fibrillation ablation is generally treated by cryoballoon technology – a technique in which our center established a worldwide leadership position using a dual balloon strategy. Persistent atrial fibrillation is generally treated in magnetically guided procedures using an irrigated gold tip catheter. Wide antral isolation lines are created proving not only an isolation of the pulmonary veins but also a structural modification of the left atrium. Complete pulmonary vein isolation is confirmed by entrance block in all patients. Our imaging involves intraprocedural rotational angiography based three-dimensional reconstruction of left atria and adjacent structures. Image integration in an impedance based mapping technique (Ensite Fusion, St. Jude Medical) is performed and the whole procedure is performed under guidance of this mapping system and intracardiac echocardiography. All patients are follow-up at 3, 6, 12 and 24 month after ablation by clinical visits and 7 day Holter recordings.

#### Literature

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354.

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S: Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-2628.

Verma A, Marrouche NF, Natale A: Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1335-1340. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 1125-1137.

Dr. G. Nölker (MD)  
Dr. J. Vogt (MD)  
Dr. K.J. Gutleben (MD)  
Dr. J. Heintze (MD)  
Prof. Dr. D. Horstkotte (MD)

الأبعاد. إن دمج الصور مع وسائل ترسيم الخريطة الداخلية للقلب المعتمدة على المعاوقة (إنسايتم، شركة سينت جود) تم استعمالها لكامل العملية وتحت توجيه هذا النظام واستعمال الايكو داخل القلب. تم متابعة جميع المرضى لمدة ٣، ٦، ١٢ و ٢٤ شهر بعد المعالجة بالبتر بالأموج الترددية حيث تم فحص المرضى سريريًا واستخدام الهولتر لمدة ٧ أيام.

Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomsky B, Meinertz T: Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: A prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 2006;ehl093.

Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, Saad EB, Martin DO, Bhargava M, Bash D, Beheiry S, Wexman M, Potenza D, Pisano E, Fanelli R, Bonso A, Themistoclakis S, Erciyes D, Saliba WJ, Schweikert RA, Brachmann J, Ravele A, Natale A: Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: Impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:576-581.

Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolosi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V: A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: The APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-2347.

Dr. Georg Nölker (MD)  
Department of Cardiology  
Heart and Diabetes Center  
North Rhine Westfalia  
Ruhr University Bochum  
Bad Oeynhausen  
gnoelker@hdz-nrw.de

مغناطيسياً. لقد أظهر استعمال الجيل الأول من القثاطر ذات النهاية المرودة وجود تشكل خثرات تفحيم ذروة القثاطر. لقد تم إعادة تصميم هذه القثاطر باستعمال مادة البلاتينيوم للإضافة إلى الذهب في ذروة القثاطر. لقد تم استعمال معالجة الرجفان الأذيني بالتوجيه المغناطيسي عن بعد في مركز أمراض القلب والسكري في شمال الراين وست فيلا. لقد تم استعمال القثاطر ذات الذروة المرودة المصنوعة من الذهب لأكثر من سنة. يتم بشكل عام استعمال تقنيات المعالجة بالتجميد لمعالجة الرجفان الأذيني الانتيابي وكان مركزنا له دور القيادة عالمياً في تأسيس هذه المعالجة باستخدام استراتيجية البالون المضاعف. يتم معالجة الرجفان الأذيني المستمر بشكل عام بطرق التوجيه المغناطيسية وذلك باستعمال القثاطر ذات الذروة المصنوعة من الذهب.

إن إجراء خطوط العزل الواسعة في الأذينة يؤدي ليس فقط لعزل الأوردة الرئوية بل تعديل بنية الأذينة اليسرى. يتم التأكد من العزل التام للأوردة الرئوية بحصار المخرج في جميع المرضى. تتضمن طرق التصوير التصوير الوعائي الظليلي للأذينة اليسرى والتراكيب المجاورة باستخدام إعادة التشكيل الصورة الثلاثية

# Diagnostic and Therapeutic Standards in Patients with Faecal Incontinence

# الطرق المثالية التشخيص ومعالجة مرضى السلس الغائطي

## Introduction

Faecal incontinence is the inability to control bowel movements, causing stool (feces) to leak unexpectedly from the rectum. Also called bowel or anal incontinence, faecal incontinence can range from occasional leakage of a small quantity of stool while passing gas to a complete loss of bowel control.

The ability to hold stool (called continence) requires the rectum, anus and nervous system to be working normally. Two groups of muscles in the wall of the anus and rectum are responsible for holding the stool in the rectum, the outer muscle group (external anal sphincter) and the inner muscle group (internal anal sphincter).

Faecal incontinence is a complex problem. The resulting social isolation is a major concern, which results in a reduced quality of life [1]. The real prevalence is unknown, but studies show a higher prevalence than expected [2,3]. In the past years, much has been learned about the normal physiology of the anus

and rectum, in particular, the mechanisms of continence and factors related to incontinence [4]. Today we are now able to quantitate these physiological parameters associated with faecal incontinence. Importantly, this assessment can now be translated into appropriate therapeutic options which range from non-operative medical management to sophisticated surgical procedures.

## Aetiology

Anal continence is provided by a complex system of functional and morphological components. A disturbance of one or more of these components and/or multiple diseases can cause faecal incontinence (Tab. 1). From a pathophysiological point of view faecal incontinence is either caused by an insufficiency of the rectal sphincter, a disturbed rectal sensoric, a decreased reservoir of the rectum, a disturbed innervation or a combination of the above. Interestingly, faecal incontinence has been shown to be as prevalent or more prevalent in men [5,6], but women are more willing to report this symptom than men

الكثير عن الفيزيولوجيا الطبيعية للشرج والمستقيم، وخاصة آلية السلس الغائطي والعوامل المتعلقة بهذا السلس (٤). حالياً يمكن تقييم عددياً هذه المعايير المرافقة للسلس الغائطي. وبشكل هام فإن هذا التقييم ترجم إلى خيارات علاجية مناسبة والتي تتراوح ما بين معالجة طبية غير جراحية إلى طرق جراحية معقدة.

## الآلية المرضية

إن الاستمساك الغائطي يتم بنظام معقد من تراكيب تشريحية ووظيفية. إن اضطراب واحد أو أكثر من هذه العناصر أو أمراض متعددة يمكن أن تؤدي إلى سلس غائطي (جدول ١). ومن ناحية التشريح المرضي فإن السلس الغائطي ربما يكون بسبب قصور في المعصرة المستقيمة أو اضطراب الجملة الحسية المستقيمة، نقص قدرة التخزين للمستقيم، اضطراب تعصيب المستقيم أو تشترك العوامل السابقة مع بعضها. إن السلس الغائطي أكثر انتشاراً لدى الرجال (٥، ٦) ولكن النساء تشكوا من الأعراض أكثر من الرجال (٧) وكما هو متوقع فإن المشكلة

## مقدمة

السلس الغائطي هو عدم القدرة على التحكم بحركة الأمعاء، مؤدية إلى تسرب الغائط بشكل غير متوقع من الشرج. ويطلق عليه السلس المعوي أو السلس المستقيمي، ويتراوح السلس الغائطي من تسرب الغائط أحياناً بكميات قليلة عند إخراج الغاز إلى فقدان تام للتحكم بحركة الأمعاء.

يطلق على استمساك الغائط

(الحصر) ويتطلب قدرة الشرج والمستقيم والجملة العصبية أن تعمل بشكل جيد وطبيعي. هناك مجموعتين من العضلات في جدار الشرج والمستقيم مسئولتان عن استمساك الغائط في المستقيم، مجموعة العضلات الخارجية (ومعصرة الشرج الخارجية) ومجموعة العضلات الداخلية (معصرة الشرج الداخلية).

إن السلس الغائطي مشكلة معقدة. وبشكل العزل الاجتماعي مشكلة كبيرة، والغي إلى إنقاص نوعية الحياة (١). إن الانتشار الحقيقي غير معروف، ولكن تظهر الدراسات معدل أعلى من المتوقع (٢، ٣) في السنوات الماضية. لقد تعلمنا



[7]. As expected the problem increases with advancing age, especially in the above sixty age group [5].

### Symptoms

Clinical evaluation which includes a full history and physical examination is vital. It is important to specifically ask the patients, whether they suffer from fecal incontinence. Many patients will not speak about the fecal incontinence until they are specifically asked for symptoms. This identifies patients with a previous obstetric or iatrogenic injury to the sphincter muscles.

The influence of diet and medication must also be documented as manipulation of these factors could easily alleviate the symptoms of fecal incontinence especially in the mild cases. To obtain the severity of the incontinence objectively, it is helpful, to use standardized scores like the Williams Incontinence Score (Tab. 2).

### Diagnostic Work Up

An effective conservative or operative treatment can only be achieved when the exact pathophysiological underlying disease has been understood. The battery of tests apart from anal inspection and rectal examination may include proctorectoscopy, ultrasonography,



Fig. 1: Expert Endoscopy Team during proctorectoscopy  
الشكل ١: فريق تنظير خبير خلال تنظير المستقيم والشرح في قسم الجراحة، في مستشفى ريخت ايسا جامعة ميونخ للتقنيات.

Causes of Faecal Incontinence	
Functional Disturbances	Idiopathic Incontinence, Rectal Prolaps, Chronic Obstipation
Neurological Disturbances	Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease, Spinal Cord Injury, Systemic Sclerosis, Myotonic Dystrophy, Amyloidosis
Inflammatory Diseases	Crohns Disease, Ulcerativ Colitis
Trauma	Pelvic Fracture, Postpartal, Post Surgical (Internal Sphincterotomy (whether midline or lateral), Fistulotomy, Fistulectomies, Proctectomy including an Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Low Anterior Resection and Total Abdominal Colectomies)
Radiogenic Lesions	Radiogenic Proctitis
Systemic Muscle Diseases	Muscle Dystrophia, Dermatomyostis
Congenital Disorders	Atresia, Menigomyelocele

Table 1: Causes of Faecal Incontinence

الجدول ١: أسباب السلس الغائطي.

تزداد مع تقدم العمر، وخاصة في مجموعة الأعمار أكثر من ٦٠ سنة (٥).

### الأعراض

من الضروري إجراء التقييم السريري والذي يتضمن القصة المرضية الكاملة والفحص السريري. من الضروري أيضاً أن تسأل المرضى بشكل محدد فيما إذا كان يعاني من السلس الغائطي. وتفضيل الكثير من المرضى عدم الحديث عن السلس الغائطي إلا إذا تم السؤال بشكل محدد من الأعراض. وهذا ما يؤدي إلى تحديد المرضى الذين لديهم قصة أذيات ولادية أو أذيات رضية مصطنعة لعضلات المعصرة. ويجب التأكيد على تأثير الحماية الغذائية والأدوية والتلاعب في هذه العوامل قد يؤدي بسهولة إلى إزالة أعراض السلس الغائطي بسهولة وخاصة في الحالات الخاصة. إن تقييم شدة السلس بشكل موضوعي يساعد تماماً وخاصة توحيد المعايير مثل درجات ويليام للسلس (جدول ٢).

### إجراءات تشخيصية

يمكن الحصول على معالجة محافظة أو جراحية فقط عند تحديد وفهم التشريح المرضي المسبب لهذا المرض. إن الاختيارات الهامة بالإضافة إلى فحص الشرج والمستقيم يمكن أن تضمن تنظير

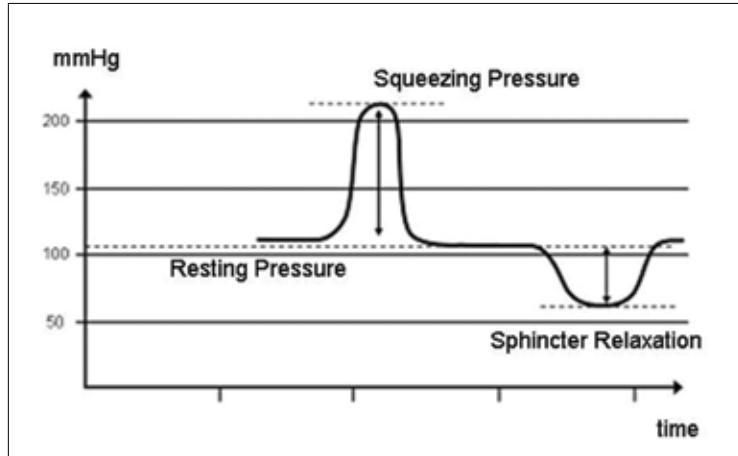


Fig. 2: Anal manometry tracing showing anal sphincter resting pressure, squeezing pressure and anal sphincter relaxation

الشكل ٢: تخطيط الضغط داخل الشرج تظهر الضغط داخل معصرة الشرج أثناء الراحة، العصر وأثناء استرخاء المعصرة الشرجية.

anal manometry, electromyography, and proctography. While not all the tests may be indicated, they are frequently complimentary to each other. In addition to providing a clue to the diagnosis, they also evaluate and quantify function and potentially identify residual problems.

### Anal Inspection and Rectal Examination

Anal inspection should exclude perianal skin lesions, fissures, scars, fistel openings or a mucosal prolaps. Rectal examination evaluates the sphincter resting and squeezing pressure, a sphincter defect can be localized and a rectocele discovered.

### Proctorectoscopy

This procedure is done to detect inflammatory or neoplastic lesions, hemorrhoides or fissures. By functional proctoscopy an intussusception, a rectocele or mucosal prolaps can be identified. The compliance of the rectal wall can be tested by insufflation of air (Fig. 1).

### Anal Manometry

This test measures the pressures of the anal sphincter muscles (resting and squeezing pressure), the length of the sphincter, the sensation in the rectum (sensoric innervation),

and the neural reflexes (rectoanal inhibitory reflex, cutoanal reflex) that are needed for normal bowel movements (Fig. 2).

### Anal Ultrasonography

Anal ultrasonography has proved to be a simple but elegant technique to portray sphincter anatomy. The internal sphincter is a clearly defined inner hypoechogenic ring, 1-3 mm in thickness. This specialised expansion of smooth muscle can be traced up into the circular muscle of the rectum. The external sphincter varies in echogenicity and configuration between the

Williams Incontinence Score	
Score	Symptom
1	Continence to solids, liquids, and flatus
2	Continence to solids, liquids, but not flatus
3	Continence to solids, occasional incontinence to liquids
4	Occasional episodes of incontinence to liquids
5	Frequent episodes of incontinence to solids and liquids

Table 2: Williams Incontinence Score

الجدول ٢: درجات السلس لوليام.

قياس الضغط داخل الشرج يقيس هذا الاختبار الضغط داخل عضلات المعصرة الشرجية (أثناء الراحة وأثناء الكبس)، طول المعصرة، الإحساس في المستقيم (التعصيب الحسي) والمنعكسات العصبية (المنعكس المستقيم الشرجي)، المنعكس الجليدي (الشرجي) والتي تحتاجها حركات الأمعاء الطبيعية (شكل ٢).

التصوير بالأصوات الصوتية للشرج أثبتت طريقة التصوير بالأصوات الصوتية أنها طريقة بسيطة وهامة لوصف تشريح المعصرة. وتظهر

الشرج والمستقيم، التصوير بالأصوات الصوتية، قياس الضغط داخل الشرج، تخطيط العضلات الكهربائي وتصوير المستقيم الشعاعي.

وبالرغم من أنه ليس جميع الفحوص مستطبة ولكنه تعتبر متممة لبعضها البعض. بالإضافة إلى كونها تثبت التشخيص فإنها تقيس أيضاً كميّاً الوظيفة وكذلك تحديد المشاكل الأخرى الممكن أن تكون مرافقة.

### استقصاء الشرج وفحص المستقيم

يجب أن يتضمن استقصاء الشرج استثناء وجود أذيات جلدية حول الشرج، التشققات، الندبات، وجود فوهات النواسير أو انسداد الأغشية المخاطية. يقيم فحص المستقيم المعصرة أثناء الراحة والضغط عند إجراء الكبس، أذيات المعصرة يمكن أن تكون موضوعة ويمكن اكتشاف القيلة المستقيمة.

### تنظير المستقيم

يتم الإجراء للتحري عن الأذيات الالتهابية أو التنشؤية، البواسير، التشققات وإجراء تنظير المستقيم الوظيفي فإنه يمكن الكشف عن انغلاق الأمعاء أو القيلات المستقيمة أو الانسدادات الغشاء المخاطي. ويمكن اختبار وظيفة المطاوعة لجدار المستقيم بنفخ الغاز (شكل ١).



Fig. 3: Endosonography of the anal sphincter showing the internal anal sphincter as the inner hypoechoic ringlike structure and the external anal sphincter as the outer hyperechoic ringlike structure

الشكل ٣: الأمواج فوق الصوتية من داخل المعصرة الشرجية تظهر المعصرة الشرجية كتركيب على شكل حلقة مفرطة الصدى.

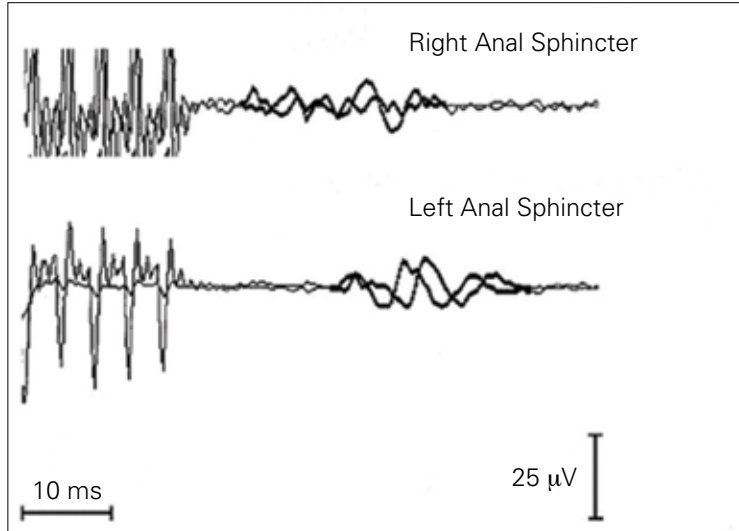


Fig. 4: Typical electromyography of the anal sphincter muscles

الشكل ٤: تخطيط العضل الكهربائي النموذجي لعضلات المعصرة الشرجية.

sexes. In most women the longitudinal muscle and external sphincter are isoechogenic and difficult to distinguish, whereas in men the external sphincter is hyperechogenic compared with the longitudinal muscle, so that both are clearly defined (Fig. 3). Endosonography complements physiological studies, and is an ideal screening tool in faecal incontinence to select those patients with sphincter damage, who might benefit from surgical repair.

#### Electromyography

Anal sphincter EMG is recorded with a small plug placed in the anal canal. The person relaxes, squeezes and pushes. A computer records sphincter muscle electrical activity. Anal sphincter electromyography confirms the proper muscle contractions during squeeze and muscle relaxation during push. In people with a non-relaxing puborectalis muscle, the tracing of electrical activity gets bigger instead of smaller during a push session. Normal anal EMG activity with low anal squeeze pressures on manometry may indicate a torn sphincter muscle that could be repaired (Fig. 4).

#### Proctography

Defaecating video proctography is a method of examining the physiology and function

of the rectum and pelvic floor muscles during attempted defaecation. This technique provides a quantitative method of assessing rectal emptying and the approach to defining

أثناء العصر واسترخاء العضلات أثناء الدفع. يظهر لدى المرضى الذين لديهم عضلة عانية مستقيمة غير مسترخية وجود إشارات تخطيطية

المعصرة الداخلية بوضوح على شكل حلقة ناقصة القدرة على الظهور بالإيكو (إيكو جينيك)، سماكتها ١ - ٣ ملم ويمكن التحري عن امتداد هذه العضلة التخصصية حتى العضلة الدائرية للمستقيم. تختلف المعصرة الخارجية بالظهور

على الايكو وكذلك حجمها بين الجنسين. تظهر العضلات الطولية والمعصرة الخارجية متجانسة على الايكو ومن الصعب تمييزها، بينما في الرجال فإنه تكون المعصرة الخارجية مفرطة الوضوح على الايكو بالمقارنة مع العضلات الطولية. وبالتالي يمكن تحديدها بوضوح (شكل ٣) إن إجراء التصوير بالأمواج الصوتية من الداخل هي اختبار متمم للدراسات الفيزيولوجية، وتعتبر وسيلة مثالية للمسح في السلس الغائطي لهؤلاء المرضى الذين لديهم أذيات في المعصرات، ويمكن أن يستفيدوا من الإصلاح الجراحي.

تخطيط العضلات كهربائياً توضع سداة صغيرة (مجس) داخل القناة الشرجية ويقوم المريض بالاسترخاء والعصر والدفع ويقوم هذا المجس بتسجيل تخطيط عضلات المعصرة كهربائياً ويقوم الكمبيوتر بتسجيل الفعاليات الكهربائية لعضلات المعصرة. ويؤكد تخطيط عضلات المعصرة كهربائياً على قدرتها على التقلص





Fig. 5: Large ventral rectocele (yellow arrow) in a female patient during defecation

the ano-rectal angle. Furthermore it is important to identify any structural abnormalities, such as intussusception (falling inside itself) of the rectum, rectal prolapse (protrusion of the rectum), rectocele (bulging in the rectum) (Fig. 5), enterocele (falling of the bowels during evacuation), cystocele (bulging of the bladder) or vaginal prolapse (protrusion of the vagina). Over the past few years, MR (magnetic resonance) defecography has gained increasing recognition for the assessment of pelvic floor abnormalities. MR defecography can be performed in a closed- or open-configuration MR system and allows dynamic evaluation of the pelvic floor. Several studies have shown that MR defecography is useful not only for the assessment of morphologic and functional abnormalities of the anorectal region, but also for the assessment of abnormalities of the anterior and middle pelvic compartments [8,9].

### Non-Surgical Management

The cornerstone to non-surgical management of fecal incontinence is the alteration of stool consistency, stool volume, intestinal transit, and patterns of defecation. It is the first approach for all patients who do not have surgically correctable defects. In addition, it is often

الشكل ٥: قيلة مستقيمة كبيرة من الجهة البطنية (السهم الأصفر) لدى امرأة خلال التغوط.



Fig. 6: Biofeedback training system with different rectal sensors

الشكل ٦: جهاز التدريب الحيوي بالطريق الراجع مع حساسات مستقيمة مختلفة.

used as an adjunct combined with either surgery or pelvic floor re-training to augment the results. Therefore, the first step in any management of fecal incontinence is usually dietary manipulation, medication and bowel management followed by pelvic floor training.

### Dietary Manipulation

The main goal of dietary manipulation is to lengthen intestinal transit time and improve stool consistency. This can be done by avoiding specific foods, that can cause diarrhea or gas and worsen fecal incontinence (spicy foods, fatty and greasy foods, cured or smoked meat, carbonated beverages) Caffeine-containing beverages and alcohol also can act as laxatives. On the other hand the most common form of dietary modification is the addition of

وظيفة وشدة اضطرابات منطقة الشرج والمستقيم، ولكن أيضاً لتقييم اضطرابات مكونات الحوض الأمامي والأوسط.

### التدبير الغير جراحي

إن حجر الزاوية في التدبير الغير جراحي للسلس الغائطي هو تعديل محتوى البراز، وحجم البراز، المرور عبر الأمعاء، وطريقة التغوط. وهي أول طريقة تستعمل لدى المرضى الذين ليس لديهم أذيات قابلة للإصلاح. بالإضافة إلى أنها تستخدم عادة كمعالجة مرافقة للمعالجة الجراحية أو إعادة تأهيل قاعدة الحوض. وذلك للحصول على النتائج المطلوبة. لذلك فإنه أول خطوة لتدبير السلس الغائطي هو التلاعب بالغذاء وكذلك إعطاء الأدوية لمعالجة الأمعاء وبعد ذلك تأهيل قاعدة الحوض (تدريب).

كهربائية عالية الفعالية بدلاً من أن تكون صغيرة الفعالية خلال وظيفة الدفع. وعندما يكون تخطيط العضلات الكهربائي طبيعي مع ضغوط عصر شرجية منخفضة يمكن أن نشير إلى وجود تمزق في عضلة المعصرة يمكن إصلاحه (شكل ٤).

### تصوير المستقيم

إن تصوير المستقيم بالفيديو أثناء التغوط هو طريقة لفحص الفيزيولوجيا ووظيفة المستقيم وعضلات قاعدة الحوض خلال محاولة التغوط. وتزود هذه الطريقة بتقييم كمي لإفراغ المستقيم وكذلك لتحديد الزاوية الشرجية المستقيمة. والأكثر من ذلك فهي هامة لتحديد الاضطرابات التشريحية، في انغلاق الأمعاء للمستقيم، الانسدال المستقيمي (انبثاق المستقيم) القيلة المستقيمة (الانسداد داخل المستقيم) (شكل ٥) القيلة المعوية (خروج الأمعاء أثناء الإفراغ)، القيلة المثانية، أو انسداد المهبل (انبثاق المهبل). وخلال الأعوام القليلة السابقة فإن الرنين MR قد أصبح أكثر استعمالاً لتقييم اضطرابات قاعدة الحوض. ويمكن استعمال التصوير بالرنين بجهاز مرنان مغلق أو مفتوح. ويسمح لتقييم حركي لقاعدة الحوض. وقد أظهرت عدة دراسات بأن التصوير بالمرنان ليس فقط مفيد في تقييم

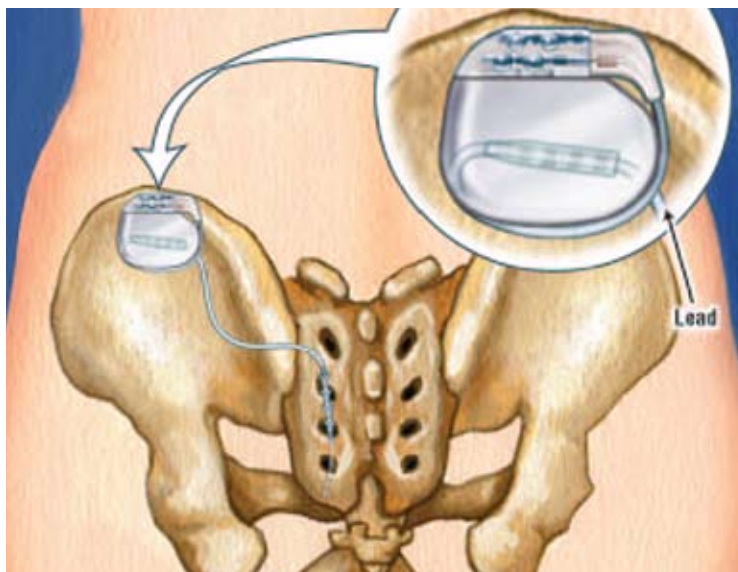


Fig. 7: Configuration of the Sacral Nerv Stimulation, showing the Electrode and the Neurostimulator

الشكل ٧: صورة تتضمن تحريض العصب العجزي وتظهر الأسلاك وجهاز التحريض العصبي.

high fiber food or fiber source. These recommendations act to improve the stool form, increase bulk and improve control. A very easy form of dietary manipulation is to drink more water, to keep stools soft and formed.

### Medication

The most common anti diarrhoea drugs, that can be used to increase intestinal transit time, are loperamide and codeine.

### Bowel Management

Patients with poor rectal compliance or decreased rectal sensation will benefit from a bowel management. Bowel management is mainly achieved through a daily enema which empties the colon to prevent unwanted and uncontrolled bowel movements that day [8]. Some people also use laxatives and a controlled diet as part of their bowel management regimen. Determining the appropriate regimen to achieve successful bowel management is done under medical supervision. Care is tailored to suit each patient and often requires a trial and error approach over the course of a week. Bowel management does not cure fecal incontinence, but can greatly increase quality of life. With successful bowel management, a patient

may be more apt to establish independence in normal daily life. Depending on the prognosis, some patients will continue using these techniques for life while others may gain some degree of bowel control.

### Biofeedback Training

Biofeedback is a way to strengthen and coordinate the muscles of the pelvic floor. It is particularly useful in fecal incontinence where the anatomy is normal and thus not amenable to surgery. Special computer equipment measures muscle contractions while the patient does exercises, to strengthen the rectum and improve rectal sensation. These exercises work muscles in the pelvic floor, including those involved in controlling stool. Computer feedback, which displays the interaction of muscles shows whether the exercises are done correctly and whether the muscles are

والتي تؤدي إلى إفراغ الكولون وبالتالي تمنع حركات الأمعاء الغير مرغوب بها والغير متحكم بها (٨) يستعمل بعض المرضى المسهلات ويتحكمون بغذائهم كجزء من نظام تدبير الأمعاء. تحديد النظام المناسب للحصول على تدبير الأمعاء يتم تحت إشراف طبي. ويتم التدرج في العناية بحيث تتناسب مع جميع المرضى وتتطلب عادة التجريب خلال أسبوع. إن تدبير الأمعاء لا يشفي السلس الغائطي ولكن يحسن بشكل كبير نوعية الحياة. وبالتدبير الناجح للأمعاء يمكن للمريض أن يصبح مستقلاً لقضاء حاجاته اليومية. وبالاعتماد على الإنذار فإن العديد من المرضى يقومون بهذه الإجراءات مدى الحياة بينما يحصل الآخريين على تحكم جزئي بالأمعاء. التدريب الحيوي بالطريق الراجع تقوم هذه الطريقة بتقوية وتنسيق عمل عضلات قاعدة الحوض. إنها

التلاعب بالغذاء إن الهدف الأساسي من التلاعب بالغذاء هو إطالة زمن مرور البراز عبر الأمعاء وتبديل محتواه. ويتم ذلك بتجنب عدد من الأطعمة المحددة والتي تسبب الإسهال أو انطلاق الغازات وبالتالي تزيد السلس الغائطي سوءاً (الطعام الحاد، الشحوم، أو الأطعمة الملوثة بالشحوم اللحوم المدخنة أو المطبوخة باللبن، المشروبات الغنية بالكاربوهيدرات) ويمكن أن تقوم السوائل المحتوية على الكافئين والكحول بدور مُسهل. ومن جهة أخرى فإن الطعام الغني بالألياف أو مصادر الألياف. هذه التوصيات تقوم بتحسين شكل البراز وتزيد حجمه وتحسن التحكم فيه. وهناك طريقة سهلة بأن يتم شرب مياه بكمية أكبر وبالتالي الحفاظ على البراز لين وذو حجم مناسب.

### الأدوية

إن أكثر الأدوية المضادة للإسهال شيوعاً والذي يؤدي إلى زيادة زمن المرور عبر الأمعاء هو لوبيراميد والكودئين.

### تدبير الأمعاء

يستفيد مرضى نقص المطاوعة في المستقيم أو نقص الإحساس في المستقيم من تدبير الأمعاء. ويتم الحصول على تدبير الأمعاء بشكل رئيسي من خلال الرحاضات اليومية



Fig. 8: Overlapping anterior sphincter repair

الشكل ٨: إصلاح المعصرة الأمامية بالتراكب.

getting stronger (Fig. 6). In general, biofeedback training has to be continued for 3 – 6 months. Although it is still unclear how it exactly works, biofeedback training seems to provide improvement in up to 90% of patients [10].

### Surgical Management

The armamentarium of surgical management has evolved over the last few years. There are now three groups of procedures: one that involves the repair and augmentation of existing pelvic floor and sphincter muscles, another that involves reconstruction of a neosphincter utilising muscles apart from the former and the sacral nerve stimulation.

