

**Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie  
der Universität zu Lübeck**  
Direktor Prof. Dr. med. H.-P. Bruch  
**in Zusammenarbeit mit der  
Chirurgischen Klinik des SCHLEI-Klinikums  
Schleswig MLK**

Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. H. Shekarriz

---

**Ein neuartiger experimenteller Ansatz zur  
Beschichtung alloplastischer Materialien  
mit humanen Fibroblasten**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Thorsten Schipper  
aus Eutin

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Kapischke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.06.2010

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	7
<b>1.1 Inzidenz der Narbenhernien</b>	7
<b>1.2 Entstehung von Narbenhernien</b>	7
<b>1.3 Die Anatomie der Bauchdecke</b>	8
<b>1.4 Physiologie der Heilung von Laparotomien</b>	10
<b>1.5 Die Biomechanik der Bauchdecke</b>	12
<b>1.6 Die Entwicklung alloplastischer Materialien in der Hernienversorgung</b>	13
1.6.1 Nylon	13
1.6.2 Polypropylen	13
1.6.3 Polyethylenterephthalat	14
1.6.4 Expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE/Teflon)	14
<b>1.7 Die Möglichkeiten der Platzierung alloplastischen Materials in der vorderen Bauchdecke</b>	15
1.7.1 Inlay-Technik	15
1.7.2 Onlay-Technik	16
1.7.3 Sublay-Technik	16
1.7.4 IPOM-Technik	17
<b>1.8 Klinisch relevante Unterschiede der für die laparoskopische Hernien-Versorgung zur Verfügung stehenden verschiedenen alloplastischen Materialien und deren Komplikationen</b>	19
1.8.1 Polypropylen (PP) und Polyester (PES)	19
1.8.2 Expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE)	20
1.8.3 Alloplastische Materialien aus zwei oder mehr Komponenten	20
<b>1.9 Möglichkeiten der Fixierung des Meshes</b>	22
1.9.1 Transfasziale Fixierung des Meshes	22
1.9.2 Krampen- oder Staplersysteme (Tacks)	23
1.9.3 Resorbierbare Staplersysteme	23
<b>1.10 Die Bedeutung der Metaanalyse in der klinischen Medizin</b>	24
<b>1.11 Zielsetzungen dieser Arbeit</b>	25
<b>2 Materialien und Methoden</b>	26
<b>2.1 Alloplastische Materialien</b>	26
<b>2.2 <i>In-vitro</i>-Experimente</b>	26
2.2.1 Zellkultur	26
2.2.2 Fluoreszenzaktivierte Zellsortierung (Fluorescence activated cell Sorting analysis - FACS)	26

2.2.3	Immunfärbung	27
2.2.4	Scanning Elektronen Mikroskopie (SEM)	27
<b>2.3</b>	<b>Analyse der vorhandenen randomisierten Studien</b>	<b>28</b>
2.3.1	Klinische Defizite	28
2.3.2	Mathematisch-statistische Aspekte der Studien	28
<b>2.4</b>	<b>Statistik</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	Die Kultivierung humaner Fibroblasten auf Polypropylen	29
3.2	Immunhistochemische Expression von Kollagen I und III	30
3.3	Proliferationsverhalten auf alloplastischen Materialien	31
3.4	SEM-Analyse der Fibroblasten auf der Oberfläche von Polypropylen	33
3.5	Ergebnisse der Analyse der gegenwärtig existierenden Studien	34
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Chirurgische Aspekte	35
4.1.1	Probleme der Studienlage	35
4.1.2	Operationsstandards	39
4.2	Laparoskopische vs. konventionelle Operationsmethoden	40
4.2.1	Heterogene Einzelergebnisse	40
4.2.2	Forderungen des chirurgischen Konzeptes	44
4.3	Kernaspekte der Verwendung von Polypropylen	45
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Arbeit</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>Publikation</b>	<b>61</b>

***Diese Arbeit widme ich meinen Kindern Emma und Jeppe***

***Könnten wir künstliches Gewebe herstellen mit der Dichte und Festigkeit von Fascie und Sehne, dann wäre das Geheimnis der radikalen Heilung der Hernie gelöst.***

(Theodor Billroth zu seinem Schüler Czerny, 1878)



# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Inzidenz der Narbenhernien

Die Entstehung einer Narbenhernie gehört mit einer Inzidenz von 11 – 30 % [17] zu den häufigsten operationspflichtigen Komplikationen nach einer Laparotomie und hat daher, neben einer möglichen Einschränkung der Lebensqualität für den Betroffenen, eine große chirurgische und sozioökonomische Bedeutung. Trotz einer Optimierung der chirurgischen Technik des Bauchwandverschlusses, wie



z.B. einer fortlaufenden Naht mit einem nicht resorbierbaren Faden, lässt sich die Entstehung einer Narbenhernie nicht gänzlich vermeiden [1]. In den letzten 15 Jahren hat sich in Deutschland zunehmend die „Mesh“-augmentierte Narbenhernienchirurgie etabliert. Durch die Anwendung neuer Operationsverfahren, wie der laparoskopischen IPOM-Technik, gelang es,

**Abb. 1:** Narbenhernie nach Laparotomie

die Rezidivraten zu senken. Welche Methode sich langfristig durchsetzen wird, bleibt jedoch noch offen, da für eine abschließende Beurteilung die gegenwärtige Datenlage nicht ausreichend ist. Hinzu kommt eine weltweit große und stetig wachsende Vielfalt an Meshmaterialien zur Hernienreparation, sodass es für den Chirurgen immer schwerer wird, die richtige Wahl für die optimale Versorgung seines Patienten zu treffen.

## 1.2 Entstehung von Narbenhernien

Bis zu 30 % aller Patienten entwickeln nach einer Laparotomie eine Narbenhernie. Unumstritten ist, dass es sich bei der Narbenhernienentstehung um einen multifaktoriellen Prozess handelt. Da technische Faktoren allein nicht in der Lage sind, die Pathogenese der Narbenhernie gänzlich zu erklären und ihre Entstehung durch technologische Verbesserungen auch nicht vollständig verhindert werden kann, müssen zusätzlich andere ätiopathogenetische Aspekte in Betracht gezogen werden [2-4]. Bei einer ganzen Reihe endogen-biologischer Faktoren, die mit dem

Patienten selbst, seiner Grund- und seinen Begleiterkrankungen in Zusammenhang stehen, wird vermutet, dass sie bei der Entwicklung einer Narbenhernie eine Rolle spielen. Gemeinsam ist diesen Faktoren, dass sie einen direkten oder indirekten Einfluss auf die Wundheilung und somit auf die Ausbildung einer suffizienten Laparotomienarbe haben. Die Abb. 2 zeigt zusammenfassend die möglichen Einflussfaktoren der Narbenhernienentstehung [3, 5-9].

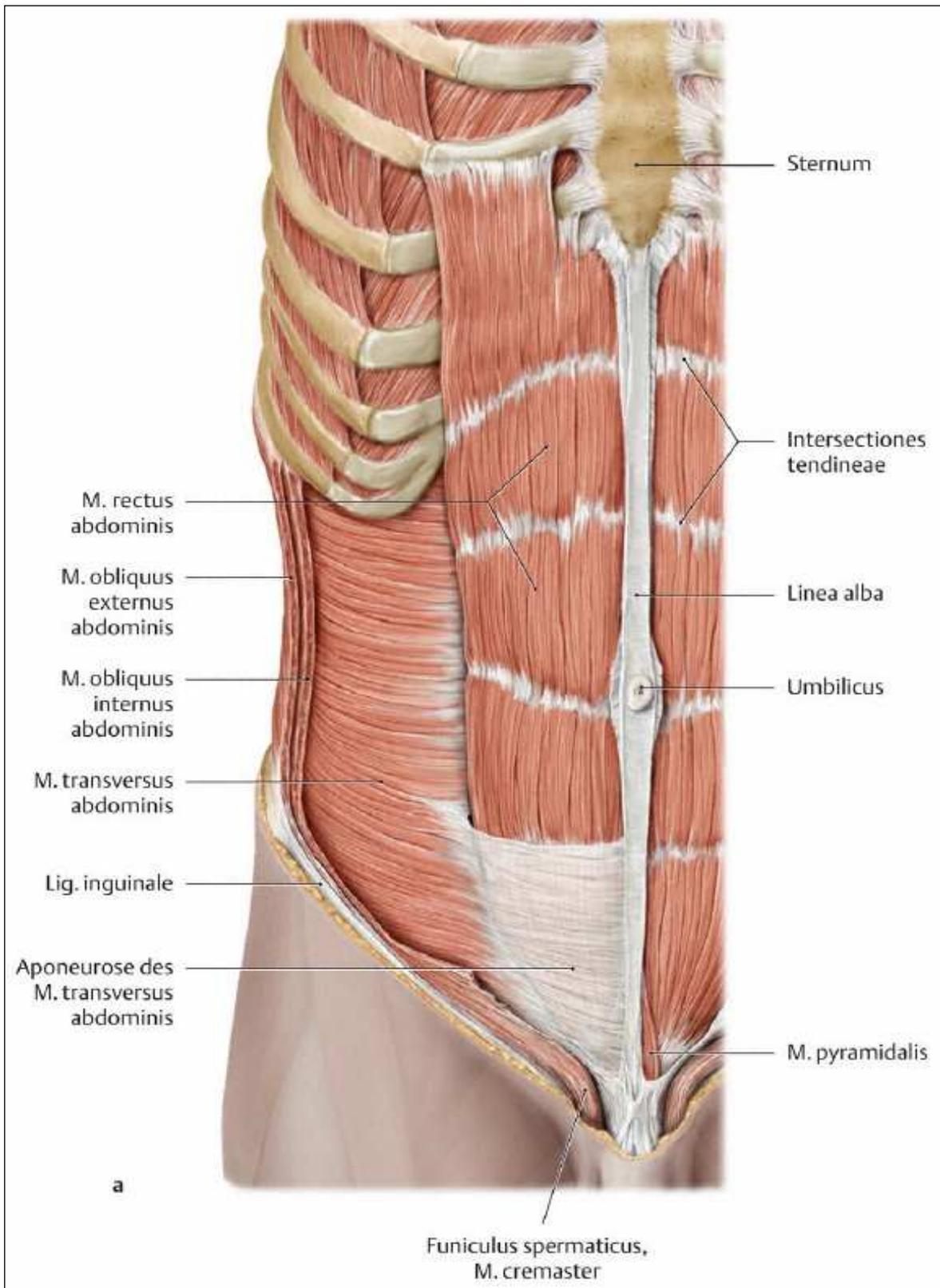
Personenbez.	Präop. Vorerkrankung	Präop. Faktoren	Intraop. Faktoren	Postop. Faktoren
Geschlecht	DM	Elektiv-OP	Schnittführung	Beatmung
Alter	COPD	Notfall-OP	Rezidivinzision	Katecholamine
BMI	Hypertonie		Nahtmaterial	Bluttransfusion
Blutgruppe	KHK		Nahttechnik	Anastomoseninsuffizienz
Rhesus	Malignom		Anzahl VorOPs	Sepsis
ASA	Niereninsuffizienz		Operateur	Hämatom
	Anämie		Bluttransfusion	Serom
	Hypoproteinämie		Schockindex	Kontamination
	Laxantien		Hohlorganeröffnung	Sekretion
	Steroide		OP-Dauer	Wunddehiszenz, Fistel
	Antibiotika		Drainage	Wundinfekt

**Abb. 2:** Einflussfaktoren der Narbenhernienentstehung [10]

### 1.3 Die Anatomie der Bauchdecke

Die Bauchdecke umfasst alle anatomischen Strukturen, die der vorderen und seitlichen Begrenzung des Bauchraumes dienen. Diese Strukturen sind von außen nach innen: Die Dermis (Haut), die Subcutis (Unterhautgewebe), die oberflächliche Körperfazie (*Fascia abdominalis superficialis*), die Bauchmuskeln einschließlich deren Sehnenplatten, die innere Bauchfazie (*Fascia transversalis* bzw. *Fascia endoabdominalis*), das Peritoneum (Bauchfell), das als *parietales Peritoneum* der inneren Bauchfazie anliegt. Die Bauchwand selbst steht unter dem Druck der in der Bauchhöhle liegenden Organe sowie des intraperitonealen Fettgewebes, bei Vorhandensein eines Aszites auch der darin befindlichen Flüssigkeit.

