Ιστολογική έκθεση: ποια είναι τα υποστηρικτικά ευρήματα για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ

Σπύρος Σιακαβέλλας

GI Unit, Western General Hospital, Edinburgh

THE UNIVERSITY OF EDINBURGH

accord
Academic and Clinical Central Office for Research and Development

NHS Lothian

Διάγνωση ΙΦΝΕ

Απαιτεί συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων

- **Γαστρεντερολογία**
- **Ακτινολογία**
- **<u>Παθολογική Ανατομική</u>**

Ιστολογική εξέταση → βασικό βήμα στη διερεύνηση των ασθενών με συμπτώματα ύποπτα για ΙΦΝΕ

Αξιόπιστη και ακριβής ιστολογική εξέταση → σημαντική όχι μόνο για διάγνωση αλλά και για περαιτέρω ταξινόμηση και αντιμετώπιση της νόσου

Στενή συνεργασία καίριας σημασίας!!!

Κάθε συνεργασία ενέχει υποχρεώσεις και για τα δύο μέρη…

Υποχρεώσεις του Γαστρεντερολόγου

- **Παροχή πλήρους ιστορικού**

1. **Αναλυτική πορεία και διάρκεια νόσου**
2. **Λεπτομέρειες σχετικά με θεραπευτική αγωγή (είδος, διάρκεια)**

- **Αναλυτική ενδοσκοπική έκθεση με φωτογραφίες**
- **Πολλαπλές βιοψίες από διάφορα μέρη του παχέος εντέρου και τον τελικό ειλεό με σαφή σήμανση προέλευσης**

Υποχρεώσεις του Παθολογοανατόμου

- **Καλή γνώση της ορολογίας (αποφυγή ασαφών και μη δόκιμων όρων)**
- **Συστηματική προσέγγιση στη διαγνωστική προσπέλαση**
- **Αναφορά σχετικά με το βαθμό φλεγμονής, χρονιότητας και ενεργότητας της νόσου**
- **Εκτίμηση της ύπαρξης δυσπλασίας η όχι**
- **Παρουσίαση τελικών συμπερασμάτων και εκτίμησης μετά από χρήση όλων των διαθέσιμων πληροφοριών (όχι απλή αναφορά ευρημάτων)**

Βασικές κατευθυντήριες οδηγίες

European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease☆

F. Magro[a,*,1], C. Langner[b,1], A. Driessen[c], A. Ensari[d], K. Geboes[e], G.J. Mantzaris[f], V. Villanacci[g], G. Becheanu[h], P. Borralho Nunes[i], G. Cathomas[j], W. Fries[k], A. Jouret-Mourin[l], C. Mescoli[m], G. de Petris[n], C.A. Rubio[o], N.A. Shepherd[p], M. Vieth[q], R. Eliakim[r] on behalf of the European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)[2]