### Sacral Nerv Stimulation

Sacral nerve stimulation, also known as sacral neuromodulation, is a procedure in which the sacral nerve at the base of the spine is stimulated by a mild electrical current from an implanted device. It is done to control fecal incontinence. Sacral nerve stimulation (SNS) is conducted through an implanted device that includes a thin insulated wire called a lead and a neurostimulator much like a cardiac pacemaker. The device is inserted in a pocket in the patient's lower abdomen. SNS is first tried on an outpatient basis in the doctor's office

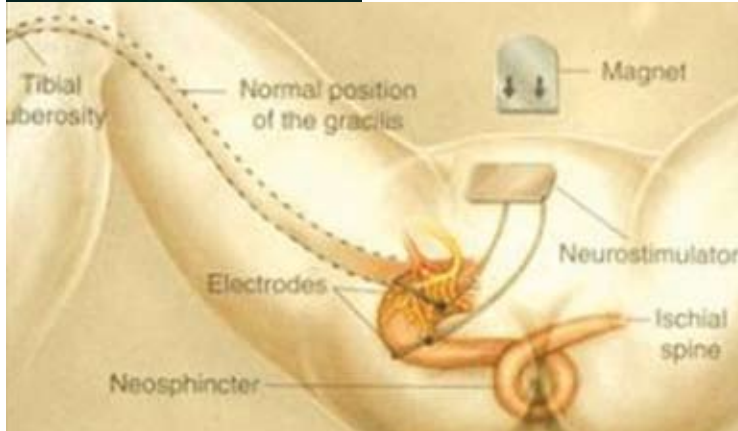


Fig. 9: Configuration of the anal dynamic graciloplasty, showing the transposed gracilis muscle, the electrodes, the neurostimulator, and the external magnet

الشكل ٩: صورة للتصنيع الحركي لعضلة غرايس الشرح تظهر التبادل عضلة غرايس، الأسلاك، جهاز التحريض العصبي والمغناطيسي الخارجي.

with the implantation of a test lead. If the trial treatment is successful, the patient is scheduled for inpatient surgery. Permanent surgical implantation is done under general anesthesia and requires a one-night stay in the hospital. After the patient has been anesthetized, the surgeon implants the neurostimulator, which is about the size of a pocket stopwatch, under the skin of the patient's abdomen. Thin wires, or leads, running from the stimulator carry electrical pulses from the stimulator to the sacral nerves located in the lower back. After the stimulator and leads have been implanted, the surgeon closes the incision in the abdomen (Fig. 7). The direction of

الأخرى تقوم على إعادة بناء معصرة جديدة مستخدمة العضلات جزء من العضلات الموجودة أصلاً وكذلك تحريض العصب العجزي sacral nerv stimulation.

**تحريض العصب العجزي**  
تحريض العصب العجزي ويعرف أيضاً التعديل العصبي للعصب العجزي، من خلال هذا الإجراء يتم تحريض العصب العجزي عند قاعدة النخاع الشوكي بواسطة تيار كهربائي خفيف من خلال زرع جهاز خاص. يتم إجراء التنبيه للعصب العجزي من خلال جهاز مزروع يتضمن سلك معزول رقيق يسمى السلك وكذلك جهاز محرض عصبي يشبه كثيراً البطارية القلبية.

ضرورية بشكل خاص في السلس الغائطي حيث يكون التشريح طبيعي وبالتالي لا يمكن معالجته جراحياً.

هناك جهاز خاص يعتمد على الكمبيوتر يقوم بحساب تقلصات العضل عندما يقوم المريض بالجهد، وذلك لتقوية المستقيم وزيادة حساسية الشرج. هذه التمارين تقوم بإجهاد عضلات قاعدة الحوض متضمنة تلك العضلات التي تتحكم بالغائط.

التحليل الراجع بواسطة الكمبيوتر والتي تظهر على الشاشة التداخلات في العضلات وفيما إذا كانت تقوم بعملها بشكل صحيح وفيما إذا كانت العضلات تصبح بشكل أقوى (شكل ٦).

وبشكل عام يجب الاستمرار بالتدريب الحيوي بالطريق الراجع لمدة ٣ – ٦ أشهر. وبالرغم من أنه ليس من الواضح وبشكل دقيق بحيث يكون التدريب الحيوي بالطريق الراجع biofeedback ويحقق تقدم في معالجة المرض بنسبة ٩٠٪ للحالات (١٠).

**التدبير الجراحي**  
لقد تطورت الأدوات الجراحية خلال السنوات الأخيرة بشكل كبير. هناك حالياً ثلاث مجموعات من الوسائل: واحدة منها تقوم على إصلاح وتجميع عضلات قاعدة الحوض ومعصرة الشرج. والمجموعة



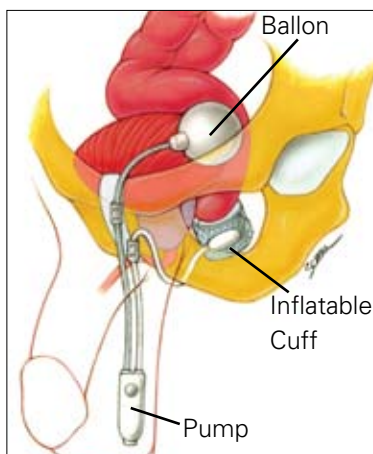


Fig. 10: The Artificial Bowel Sphincter, implanted under the skin in a male patient, showing an inflatable cuff, placed in the anus, a balloon reservoir, placed in the pubic area and a pump, placed in the scrotum, connecting the cuff and balloon

الشكل ١٠: المعصرة المعوية الاصطناعية، مزروعة تحت الجلد لدى مريض ذكر تظهر الكف القابل للنفخ موضوع داخل الشرج بالون التخزين موضوع في المنطقة العانية والمضخة في المنطقة العجزية موصولة إلى الكف والبالون.

evidence from several studies [11,12] was consistent with permanent SNS resulting in significant improvements in patients with severe faecal incontinence resistant to medical or conservative treatment. This was reflected in improvement in the outcome measures of cure, improvement, faecal incontinence episodes per week, and ability to defer defaecation. Both disease-specific and general quality of life scores also showed improvements. To date no longstanding complications have been reported.

### Repair / Augmentation Procedures

#### Sphincteroplasty

Defects in the sphincters can be repaired surgically using various techniques including anatomical apposition and overlapping [13]. While the overlapping repair (Fig.8) is the most common procedure the main principle behind all these repairs is to complete the cylinder of sphincters thus recreating a symmetrical pressure zone resulting in a concentric pull towards the centre and a contraction without a keyhole type of deformity which would cause fecal leakage.

#### Levatorplasty

This method was initially developed for the treatment of neurogenic incontinence.

It is usually done in conjunction with a sphincteroplasty [13] and includes the plication of the puborectalis muscle between the vagina anteriorly and the anorectum posteriorly. It serves to augment the anterior sphincter as well as to recreate the deep aspect of the perineal body. The combination of levatorplasty and sphincteroplasty appears to have slightly better results compared with sphincter repair alone.

#### Neosphincter Reconstruction

Sphincter replacing therapy is indicated in patients when the anal sphincters are destroyed beyond intrinsic repair or after unsuccessful attempts at repair. This usually involves the transposition of voluntary skeletal muscle with an intact neurovascular supply to take over the function of the anal sphincter.

#### Dynamic Graciloplasty

In 1986 a new approach, called dynamic graciloplasty, was developed. In this treatment the type II gracilis muscle is converted to type I fatigue-resistant muscle through electrical stimulation of its nerve

### الإصلاح \ وسائل التجميع

#### تصنيع المعصرة

#### Sphincteroplasty

يمكن إصلاح أذيات المعصرة جراحياً. وذلك باستخدام طرق مختلفة مثل إجراء تراكب overlapping أو تقابل اناتومي apposition (١٣). وتعتبر طريقة التراكب أكثر الطرق شيوعاً (شكل ٨)، والهدف الأساسي من هذه الطرق هو إتمام دائرة المعصرة وبالتالي خلق منطقة ضغط متوازنة مؤدية إلى سحب متراكم وعدم إحداث تقلص مشوه على شكل نموذج المفتاح والذي يؤدي إلى تسرب البراز.

#### تصنيع رافعات الشرج

تم تطوير هذه الطريقة في البداية لمعالجة السلس الغائطي عصبي المنشأ. يستعمل عادة بالتزامن مع تصنيع المعصرة (١٣) وتتضمن ثني العضلات العانية المستقيمة puborectalis muscle ما بين المهبل من الأمام والمستقيم والشرج في الخلف وتخدم هذه في تجميع القسم الأمامي من المعصرة بالإضافة إلى إعادة تشكل القسم الأمامي من المعصرة بالإضافة إلى إعادة تشكل القسم العميق من

يتم زرع الجهاز ضمن جيب في أسفل بطن المريض. يتم أولاً تجريب تحريض العصب العجزى على أساس مريض خارجي في مكتب الطبيب حيث يتم إختيار السلك المزروع وإذا نجحت تجربة المريض بنجاح يتم وضع المريض على برنامج الجراحة كمرضى مقبول في المشفى. يتم زرع الجهاز بشكل دائم تحت التخدير العام ويتطلب البقاء ليلة واحدة في المستشفى. بعد تخدير المريض يقوم الجراح بزرع جهاز التحريض العصبي وهو بحجم ساعة التوقيت التي توضع بالجيب. يقوم السلك الذي يسير من جهاز التحريض بنقل التنبيه الكهربائي من الجهاز إلى العصب العجزى المتوضع أسفل الظهر. بعد زرع السلك والجهاز يقوم الجراح بإغلاق الجرح في البطن (شكل ٧).

لقد أثبتت جميع اتجاهات البراهين (١١، ١٢) على تحسن ملحوظ لدى المرضى المصابون بالسلس الغائطي والمعتمد على المعالجة الدوائية أو المعالجة المحافظة وذلك باستعمال التنبيه المستمر ولقد انعكس ذلك على وسائل قياس نتائج الشفاء، التحسن، نوبات السلس الغائطي بالأسبوع، وعدم قدرة تأخير التغوط. ولقد ظهر تحسن على كلا المرضى بحد ذاته أو درجات النوعية العامة للحياة. وإلى الآن لم يلاحظ وجود اختلاطات على المدى البعيد.

supply (obturator nerve). Thus the loop of muscle can be less tightly wound around the anal canal, which is closed by active sustained contraction by the patient (Fig. 9). This procedure should not be used for patients suffering from inflammatory bowel disease, those who are not motivated, or physically or mentally incapable patients. The pulse generator is stimulated to gradually increase the force of muscle contraction. When there is a majority of type I, fatigue-resistant, muscle fibres, a sustained contraction can be achieved with a lower stimulation frequency [14].

#### Artificial Bowel Sphincter

This is a treatment that was devised as a modification of the artificial urinary sphincter. This totally implantable, semi automatic artificial prosthesis utilizes a balloon cuff which can be inflated and deflated through the transfer of liquid between the cuff and an implanted reservoir (Fig. 10). Initial studies have been very promising and the quality of life achieved satisfactory [15]. The contribution of the artificial bowel sphincter in the management of severe faecal incontinence, remain to be evaluated in longer term studies.

Both dynamic graciloplasty and artificial bowel sphincter are an effective treatment option for severe faecal incontinence. Even in experienced hands, the risk of infection, explantation and system malfunctioning is high. In well-informed and motivated patients, it is worthwhile to proceed to one of these procedures, as the alternative is a colostomy.

#### References

1. Barucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, Schleck C, McKeon K, Melton LJ. Symptoms and quality of life in community women with fecal incontinence. Clin Gastroenterol Hepatol (2006); 4: 1004-1009.
2. Gibel GD, Lefering R, Troidl H, Bloch H. Prevalence of fecal incontinence: what can be expected. Int J Colorectal Dis (1998); 4: 1004-1009.
3. Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. Gastroenterology (2004); 126: S3-S7.
4. Nyam DCNK, Frieze FA, Pemberton JH. Physiological derangements of the rectum and anus, in: Modern surgical care: Physiological foundations and clinical applications, 1997 second edition. Edited by Thomas A Miller, Quality Medical Publishing, Inc, St Louis MO.
5. Thomas TM, Egan M, Walgrove A, et al. The prevalence of fecal and urinary incontinence. Comm Med 1984; 6:216-20.
6. Campbell AJ, Reinken J, Mc Cosh L. Incontinence in the elderly. Prevalence and prognosis. Age Ageing 1985; 14:65-70.
7. Nelson RL, Narton N, Cautley E, et al. Community based prevalence of anal incontinence. JAMA 1995, 274:559-62.
8. Peña A, Guardino K, Tovilla JM, Levitt MA, Rodriguez G, Torres R Bowel management for fecal incontinence in patients with anorectal malformations. Pediatr Surg (1998); 33(1): 133-7.
9. Loening-Baucke V. Efficacy of bio-feedback training in improving fecal incontinence and anorectal physiology function. Gut (1990); 31: 1395-1402.
10. Fleshman JW, Peters WR, Shemesk EI, et al. Anal sphincter reconstruction. Anterior overlapping muscle repair. Dis Colon Rectum (1991); 34: 739-743.
11. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Hohenberger W. Chronic sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence: long-term results with foramen and cuff electrodes. Dis Colon Rectum (2001);44(1): 59-66.
12. Wexner SD, Collier JA, Devroede G, et al. Sacral Nerve Stimulation for Faecal Incontinence: Results of a 120-Patient Prospective Multicenter. Ann Surg (2010); 2(12): 1528-1532.
13. Miller R, Orrom WJ, Cornrs H, et al. Anterior sphincter plication and levatorplasty in the treatment of fecal incontinence. Br J Surg (1989); 76: 1058-1060.
14. Rongen M, Uludag Ö, El Naggar K, Geerdes BP, Konsten J, Baeten J. Long-term follow-up of dynamic graciloplasty for fecal incontinence. Dis Colon Rectum (2003); 46: 716-721.
15. Melenhorst J, Koch S, van Gemert V, Baeten C. The artificial bowel sphincter for faecal incontinence: a single center study. Int J Colorectal Dis (2008); 23: 107-111.

Ass.Prof.Dr. Werner K.H. Kauer (MD)  
Ass.Prof.Dr. Robert Rosenberg (MD)  
Prof. Dr. Helmut Friess (MD)  
Department of Surgery  
Klinikum rechts der Isar  
Technical University Munich  
Friess@chir.med.tu-muenchen.de

يمكن الحصول على تقلص مستمر  
بإستعمال ترددات محرضة  
منخفضة التواتر.

معصرة الأمعاء الإصطناعية  
لقد نُصح باستعمال هذه المعالجة  
كتعديل للمعصرة البولية  
الإصطناعية. يقوم هذا الطعم  
الصفيفي بشكل كامل والنصف  
أوتوماتيكي باستخدام كف بالوني  
والذي يتم نفخه وتنفيسه من خلال  
إرسال سائل مابين الكف والخزان  
المزروع (شكل ١٠).

كانت الدراسات الأولية مشجعة  
جداً وكانت نتائج نوعية الحياة  
مشجعة (١٥) تحتاج مساهمة  
المعصرة المعوية الصناعية في  
تدبير السلس الغائطي الشديد إلى  
تقييم بدراسات طويلة الأمد.

تعتبر المعصرة المعوية  
الإصطناعية وتصنيع عضلة  
غراسيليس الديناميكية مغالات في  
السلس الغائطي الشديد.  
يحدث الخمج ونزع الجهاز وسوء  
عمل الجهاز من الاختلالات عالية  
الحدوث حتى لو تم إجراء العملية  
بأيدي خبيرة.

وعند المرضى المتعاونين والذين  
تم شرح الإجراءات بشكل جيد  
لهم فإنه يستحق إجراء واحدة من  
هذه الوسائل كبديل للشرح مضاد  
للطبيعة (مفاغرة الكولون).

الدكتور ويرنر كاور  
الدكتور روبرت روزنبرغ  
الأستاذ الدكتور هيلموت فريز

الجسم ماحول الشرح.  
يظهر أن إجراء تصنيع العضلات  
الرافعة مع تصنيع المعصرة  
المستقيمة يؤدي إلى نتائج أفضل  
من القيام بتصنيع المعصرة  
لوحدها.

إعادة تصنيع المعصرة الجديدة  
تستطب المعالجة باستبدال  
المعصرة في المرضى عندما تكون  
معصرات الشرح مخربة بحيث  
لا يمكن إصلاحها ذاتياً أو فشل  
محاولات إصلاحها. وتتضمن هذه  
المعالجة عادة تغيير مواضع العضلة  
الهيكليّة الإرادية مع ترك التزويد  
العصبي الوعائي سليم ليقوم  
بوظيفة المعصرة الشرجية.

تصنيع عضلة غراسيليس حركياً  
تم تطوير هذه العملية في عام  
١٩٨٦. ويتم في هذه العملية تحويل  
عضلة غراسيليس gracilis muscle  
نمط II إلى النمط العضلي I والذي  
يجعل العضلة مقاومة للوهن من  
خلال استعمال تحريض كهربائي  
للعصب المعصب لهذه العضلة  
(عصب العضلة السادة obturator  
nerve) وبالتالي يكون جرح عروة  
العضلة حول القناة الشرجية أقل  
شداً. ويتم إغلاقه بالتقلص المستمر  
الفاعل من قبل المريض (شكل ٩).  
ويجب عدم استعمال هذه الطريقة  
عند المرضى الذين يعانون من  
الأمراض المعوية الالتهابية، أو  
هؤلاء المرضى الذين لا يتشجعون  
لإجرائها، أو المرضى الغير قادرين  
فيزيائياً أو ذهنيّاً (١٤).

يتم تحريض مولد النبض ليزيد  
ببطء قوة تقلص العضلة. عندما  
يكون هناك أغلب ألياف العضلة  
مقاومة للوهن ومن نموذج فإنه

# Profile: Medical Doctor from Germany

## Medical Competence from Germany

### German Medical Doctors, German Operating Teams:

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

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

Please register here with your profile, your qualifications, expectations and ambitions:  
[www.germandoctors.de](http://www.germandoctors.de)

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

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

**GERMAN  
DOCTORS**



in cooperation with:

**German  
Medical  
Journal**

[www.germandoctors.de](http://www.germandoctors.de)

German Doctors is a registered trade mark of Bennad Ltd.



# Off-Pump Transapical Mitral Valve Replacement

# استبدال الصمام التاجي عبر القمة بدون أستعمال القلب الصفي

## Introduction

Although conventional open heart valve surgery is the gold standard for definitive surgical treatment of diseased heart valve, some patients might not benefit from the procedure because of a potentially high operative risk profile and strong contraindications that are caused by older age and present significant comorbidities. Transcatheter valve surgery allowing for off pump beating heart valved stent implantation has been newly developed over the past decade as a minimally invasive alternative surgery to conventional heart valve surgery using cardiopulmonary bypass. Transcatheter aortic and pulmonary valve replacement procedures have been already reported on in selected patients.

Recently, there has also been increasing interest in transcatheter implantation of atrioventricular valved stents. However, there are some difficulties to be resolved in developing and securing a valved stent in the mitral position. First, adequate intra cardiac imaging for stent deployment with

echocardiography or fluoroscopy is mandatory. Second, the stent must be designed not to cause any left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction or radial force by anchoring the valved stent into the mitral valve annulus. Third, the delivery system must overcome an obstacle posed by the mitral valve apparatus, which may impede perfect deployment.

We describe here a series of acute studies of our experience with transapical off-pump mitral valved stent implantation with valved stent carrying different types of valves.

## Material and Methods

We constructed a self-expandable valved stent from nitinol wire intended for transapical implantation into mitral valve position. The individual components were: an atrial fixation system, ventricular tubular element, which accommodates a bioprosthetic heart valve, and ventricular fixation system.

The atrial and ventricular elements had spontaneous diameters (at room temperature) of 35 mm-48 mm and

موضع الصمام التاجي. أولاً يجب الحصول على تصوير داخل قلب مناسب حيث يتم إيصال الشبكة تحت التنظير الإشعاعي والأمواج الصوتية. ثانياً يجب أن تصمم الشبكة بحيث لا تسبب أي انسداد لمخرج البطين الأيسر أو القوى السهمية وذلك بربط شبكة الصمام إلى حلقة الصمام التاجي. ثالثاً يجب أن يتغلب جهاز الإيصال على العوائق الناجمة عن الجهاز الصمامي. نصف هنا سلسلة من الدراسات الحالية حول خبرتنا لزرع شبكة الصمام بدون دارة قلب صناعي حيث تحمل شبكة الصمامات عدة أنواع من الصمامات.

## المواد والطرق

لقد صنعنا شبكة صمام قابلة للتمدد ذاتياً من سلك nitinol مصمم للزرع عبر قمة القلب إلى موضع الصمام التاجي. وتتألف كل شبكة صمامية من جهاز تثبيت أذيني، جهاز اسطواني بطيني، والذي يحتوي صمام قلب صناعي حيوي، وجهاز تثبيت بطيني. إن العناصر الأذنية والبطينية لها أقطار عفوية (في درجة حرارة

## مقدمة

بالرغم من كون جراحة القلب المفتوح التقليدية هي الطريقة المثلى للمعالجة الجراحية المؤكدة لأمراض الصمامات القلبية، لا يستفيد بعض المرضى من هذه العملية بسبب وجود عوامل خطورة جراحية عالية ووجود مضاد استطببات قوية بسبب العمر المتقدم أو وجود أمراض مرافقة هامة.

إن جراحة الصمام عبر القثطرة تسمح بإجراء الجراحة على قلب نابض وذلك بزرع شبكة الصمام بدون دارة القلب الصناعي وتم تطوير هذه الطريقة حديثاً خلال العقد الماضي كطريقة تنظيرية كبديل لجراحة الصمامات التقليدية التي تتم باستعمال المجازة الرؤوية القلبية.

لقد تم نشر تقارير عن زرع الصمامات الأبهريّة ومثلث الشرف عبر القثطرة في مجموعة مختارة من المرضى.

هناك اهتمام متزايد مؤخراً في زرع الصمامات ذات الشبكة الأذينية البطينية عبر القثطرة. مع ذلك هناك بعض الصعوبات يجب حلها لإيصال وتأمين شبكة الصمام في

Fig. 1: Atrial view of s star-like proto-type valved stent.



25-32 mm, respectively. Both elements were covered by an ultra-thin polytetrafluoroethylene (PTFE) membrane to guarantee sealing, minimize paravalvular leakage and to allow easier repositioning. In the initial study, several native glutaraldehyde preserved valves (one porcine pulmonary valve, 3 bovine jugular valves, 3 mitral and 3 aortic glutaraldehyde-preserved porcine valves) were used (group N), and in second study, 7 bovine pericardial valves were used (group P) (Fig 1). The folded valved stent was 10-11 mm in diameter and 24-36 mm long [1,2].

#### Catheter Delivery System

The delivery catheter had an external diameter of 13 mm and total length of 32.5 cm. The delivery system consisted of a handmade front loading sheath 5 cm long. The valved stent was hand crimped onto the proximal portion of a catheter delivery system [1,2]. An internal pusher was attached to allow for a smooth transition between the tip and the distal part of the proximal capsule and to additionally stabilize the entire delivery system sheath during its course. Balloon dilatation was unnecessary to deliver the nitinol stent as it slowly emerged from the sheath into the left atrium and ventricle.

#### In Vivo Study Preparations

Animals received human care, as approved by the Center for Experimental Animal Research at the University of Kiel, Kiel Germany, and at the University of Wisconsin, Madison, USA and in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animal Resources, National Research Council, and published by the National Academy Press, revised 1996.

17 pigs weighing 44 and 56 kg were used in this acute study [1,2].

In group N, 10 pigs underwent transapical off-pump valved stent implantation with valved stent carrying several valve types.

In group P, 7 pigs were used for implantation of a tricuspid bovine pericardial valved stent in the mitral position through transapical approach.

شبكة nitinol حيث يظهر ببطء مجموعة الإدخال الأذينة اليسرى والبطين الأيسر.

#### التحضيرات لإجراء الدراسة أثناء الحياة

تلقت الحيوانات عناية إنسانية كما تمت الموافقة عليها من قبل مركز أبحاث الحيوانات في جامعة كاييل، كاييل، ألمانيا، وجامعة ويسكانسن ماديسون الولايات المتحدة الأمريكية، وبما يتوافق مع التوجيهات للعناية واستعمال مصادر مخابر الحيوانات، هيئة الأبحاث الوطنية، والتي تم نشرها بالمطابع الأكاديمية الوطنية والمعدلة ١٩٩٦. حيث تم استعمال ١٧ خنزير يزن ما بين ٤٤ - ٥٦ كغ في الجزء الحاد من الدراسة (١)، (٢). في المجموعة N تم زرع شبكة الصمام عبر القثطرة بدون استعمال دارة القلب الصناعي لدى ١٠ خنازير حيث كانت شبكة الصمامات تحمل

الشكل ١: منظر يشابه النجمة لنموذج لشبكة الصمام.

الغرفة) ٣٥ - ٤٨ ملم و ٢٥ - ٣٢ ملم على التوالي، وكلا العنصرين مغطى بطبقة رقيقة جداً من غشاء بولي تيترافلوروثيلين (PTFE) ليسمح بلصق وإنقاص التسريب ماحول الصمام وليسمح بتثبيت أسهل.

في الدراسة الأولى تم استعمال عدد من الصمامات الحافظة لـ غلوترايدييد الأصلية (صمام واحد رئوي خنزيري، ٣ صمامات وداجية بقرية، ٣ صمامات ابهرية و ٣ صمامات تاجية خنزيرية حافظة غلوترايدييد) (مجموعة N)، وفي الدراسة الثانية تم استعمال ٧ صمامات من التامور البقري (مجموعة P) (شكل ١). كان قطر الصمام المطوي ١٠ - ١١ ملم بطول ٢٤ - ٣٦ ملم (١، ٢).

#### جهاز التوصيل عبر القثطرة

قطر قثطرة التوصيل الخارجي ١٣ ملم وطول إجمالي ٣٢,٥ سم ويتألف جهاز التوصيل من مجموعة إدخال أمامية مصنوعة يدوياً بطول ٥ سم يتم وضع شبكة الصمام يدوياً على القسم القريب من قثطرة التوصيل (١، ٢). هناك مدحم داخلي موصول يسمح لانتقال سهل بين قمة القسم البعيد من المحفظة القريبة ويعطي ثبات إضافي لكامل جهاز الإيصال خلال مرورها. ليس من الضروري استعمال بالون توسيع لإرسال

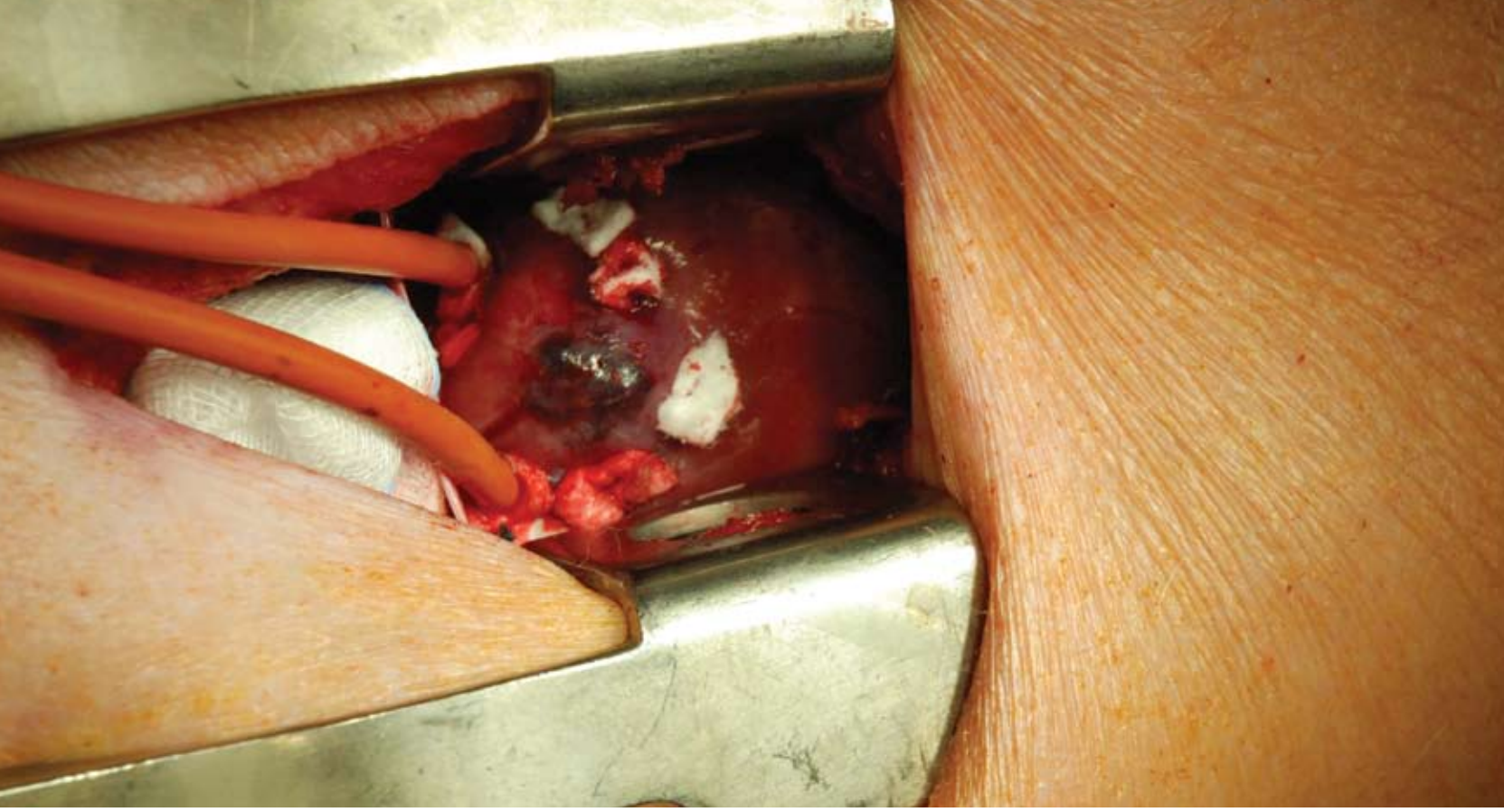


Fig. 2: Shows mini-lower sternotomy and apical access.

الشكل ٢: منظر يشير إلى شق صغير في أسفل الفص وكذلك المدخل عبر قمة القلب.

### Measurements

Data were collected to evaluate the animals' hemodynamic stability for 60 min after implantation and to assess each valved stent function. The latter was analyzed by transesophageal echocardiography (TEE) at the time of implantation and after 1 h and by contrast ventriculogram at the conclusion of the study. TEE was initially performed before valved stent deployment to measure the maximum diameter of the mitral valve annulus as well as being used to position the delivery system and deploy the valved stent across the mitral valve. Mitral regurgitation and possible left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction by the newly placed stent were assessed by color flow Doppler and pulse wave Doppler.

### In Vivo Studies

After a lower mini-sternotomy performed through a 5-6 cm skin incision, the pericardium was opened and the apex of the heart exposed. Two rows

of 3-0 polypropylene pledgeted felt purse-string sutures were placed (Fig. 2). A heparin bolus of 4000 units was administered intravenously. The valved stents were unloaded from the introducer device by a double stage procedure under TEE guidance.

The left ventricular long axis was brought into view by TEE at a 0 degree angle and the atrial component of the stent was partially deployed first by advancing the pusher towards the tip of the delivery system. During this phase of the procedure, the position of the delivery system could be adjusted so that the atrial component of the partially deployed valved stent was exactly above the mitral valve annulus.

A 140 degree angle view was also used for subsequent valved stent positioning. The remaining part of the stent was deployed by pulling back the delivery sheath while holding the pusher in place. A full TEE examination of the new valved

### الدراسات على الكائنات الحية الإنسانية

يتم إجراء جرح صغير في القسم السفلي من القص ٥ - ٦ سم عبر الجلد ثم يتم فتح التامور والكشف عن قمة القلب. يتم وضع صفتين من خيوط ٣ زيرو مصنوعة من بولي بروبيلين على شكل حلقات (شكل ٢).

يتم إعطاء ٤٠٠٠ وحدة هيبارين بجرعة وريدية دفعة واحدة. يتم حل وفك شبكة الصمام من مجموعة الإدخال بطريقة على خطوتين تحت إشراف الايكو عبر المري TEE. يتم الحصول على محور طولي للبطن الأيسر عن طريق الايكو عبر المري بدرجة زيرو. وبعد ذلك يتم وضع القسم الأذيني من الشبكة جزئياً بدفع المدحمة باتجاه ذروة جهاز الإرسال.