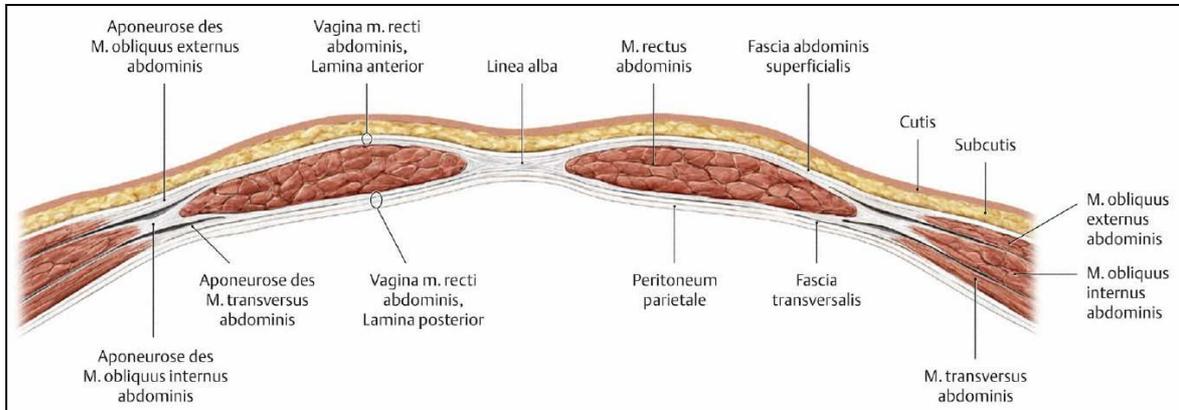
Die ventrale Bauchdecke wird durch die seitlichen Muskeln (Musculus obliquus externus abdominis, Musculus obliquus internus abdominis, musculus transversus abdominis) und die ventrale Muskulatur (Musculus rectus abdominis und Musculus pyramidalis) gebildet. Diese Muskeln sind in einen knöchernen Rahmen bestehend aus Thorax und Becken eingespannt. Den Schlussstein der Haltefunktion bilden die Faszien und Bindegewebssysteme (Aponeurosen).



**Abb. 3:** Vordere Bauchwandmuskeln beim Mann. Rechte Seite, Ansicht von ventral.

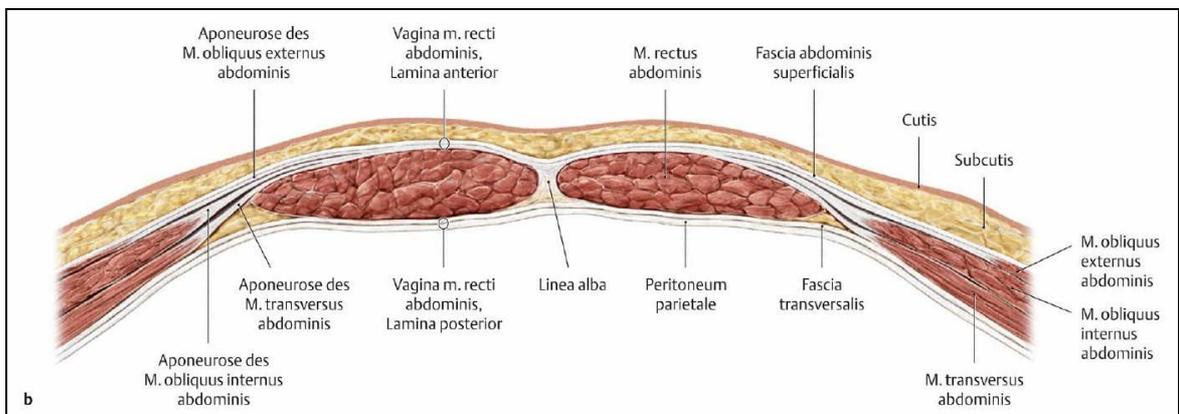
Zentrale Bedeutung in der vorderen Bauchwand hat nach Lokalisation und Funktion die Linea alba als bindegewebige Verflechtung der beidseitigen Rektusschei-

den. An der Linea alba können zwei Abschnitte unterschiedlicher Textur dargestellt werden. Der craniale Abschnitt reicht bis kurz unterhalb des Nabels bis zur sog. Linea arcuata. Dieser Anteil ist ein 2 cm breites Band, in welchem sowohl sagittale als auch frontale Verflechtungen der aponeurotischen Fasern vorliegen.



**Abb. 4:** Aufbau der Rektusscheide (Vagina musculi abdominis) - Querschnitt durch die Rektusscheide **oberhalb** der Linea arcuata, Ansicht von kranial.

Der weiter nach caudal bis zur Symphyse reichende Abschnitt hat keine solche sagittalen Durchflechtungen und ist wesentlich schmaler [11].



**Abb. 5:** Aufbau der Rektusscheide (Vagina musculi abdominis) - Querschnitt durch die Rektusscheide **unterhalb** der Linea arcuata, Ansicht von kranial.

## 1.4 Physiologie der Heilung von Laparotomien

Nach einer Laparotomie stößt der Organismus eine Kaskade von Prozessen zur Wundheilung an. Dieser Reparaturvorgang beginnt unmittelbar nach der Verletzung, wobei verschiedene Wachstumsfaktoren, Zytokine und niedermolekulare Substanzen aus dem Serum verletzter Blutgefäße sowie aus degranulierenden Thrombozyten freigesetzt werden [12]. Wenige Stunden nach der Verletzung dringen inflammatorische Zellen – neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten – in das Wundgewebe ein. Zum einen bekämpfen sie durch Proteasen und

die Bildung reaktiver Sauerstoffmoleküle Mikroorganismen, die in den verletzten Organismus eingedrungen sind. Zum anderen bauen sie abgestorbenes Gewebe ab und leiten damit die Proliferationsphase ein.

Die normale Heilung von Laparotomien wird in **drei Phasen** unterteilt (Abb. 6).

Phasen der Wundheilung		
<b>Exsudative Phase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mastzellen</li> <li>■ Lymphozyten</li> <li>■ Neutrophile Granulozyten</li> <li>■ Makrophagen</li> </ul>	<b>Proliferative Phase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gefäßendothelzellen</li> <li>■ Revaskularisierung</li> <li>■ Fibroblasten</li> <li>■ Proteoglykane</li> <li>■ Kollagensynthese/ Einlagerung</li> <li>■ Keratinozyten</li> <li>■ Reepithelisierung</li> </ul>	<b>Maturationsphase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myofibroblasten</li> <li>■ Kollagen-Vernetzung/ -Ausreifung</li> </ul>

**Abb. 6:** Phasen der Wundheilung

Die **erste Phase** wird als entzündliche oder exsudative Phase bezeichnet. Sie dauert unter physiologischen Bedingungen ungefähr vier Tage [3]. Während dieser Phase ist die Zugfestigkeit nur von der Naht und nicht vom Gewebe abhängig. Sogar bei der Verwendung von nichtresorbierbarem Nahtmaterial kommt es hier durch die Wirkung von Neutrophilen Granulozyten und anderen chemischen Mediatoren (Kollagenasen, Kallikrein und Plasmin), die von der heilenden Wunde sezerniert werden, zu einem Festigkeitsverlust der Bauchdecke von 50 % in den ersten 48 h postoperativ [3]. Auf zellulärer Seite sind die Polymorphkernigen Leukozyten (PMN), die ersten einwandernden Zellen. Diese geben dann das Signal zur Aktivierung der zentralen Zellpopulation dieser Phase, den Makrophagen [3, 4]. Die Mobilisation von Fibroblasten, die durch eine beginnende Neovaskularisierung unterstützt wird, charakterisiert die **zweite Phase** der Wundheilung: Die proliferative oder regenerative Phase. Diese dauert ca. drei Wochen. Durch seine Kollagensynthese ist der Fibroblast die entscheidende Zelle dieser Phase. Das Kollagen steigert die Festigkeit der Wunde. Reguliert wird die Aktivität der Fibroblasten durch T-Lymphozyten.

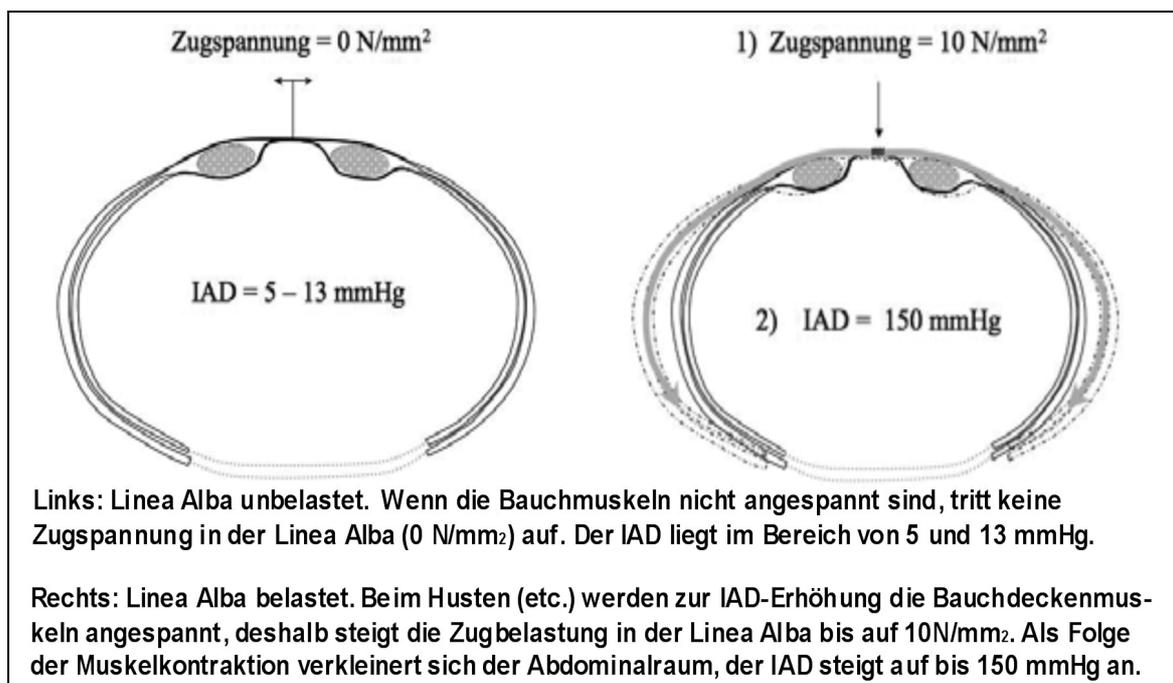
Ein anderes Phänomen, das mit der Kollagendeposition einhergeht, ist die Wundkontraktion. Diese wird durch die Untergruppe der Myofibroblasten induziert. Generell gilt, dass eine effiziente Kontraktion der Wunde zu einer Verkleinerung der Oberfläche führt mit der Folge einer besseren Heilung [9, 13, 14].

Kollagensynthese und Wundkontraktion sind Grundvoraussetzung für den Beginn der **dritten Phase** der Wundheilung, die Maturationsphase oder Remodellierungsphase genannt wird [9]. Diese dauert 6-12 Monate [9, 15]. Dieser Prozess ist gekennzeichnet durch ein Gleichgewicht zwischen Kollagenaufbau und Kollagenabbau. Er ist letztlich unabhängig von der lokalen Sauerstoffspannung im Gewebe. Die Heilung ist erst dann beendet, wenn ein ausreichender Widerstand gegen Zug- und Druckkräfte möglich ist. *Douglas* zeigte, dass eine Narbe nach zwei Wochen 15 %, nach vier Wochen 40 %, nach acht Wochen 50 % und nach einem Jahr 75 % ihrer ursprünglichen Festigkeit besitzt [16].

## 1.5 Die Biomechanik der Bauchdecke

Die Inzidenz von bis zu 30 % Bauchdeckerhernien nach primärem Wundverschluss stellt ein ernsthaftes Problem dar [17]. Insoweit gibt es verschiedene Untersuchungsansätze zur Aufklärung der Ursachen. Viele Faktoren spielen neben den o.g. „patientenabhängigen biologischen Faktoren“ eine Rolle: das verwendete Nahtmaterial, die Nahttechnik und die Erfahrungen des Chirurgen [1, 18-20].

Die Faserarchitektur der Linea alba ist der Belastung entsprechend horizontal ausgerichtet. Dies hängt damit zusammen, dass die Linea alba in horizontaler Richtung mindestens doppelt so stark belastet wird, wie in vertikaler Richtung [21-23]. Die Linea alba hat ungefähr eine Dicke von einem Millimeter.



**Abb. 7:** Zugspannungen im Bereich der Linea alba bei nicht angespannter und angespannter Bauchdeckenmuskulatur [21]

Für die Linea alba ergibt sich eine Belastbarkeit von 9,5 N/mm<sup>2</sup> in horizontaler Richtung und von 4,5 N/mm<sup>2</sup> in vertikaler Richtung [21, 23, 24]. Gleiche Faser-Ausrichtungen nimmt man für das vordere und hintere Blatt der Rektusscheide an. Diese horizontale Last wird vor allem durch die schrägen Bauchmuskeln induziert, die in die Rektusscheide einstrahlen [11, 21].

Der **intraabdominelle Druck** (IAD) liegt beim gesunden Menschen bei 5 mmHg bzw. 13 mmHg bei Patienten mit morbider Adipositas. Bei einem kritischen Wert von 20 mmHg kann es bereits zur Kompartimentbildung mit nachfolgender Schädigung von intraabdominellen Organen kommen. Nur bei physiologischen Vorgängen - wie beim Husten - kommt es durch die Kontraktion der Muskeln der Bauchdecke zu einer kurzfristigen Steigerung des IAD auf 100-150 mmHg [25].

## **1.6 Die Entwicklung alloplastischer Materialien in der Hernienversorgung**

Nach den bekannt schlechten Ergebnissen konventioneller – fremdmaterialfreien – Reparaturtechniken hat sich heute die Bauchwandverstärkung mittels alloplastischer Netzprothesen als Standardtherapie der Narbenhernien durchgesetzt [26].