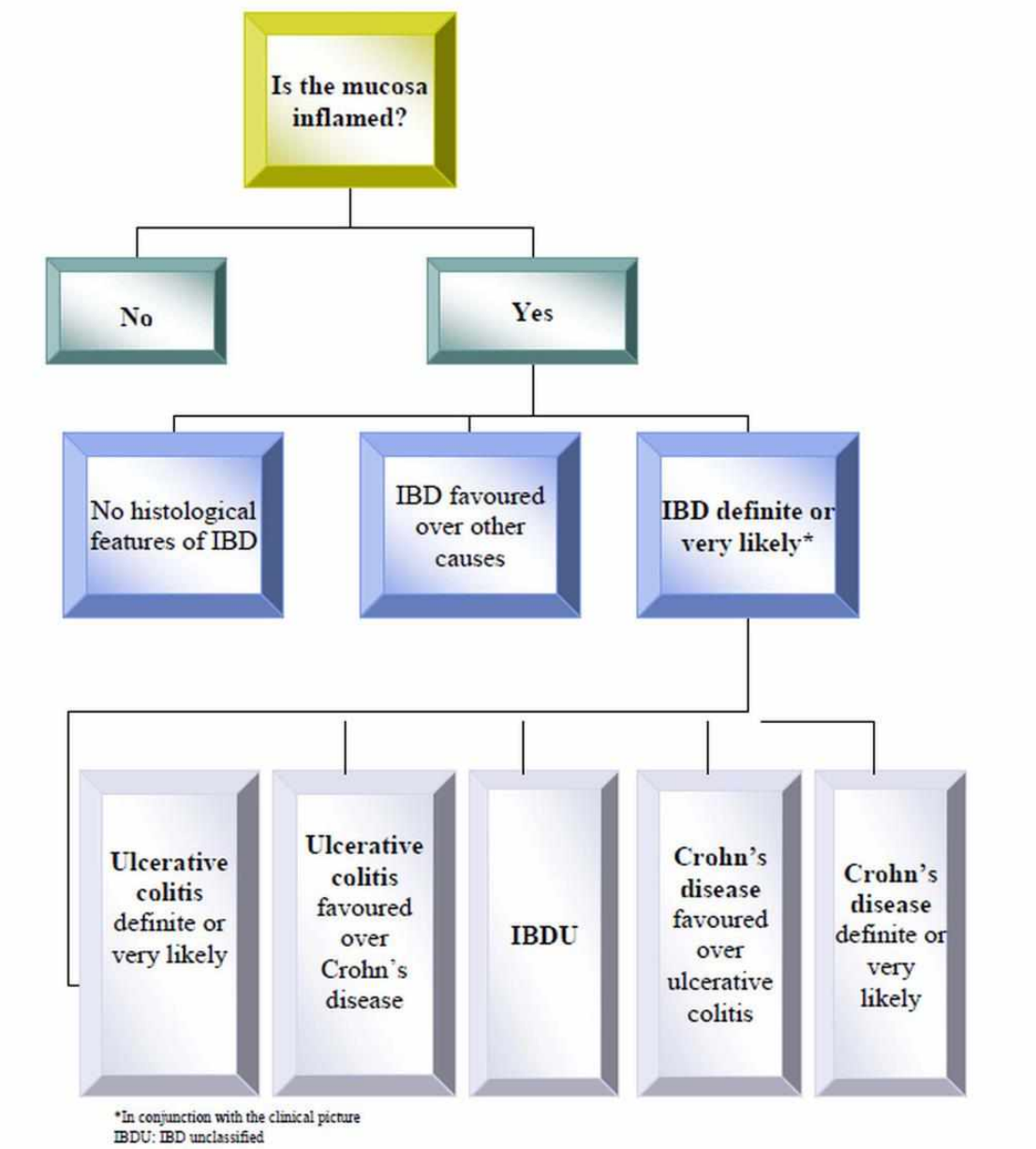
Journal of Crohn's and Colitis (2013) **7**, 827–851

Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines

Roger M Feakins

Feakins RM. *J Clin Pathol* 2013;**66**:1005–1026.

Συστηματική προσέγγιση



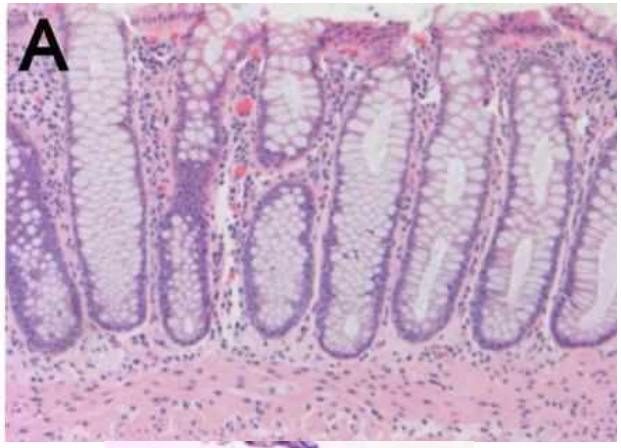
1ο βήμα – Αναζήτηση φλεγμονής

- Σημαντική η σωστή ορολογία και η γνώση της φυσιολογικής εικόνας του εντερικού βλεννογόνου με τις παραλλαγές της

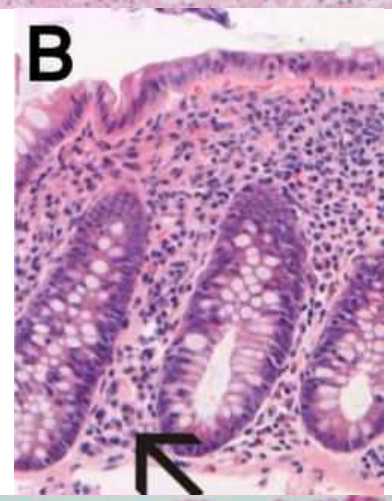
Table 1 Definitions of some histological features