خلال هذه المرحلة من العملية يمكن تعديل موضع جهاز الإرسال بحيث يمكن جزئياً للمركب الأذيني وضع شبكة الصمام تماماً فوق حلقة الصمام التاجي، ولإتمام وضع الصمام لاحقاً يمكن استعمال ميلان بزواوية ١٤٠ درجة، بينما

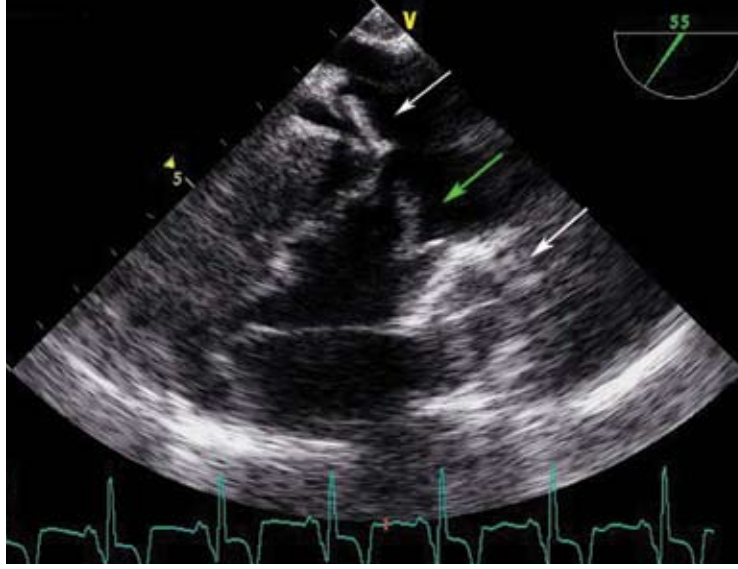
أنماط مختلفة من الصمامات في مجموعة P، تم استعمال ٧ خنازير لزراع الصمام مثلث الشرف المصنوع من التامور الخنزيري حيث تم زرعها في موقع الصمام التاجي بالطريق عبر قمة القلب.

### القياسات

تم جمع المعلومات لتقييم الاستقرار الهيموديناميكي لدى الحيوانات لمدة ٦٠ دقيقة بعد الزرع لتقييم وظيفة كل صمام مزروع حيث تم تقييم ذلك باستعمال الايكو عبر المري (TEE) في وقت الزرع وبعد ١ ساعة وكذلك بتصوير البطن الظليل عند إتمام الدراسة. تم إجراء ايكو عبر المري TEE في البداية قبل زرع الصمام لقياس القطر الأعظم لحلقة الصمام التاجي وكذلك وضع جهاز اتصال الصمام في موضعه وإطلاق شبكة الصمام في موقع الصمام التاجي. وتم تقييم قصور الصمام التاجي وإنسداد مخرج البطن الأيسر بواسطة الدوبلر الملون واستعمال موجة الدوبلر النبضي.



Fig. 3: Transesophageal echocardiographic views of the mitral valved stent along the long axis of the left ventricle (white arrows). Note the visible valve leaflets inside the body of the stent (green arrow).



stent was done immediately after deployment and after 1 hour. ECG, heart rate, and blood pressure were recorded continuously postimplantation. A contrast left ventriculogram was performed through the left ventricular apex after 1 h [1,2].

### Results

One animal died of intractable ventricular fibrillation shortly after correct placement of a valved stent into the mitral position in group P. Therefore, only the results of the remaining 16 pigs are presented. Procedural data are listed in table 1. All other animals exhibited normal hemodynamics immediately after mitral valved stent implantation and maintained stability for the entire 60 min of monitoring. Atrial and ventricular ectopic beats occurred during preparation of apical access and during valve deployment in all animals. The mean mitral valve annular diameter, the mean surgical preparation time for apical access, and the mean deployment time of the valved stent were 23.2 mm, 34.3 min, and 149 sec, respectively. Bleeding caused by insertion of the catheter delivery system into the apical heart was generally controlled easily. There were between one and three attempts to adequately position and deploy the valved stent across the

mitral valve annulus. After repositioning, accurate deployment of the valved stent was established in all cases and no valved stent migration was observed (Fig. 3). There was no left ventricular outflow obstruction seen in any of the animals. Mitral regurgitation in initial and subsequent studies was only trace in 12/16 and mild in 4/16, respectively as assessed by color flow Doppler during TEE examination. Contrast left ventriculogram revealed no insufficiency in 13/16 and mild paravalvular leakage in 3/16. The animals had no indication of transesophageal echocardiographic changes throughout the observation period [1,2].

### Discussion

Transcatheter mitral valve replacement has the potential to become the preferred transcatheter mitral valve intervention since it can theoretically achieve a reduction in MR similar to that of surgery. Efforts to achieve successful valved stent implantation

الشكل ٣: مشاهد من الايكو عبر المري تظهر شبكة الصمام التاجي على طول البطين الايسر (أسهم بيضاء). لاحظ وريقات الصمام واضحة داخل جسم شبكة الصمام (السهم الأخضر).

يتم وضع القسم المتبقي من شبكة الصمام بسحب مجموعة الإرسال إلى الخلف بينما يتم تثبيت المدحم في موضعه. بعد ذلك مباشرة يتم إجراء ايكو عبر المري كاملاً لشبكة الصمام الجديد وكذلك بعد ساعة واحدة، كذلك يتم قياس بشكل متواصل لتخطيط قلب كهربائي، معدل ضربات القلب، ضغط الدم، ويتم تصوير البطين الأيسر الظليل عبر قمة القلب بعد ساعة واحدة (١)، (٢).

### النتائج

مات أحد الحيوانات مباشرة بعد وضع شبكة صمام بشكل صحيح في موضع الصمام التاجي في المجموعة P بسبب حدوث رجفان بطيني. لذلك فقط نتائج الدراسة على ١٦ خنزير متوفرة معلومات العملية موجودة في الجدول ١. أظهرت كل الحيوانات المتبقية استقرار هيموديناميكي طبيعي مباشرة بعد زرع شبكة الصمام التاجي واستمرار استقرارها لكامل مدة المراقبة الـ ٦٠ دقيقة.

لقد حصل خوارج بطينية وأذينية عند التحضير للمدخل القمي وكذلك عند زرع الصمام في الحيوانات. كان متوسط قطر حلقة الصمام التاجي، متوسط زمن التحضير للعمل الجراحي للمدخل القمي، متوسط زمن زرع شبكة الصمام

كانت على التوالي: ٢٣,٢ ملم، ٣٤,٣ دقيقة، ١٤٩ ثانية. تم التحكم بسهولة بالنزف الناجم عن إدخال مجموعة الإيصال عبر القنطرة عن طريق قمة القلب. كان هناك معدل ١ - ٣ محاولات لوضع شبكة الصمام في موقعها المناسب عبر حلقة الصمام التاجي.

تم الحصول على الزرع الدقيق لشبكة الصمام في كل الحالات بدون حدوث هجرة من الموقع لشبكة الصمام (شكل ٣). ولم يشاهد أي انسداد لمخرج البطين الأيسر في أي من الحيوانات، لوحظ وجود آثار لقصور الصمام التاجي في ١٦/١٢ وقصور تاجي خفيف في ١٦/٤ (تم تقييم ذلك بالدوبلر الملون واستعمال الايكو عبر المري). أظهر تصوير البطين الظليل عدم وجود قصور صمام تاجي في ١٦/١٣ و فقط وجود تسرب ماحول الصمام في ١٦/٣ ولم يلاحظ وجود أي علامات لتبدلات في الايكو عبر المري خلال فترة المراقبة.

Table 1: Summary of procedural data

Summary of Procedural Data					
	MV annulus (mm)	Surgical Access (min)	Stent Implant (Sec)	TEE (MR)	LV Gram (MR)
group N (n=10)	23.3(21-27)	33.7(22-45)	147(90-245)	Trace 7 Mild 3	None 8 Mild 2
group P (n=6)	22.9(21-26)	35.4(28-43)	153(127-255)	Trace 5 Mild 1	None 5 Mild 1
Overall values	23.2	34.3	149	Trace 12 Mild 4	None 13 Mild 3

MV = mitral valve, LV gram = left ventriculogram, TEE = transesophageal echocardiogram, MR = mitral regurgitation, Group N = native glutaraldehyde preserves valves (porcine pulmonary, aortic valve and bovine jugular valves) Group P = bovine pericardial valve

and functioning into the mitral position have produced modest results to date.

The first transatrial mitral valve implantation of a double crowned valved stent was reported by von Segesser and colleagues in 2005 [3].

A self-expanding valved stent intended for the mitral valve was deployed in a porcine model, using a conventional left thoracotomy and left atrial incision. The valved stent remained in mitral valve position for 30 min following stent deployment. They used glutaraldehyde-preserved porcine aortic and pulmonary valves as we did in group N transapical mitral valved stent implantations [1]. In group P, one animal died of ventricular fibrillation occurring during the repositioning of the valved stent [2]. The remaining animals maintained stable hemodynamics for 60 min postdeployment in initial and subsequent groups.

This study first demonstrates the feasibility of transapical implantation of the new atrioventricular valved stent into the mitral position in animals without cardiopulmonary bypass support.

TEE allowed satisfactory visualization to guide the transapical mitral valved stent

implantation. Radial force of the stent had only a minor role in anchoring the stent, which eliminated the risk of LVOT obstruction. The mitral valve apparatus only interfered with the passage of the valved stent delivery system from the ventricular apex across the mitral valve into the left atrium. Once positioned in the left atrium the subsequent implantation steps were unaffected by the presence of the mitral apparatus. In Group P, we also demonstrated the effectiveness and feasibility of implanting a bovine trileaflet pericardial valved stent into the mitral position. Reducing the external wall of the bovine pericardial valve allowed us to further reduce the diameter of the stent to a size that allowed transcatheter delivery with a smaller delivery system. We used this design because it passes through a relatively small introducer system. The valved stent was inserted using a self-constructed, flexible catheter through the apex of the left ventricle.

لمدة ٦٠ دقيقة بعد زرع الصمام في البداية أو لدى المجموعات التالية. لقد أظهرت الدراسة إمكانية زرع الصمام الأذيني البطيني في موقع الصمام التاجي عبر قمة القلب بدون دعم المجازة القلبية الرئوية. سمح الايكو عبر المرئي TEE بإظهار وتوجيه شبكة الصمام التاجي وزرعها عبر قمة القلب. تلعب قوة الشد القطري دور خفيف في خياطة شبكة الصمام، وبالتالي تلغي خطورة حدوث إنسداد مخرج البطين الأيسر. يتداخل جهاز الصمام التاجي فقط بمرور جهاز إيصال شبكة الصمام من قمة القلب عبر الصمام التاجي إلى البطين الأيسر وحالما يتوضع في الأذينة اليسرى فإن الخطوات التالية لزرع الصمام لا تتأثر بوجود الجهاز الصمامي التاجي مجموعة P.

وكذلك أظهرنا إمكانية وفعالية زرع شبكة الصمام التاموري الخنزيري ثلاثي الوريقات في موقع الصمام التاجي. وبإنقاص سماكة الجدار

الجدول ١

#### المناقشة

تمتلك طريقة استبدال الصمام التاجي عبر القطرة الإمكانية لتصبح التداخل المفضل للصمام التاجي عبر الجلد حيث أنه نظرياً يمكن أن يخفف القلس التاجي بشكل مماثل للجراحة.

إن الجهود للحصول على زرع شبكة الصمام بشكل وظيفي في موقع الصمام التاجي قد أنجزت نتائج متوسطة حتى الآن.

لقد كان أول زرع صمام تاجي ناجح عبر الأذينة لشبكة صمام ذو قنية مضاعفة من قبل فون سيفسر وزملائه عام ٢٠٠٥ (٣). لقد تم زرع شبكة صمام قابل للتمدد لوحده في موقع الصمام التاجي على الخنزير، وذلك باستخدام فتح الصدر من الجهة اليسرى التقليدي وفتح الأذينة اليسرى، بقيت شبكة الصمام في موقع الصمام التاجي لمدة ٣٠ دقيقة بعد وضع الشبكة. تم استعمال الصمام الأبهرى والرئوي الخنزيري المحفوظ بالغلوتارالدهيد كما فعلنا في مجموعة N والتي تم زرع الصمام التاجي عبر قمة القلب (١).

في المجموعة P مات أحد الحيوانات بسبب الرجفان البطيني الذي حدث أثناء إعادة وضع شبكة الصمام (٢) بينما بقيت جميع الحيوانات الأخرى مستقرة هيموديناميكياً

Additionally, this catheter could be performed through a relatively small incision into the left ventricular apex [1,2]. The main limitation of this study is the acute setting of its design. Therefore, the long-term durability of the valved stents and stability of the fixation system are unknown.

### Conclusions

This studies report successful off-pump transapical heart valved stent implantation into a native mitral valve. Further short- and long-term studies in pathologic animal models will help define not only the durability and safety of this new valved stent but will also establish whether this valved stent can be applied for the treatment of different mitral valve pathologies.

### References

- [1] Lozonschi L, Quaden R, Edwards N, Cremer J, Lutter G. Transapical mitral valved stent implantation. Ann Thorac Surg 2008;86:745—8.
- [2] Lutter G, Quaden R, Osaki S, Hu J, Renner J, Edwards N, Cremer J, Lozonschi L. Off-pump transapical mitral valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:124—8.
- [3] Ma L, Tozzi P, Huber CH, Taub S, Gerelle G, von Segesser LK. Double-crowned valved stents for off-pump mitral valve replacement. Eur J Cardiot horac Surg 2005;28:194—8.

Dr. Kenji Iino (MD)  
Prof. Dr. Georg Lutter (MD, PhD)  
Prof. Dr. Jochen Cremer (MD, PhD)  
Department of Cardiovascular  
Surgery, University Hospital  
Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Kenji.iino@uksh-kiel.de

Dr. Lucian Lozonschi (MD)  
Department of Cardiothoracic  
Surgery, University of Wisconsin,  
School of Medicine and Public  
Health, Madison, WI, USA

الخارجي للصمام التاموري البقري فإنه يسمح بإنقاص قطر الشبكة إلى حجم يسمح بإيصاله عبر القثطرة من النموذج لأنه يسمح بإيصاله عبر مجموعة إدخال صغيرة نسبياً.

لقد تم غرس شبكة الصمام باستخدام قثطرة بالإضافة إلى ذلك فإنه يمكن القيام بهذه القثطرة من خلال شق صغير إلى قمة البطين الأيسر (١، ٢). وما يحدد هذه الدراسة هو نموذج الاستخدام الجاد لها. لذلك فإن الاستقرار طويل الأمد لشبكة الصمام وكذلك ثبات جهاز التثبيت غير معروفة.

### الخلاصة

لقد ذكرت الدراسات إمكانية زرع صمامات قلبية عبر قمة القلب وبدون استعمال المجازة الرئوية القلبية في موضع الصمام التاجي. ولكن يجب إجراء دراسات طويلة المدى على حيوانات مريضة لتحديد إمكانية إعادة الزرع والامان لهذه الشبكات الصمامية الجديدة وكذلك إمكانية تحديد فيما إذا كانت هذه الصمامات يمكن تطبيقها في أحوال مرضية صمامية مختلفة.



# Is Sentinel Node Biopsy in Patients with Vulvar Cancer State of the Art?

## هل خزعة العقد الفرجية في مرض سرطان المهبل مثالية؟

### Purpose

We analysed the most recent data on the sentinel concept in vulvar cancer.

### Results

The incidence of vulvar cancer is low and accounts for about 5% of gynecologic malignancies. The current standard therapy includes the radical local excision combined with an complete inguinal-femoral lymphadenectomy. We remark a high rate of post-operative morbidity such as wound healing complications, lymphocele, lymphedema of the legs. For this reason, the quality of life is significant affected. We think that the use of the sentinel lymph node biopsy is of great interest. At this time the method is limited for stages 1 and 2 for up to 4 cm of tumor size. In vulvar cancer, there have only been few studies that have led to an advance in the sentinel technique. We see that there is a very high risk of overlooking the inguinal lymph node and possible metastasis in the area. If we compare vulvar cancer to breast cancer, the recurrence of lymph nodes in vulvar cancer

has a much serious prognosis and is associated with a high mortality rate (75%).

### Summary

We perform the sentinel lymph node (SNL) biopsy technique only under stringent quality requirements, as well as with an extensive explanation to the patient regarding the high recurrence rate and serious possible complications. Principally, this method is limited to patients with T1 and T2 vulvar cancers that have been determined by imaging (ultrasound, CT, MRI), without possible signs of an inguinal-femoral lymph node metastasis. The question of oncologic safety has not been definitively assessed. Further studies are necessary.

### Keywords

Sentinel lymph node in Vulvar cancer, Lymphonodectomy

### Introduction

Investigations showed that there was a doubling in the incidence of the rather rare vulvar cancer in the last three decades. There was a quadrupling of the risk in younger patients,

سرطان الثدي، إن نكس إصابة العقد للمفاوية في سرطان المهبل لها إنذار أكثر سوءاً وتترافق مع نسبة عالية من الوفيات ٧٥٪.

### الخلاصة

يتم إجراء تقنية خزعة العقد للمفاوية sentinel فقط تحت شروط نوعية stringent بالإضافة إلى إيضاح تفصيلي للمريض بخصوص معدل عالي لاختلاطات جدية ممكنة. من حيث المبدأ فإن هذه الطريقة محددة للمرضى T1، T2 لسرطان المهبل والتي يمكن تقييمها بالصور (الايكو - الطبقي المحوري - مرنان) بدون علامات لوجود انتقالات إلى العقد للمفوية الفخدية والأربية. ولم يتم تقييم السلامة النسائية بشكل دقيق، لذلك فإن هناك ضرورة لإجراء دراسات أخرى.

### مقدمة

لقد أظهرت الاستقصاءات بأن هناك تضاعف في معدل حدوث سرطان المهبل بالرغم من كونه نادر الحدوث خلال العقود الثلاثة السابقة. هناك خطورة ٤ أضعاف

### الهدف

لقد تم تحليل المعلومات الأحدث فيما يخص العقد الفرجية sentinel في سرطان المهبل.

### النتائج

إن معدل حدوث سرطان المهبل قليلة حوالي ٥٪ من الخباثات النسائية. وتتضمن المعالجة الحالية النظامية الاستئصال الموضعي الجذري مع الاستئصال التام للعقد للمفاوية الفخدية الأربية. لاحظنا وجود معدل عالي للأمراض ماحول العملية مثل اختلاطات شفاء الجرح. الوذمة للمفاوية في الطرفين السفليين، لهذا السبب فإن نوعية الحياة تتضرر بشكل كبير. لذلك نعتقد بأن خزعة العقد للمفاوية sentinel ذات أهمية كبيرة حتى هذا الوقت فإن هذه الطريقة مستتابة للمرحلة ١، ٢ وحتى حجم ٤ سم للورم. في سرطان المهبل هناك فقط بعض الدراسات التي أدت إلى تطوير في تقنيات sentinel. ونرى أن هناك خطورة عالية نظراً للاهتمام الزائد للانتقالات إلى العقد للمفاوية الأربية والمنطقة. قارنا ما بين سرطان المهبل مع

# Profile: Hospital / Clinic in the Middle East

## Medical Competence from Germany

### Hospitals, Clinics in the Middle East:

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

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

Please register your  
clinic here with your clinic  
profile and provide your  
job description:  
[www.germandoctors.de](http://www.germandoctors.de)

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

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



المستشفيات، العيادات  
في منطقة الشرق الأوسط:

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

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

من فضلكم سجل عيادتكم  
أو مستشفياتكم لدينا وارسلو  
بمواصفات الوظائف لديكم:  
[www.germandoctors.de](http://www.germandoctors.de)



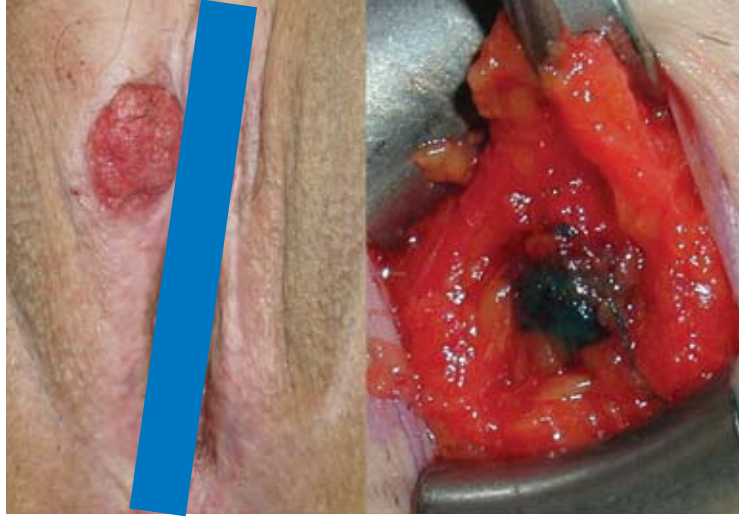
in cooperation with:



[www.germandoctors.de](http://www.germandoctors.de)

German Doctors is a registered trade mark of Bennad Ltd.

Fig. 1: Vulvar carcinoma in the area of the right labia majora with patent-blue dyed (and technetium-radiocolloid dyed) inguinal-femoral sentinel lymph node of the right groin with prominent lymphatic vessel



which is most likely attributed to HPV high risk infections (1). In the pathogenesis of vulvar cancers, particularly in young women, HPV infection plays a significant role. Non-HPV associated vulvar cancer in older patients seems to indicate a worse prognosis. The treatment of choice in the early treatment of vulvar cancer is local radical excision. In the case of more widespread disease, the vulva is partially or completely removed. The goal of the operation is a R0 resection with a 10 mm cancer free margin (2).

With a depth of invasiveness of 1 mm and less (pT1a-Carcinoma), the inguinal-femoral lymphadenectomy becomes obsolete. In histological entities such as basalioma or verrucous carcinoma, lymphadenectomy is rarely indicated. The depth of infiltration of squamous cell carcinomas shows a correlation with the probability of a diagnosis of inguino-femoral lymph node metastasis.

Carcinomas with an infiltration depth of more than 1 mm and lateral location require an ipsilateral inguinal-femoral lymphadenectomy. In the case of carcinomas near the midline (9). In 15.6%, local recurrences were reported, half of which affected the vulva and the other half being inguinal recurrences.

lymph node metastasis is around 10% for patients with a tumor under 2 cm und about 25% for tumors that are 2 cm und larger (3, 4). With tumor-free ipsilateral lymph nodes, the probability of a contralateral lymph node metastasis is 0.4%.

The resection of inguinal lymph nodes is associated with a high morbidity. Wound healing complications occur in 15-45%, lymphocele in 30%, and lymphedema in the legs requiring treatment in 20-69% of cases (5,6).

For this reason, after the first publication of the sentinel lymph node biopsy technique (7), treatment options to reduce surgical invasiveness were reported (8).

Initially, only a superficial inguinal lymphadenectomy was proposed. However, this was reflected in the GOG Study 74 as insufficient and associated with a high rate of recurrence (9). In 15.6%, local recurrences were reported, half of which affected the vulva and the other half being inguinal recurrences.

الخط المتوسط مع مسافة أقل من ١ سم، فإن الإستئصال ثنائي الجانب للعقد اللمفاوية الأربية هي المعالجة العيادية والتي تصل نسبتها إلى ١٠٪ من مرضى ذوو الورم الأقل من ٢ سم وتشكل حوالي ٢٥٪ من الأورام ذات الحجم ٢ سم أو أكثر (٣، ٤).

وإذا كانت العقد اللمفاوية في الجانب الموافق خالية من المرض فإن احتمال وجود انتقالات في الجهة المقابلة ٤، ٠٪. يترافق استئصال العقد اللمفاوية مع نسبة عالية من الأمراض.

اختلاطات شفاء الجرح تحدث في ١٥ - ٤٥٪ من الحالات، القيلة اللمفاوية ٣٠٪، الزئمة اللمفاوية في الأطراف السفلية والتي تتطلب معالجة ٢٠ - ٦٩٪ من الحالات (٥، ٦). ولهذا السبب فإنه بعد أول منشورات عن تقنية خزعة العقد

اللمفاوية في الفرج (٧)، فإن خيارات المعالجة لإنقاص خطورة الجراحة تم نشرها (٨). في البدء تم اقتراح استئصال العقد اللمفاوية الأربية السطحية فقط. وهذا انعكس على دراسة GOG على ٧٤ مريضة بأنها غير كافية وتترافق مع معدل نكس عالي (٩). وكان معدل النكس

الشكل ١: كارسينوما المهبل في منطقة الشفر الكبير الأيمن right labia majora مع صبغ أزرق نفوذ (وصبغ غرواني شعاعي) في العقد اللمفاوية الفرجية في المنطقة الفخذية الأربية لمنطقة المغبن الأيمن مع أوعية لمفاوية مسيطرة.

لدى الشابات الأصغر سناً والتي تعود إلى خطورة الاخماج بفيروس HPV (١). يلعب الخمج بفيروس HPV دور كبير لدى النساء الشابات كسبب مرضي لسرطان المهبل.

ويشير حدوث سرطان المهبل الغير مترافق مع خمج HPV لدى النساء الأكبر سناً إلى إنذار أسوأ.

إن المعالجة المختارة الحالات المبكرة في سرطان المهبل هو الاستئصال الجذري الموضعي.

وفي حال وجود سرطان أكثر انتشاراً فإنه يجب استئصال جزئي أو كامل للمهبل. والهدف من

العملية هو القطع R0 resection مع حافة خالية من السرطان ١٠ ملم (٢) مع عمق ١ ملم أو أقل (سرطان pT1a).

وفي هذه الحالة فإن استئصال استئصال العقد اللمفاوية مطلقاً. وإذا تم الأخذ بعين الاعتبار بالحالة

النسيجية فإنه نادراً ما يستئصل استئصال العقد اللمفاوية في حال الكارسينوما القاعدية أو

الكارسينوما الحويصلة verrucous. إن عمق الارتشاح بسرطان الخلايا

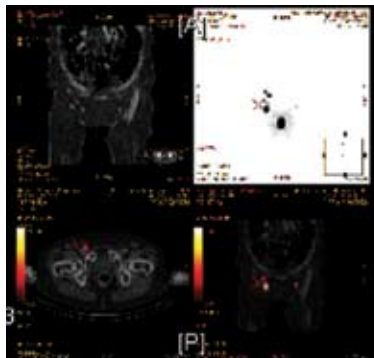
الشائكة ترتبط مع احتمال تشخيص الانتقالات إلى العقد اللمفاوية الأربية الفخذية. إن الكارسينوما ذات الانتشاح بعمق أكثر من ١

ملم مع توضع الوحشي تتطلب استئصال العقد اللمفاوية الأربية الفخذية في الجانب الموافق. وفي

حال وجود الكارسينوما بجانب



Fig. 2: SPECT-CT in combination with lymphangiography. Frontal view of the inguinal-femoral lymphangiography: The pronouncedly-dyed black area marks the peritumoral site of injection, while the cranially-localized spots show the sentinel lymph nodes located in the groin on the right and one of the left site. SPECT-CT shows three SLN in the right groin and one SLN in the left groin.



The first report regarding the sentinel lymph node biopsy technique in vulvar cancers was published in 1993 by Levenback et al.(10).

Following this, several predominantly retrospective case reports were published regarding the sentinel technique and the inguinal-femoral lymphadenectomy.

All of these studies completed the sentinel lymphadenectomy through subsequent radical lymphadenectomy and indicated a high identification rate through the use of Technetium radiocolloid and blue dye (Fig. 1, Fig. 2).

The negative predictive value in case of a negative sentinel lymph node was almost 100%. Only a few studies have been published on solitary sentinel lymphadenectomy in patients with vulvar cancer.

Since the indication for the adjuvant radiation therapy is determined by the diagnosis of the lymph node involvement, an exact diagnosis of the lymph node is critical. The indication for an adjunct inguinal radiation therapy is based on the presence of 3 or more lymph nodes metastases, and an extra-capsular extension, or a lymph node metastasis over 10 mm.

An additional recommendation includes carrying out the

radiation or the pelvic lymph drainage areas or to conduct a pelvic lymphadenectomy.

### Studies in Sentinel Lymph Nodes

The detection rate in case of using a combination of markers like technetium radiocolloid and blue dye in the sentinel lymph nodes is between 95% and 98%. If only radiocolloid blue dye is used, the results of the rates of detection were clearly worse, at around 69%. The number of false-negative results of the sentinel lymph nodes was under 3%, demonstrating a high sensitivity and a high negative predictive value.

In the prospective study GROINSS-V, published in early 2008, 457 Patients were studied in 15 large gynecologic-oncologic centers (enrollment was between the years 2000 and 2006) (11).

High standards for quality assurance were set at these operating centers. 276 patients had a median time of clinical follow-up of 35 months, and 202 patients were followed for at least 24 months. The inguinal-femoral recurrence rate was at 2.9%. The median of the recurrence time was 12 months. Based on the total number of patients, the rate of

الشكل ٢: تصوير طبقي محوري SPECT-CT مع تصوير الأوعية اللمفاوية منظر جبهوي لتصوير الأوعية اللمفاوية في المنطقة الفخذية الأربية علامات المنطقة السوداء تشير إلى موقع الحقنة حول الورم، بينما يقع الموضوعة بالاتجاه الرأسي تظهر عقد اللمفاوية متوضعة في المغبن واحدة في الجهة اليسرى يظهر التصوير الطبقي المحوري SPECT-CT ثلاث عقد ليمفاوية الفرجية في المغبن الأيمن واحدة في المغبن الأيسر.

الموضعي ١٥,٦٪ نصفها تصيب المهبل والنصف الآخر يصيب المنطقة الأربية.

لقد تم نشر أول الدراسات بخصوص تقنية خزعة العقدة اللمفاوية في الفرج في عام ١٩٩٣ من قبل ليفن باك وزملاءه (١٠). وبعدها تم

نشر عدة دراسات بالطريق الراجع بخصوص تقنية خزعة العقدة اللمفاوية في الفرج. واستئصال العقد اللمفاوية الأربية وكل هذه الدراسات أسكملت

استئصال العقد اللمفاوية في الفرج من خلال الاستئصال الجذري لكل العقد اللمفاوية وكان استئطاب ذلك بسبب المعدل العالي لإستعمال التصوير الشعاعي بالتغنسيوم والصبغ الأزرق (الشكل ١، ٢).

إن سلبية إصابة العقدة في الفرج تترافق مع ١٠٠٪ قيمة انذارية سلبية. فقط بعض الدراسات أشارت إلى الاستئصال المعزول للعقد اللمفاوية في الفرج في مريضات سرطان المهبل.

إن التشخيص الدقيق لإصابة العقد اللمفاوية ضروري وذلك لأن هذه الإصابة تضع استئطابات المعالجة المرافقة الشعاعية.

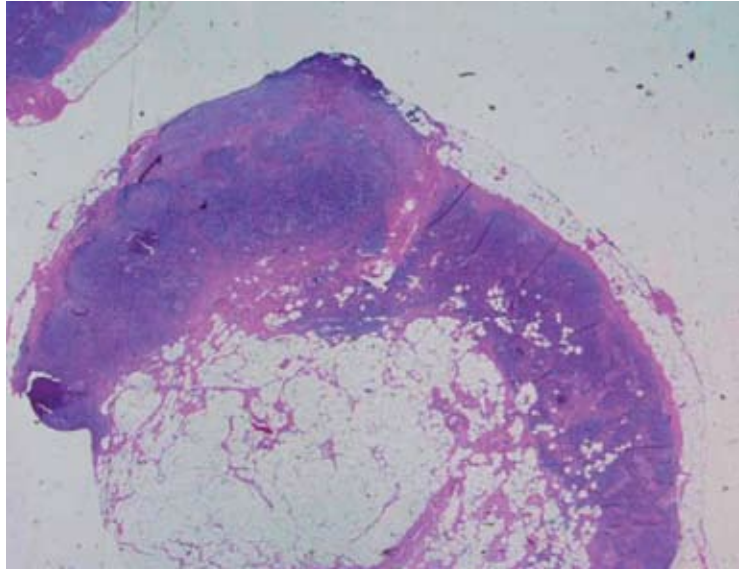
إن استئطاب المعالجة الشعاعية للمنطقة الأربية المجاورة يعتمد على وجود انتقالات إلى ثلاث أو أكثر من العقد اللمفاوية، والامتداد إلى خارج المحفظة أو إصابة العقد اللمفاوية لمسافة أكثر من ١٠ ملم.

هناك توصيات إضافية تتضمن تطبيق المعالجة الإشعاعية أو تفجير العقد اللمفاوية الحوضية أو استئصال العقد اللمفاوية الحوضية. الدراسات حول العقد اللمفاوية في الفرج

إن معدل الكشف في حال استعمال كلاً من الواسمات مثل التغنسيوم الغرائي الشعاعي والصبغ الأزرق في العقد اللمفاوية في الفرج يتراوح ما بين ٩٥ – ٩٨٪ وإذا استعمل الصبغ الأزرق الغرائي الشعاعي لوحده فإن معدل الكشف عن الانتقالات الورمية حوالي ٦٩٪. وعدد الحالات التي يكون الاختيار سلبى كاذب فقط ٣٪ وبالتالي تظهر حساسية ونوعية إنذارية عالية للكشف عن حالات العقد اللمفاوية في الفرج.