### **1.6.1 Nylon**

Die großtechnische Herstellung synthetischer Polymerverbindungen war die Errungenschaft des 20. Jahrhunderts. Nylon war das erste Material, welches in großem Umfang hergestellt wurde. In der Chirurgie wurde es zuerst als Nahtmaterial eingeführt (*Melick* 1942, *Moloney* 1948) [27, 28]. Es ersetzte die bis dahin vorrangig eingesetzte Seide, die besondere Probleme durch Fremdkörperreaktionen, Sepsis und Fistelungen machte bzw. die infektiologisch besseren Silberfäden, die jedoch die genannten Handlingprobleme aufwiesen. In Frankreich führten dann *Aquiviva* und *Bounet* 1944 die Nylon-Meshes ein [29]. Diese Form der Wirkware konnte als der Prototyp aller folgenden alloplastischen Meshmaterialien angesehen werden. Das Material war gut verträglich. Ein Problem blieben jedoch die Hydrolyse und Denaturierung des Materials im menschlichen Körper über die Zeit.

### **1.6.2 Polypropylen**

Der deutsche Chemiker *Kurt Ziegler* und der Italiener *Gustavo Natta* führten die großtechnische Herstellung von Polypropylen durch die Polymerisation des Propylens ein [30]. Dieses Material ist chemisch inert und weist eine gute Gewebever-

träglichkeit. Durch seine hydrophobe Oberflächeneigenschaften beweist es auch eine geringe Anfälligkeit für bakterielles Wachstum auf seiner Oberfläche [30].

*Francis C. Usher* (1955) bewies die deutlich besseren Handhabungs- und Inkorporationseigenschaften des Materials im Vergleich zu Nylon [31]. Polypropylen wurde 1962 als Nahtmaterial in die Chirurgie eingeführt. Als Mesh fand es ein Jahr später Verwendung [32]. So wurde Polypropylen berechtigt das populärste Material für die Chirurgie [33].

Das neue Material allein führte jedoch noch nicht zwangsläufig zu besseren chirurgischen Ergebnissen [31]. Zu den Empfehlungen *Ushers* gehörte unter anderem, dass das Prothesenmaterial nicht nur den Defekt ausfüllen, sondern ihn auch um 2-3 cm an der Rändern überlappen sollte. Er begann auch mit der Versorgung großer Narbenhernien, indem er alloplastisches Material, die Bruchränder überlappend, tief in die Muskulatur einbrachte. Trotz des Widerstandes führender Chirurgen dieser Zeit legte *Usher* den Grundstein für die weite Anwendung prothetischen Materials in der Hernienchirurgie [31, 34]. Ein großer Nachteil des Materials blieb, dass in die freie Bauchhöhle verbrachtes Polypropylen vor seiner Inkorporation zu Adhäsionen und Fisteln mit dem Darm führen soll.

### **1.6.3 Polyethylenterephthalat**

Ein weiteres alloplastisches Material ist Polyethylenterephthalat, eine Form des Polyesters. Dieses Polymer aus Ethylenglykol und Terephthalsäure wurde 1939 in England synthetisiert und von der Firma Ethicon vermarktet. *Wolstenholme* führte es 1956 in die Hernienchirurgie ein [35]. Das Material ist gut verträglich und hat gute Handhabungseigenschaften, sodass es als Standardmaterial für Gefäßprothesen in der Gefäßchirurgie oberhalb des Leistenbandes breite Anwendung findet [36, 37]. Kritikpunkt bleibt eine mögliche Degradation des Materials durch die komplementaktivierende und Makrophagen-modulierte Entzündungsreaktion [37, 38].

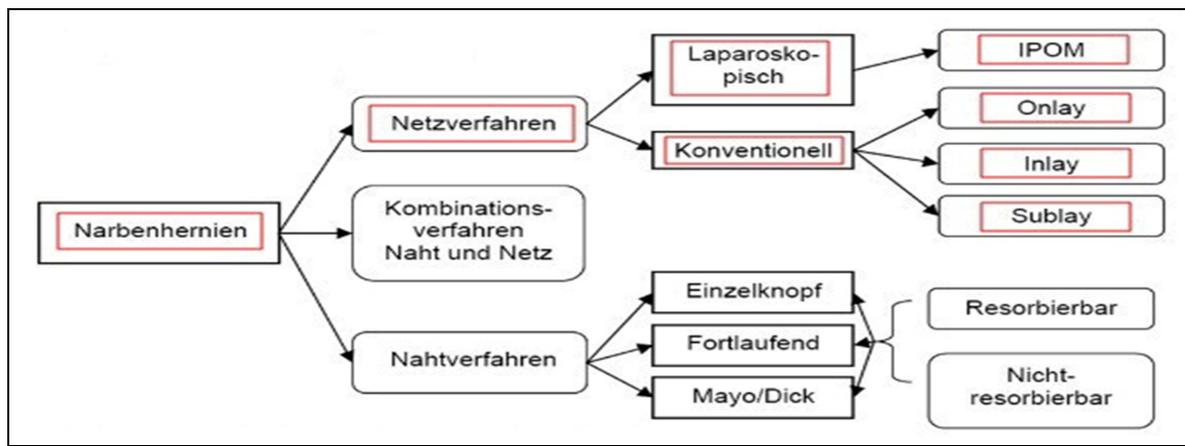
### **1.6.4 Expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE/Teflon)**

Teflon wurde 1959 in die Hernienchirurgie eingeführt [39]. Abseits seiner guten chemischen Eigenschaften wird es im Körper nicht eingebaut, hat eine geringe Zugfestigkeit und hohe Infektanfälligkeit [40]. Eine positive klinische Eigenschaft des Materials ist, dass es nach dem Einbringen in die Bauchhöhle nicht zu Adhäsionen mit dem Intestinum führt. Es war das erste Material, das in großem Umfang in der laparoskopischen Narbenhernienreparation eingesetzt wurde [41]. Außer-

halb der Bauchhöhle haben die hohen Kosten des Materials, die schlechte Inkorporation in die Bauchdecke und die fehlende Narbenbildung nur zu begrenzten Einsatzmöglichkeiten geführt [42].

## 1.7 Die Möglichkeiten der Platzierung des alloplastischen Materials in der vorderen Bauchdecke

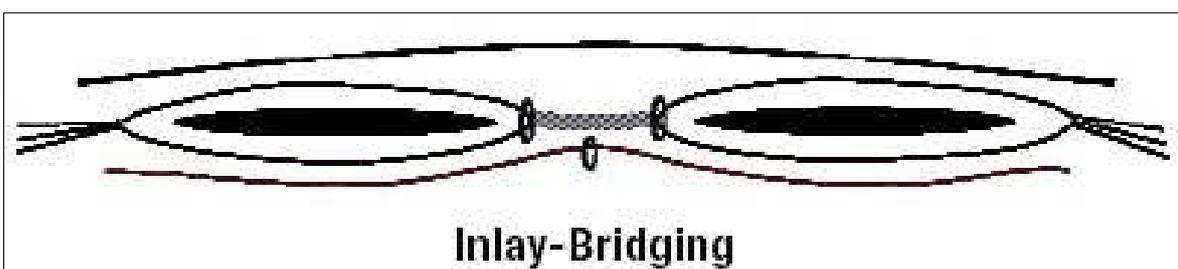
Es werden vier Platzierungsmöglichkeiten des alloplastischen Materials zur Bauchwandhernien-Reparatur unterschieden: die **Inlay-Technik**, **Onlay-Technik**, **Sublay-Technik** und **IPOM-Technik**.



**Abb. 8:** Operative Therapieoptionen

### 1.7.1 Inlay-Technik

Die früher favorisierte Technik, in der alloplastisches Material Stoß-auf-Stoß platziert wurde (Inlay-Technik), wurde schnell wieder aufgegeben. Von "Inlay"-Technik

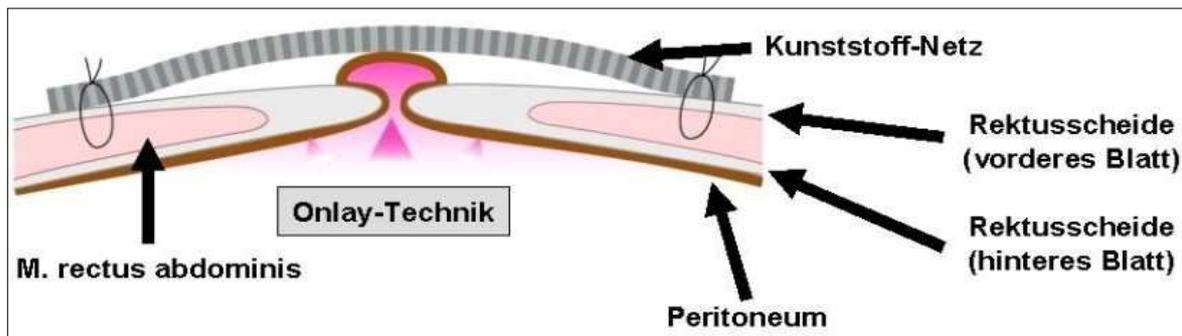


**Abb. 9:** Schematische Darstellung einer Inlay-Technik

spricht man, wenn das Netz zwischen vorderem und hinterem Blatt der Rektus-scheide eingebracht wird (Abb. 9). Bei dieser Technik erfolgt die Positionierung des Netzes als Defektausfüllung. Problematisch ist hier die Verankerung im Gewebe. Systemimmanent entwickelten sich an den Übergängen zwischen alloplastischem Material und Gewebe Rezidivnarbenhernien [20, 39]. Es wurden Rezidivquoten bis zu 46 Prozent beobachtet.

### 1.7.2 Onlay-Technik

Bei der sogenannten Onlay-Technik wird das alloplastische Material auf den Faszien der geraden und schrägen Muskulatur der Bauchdecke gelegt und fixiert (Abb.10). Wichtig ist eine ausreichende Abpräparation der Subkutanschicht von den Faszien der vorderen Bauchwand. Dies ist notwendig, damit das alloplastische Material den Bruchrand ausreichend überragt. Nach Freilegung des Bruchsackes werden die Faszienränder adaptiert. Das alloplastische Material wird dann auf der Faszie fixiert. Danach wird das Subkutangewebe verschlossen.



**Abb. 10:** Schematische Darstellung einer Onlay-Technik

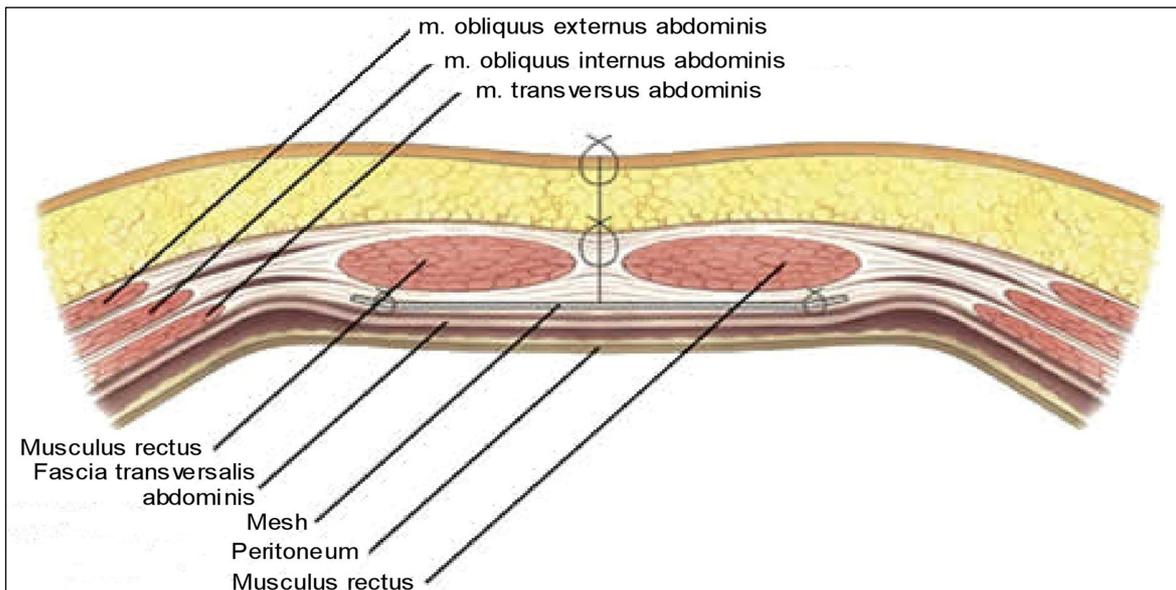
Vorteile des Verfahrens sind die einfachere Präparation, die sichere Kompartimentierung von Intestinum und alloplastischem Material und die leichtere Auflagerung des Meshes auf der vorderen Bauchwand.

Nachteilig ist, dass als einzige Schutzschicht die Haut und die Subkutis bleiben. Kommt es im postoperativen Verlauf zu einer subcutanen Wundheilungsstörung, ist eine Infektion des alloplastischen Materials wahrscheinlich. Die Trennung von Subcutis und Faszie stellt ein erhebliches präparatorisches Trauma dar, insbesondere in der Nabelregion. Dort müssen die Aa. perforantes durchtrennt werden, was zu einer Ischämie mit konsekutiver Wundheilungsstörung in der Nabelregion führen kann. Problematisch ist die Methode auch an den Übergängen zum knöchernen Skelett (Xiphoid und Symphyse). Dort ist eine ausreichende Überlappung und Fixierung sehr schwierig.