Feature	Figures	Definition/description	Additional comments
Villiform/irregular mucosal surface	2D	Undulating or broadly villiform surface. Wide crypt mouths	Separation of crypts yielding surface contour of broad villus-like projections
Crypt distortion	2D–F	May include branching, loss of parallelism, irregularity, tortuosity, dilatation and variation in shape and size	Caution adjacent to crypt abscesses and lymphoid aggregates/ follicles. Anal transition zone/columnar cuff unsuitable for assessment
Crypt branching	2E,F	Two or more branched crypts in a well-oriented biopsy. Included in crypt distortion	Branching between mucosal hillocks/at innominate grooves is normal
Crypt atrophy	2D	Minimum: crypt shortening, with increased gap between crypt base and muscularis mucosae. Additional evidence: wider spacing of crypts; >1 crypt diameter between crypts	Caution near lymphoid follicles and near muciphages. Anal transition zone/columnar cuff unsuitable for assessment. Intercrypt/subcryptal spaces may be higher in caecum and rectum
Basal plasmacytosis	2G	Plasma cells at base of mucosa. May separate crypts from muscularis mucosae but not always subcryptal. Loss of plasma cell gradient	Basal plasma cells are normal in the caecum and ascending colon
Basal lymphoid aggregates	2H	Nodular collections of lymphocytes with or without germinal centres. May be between muscularis mucosae and crypts	One or two transmucosal lymphoid nodules can be seen in normal mucosa; can extend across muscularis mucosae. Pathological aggregate may be difficult to distinguish from normal
Cryptitis		Neutrophils in crypt epithelium	
Crypt abscess		Neutrophils in crypt lumen	Often located near base of crypt
Granulomas	3A	Discrete collection of at least five epithelioid macrophages	Consider crypt rupture as a cause. Serial sections may help with this
Mucin depletion	2D,F	Unequivocal reduction of goblet cell mucin in crypt epithelium	Mucin in normal mucosa may be reduced near lymphoid follicles. Depletion can reflect bowel preparation
Paneth cell metaplasia	3B	Pyramidal crypt epithelial cells with supranuclear eosinophilic granular cytoplasm	Normal in caecum and right colon, probably as far as splenic flexure

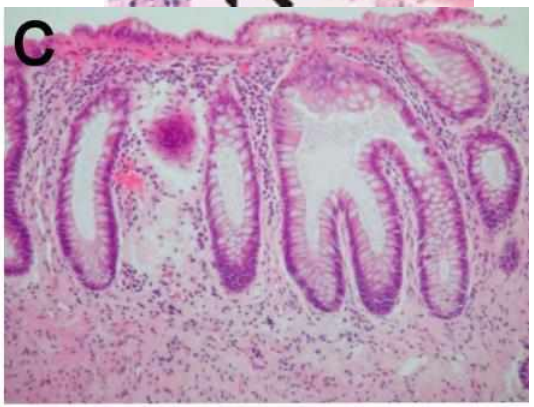
Φυσιολογικές εικόνες



- Φυσιολογικός βλεννογόνος παχέος εντέρου με εμφάνές το **«πρανές πλασματοκυττάρων»**

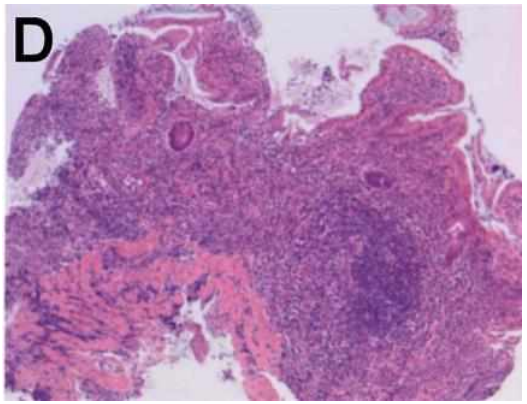


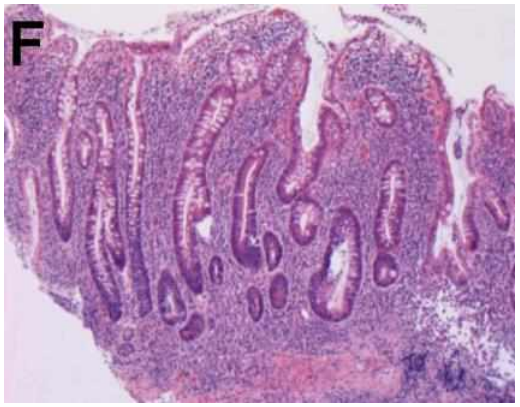
- Φυσιολογική αύξηση του αριθμού κυττάρων στο χόριο στην περιοχή του τυφλού και του ανιόντος (το βέλος δείχνει **πλασματοκύτταρα)**