في الدراسة الاستقبالية GROINSS-V في بدايات ٢٠٠٨ تمت دراسة ٤٥٧ مريضة في ١٥ مركز كبير للأورام النسائية. (تم قبول المريضات للدراسة ما بين ٢٠٠٠ – ٢٠٠٦) تم تطبيق معايير نوعية عالية في هذه المراكز. كان المعدل الناصف لمتابعة ٢٧٦ مريضة هو ٣٥ شهر و ٢٠٢ مريضة ٢٤ شهر. كان معدل النكس في المنطقة الأربية الفخذية ٢,٩٪. وكان

Fig. 3: Inconspicuous vulvar sentinel lymph node with the conventional H&E stain without indication of metastasis



recurrence after 2 years was 0.03 (95% CI: 0.01 – 0.06), and in cases of unifocal vulvar cancer the rate was 0.023 (95% CI: 0.01 – 0.05). Within the group of 8 patients with inguinal recurrence, 2 patients presented with multifocal metastases, another 2 patients presented with a micro-metastases in the sentinel lymph nodes, which were not discovered during the primary histological examination. For 2 other cases, only one sentinel lymph node was removed, even though the pre-operative lymphoscintigraphy showed 2 sentinel lymph nodes. Six of the patients with inguinal recurrence died, indicating that secondary therapeutic interventions in the case of inguinal recurrence are associated with a poor prognosis. As expected, the mortality in the group of patients who retained sentinel lymph nodes was significantly higher compared with the patients who underwent a complete lymphadenectomy due to affected sentinel lymph nodes. While the GROINSS-V study only recruited patients with vulvar carcinomas less than 4 cm in diameter, an American multicenter study, GOG 173, had an upper limit of 6 cm. The results of this study were reported at the ASCO 2009 meeting in a presentation by Levenback. This study had an

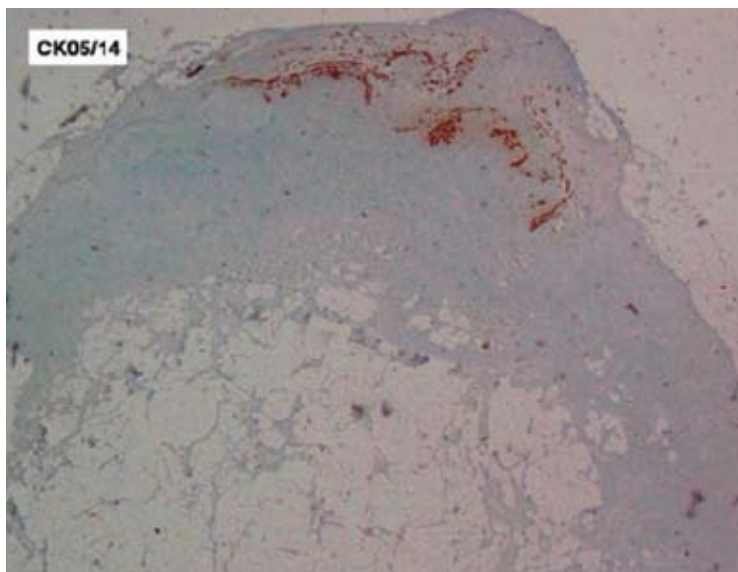
accrual goal of 120 nodal positive patients. While the GOG 173 study did not set high standards regarding the level of experience of these participating institutions (47 member institutions, median number of patients per institution 6, range of patients 1-77), the time allotted for recruiting patients encompassed 10 years. 129 node positive patients were evaluated in the study. A sensitivity of only 89.9% was reached. The false negative predictive value was 4.4%. Patients with tumors greater than 4 cm had a doubly high chance of having a negative diagnosis by sentinel node procedure compared to patients with smaller tumors. In patients with a tumor of less than 4 cm, the study showed a false negative predictive value of 2.5%. Levenback concluded that the sentinel lymph node biopsy should be a subject of further studies. Additionally, the application of the sentinel lymph node biopsy technique is limited to patients with a vulvar carcinoma less than or equal to 4 cm in size. The surgeons performing the pro-

أميركية متعددة المراكز تم قبول مريضة في الدراسة GOG ١٧٣ لديهن حدود عليا للورم ٦ سم. تم نشر نتائج هذه الدراسة في مؤتمر ASCO ٢٠٠٩ حيث قدمها بمحاضرة من قبل ليفن باخ كانت هدف هذه الدراسة الحصول على ١٢٠ مريضة لديها إصابة العقد ايجابية بينما دراسة GOG على ١٧٣ مريضة لم تطلب مستوى عالي من الخبرة لدى المراكز المشاركة (٤٧ مركز مشارك، من ١ – ٧٧ مريضة) شكل الوقت المخصص لهذه الدراسة عشر سنوات من إدراج المرضى في هذه الدراسة. تم تقييم ١٢٩ مريضة ايجابية العقد. حيث تم الوصول إلى درجة حساسية ٨٩,٩٪ وكانت القيمة التنبؤية للسلبية الكاذبة ٤,٤٪. كان لدى المريضات ذوات الورم بقطر أكثر من ٤ سم فرصة مضاعفة للحصول على تشخيص سلبي بإجراء خزعة عقد الفرج مقارنة مع المريضات اللواتي لديهن أورام أصغر. أظهرت الدراسة وجود نسبة سلبية كاذبة ٢,٥٪ عند المريضات ذوات

الشكل ٣: عقدة لمفاوية الفرجية غير واضحة مع تلوين تقليدي بملون H&E ولا تشير إلى الانتقالات.

المعدل الناصف لحدوث النكس ١٢ شهر وبناء على العدد الإجمالي للمريضات كان معدل النكس بعد سنتين هو ٠,٠٣ (95% CI: 0.01 – 0.06) وفي حالات سرطان المهبل كان المعدل ٠,٠٢٣ (95% CI: 0.01 – 0.05). وضمن المجموعة المؤلفة من ٨ مريضات اللواتي حدث لديهن نكس حوضي. ظهر لدى اثنتين منهن انتقالات متعددة، بينما لدى اثنتين أخريتين وجود انتقالات مجهرية في العقد اللمفاوية في الفرج والتي لم تكتشف في الفحص النسيجي الأولي. وبالنسبة للحالتين الأخرى فإنه تم استئصال عقدة فرجية واحدة بالرغم من التصوير العقد اللمفاوية قبل الجراحة أظهر إصابة في عقدتين في الفرج. لقد ماتت ٦ مريضات لديهن انتقالات أربية، مما يشير إلى أن المعالجة الثانوية للنكس الأربي ترافق مع إنذار سيئ. وكما هو متوقع فإن معدل الوفيات سيء في مجموعة المريضات اللواتي لديهن إصابة العقد اللمفاوية في الفرج. وتركز بدون معالجة كان أعلى بشكل واضح من مجموعة المريضات اللواتي تم استئصال العقد اللمفاوية المصابة sentinel. بينما في دراسة GROINSS-V تم قبول المريضات اللواتي لديهن كارسينوما المهبل وبقطر أقل من ٤ سم في هذه الدراسة، وفي دراسة

Fig. 4: The ultra-staging of the same vulvar sentinel lymph node with serial histological sections and immunohistochemistry (Cytokeratin CK 05/14) detects a case of metastasis



cedure should have extensive experience with the sentinel lymph node biopsy technique and should use a combination of tissue markers.

Data from the German multi-center study AGO Vulva regarding the sentinel lymph node technique showed, in a study of 127 patients who had undergone complete lymphadenectomy, a sensitivity of 92.3% (36/39 positive lymph nodes) and a false negative rate of 7.7% of cases (3/39). In all three cases the diameter of the tumor was located in the midline and was 1cm, 4cm, and 5.6 cm in size. In an additional case, the sentinel lymph node in the right groin tested positive, but there was a false negative on the left side (12).

### Histological Workup of Sentinel Lymph Nodes

The results of the GROINSS-V Study indicate the vital necessity of a histopathological workup of sentinel lymph nodes. By first the pathologic ultra-staging with the preparation of a series of histological samples and then the implementation of immunohistochemistry by experienced pathologists, over 40% of the metastases in the sentinel lymph nodes could be discovered. Further studies have also supported the importance

of using ultra-staging of the excised vulvar sentinel lymph node, since otherwise micro-metastases can be overlooked in 20-30% of cases using conventional histology (13) (Fig. 3, Fig. 4).

The quintessence of all currently published studies regarding the sentinel lymph node technique in patients with vulvar cancer, specifically the results of the multicenter GROINSS-V Study and the GOG 173, set high requirements for performing a solitary sentinel lymphadenectomy. This came under consensus at the conference of the 6th Biannual International Sentinel Node Society Meeting 2008 in Sidney, Australia, and these requirements were again strictly formulated (14). Essential requirements should include the comprehensive qualifications and expertise of the whole team performing the procedure, in particular on the part of the surgeon. As a minimal requirement, it was suggested that initially at least 10 sentinel lymphadenecto-

على التشريح المرضي مع تحضير العينات النسيجية خلويًا بتطبيق الكيمياء المناعية من قبل أطباء التشريح المرضي الخبراء. فإن أكثر من ٤٠٪ من الانتقالات إلى العقد اللمفاوية الفرجية يمكن الكشف عنها. ودعمت دراسات أخرى أهمية استخدام التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية الفرجية المهبلية المستأصلة. وحيث يمكن أن يكون هناك تضخيم في تشخيص حدوث للانتقالات المهجرية في ٢٠ - ٣٠٪ الحالات باستعمال الدراسات النسيجية التقليدية (١٣) (شكل ٣، ٤).

إن جوهر quintessence كل الدراسات المنشورة حالياً حول تقنية العقد اللمفاوية الفرجية لدى مريضات سرطان المهبل وخاصة نتائج الدراسة متعددة المراكز GOG ١٧٣ قد وصفت شروط عالية لإستئصال العقد اللمفاوية الفرجية المفردة. وهذا ماتم الاتفاق عليه في المؤتمر الدولي السادس والذي يتم كل سنتين مرة واحدة لجمعية

الشكل ٤: باستعمال التصنيف المرحلي لنفس العقد اللمفاوية الفرجية مع مقاطع نسيجية متسلسلة مع استعمال المواد الكيمائية النسيجية المناعية (سيتوكسيراتين CK ١٠٥ \ ١٤) كشفت عن حالة انتقالات.

الورم أقل من ٤ سم لذلك استنتج ليفن باخ بأن خزعة العقد اللمفاوية الفرجية بحاجة لدراسات أكثر بالإضافة إلى أن تطبيق تقنية الخزعة للعقد اللمفاوية الفرجية هي محددة فقط لدى المريضات اللواتي لديهن كارسينوما مهبلية بقطر يساوي أو أقل من ٤ سم. يجب أن يمتلك الجراح خبرة كبيرة في إجراء خزعة العقد اللمفاوية الفرجية ويجب استعمالها مع الواسمات النسيجية. إن المعلومات القادمة من الدراسة الألمانية متعددة المراكز AGO بخصوص تقنية خزعة العقد اللمفاوية أظهرت لدى ١٢٧ مريضة واللواتي تم إجراء استئصال عقد لمفاوية تام حساسية ٩٢,٣٪ (٣٦) من ٣٩ عقدة ايجابية) وسلبية كاذبة ٧,٧٪ من الحالات (٣) من أصل ٣٩ مريضة). وفي كل الحالات الثلاث كان الورم متوضع على الخط المتوسط بأحجام ١، ٤، ٥,٦ سم. بالإضافة إلى حالة واحدة كانت العقد اللمفاوية الفرجية في الجهة اليمنى، ولكن في الجهة اليسرى كانت سلبية كاذبة (١٢).

الدراسة النسيجية للعقد اللمفاوية الفرجية  
لقد أقرت دراسة GROINSS-V بوجود ضرورة حيوية لإجراء الدراسة النسيجية للعقد اللمفاوية. وتطبيق التصنيف المرحلي المبنية



mies (with subsequent completion lymphadenectomy) had to be performed to gain sufficient experience in patients with vulvar cancer. Only clinical centers that deal with a relatively high number of patients with vulvar cancer and a yearly experience of more than 5-10 patients per surgeon are thus the conditions that must be met. Further requirements include the monofocal squamous cell carcinoma of the vulva with a diameter under 4 cm as well as a pre-operative lymphoscintigraphy with surgical excision of all positively diagnosed sentinel

lymph nodes. In the case of a midline tumor, the sentinel lymph nodes must be identifiable on both sides, and in the case of ambiguity, a complete lymphadenectomy should be performed. In patients with clinically positive or imaging suspicious lymph nodes, the sentinel lymph node biopsy technique should not be used. The use of ultra-staging for all sentinel lymph nodes (by immunohistochemistry, serial histological cuts) is essential, since in over 40% of cases only by ultra-staging the metastasis in sentinel lymph nodes

وحتى يتم إدراج المركز في هذه الدراسة فإنه فقط المراكز التي تتعامل مع عدد كبير نسبياً من المريضة اللواتي لديهن سرطان المهبل سنوياً ٥ - ١٠ مريضات لكل جراح. والشروط الأخرى تتضمن وجود سرطان شامل الخلايا وحيد البؤرة في المهبل وبقطر أقل من ٤ سم، بالإضافة إلى إجراء تصوير اللمفاوي سكينغرافي مع استئصال جراحي للعقد اللمفاوية الفرعية الايجابية. في حال وجود الورم على الخط المتوسط فإنه يمكن التحري عن العقد اللمفاوية على الجانبين

العقد اللمفاوية الفرعية والذي تم في مدينة سدن في استراليا. وهذه الشروط تم وضعها بشكل مشدد (١٤). من الشروط الأساسية يجب أن يكون هناك خبرة وشهادات مؤكدة لكل الفريق الذي يقوم بإجراء هذه العملية وبشكل خاص لدى الجراح. وأقل الشروط أن يكون الجراح قد أجرى على الأقل ١٠ عمليات استئصال للعقد اللمفاوية الفرعية (مع إتمام استئصال العقد اللمفاوية لاحقاً) للحصول على الخبرة المطلوبة في حال وجود سرطان المهبل.



German<sup>®</sup>  
Medical  
Council

Medical Treatment in Germany



**Germany takes a leading position in medicine.** German hospitals enjoy an excellent reputation, and the continuously rising number of patients, who come to Germany to receive medical treatment and support here, strongly confirms this fact.

**German Medical Council** organizes the best medical treatment in renowned German hospitals and clinics for you.

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

can be diagnosed. Furthermore, clinical care and follow-up at three month intervals for two years should be ensured. Due to a very poor prognosis of inguinal recurrence, the patient must be educated in detail regarding the entire treatment plan.

### Today the sentinel lymph node biopsy technique is not state of the art in vulvar cancer patients.

Since the abovementioned conditions indicate that a large-scale application of the sentinel lymph node biopsy technique at the current time is not possible, more multicenter studies must be carried out in order to determine what the true role of the sentinel lymph node biopsy technique is in vulvar cancer. The acceptable clinical conditions and safety standards must also be further investigated.

#### Literature

- HAMPL M. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and stage of onset. *Gynecol Oncol.* 2008;109, 340-345.
- HEAPS JM, FU YS, MONTZ FJ, HACKER NF, BEREK JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 1990;38:309-314.
- SEDLIS A, HOMESLEY H, BUNDY BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1159-64.
- HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993;49:279-83.
- GAARENSTROOM KN, KENTER GG, TRIMBOS JB, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:522-7.
- RYAN M, STANTON MC, SLAYTOR EK, JACONELLI C, WATTS S, MACKENZIE P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:148-51.
- CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- DISAIA PJ, CREASMAN WT, RICH WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-32.
- STEHMAN FB, BUNDY BN, DVORETSKY PM, CREASMAN WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-7.
- LEVENBACK C, BURKE TW, GERSHENSON DM, MORRIS M, MALPICA A, ROSS MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:163-7.
- VAN DER ZEE AG, OONK MH, DE HULLU JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-9.
- HAMPL M, HANTSCHMANN P, MICHELS W, HILLEMANN P. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gyn. Oncol.* 2008; Nov;111(2):282-8.
- MOORE RG, DEPASQUALE SE, STEINHOFF MM, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2003;89:475-9.
- Levenback C, van der Zee A, Rob L, Plante M, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers. Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):151-6.

Dr. Hermann Hertel (MD)  
Dr. Susanne Guessner (MD)  
Prof. Dr. Peter Hillemanns (MD)  
Department of Gynecology and  
Obstetrics  
Hannover Medical School  
hillemanns.peter@mh-hannover.de

الدكتور حيرمان حيرتا  
الدكتور سوسان غريسнер  
الأستاذ الدكتور بيتير هيليمانس

وعند غموض الإصابة فإنه يجب إجراء استئصال هذه العقد وعند المريضات المصابات سريريا أو بالصور الشعاعية لهذه العقد للمفاوية، فإنه يجب عدم إجراء الخزعة ومن الضروري إجراء التصنيف المرحلي للعقد للمفاوية الفرجية (باستعمال الواسمات الكيميائية المناعية، القطع النسيجي المتسلسل) حيث أن ٤٠٪ من الحالات تشخص فقط بإجراء التصنيف المرحلي للعقد للمفاوية الفرجية أكثر من ذلك فإنه يجب التأكيد على العناية الطبية والمتابعة بفاصلة ٣ أشهر لمدة عامين. وبسبب الإنذار السيئ جداً لحدوث النكس الإربي، فإنه يجب تثقيف المريضة بتفاصيل خطة المعالجة بالكامل. لا تعتبر هذه الأيام تقنية خزعة العقد للمفاوية هي الأفضل لدى النساء المصابات بسرطان المهبل.

كما أشارت الحالات التي ذكرت سابقاً فإن تطبيق تقنية خزعة العقد للمفاوية على شكل واسع ليس ممكن حالياً. وكذلك يجب إجراء دراسات متعددة المراكز أخرى من أجل تحديد الدور الحقيقي لخزعة العقد للمفاوية الفرجية. في سرطان المهبل.

إن الحالات السريرية المقبولة ومعايير السلامة يجب استقصاءها أكثر.

# Metabolic Cardiomyopathy

## Facts behind the Myth

# اعتلال العضلة القلبية الإستقلابي

## حقائق خلف الأسطورة

### Background Information

The prevalence of diabetes mellitus continues to rise and the disease currently affects more than 180 million people around the world. As diabetes mellitus is considered to be a vascular disease, the risk for cardiovascular events is dramatically increasing. Almost 2 of 3 patients who present with symptomatic chronic heart disease have abnormal glucose homeostasis. Patients with diabetes mellitus and cardiovascular disease have an unfavourable prognosis. Altered cardiac function, structure, and dimensions are common findings in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus, even in the absence of hypertension and coronary artery disease.

These alterations are attributed to diabetic cardiomyopathy (DMCM) which was first reported in 1972 by Rubler et al. who analysed autopsy data from 4 patients with diabetic renal microangiopathy and dilated left ventricles in the absence of other common causes. DMCM as a clinical entity remains elusive, despite more than 3.5 decades of

basic and clinical investigations. Hyperglycaemia seems to be a central element in the pathogenesis of DMCM and triggers a series of maladaptive stimuli resulting in fibrosis and collagen deposition. As a multifactorial disease entity DMCM is clinically characterised by an initial increase in left ventricular (LV) stiffness and subclinical diastolic dysfunction. However, DMCM may advance to compromised LV systolic function and progress into an overt congestive heart failure.

Currently, there is no single diagnostic method for the identification of DMCM. DMCM is known to induce changes in cardiac structure such as, myocardial hypertrophy, fibrosis and fat droplet deposition. Early changes in cardiac function are typically manifested as abnormal diastolic function that with time leads to loss of contractile function.

The most important result of cardiac metabolism in diabetes is the switch from carbohydrates and fatty acids as a source of energy to an excessive use of fatty acids. In animal models of diabetes, cardiac dysfunction

بقي المحتوى السريري مُحير لإعتلال العضلة القلبية السكري بالرغم من ثلاث عقود ونصف من الاستقصاءات الأساسية والسريرية. يبقى فرط سكر الدم العنصر الأساسي في الآلية المرضية للاعتلال السكري DMCM ويحرض سلسلة من المحرضات لأسوء التكيف مؤدية إلى تليف وتوضع الغراء وكممرض متعدد العوامل فإن اعتلال العضلة القلبية السكري يتميز سريرياً بزيادة قساوة البطين الأيسر وسوء الوظيفة الانبساطي تحت السريري. على كل حال يمكن أن يتطور إلى قصور قلب احتقاني صريح.

لا يوجد حالياً أي طريقة لتحديد اعتلال العضلة القلبية السكري. من المعروف أن DMCM يقوم بإحداث تبدلات من تركيب العضلة القلبية وتظهر التبدلات المبكرة في وظيفة القلب بشكل رئيسي كاضطراب الوظيفة الانبساطية والتي تقود مع الزمن إلى فقدان الوظيفة الانقباضية والنتيجة الأكثر أهمية في الاستقلاب القلبي هو التحول في استعمال الطاقة من الكربوهيدرات والحموض الدسمة إلى الاستعمال الزائد للحموض

معلومات خلفية (أساسية) إن انتشار الداء السكري يستمر بالارتفاع ويصيب هذا المرض حالياً حوالي ١٨٠ مليون شخص في العالم. ويعتبر جميع مرضى الداء السكري هم مرضى أوعية وبذلك فإن خطورة الحوادث الوعائية تزداد بشكل شديد. وعلى الأغلب اثنين من أصل ثلاثة مرضى والذين بتظاهرون بمرض قلبي مزمن لديهم تحمل غلوكوز غير طبيعي. والإنذار ليس جيد لدى مرضى الداء الوعائي القلبي والداء السكري.

هناك موجودات شائعة مثل تبدل وظيفة وبنية العضلة القلبية، وكذلك أبعاد القلب عند مرضى السكري نمط ٢ الغير عرضي حتى في غياب ارتفاع الضغط والداء الشرياني الإكليلي.

وتعود هذه التبدلات إلى اعتلال العضلة القلبية السكري DMCM والذي نُشر لأول مرة من قبل روبليير ١٩٧٢ حيث تم تحليل المعلومات من ٤ جثث لمرضى لديهم اعتلال أوعية شعرية كلوي مع توسع البطينات مع غياب الأسباب الشائعة.



coexists with increased myocardial nonesterified fatty acid (NEFA) utilisation, triglyceride accumulation, and subsequent increased production of toxic intermediates, which, in the presence of hyperglycaemia, contribute to increased formation of reactive oxygen species (ROS), mitochondrial uncoupling, decreased adenosine triphosphate (ATP) synthesis, mitochondrial dysfunction, and finally apoptosis. These deleterious processes are commonly referred to as gluco-lipotoxicity. The adverse influence of diabetes mellitus extends to all components of the cardiovascular system, including microvasculature, the epicardial coronary arteries, the large conduit arteries and the heart, as well as the kidneys.

Heart failure has become a frequent manifestation of cardiovascular disease among individuals with diabetes mellitus. A 1% increase in HbA1c correlates to an enhancement of 15% regarding the development of heart failure. In an epidemiologic analysis from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), the adjusted rate of heart failure stepwise arose from 2.3 events/100 person-years in those with HbA1c levels <6% to 11.9 in those presenting with HbA1c levels >10%. With increasing HbA1c levels the risk for microvascular complications and myocardial infarction augments. Diabetes mellitus accounted for a significant percentage of patients with a diagnosis of heart failure in numerous epidemiologic studies: The Framingham Study, United

Kingdom Prospective Diabetes Study, Cardiovascular Health Study, and Euro Heart Failure Surveys all suggested that the presence of diabetes mellitus may independently increase the risk of developing incident heart failure.

### The Failing Heart

Patients submitted to hospital for cardiac events often present with impaired glucose tolerance or newly diagnosed diabetes mellitus, confirming that blood glucose and glucose tolerance is a predictor of heart failure or cardiac events. Chronic heart failure is a multifactorial disease with altered energetics and metabolism being key components in the development of this disease. The failing heart is therefore often described as an engine running out of fuel. The healthy heart only uses about 25% of the energy from substrates and the metabolic disarrangement found in insulin resistance or even diabetes mellitus mainly account for the cardiac energy starvation. The myocardial energy metabolism comprises three components. Besides the utilisation of substrates derived from glucose and free fatty acids via the Krebs cycle, the oxidative phosphorylation for the generation of ATP and finally the use of ATP are main parts of cardiac energy cycle. Myocardial energy and lipid metabolism are essential for heart structure and function. Energy surplus as well as energy starvation may lead to disarrangement in myocardial tissue. 70% of cardiac ATP are derived from fatty acid oxidation, glucose and lactate account for 30% of

أظهرت عدة دراسات وبائية أن نسبة وجود الداء السكري كبيرة لدى مرضى استرخاء. واقترحت جميع هذه الدراسات دراسة فرمينغهام، UKPDS، الدراسة الصحية لأمراض القلب والأوعية ودراسة مسح قصور القلب الأوروبية على أن الداء السكري يمكن أن يشكل عامل خطورة مستقل لحدوث قصور القلب.

### قصور القلب

يتم تحويل المرضى إلى المستشفى عادةً بحوادث قلبية يكون لديهم عدم تحمل السكر أو مشخص حديثاً لهم الداء السكري، مع التأكيد بأن سكر الدم وتحمل السكر عاملين لخطورة إحداث قصور قلب وحوادث قلبية. إن قصور القلب هو مرض متعدد الأسباب مع كون تبدل القدرة على الاستقلاب وإعطاء الطاقة هما العنصران الأساسيان في حدوث هذا المرض. لذلك يفيد قصور القلب كمحرك قد انتهى الوقود منه. والقلب السوي يستخدم حوالي ٢٥٪ من طاقته في الحالات المقاومة للأنسولين حتى في الداء السكري والذي يعتبر أساس في عوز الطاقة القلبية. استقلاب الطاقة في القلب يتألف من ثلاث عناصر بالإضافة إلى استعمال العناصر المشتقة من السكر والحموض الدسمة الحرة عبر حلقة كريس، عمليات أكسدة الفوسفوريل لتوليد ATP وأخيراً استعمال ATP جميعها أجزاء رئيسية في حلقة الطاقة للقلب. إن طاقة العضلة القلبية بالإضافة إلى استقلاب الدسم ضرورية لتركيب ووظيفة القلب إن زيادة أونقصان الطاقة يؤدي إلى

الدسمة في النماذج الحية للداء السكري، سوء الوظيفة القلبية يترافق مع استخدام الشكل الغير المؤسّر من الحموض الدسمة في العضلة القلبية (NEFA) وتجمع الشحوم الثلاثية وبالتالي زيادة إنتاج المركبات الوسيطة، السمية، والتي تساهم بوجود فرط سكر الدم بزيادة أنماط التفاعلات مع الأكسجين (ROS) تفكك الميتوكوندريا المضاعفة، زيادة تصنيع الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP، سوء وظيفة الميتوكوندريا وأخيراً ابوبتوسيس apoptosis. ويشار عادةً لعمليات التدهور هذه السمية السكرية الشحمية تمتد التأثيرات الجانبية للداء السكري لكل مركبات الجهاز القلبي الوعائي ويتضمن ذلك إصابة الشجرة الوعائية الشعرية، الشرايين الإكليلية على سطح القلب، الشرايين القلبية الكبيرة وكذلك الكلية. إن قصور القلب أصبح العلامة الأكثر حدوثاً في أمراض القلب والأوعية لدى مرضى الداء السكري. إن زيادة ١٪ في HbA1c تتوافق مع زيادة ١٥٪ فيما يخص تطور حدوث قصور القلب. وبإجراء تحليل وبائي في دراسة الداء السكري في المملكة المتحدة (UKPDS)، فلقد ارتفعت نسبة حدوث قصور القلب المعدلة بشكل تدريجي من ٢,٣ حادثة لكل ١٠٠ سنة من حياة الشخص لدى هؤلاء المرضى الذين لديهم مستويات HbA1c > ٦٪ إلى ١١,٩ لدى هؤلاء المرضى الذين لديهم مستويات HbA1c < ١٠٪. تزداد نسبة خطورة حدوث الاختلالات الوعائية الدقيقة واحتشاء العضلة القلبية بزيادة مستويات HbA1c.

the energy. Glucose is the preferred substrate under hypoxic conditions like ischemia and increased workload, because the glycolytic ATP production through conversion of glucose to lactate is independent from oxygen.

The healthy heart is able to switch rapidly between different energy sources to accommodate to different physiological and pathological conditions involving altered extracellular hormones, substrate availability, and energy demand.

The concept of energy starvation as a main reason for myocardial failing was discussed long ago and detected by reduced amounts of creatine content.

Creatine is produced by the liver and kidneys and transported to the heart, where it is taken up by a specific plasma-membrane creatine transporter. Creatine kinase catalyzes the phosphorylation of about two thirds of the total creatine pool in the heart to phosphocreatine, whereas the other one third remains as free creatine. The creatine kinase system acts as an energy buffer, when high energy demands exceed the energy supply. The phosphocreatine level fall, keeping ATP at a normal level, but the free ADP level increase. The augmented level of free ADP

inhibits the function of many intracellular enzymes, causing failure of the muscle contraction mechanism.

Thus, a metabolic derangement in the cardiac myocyte can occur when phosphocreatine levels fall and free ADP levels rise, even if ATP levels remain unchanged.

In cases where ATP demand exceeds ATP synthesis phosphocreatine levels decline first, and ATP decreases only when phosphocreatine is substantially depleted because the creatine kinase reaction equilibrium favours ATP synthesis over phosphocreatine.

In chronic heart failure the total creatine level fall leading to a further reduction of the phosphocreatine:ATP ratio. Myocardial phosphocreatine:ATP ratios are reduced in heart failure, and they are in correlation with New York Heart Association (NYHA) classes and with systolic and diastolic function. Thus the phosphocreatine:ATP ratio may be a strong predictor of both total mortality and mortality in cardiovascular disease.

#### Glucose Metabolism

Cardiac glucose uptake is dependent on the transmembrane glucose gradient and the content of sarcolemmal glucose transporter GLUT1 and GLUT4 with GLUT1 being preliminary located in the

بالتالي على مستوى طبيعي للـ ATP بينما يزداد مستوى الـ ADP الحر. إن مستوى الـ ADP الحر المتجمع يقوم بتثبيط وظيفة الكثير من الأنزيمات داخل الخلايا، مؤدية إلى قصور وظيفة التقلص للعضلة القلبية، مؤدية إلى اضطراب خلايا العضلية للقلب والتي تحدث عندما يكون مستوى الفوسفوكرياتين وADP الحر مرتفعاً، حتى لو لم يتبدل مستوى ATP. وفي حال زيادة الحاجة للـ ATP أكثر من تصنيع فوسفوكرياتين ATP فإنه في البداية ينحدر مستوى الفوسفوكرياتين ATP ولا ينخفض مستوى ATP إلا في حال نضوب فوسفوكرياتين لأن تفاعل الكرياتين كيناز يقوم بالموازنة لصالح تصنيع ATP على حساب فوسفوكرياتين.

ينخفض في قصور القلب المزمن مستوى الكرياتين الكلي مؤدياً إلى انخفاض أكثر في مستوى تناسب الفوسفوكرياتين إلى ATP وينقص هذا التناسب في قصور القلب، ويتناسب ذلك مع تصنيف جمعية نيويورك لأمراض القلب NYHA وكذلك مع الوظيفة الإنقباضية والإنبساطية. لذلك يمكن أن يكون تناسب الفوسفوكرياتين إلى ATP عامل تنبؤ قوي لكلاً من نسبة الوفيات الكلي وكذلك الوفيات القلبية الوعائية.

اضطراب في نسيج العضلة القلبية. ينتج ٧٠٪ من طاقة العضلة القلبية من أكسدة الحموض الدسمة، ويشكل الجلوكوز واللاكتات ٣٠٪ من الطاقة. ويفيد الجلوكوز العنصر المفضل في ظروف نقص الأكسجين مثل نقص التروية أو زيادة حجم العمل وذلك بسبب إنتاج ATP الحال للجلوكوز من خلال تحويل الجلوكوز إلى لاكتات تتم بمعزل عن الأوكسجين والقلب السليم قادر على الانتقال ما بين مصادر الطاقة المختلفة وذلك ليتكيف مع مختلف الحالات الفيزيولوجية والمرضية متضمنة تعديل هرمونات الخارج خلوية، توفر العناصر، والحاجة إلى الطاقة.

تم نقاش مفهوم نقص الطاقة الشديد كسبب لقصور العضلة القلبية منذ عهد طويل ويتم الكشف عنه بإنخفاض المحتوى من الكرياتين.