### 1.7.3 Sublay-Technik

Die Platzierung des alloplastischen Materials erfolgt praepéritoneal bzw. hinter der Rektusscheide (Sublay-Technik). Diese Technik kann heute trotz des Fehlens von randomisierten Studien als „Goldstandard“ für die konventionelle Versorgung einer Narbenhernie angesehen werden (Abb.11).

Sie eignet sich vorzugsweise für mediane Längslaparotomien oder quere Laparotomien. Das hintere Blatt der Rektusscheide wird abpräpariert, die beiden Ränder werden mit einer Naht verschlossen, und mit einer ausreichenden Überlappung wird das Mesh retrorektisch platziert. Bei der sogenannten sublay-Position kommt in der Praxis das alloplastische Material meistens nicht vor das Peritoneum, sondern ventral der verschlossenen hinteren Rektusscheide zu liegen. *Rives* platzierte ein Mersilene-Mesh in die retrorektische Schicht.

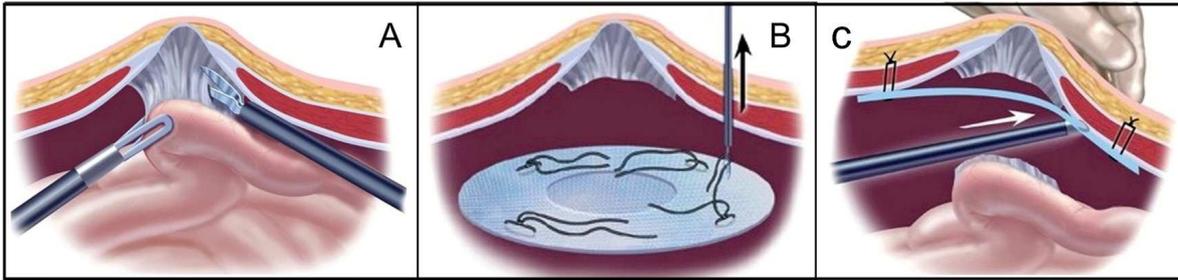


**Abb. 11:** Sublay. Bei Narbenbrüchen wird das Polypropylenetz meist vor dem Bauchfell und hinter den Bindegewebsplatten bzw. der Bauchwandmuskulatur eingebracht.

Der Nachteil dieser Methode ist, dass durch die ausgedehnte Präparation mit der damit verbundenen Kompromittierung der Durchblutung die Rate der Wundinfektionen, Hämatome und postoperativer Schmerzzustände steigen soll. Unter Berücksichtigung der intraabdominellen Druckvektoren ist dieses Verfahren günstiger anzusehen als die Onlay-Technik, da das alloplastische Material gegen die Bauchdecke gedrückt wird. Wesentlicher scheint jedoch zu sein, dass das alloplastische Material sowohl ventral als auch dorsal in festes Gewebe einwachsen kann. Darüber hinaus ist bei einer Wundinfektion das Mesh von der Muskelschicht zusätzlich geschützt [43-46].

#### 1.7.4 IPOM-Technik

Diese Positionierung findet vor allem bei der laparoskopischen Hernienversorgung Anwendung. Bei dieser sog. **IPOM-Technik** (Intraperitoneales Onlay-Mesh) wird meist ohne Resektion des Bruchsackes und Verschluss der Bruchpforte ein entsprechend großes Mesh über die Bruchpforte gelegt (Abb. 12).

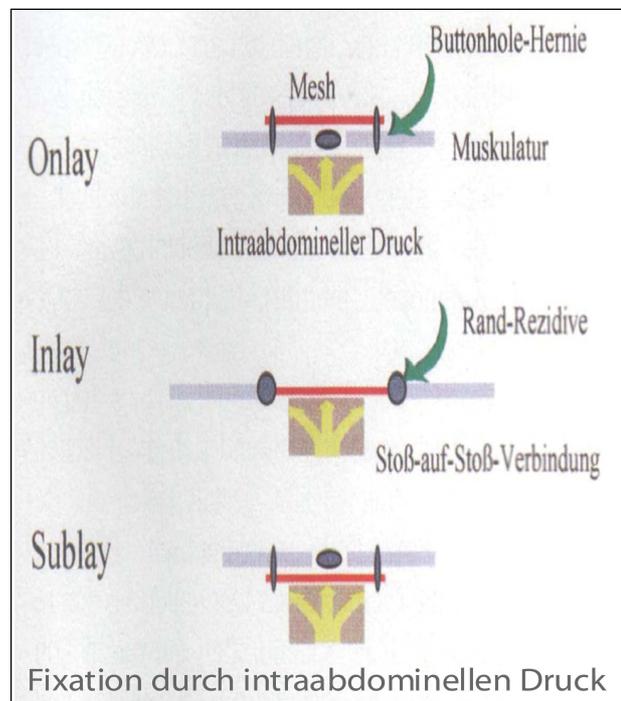


**Abb. 12:** Intraperitoneale Onlay-Mesh-Technik (IPOM). Die Grafiken A – C zeigen: **A:** Das Auslösen des Darmes aus dem Bruchsack. **B:** Die Abdichtung der Bruchlücke durch Implantation eines Netzes von abdominell auf das Peritoneum und transfasziale Fixation durch Naht. **C:** Die zusätzliche Fixation des Meshes durch Klammern.

Die Vorteile des Verfahrens sollen die Vermeidung ausgedehnter Gewebdissektionen mit daraus folgender geringerer Rate von Wundinfektionen sein. Folgt man der mechanistischen Sicht der intraabdominellen Druckvektoren ist dieses Verfahren auch günstig, da auch hier das alloplastische Material gegen die vordere Bauchdecke gedrückt wird. Ein Kritikpunkt ist die fehlende Rekonstruktion der Architektur der Bauchdecke, besonders der Linea alba, mit möglichen Konsequenzen für die Kraftwirkung der Muskeln [17].

Die Position des Meshes tritt bei der Diskussion um die Rezidivraten häufig in den Mittelpunkt. Es gibt ernst zu nehmende Argumente gegen den **Bauchinnendruck** als entscheidenden Faktor für die Entstehung des Rezidives [17, 47].

Erkennt man die Zugkräfte der schrägen Bauchmuskulatur in horizontaler Richtung auf die narbig verheilte Linea alba an, ist der Bauchinnendruck als unbedeutend für die Hernienentstehung anzusehen [21]. Es soll insofern auch keine Rolle spielen, in welcher Position das Mesh im Verhältnis zum intraabdominellen Kompartiment lokalisiert ist. Das Mesh fängt die auf die Rektusblätter wirkende Kraft auf und mindert die verbleibende Kraft, die auf die Mittellinie wirkt. Beim Überschreiten einer



**Abb. 13:** Theoretische Druckvektoren auf das alloplastische Material in verschiedenen Positionen

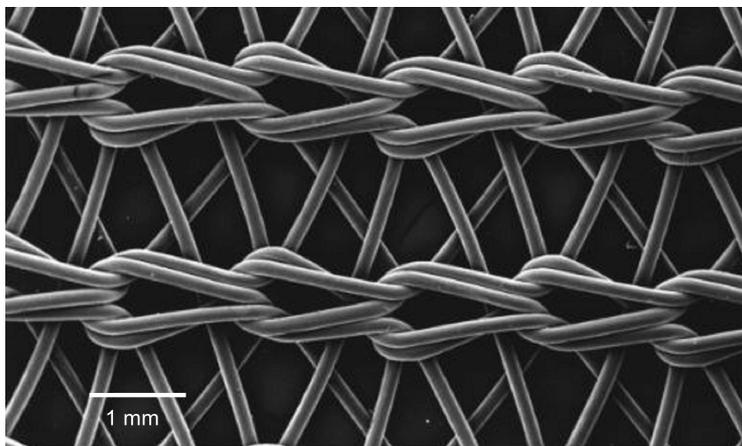
bestimmten Kraft wird das alloplastische Material abgeschert, was einem Ausriss

der Prothese aus dem Gewebe gleichkommt. Für das Sublay-Verfahren ergibt sich somit, dass das alloplastische Material zwischen hinterer Rektusscheide und Rektusmuskel gut einwachsen kann - und zwar in Verbindung mit diesen anderen Faktoren: Überlappung des alloplastischen Materials und seine Fixierung im Gewebe, die zur Superiorität der Sublay-Technik gegenüber anderen Verfahren führt.

## 1.8 Klinisch relevante Unterschiede der für die laparoskopische Hernienversorgung zur Verfügung stehenden verschiedenen alloplastischen Materialien und deren Komplikationen

### 1.8.1 Polypropylen (PP) und Polyester (PES)

Diese beiden Materialien sind gegenwärtig die Standardmaterialien der konventionellen Bauchwandhernienreparation. Sie zeichnen sich durch eine hohe Beständigkeit aus und sind im menschlichen Körper inert [48]. Es zeigen sich in Europa gewisse Bevorzugungen, die sich allerdings wissenschaftlich nicht begründen lassen. So soll z.B. im französischsprachigen Raum traditionell eher Polyester eingesetzt und im deutschsprachigen Raum eher Polypropylen bevorzugt werden (Abb.14).



**Abb. 14:** Rasterelektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme eines Polypropylennetzes

Es gibt Beispiele für die Degradation der Materialien im menschlichen Körper [49]. Diese lassen sich polymerchemisch nicht beweisen und müssen wahrscheinlich physikalischer Ursache sein. Sie treten möglicherweise infolge einer ungenügenden Thermo-

fixierung und daraus resultierender Spannungen in den Ketten auf.

Regelmäßig werden Beispiele für die Schrumpfungen der alloplastischen Materialien publiziert [50, 51]. Hierbei muss man jedoch deutlich trennen zwischen einer Schrumpfung von Polypropylen oder Polyester und der Schrumpfung der letztlich entstehenden Narbenplatte durch myofibrilläre Kontraktionen mit Verziehungen der textilen Architektur der Maschenware. Letzteres ist durchaus möglich. Eine Schrumpfung des Materials *per se* ist chemisch unbewiesen [48].

Immer wieder wurde auf die Ausbildung von Fisteln und schweren Adhäsionen intraabdominell hingewiesen, wenn PP oder PES direkt intraabdominell verbracht wurden. Dies führte dazu, dass PP und PES nicht für die laparoskopische Anwendung bei Narbenbrüchen empfohlen wurde [52-54]. Allerdings haben viele Autoren ihre ursprüngliche Ablehnung gegenüber der intraabdominellen Anwendung dieser Materialien zumindest relativiert [55, 56].

### **1.8.2 Expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE)**

ePTFE war das erste Material, das nach der Entdeckung 1969 in den USA und Einführung in den chirurgischen Bereich 1975, seitdem überwiegend zur Versorgung von Narbenhernien mit direktem Kontakt zum Intestinum eingesetzt wurde. In verschiedenen Modifikationen und Kombinationen wird es auch noch heute bevorzugt im nordamerikanischen Raum angewendet [57]. Die geringe inflammatorische Potenz des Polymers ist auf der einen Seite der Grund für die zu vernachlässigende adhäsive Potenz [58, 59]. Auf der anderen Seite wird ePTFE nicht in die Bauchwand integriert, sondern nur durch Neoepithelialisierung separiert [42, 60]. Diese limitierte Integration und die *per se* geringe Zugfestigkeit des Materials sind neben den hohen Kosten die Nachteile des ePTFE. Hinzu kommt, dass diese Separierung dazu führt, dass im Infektalle das komplette alloplastische Material entfernt werden muss. Vor dem Hintergrund vielfach belegter Nachteile waren neue innovative Lösungsansätze in Bezug auf spezielle Mesh-Eigenschaften angezeigt.

### **1.8.3 Alloplastische Materialien aus zwei oder mehr Komponenten**

Grundsätzlich bedarf es - insbesondere für die Operationstechnik IPOM - spezieller Mesh-Eigenschaften, die nachstehenden Hauptanforderungen genügen:

1. Das verwendete Material sollte biokompatibel sein.
2. Das Mesh sollte für Chirurgen ohne Einschränkungen individuell zuschneidbar (konfektionierbar) und damit jedem Operationssitus frei anpassbar sein.
3. Die Textilstruktur sollte über ein gutes Handling verfügen (gutes Memory-Verhalten, geringe Rollneigung, keine Knicke) und für alle gängigen Fixationstechniken geeignet sein.
4. Die dem Darm zugewandte Oberfläche sollte das Anhaften und Anwachsen des Darms wirksam verhindern.
5. Die dem Peritoneum zugewandte Seite sollte ein schnelles Einwachsen u.a. der Mesothelzellen fördern.

6. Die Struktur sollte flüssigkeitsdurchlässig sein.
7. Die im Körper verbleibende Textilstruktur sollte physiologische, an die Bauchwand angepasste, dynamometrische Eigenschaften aufweisen.
8. Mechanische Eigenschaften sollten absolut dauerstabil und ohne Einfluss auf Alterung (z.B. Einsteifen, Schrumpfen, Degradation) gewährleistet werden.

Um diesen Maximalanforderungen näher zu kommen, wurden alloplastische Materialien aus zwei oder mehreren Komponenten hergestellt. Die dem Intestinum zugewandte Fläche blieb ePTFE und wurde mit einer Schicht PP verbunden, die der Bauchwand anlag und dort inkorporiert werden konnte. Diese Compositex-Meshes konnten die Defizite jedoch nur teilweise ausgleichen.