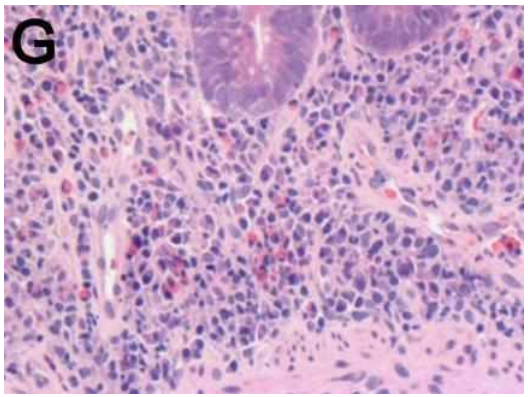
- Σποραδικές διακλαδούμενες κρύπτες (φυσιολογική παραλλαγή)

Και όχι τόσο φυσιολογικές εικόνες (1)





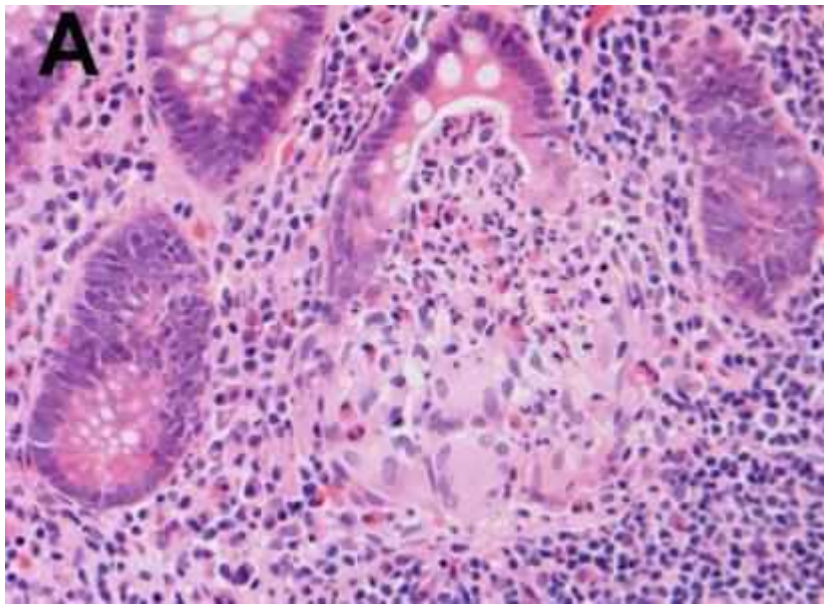
- **Διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών με διακλαδίσεις (E,F) ατροφία (D) και μείωση της βλέννης στα καλυκοειδή κύτταρα (D,F)**



- **Αυξημένα πλασματοκύτταρα στη βάση του βλεννογόνου**

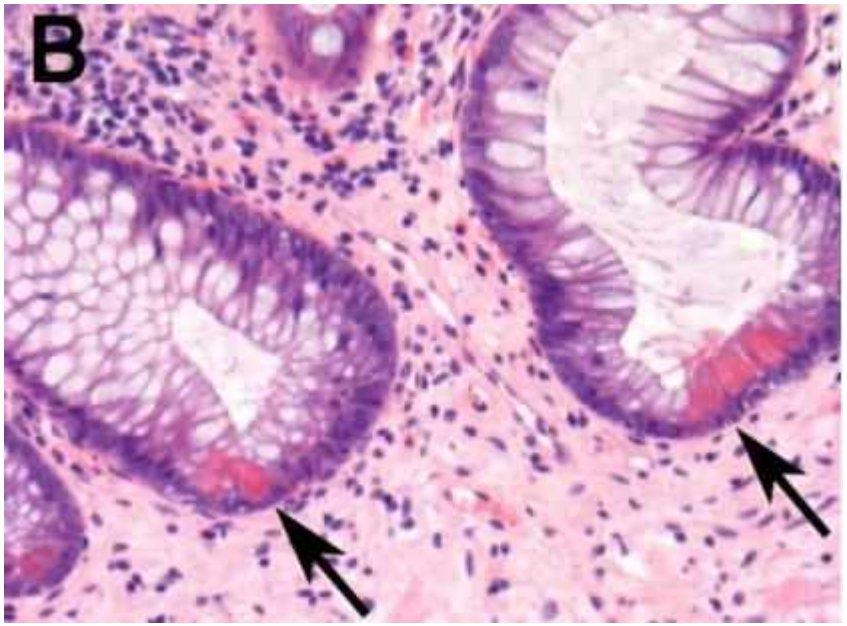
- Λεμφοειδείς αθροίσεις στη βάση του βλεννογόνου

Και όχι τόσο φυσιολογικές εικόνες (2)