حيث يتم إنتاج الكرياتين في الكبد والكلى وينقل إلى القلب حيث يتم أخذه من قبل ناقل كرياتين خاص بالبلازما - كرياتين. ويتم تحويل ثلثي الكرياتين الكلي بعملية الفسفرة عن طريق كرياتين كيناز إلى فوسفوكرياتين بينما الثلث المتبقي يبقى على شكل حر. ويقوم نظام كرياتين كيناز كنظام حافظ للطاقة المتوفرة ينخفض مستوى الفوسفوكرياتين محافظاً

membrane and GLUT4 being localised predominantly intracellular and being translocated to the membrane by insulin stimulation. The activation of the PI3K/Akt-pathway is of importance in the regulation of fatty acid metabolism, and glucose metabolism, as well as gene expression and cell survival. In addition to the effect on GLUT-4 stimulation and glucose uptake, and promotion of glycolysis through activation of 6-phosphofructo-2-kinase, insulin increases the myocardial blood flow through the Akt arranged phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS).

Besides the effects on glucose uptake insulin promotes the formation of glycogen by inhibiting the glycogen synthase kinase 3 $\beta$ . In aerobic conditions <10% of total ATP generated is derived by glycolysis. After glycolysis the generated pyruvate can be further metabolised by three pathways: carboxylation to oxalacetate or malate, reduction to lactate, or decarboxylation to acetyl-CoA.

#### Fatty Acid Metabolism

Due to the overflow of triglycerides and non-esterified fatty acids the myocardial metabolism depends on fatty acid oxidation. The diabetic heart relies on fatty acid oxidation and is not able to switch to the use

of glucose as a process with lower oxygen consumption. The accumulation of free fatty acids lead to the phenomenon of lipotoxicity which in turn results in impaired  $\beta$ -oxidation which finally results in generating even more free fatty acids.

Because of the limited capacity of the heart to synthesise and to store fatty acids, the heart relies on a continuous supply. Triglyceride-rich lipoproteins like very-low-density lipoproteins (VLDL) and chylomikrons are the main source for fatty acids and are hydrolysed by lipoprotein lipase (LPL). LPL therefore plays a central role in the regulation of fatty acid delivery. LPL-levels are upregulated in heart failure and increase lipid uptake.

The oxidation of long-chain-fatty acids (LCFAs) is the major source of energy for the healthy heart. The uptake of LCFAs is dependent on the energy demand and is regulated by transporting systems like fatty acid translocase (CD36), plasmalemmal fatty acid binding protein (FABPpm) and fatty acid transport proteins (FATP), mainly FATP1 and FATP6. Overexpression of CD36 or FATP has been found to dramatically increase fatty acid metabolism, suggesting a central role of these transporters in fatty acid uptake.

إرجاعها لتشكيل اللبانات أو نزع الكربوكسيل لتشكيل استيل كو أنزيم acetyl-CoA.

#### استقلاب الحموض الدسمة

يعتمد استقلاب العضلة القلبية على أكسدة الحموض الدسمة وذلك بسبب

زيادة الوارد من الشحوم الثلاثية والحموض الدسمة الغير مؤسترة.

يعتمد القلب في مرض الداء السكري على أكسدة الحموض الدسمة ويكون غير قادر على أن يتحول لإستعمال الغلوكوز وهي العملية التي تؤدي إلى انقاص استهلاك الأكسجين.

يقود تجمع الحموض الدسمة الحرة إلى ظاهرة التسمم الشحمي والذي يؤدي بدوره إلى ضعف الأكسدة  $\beta$ -oxidation والتي تؤدي بالنهاية إلى تصنيع أكثر للحموض والدهن الحرة.

وبسبب القدرة المحدودة للقلب على تصنيع وخرن الحموض الدسمة،

يعتمد القلب على التزويد المستمر لهذه المواد. ويُعتبر الليبوبروتينات

الغنية بالشحوم الثلاثية مثل الليبوبروتينات قليلة الكثافة جداً وكذلك الدقائق الكيلوسية هي

المصادر الرئيسية للحموض الدسمة حيث يتم هدرجتها بواسطة أنزيم

ليباز الليبوبروتين LPL. لذلك يلعب هذا الانزيم دور مركزي في

تنظيم إرسال الحموض الدسمة. وهذا الانزيم غير مُنظم في حال

وجود قصور قلب وبالتالي يؤدي

#### استقلاب السكر

يعتمد اقتناص القلب للسكر على ممال الغلوكوز عبر الغشاء ومحتوى

ناقل الغلوكوز في الساركوليمال GLUT1، GLUT4، GLUT1 يتوضع

بشكل بدئي في الغشاء ويتوضع GLUT4 بشكل مسيطر داخل الخلية

ويتم إعادة توضع إلى الغشاء بتحريض من قبل الأنسولين.

يقوم تفعيل مسار PI3K/Akt بدور هام في تنظيم استقلاب الحموض

الدسمة، واستقلاب الغلوكوز، وكذلك في التعبير المورشي وكذلك حياة

الخلية.

بالإضافة إلى التأثير على تحريض GLUT4 وفتنص الغلوكوز، وتسهيل

انحلال الغلوكوز عند طريق تفعيل ٦-فوسفوفركتور ٢-كيتاز، يؤدي

إلى الأنسولين إلى زيادة جريان الدم إلى العضلة القلبية من خلال دور

Akt في عمليات الفسفرة لتصنيع أكسيد النترات (eNOS) بالإضافة

إلى تأثيرات الأنسولين على قنص الغلوكوز الذي يسهل تصنيع

الغلوكوجين من خلال تثبيط سينثاز كيتاز 3 $\beta$ .

في الحالات الهوائية فإنه يشتق أقل من ١٠٪ من ATP الكلي عن

طريق انحلال الغليكوجين. وبعد انحلال الغليكوجين يتم استقلاب

البيروفات الناتج إلى مستقلبات بثلاث طرق: أكسدة الكربونات

إلى أكسدة السترات إلى حالات،



Following uptake, LCFAs are bound to soluble fatty acid binding proteins (FABPs). These transport LCFAs to the outer mitochondrial membrane, where LCFAs are converted to acyl-CoA to enter  $\beta$ -oxidation.

Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are transcription factors activated by fatty acids. Their target genes participate in lipid metabolism and therefore PPARs are involved in cardiac lipid metabolism. PPAR $\alpha$  is a key regulator of fatty acid metabolism. This ligand-activated transcription factor is highly expressed in tissues that derive most of their energy from fatty acid oxidation, including liver, heart, kidney and skeletal muscle. PPAR $\alpha$  target genes participate in lipid metabolism, for example the genes of heart type fatty acid binding protein (hFABP), LPL, CD36, CPT-1 (carnitine palmitoyltransferase-1) and UCP-3 (uncoupling protein-3). Knocking out of PPAR $\alpha$  abolishes fasting-induced overexpression of fatty acid metabolic genes and switches substrate selection from fatty acids to glucose whereas the overexpression of cardiac PPAR $\alpha$  augments fatty acid uptake and oxidation.

Increased uptake and metabolism of fatty acids not only leads to accumulation of fatty acids and triglycerids but also increases oxygen consumption and generation of ROS. Augmented fatty acid uptake through overexpression of lipoprotein lipase (LPL) or fatty acid transporters, or by stimulating PPAR $\alpha$ -expression or long chain CoA synthase results in a

cardiac phenotype resembling dilative cardiomyopathy.

Diabetic alterations of myocardial metabolism result mainly from malfunctions of acetyl-CoA-carboxylase, carnithine-palmitoyl-transferase-1 which imports the acyl-CoA into the mitochondrion, and pyruvate dehydrogenase. This induces an overflow of fatty acid oxidation and inhibits glucose oxidation. In diabetes mellitus aerobic glycolysis is shifted to anaerobic glycolysis due to ischemia, resulting in accumulation of lactate and acid metabolites.

The regulation of cardiac energy substrate handling occurs at the level of substrate uptake at the sarcolemmal membrane as well as at the level of mitochondrial oxidation (Randle cycle). The accumulation of fatty acids impairs insulin-mediated uptake of glucose through inhibition of insulin receptor substrate and Akt. The amounts of intracellular fatty acids derivatives like fatty acyl-CoA, diacylglycerol and ceramide increase with augmenting intracellular fatty acid content. Consequently, serine kinase cascades involving protein kinase C- $\theta$  and I $\kappa$ B kinase- $\beta$ , which lead to serine phosphorylation of insulin receptor substrate, are activated. Phosphorylation and activation of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B are reduced. As free fatty acids activate PPAR $\alpha$ , the expression of genes involved in fatty acid oxidation and uptake accumulation of fatty acid in the cardiomyocyte is promoted.

,LPL, CD36, CPT-1 (الكارنتين ناقلات بلامبتو 1- و UCP-3 (بروتين الانفصال 3-).  
باستثناء PPAR $\alpha$  فإن زيادة التعبير للمورثات المسؤولة عن استقلاب الحموض الدسمة في حالات الصيام تؤدي إلى الانتقال في اختيار المواد من الحموض الدسمة إلى الغلوكوز بينما زيادة التعبير عن المورثات المسؤولة عن PPAR $\alpha$  القلبية تؤدي إلى زيادة قنص وأكسدة الحموض الدسمة. إن زيادة قنص واستقلاب الحموض الدسمة لا يؤدي فقط إلى تجمع الحموض الدسمة والشحوم الثلاثية بل يؤدي إلى زيادة استهلاك الأوكسجين وتوليد ROS.  
إن زيادة قنص وتجمع الحموض الدسمة من خلال زيادة التعبير في لبياز الليبوبروتين LPL أو ناقلات الحموض الدسمة، أو تحريض على تغير PPAR $\alpha$  أو تصنيع كو أنزيم السلسلة الطويلة تؤدي إلى نمط ظاهري قلبي مماثل لاعتلال العضلة القلبية التوسعي تؤدي التبدلات السكرية في استقلاب القلب إلى سوء وظيفي في كاربوكسيلاز استيل كو أنزيم acetyl-CoA-carboxylase، ناقلات كرياتين - بلامينو 1 - carnithine-palmitoyl-transferase-1 والتي تؤدي إلى جذب استيل كو أنزيم acyl-CoA المينوكونديريا وكذلك إلى ديهيدروجيناز البروفات. تؤدي هذه إلى زيادة أكسدة الحموض الدسمة وتثبيت أكسدة الغلوكوز. انحلال الغلوكوز الهوائي يتحول من الداء السكري إلى انحلال الغلوكوز اللاهوائي بسبب نقص التروية مؤدياً إلى تجمع اللاكتان

إلى زيادة قنص الشحوم. إن أكسدة سلاسل الحموض الدسمة الطويلة LCFAs يكون مصدر رئيسي لتزويد الطاقة في القلب السليم. يعتمد قنص هذه السلاسل الطويلة للحموض الدسمة على الحاجة للطاقة ويتم تنظيم ذلك عبر أنظمة ناقلة مثل ناقلات الحموض الدسمة CD36، البروتين الرابط للحموض الدسمة بلاسما ليمول FABPpm والبروتينات الناقلة للحموض الدسمة FATP وبشكل أساسي FATP1، FATP6. إن زيادة التعبير لـ CD36 أو FATP يؤدي إلى الزيادة الكبيرة في استقلاب الحموض الدسمة، وبالتالي تقترح دور رئيسي لهذه النواقل على قنص الحموض الدسمة.  
بعد اقتناص الحموض الدسمة طويلة السلسلة LCFAs يتم إرباطها مع البروتينات الرابطة للحموض الدسمة المنحلة FABPs. وتقوم هذه البروتينات بنقل LCFAs إلى السطح الخارجي لغشاء الميتوكونديريا حيث يتم إلى استل كو أنزيم acyl-CoA وللدخول في أكسدة  $\beta$ -oxidation. تعتبر مستقبلات مفعلات منشطات بيروكسيوم (PPARs) هي عوامل الاستنساخ والمفعلة من قبل الحموض الدسمة وهدفها هو المورثات المسؤولة عن استقلاب الدم. لذلك فإن PPARs تتدخل في استقلاب الحموض الدسمة. ويتم التعبير عن هذه العوامل الناقلة المفعلة بشكل كبير في الأنسجة التي تستمد طاقتها من أكسدة الحموض الدسمة. وهدف PPAR $\alpha$  هو المورثات المساهمة في استقلاب الدم، كمثال على ذلك المورثات المسؤولة عن البروتينات الرابطة للحموض الدسمة النموذج القلبي (hFABP).

### Insulin Resistance

The concept of myocardial insulin resistance is based on the fact that even in the absence of coronary artery disease a decreased in vivo stimulation of myocardial glucose uptake is detectable. Insulin-mediated glucose uptake rates were positively correlated with peripheral muscle insulin sensitivity. ROS may trigger the development of insulin resistance. A sustained presence of CD36 in the sarcolemmal membrane has been detected in the insulin resistant heart, which is associated with higher rates of fatty acid uptake. LCFAs are no longer delivered to the heart by fuel demand but constitutively. This increased supply with fatty acids results in lipotoxicity, which is marked by increased amounts of triacylglycerols, fatty acid intermediates, and ceramides. Contractile dysfunction is detected in these hearts, which can in part be reversed by antisteatotic therapy.

As a result of lipotoxicity increased amounts of PPAR $\alpha$  which are associated with cardiac failure are detected. Furthermore transgenic mice over expressing PPAR $\alpha$  develop a cardiac phenotype which is comparable to the diabetic heart with increased fatty acid metabolism, reduced glucose uptake and utilisation, cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. At least the induction of apoptosis by free fatty acids as a mechanism leading to cardiac dysfunction is discussed.

As a result, intracellular oxidative stress is induced which is

marked by increased amounts of triacylglycerols, fatty acid intermediates, and ceramides. Accumulated ceramide and diacylglycerols contribute to the activation of PKC isoforms which in turn increases CD36 mediated fatty acid uptake. This further enhances the accumulation of toxic metabolites, thereby promoting insulin resistance and cardiac dysfunction.

Cardiac glucose utilisation is reduced through the reduced activity of GLUT4 and impaired insulin signalling. As a consequence of increased fatty acid oxidation intracellular citrate concentrations are elevated which inhibit the rate limiting enzyme in glycolysis, phosphofructokinase. Besides that, the increase in PDK-4 expression leads to a pronounced phosphorylation and inhibition of the PDH-complex. Myocardial insulin resistance seems to be associated with hypertriglyceridemia and elevated plasma levels of fatty acids.

The change in myocardial energy preferences might be a result of adaption/maladaption to elevated fatty acid concentrations. Obese diabetic women demonstrate increased fatty acid utilisation, increased oxygen consumption and decreased cardiac efficiency. In patients without ischemic heart disease elevated levels of cardiac triglycerides, and increased expression of PPAR $\alpha$  target genes has been observed. In addition to the stimulatory effects of PPAR $\alpha$  direct or indirect inhibitory effects on genes involved in glucose uptake, glycolysis and glucose oxidation are observed.

لقد تم الكشف عن وجود CD36 بشكل مستمر في غشاء الساركولمال في حالات القلب المقاوم للأنسولين، والتي تتوافق مع معدلات عالية لقنص الحموض الدسمة. لذلك أصبح إرسال الحموض الدسمة طويلة السلسلة ليس فقط عند الحاجة بل بشكل مستمر. هذه الزيادة في تزويد الحموض الثلاثية ينجم عن سمية الشحوم والتي تتظاهر بزيادة الشحوم الثلاثية، العناصر الوسطية للحمض الدسم، والسيراميد. يمكن الكشف عن سوء وظيفة القلب التقلصية في هذه القلوب والتي يمكن أن نعكسها بمضادات الدهون antisteatotic.

كنتيجة لزيادة السمية الشحمية فإنه تزداد PPAR $\alpha$  والتي تترافق مع الكشف عن قصور القلب. والأكثر من ذلك فإن نقل المورثات من الفئران والتي تؤدي إلى زيادة التعبير عن PPAR $\alpha$  أدت إلى تطور حدوث شكل قلبي ظاهري مماثل للقلب السكري مع ازدياد استقلاب الحموض الدسمة، نقص قنص واستعمال الغلوكوز، ضخامة العضلة القلبية ونقص الوظيفة التقلصية على الأقل تم طرح موضوع تحريض البلعمة apoptosis من قبل الحموض الدسمة كآلية تقود إلى سوء وظيفة القلب.

وكنتيجة لذلك يتم تحريض شدات الأكسدة داخل الخلايا والتي تتظاهر بزيادة كميات الشحوم الثلاثية، العناصر الوسيطة للحموض الدسمة والسيراميد. تجمع السيراميد والجليسرول الغير مؤستل يساهم في تفعيل الأشكال النظيرة لـ PKC isoforms والتي تؤدي بدورها إلى زيادة CD36 والتي تتواسط قنص الحموض الدسمة. ويعزز هذا بدوره

ومستقبلات الحموض. يتم تنظيم استعمال مصادر الطاقة القلبية على مستوى قنص هذه المصادر في غشاء الميتوكوندريا وكذلك مستوى الأكسدة ضمن الميتوكوندريا (حلقة راندل).

يؤدي تجمع الحموض الدسمة إلى إضعاف قنص الغلوكوز والمتواسط بالأنسولين من خلال تثبيط مستقبلات الأنسولين على هذه المصادر وكذلك Akt.

تزداد مشتقات الحموض الدسمة داخل الخلايا مثل استيل كوانزيم acyl-CoA، دي استيل غليكوريل والسيراميد كلما ازداد تجمع الحموض الدسمة داخل الخلايا وبالتالي يتم تفعيل شلال سيرين كيناز والذي يستعمل بروتين كيناز C- $\theta$  وكيناز I $\kappa$ B kinase- $\beta$  واللذين يؤديان إلى فسفرة السيرين لمستقبلات الأنسولين على مصادر الطاقة وبالتالي تفعيلها. يتم نقص في عمليات الفسفرة وبفعل phosphatidylinositol 3-kinase وبروتين كيناز B. وتقوم الحموض الدسمة الحرة بتفعيل PPAR $\alpha$ ، تم تسهيل تعبير المورثات المسؤولة عن أكسدة الحموض الدسمة وقنص وتجمع الحموض الدسمة.

**المقاومة للأنسولين**  
يعتمد مفهوم المقاومة للأنسولين على حقيقة أنه حتى في حال غياب الداء الشرياني الإكليلي فإنه يمكن الكشف عن وجود نقص في التحريض على قنص الغلوكوز في الجسم الحي.

إن معدل قنص الغلوكوز المتواسط بالأنسولين يتعلق إيجابياً مع حساسية العضلات المحيطة للأنسولين. يمكن لـ ROS أن يُطلق المقاومة للأنسولين.

The normal adaptive response of a failing heart is the shift from fatty acid oxidation to a more efficient and less oxygen consuming glucose metabolism mainly by the downregulation of pyruvate dehydrogenase kinase. With decreased expression of the PPAR $\alpha$ /retinoid X receptor complex and enzymes critical to fatty acid metabolism, namely carnitine palmitoyl transferase-1 and medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase free fatty acid metabolism is decreased. To further maximize efficiency, uncoupling proteins which generate heat rather than energy are downregulated in the failing heart.

In the case of insulin resistance fatty acid metabolism is upregulated resulting in an increased demand of oxygen, decreased cardiac efficiency and lipotoxicity. This dysregulation is already obvious in patients with obesity and insulin resistance lacking symptoms of heart failure.

### Conclusion

As we will face an exponentially growing number of patients in the future the main objective will be to reduce the incidence numbers and to delay the number of patients with early and late complications to a lower level by useful tools of lifestyle changes and preventative risk factor intervention. The main task of basic research and clinical routine of the future will be to identify the "at risk" population in order to allocate new therapeutic options to better prevent diabetes mellitus. Diabetes mellitus has to be considered as a vascu-

lar and multifactorial disease, which has its origin long before its diagnosis. Treatment options of patients with diabetes mellitus should be driven by a multifactorial risk intervention to prevent or at least delay late complications.

عن PPAR $\alpha$  ومركب ريتينويد X المستقبل retinoid X receptor complex فإنه تنقص والانزيمات الضرورية لاستقلاب الحموض الدسمة. وبشكل رئيسي انزيم ناقلات بانوتيل كارنين - 1 وأنزيم نازعة الهيدروجين للسلاسل المتوسطة لـ أستيل كو أنزيم A. وبالتالي زيادة فعالية تجزئ البروتين والتي تقوي القلب أكثر من الطاقة تصبح أقل في القلب القاصر. في حال وجود مقاومة للأنسولين فإنه يزداد استقلاب الحموض الدسمة مؤدياً إلى زيادة الحاجة للأوكسجين، نقص الفعالية القلبية والسمية الشحمية. وسوء التنظيم هذا مشاهد لدى المرضى البدينين والذين لديهم مقاومة للأنسولين في مرضى قصور القلب بدون أعراض.

### الخلاصة

سوف نواجه مستقبلاً كما هو متوقع زيادة كبيرة في عدد المرضى السكريين والهدف هو إنقاص عدد وتأخير الاختلالات المبكرة والمتأخرة إلى أقل مستوى باستعمال تبدلات نموذج الحياة والتداخل لإنقاص عوامل الخطورة بشكل وقائي. إن الهدف الرئيسي للابحاث والسريريات هو تحديد السكان الذين هم في خطر من أجل إيجاد خيارات علاجية جديدة للوقاية الأفضل من الداء السكري. يجب اعتبار الداء السكري مرض وعائي ومرض ذو مجموعة متعددة العوامل والذين يمكن أن يكون موجوداً لفترة طويلة قبل التشخيص. يجب أن يقود خيارات المعالجة للداء السكري من قبل منع حدوث عوامل خطورة متعددة أو على الأقل تأخير الاختلالات المتأخرة.

على تجمع المستقبلات السمية، وبالتالي تسهل حدوث مقاومة الأنسولين وسوء وظيفة القلب. ينقص استخدام الغلوكوز القلبي من خلال نقص فعالية GLUT4 ونقص إشارات الأنسولين. وكنتيجة لزيادة أكسدة الحموض الدسمة داخل الخلايا لذلك يزداد تركيز الستبرات والتي تثبط معدل الأنزيم المحدد في انحلال الغلوكوز، فوسفوفركتوزكناياز. بالإضافة إلى ذلك أن زيادة التعبير عن PDK-4 يقود إلى عملية فسفرة ضخمة وتثبيط مركب PDH. يبدو أن القلب المقاوم للأنسولين يترافق مع فرط شحوم الدم الثلاثية وازدياد مستويات البلاسما والحموض الدسمة. يمكن أن يكون تبدلات تفضيل العضلة القلبية للطاقة وكنتيجة للتكيف أو عدم التكيف لارتفاع تركيز الحموض الدسمة. تُظهر النساء البدينات زيادة في استخدام الحموض الدسمة، ازدياد استخدام الأوكسجين ونقص الفعالية القلبية. لقد تم مشاهدة ازدياد مستوى الشحوم الثلاثية وزيادة التعبير عن PPAR $\alpha$  في المورثات المطلوبة، لدى مرضى نقص التروية القلبية. بالإضافة إلى التأثيرات التحريضية المباشرة والغير مباشرة لـ PPAR $\alpha$  على المورثات المتورطة فإنه يمكن مشاهدة قنص الغلوكوز، انحلال الغلوكوز، وأكسدة الغلوكوز. وكاستجابة طبيعية للتكيف للقلب القاصر يحدث انحراف عن أكسدة الحموض الشحمية إلى مصدر فعال للطاقة مع استهلاك أقل للأوكسجين وذلك باستعمال استقلاب الغلوكوز وبشكل رئيسي باستعمال التنظيم السليبي كيناز ديهيدروجيناز البيروفات. ومع نقص التعبير

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



WHAT ABOUT YOUR BRANDING  
FOR YOUR INTERNATIONAL STANDING?



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

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

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



# Prostate Cancer Antigen 3 A New Test for Prostate Cancer

## مستضد ٣ لسرطان البروستات اختيار جديد لسرطان البروستات

**Prostate Cancer: Epidemiology and Detection**  
It is estimated, that annually, 186,320 men in the US and 345,900 men in Europe are diagnosed with prostate cancer. Around 28,660 American and 87,400 European men die from this disease. Since there is no curative treatment option in metastasized PCa, the only option for cure is early detection. Early detection of prostate cancer relies on serum PSA testing or digital rectal examination (DRE).

Prostate specific antigen (PSA) has been the most valuable tool in the detection, staging and monitoring of this disease. Although the routine use of PSA testing has increased prostate cancer detection, one of its main drawbacks has been its lack of specificity that results in a high negative biopsy rate. This is particularly true in patients with PSA values between 3–10 ng/ml, in whom the negative biopsy rate is approximately 60–75%. The specificity of PSA is low since an elevated PSA level is not only associated with prostate cancer: Men with benign

prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis may also experience PSA-elevations leading to prostatic biopsies. Although prostate biopsy is considered the gold standard for prostate cancer diagnosis, this method has its limitations and associated morbidities. Methods to enhance PSA specificity have assisted clinicians in their decision which patients should undergo biopsy, but have not necessarily improved diagnostic accuracy or facilitated optimal therapeutic decision-making. More precise tests that identify men who require a prostate biopsy, are needed. Implementation of prostate-cancer-specific markers in body fluids is needed in order to improve the specificity of prostate cancer diagnosis. A number of these biomarkers have been identified, but one of the biomarkers that has been critically evaluated and clinically investigated for its diagnostic potential is Prostate Cancer gene 3 (PCA3).

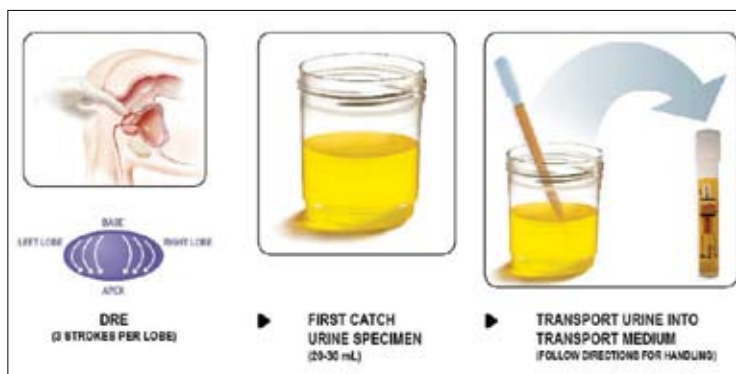
### What is the Scientific Basis of PCA3

The strong association between PCA3 overexpression

إن نوعية PSA منخفضة بسبب أن ارتفاع PSA لا يترافق مع سرطان البروستات فحسب بل يمكن أن يرتفع عند PSA الرجال الذين لديهم فرط تصنع بروستات سليم (BPH) والتهاب بروستات وهذا مايقود لإجراء خزعة بروستات. وبالرغم من أن خزعة البروستات هي الطريقة المثلى لتشخيص سرطان البروستات، فإن هذه الطريقة لها محددات وتترافق مع نسبة عالية من المراضة. وتساهم الطرق المعززة لتوعية الـ PSA في مساعدة الطبيب على اتخاذ القرار في اختيار المريض لإجراء الخزعة، ولكن ليس بالضرورة أن تعزز دقة التشخيص أو تسهل قرار اختيار المعالجة المثلى. وبالتالي نحتاج الاختبارات الأكثر دقة التي يمكنها أن تحدد الرجال الذين يحتاجون إلى خزعة بروستات. إن تطبيق الواسمات النوعية لسرطان البروستات في سوائل الجسم ضرورية لتحسين نوعية تشخيص سرطان البروستات. ثم تحديد عدد من هذه الواسمات الحيوية، ولكن واحدة من هذه الواسمات تم تقييمها بدقة وتم التحري عنها سريريا لإمكانية

سرطان البروستات: الوبائيات والكشف عنه يقدر إصابة ١٨٦,٣٢٠ رجل في الولايات المتحدة الأمريكية سنوياً وكذلك ٣٤٥,٩٠٠ في أوروبا بسرطان البروستات ويموت حوالي ٢٨,٦٦٠ أميركي و ٨٧,٤٠٠ أوروبي سنوياً من هذا المرض. وحيث لا يوجد خيارات علاجية شافية في سرطان البروستات المنتشر، فالخيار الشافي الوحيد هو الكشف المبكر عنه. ويعتمد الكشف المبكر عن سرطان البروستات على اختبار المستضد لسرطان البروستات PSA أو الفحص الشرجي المستقيمي DRE. ويعتبر المستضد لسرطان البروستات PSA هو أفضل وسيلة في الكشف عنه، وكذلك تحديد المراحل ومراقبة هذا المرض. بالرغم من الاستعمال الروتيني لإختبار PSA زاد التشخيص المبكر لسرطان البروستات، ولكن يبقى المحدد الرئيسي له هو نقص النوعية والتي تؤدي إلى معدل سلبية خزعة عالية. وهذا صحيح بشكل خاص لدى المرضى الذين قيم PSA ٣ - ١٠ نانوغرام/مل، حيث تكون معدل سلبية الخزعة تقريباً ٦٠ - ٧٥٪.

Fig. 1: Sampling procedure of PCA3



الشكل ١: عملية أخذ العينات لـ PCA3

and malignant transformation of prostate epithelium has identified the potential use of PCA3 as a biomarker for prostate cancer. The actual substance that is measured in urine is PCA3 messenger ribonucleic acid (PCA3-mRNA). PCA3mRNA expression is restricted exclusively to the prostate. PCA3 is present in normal prostate and BPH tissue at low, quantifiable levels.

What qualifies it as a marker for prostate cancer is it's 66-fold upregulation in prostate cancer compared to normal prostate tissue, but has not been found in any other malignant tissue. PCA3 has a high sensitivity and specificity for prostate cancer in tissue specimens.

Moreover, in prostate tissue specimens that contained <10% prostate cancer cells, the median upregulation of PCA3 was 11-fold, showing that PCA3 is able to detect small number of prostate cancer cells in a background of predominantly nonmalignant cells. These data and the fact that PCA3 is not expressed in leukocytes (often present in body fluids) indicate the great utility of PCA3 as a minimally invasive diagnostic tool to detect prostate cancer cells in body fluids.

#### How is a PCA3-Test performed:

##### Sampling and Analysis

A PCA3 test is carried out on the first urine that the patient passes after a digital rectal examination. Here, during a normal DRE, the urologist will rub the index finger from the base (deepest point) to the apex over both prostate lobes separately. This is normally totally painless but may give the patient the urge to urinate. A few millilitres of the first urine passed after this DRE are fixed in a special transport medium. This sample can then be stored or shipped at ambient temperature. In the laboratory, the PCA3 mRNA of the urine is determined. As it is not known how many prostate cells are present in the urine the PSA mRNA is also determined. By multiplying the ratio PCA3 mRNA/PSA mRNA by 1000, a PCA3-Score is obtained. With increasing score, the likelihood of cancer increases. At present, a cutoff of 35 for the PCA3-score is suggested for separating patients with an increased from those with a decreased risk of prostate cancer.

البروستات مع وجود أغلبية خلوية لا سرطانية في البروستات. هذه المعلومات وحقيقة أن PCA3 لا تشاهد في الكريات البيض (عادة تشاهد في سوائل البدن) تشير إلى الاستعمال الواسع للـ PCA3 كوسيلة قليلة الغزو في تشخيص والكشف عن خلايا سرطان البروستات في سوائل البدن.

##### كيف يتم إجراء اختبار PCA3:

أخذ العينة والتحليل  
يتم إجراء اختبار PCA3 على عينة البول المأخوذة بعد إجراء المس الشرجي المستقيمي هنا يقوم طبيب البولية أثناء المس الشرجي بإجراء تمسيد لفصي البروستات وبشكل منفصل باستعمال السبابة من القاعدة وبتجاه الذروة. وهذا الإجراء عادة ما يكون بدون ألم ولكن من الممكن أن يحرض المريض على التبول وباستعمال أول ميليترات من البول التي يتبولها المريض في البداية بعد المس الشرجي. يتم نقلها إلى وسط خاص ناقل ويمكن أن يتم خزن هذه العينة ونقلها ضمن درجة حرارة مناسبة في البول فإن PSA mRNA يمكن تحديدها أيضاً وبضرب تناسب PCA3 mRNA/PSAmRA

الاستفادة منها في تشخيص سرطان البروستات وهي مستضد سرطان البروستات 3 (PCA3).