Histologische Untersuchungen an alloplastischen Materialien aus PP und PES haben gezeigt, dass nach einem Intervall von 7 bis 10 Tagen das Mesh in die Bauchwand eingebaut ist, sodass ab diesem Zeitpunkt eine entzündliche Adhäsion mit Fistelung zum Intestinum - falls sie denn wirklich relevant ist - faktisch nicht mehr möglich ist [61]. Offensichtlich sind die hydrophoben Eigenschaften von PP und die hygroskopischen Eigenschaften von PES für diese Entzündungsreaktion verantwortlich. Offen ist, ob die Beschichtung des PP oder PES mit einer resorbierbaren hydrophilen Schicht, das Intervall bis zur Inkorporation überbrücken und die möglicherweise vorhandene adhäsive Potenz verringert werden könnte [62].

Da Kollagen ein wichtiger Bestandteil der Integration des alloplastischen Materials in die Bauchdecke ist, wurde auch eine Kollagenbeschichtung des PP und des PES eingeführt (Paritene<sup>®</sup> oder Parietex<sup>®</sup>, Sofradim, Frankreich) [63]. Die Ergebnisse zeigen hier eine gute Kombination zwischen Handhabbarkeit, Integration in die Bauchdecke und Vermeidung viszeraler Adhäsionen. Das Handlingproblem ist reduziert, bleibt jedoch bestehen. Bei der Einbringung des alloplastischen Materials in das Abdomen sowie bei der Manipulation für die Platzierung und die Fixierung mit Krampen besteht die theoretische Möglichkeit der „Verletzung“ des gallerartigen Filmes mit Freilegung von PP/PES und der daraus resultierenden Möglichkeit der Ausbildung von Verwachsungen. Dieses Problem hatte auch ein anderes alloplastisches Material, das zwischenzeitlich sogar vom Markt genommen werden musste - Proceed<sup>®</sup> (Ethicon, Deutschland). Es wird klar, dass die Verbindung von alloplastischem Material und der Beschichtung ein technisch aufwendiger Prozess ist, der letztlich über die Verwendbarkeit des Meshes entscheidet [64].

Einen anderen Weg ging die Firma FEG (Aachen, Deutschland). Sie verwendete als Protektion gegen Adhäsionen das Polyvinylidifluoride (PVDF) in der Kombination mit PP als echtes Zwei-Komponenten-Mesh (DynaMesh-IPOM<sup>®</sup>). Die Fluoratome im Polyvinyl führen zu einer Abdeckung aller reaktionsfähigen Reste, so dass hier – ähnlich wie beim ePTFE – eine vernachlässigbare entzündliche Reaktion im Körper mit dem alloplastischen Material möglich ist. Dies soll zur Vermeidung von viszeralen Adhäsionen führen [65].

Da PVDF allein aber auch nicht in entsprechender Weise in die Bauchdecke einwachsen würde, muss es mit dem PP kombiniert werden, was zur Stabilität führt.

## 1.9 Möglichkeiten der Fixierung des Meshes

### 1.9.1 Transfasziale Fixierung des Meshes

Das alloplastische Material muss für die Phase der Inkorporation in die Bauchwand fixiert werden. Dies ist einmal notwendig, um ein komplettes Anliegen des Meshes an die vordere Bauchwand zu garantieren. Geschieht das nicht, können



**Abb. 15:** Transfasziale Fixierung des Netzes an den Rändern.

sich in der Phase bis zur vollständigen Integration Darmschlingen zwischen Mesh und Bauchwand schieben, was mechanisch bedingt zu Fistelungen und Darmverschlüssen führen kann. Des Weiteren muss eine stabile Überbrückung der Bruchränder erreicht werden, um ein erneutes Hineinfallen des Bruchsackinhaltes zu vermeiden und

eine stabile Matrix für die Bildung des Narbengewebes zu erreichen. Die Fixierung muss sowohl den Zug- als auch den Druckkräften, die zu jeder Zeit auf die vordere Bauchwand wirken, widerstehen können, da es sonst zu einem Ausriss des alloplastischen Materials mit Entstehung einer Rezidivhernie kommen kann. Es ist wohl unbestritten, dass die transfasziale Fixierung des Meshes mit externer (subcutaner) oder intracorporaler Knotung die sicherste und stabilste, aber auch die aufwendigste Form der Befestigung ist (Abb. 15) [64, 66].

### 1.9.2 Krampen- oder Staplersysteme (Tacks)

Es sind verschiedene Krampensysteme, sogenannte Stapler, im Angebot, welche die Fixierung des alloplastischen Materials vornehmen können: Universalstapler<sup>®</sup>, Protack<sup>®</sup> (beide Covidien, früher Tyco), EMS-Stapler<sup>®</sup> und EndoAnchor<sup>®</sup> (beide Ethicon) oder Salute<sup>®</sup> (CR Bard).

Der große Vorteil dieser Systeme ist die Zeitersparnis gegenüber der Nahtfixierung. Sie haben jedoch auch erhebliche Probleme. Es gibt keine Garantie, dass die Krampe tief genug in der Faszia verankert ist. Dies gilt besonders, wenn die Krampe aufgrund der Anatomie der Bauchwand und des Operationssitus nicht genau senkrecht platziert werden kann. Darüber hinaus werden die Krampen als Ursache chronischen Schmerzes nach der erfolgreichen Versorgung des Bruches angesehen und sollen auch zu Adhäsionen und Fistelungen mit dem Intestinum führen können. Ungeachtet dessen werden sie im englischen Sprachraum umfangreich eingesetzt [67-69].

### 1.9.3 Resorbierbare Staplersysteme

Die Nachteile der Metallkrampen führten zur Entwicklung von resorbierbaren Staplersystemen



**Abb. 16:** Fixierung zwischen den Faziennähten mit resorbierbaren Tacks.

Parefix<sup>®</sup>, I-Clip<sup>®</sup> oder Adsorbatac (Sofradim Frankreich) (Abb. 16). Diese bestehen aus Polyglylactin, werden hydrolysiert und konsekutiv resorbiert. Durch die besondere Konfiguration der Krampe soll eine sichere Verankerung

in der Faszia erreicht werden. Nachteilig ist, dass der Stapler in der Regel nur über einen 10 mm Trokar eingebracht werden kann. Die saubere Applikation kann nur durch senkrechtes Aufsetzen des Staplers erfolgen, was aufgrund der Anatomie der Bauchdecke nicht immer praktikabel ist [64]. Die Verwendung von resorbierbaren Fäden und die Vermeidung von (nichtresorbierbaren) Staplern soll die Inzidenz chronischer Schmerzen unter 5 % senken [67].

## 1.10 Die Bedeutung der Metaanalyse in der klinischen Medizin

Die Frage, in welcher Technik und mit welcher Netzprothese eine Narbenhernie heute idealerweise versorgt werden sollte, ist ungeklärt. Der Grund hierfür ist eine unzureichende Datenlage. Viele Studien weisen erhebliche konzeptionelle Mängel auf (z.B. fehlende Randomisierung, keine Verblindung, geringe Stichprobengröße). Ein statistisches Verfahren, um solche Mängel von Primärstudien auszugleichen, ist die Metaanalyse. Diese fasst die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, zu einem Gesamtergebnis zusammen und kann dadurch die Aussagekraft gegenüber Einzelstudien erhöhen.

Metaanalysen klinischer Studien, seien sie randomisiert oder nur beobachtend, gibt es seit über 50 Jahren. Seit Mitte der 90er-Jahre ist eine Inflation von Metaanalysen zu beobachten. So finden sich jedes Jahr rund 400 neue Einträge in Medline, die gemäß dem Publikationstyp „Meta Analysis“ klassifiziert sind. Oft sind die Primärstudien zu klein, um Auskunft über die statistische Signifikanz oder klinische Relevanz eines Behandlungseffektes oder einer Nebenwirkung zu geben. Große Multicenterstudien, die auf alle relevanten Fragen verlässlich Antwort geben könnten, werden aufgrund des logistischen und finanziellen Aufwandes nur begrenzt durchgeführt. In dieser Situation ist die Metaanalyse eine nützliche Alternative, obwohl ihr Nutzen kontrovers beurteilt wird.

Als Metaanalyse im engeren Sinne bezeichnet man eine statistische Methode, die Resultate mehrerer klinischer Studien quantitativ kombiniert und integriert.

Da dies retrospektiv geschieht, kann die Metaanalyse nur so gut sein, wie die Originalstudien und ihre –publikationen. Folgende Probleme werden Metaanalysen immer beinhalten: den sog. Publikationsbias der Originalstudien. Studien mit nicht erwünschtem Ausgang, insbesondere Beobachtungsstudien, werden seltener publiziert und finden damit seltener Eingang in Metaanalysen. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der Effekte der Metaanalysen kommen. Zudem kann der Einschluss nicht randomisierter Studien in eine Metaanalyse dazu führen, dass die Effizienz einer Therapie überbewertet wird, da bei nicht randomisierten Studien die Gefahr besteht, dass die Patienten selektioniert werden (*selection bias*). Es kommt hinzu, dass Daten einer Studie mehrfach publiziert werden. Oft geschieht dies, ohne dass die Autoren auf die originalen Daten hinweisen [70].

## 1.11 Zielsetzungen dieser Arbeit

In den letzten Jahren hat die laparoskopische Versorgung von Bauchwandhernien immer breiteren Raum eingenommen. Es ist derzeit nicht abzuschätzen, welche **Operationsmethode** angezeigt ist. Diesbezügliche Studien- und Datenlagen sind unvollständig, teils widersprüchlich. Gleichfalls unklar ist gegenwärtig, welches **Material** die günstigsten Eigenschaften hat. Vor allem amerikanische Arbeitsgruppen haben früh ePTFE für die Versorgung der Brüche verwendet. Auch hier ist die Studien- und Datenlage widersprüchlich [64]. Ausgehend von diesen Überlegungen sollen im Rahmen dieser Arbeit das *zentrale Probleme der Materialien* untersucht und korrespondierende Fragen zur *Operationsmethode* geklärt werden:

**Zur Operationsmethode:** Sind die gegenwärtig vorhandenen Studien und deren Metaanalysen geeignet, Aussagen zur Überlegenheit des laparoskopischen oder konventionellen Operationsverfahrens zu machen? Wie ist die gegenwärtige Evidenzlage einzuschätzen?

Deshalb untersucht die Arbeit im Kern, ob eine Evaluierung der evidenzbasierten Datenlage zur laparoskopischen Versorgung von Narbenhernien im Sinne einer Metaanalyse einerseits und die Beschichtung alloplastischer Materialien mit humanen Bindegewebszellen andererseits, einen Teil vorhandener Probleme lösen und das Vertrauen in die alloplastisch stabilisierte Bauchwand zurückgeben kann.

**Zur Kernfrage der Materialien:** Gibt es eine Alternative zur gegenwärtig verwendeten Methode der Netzbeschichtung? Die Adhäsionsneigung der gegenwärtig verwendeten alloplastischen Materialien, die erst mit der Integration in die Bauchwand beendet ist, bleibt der *locus minoris resistentiae* in der alloplastischen RepARATION der Bauchwandhernie. Die gegenwärtig favorisierten Lösungen versuchen, über passagere Beschichtungen (Kollagen etc.) des PP oder eine dauerhafte Kombination des PP mit PTFE eine Überbrückung dieser Phase zu erreichen. Beide Methoden haben gerade in Hinblick auf die Infektion und Handhabbarkeit erhebliche Nachteile, sodass Alternativen durchaus wünschenswert wären. Autologe Materialien haben bezüglich der Integration erhebliche Vorteile. Hier bietet sich eine Vorbesiedelung des PP mit Fibroblasten an, da diese Zellen in situ auch für die primäre Integration verantwortlich sind. Ist die Besiedelung mit humanen Fibroblasten technisch machbar? Welche Rückschlüsse lassen sich aus dem möglichen Wachstumsverhalten der Fibroblasten auf Polypropylen ziehen und welche Folgerungen ergeben sich aus dem Einsatz der verwendeten Materialien.

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Alloplastische Materialien**

Für die Untersuchungen wurden folgende Meshmaterialien verwendet: SurgiPro™ (Tyco Healthcare, Deutschland), Parietene 3 PP1510® (Dahlhausen, Deutschland) und VIPRO II® (Ethicon, Endosurgery, Deutschland).

### **2.2 *In-vitro*-Experimente**

#### **2.2.1 Zellkultur**

Für die Besiedelung der alloplastischen Materialien wurden Enhanced Green Fluorescence Protein (EGFP) transduzierte humane Vorhautfibroblasten (Kieler Vorhautfibroblasten KiF-5) verwendet [71]. Die Zellen wurden in Zellkulturflaschen (Nunc, Deutschland) in RPMI-1640 Medium supplementiert mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA, Deutschland), 2 mM Glutamin, 1 mM Natriumpyruvat (Gibco, Deutschland) bei 37 °C unter 5 % CO<sub>2</sub> kultiviert. Erreichten die Zellen in den Kulturflaschen eine Konfluenz von 80 % wurden sie entsprechend umgesetzt. Dazu wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit Trypsin (Sigma, Deutschland) vom Flaschenboden abgelöst. Sie wurden in einem automatischen Zellzähler CASY1 (Schärfe System, Deutschland) gezählt. Dann wurden 300 000 Zellen/ml in kleinen Tropfen auf kleine Stücke Polypropylen (0,5 x 0,5 cm) aufgetragen. Durch die günstige Oberflächenspannung wurden vor allem Kreuzungspunkte des Polypropylen für die Platzierung genutzt. Die Polypropylenquadrate mit den Zellen wurden in Sechschalen für Zellkultur (Nunc, Deutschland) mit einer geringen Menge Kulturmedium für 12 h kultiviert, um den Zellen eine Anheftung zu ermöglichen. Nach diesem Zeitintervall wurde die Mediummenge auf 2 ml/Schale erhöht. Zur Dokumentation des Zellwachstums wurde das EGFP Signal innerhalb der Fibroblasten mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops detektiert. Die Dokumentierung des Zellwachstums erfolgte mittels Farbfilm und einer entsprechenden Fotokamera (Zeiss, Deutschland) [72].