- **Κοκκίωμα δημιούργουμενο από τη ρήξη κρυπτικού αποστήματος (όχι διαγνωστικό για Crohn!!!)**

- **Μεταπλασία κυττάρων Paneth**



2ο βήμα – Περιγραφή κατανομής και ενεργότητας της φλεγμονής

- Σύγκριση της κατανομής των μικροσκοπικών αλλαγών μέσα στις ίδιες βιοψίες αλλά και σε διαφορετικές περιοχές του εντέρου
- Προτείνεται η χρήση των όρων «διάχυτη», «κατά τόπους» και «εστιακή» φλεγμονή
- Προσοχή στις εξαιρέσεις της συνεχούς κατανομής στην Ελκώδη Κολίτιδα

Table 2 Discontinuous changes in ulcerative colitis

Circumstance	Feature	Comment
New or longstanding ulcerative colitis	Caecal 'patch' (EL1a RGA)	No disease in adjacent colon. Changes resemble those seen distally Patch may also involve ascending colon Consider the possibility of Crohn's disease
	Rectal sparing (EL1a RGA)	Consider the possibility of Crohn's disease
	Appendiceal 'ulcerative colitis' (EL1a RGA)	Not uncommon Changes may resemble colorectal features Not seen in biopsies
Fulminant ulcerative colitis	Can be segmental (EL1a RGA)	Discontinuous between sites
Longstanding ulcerative colitis	Discontinuous or patchy distribution of inflammation and crypt abnormalities	Variability between and within sites Therapy may be partly or wholly responsible

- Η ενεργότητα της νόσου θα πρέπει να αξιολογείται και να βαθμολογείται στο βαθμό του εφικτού

3ο βήμα – Είναι η φλεγμονή ΙΦΝΕ;

- Η βασική διάκριση γίνεται μεταξύ ΙΦΝΕ και κολίτιδας λοιμώδους αιτιολογίας
- Τα βασικά στοιχεία υπέρ των ΙΦΝΕ είναι η αύξηση των πλασματοκυττάρων στη βάση του βλεννογόνου και οι διαταραχές στην αρχιτεκτονική των κρυπτών
- Ιδιαίτερα σημαντικό να είναι διαθέσιμο το πλήρες ιστορικό

Table 3 Features favouring IBD over acute infective colitis/acute self-limiting colitis

Reliability	Feature	Figures	Comments	EL
1. Highly reliable	Basal plasmacytosis	2G	Strongest predictor of IBD Highly consistent between studies May be focal or diffuse Basal plasma cells are normal in caecum/ascending colon	EL1a RGA
	Crypt distortion/crypt branching/abnormal crypt architecture	2E,F	Highly consistent between studies Some interobserver variability	EL1a RGA
	Crypt atrophy	2D	<5 crypts per mm unique to IBD in one study Some interobserver variability	EL1a RGA
	Irregular/villous mucosal surface	2D	Some interobserver variability	EL1a RGA
2. Fairly reliable	Granulomas	3A	Exclude cryptolytic granulomas; only valid for Crohn's disease; infective vs ulcerative colitis: not discriminant	EL1a RGA
	Basal giant cells		Not assessed in some studies	EL1b RGB
	Basal lymphoid aggregates	2H	Can be difficult to distinguish from normal lymphoid aggregates	EL1b RGB
3. Less reliable	Lamina proprial chronic inflammation/ hypercellularity		Variably defined; some overlap with the more precise terms above Low reproducibility	EL1b RGD
	Paneth cell metaplasia (NOS/distal to the splenic flexure)	3B	Weak association in some studies Utility may be restricted to longstanding disease Some interobserver variability	EL1b RGD
4. Limited data	Deep (rather than superficial) crypt abscesses			EL2b RGC
	Variation in crypt diameter			EL2b RGC
	High counts of crypt intraepithelial neutrophils/crypt lumenal neutrophils		>10 per crypt or per crypt lumen, assessed in 10 crypts	EL2b RGC

EL, evidence levels; IBD, inflammatory bowel disease; NOS, not otherwise specified.

Table 4 Features favouring infective colitis over IBD

Reliability	Feature	EL
Reliable	Absence of features of IBD	EL1a RGA
	Preservation of normal crypt architecture	
	No crypt branching	
	Parallel crypts	
	Absence of basal plasmacytosis	
Less reliable/limited data	Inflammation in upper half of lamina propria/increased cellularity of upper two-thirds of mucosa	EL1b RGD
	Acute inflammation (rather than chronic/mixed inflammation) of the lamina propria	
	Superficial (rather than basal) giant cells	
	Superficial (rather than deep) crypt abscesses	
	Cystic crypt abscesses	

EL, evidence levels; IBD, inflammatory bowel disease.