ماهي القاعدة العلمية لـ PCA3  
لوحظ أن هناك ترافق قوي ما بين التعبير الزائد في PCA3 والتحول السرطاني في النسيج الظهاري للبروستات مما أدى إلى إمكانية استعمال PCA3 كواسم حيوي لسرطان البروستات. إن المركب الحقيقي الذي يمكن قياسه في المصل هو الحمض النووي الناقل (mRNA-PCA3). والتعبير عن هذا المستضد هو نوعي لسرطان البروستات.

يتواجد PCA3 بشكل طبيعي في البروستات الطبيعية وفرط تصنيع البروستات السليم BPH بمستويات قابلة للقياس ولكنها قليلة، والذي يدعمها كواسم لسرطان البروستات هو وجودها بمقادير تصل إلى 66 ضعفاً في سرطان البروستات بالمقارنة مع نسيج البروستات الطبيعي، ولم نشاهد أي سرطان لنسيج آخر. ويمتلك PCA3 نسبة عالية من الحساسية، والنوعية لسرطان البروستات في العينات النسيجية للبروستات. والأكثر من ذلك فإن عينات نسيج البروستات والتي تحتوي على نسبة أقل من 10% من الخلايا سرطانية، فإن الحد الناصف لـ PCA3 يكون 11 ضعف عن النسيج الطبيعي. يظهر ذلك أن PCA3 قادر على الكشف عن عدد قليل من خلايا سرطان



### What are Clinical Applications for PCA3 Utilization? a) PCA3 as a predictor of biopsy outcome

In one of the first clinical studies, the quantitative PCA3 assay was applied to urine samples collected after DRE from men scheduled for prostate biopsy (pre-biopsy population), men who had undergone radical prostatectomy, and healthy men with no risk factors for prostate cancer. The median PCA3 scores for men in the pre-biopsy group found to have positive biopsies, those in the pre-biopsy group with negative biopsies and healthy men were significantly different ( $p < 0.01$ ). The greatest diagnostic accuracy in the pre-biopsy population was obtained using a PCA3 score cutoff of 50. This assay had 69% sensitivity and 79% specificity for prostate cancer detection. At the same sensitivity, the specificity of serum PSA was 60% in this cohort. Although a different methodology was used, the clinical performance was similar to previously reported quantitative rt-PCR-based PCA3 test. Further studies on patients receiving first or initial biopsies shed more light on the utility off PCA3:

The first large scale clinical study analyzed 260 US men (mean PSA: 8 ng/mL) sched-

uled for a first biopsy. The PCA3 Score was determined and related to prostate biopsy outcome. 111 men (43%) had a positive biopsy and the percentage of men with a positive biopsy increased with the PCA3 Score. A PCA3 Score cut-off of 35 provided the greatest diagnostic accuracy, i.e. balance between sensitivity (50%) and specificity (77%). In particular, men with a PCA3 Score  $\geq 35$  had a 2-fold increased risk of a positive biopsy compared to those with a PCA3 Score  $< 35$ . Men with a PCA3 Score  $\geq 35$  had a 62% probability of a positive biopsy.

Similar results were obtained in a US-american repeat biopsy study including 233 men (mean serum PSA 7.4 ng/mL) who had had at least 1 negative previous biopsy and were scheduled for repeat biopsy. Again, the PCA3 Score was determined and related to biopsy outcome. Here 60 men (27%) had a positive biopsy and, as seen previously, the percentage of men with a positive biopsy increased with the PCA3 Score. A PCA3 Score cut-off of 35 provided the greatest diagnostic accuracy, i.e. balance between sensitivity (58%) and specificity (72%) and men with a PCA3 Score  $\geq 35$  had a 2.5-fold increased risk of a positive biopsy compared

عن سرطان البروستات. وباستعمال نفس الحساسية والنوعية كانت PSA ٦٠٪ في هذه المجموعة. بالرغم من استعمال طرق مختلفة، كانت النتائج السريرية مماثلة للمعايير الكمية المذكورة سابقاً لـ rt-PCR - معتمدة على اختبار PCA3. دراسات أخرى على المرضى الذين أجري لهم خزعة أولى أضاءت أكثر على استعمال PCA3.

قامت أول دراسة كبيرة الحجم على ٢٦٠ رجل أمريكي بمعدل ٨ ng/mL: PSA موضوعين على قائمة خزعة البروستات الأولى تم تحديد درجة PCA3 وتم إجراء العلاقة ما بينها وبين نتيجة الخزعة. كانت الخزعة ايجابية لدى ١١١ مريض (٤٣٪) وازدادت النسبة المئوية للرجال الذين لديهم الخزعة ايجابية مع ازدياد درجات PCA3. زود الحد الفاصل لدرجة ٣٥ لـ PCA3 بأعلى دقة تشخيصية مثلاً التوازن ما بين حساسية ٥٠٪ ونوعية ٧٧٪.

وبشكل خاص فإن الرجال لديهم درجة PCA3 أكثر اويساوي ٣٥ لديهم خطورة ضعفين لحدوث خزعة ايجابية مقارنة مع هؤلاء الذين درجة PCA3 أقل من ٣٥ درجة. ولدى الرجال الذين لديهم درجة PCA3  $\leq 35$  احتمال ٦٢٪ لوجود خزعة ايجابية.

تم الحصول على نتائج مماثلة في دراسة أمريكية لإعادة الخزعة مرة ثانية والتي أجريت على ٢٣٣ رجل (كان متوسط PSA المصل

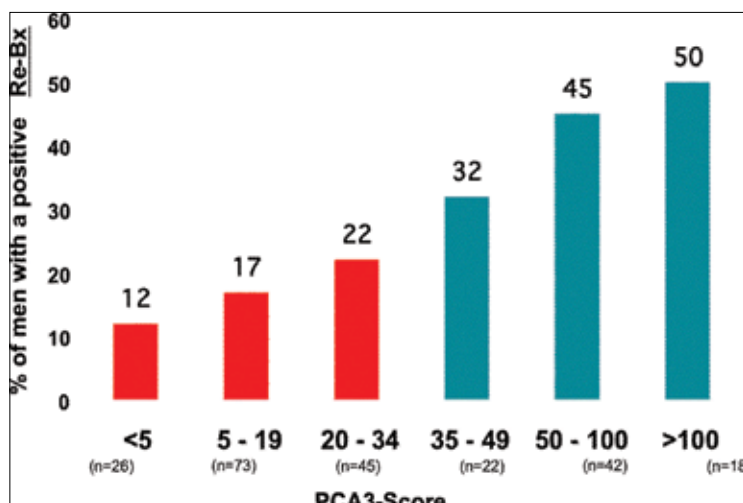
بالرقم ١٠٠٠، فإنه يمكن الحصول على درجة PCA3 ومع ازدياد هذه الدرجة فإن احتمال سرطان البانكرياس يزداد. إن الحد الفاصل في الوقت الحالي ٣٥ لدرجات PCA3 تم اقتراحه لفصل المرضى الذين لديهم خطورة عالية عن هؤلاء ذوو الخطورة المنخفضة لسرطان البروستات.

### ماهي التطبيقات السريرية لاستعمال PCA3؟

#### استعمال PCA3 للتنبؤ بنتيجة الخزعة

في الدراسة الأولى السريرية، تم تطبيق المعايير الكمية على عينات بول تم جمعها بعد المس الشرجي لرجال موضوعين على برنامج خزعة البروستات (مجموعة السكان ما قبل الخزعة)، الرجال الذين تم استئصال البروستات بشكل جذري لديهم، وكذلك الرجال الطبيعيين والذين لا يوجد لديهم عامل خطورة لحدوث سرطان البروستات. كانت الدرجات الناصفة في مجموعة ما قبل الخزعة والذين كانت الخزعات ايجابية لديهم، وكذلك الدرجات الناصفة لمجموعة الرجال ما قبل الخزعة والذين كانت الخزعات سلبية لديهم والرجال الأصحاء مختلفة بشكل ملحوظ ( $p > 0.01$ ). تم الحصول على أفضل دقة تشخيصية في مجموعة ما قبل الخزعة باستعمال الحد الفاصل لعيار PCA3 وهو ٥٠. هذا العيار له حساسية ٦٩٪ ونوعية ٧٩٪ للكشف

Fig. 2: Association of the PCA3-Score and Prostate cancer risk



to those with a PCA3 Score < 35. If the PCA3 Score was greater 35, the probability of a positive biopsy was 43%.

In 463 European men, undergoing a repeat biopsy, the positive repeat biopsy rate was 28%. The higher the PCA3 Score, the greater was the probability of a positive repeat biopsy. The PCA3 Score was independent of the number of previous biopsies, age, prostate volume and total PSA level. Moreover, the PCA3 Score was significantly higher in men with high-grade prostate intraepithelial neoplasia (HGPIN) vs. those without HGPIN, clinical stage T2 vs. T1, Gleason score  $\geq 7$  vs.  $< 7$  and "significant" vs. "indolent" (clinical stage T1c, PSA density (PSAD)  $< 0.15$  ng/mL, Gleason score in biopsy  $\leq 6$  and percent positive cores  $\leq 33\%$ ) cancers.

Deras et al. demonstrated that men with a PCA3 score  $< 5$  had a positive biopsy rate of 14%, whereas 69% of men with a PCA3 score  $> 100$  had prostate cancer upon biopsy. The analytical performance and diagnostic accuracy of PCA3 was independent of the serum PSA level and of whether the individual underwent a first biopsy or repeat biopsy. Equally important was the information, that PCA3 scores were independent of prostate volume

and showed no correlation with biopsy Gleason score.

The ratio of free to total PSA (%fPSA) is often used to improve the specificity of prostate cancer detection. In the European multicenter study, PCA3 had a better diagnostic accuracy than %fPSA for predicting repeat biopsy outcome. Using a PCA3 score cutoff of 35, PCA3 had a sensitivity of 47% and a specificity of 72%. In comparison, the specificity of %fPSa (cutoff 25%) was only 23%. Three independent studies further demonstrated that, in men undergoing repeat biopsy, PCA3 was superior to either serum PSA or %fPSA testing for predicting biopsy outcome.

#### Combination of PCA3 with Other Variables into Nomograms to Predict Biopsy Outcome

The combination of new prostate cancer biomarkers such as PCA3 with other diagnostic factors might help to more accurately predict whether cancer is found on prostate biopsies. Logistic regression analysis has shown that the combina-

المرضى الذين درجتهم  $> 7$ . وكذلك عند المرضى الذين لديهم سرطان هام مقابل سرطان حامل (المرحلة السريرية T1c وكثافة PSA  $> 0.15$  نانو غرام / مل، درجة غليسون  $\geq 6$  ودرجات ايجابية العقد  $\geq 33\%$ ). أظهر ديرياس وزملائه بأن الرجال الذين لديهم درجة PCA3  $> 5$  لديهم معدل خزعة ايجابية 47% بينما 69% من الرجال لديهم درجة PCA3  $< 100$  لديهم سرطان بروتستات عند إجراء الخزعة. إن النتائج التحليلية والدقة التشخيصية لـ PCA3 كانت مستقلة عن مستوى PSA في المصل سواء فيما إذا كان المريض أجرى الخزعة للمرة الأولى أو أعاد الخزعة. كانت المعلومات متساوية في الأهمية، وأن درجات PCA3 فيما إذا كانت مستقلة عن حجم البروستات وأظهرت النتائج عدم ارتباط بينها وبين درجات غليسون. كانت نسبة PSA الحر إلى PSA الكلي (%fPSA) تستعمل غالباً لتحسين النوعية في الكشف عن سرطان البروستات كان PCA3 في الدراسة الأوروبية متعددة المراكز أكثر دقة تشخيصية من %fPSA للتنبؤ عن نتيجة الخزعة المكررة وباستعمال درجة الحد الفاصل 35

الشكل ٢: الترابط ما بين درجة PCA3 وخطورة سرطان البروستات.

٧,٤ نانو غرام / مل) وكان لديهم على الأقل خزعة سلبية سابقة وتم وضعهم على برنامج إعادة الخزعة. ومرة أخرى تم تحديد درجة PCA3 وتم دراسة العلاقة مع نتيجة الخزعة. كان لدى 60 رجل خزعة ايجابية (27%) وكما شاهدنا سابقاً ازدادت النسبة المئوية للرجال الذين لديهم الخزعة ايجابية كلما ازدادت درجات PCA3. كان درجة الحد الفاصل 35 لـ PCA3 أكثر دقة في التشخيص مثلاً التوازن ما بين حساسية 58% ونوعية 72% كان الرجال الذين لديهم درجة  $\leq 35$  خطورة وجود خزعة ايجابية 2,5 ضعف بالمقارنة مع هؤلاء الذين لديهم  $> 35$ . وإذا كانت درجة PCA3 من 35 احتمال وجود خزعة ايجابية 43%. وفي دراسة على 63 رجل أوروبي تم إعادة الخزعة لديهم مرة ثانية كان معدل ايجابية الخزعة لديهم 28%. وكلما ارتفعت درجة PCA3 ازداد معها إمكانية وجود خزعة ايجابية كانت درجة PCA3 مستقلة عن عدد الخزعات المجرى سابقاً، العمر، حجم البروستات، وكذلك عن مستوى PSA الكلي والأكثر من ذلك كانت درجة PCA3 بشكل ملحوظ أعلى لدى الرجال الذين لديهم درجة عالية من التنشوات داخل البطانة (HGPIN) بالمقارنة مع هؤلاء الذين مرحلتهم السريرية T2 بالمقارنة مع المرحلة T1. وكذلك المرضى الذين لديهم درجة غليسون  $\leq 7$  بالمقارنة مع

tion of PCA3 with factors such as PSA, prostate volume and DRE-findings could increase the diagnostic accuracy. Thus, a combination of biomarkers with other diagnostic indicators of prostate cancer can indeed increase diagnostic accuracy. One of the established prediction tools is the PCPT-risk-calculator. Here, six risk factors (PSA, DRE, first-degree family history of prostate cancer, biopsy history, age and black ethnicity) are merged to assess the risk of developing prostate cancer and the risk of developing aggressive disease (Gleason score  $\geq 7$ ). When PCA3 was incorporated into this calculator, a significant improvement in the diagnostic accuracy of the original model was noted. When applied to individual patients, the incorporation of PCA3 into the risk calculator refined the estimate of prostate cancer risk; a low PCA3 score indicated a decreased risk for the patient, and a high PCA3 score indicated an increased risk of developing prostate cancer. These data show that new biomarkers like PCA3 can be successfully incorporated into risk calculators, resulting in improvements in prostate cancer detection.

#### b) PCA3 as a Prognostic Marker

The association of PCA3 score with prostatectomy tumor volume and other clinical and pathological features was assessed by van Gils et al. in 2008. They correlated the PCA3 score in urinary sediments after DRE in 62 men with the prognostic parameters that are assessed in radical prostatectomy specimens;

no significant correlation was found between PCA3 score and Gleason score ( $P = 0.90$ ), pathological tumor stage ( $P = 0.59$ ), or total tumor volume ( $P = 0.96$ ).

More encouraging results were found in 83 men diagnosed with prostate cancer scheduled for a radical prostatectomy. The PCA3 score was significantly correlated with tumor volume and Gleason score (6 versus  $\geq 7$ ) in prostatectomy specimens. Furthermore, the PCA3 score was significantly lower in men with clinically insignificant prostate cancer (dominant tumor volume  $< 0.5$  ml and Gleason score  $\geq 6$ ) compared to the PCA3 score in clinically significant prostate cancer ( $P = 0.007$ ). These data indicate that the PCA3 score might be useful in helping to determine which men are candidates for active surveillance. Likewise a European multi-center study of 463 men with one or two negative biopsies confirmed that patients with clinically significant prostate cancer had higher PCA3 scores than those with clinically insignificant prostate cancer. In this cohort, men with clinical stage T2 tumors had a significantly higher PCA3 score than men with non-palpable (stage T1c tumors). Other studies reported that PCA3 was an independent predictor of extra-capsular extension and of a low tumor volume. Thus, PCA3 may be indicative of clinical stage and prostate cancer significance.

These findings however need to be taken as preliminary, as the number of subjects on which these observations rely

إلى ازدياد خطورة حدوث سرطان البروستات. أظهرت هذه المعلومات أنه يمكن للواسمات الحيوية الحديثة قبل PCA3 أن تُضم بنجاح إلى مجموعة درجات الخطورة وتؤدي إلى تحسن في الكشف عن سرطان البروستات.

#### PCA3 كعامل خطورة

تم تقييم العلاقة ما بين درجات PCA3 وحجم الورم والعلامات السريرية والتشريحية المرضية الأخرى من قبل فان غيل وزملائه في عام ٢٠٠٨ حيث تم ربط درجات PCA3 في الثغالة البولية بعد المس الشرجي لدى ٦٢ مريض مع المعايير الإنذارية والتي تم تقييمها في عينات البروستات المستأصلة بشكل جذري. لم يكن هناك أي ارتباط هام ما بين درجات PCA3 ودرجات غليسون ( $P=0.9$ ) وكذلك مع مرحلة الورم تشريحياً ( $P=0.59$ ) أو الحجم الكلي للورم ( $P=0.96$ ). تم مشاهدة نتائج مشجعة أكثر في ٨٣ رجل مشخص لهم سرطان البروستات وموضوعين على برنامج الاستئصال الجذري للبروستات حيث تناسب درجات PCA3 بشكل هام مع حجم الورم ودرجات غليسون (درجة ٦ مقابل درجة  $\leq 7$ ) في عينات البروستات المستأصلة الأكثر من ذلك فإن درجات PCA3 كانت أخفض من الرجال الذين لديهم سرطان بروستات هام سريرياً (حجم الورم المسيطر أقل من ٠,٥ مل ودرجة غليسون  $\leq 6$ ) بالمقارنة مع المرضى مع درجة PCA3 لدى المرضى الذين لديهم سرطان بروستات هام سريرياً ( $P=0.007$ ) تشير هذه المعلومات إلى أن درجة PCA3 يمكن أن تكون مفيدة في المساعدة بتحديد أي الرجال

PCA3 كان لها حساسية ٤٧٪ ونوعية ٧٢٪. بالمقارنة مع نوعية بلغت ٢٣٪ باستعمال الحد الفاصل ٢٥٪ لاختيار fPSA. وأظهرت ثلاث دراسات مستقلة بأن PCA3 أفضل بكثير من استعمال اختباران PSA أو fPSA في التنبؤ نتيجة الخزعة عند الرجال الذين تم إعادة الخزعة لديهم.

#### استعمال كلاً من PCA3

والمتحولات الأخرى ضمن برنامج للتنبؤ نتيجة الخزعة ربما يساعد استعمال مجموعة الواسمات الحيوية لسرطان البروستات الجديدة مثل PCA3 مع العوامل التشخيصية الأخرى في التنبؤ بشكل أكثر دقة عن وجود سرطان البروستات في خزعات البروستات. أظهر التحليل بالطريق الراجع بأن كلاً من PCA3 مع العوامل مثل PSA، حجم البروستات والمس الشرجي. يمكن أن يزيد الدقة التشخيصية. أحد الأدوات المثبتة في التنبؤ هي مجموعة PCPT لحساب الخطورة، حيث تضم هنا اتحاد ٦ عوامل (PSA، DRE، قصة عائلية درجة أولى لسرطان البروستات، قصة لخزعة، العمر، العرق الأسود) لتقييم خطورة تطور حدوث سرطان البروستات وخطورة حدوث مرض غازي بشدة (درجات غليسون  $\leq 7$ ) وعند ضم PCA3 إلى مجموعة الحسابات حدث تحسن ملحوظ في الدقة التشخيصية على النموذج الاصلي وعند تطبيق ذلك على كل مريض على حدا فإن إضافة PCA3 إلى مجموعة الخطورة قد نقت تقييم خطورة حدوث سرطان البروستات. إن درجة PCA3 منخفضة تشير إلى إنقاص الخطورة لدى المريض. ودرجة عالية من PCA3 تشير



on, are small and inconsistency in results across studies between PCA3 and pathological tumor features have been observed. Further validation in definitive trials is mandatory to assess the true potential of PCA3 as a marker for cancer aggressiveness.

### Conclusion

In summary the clinical applications for PCA3 measurement at present are:

- when considering the need for a repeat biopsy, especially in men with chronically elevated PSA value.
- PCA3 can help to stratify men according to their risk of developing prostate cancer. A negative biopsy and a low PCA3 score might indicate that a more conservative follow-up is appropriate. Based on preliminary data regarding the prognostic value of PCA3, a negative prostate biopsy accompanied by a high PCA3 score might indicate the need for advanced imaging modalities to locate a clinically significant prostate cancer.
- If a patient has prostate cancer but the PCA3 score is low, active surveillance might be considered for a clinically insignificant tumor.
- when the biopsy is positive and the PCA3 score is high, there is a high likelihood of finding clinically significant prostate cancer, and the urologist might decide to recommend intervention.

The CE-marked version of the PCA3 test is now commercially

available in Europe and the United States under the trade name ProgenSa™ PCA3. In contrast to PSA measurement, the PCA3 test directly detects prostate cancer cells in urine. Several studies have shown that PCA3 score is superior to PSA testing for predicting biopsy outcome. The diagnostic accuracy can also be increased when PCA3 is combined with other diagnostic factors. Preliminary data demonstrate a correlation between PCA3 and Gleason score, tumor size, clinical significance of tumors, and extracapsular extension.

Prof. Dr. Alexander Haese (MD)  
Associated Professor of Urology  
University Clinic  
Hamburg-Eppendorf  
haese@uke.uni-hamburg.de

إن وجود خزعة سلبية مع مقدار منخفض لـ PCA3 يشير إلى أنه من الأفضل إتباع سياسة متابعة محافظة. وبالاعتماد على المعلومات البدئية بخصوص القيم الانذارية لـ PCA3 فإن سلبية خزعة البروستات بالإضافة إلى مقدار عالي من PCA3 يمكن أن يشير إلى الحاجة لاستعمال نماذج تصوير متطورة من أجل تحديد موضع سرطان بروستات هام سريريا. - إذا كان لدى مريض سرطان بروستات ولكن درجات PCA3 منخفضة فإن المراقبة الفعالة ضرورية لمراقبة الأورام الغير هامة سريريا. - عندما تكون الخزعة ايجابية مع درجة PCA3 عالية فإن هناك احتمال عالي لوجود سرطان بروستات هام سريريا وعندئذ يمكن لجراح البولية أن يقرر التداخل.

يتوفر حالياً في الأسواق التجارية اختبار PCA3 ذو النسخة الجائزة على علامة CE في أوروبا وأمريكا تحت الاسم التجاري بروجينسا ProgenSa™ PCA3. بالمقارنة مع قياس PSA فإنه يمكن إجراء اختبار PCA3 مباشرة للتحري عن خلايا سرطان البروستات في البول. أظهرت دراسات عديدة بأن درجة PCA3 أفضل من اختبارات PSA بالتنبؤ عن نتيجة الخزعة. يمكن أن تزداد الدقة التشخيصية عند استعمال PCA3 مع العوامل التشخيصية الأخرى معا. وأظهرت المعلومات الأولية وجود ترابط ما بين PCA3 ودرجات غليسون، حجم الورم، الأهمية السريرية للورم، الامتداد خارج المحفظة للورم.

يُستطب لهم المراجعة الفعالة. ومثل ذلك أظهرت الدراسة الأوروبية المتعددة المراكز على ٤٦٣ رجل والذين أُجروا خزعة واحدة أو اثنتين وكانت سلبتان أثبتت بأن المرضى الذين لديهم سرطان بروستات هام سريريا يمتلكون درجات أعلى لـ PCA3 من هؤلاء الرجال الذين لديهم سرطان بروستات غير هام سريريا. أظهرت هذه الدراسة أن الرجال الذين لديهم PCA3 مرحلة الورم السريرية T٢ لديهم درجة أعلى بشكل ملحوظ من المرضى الذين لديهم ورم غير مجسوس (مرحلة T١c). أظهرت دراسات أخرى بأن PCA3 كان مستقلاً كعامل إنذاري لامتداد الورم خارج المحفظة وكذلك حجم ورم صغير. وبالتالي يمكن لـ PCA3 أن تندر بالمرحلة السريرية وأهمية سرطان البروستات. مع ذلك يجب الأخذ بهذه النتائج من حيث المبدأ، حيث أن عدد المرضى والتي اعتمدت عليها هذه الدراسات كان قليل وكانت النتائج غير متوافقة ما بين هذه الدراسات ما بين PCA3 وعلامات الورم التشريحية المرضية. تقييم أكثر في دراسات محددة مطلوبة بشكل إجباري لتقييم الإمكانية الحقيقية لـ PCA3 كعلامة لخطورة وشدة السرطان.

### الخلاصة

كخلاصة فإن التطبيقات السريرية لقياس PCA3 في الوقت الحالي هي:  
- عند الأخذ بعين الاعتبار الحاجة إلى إعادة الخزعة، خاصة لدى الرجال الذين لديهم ارتفاع مزمن في قيم PSA.  
- يمكن أن يساعد PCA3 في تصنيف المرض حسب خطورة تطور حدوث سرطان البروستات.

# Liver Cell Infusion

# حقن الخلايا الكبدية

## A New Therapy Option in Children with Urea Cycle Defects

## خيار علاجي جديد لدى الأطفال المصابين بعوز حلقة البولة

### Abstract

Urea cycle defects (UCDs) are inborn errors of liver metabolism with a poor prognosis under standard therapy with dietary protein restriction and ammonia-scavenging drugs. The five-year survival rate is only 50%, and all survivors are left with neurological developmental disabilities. Although most UCDs can be cured by orthotopic liver transplantation (OLT), this technique bears the risk of direct complications during surgery, limitations due to the availability of organs and long-term complications. In this article we describe liver cell therapy (LCT) as a promising new therapy option for UCD patients.

Based on the experience of a couple of cases reported in the literature, a programme was started treating four patients with UCDs by infusion of liver cells applied in several sessions. Comprehensive evaluations to monitor the safety of cell application are reported. The efficacy of the new therapy is encouraging. Three children remained free of severe crises for 10, 15 and 29 months after LCT. Unfortunately,

one boy died after four months of disease-free survival in a hyperammonaemic crisis. Two boys underwent OLT, one 10 and one 15 months after LCT. Activity of the defective enzymes was measured in the explanted livers. Compared with almost absent levels before LCT, enzyme activities substantially increased to 4.5 and 15.6%, respectively, of healthy controls. Since the increase in enzyme activities correlated with significant metabolic stabilisation, this is the first unequivocal proof of long-term success of human LCT.

### Keywords

Liver cell therapy, urea cycle defects, treatment series in urea cycle disorders, encouraging perspective.

Rare diseases such as inborn errors of metabolism are a major challenge for paediatricians. While some of them can be treated sufficiently with new therapeutic drugs and strategies (e.g. alternative pathway medications or enzyme replacement therapy), there are still a considerable

بالخلايا الكبدية. ولسوء الحظ مات طفل واحد بعد ٤ أشهر وهو خالٍ من أزمات فرط امونيا الدم. تم زرع الكبد لدى طفلين بعد ١٠، ١٥ شهر من زرع الخلايا الكبدية، تم قياس فعالية الأنزيمات في الأكبَاد المستخرجة وبالمقارنة مع غياب هذه الفعالية قبل زرع الخلايا الكبدية فإن هذه الفعالية ازدادت إلى ٤,٥ - ١٥,٦٪ على التوالي لدى هذين الطفلين، حيث إن زيادة فعالية الأنزيم تتعلق بالنجاح الاستقلابي طويل الأمد في الإنسان.

تعتبر الأمراض النادرة مثل أخطاء الاستقلاب في المولودين حديثاً تحدياً كبيراً لأطباء الأطفال، يمكن معالجة بعضها بشكل كافٍ بالمعالجات الدوائية والاستراتيجيات الأخرى مثل المعالجات الدوائية البديلة أو المعالجة بمعيضات الأنزيمات. هناك عدد من الأمراض هذه تحمل إنذار سيء تقود إلى عجز طول الحياة وموت مبكر. ينجم الكثير من هذه الأمراض عن أخطاء ولادية في أنظمة الخمائر الكبدية. ويتحمل المسؤولية بالدرجة الأولى الخلية الكبدية.

### المُلخَص

آذيات حلقة البولة هي أخطاء ولادية في الاستقلاب الكبدية وهي ذات إنذار سيء تحت المعالجة القياسية بحماية تحديد البروتين والأدوية الخالية من الأمونيا. إن معدل الحياة لمدة ٥ سنوات هي ٥٠٪ بينما يصاب جميعهم بعجز في التطور العصبي بالرغم أنه يمكن شفاء أغلب حالات آذيات حلقة البولة بزرع الكبد السوي (OLT) ولكن هذه التقنية تحمل خطورة الاختلاطات المباشرة أثناء الجراحة، والاختلاطات طويلة الأمد وكذلك محدوديتها بسبب نقص توفر الأعضاء. في هذا النص سنصف المعالجة بالخلايا الكبدية (LCT) كمعالجة واعدة جديدة لمرضى عوز حلقة البولة UCD. بناء على الخبرة المبنية على الحالتين المذكورتين في الأدب الطبي تم البدء في برنامج لمعالجة أربع مرضى مصابين UCD بحقن الخلايا الكبدية الذي تم على مراحل. تم تقييم موضوعي لمراقبة سلامة تطبيق الخلايا. إن فعالية هذه المعالجة الجديدة مشجعة بقي ثلاثة أطفال بدون أعراض شديدة لمدة ١٠، ١٥، ٢٩ شهر بعد المعالجة

number of such diseases that have a hopeless prognosis, leading to lifelong disability and early death.

Many of these diseases are consequences of inborn errors of liverbased enzyme systems. The carrier of these defects is mainly the hepatocyte. Glycogen storage diseases, Crigler-Najjar syndrome, or-gano-acidurias or maple syrup urinary disease are such examples located in the hepatocyte that are hard to treat and where the only cure is a liver transplant. Gene transfer could be a further treatment option. However, after initial disappointing attempts (1) gene therapy is not a clinical option at present.

The observation that even small amounts of missing enzyme activity may lead to a considerable biochemical and clinical improvement led to the concept of hepatocyte replacement by liver cell infusion.

As outlined below, about 5% of healthy liver cells producing the defective enzyme ornithine transcarbamylase may lead to the reduction and cessation of the hyperammonemic metabolic crises typical of ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), the most frequent urea cycle defect.

#### Target Diseases

Bone marrow transplantation and haematopoietic stem cell therapy are prototypes of cell therapy and have an important place in the treatment of haematological diseases. Cell transplantation into the liver is intended to correct a genetic

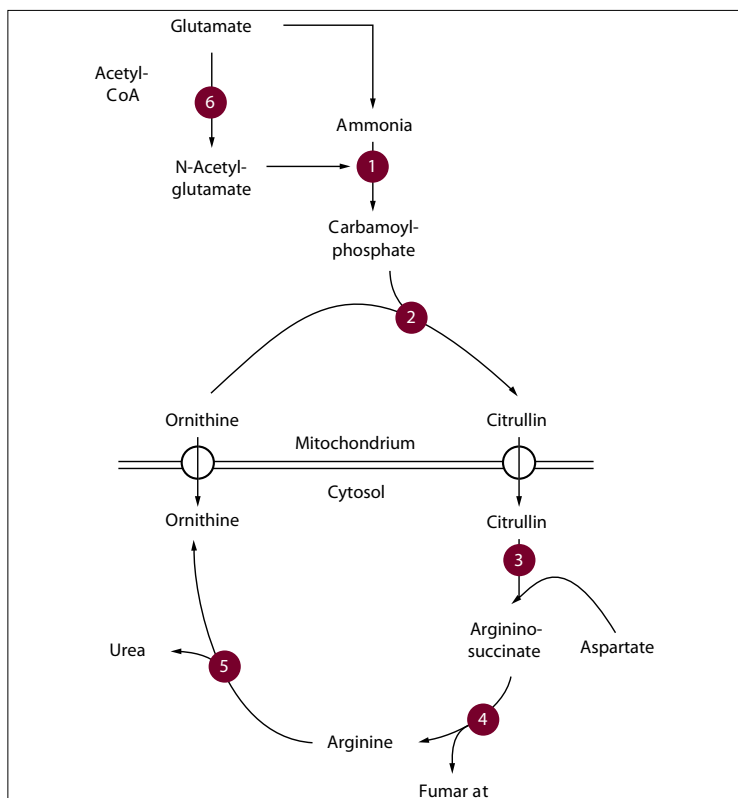


Fig. 1: The Urea Cycle. Enzymes and diseases: 1. Carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1 deficiency); 2. Ornithine transcarbamylase (OTC deficiency); 3. Argininosuccinate synthetase (Citrullinaemia); 4. Argininosuccinate lyase (ASL deficiency); 5. Arginase (Argininaemia); 6. N-Acetylglutamate synthetase (NAGS deficiency).

defect by administration of isolated liver cells of sufficient number and quality.