#### **2.2.2 Fluoreszenzaktivierte Zell Sortierung (Fluorescence Activated Cell Sorting analysis-FACS)**

Für die FACS-Analyse im vorliegenden Versuch wurden die Fibroblastenzellen für acht Tage auf dem Polypropylen kultiviert. Als Vergleichsansatz kultivierte man Zellen als klassische Zellrasen (Monolayer) für vier Tage in Sechschalen. Die Zellen wurden dann vom Polypropylen und der Zellkulturschale geerntet. Dazu

behandelte man sie mit 0,25 % Trypsin/0,02 % EDTA in PBS (Gibco, Deutschland) für 5 min bei 37 °C. Die Ablösung der Zellen konnte mittels Lichtmikroskopie beobachtet werden. Die Zellen wurden dann mit PBS gewaschen und in PBS wieder aufgenommen. Um den Anteil proliferierender Zellen zu bestimmen, verwendete man als Proliferationsmarker das Ki-67 Antigen. Jeweils 500 000 Zellen/500µl wurden durch Zusatz von 50 µl einer 2%igen Paraformaldehydlösung in PBS bei 0 °C für 10 min fixiert, zentrifugiert (600 g/5 min), in 500 µl eiskaltem PBS (enthält 1 % TritonX-100) resuspendiert und für 5 min auf Eis inkubiert. Die Zellen wurden dann für 45 min bei 4 °C in 100µl PBS resuspendiert, welches den MIB1 Antikörper (1:100, Dianova, Deutschland) oder den IgG1 Isotype-Kontrollantikörper (1:50, DAKO, Deutschland) enthielt. Die Zellen wurden mit 100µl PBS gewaschen und in 100µl PBS mit FITC-konjugiertem Kaninchen Anti-Maus Immunglobulin Antiserum, (1:50, DAKO) resuspendiert. Nach einer Inkubation für 45 min wurden die Zellen gewaschen und in 1 ml PBS resuspendiert. Die Analyse konnte mit FACSScan und dem Analyseprogramm CellQuest (beides Becton Dickinson Biosciences, Deutschland) durchgeführt werden. Es wurden 10000 Zellen für die Analyse ausgewertet [72].

### **2.2.3 Immunfärbung**

Die Zellen wurden auf den oben beschriebenen Quadraten aus Polypropylen für zwei Wochen kultiviert. Danach wusch man die Stücke aus Polypropylen mit den angewachsenen Zellen zweimal mit PBS und fixierte diese mit Aceton für 15 min. Um die endogenen Peroxidasen zu blocken, wurden die Zellen anschließend in 0,03 % Hydrogenperoxid (DAKO) für 20 min inkubiert. Die Detektion erfolgte mit einem auf Peroxidase an Anti-Maus-Antikörpern basierenden Färbekit (Vector Laboratorien, USA). Die Zellkerne wurden mit Hämatoxilin gegengefärbt. Monoklonale Antikörper gegen humanes Kollagen Typ I und III (LOXO, Deutschland) wurden verwendet. Die Färbung folgte den Empfehlungen des Herstellers. Als Negativkontrolle wurde bovines Serumalbumin (BSA) verwendet [72].

### **2.2.4 Scanning Elektronen Mikroskopie (SEM)**

Für die Durchführung der SEM-Untersuchungen kultivierte man die Zellen auf den Polypropylenquadraten für eine Woche. Das Material wurde in modifizierter Karnovsky-Lösung über Nacht fixiert [73]. Dann wurde es zweimal für 10 min in Soerensenpuffer gewaschen und anschließend in einer 1%igen Osmiumlösung für 12 min inkubiert. Nach Dehydrierung in ansteigender Ethanolreihe (50 % - 100 %,

jeweils 2 x 20 min) konnte das Material einer kritischen Punkttrocknung mit flüssigem Kohlenmonoxid unterzogen und mit Gold überzogen werden.

Die Untersuchungen wurden an einem Elektronenmikroskop LEO 442 (Leo Corp, Deutschland) durchgeführt. Die Erstellung der Aufnahmen erfolgte auf Honorarbasis über die Zentrale Mikroskopie der Sektion für Biologie der Universität zu Kiel.

## **2.3 Analyse der vorhandenen randomisierten Studien**

Es wurde eine Recherche über alle verfügbaren Quellen durchgeführt: PubMed, Medline, Ovid und Sekundärliteratur. Es erfolgte eine Untersuchung randomisierter Studien, die die konventionelle mit der laparoskopischen Versorgung der Narben- und Bauchwandhernie vergleichen. Die Bewertung der verfügbaren Studien wurde nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen.

### **2.3.1 Klinische Defizite**

- Welche Hernien wurden in die Studien eingeschlossen (Bauchwandhernien, Narbenhernien, Hernienrezidive)?
- Gibt es Aussagen zur Expertise der teilnehmenden Chirurgen und der sogenannten Lernkurve?
- Sind standardisierte Operationsprotokolle für die konventionelle und die laparoskopische Operation hinterlegt?
- Werden für die konventionelle und die laparoskopische Operation verschiedene alloplastische Materialien verglichen?
- Wie werden in den unterschiedlichen Studien die Komplikationen definiert?

### **2.3.2 Mathematisch-statistische Aspekte der Studien**

- Sind ausreichende Informationen vorhanden zur Randomisierung der Studien, sodass eine „Selektion Bias“ vermieden wird?
- Sind die Studien ausreichend verblindet?
- Werden in den einzelnen Studien ausreichend große Gruppen verglichen, wird eine Probengrößenkalkulation vorgenommen und ist der primäre Endpunkt der Studie ausreichend definiert?

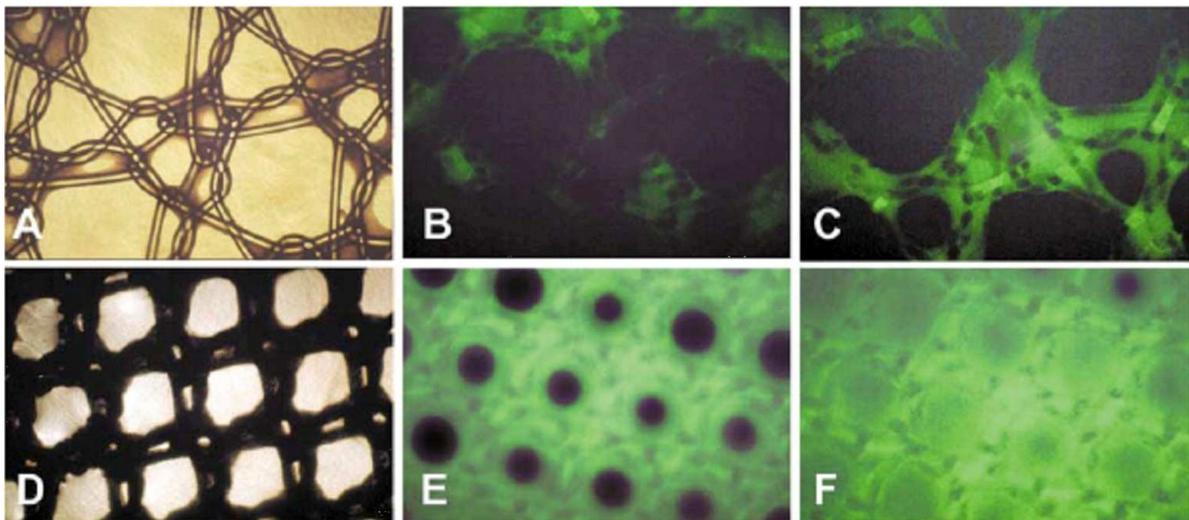
## **2.4 Statistik**

Alle Messungen wurden mittels dreier unabhängiger Experimente bestätigt. Die hier gezeigten Abbildungen sind repräsentative Ergebnisse dieser Experimente. Die statistische Berechnung führte man mit der Statistiksoftware SigmaStat 3.5 der Firma Systat Software GmbH Erkrath (Deutschland) durch.

### 3 Ergebnisse

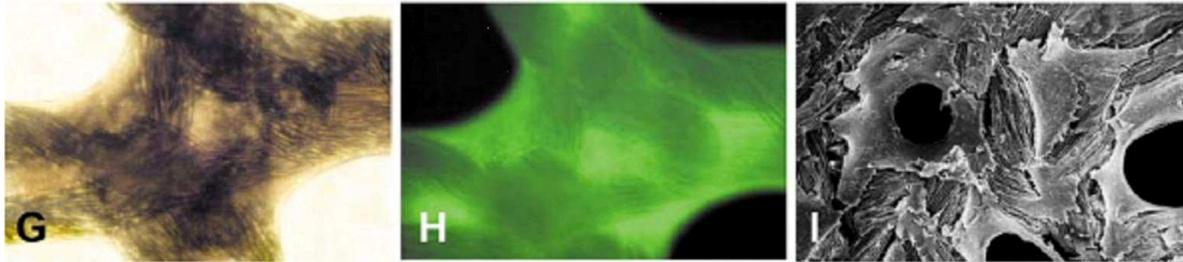
#### 3.1 Die Kultivierung humaner Fibroblasten auf Polypropylen

Die lichtmikroskopische Betrachtung der EGFP-transduzierten Fibroblastenzellen zeigt initial ein Zellwachstum besonders an den Knotenpunkten der PP-Filamente. Von dort ausgehend wird das gesamte Mesh bewachsen (Abb. 17-19).



**Abb. 17:** Morphologische Charakterisierung humaner Fibroblasten (KiF-5), die auf alloplastischen Materialien wachsen. Die Zellen wachsen in **A - F** auf Polypropylen. Die Zellen wurden auf Parietene® (monofilamentäres Material) **A - C** und auf SurgiPro™ (multifilamentäres Material) **D - F** kultiviert. **A, D** zeigen hierbei lichtmikroskopische Aufnahmen nach einer Woche Kultur; **B, E** die grüne Fluoreszenz der KiF-5 Zellen nach 2 Wochen Kultur auf den alloplastischen Materialien. **C, F** zeigen die gleiche Kultur nach drei Wochen (Vergrößerung 40-mal).

Die Zellzahl steigt stetig über die Zeit. Nach einer Woche beginnen die Zellen auf dem alloplastischen Material, die Poren des Meshes kontinuierlich auszufüllen (**B, E**). Nach einem Wachstumsintervall von drei Wochen sind die Poren vollständig ausgefüllt (**C, F**). Diese lichtmikroskopischen Ergebnisse werden auch durch die Fluoreszenzmikroskopie bestätigt. Dies zeigt, dass die Zellen als wachsende Schicht strukturiert und vital sind. Für die Überwucherung der Pore und des Materials ist es sekundär, ob es sich um ein monofilamentäres Material, hier Parietene® (**A, B, C**) oder multifilamentäres Material, hier SurgiPro™ (**D, E, F**) handelt. Gleiche Ergebnisse wurden auch für das großporige VIPRO II® erzielt. Diese Daten werden hier nicht gezeigt, da sie identisch sind. Die mono- oder multifilamentäre Struktur ist nur entscheidend für die initiale Anheftung der Zellen. Im Geflecht des Multifilamentes ist es in der Anfangsphase leichter, Bedingungen für die Zellen zu finden, sich hier anzuheften.

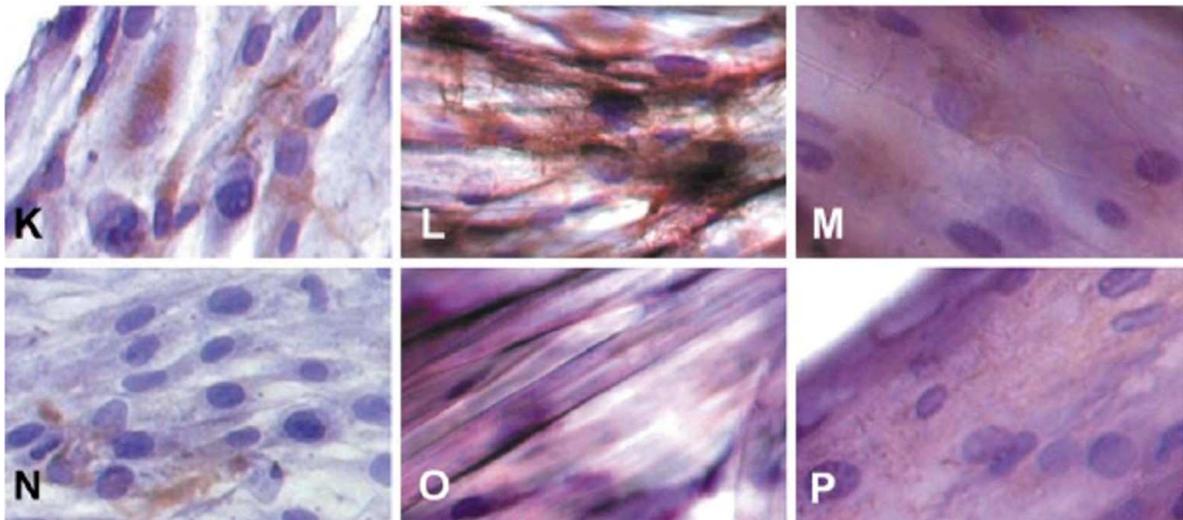


**Abb. 18:** Morphologische Charakterisierung humaner Fibroblasten (KiF-5), die auf alloplastischen Materialien wachsen. Die Zellen wachsen in **G - I** auf Polypropylen. **G** zeigt einen vergrößerten Ausschnitt von KiF-5 Zellen die eine Woche auf SurgiPro™ kultiviert wurden im Lichtmikroskop. **H** ist die dazugehörige Aufnahme mit grüner Fluoreszenz (Vergrößerung 100-mal). **I** zeigt die entsprechende Region in der SEM.