4ο βήμα – Αν είναι ΙΦΝΕ είναι ΕΚ ή ΝC;

- Τα βασικά στοιχεία για ακριβή διάγνωση είναι η ύπαρξη κοκκιωμάτων, οι διαταραχές στην αρχιτεκτονική των κρυπτών και η κατανομή της φλεγμονής
- Τα μη κρυπτολυτικά κοκκιώματα είναι αυτά που έχουν διαγνωστική αξία
- Αν παρατηρούνται μεμονωμένα κοκκιώματα θα πρέπει να είναι πιο επιφυλακτική η ερμηνεία τους
- Για τις περιπτώσεις μη εφικτής διάκρισης σε ΕΚ ή NC θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο όρος «αταξινόμητη ΙΦΝΕ» (IBD unclassified) και όχι άλλοι όροι όπως μη ειδική ή ακαθόριστη κολίτιδα

Table 5 Features favouring ulcerative colitis over Crohn's disease

Reliability/discriminant value	Feature	Figures	Evidence level
1. Reliable	Diffuse crypt abnormalities within and between sites	3C	EL1a RGA
	Diffuse crypt abnormalities within a site		EL1b RGB
	Crypt atrophy	2D	EL1a RGA
	Abnormal crypt architecture		EL1a RGA
	Villous or irregular mucosal surface		EL1a RGA
	Mucin depletion		EL1a RGA
	Absence of ileal inflammation	3C	EL1b RGB
2. Reliable in some studies, but variably defined	Diffuse transmucosal chronic inflammation/diffuse inflammation/heavy diffuse transmucosal lamina proprial infiltrate/transmucosal lamina proprial hypercellularity	2F	EL1b RGA
3. Less evidence	Widespread cryptitis/'general crypt epithelial polymorphs'		EL1b RGD
	The following more prevalent distally than proximally: diffuse transmucosal inflammation; diffuse crypt changes; focal crypt changes		EL2b RGC

Table 6 Features favouring Crohn's disease over ulcerative colitis

Reliability/discriminant value	Feature	Figure	Evidence level
1. Reliable	Granuloma (non-cryptolytic)		EL1a RGA
	Focal or patchy lamina proprial chronic inflammation (rather than continuous/diffuse)		EL1a RGA
	Focal or segmental crypt distortion (rather than continuous/diffuse)	3C	EL1a RGA
–	Ileal involvement		EL1b RGB
	Absence of features of ulcerative colitis		
2. Fairly reliable	Decreasing proximal to distal gradient of changes		EL1b RGB
3. Limited or conflicting evidence*	Disproportionate submucosal inflammation		EL5 RGD
	Focal crypt abscesses		EL5 RGD
	Focal cryptitis		EL5 RGD
4. Limited evidence from non-initial studies	Normal mucosal surface		NA
	Segmental crypt atrophy		NA
	Segmental mucin depletion		NA

*The evidence for these is conflicting or sparse. Focal cryptitis, in particular, can be seen in many other situations, including ulcerative colitis and infection.

Συνοπτικά

Table 7 Some features which may be useful for initial diagnosis and classification of IBD

Feature	IBD>infective	Infective>IBD	UC>CD	CD>UC
Architecture				
Preserved architecture		+ + +		+
Crypt distortion	+ + +		+ +	
Crypt atrophy	+ + +		+ +	
Diffuse intersite or intrasite crypt changes (in IBD)			+ + +	
Non-diffuse crypt changes (in IBD)				+
Irregular mucosal surface	+ + +		+ +	
Inflammation				
Basal plasmacytosis	+ + +			
Lymphoid aggregates	+ +			
Diffuse intersite or intrasite CI (in IBD)			+ + +	
Non-diffuse/focal CI (in IBD)				+ +
Inflammation upper LP		+		
Granulomas (non-cryptolytic)	+ +			+ + + +
LP acute inflammation (no CI)		+		
Widespread cryptitis (in IBD)			+	
Other changes				
Mucin depletion			+ +	
Paneth cell metaplasia	+			
Ileal inflammation (in IBD)				+ +

+ + + +, very strongly discriminant; + + +, highly discriminant; + +, moderately discriminant; +, weakly discriminant; CD: Crohn's disease; CI: chronic inflammation; IBD, inflammatory bowel disease; LP: lamina propria; UC: ulcerative colitis.