Although access to the portal vein for cell infusion requires minor surgery in most cases, liver cell therapy (LCT) is clearly less invasive than orthotopic liver transplantation (OLT).

Moreover, it offers the advantage of repeated cell infusions. Since most complications of paediatric OLT are inversely related to patient age and bodyweight, LCT may be an alternative to OLT even in neonates and small children. Therefore, severe inborn errors of metabolism that are based on defective hepatocyte function and have a neonatal onset with a high risk of early death

أمثلة عن ذلك: دواء خزن الغليكوز – تناذر غريغلر نجار – الحمض البولي العضوي أو الداء البولي لشرب الخشب. وتتوضع هذه الأذيات في الخلية الكبدية والطريقة الوحيدة لمعالجتها هي زرع الكبد. يمكن أن يكون زرع الجينات خيار آخر ولكن بعد المحاولات المخيبة لا يمكن اعتبار المعالجة بالجينات خيار سريري في الوقت الحالي.

لقد قادت الملاحظات حول أنه كمية قليلة من فعالية الخمائر المفقودة يمكن أن تقود إلى تحسن سريري وحيوي كيميائي ملحوظ أدت إلى مفهوم الاستعاضة بخلايا كبدية عن طريق الحقن، وكما سيتم ايضاحه لاحقاً فإن 5% من الخلايا الكبدية السليمة يمكن أن تنتج أنزيم ناقلات كاربا امبلاز الاورنثين والتي يمكن أن تقود إلى إنقاص وتوقف نوب فرط الامونيا الدموية وبشكل نموذجي عوز خميرة ناقلات كاربا امبلاز الاورنثين (OTCD) وهي أكثر حالات عوز حلقة البولة حدوثاً.

#### الأمراض المستهدفة

يمكن اعتبار زرع النقي والمعالجة بالخلايا الجذعية المولدة للدم كنماذج للمعالجة الخلوية والتي بها دور هام في معالجة أمراض الدم. إن زرع الخلايا إلى الكبد يستهدف إصلاح العوز الجنيني بحقن خلايا كبدية معزولة بعدد ونوعية كافية. بالرغم من إيجاد الوريد الكبدى لزرع الخلايا يحتاج إلى جراحة صغرى في أغلب الحالات فإن زرع الخلايا الكبدية LCT وبوضوح يحمل خطورة أقل من زرع الكبد OLT. والأكثر من ذلك يمنح فائدة

إمكانية إعادة حقن الخلايا. وبما أن أغلب الاختلافات الناجمة عن زرع الكبد OLT تتناسب عكساً مع العمر ووزن الطفل، فإن حقن الخلايا الكبدية LCT يمكن أن يكون بديلاً عن زرع الكبد لدى المولودين حديثاً وصغار الأطفال. لذلك فإن العدد من أخطاء الاستقلاب عند المولودين حديثاً والناجمة عن عوز في وظيفة الخلية الكبدية مع حدوث مبكر لدى المولودين حديثاً تحمل خطورة الموت المبكر والعجز الشديد يمكن أن تكون الهدف المفضل لزرع الخلايا الكبدية، ولكن في الوقت الحالي ماتزال المتطلبات الخاصة بعوز حلقة البولة تجريبية وبشكل خاص الحمض البولي العضوي. إن عوز الانزيمات الثلاث القريبة لحلقة البولة (عوز تصنيع كارباميلو فوسفات CPS1D



and severe disability are the preferred goal for LCT. In the current, still experimental, status of LCT, these requirements are met by urea cycle defects, and organoacidurias in particular.

The three proximal urea cycle defects (OTCD, carbamoyl-phosphate synthase 1 deficiency [CPS1D] and argininosuccinate synthase deficiency, citrullinaemia type I) are hepatocyte-based. They have a very poor prognosis under conservative treatment, particularly if the onset of the disease is neonatal (2,3). Thus, in early 2006 cytonet focused its liver cell programme on inborn errors of metabolism in children with these severe neonatal urea cycle disorders. At that time further experience in the treatment of severely ill children was gained by treating two children with acute liver failure.

#### Urea Cycle Disorders

The urea cycle in the liver is the main mechanism for the detoxification of ammonia resulting from degradation of amino acids. Six sequential steps metabolise toxic ammonia into non-toxic urea that is excreted in the urine (see Fig. 1). A defect of one enzyme of this central metabolic pathway leads to a urea cycle disorder.

Urea cycle disorders are rare and the estimated prevalence differs substantially between individual authors. The cumulative incidence of all urea cycle disorders is estimated to be about 1:8,000 live births (4). The frequency of the individual enzyme defects are: OTCD

1:14,000, CPS1D 1:62,000 and citrullinaemia type I 1:57,000. With an estimated prevalence of 1:14,000 live births, OTCD is the most common urea cycle disorder in childhood (3,4).

All urea cycle disorders are potentially life-threatening diseases, particularly if they manifest during the neonatal period, and they usually result from severe enzyme deficiencies (i.e. absent or nearly no residual activity). The key feature that is shared by all urea cycle disorders is hyperammonaemia, which may be excessive. Hyperammonaemia causes acute brain damage with cerebral oedema, haemorrhages and irreversible neuronal cell death, as well as chronic neurodegeneration if less extensive (5,6). The neurotoxic action of ammonia is amplified by accumulation of glutamine, alanine and asparagine in most urine cycle disorders. The clinical presentation, treatment and prognosis do not substantially vary between the selected enzyme deficiencies (OTCD, CPS1D, citrullinaemia type I). Patients with urine cycle disorders can have the first manifestation of the disease at any age. Whenever proteolysis takes place, most commonly caused by decreased energy supply during the first days of life, by periods of infection in the older child, or by protein intake that exceeds the individual's protein tolerance, ammonia levels increase. The neonatal period (50% of all manifestations), infancy (frequent infections) and puberty (hormonal changes) are considered especially risky periods for the first presentation or recurrent

وعادة ماتنتج عن عوز شديد في الخمائر (غياب أو لا يوجد أي فعالية). والعلامة المشتركة بين جميع اضطرابات بين جميع اضطرابات حلقة البولة هي فرط أمونيا الدم والتي يمكن أن تكون زائدة. تؤدي فرط الأمونيا الدموية إلى آذية دماغية مع وذمة دماغية، نزف، موت الخلايا الدماغية الدائم وإذا كان فرط الأمونيا أقل شدة فإنه يؤدي إلى استحالة عصبية مزمنة (٥، ٦).

يزداد التأثير السمي العصبي للأمونيا بتراكم الغلوتامين، الألانين، والاسبارجين في أغلب اضطرابات حلقة البولة. إن التطاهارات السريرية، المعالجة، والانداز لا يختلف ما بين الأذيات المحددة لعوز الانزيمات (OTCD CPS1D سيترولينيما، نموذج ١) يمكن أن تتظاهر العلامة الأولى لمرضى عوز حلقة البولة في أي عمر. ومهما يكن مكان انحلال البروتين يحدث بشكل شائع بسبب نقص تزويد الطاقة خلال الأيام الأولى للحياة، وحدث نوب من الخمج في الأطفال الأكثر سناً أو الوارد البروتيني والذي يزيد على تحمل البروتين للفرد، ويزداد مستوى الأمونيا. في مرحلة حديثي الولادة (٥٠٪ من العلامات) الرضاعة (أخماج متكررة) والبلوغ (تبدلات هرمونية)، تعتبر جميعها فترات خطيرة لحدوث أول الأعراض أو تكرر الأزمات ولتأكيد التشخيص OTCD أو CPS1D خمائرياً، فإنه يجري تحليل فعالية الأنزيم المتبقية في عينات خزعة الكبد. بالإضافة إلى إجراء تحليل الطفرة، والذي يسمح للتشخيص قبل الولادة. مع ذلك فإن تحليل

وصانعات سكسنيات الأرجنين، عوز السيترولينيما) تعتمد على الخلية الكبدية. تملك هذه الأمراض الثلاثة إنذار سيء بالمعالجة المحافظة وخاصة إذا ظهر المرض مبكراً عند حديثي الولادة (٢-٣)، وتركز أبحاث الخلايا من عام ٢٠٠٦ على الخلايا الكبدية لأخطاء الاستقلاب الولادية هذه والمتعلقة باضطراب حلقة البولة عند حديثي الولادة، في ذلك الوقت تم الحصول على خبرات أكثر عند معالجة الطفلين المصابية بقصور كبدي حاد.

#### اضطرابات حلقة البولة

إن الآلية الأساسية في الكبد لإزالة سمية الأمونيا والناجمة عن تحطم الحموض الأمينية هي حلقة البولة. هناك ستة خطوات استقلابية متتالية مسؤولة عن تحويل الأمونيا السامة إلى بولة غير سامة تطرح عبر البول (شكل ١) إن عوز أنزيم واحد في الطريق الاستقلابي الأساسي تقود إلى اضطراب في حلقة البولة.

إن اضطراب حلقة البولة هي نادرة جداً ومعدل انتشارها يختلف حسب المؤلفين. إن المعدل الكلي لحدوث اضطرابات حلقة البولة يقدر بـ ١ لكل ٨٠٠٠ ولادة حية. (٤) ومعدل حدوث كل آذية انزيمية معدل OTCD تقدر بحالة واحدة لكل ١٤٠٠٠ ولادة حية. CPS1D ١:٦٢٠٠٠ وسيترولينيما نموذج ١: ١:٥٧٠٠٠ إن OTCD أكثر اضطرابات حلقة البولة شائعة في الطفولة (٣، ٤).

إن جميع اضطرابات حلقة البولة هي أمراض مهددة للحياة وخاصة إذا ما ظهرت أثناء فترة الرضاعة



Fig. 2: Application of Liver Cells into the Portal Vein Catheter (Hickman line). The portal vein pressure is measured by a pressure transducer connected to the catheter. The flow in the portal vein is monitored by Doppler ultrasound.

crises. To confirm the diagnosis of OTCD or CPS1D enzymatically, analysis of residual enzyme activity in a liver biopsy specimen is required. In addition, mutation analysis can be performed, which also allows pre-natal diagnosis. However, mutation analysis has a lower diagnostic sensitivity than enzyme analysis for urea cycle disorders.

#### Published Findings of Liver Cell Therapy for Urea Cycle Disorders

At present, data from 27 patients who have received liver cells for the treatment of inborn errors of metabolism have been published. Ten of these patients suffered from urea cycle disorders.

The first infusion was carried out in 1997 by a group from Pittsburgh. A five-year-old boy with OTCD initially showed marked improvement of his

laboratory parameters.

Pathological levels of ammonia and glutamine normalised within 48 hours. However, he experienced a severe metabolic decompensation four weeks after the transplantation following a protocol liver biopsy. He subsequently died after two weeks from pneumonia (7).

One year later, long-term improvement was achieved in a metabolic patient, a 10-year-old girl with Crigler-Najjar syndrome type I, which opened the field for further clinical applications of LCT in metabolic diseases (8).

A further nine children with different urea cycle disorders have been treated with LCT since then.

A modest response to hepatocyte transplantation was seen in a male neonate with a pre-natal diagnosis of OTCD. Laboratory parameters as well

خلال ٤ اسابيع بعد الزرع بعد بروتوكول الخزعة الكبدية. وبعد ذلك توفي الطفل بعد اسبوعين بسبب ذات الرئة (٧).

لقد تم الحصول على تحسن طويل الأمد (مدة عام) لدى مريض استقلابي عمره ١٠ سنوات لديه متلازمة غريغلي نجار نمط ١ مما أدى إلى فتح حقل آخر للتطبيقات السريرية للمعالجة بالخلايا الكبدية LCT من أمراض الاستقلاب (٨). بعد ذلك تم معالجة ٩ أطفال يشكون من اضطرابات حلقة البولة باستعمال الخلايا الكبدية LCT.

شوهدت استجابة متوسطة لدى وليد ذكر وكان مشخص له قبل الولادة OTCD.

تحسن طفيف على المعايير المخبرية وكذلك تحمل البروتين. اتهم المؤلفون إن ذلك عائد إلى عدم تثبيط المناعة بشكل كاف وبالتالي إلى رفض الخلايا الكبدية (٩).

الطفرات تمتلك حساسية تشخيصية منخفضة وأقل من تحليل إنزيمات حلقة البولة.

نتائج المنشورات حول المعالجة بالخلايا الكبدية حول اضطرابات حلقة البولة

في الوقت الحالي تم نشر المعلومات حول ٢٧ مريض حصلوا على المعالجة بالخلايا الكبدية حول أخطاء الاستقلاب للمولدين حديثاً. شكى ١٠ مرضى منهم من اضطرابات حلقة البولة.

تم حقن أول مرة في عام ١٩٩٧ من قبل مجموعة من بيتزبرا لطفل عمره ٥ سنوات كان يعاني من OTCD أظهر في البداية تحسن ملحوظ في العلامات المخبرية حيث أصبحت المستويات للأمونيا والغلوتامين طبيعية خلال ٤٨ ساعة.

مع ذلك عانى الطفل من انكسار شديد في المعوضة الاستقلابية

as protein intolerance improved only slightly. The authors speculate that insufficient immunosuppression might have caused a rejection of the transplanted cells (9).

Another boy with a pre-natal diagnosis of OTCD received hepatocytes in London immediately after birth using umbilical vein access. After the transplant, he tolerated a normal protein supply and no metabolic crises were observed. Due to uncertainties about long-term stability after LCT, he received an auxiliary liver graft after seven months and has been doing well since then (10).

Two urea cycle disorder patients were treated by a group from Brussels. A 14-month-old boy with OTCD had already been put on the list for OLT, and LCT was offered to stabilise the child until an organ became available. The patient's ammonia levels decreased significantly and urea production increased after the cell transplantation, which was repeated after five months. Four weeks after the last transfusion, a suitable organ became available for liver transplantation (11). The other child was a three-year-old girl with adenylosuccinate lyase deficiency. Eight months after transplantation, transplanted cells (male donor) were found in a liver biopsy using fluorescent in situ hybridisation (FISH) to detect chimeric hepatocytes with Y chromosomes (12).

A further LCT in citrullinaemia has been reported anecdotally (13). After two applications of liver cells, both citrulline and

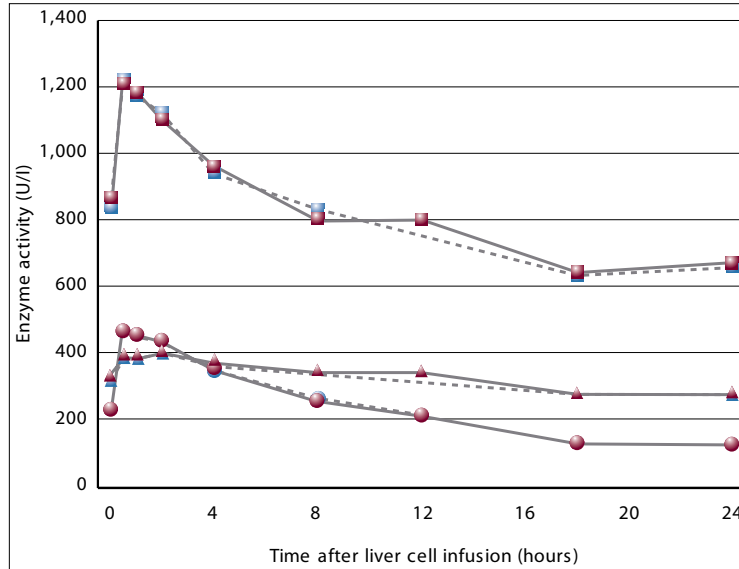


Fig. 3: Changes in Liver Enzymes Following intraportal Liver Cell Application. (squares: LDH, circles: AST, triangles: ALT) following intraportal liver cell application. Red symbols and solid lines represent arterial samples, blue symbols and dashed lines portal venous samples.

ammonia levels dropped.

The largest series of LCT for the treatment of urea cycle disorders (four of the 10 published cases) was carried out in the cytonet liver cell programme (14).

#### Therapeutic Attempts at Liver Cell Therapy for Urea Cycle Disorders

Four patients with severe neonatal urea cycle disorders have been treated in the cytonet liver cell programme since late 2006. The main aspects of these cases have been published (14). The time intervals between initial decompensation and LCT were different between the four children.

In one patient, a girl with citrullinaemia type I, LCT was performed electively at three years of age because of recurrent metabolic crises. Another child, a boy with CPS1D, had a very unstable clinical course from birth over the first two months before LCT could be started. The remaining two

تم إعطاء الخلايا الكبدية عبر الوريد السري لطفل آخر في لندن مباشرة بعد الولادة ومشخص له قبل الولادة OTCD.

بعد الزرع تحمل الطفل الوارد الطبيعي من البروتين ولم يحدث لديه أزمات استقلابية. ونظراً لعدم التأكد من استقرار النتائج على المستوى البعيد تم زرع طعم كبدي إضافي بعد سبعة أشهر وما يزال الطفل بحالة جيدة منذ ذلك الوقت (١٠).

تم معالجة طفلين آخرين في بروكسل، طفل عمره ١٤ شهر موضوع على قائمة الانتظار لزرع الكبد ومصاب بـ OTCD تم إعطاء هذا الطفل الخلايا الكبدية لاستقرار

الطفل حتى يتوفر الكبد المراد زرع. نقص تركيز الأمونيا لدى الطفل بشكل ملحوظ وازداد إنتاج البولة بعد زرع الخلايا الكبدية والتي تم إعادتها بعد خمسة أشهر. وبعد أربع أسابيع من آخر زرع للخلايا تم زرع الكبد لديه (١١).

كان عمر الطفل الآخر ثلاث سنوات وهي فتاة مصابة بعوز أنزيم حال الادنييل سكسنيات، بعد ثمانية أشهر من الزرع الخلوي وجدت الخلايا الكبدية المزروعة (المتبرع ذكر) في حزمة الكبد والمونة بالفلوريسانس FISH للتحري عن الخلايا الكبدية التي تحمل الصيغة Y.

وتم زرع الخلايا الكبدية لدى طفل مصاب فرط سيتروليينيميا وبعد إعطاء الخلايا الكبدية على دفعتين تم انخفاض مقادير الأمونيا وسيترولين.

إن أكبر سلسلة من زرع الخلايا الكبدية لاضطراب حلقة البولة (٤ حالات من أصل ١٠ حالات منشورة). تمت في الشبكة الخلوية لبرنامج الخلايا الكبدية (١٤).

#### المحاولات العلاجية على الكبد المعالجة الخلوية لاضطرابات حلقة اليوربا

لقد تمت معالجة أربع مرضى لديهم اضطراب في حلقة البولة الولادية للخلايا الكبدية. تم نشر العناصر الأساسية لهذه الحالات (١٤).

كانت المسافات الزمنية ما بين انكسار المعاوضة وزرع الخلايا الكبدية مختلفة لدى الأطفال الأربعة.

لدى طفلة مصابة بـ سيتروليينيميا نموذج ١ تم زرع الخلايا الكبدية LCT بشكل انتقائي وهي بعمر ٣ سنوات بسبب حدوث أزمات استقلابية. طفل آخر ذكر مصاب بـ CPS1D كان يشكو من مسار سريري غير مستقر منذ الولادة وخلال الشهرين الأوليين قبل زرع الخلايا. بينما الطفلين الآخرين مصابين OTCD تمت معالجتهم مباشرة بعد الولادة.

أمد هذين الطفلين كان معروف لديهم هذا المرض قبل الولادة لذلك تمت



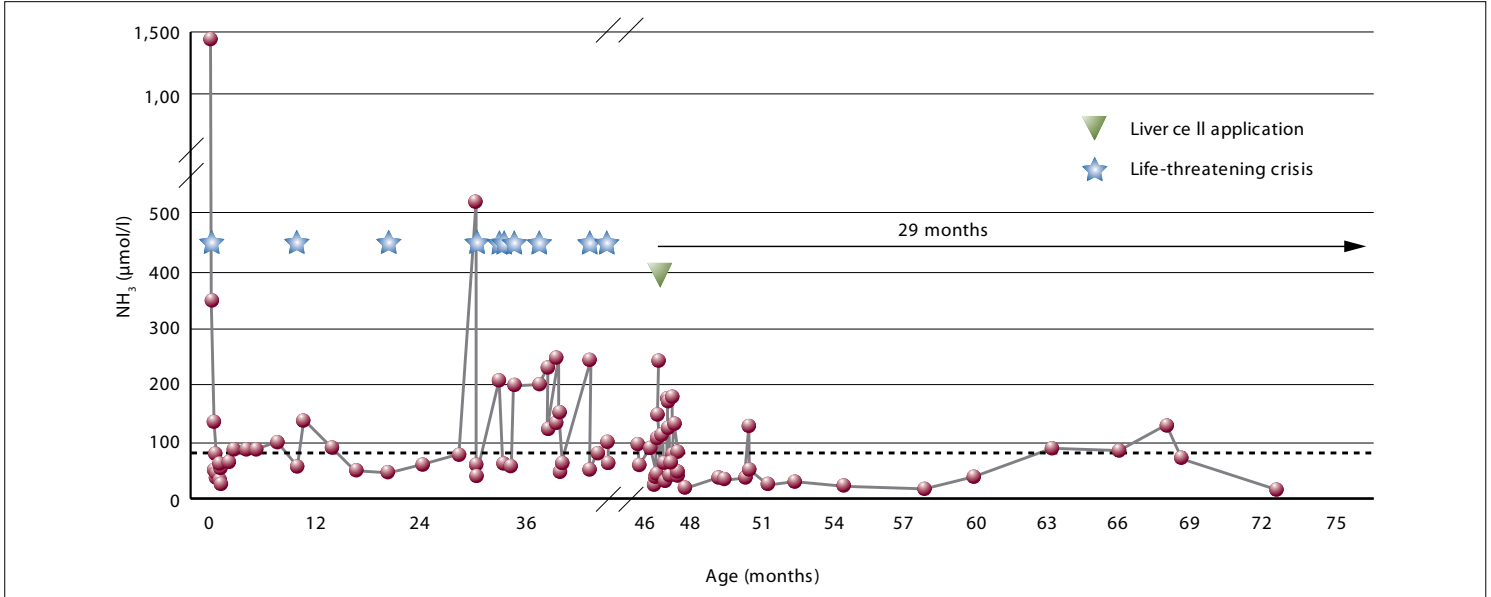


Fig. 4: Metabolic Crises and Ammonia Levels Before and After Liver Cell Therapy in a Girl with Citrullinaemia.

boys with OTCD were treated shortly after birth. In one of these boys, the defect was known pre-natally, therefore LCT took place on the first day of life. The second boy was treated after neonatal manifestation and stabilisation of the OTCD.

During the programme, LCT was established in neonates by applying knowledge gained from experiences in older children. Since the typical clinical course of urea cycle disorders is characterised by recurrent crises that increase the neurological deficit of the affected children, it is of special importance that the LCT technique can be used immediately after initial stabilisation of the neonatal patient.

Several safety issues had to be addressed in the programme to make it feasible in small infants and neonates.

An important prerequisite for LCT is the portal vein catheter. In neonates, the umbilical vein can be used for portal vein ac-

cess during the first week(s) of life (9,15). This approach was used in the two OTCD patients at day one and nine, respectively.

In the first patient, the ductus venosus was still patent and had to be blocked temporarily before application by a balloon catheter to avoid shunting of the cells into systemic circulation. In the older patient, surgical access to the portal vein was achieved using the middle colic vein, which can be localised easily and has a very low rate of anatomical variation. This technique is also feasible in neonates, as shown in a three-week-old girl with fulminant liver failure weighing only 3kg (16).

During cell application, two possible serious complications have been observed in animal studies on LCT: portal vein thrombosis and shunting of liver cells into the systemic circulation resulting in pulmonary embolism.

الطريقة لدى الوليد المصابين بـ OTCD في اليوم الأول والتاسع للحياة على التوالي. في الطفل الأول كانت القناة الوريدية مازال مفتوحة ويجب اغلاقها بشكل مؤقت قبل المعالجة بواسطة بالون عبر القنطرة. وذلك لتجنب حدوث شنت للخلايا الكبدية المغروسة إلى الدوران الجهازي. بينما في الطفل الثاني الأكبر سناً تم الحصول على المدخل إلى الوريد الباطني جراحياً باستعمال الوريد الكولوني المتوسط والذي يمكن ايجاد موضعه بسهولة وقلما ما يكون لديه تشوهات تشريحية - هذه التقنية ممكنة في الولدان حديثاً، كما ظهر ذلك في الطفلة ذات العمر ٣ أسابيع والتي حدث لديها قصور كبد مضاعف ذات الوزن ٣ كغ (١٦).

لقد تم ملاحظة حدوث اختلاطين هاميين خلال زرع الخلايا في التجارب الحيوانية: خثار وريد الباب، عبور الخلايا إلى الدوران الجهازي وحدث الصمات الرئوية.

معالجته بزرع الخلايا الكبدية في اليوم الأول من الحياة. بينما الطفل الثاني تمت معالجته بعد حدوث التظاهرات الولادية واستقرار حالته OTCD.

تم تطبيق زرع الخلايا الكبدية على حديثي الولادة بناء على الخبرات التي تم الحصول عليها من الأطفال الأكبر. وبناء على السير السريري النموذجي لاضطرابات حلقة البولة والتي تتميز بالنوب المتأثرة والتي تزيد الآلية العصبية للأطفال المصابين، لذلك هناك أهمية خاصة لزرع الخلايا الكبدية مباشرة بعد استقرار الحالة البدائي لدى المرضى الوليديين حديثاً.

هناك اعتيادات السلامة يجب الاهتمام بها في البرنامج من أجل امكانية التطبيق لدى الأطفال الصغار وحديثي الولادة. هناك أهمية وضع قنطرة في الوريد الباطني قبل زرع الخلايا LCT. يمكن استعمال الوريد السري لدى حديثي الولادة كمدخل للوريد الباطني خلال الاسبوع الأول من الحياة (٩، ١٥)، تم استعمال هذه

Since it has been shown that these events are highly dose-dependent, fractionated application of liver cells in multiple sessions over several days is now used in most centres involved in human LCT.

It is still mandatory to thoroughly monitor the cell application in order to detect possible changes in portal circulation and potential cardiopulmonary impairment as soon as possible. Besides monitoring of vital signs, such as heart rate, blood pressure, oxygen saturation or body temperature, liver circulation is monitored by means of continuous Doppler ultrasound and measurement of portal vein pressure (see Fig. 2).

Vital parameters did not significantly change during any of the 15 cell applications in the four urea cycle disorder patients. A transient decrease in the maximum flow velocity of the portal vein was infrequently noted during cell application. Such decreases prompted transient discontinuation of the application procedure for one to five minutes. Mean flow velocities before and after cell application were not significantly different. In contrast, portal vein pressure regularly increased during cell application and needed several hours to decrease to baseline values again.

Similar safety observations were made for liver enzymes in the time-course of liver cell applications. Although an increase in liver enzymes has been occasionally reported in human LCT patients (8,17), it is unclear whether this is a regular response to hepato-

cyte infusion. As indicated by the increase in portal vein pressure, infused liver cells may impair circulation in the smallest portal vein branches in a dose-dependent manner. It is reasonable to assume that this causes some degree of ischaemia in the host liver that would cause elevation of liver enzymes.

Local ischaemia has been shown to enhance hepatocyte engraftment in the animal model (18).

On the other hand, it is well known from animal models that only about 30% of the infused liver cells permanently engraft in the host liver (19) and it can be speculated that lysis of the remaining 70% substantially contributes to the elevated liver enzymes.

Liver enzymes were frequently determined in two of the four patients. Transient elevations of lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were found that lasted for several hours after cell application. In one child with CPS1D, liver enzymes in arterial and portal venous blood were simultaneously measured (see Fig. 3). It was speculated that higher values in portal venous samples might be found, indicating substantial lysis of the infused cells, but we did not find significant differences.

Since the first children in the programme were treated in 2006, the focus has expanded from safety and feasibility issues to the question of long-term efficacy. In contrast to animal studies, where the transplanted cells can be la-

واضح فيما إذا كان ذلك استجابة نظامية لحقن الخلايا الكبدية، ويشير ارتفاع توتر وريد الباب إلى ضعف الجريان في فروع وريد الباب الصغيرة بسبب حقن الخلايا الكبدية وهذا يعتمد على الجرعة. من المنطقي افتراض أن هذا يسبب نقص تروية في الكبد لدى المريض والذي يؤدي إلى ارتفاع خمائر الكبد.

أظهرت الدراسات في النموذج الحيواني أن نقص التروية الموضعي يؤدي إلى تعزيز engraftment (١٨) ومن جهة أخرى فإنه معروف من الدراسات الحيوانية أنه فقط ٣٠٪ من الخلايا الكبدية المحقونة تزرع بشكل دائم في الكبد (١٩) ويفترض أن انحلال الـ ٧٠٪ المتبقية تساهم في ارتفاع الخمائر الكبدية.

تم تحديد بشكل متكرر الخمائر الكبدية في مريضين من الأطفال الأربعة. إن الارتفاع العابر في LCT يستمر لعدة ساعات بعد تطبيق الخلايا. تم قياس الخمائر في الشريان ووريد الباب بنفس الوقت لدى طفل واحد مصاب CPS1D (شكل ٣).

لقد تم توقع أن المقادير العالية من الخمائر في وريد الباب يمكن أن يشير إلى انحلال للخلايا المحقونة ولكن لم نجد أي اختلاف هام. لقد تم انتقال الاهتمام منذ أن تمت معالجة أول طفل عام ٢٠٠٦ من التركيز على سلامة وإمكانية تطبيق المعالجة إلى السؤال عن الفعالية طويلة الأمد. بالمقارنة مع الدراسات على الحيوانات حيث يمكن وسم الخلايا الكبدية

وبما أن هذه الاختلالات تحدث بسبب الجرعات العالية، فإن تجزيء تطبيق الخلايا على جلسات متعددة خلال أيام متعددة يستعمل في أغلب المراكز التي تزرع الخلايا الكبدية لدى الإنسان. ويجب مراقبة تطبيق الخلايا بشكل مستمر لكي يتم الكشف عن أي تبدلات في الدوران البابي وإمكانية حدوث ضعف في الجهاز القلبي الرئوي بأقرب وقت ممكن. وكذلك يتم مراقبة العلامات الحيوية مثل معدل ضربات القلب، ضغط الدم، إشباع الدم بالأوكسجين ودرجة حرارة الجسم، يتم مراقبة الدوران الكبدى باستعمال الأمواج فوق الصوتية المستمرة وقياس ضغط وريد الباب (شكل ٢).

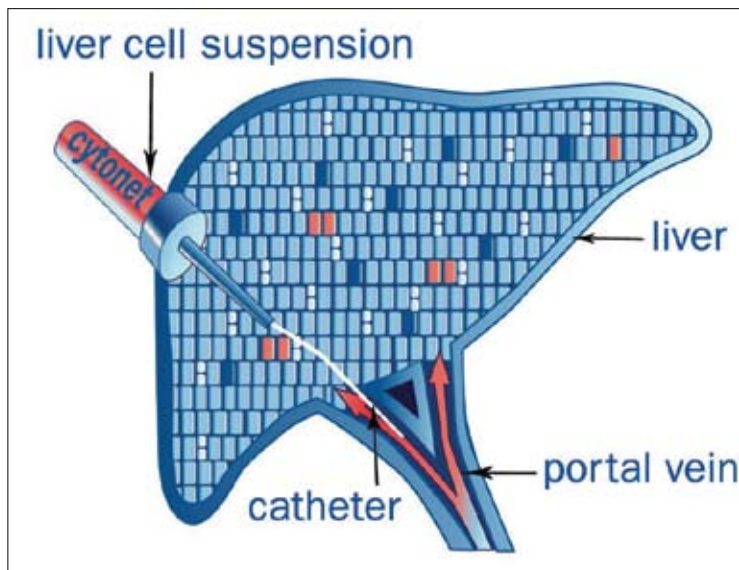
لم تتغير العلامات الحيوية بشكل كبير خلال أي من التطبيقات الخلوية الخمسة عشر لدى الأطفال الأربعة السابقين المصابين باضطراب حلقة البولة. لوحظ نقص عابر في السرعة القسوى في وريد الباب بشكل متكرر خلال تطبيق الخلايا. وكان هذا النقص يتوقف خلال ١ - ٥ دقائق من إيقاف إعطاء الخلايا ولم يتغير متوسط سرعة الجريان قبل وبعد تطبيق الخلايا بشكل ملحوظ. بالمقابل إن ضغط وريد الباب يزداد بشكل منتظم خلال تطبيق الخلايا ويحتاج لعدة ساعات لكي ينخفض إلى المقدار الأساسي مرة أخرى.