### 3.2 Immunhistochemische Expression von Kollagen I und III

Um die Sekretion von extrazellulären Matrixproteinen, vor allem Kollagen, zu untersuchen, erfolgte die immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen humanes Kollagen I und Kollagen III.

Abb. 19 zeigt die Expression des Kollagen Typ III, eines wichtigen Mediators der Wundheilung und somit der Integration des Polypropylen in die Bauchdecke.



**Abb. 19:** Morphologische Charakterisierung humaner Fibroblasten (KiF-5), die auf alloplastischen Materialien wachsen. Die Zellen wachsen in **K** und **N** als einschichtige Zellkultur in einer Zellkulturschale; in **L, M, O** und **P** auf Polypropylen. **K – M** zeigen die Expression von humanem Kollagen Typ I, **N – P** die Expression von humanen Kollagen Typ III (Vergrößerung 200-mal). In **K** und **N** sind die Zellen als einschichtige Zellkultur in einer 24er Zellkulturschale kultiviert. **L** und **O** zeigen die Expression des Kollagens bei Zellen, die auf SurgiPro™ kultiviert wurden; **M** u. **P** Gleiches für das monofilamentäre Parietene®.

Daneben sind Zellen dargestellt, die auf den entsprechenden alloplastischen Materialien wachsen (**L**: SurgiPro™ und **M**: Parietene®). Unter den verschiedenen Kultivierungsbedingungen sind die Zellen positiv für die Expression dieses Kollagentyps.

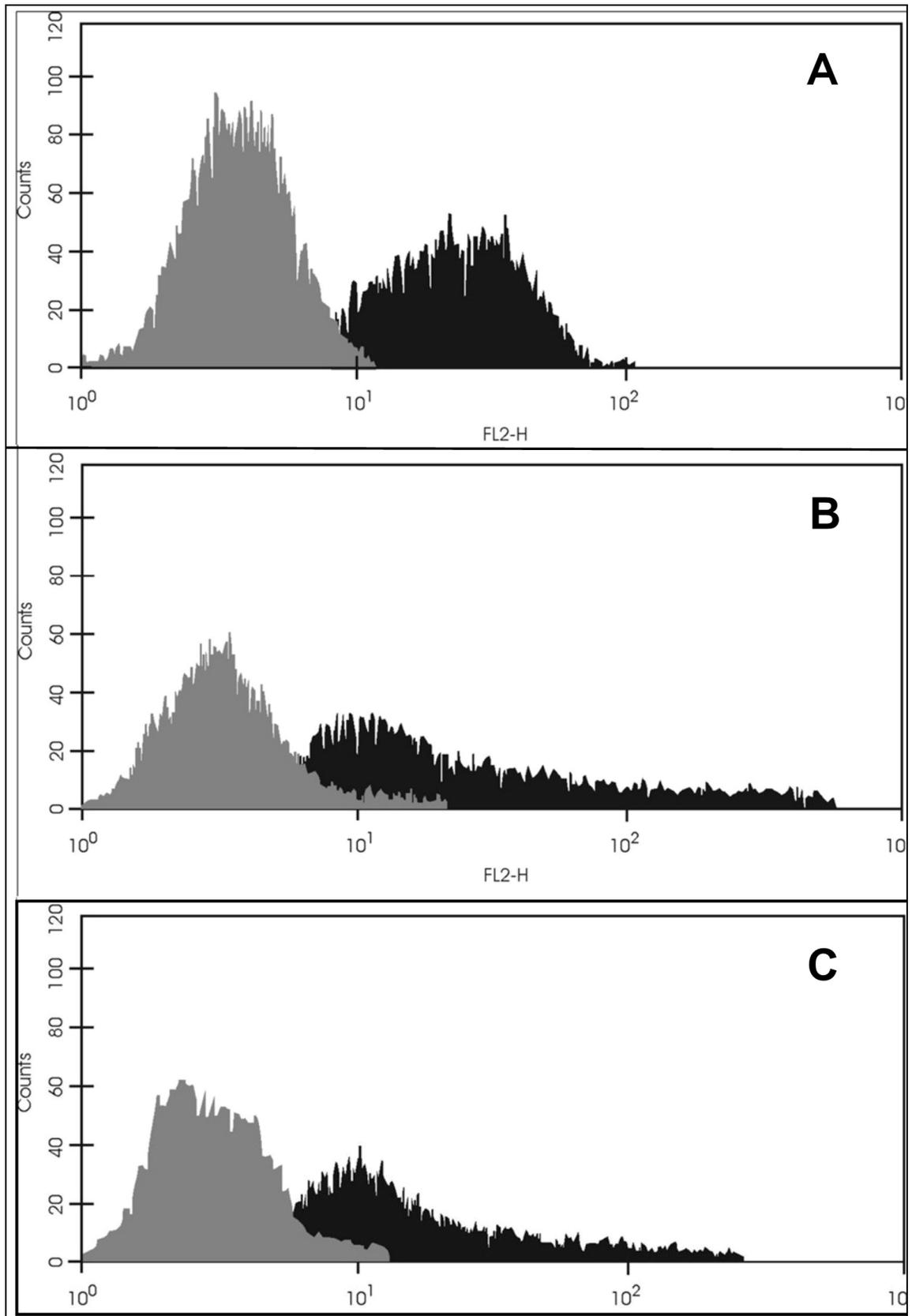
Zellen, die als Zellrasen in der Zellkulturschale wachsen (**K**, **N**), zeigen nur eine gelegentliche Expression des Kollagens. Daneben findet sich ebenfalls eine wesentlich stärkere Expression des Kollagens in den Zellen, die auf den alloplastischen Materialien wachsen (**O**: SurgiPro™ und **P**: Parietene®).

### **3.3 Proliferationsverhalten auf alloplastischen Materialien**

Die FACS-Analyse erfolgte hinsichtlich der Expression von Ki-67 als Proliferationsmarker. Die Abb. 25 zeigt die Scanprofile für KiF-5 Zellen, die auf den verschiedenen Meshmaterialien kultiviert wurden. Die Isotypenkontrolle ist grau dargestellt, die Färbung mit Ki-67 ist schwarz.

Die Auswertung des Vergleichsansatzes, in der die Zellen als Zellrasen (Monolayer) unter den physiologischen Bedingungen der Zellkulturschale kultiviert wurden, zeigt im Vergleichsdiagramm eine eindeutige Rechtsverschiebung der Ki-67 positiven Zellen auf dem Polypropylen. Dies bedeutet, dass die Zellen, kultiviert auf dem artifiziellen Untergrund Polypropylen, eine geringere Wachstumsgeschwindigkeit als unter idealen Wachstumsbedingungen in der Zellkulturschale haben. Entscheidend ist, dass die Zellen positiv auf den Proliferationsmarker getestet wurden. Dies beweist, dass wir es hier mit lebenden und proliferierenden Zellen auf dem Polypropylen zu tun haben.

Nachstehend in Abb. 20 die FACS Analyse der Ki-67 Expression in KiF-5 Fibroblasten, dargestellt in den Diagrammen A - C.



**Abb. 20:** A – C = Scanprofile für KiF-5 Zellen, die auf den verschiedenen Meshmaterialien kultiviert wurden.

**A:** KiF-5 Zellen vier Tage nach Kultivierung als Einschicht-Zellrasen.

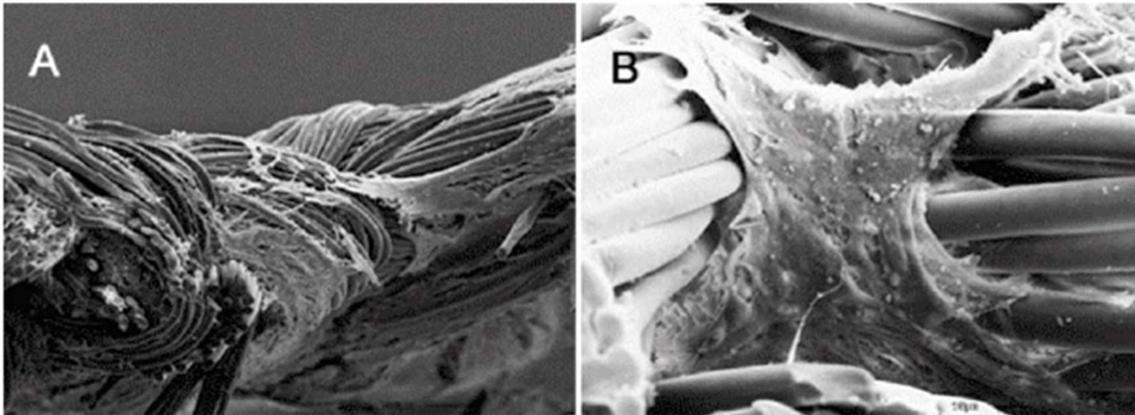
**B:** KiF-5 Zellen, die 10 Tage auf SurgiPro™ gewachsen sind.

**C:** KiF-5 Zellen, die 10 Tage auf Parietene® gewachsen sind.

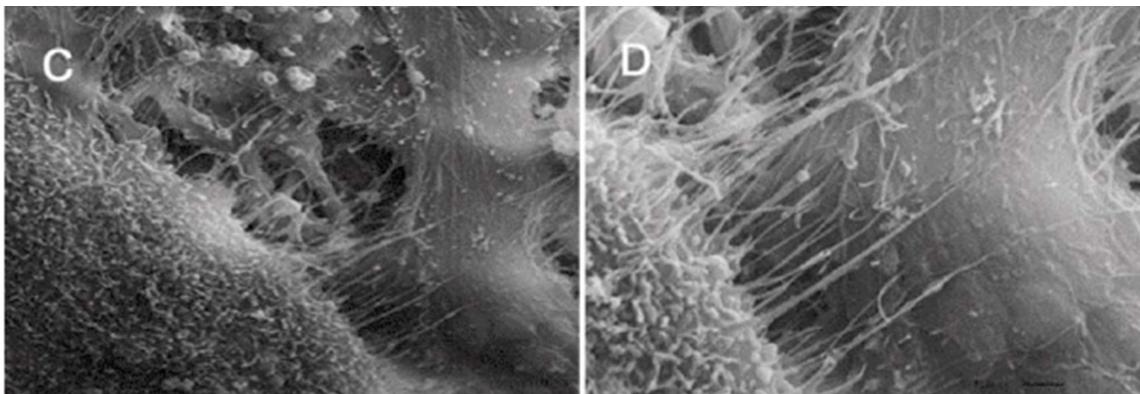
Grau: Isotype Kontrolle, Schwarz: Ki-67 Färbung.

### 3.4 SEM-Analyse der Fibroblasten auf der Oberfläche von Polypropylen

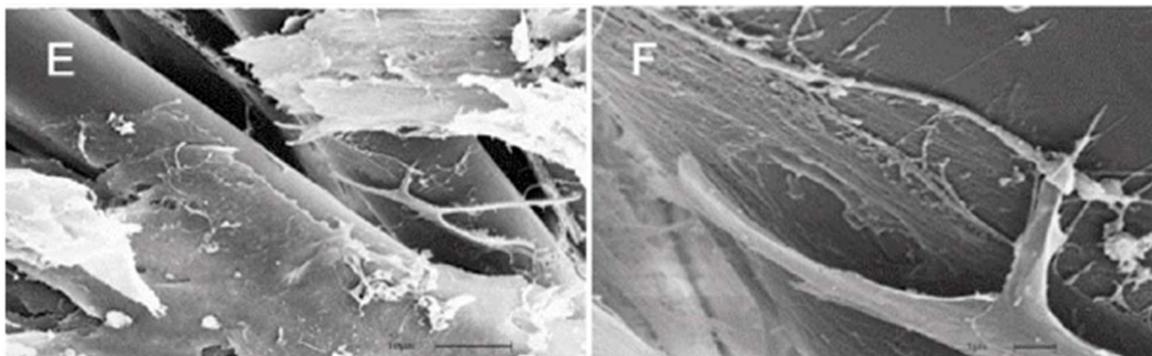
Die SEM-Analyse bestätigt die lichtmikroskopischen Befunde, dass die Zellen auf dem Polypropylen wachsen und die einzelnen Fasern umschließen. Die Zellen bilden zwischen den einzelnen Filamenten lange Ausläufer und zeigen auf ihrer Oberfläche sogenannte Mikrovilli. Die Ausbildung von Mikrovilli ist ein indirekter Nachweis der Vitalität der Fibroblastenzellen (Abb. 21-23).