Παγίδες – Ειδικές καταστάσεις

- Επίδραση διάρκειας και θεραπείας νόσου
- ΙΦΝΕ στα παιδιά
- Βιοψίες από ειλεό και ανώτερο πεπτικό
- Παθήσεις που μιμούνται ιστολογικά τις ΙΦΝΕ
- Εκτίμηση δυσπλασίας

Επίδραση διάρκειας και θεραπείας νόσου

- Σε πρώιμη φάση οι ΙΦΝΕ μπορεί να έχουν ελάχιστες ή και καθόλου ιστολογικές βλάβες
- Υπάρχει κάποια συσχέτιση των ιστολογικών αλλαγών με τη διάρκεια των συμπτωμάτων. Η πλασματοκυττάρωση στη βάση του βλεννογόνου εμφανίζεται νωρίτερα στην πορεία της νόσου από τις διαταραχές στην αρχιτεκτονική των κρυπτών.
- Ο χρόνος και η θεραπευτική αγωγή μπορεί να αλλάξουν την κατανομή και την έκταση της νόσου (π.χ χρόνια ΕΚ με rectal sparing).
- Η αλλαγή στη διάγνωση μίας ήδη διαγνωσθείσας ΕΚ ή ΝC θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, επανεξέταση όλων των διαθέσιμων βιοψιών από το παρελθόν και συζήτηση με παραπάνω από ένα ειδικούς

ΙΦΝΕ στα παιδιά

- Παρόμοιες ιστολογικές αλλαγές σε σχέση με ενήλικες
- Συνήθως λιγότερες χρόνιες βλάβες και περισσότερες μη συνεχόμενες – εστιακές αλλοιώσεις
- Πιο συχνή προσβολή του ανώτερου πεπτικού

.

Βιοψίες από ειλεό και ανώτερο πεπτικό

- Προσβολή του ειλεού και του ανώτερου πεπτικού αυξάνει την πιθανότητα να μιλάμε για NC
- Το πιο σημαντικό εύρημα υπέρ NC είναι τα μη κρυπτολυτικά κοκκιώματα
- Στο ανώτερο πεπτικό θα πρέπει να αποκλείονται πρώτα πιο συχνές αιτίες φλεγμονής (π.χ ΓΟΠΝ ή λοίμωξη H.pylori)

.

Παθήσεις που μιμούνται ιστολογικά τις ΙΦΝΕ

- Σημαντική η πλήρης γνώση του ιστορικού και της ενδοσκοπικής εικόνας

Table 12 Histological mimics of IBD

Category	Disease	Comment	Clinical correlation
Close mimics	Diverticular colitis	Usually localised to sigmoid Often older patients	History/endoscopy required for diagnosis
	Diversion proctocolitis	May resemble ulcerative colitis	History required for diagnosis
Other mimics	HIV-related colitis	May resemble Crohn's disease (patchy colitis) but crypt changes uncommon	History required for diagnosis
	Mucosa over a mass lesion	Rare cause of IBD-like changes Localised to one area	History/imaging required for diagnosis
May share some features	Ischaemia	May show crypt changes	Often localised, eg, splenic flexure
	Radiation colitis	May show crypt changes	History required for diagnosis
	Microscopic colitis	Plasmacytosis, sometimes basal; no crypt changes	Endoscopy normal
	Graft-versus-host disease	Crypt distortion and atrophy Apoptoses in acute Graft versus host disease (GVHD) Chronic GVHD resembles quiescent IBD	History needed for diagnosis
Specific infections	Lymphogranuloma venereum/syphilis	May resemble Crohn's disease Left-sided more than right	HIV/risk factors
	Tuberculosis	Granulomas	Risk factors

IBD, inflammatory bowel disease.

Εκτίμηση δυσπλασίας

- Θα πρέπει να ταξινομείται σε χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη
- Ο όρος «ακαθόριστη για δυσπλασία» μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν είναι εφικτή η διάκριση μεταξύ δυσπλαστικής και μη δυσπλαστικής κυτταρικής ατυπίας
- Συστήνεται η εκτίμηση των δειγμάτων από δύο τουλάχιστον έμπειρους παθολογοανατόμους