وكذلك تمت مراقبة الانزيمات الكبدية كوسيلة أمان خلال تطبيق الخلايا، بالرغم من ارتفاع في انزيمات الكبد الذي من الممكن مشاهدته أحيانا عند زرع الخلايا الكبدية في الإنسان (٨، ١٧) وغير

belled and manipulated in many ways and the animals can be sacrificed to study their livers, quantification of therapeutic access still is a major obstacle in human LCT. Objective parameters, such as survival rates or frequency and extent of metabolic crises, are almost impossible to assess due to the very low patient numbers that could be expected even in international multicentre studies.

Therefore, surrogate parameters such as biochemical markers (ammonia, glutamine, citrulline, orotic acid), protein intake, or amount of ammonia-scavenging drugs have to be evaluated (20). All of these patients experienced clinical and biochemical stabilisation after LCT. Sadly, the boy with the pre-natal diagnosis of OTCD died four months after LCT due to a fatal decompensation triggered by an infection. Most likely, non-adherence of the parents to immunosuppression had additionally caused rejection of the transplanted cells. The two other boys remained free from metabolic crises for 10 and 15 months, respectively, before both of them received a whole liver graft following the parents' wishes.

An exceptional clinical course has been observed so far in the fourth patient, the girl with citrullinaemia type I. As her parents are still reluctant about OLT, the effects of cell therapy in combination with conservative treatment can be demonstrated for an impressive time period of 29 months so far. She had no relevant metabolic crises after LCT. One single episode of mild hyperammon-



naemia occurred at month 68, when her mother arbitrarily increased her protein intake because of poor weight gain (see Fig. 4).

Before this, the longest observation time after LCT for a child with a urea cycle disorder had been 15 months (12,20).

In that patient, a three-year-old girl with aspartate aminotransferase deficiency, a group from Brussels attempted to determine enzyme activity in the host liver from serial percutaneous liver biopsies. Although aspartate aminotransferase activity could be demonstrated in the liver samples, no quantitative conclusions could be made because of the huge sampling error that was presumably caused by an irregular distribution of infused cells throughout the liver.

As mentioned before, two of the cytonet patients underwent OLT 15 and 10 months after LCT, respectively. Enzyme activities were investigated in multiple liver samples (40 and 80, respectively). Mean

في الشهر ٦٨ عندما زادت والدتها مقدار الوارد من البروتين من أجل الحصول على زيادة الوزن (شكل ٤).

قبل ذلك كان أطول فترة متابعة بعد زرع الخلايا الكبدية لدى طفلة مصابة باضطراب حلقة البولة فقط لمدة ١٥ شهر (١٢، ٢٠).

كانت الطفلة بعمر ٣ سنوات مصابة بعوز ناقلات الأمين للاسبارتيت، حاول الفريق البلجيكي أن يحدد فعالية الأنزيم في كبد المتلقي من خلال سلسلة خزعات كبدية عبر الجلد، وبالرغم من كشف فعالية هذا الأنزيم لكن لم يتم إجراء قياسات كمية بسبب أخطاء كبيرة في العينات ومن المفترض أن يكون سببها التوزيع الغير نظامي للخلايا المحقونة في كافة أنحاء الكبد.

وكما ذكرنا سابقاً فإنه تم معايرة الفعالية الإنزيمية لدى الطفلين في برنامج الشبكة الخلوية اللذين حصلوا على الخلايا الكبدية بعد ١٥، ١٠ أشهر منزرع هذه الخلايا، وتمت المعايرة على عينات كبدية (٤٠، ٨٠ عينة على التوالي).

ويمكن التعامل معها بعدة طرق وكذلك يمكن للحيوانات أن تضحي بأبجدها للدراسة، فإن الحصول على كميات خلوية كافية تبقى عائق كبير في زرع الخلايا الكبدية لدى الإنسان.

من الصعوبة تقييم المعايير الموضوعية مثل معدل الحياة أو تكرار أو شدة الأزمات الاستقلابية بسبب عدد المرضى القليل حتى ولو كانت الدراسات دولية ومتعددة المراكز. لذلك يجب تقييم العلامات الحيوية الكيميائية (أمونيا، غلوتامين، سيتروولين، حمض الأورتيك) لدى الكبد البديل، الوارد من البروتين أو كمية أدوية خالجات الأمونيا (٢٠).

تم استقرار جميع هؤلاء المرضى سريرياً وحيوياً بعد زرع الخلايا الكبدية LCT. ولسوء الحظ فإن الطفل الذي شُخص له OTCD قبل الولادة مات بعد أربع أشهر من زرع الخلايا الكبدية بسبب انكسار المعاوضة الناجم عن الخمج. ونظراً لعدم الالتزام بتطبيق مثبطات المناعة من قبل الوالدين أدت إلى رفض الخلايا المزروعة.

بقي الطفلين الآخرين بدون أزمات استقلابية لمدة ١٠ - ١٥ شهر على التوالي قبل أن يتم زرع الكبد الكلي للطفلين بناء على رغبة الأهل.

تم ملاحظة سير سريري استثنائي لدى المريض الرابع وهي طفلة مصابة سيترويلينيما نموذج ١، حيث ما يزال الوالدين يرفضان زرع الكبد OLT فلقد استمر تأثير المعالجة الخلوية والمعالجة المحافظة لمدة ٢٩ شهر، حيث لم يحدث أي أزمة استقلابية بعد زرع الخلايا الكبدية، فقط نوبة وحيدة من ارتفاع خفيف في أمونيا الدم



enzyme activities were 4.5 +/- 2.7% of healthy controls in the patient with CPS1D and 15.6 +/- 6.9% of healthy controls in the patient with OTCD. Compared with the absent or marginal enzyme activities before cell therapy, these values are in or close to the range of activity found in mild late manifestations or even asymptomatic heterozygotes.

### Investigating a New Therapy Option

The results from the enzyme measurement in the explanted livers of two boys with OTCD and CPS1D are more than encouraging. For the first time in LCT, the enzyme activity after infusion could be detected throughout the entire liver. The results show that it may be possible to prevent serious metabolic crises in neonates and small children by applying one cycle of liver cells. If these data can be confirmed, LCT would prove to be the first therapy to improve the urea cycle without replacing the whole and otherwise healthy liver by OLT. In principle, it is possible to repeat the infusion of cells and thereby improve the therapeutic outcome achieved so far. Data from therapeutic attempts of LCT in inborn errors of metabolism other than urea cycle disorders support this view<sup>20</sup> and raise the hope that LCT may become a general treatment option for these terrible diseases.

Cytonet has meanwhile established a clinical phase II study (EudraCT-Nr. 2006-000136-27; ClinTrGov ident. NCT00718627) to investigate the efficacy and safety of LCT in patients



with neonatal onset of OTCD, CPS1D or citrullinemia type 1, respectively. This study is designed to collect safety data and to show efficacy of the liver cells by confirming the encouraging data on enzyme activity in the explanted livers, as demonstrated above. The study is running in Germany with Professor Georg Hoffmann at the University Children's Hospital in Heidelberg as the principal investigator. Altogether three centres are involved. Thus far, the experience in recruiting patients shows that the number of new manifestations may be lower than published in the literature.

Furthermore, there is a high risk that affected neonates will die before the disease is properly diagnosed and intensive care is applied. This is because neonatal urea cycle disorders are often confused with the more frequent neonatal sepsis. International guidelines therefore recommend early measurement of ammonia in every severely ill neonate, especially if infection markers are normal and/or unusual symptoms such as hyperventilation or extensive vomiting are present (21). Due to the low patient numbers in Germany, Professor Hoffman opened the centre in Heidelberg to patients from abroad to offer such babies the

وسلامة زرع الخلايا الكبدية LCT في مرضى حديثي الولادة المصابين OTCD و CPS1D و سيتروليميا نموذج ١ على التوالي. صممت هذه الدراسة لجمع معلومات حول السلامة وفعالية الخلايا الكبدية وذلك بتأكيد المعلومات المشجعة حول الفعالية الإنزيمية في الأكباد المنزوعة كما تم تحديده سابقاً. وتتم هذه الدراسة في ألمانيا برئاسة الأستاذ جورج هوفمان في مستشفى الأطفال الجامعي في هيلدبرغ.

وتشمل هذه الدراسة ثلاث بلدان، وحتى الآن فإن جمع المرضى أظهر عدد المرضى ذوو العلامات الجديدة أقل من ما ذكر في الأدب الطبي وأكثر من ذلك، هناك خطورة عالية من أن المولودين حديثاً والمصابين يمكن أن يموتوا قبل أن يتم تشخيص المرض بشكل صحيح وبالتالي كان يمكن تطبيق العناية المشددة. هذا بسبب أن اضطرابات حلقة البولة لدى المولودين حديثاً بوجود خمج المولودين حديثاً والكثير الحوادث. التوصيات الدولية تقترح قياس الأمونيا عند كل وليد مريض بشدة وخاصة مثل فرط تهوية أو إقياءات شديدة موجودة (٢١).

ونظراً لقلّة عدد المرضى في ألمانيا فإن الأستاذ هوفمان افتتح مركز في هايدلبرغ ليقبل المرضى

كان متوسط الفعالية الإنزيمية ٤,٥ +/- ٢,٧٪ من الشاهد الطبيعي لدى الطفل المصاب بـ CPS1D و ١٥,٦ +/- ٦,٩٪ من الشاهد لدى الطفل المصاب بـ OTCD. بالمقارنة مع غياب أو الفعالية الهامشية للإنزيم قبل المعالجة فإن هذه الفعالية الإنزيمية قريبة من معدل الفعالية لدى الإصابات الخفيفة المتأخرة أو لدى المرضى الغير عرضيين متغايري اللواقح.

استقصاء خيارات علاجية إن نتائج معايرة الإنزيمات المستخرجة من كبد الطفلين المصابين بـ OTCD و CPS1D هي أكثر من مشجعة. ولأول مرة في زرع الخلايا الكبدية يمكن التحري عن الفعالية الإنزيمية في جميع أنحاء الكبد.

تشير النتائج أنه من الممكن منع الأزمات الاستقلابية الشديدة في حديثي الولادة والأطفال صغار السن بتطبيق الخلايا الكبدية LCT قد أدى إلى تحسن حلقة البولة بدون زرع الكبد الكامل OLT. من حيث المبدأ فإنه من الممكن إعادة حقن الخلايا الكبدية وبالتالي تحسن النتائج العلاجية التي يمكن الحصول عليها. تدعم المحاولات العلاجية بزرع الخلايا الكبدية LCT لدى مرضى أخطاء الاستقلاب الأخرى لدى حديثي الولادة تدعم هذا الاتجاه (٢٠) وتزيد الأمل بأن يصبح زرع الخلايا الكبدية خيار علاجي عام لهذه الحالات المرضية المريعة.

لقد تم تأسيس دراسة حالياً في المرحلة الثانية من قبل شبكة الخلايا وذلك لاستقصاء فعالية

unique chance to participate in this study. Cytonet is willing to support such transferral.

Plans for a further phase II/III study by Cytonet have recently been presented to the us food and Drug Administration (FDA). The study plans to include neonates and children up to the age of five years with complete deficiency and neonatal onset of OTCD and CPS1D to be treated by repeated application of human adult liver cells. This study may start in early 2010 in the US.

### Conclusion

In summary, the authors are confident that LCT will become a new therapy option for many liver-based inborn errors of metabolism, especially for patients suffering from severe urea cycle disorders.

Besides therapeutic progress, it still remains a challenge to duly diagnose these rare diseases that may hide behind every case of neonatal sepsis and to start life-saving emergency therapy.

(Permission granted from European Paediatrics: Kriegbaum H, Meyburg J, Liver cell infusion – A new Therapy option in children with urea cycle Defects, European Paediatrics, 2009;3:20–24)

### Literature

1. Raper SE, et al., Mol Genet Metab, 2003;80:148–58.
2. Bachmann C, Eur J Pediatr, 2003;162: s29–s33.
3. Summar ML, et al., Acta Paediatr, 2008;97:1420–25.
4. Brusilow SW, Maestri NE, in: Barnes LA (ed.), Advances in Pediatrics, Mosby-Year Book Inc, 1996;127–70.
5. Drogari E, Leonard JV, Arch Dis Child, 1988;63:1363–7.
6. Ebels EJ, Arch Dis Child, 1972;47:47–51.
7. Strom SC, et al., Transplant Proc, 1997;29:2103–6.
8. Fox IJ, et al., N Engl J Med, 1998;338:1422–6.
9. Horslen SP, et al., Pediatrics, 2003;111:1262–7.
10. Puppi J, et al., Am J Transplant, 2008;8:452–7.
11. Stéphenne X, et al., Am J Transplant, 2005;5:2058–61.
12. Stéphenne X, et al., Gastroenterology, 2006;130:1317–23.
13. Fisher RA, Strom SC, Transplantation, 2006;82:441–9.
14. Meyburg J, et al., Transplantation, 2009;87:636–41.
15. Mitry RR, et al., Transplantation, 2004;77:1614–16.
16. Meyburg J, et al., Transplant Proc, 2008;40:936–7.
17. Sokal EM, et al., Transplantation, 2003;76:735–8.
18. Attaran M, et al., J Hepatol, 2004;41:837–44.
19. Gupta S, et al., Semin Liver Dis, 1999;19:15–26.
20. Meyburg J, Hoffmann GF, J Inher Metab Dis, 2008 (epub ahead of print).
21. Brierley J, et al., Crit Care Med, 2009;37:666–88.

Dr. Heinz Kriegbaum<sup>1</sup> (PhD)  
Dr. Jochen Meyburg<sup>2</sup> (MD)  
<sup>1</sup>Research and Development  
Cytonet GmbH & Co.KG, Weinheim  
<sup>2</sup>Paediatric Intensive Care Unit  
University Children's Hospital  
Heidelberg  
Heinz.Kriegbaum@cytonet.de

الدكتور هاينز غريكباوم  
الدكتور يوخين مايبورغ

من الخارج لمنح هؤلاء الأطفال فرصة فريدة لتشارك في الدراسة. وتقوم شبكة الخلايا بدعم مثل هذا التحويل.

تم تقديم خطط شبكة الخلايا Cytonet لإجراء الطور II/III من الدراسة إلى منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA حيث ستضم هذه الدراسة الولدان والأطفال من عمر 5 سنوات والذين لديهم عوز كامل وبدأ الأعراض في مرحلة المولودين حديثاً، OTCD و CPS1D لكي تتم معالجتهم بخلايا الكبد الإنسانية من كبار السن. يمكن أن تبدأ في بداية عام 2010 في أمريكا.

### الخلاصة

إن المؤلفون واثقين تماماً من حقن الخلايا المكبدية LCT سوف تصبح الخيار العلاجي الجديد للكثيرين من أمراض أخطاء الاستقلاب بسبب كبدى لدى المولودين حديثاً وخاصة لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات حلقة البولة الشديدة. بالإضافة إلى التطور العلاجي تبقى تحدياً للتشخيص لهذه الأمراض النادرة والتي يمكن أن تختفي خلف كل حالة حمى لدى الولدان والبدء بالعلاج الإسعافي الحافظ للحياة.

# 2 for YOU

Two outstanding media  
for your success.

German Medical Journal  
**Digital Edition** Arabic/English,  
the Special Interest Journal  
about German medicine.  
[www.german-medical-journal.eu](http://www.german-medical-journal.eu)

German Medical Online,  
the ground-breaking **Online Platform**  
for the International Community.  
[www.german-medical-online.com](http://www.german-medical-online.com)



**German<sup>®</sup>  
Medical  
Journal**

FEATURING  
THE  
**BEST**  
OF  
GERMAN  
MEDICINE

**German<sup>®</sup>  
Medical  
Online**

SHOWS  
WHAT  
**GERMANY**  
HAS TO  
OFFER





# Hamburg ... where the world comes to heal!

Maritime flair, clean air and openness to the world - Hamburg has it all. Hamburg is a city on the water: Its characteristic location on the River Elbe and the Alster Lake in the heart of the city makes this northern metropolis the perfect place for your next holiday.

Hamburg is also a green city offering lush parks and gardens as well as sweeping woodlands for walks, picnics, recreation or just sunbathing on a warm day in summer.

But Hamburg offers not only excellent touristic infrastructure with first-class shopping facilities, high quality accommodation, cultural highlights

and an abundance in family entertainment. In addition to these great entertainment opportunities for young and old, Hamburg is also the healthcare metropolis of the north.

You will find the highest standards of medical care in over 50 hospitals, among them numerous highly-specialized institutions of world renown.

Many international patients are treated in Hamburg every day and international doctors and scientists from around the world come here for training.

Cooperations in the healthcare sector also exist with the UAE, the Emirate of Dubai and the Sultanate of Oman, amongst others.

# هامبورغ ... حيث يتوجه العالم للعلاج

للتسوق وقضاء أوقات ممتعة مع العائلة، توفر المدينة أيضاً أعلى معايير الرعاية الصحية وأفضل الخدمات المتاحة، بفضل شبكة مكونة من أكثر من ٥٠ مستشفى، من بينها مركز الجامعة الطبي «هامبورغ-إيندورف» (UKE) الشهير عالمياً ومجموعة كبيرة من العيادات الخاصة والعديد من المؤسسات المتخصصة الشهيرة على مستوى العالم، والتي تعنى بالوقاية والتشخيص والعلاج وإعادة التأهيل للعديد من الأمراض، مثل السكر والقلب والأوعية الدموية والسرطان، والتي تنتشر في دول الخليج بشكل كبير.

تحتفظ هامبورغ بمدى واسع من الصلات العالمية، ويتلقى العديد من المرضى الدوليين العلاج كل يوم في

تعد مدينة هامبورغ المكان المفضل في ألمانيا لدى الكثير من الناس بما تتميز به من ثروات بحرية فريدة وهواء نظيف وبسبب إنفتاحها على العالم، وعلاوة على ذلك، وإنطلاقاً من كونها مدينة خضراء تضم الكثير من الحدائق والمنتزهات الجذابة ومساحات مشجرة واسعة، تعد هامبورغ في ذات الوقت مدينة مائية بإمتياز؛ تتمثل بموقعها المميز على نهر الإلبه وبحيرة الأستر في قلب المدينة بالإضافة إلى إحتوائها على العديد من القنوات والمجاري المائية التي تنتشر في أجزاء مختلفة من المدينة والميناء، حيث يخفق نبض المدينة ليلاً ونهاراً.

إلا أن هامبورغ لا تقدم فقط بنية تحتية سياحية ممتازة وفرص رائعة



Even serious illnesses prevalent in the Gulf countries, like diabetes, cardiovascular diseases and cancer can be treated in highly reputable hospitals such as the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE). Here, complicated therapies and surgical procedures can be carried out in the fields of cancer, transplants, heart diseases and systemic children's diseases. Around 1,000 patients from abroad are treated here every year, with 50% of them coming from Arab countries. They, and their families of course, are welcomed to the city with a warm *as-salāmu 'alaykum*. Arab travellers will also appreciate the international flair of the city with many restaurants serving halal food and numerous places of worship and mosques in the multicultural district of St. Georg.

Accordingly, no one in the Arab world – be they healthy or in need of the excellent medical care on offer in Hamburg - can

say no to a trip to this exciting green city on the water!

**Further Information can be found in the "Hamburg Health Tourism Guide", published by the Hamburg Tourism board:**

The brochure contains all information you will need to plan your trip to Hamburg- both for medical and touristic purposes. It is available in English and in Arabic and is distributed by the German National Tourist Office in Dubai, many Arab airlines and at trade fairs such as the Arabian Travel Market and Arab Health.

Hamburg Tourist Board  
c/o German Industry and  
Commerce Office  
P.O. Box 7480  
Dubai, United Arab Emirates  
[www.hamburg-tourism.de](http://www.hamburg-tourism.de)

استكشاف مدينة هامبورغ سيكون على رأس أولويات كل زائر حالما تنتهي فترة علاجه. ولحسن الحظ، فإن وفرة الأشياء التي بإمكانك القيام بها في المدينة ستبقيك وعائلتك في أوج المتعة طوال فترة إقامتكم في هامبورغ.

إنضم إلينا واستكشف هذه المدينة المثيرة!

يمكنكم الحصول على مزيد من المعلومات من خلال « دليل هامبورغ للسياحة والعلاج »، الذي يصدر عن مجلس السياحة في مدينة هامبورغ:

يضم الدليل كافة المعلومات التي تحتاجها للتخطيط لرحلتك إلى هامبورغ، سواء لغرض العلاج أو السياحة. ويتوفر الدليل باللغتين العربية والانجليزية ويتم توزيعه من خلال المكتب الوطني الألماني للسياحة في دبي والعديد من خطوط الطيران العربية وفي المعارض التجارية مثل معرض سوق السفر العربي ومعرض الصحة العربي.

مستشفياتها، كما يتوافد إليها أطباء وعلماء دوليين من جميع أنحاء العالم لتلقي التدريب. وقد أبرمت هامبورغ اتفاقيات تعاون في قطاع الرعاية الصحية مع دولة الإمارات العربية المتحدة ودول أخرى - وهو سبب آخر يجعل من هامبورغ المقصد المثالي للضيوف من الدول العربية. ونحن نرحب بكم وبعائلاتكم في مدينتنا بتحية «السلام عليكم»، متمنين لكم الشفاء التام ودوام الصحة والعافية.

كما سيجد المرضى الذين يأتيون من البلدان العربية للعلاج في هامبورغ مزيجاً من مختلف الدول والثقافات، الأمر الذي يعني أن جميع الحاجات الثقافية والدينية سيتم تلبيتها في هامبورغ، بدءاً من الأطعمة الحلال ومروراً بالمساجد وغيرها. وأكثر من ذلك، فإنه بمجرد شفاء المرضى بإمكانهم أن يكتشفوا بسهولة ما تبقى من أوروبا والمانيا جنبا إلى جنب مع أسرهم؛ إذ ترتبط العاصمة هامبورغ بشكل ممتاز مع جميع المدن الأوروبية والألمانية جواً وبراً (كالسكك الحديدية والسيارات). وعلى أية حال، فإن





# Virtual Art

**3d** Artists  
Gallery

[www.3d-artists.de](http://www.3d-artists.de)





**INTERNET  
PORTAL**

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

Germany is  
only seconds  
away.

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

WHO IS WHO



Hospitals Clinics  
Medical Centers

WHO IS WHO



Practices  
Medical Doctors

WHO IS WHO



Medical Equipment  
MedTech Instruments

WHO IS WHO



Pharma Companies  
Laboratories

WHO IS WHO



Patient and Travel  
Services

 **German  
Medical  
Online**

SHOWS  
WHAT  
GERMANY  
HAS TO  
OFFER









# The Enchanted Sights of Munich

# المناظر الساحرة في ميونخ

Do you know a big city that lovingly preserves and celebrates its traditions all year round but is simultaneously renowned as a dynamic economic hotspot and a technology hub?

A city that has state-of-the-art architecture and infrastructure through which the crystal-clear waters of a mountain stream flow, bordered by kilometres of green spaces and parks?

A city with over a million inhabitants that is packed with sights and shopping possibilities yet can easily be navigated on foot?

A city that offers its visitors the rest and relaxation afforded by a temperate continental climate, high standards of medical care and a wide range of excursions into the fabulous local countryside rich in mountains, lakes and enchanting castles?

The name of this dream city in the heart of Europe is Munich, and it is only 6 hours' direct flight away from almost the entire Arab region.

**Fun for all the family**  
Munich residents themselves pride their city for the leisure

إمكانيات التسوق ويمكن التجوال على الأقدام.

المدينة التي تمنح زوارها الراحة والاسترخاء والتي يقدمها المناخ الأوروبي المعتدل، مستوى عالي من العناية الصحية، ومدى عالي واسع من المتنزهات إلى الأماكن الأسطورية في الريف المليئة بالجبال، البحيرات، والقلاع الساحرة.

اسم مدينة الأحلام هذه في قلب أوروبا هي ميونخ، وهي على بعد 6 ساعات طيران من الأقاليم العربية.

هل تعلم عن مدينة كبيرة مازالت محافظة على المحبة وتحفظ بتقاليدها على مدار السنة ولكن بنفس الوقت متجددة من حيث الاقتصاد الديناميكي ومحاور التقنيات.

المدينة التي لديها فن معماري جميل جداً وكذلك بنية قاعدية حيث المياه النقية كالكريستال والجداول التي تنساب من الجبال، محاطة بكيلومترات من المساحات الخضراء والحدائق.

المدينة التي يسكنها حوالي مليون مواطن والمليئة بالمناظر وجميع



possibilities it affords, especially for families. Whether native residents or visitors to Munich, kids will love the Munich Zoo or the German Museum, where they can explore a range of natural science experiments for themselves. The Allianz football stadium, home to the world-famous players of FC Bayern Munich, a visit to the neighbouring Legoland or a trip to the Sealife Aquarium or to Bavaria Filmstadt are enough to make any child's heart beat faster. The new BMW World and the BMW Museum provide car-themed entertainment for young and old.

Shopping and sightseeing go perfectly together in a city where nothing is ever far away. Visit the Royal Residence, Germany's largest city castle, then follow on with a shopping

spree through the international designed boutiques of Maximilianstrasse. Or take a stroll through the Fünf Höfe shopping arcade on Theatinerstrasse, combined with a discovery tour in the exhibition rooms of the Hypo-Kulturstiftung, wholly contained within the arcade.

The old town, centred around Marienplatz, the Old Town Hall and the world-famous Glockenspiel, teems with shops offering typical Bavarian products such as traditional Bavarian costumes or articles of craftsmanship. The atmosphere at the Viktualienmarkt is colourful and hectic, as fruit and vegetables and other foods from both the surrounding area and from far-flung countries are snapped up. Here you can witness the chefs from Munich's gourmet five-star restaurants as they make their daily purchases.

قم بزيارة السكن الملكي، أكبر قلعة في ألمانيا، عندئذ قم بزيارة مراكز التسوق الصاخبة من خلال المحال الدولية في شارع ماكسي ميلان Maximilianstrasse أو تمشى على قدميك من خلال مركز فانف هوف Fünf Höfe ذو القناطر في شارع Theatinerstrasse. بالإضافة إلى رحلة استكشاف في غرف المعرض Hypo-Kulturstiftung جميعها ضمن القناطر.

تتوضع المدينة القديمة حول مارين بلاتز، قاعة المدينة القديمة، والساعة المشهورة عالمياً، المحلات المكتظة والتي تقدم المنتجات البافارية النموذجية مثل اللباس البافاري أو عناصر من الصناعة اليدوية.

إن الجو في سوق فيكتولين Viktualienmarkt ملون ومحمّر مثل الفواكه والخضار والأطعمة الأخرى من المناطق المجاورة أو من الدول

إنها مرح لكل العائلة يفتخر مواطنو ميونخ بمدنتهم لأنها تقدم لهم جميع إمكانيات الترفيه، وخاصة للعائلات فيما إذا كان سكان أصليين أو زوار إلى ميونخ فإن الأطفال يحبون حديقة الحيوان في ميونخ أو المتحف الألماني حيث يكتشفون مدى واسع من تجارب العلوم الطبيعية بأنفسهم. أستاذ كرة القدم والذي يعتبر وطن لاعبي كرة القدم مثل بابير ميونخ.

زيارة الأراضي الأسطورية المجاورة أو رحلة متحف الكائنات البحرية أو رحلة إلى بافاريا تجعل قلب الطفل ينبض بشكل أسرع. عالم BMW الجديد ومتحف BMW الذي يقدم التسلية على سيارات افتراضية لكبار وصغار السن. يمكن التسوق والنزهة معاً وبشكل تام حيث لا يوجد شيء أبداً بعيد.





It draws film stars and famous sportspeople from all over Germany, such as Oliver Kahn or Boris Becker, to Munich, and for good reason.

Munich is a cosmopolitan city with a large percentage of foreigners and offers both traditional Bavarian restaurants and a wide range of restaurants serving authentic international cuisine. Anyone feeling a touch nostalgic on holiday can make use of the excellent hospitality of several of Munich's 4- and 5-star hotels,

which spare no expense in the summer months to make their Arab guests' stay a memorable one. Friendly assistance from an Arabic-speaking employee, special Ramadan packages, Arab cuisine, shisha tents or even a shopping limousine service come as standard at these hotels.

وخاصة مجموعة رمضان، الطعام الشرقي، الأركيلة أو خدمات التسوق الفخمة والتي هي بمستوى هذه الفنادق الخمسة. مواقع ميونخ العشرة في القمة للزوار.

البعيدة تجعل المكان حيوي. يمكنك هنا أن تشاهد الطباخين في أفضل المطاعم المختارة الخمس نجوم والذي يقدمون مبيعاتهم المشهورة. تجذب هذه المدينة ميونخ نجوم الأفلام والرياضيون من كل ألمانيا مثل أوليفر كون أو بوريس بيكر وذلك لأسباب وجيهة.

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

#### Munich's Top 10 Sights for Visitors

**Frauenkirche (Church of Our Lady)**

**Marienplatz and Glockenspiel (carillon)**

**Viktualienmarkt**

[www.viktualienmarkt-muenchen.de](http://www.viktualienmarkt-muenchen.de)

**Nymphenburg Castle Residenz**

[www.schloesser.bayern.de](http://www.schloesser.bayern.de)

**Olympic Park**

[www.olympiapark-muenchen.de](http://www.olympiapark-muenchen.de)

**Pinakotheken Art Galleries**

[www.pinakothek.de](http://www.pinakothek.de)

**Deutsches Museum**

[www.deutsches-museum.de](http://www.deutsches-museum.de)

**Allianz Arena Stadium**

[www.allianz-arena.de](http://www.allianz-arena.de)

**BMW Welt**

[www.bmw-welt.com](http://www.bmw-welt.com)

**Bavaria Filmstadt**

[www.filmstadt.de](http://www.filmstadt.de)

تعتبر ميونخ مدينة دولية حيث يتواجد نسبة كبيرة من الأجانب وتقدم المطاعم البافارية التقليدية ومدى واسع من المطاعم ذات النموذج الدولي وحسب الجنسيات. يمكن لأي شخص يشعر بحنين الوطن أن يستخدم الضيافة في عدد من فنادق ميونخ أربعة أو خمس نجوم والتي لا تقصر أبداً في أشهر الصيف لتجعل ضيوفها العرب يشعرون بإقامة لا تنسى. وهناك مساعدة حميمة من قبل الموظفين الذين يتحدثون العربية



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

The worldwide presence of German medicine.

**Germany is only seconds away.**





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


**How it works**


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





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



 **Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Tuebingen**  
Excellence centre for General Gynecology, Gynecological Oncology, Obstetrics, Urogynecology



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





### Department Dermatology and Allergy TUM

Department of Dermatology and Allergy Biederstein,  
Technical University Munich



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

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



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

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



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



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

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



### Pro Vita out-of-Hospital Intensive Care

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



### Specialist Hospital Kloster Grafschaft

Specialist Hospital for Pneumology and Allergology



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

Experienced excellence center for abdominal organ transplantation and surgical oncology.





### University Hospital Muenster / Universitätsklinikum Münster

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



### BG-Trauma Hospital Tuebingen

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



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

Women Health, Cancer, Prenatal Care, Infertility



### Dr. Schlotmann & Partner PraxisKlinik

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



### Orthopädie Bavariapark

Center for Arthroscopic Surgery and Minimal Invasive Joint Replacement



### proxomed Medizintechnik GmbH

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





 Patient and Travel  
Services Hotels



### German Medical Council

German Medical Council organizes the best medical treatment in renowned German hospitals and clinics for you.



### ADAC Service GmbH

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



### Reuschel & Co. Privatbankiers

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



# ChiliconValley



HOT AND SPICY

WEB DESIGN  
SITE OPTIMIZATION  
FLASH  
CMS

[www.chiliconvalley.de](http://www.chiliconvalley.de)

# Hospital Planning

following the EU guidelines



## We design the future

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

**Hospital  
Engineering  
made in  
Germany**



**Hospital  
Planning  
Alliance**

Berlin Munich