Προτεινόμενη ταξινόμηση για την περιγραφή βιοψιών ΙΦΝΕ

Table 14 'PAID' scheme for summarising IBD biopsy histology

Pattern	Recorded as text; no code	
Activity		
Grade (at each site)	Criteria*	Code
None	No intraepithelial neutrophils, erosions, or ulcers	A0
Mild	Cryptitis in up to 25% of crypts/crypt abscesses in up to 10% of crypts/both	A1
Moderate	Cryptitis in >25% of crypts/crypt abscesses in >10% of crypts/sparse small foci of surface erosion/combinations	A2
Severe	Ulceration or multiple foci of erosion	A3
Interpretation		
IBD—probability†	Comment	Code
IBD definite/very likely	Histology is of IBD, or is highly suggestive/supportive of IBD. *Subcategorise as below*	IBD-DVL
IBD favoured over other causes	Histology is more likely to be IBD than other causes, but is not convincing. *Subcategorisation may be inappropriate*	IBD-F
No evidence of IBD		IBD-0
Subcategory of IBD†		
UC definite/very likely	Histology is of UC, or strongly favours UC over CD	UC-DVL
UC favoured over CD	Histology does not distinguish, but favours UC over CD	UC-F
IBD unclassified	Neither UC nor CD is favoured	IBDU
CD favoured over UC	Histology does not distinguish, but favours CD over UC	CD-F
CD definite/very likely	Histology is of CD, or strongly favours CD over UC	CD-DVL
Dysplasia		
Grade	Comment	Code
No dysplasia		D0
Low-grade dysplasia	Specify site(s), and number of biopsies involved	DL
High-grade dysplasia	Specify site(s), and number of biopsies involved	DH
Indefinite for dysplasia	Unclassifiable atypia	DI

*Modified from previous schemes.[3 12 40 52 53]
†In conjunction with the clinical picture.
CD, Crohn's disease; DH, dysplasia, high grade; DL, dysplasia, low grade; DVL, definite or very likely; F, favoured; IBD, inflammatory bowel disease; IBDU, inflammatory bowel disease, unclassified; UC, ulcerative colitis.

Το μέλλον....

- Στα εξειδικευμένα κέντρα ΙΦΝΕ θα πρέπει να οργανώνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα συνάντηση ειδικοτήτων με σκοπό τη συζήτηση δύσκολων – ενδιαφέροντων περιστατικών
- Εκεί μπορεί να γίνει ανταλλαγή απόψεων και συζήτηση σε βάθος
- Εμπόδια → έλλειψη αρκετών εξειδικευμένων παθολογοανατόμων και ακτινολόγων, κατακερματισμός υπηρεσιών ΙΦΝΕ σε πολλά νοσοκομεία αντί για συγκέντρωση σε λίγες αρτιότερα οργανωμένες μονάδες

Η προσωπική μου εμπειρία

- Western General Hospital – Εδιμβούργο
- Νοσοκομείο αποκλειστικά υπεύθυνο για αντιμετώπιση ΙΦΝΕ για ένα πληθυσμό 800.000 κατοίκων
- Εξειδικευμένο προσωπικό για ΙΦΝΕ (γαστρεντερολόγοι, παθολογοανατόμοι, ακτινολόγοι, χειρουργοί)
- MDT meeting → κάθε Παρασκευή μεσημέρι, συζήτηση 15-20 περιστατικών (νοσηλευόμενοι και εξωτερικοί ασθενείς), 25-30 συμμετέχοντες
- Ελαφρύ γεύμα από φαρμακευτικές εταιρείες και παρουσίαση προϊόντων
- Προβολή σε μεγάλη οθόνη ενδοσκοπικών και ακτινολογικών εικόνων και βιοψιών
- Συζήτηση σε βάθος και λήψη αποφάσεων κατά πλειοψηφία → ιδιαίτερα εκπαιδευτική εμπειρία
- Ηλεκτρονική καταγραφή και υλοποίηση αποφάσεων

Συμπεράσματα

- Ιδιαίτερα σημαντική η στενή συνεργασία των ειδικότητων → Μιλήστε με τους παθολογοανατόμους!!!
- Χρειάζεται συστηματική προσέγγιση για την αναγνώριση και σωστή αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων καθώς αυτά δεν είναι πάντα ειδικά (βασική πλασματοκυττάρωση, διαταραχή αρχιτεκτονικής κρυπτών, παρουσία κοκκιωμάτων)
- Προσοχή στις παγίδες και ειδικές περιπτώσεις!
- Η διοργάνωση συναντήσεων ειδικοτήτων με σκοπό τη συζήτηση δύσκολων – ενδιαφέροντων περιστατικών είναι το μέλλον

Ευχαριστίες

- κ. Ιωάννα Δελλαδέτσιμα

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

- Dr. Paul Fineron

Senior Consultant Pathologist, Western General Hospital, Edinburgh

Ερωτήσεις ;;;

Follow me:

@SSiakavellas

accord

Academic and Clinical Central Office for Research and Development

NHS Lothian

THE UNIVERSITY OF EDINBURGH