**Abb. 21:** SEM-Untersuchung von KiF-5 Fibroblasten auf Polpropylenoberflächen. A: Fibroblasten überbrücken einzelne Fasern des multifilamentären SurgiPro©. B: Vergrößerter Ausschnitt aus A



**Abb. 22:** SEM-Untersuchung von KiF-5 Fibroblasten auf Polpropylenoberflächen. C: Die Fibroblasten bilden Zellausläufer und Mikrovilli. D: Vergrößerung aus C



**Abb. 23:** SEM-Untersuchung von KiF-5 Fibroblasten auf Polpropylenoberflächen. E: Ablagerung Extrazellulärer Matrix auf Oberfläche des Polypropylen mit anhängenden Fibroblasten. F: Vergrößerung aus E.

Daneben ist zu sehen, dass die Fibroblasten ihre Wachstumsumgebung durch die Ablagerung extrazellulärer Matrixkomponenten modifizieren. Vermutlich wird durch die Beschichtung der hydrophoben Oberfläche des PP eine Grundlage geschaffen, die eine Besiedelung mit Fibroblasten ermöglicht.

### 3.5 Analyse der gegenwärtig existierenden Studien

Es wurden 17 Studien identifiziert, die die laparoskopische mit der konventionellen Methode der Bauchwandhernienreparation vergleichen. Nur vier Studien erfüllen die Anforderungen einer klar definierten Randomisierung. Keine dieser Studien ist verblindet. Die Studien sind in der nachstehenden Tabelle aufgelistet.

Jahr	Autor	Stichprobengröße		Randomisierung (Ja/Nein)	Ver- blindung (Ja/Nein)
		Konv.	Lap.		
1997	Holzmann	16	21	Nein	Nein
1998	Park	49	56	Nein	Nein
1999	Carbajo	30	30	Ja	Nein
1999	Ramshaw	174	79	Nein	Nein
2000	Chari	14	14	Nein	Nein
2000	DeMaria	18	21	Nein	Nein
2000	Zanghi	15	11	Nein	Nein
2001	Robbins	18	31	Nein	Nein
2002	van't Riet	76	25	Nein	Nein
2003	Bencini	49	42	Nein	Nein
2003	McGreevy	71	65	Nein	Nein
2005	Olmi	50	50	Nein	Nein
2006	Earle	158	268	Nein	Nein
2006	Lomanto	50	50	Nein	Nein
2006	Misra	33	33	Ja	Nein
2007	Barbaros	23	23	Ja	Nein
2007	Olmi	85	85	Ja	Nein

## **4 Diskussion**

### **4.1 Chirurgische Aspekte**

#### **4.1.1 Probleme der Studienlage**

In der überwiegenden Zahl der Studien werden primäre Hernien, Narbenbrüche und Rezidivhernien der vorderen Bauchwand eingeschlossen [74-76]. Diese Auswahl hat erhebliche Probleme. Es ist allgemein bekannt, dass die Entstehung von Narbenhernien und noch mehr von deren Rezidiven mit Störungen der Kollagensynthese und der Kollagendeposition vergesellschaftet ist. Insofern ist es für die Vergleichbarkeit und die Aussagekraft der Studien ungünstig, wenn pathophysiologisch ein so breites Spektrum abgedeckt werden soll. In den meisten Studien werden keine Aussagen hinsichtlich der Expertise der Einrichtung getroffen; aber auch nicht hinsichtlich der Expertise der operierenden Chirurgen [74, 77-81]. Man muss annehmen, dass zumindest die ersten Studien noch in der Einführungsphase der Methode gelaufen sein müssen. Dennoch erschwert es die Vergleichbarkeit der Studien und deren Wichtung erheblich, wenn faktisch keine Aussagen über die Anzahl der Operationen pro Operateur zu finden sind. Noch schwieriger ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse, wenn die Operateure bei den laparoskopischen Operationen und den konventionellen Operationen nicht dieselben sind [75]. Wenn die Letzteren dann meist von Chirurgen in der Ausbildung durchgeführt werden, muss man bei diesen Ergebnissen die Lernkurve berücksichtigen.

Ein großes Problem ist die Vergleichbarkeit angesichts fehlender standardisierter Operationsprotokolle. Das laparoskopische Verfahren ist noch am weitesten standardisiert. Beim konventionellen Verfahren ist es fast unmöglich, einen einheitlichen Operationsductus nachzuweisen.

Beim laparoskopischen Verfahren ist das überwiegend verwendete alloplastische Material ePTFE. Aber auch „beschichtetes“ und „unbeschichtetes“ Polypropylen und Polyester werden in die freie Bauchhöhle implantiert [82].

Wesentliche Unterschiede gibt es bei der Meshfixation. Transfasziale Nähte allein sind selten beschrieben. Es finden transfasziale Nähte in Kombinationen mit Metallklammern Anwendung [74, 75, 79, 82-86]. Gleich häufig ist die alleinige Verwendung von Metallklammern [76, 79, 84].

Für das konventionelle Operationsverfahren ist kein Standardoperationsprotokoll ersichtlich. Das trifft vor allem auf die Platzierung des Meshes zu [75, 76, 78, 85, 87]. Drei Studien enthalten keine Aussagen zur Lokalisation des Meshes [76, 84,

87]. Nur fünf Studien haben konsequent das Netz in Sublay-Technik positioniert. Das konventionelle Operationsverfahren wurde überwiegend mit Polypropylen als alloplastischem Material durchgeführt. Nur fünf Studien nutzten für das konventionelle und das laparoskopische Verfahren teilweise oder vollständig die gleichen alloplastischen Materialien. Noch schwieriger ist die Vergleichbarkeit, wenn in die konventionelle Gruppe Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Hernie mittels direkter Naht verschlossen wird [64].

In besonderem Maße wird die Vergleichbarkeit der Studien durch sehr unterschiedliche Nachbeobachtungsprotokolle als auch Nachbeobachtungsintervalle eingeschränkt. In den herausgefilterten Studien ist faktisch keine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Nachbeobachtungsphase gegeben [77].

Probleme hinsichtlich **mathematisch-statistischer Aspekte** zeigen sich auch

- bei der mathematisch-statistischen Studienlage und
- den Forderungen aus mathematisch-statistischer Sicht.

### **Mathematisch-statistische Studienlage**

Sollen aus einer Studie relevante Informationen für die Zukunft gezogen werden, ist eine Randomisierung besonders wichtig. Durch die Randomisierung wird die entsprechende Zuordnung zu den zu vergleichenden Gruppen bestimmt. Mit der Randomisierung wird ein wesentlicher Grundstein für die spätere Qualität der Studien gelegt, weil über eine gute Randomisierung sichergestellt wird, dass Problempatienten, besonders komplikationsträchtige Patienten, aber auch Patienten mit geringen Risikofaktoren gleichmäßig auf die zu vergleichenden Gruppen verteilt werden. Fehlende Randomisierung kann somit zu einer sog. Selektionsbias führen. Nur vier Studien waren in ausreichendem Maße randomisiert [81, 85, 87, 88]. In weiteren Studien bestand das Problem der Beurteilbarkeit zusätzlich darin, dass mit einer retrospektiven oder historischen Gruppe verglichen wurde [64].

Keine der 17 Studien war verblindet. Es ist bekannt, dass eine Verblindung sowohl für den Patienten als auch für den nachbeobachtenden Arzt wichtig ist, da es sonst zu einer sogenannten Beobachtungsbias kommen kann. Diese kann als Fehler in die Nachbeobachtung einfließen. Eine Verblindung des Operationsverfahrens ist besonders für den operierten Patienten wichtig, da bekannt ist, dass in die Beurteilung der eigenen Leistungsfähigkeit, die Wertung von Beschwerden als auch die Rückkehr zur gewohnten körperlichen Aktivität viele psychologische Faktoren einfließen. Eine Verblindung beim Vergleich eines laparoskopischen mit ei-

nem konventionellen Operationsverfahren ist zugegebenermaßen schwierig. Dennoch kann eine Fehlbeurteilung nicht ausgeschlossen werden, wenn der Patient eine lange Laparotomiewunde oder mehrere kleine Inzisionen der Trokare sieht.

Für die Bewertung der Ergebnisse von Studien ist es wichtig, dass es sich bei der Studie um eine bestätigende Studie, sog. *confirmatory study* handelt. Im Unterschied zu einer klärenden Studie, sog. *explanatory study*, bei der unterschiedliche Endpunkte und Variablen einfließen und getestet werden, hat eine bestätigende Studie nur einen Endpunkt. Auf einführende Bemerkungen wird verwiesen [89].

Keine der untersuchten 17 Studien hat einen definierten Endpunkt bzw. zeigt eine Berechnung der notwendigen Stichprobengröße (Power). Da viele der Studien in den zu vergleichenden Gruppen nur ein geringes Patientenaufkommen untersuchen, sind die Aussagen zu Komplikationen und Rezidiven von geringer Bedeutung [74-77, 83, 85, 86, 90]. Aufgrund der o.a. Einschränkungen konnten nur vier Studien in die Auswertung einbezogen werden [81, 85, 87, 88].

Die Inzidenz von Infektionen war in drei Studien signifikant niedriger in der laparoskopischen Gruppe [81, 87, 88]. Die Serome waren häufiger bei den laparoskopisch operierten Patienten [81, 88]. Bezüglich der Operationszeiten gibt es widersprüchliche Ergebnisse: in einer Untersuchung war die Operationszeit der laparoskopischen Gruppe deutlich länger im Vergleich zur konventionell operierten Gruppe [88]; jedoch wurden ausweislich der drei anderen Studien die laparoskopischen Patienten deutlich schneller operiert. Der Grund hierfür mag im Fixierungsverfahren liegen. Eine Fixierung des Meshes mit Stapler ist eigentlich nur bei der laparoskopischen Methode möglich, was zu erheblicher Zeiteinsparung führt.

In allen vier Studien war der stationäre Aufenthalt in der konventionell operierten Gruppe signifikant länger. Eine stichhaltige Erklärung gibt es dafür nicht. Man muss postulieren, dass dies eine Folge der fehlenden Verblindung beider Gruppen ist. Unter Berücksichtigung der niedrigen Fallzahlen (*Misra*: 33 Patienten in jeder Gruppe, *Carbajo*; 30 Patienten in jeder Gruppe und *Barbaros* nur 23 in jeder Gruppe) und der kurzen Nachbeobachtungsintervalle (*Misra* 13 Monate, *Barbaros* 18 Monate und *Carbajo* 27 Monate) können klinisch relevante Aussagen, wie z.B. der Rezidivrate, eigentlich nicht gezogen werden. Schlechthin hat nur *Olmi* eine verwendbare Probengröße (85 Patienten in jeder Gruppe), deren Aussagekraft leider durch die sehr kurze Nachbeobachtung sehr eingeschränkt wird.

Es wurden in den letzten Jahren zwei Metaanalysen zur Problematik der laparoskopischen vs. konventionellen Bauchwandbruchoperation publiziert [91, 92]. Da sie eigentlich keine [92] bzw. nur eine randomisierte Studie in ihrer Analyse verwenden [91], können sie keinen wesentlichen Beitrag zur Evidenz leisten.

### **Forderungen aus mathematisch-statistischer Sicht**

1. Die randomisierte Studie stellt immer noch den Goldstandard zur Beantwortung klinischer Fragestellungen dar. Deshalb ist eine klar definierte Randomisierung die Minimalanforderung, um zufällige Unterschiede auszuschließen.
2. Auch wenn es einen erheblichen Aufwand hinsichtlich des Studienablaufes bedeutet, sollten die Studien doppelt verblindet werden. Die Patienten sollten den identischen postoperativen Verband erhalten, unabhängig, ob sie laparoskopisch oder konventionell operiert wurden. Somit wäre auch gewährleistet, dass in der Nachbeobachtungsphase keine psychologischen Nebeneffekte in die Auswertung einfließen. Dies ist insbesondere von großer Bedeutung, wenn Faktoren, wie Krankenhausverweildauer, postoperativer Schmerz oder Lebensqualitätsindizes eine Rolle spielen. Diese können in hohem Maße von psychologischen Faktoren, wie langer Operationswunde beeinflusst werden.
3. Der Endpunkt einer Studie muss klar definiert sein, bevor die Studie beginnt. Dabei sollte deutlich werden, was der wesentliche klinische Vorteil eines neuen Verfahrens ist. Die Rezidivrate wäre in dem geplanten Vergleich sicher das entscheidende Kriterium. Sollten andere Faktoren, wie Infektionen oder postoperative Serome auch eine Rolle spielen, müsste man für eine valide Auswertung gegebenenfalls mehrere Studien durchführen mit entsprechend verschiedenen Endpunkten.
4. Die vor Studienbeginn durchgeführte Kalkulation der Stichprobengröße ist von entscheidender Bedeutung. Man muss sich darüber im Klaren sein: wenn man eine Fünf-Jahres-Wahrscheinlichkeit von Rezidiven in der konventionell operierten Gruppe von 0,05-0,29 ansetzt und eine Verbesserung in der laparoskopischen Gruppe auf 0,04 bis 0,1 als klinisch relevant ansieht, ist bei einem einseitigen Test eine Gruppe von mindestens 177 Patienten erforderlich. Da man im Laufe einer fünfjährigen Nachbeobachtung immer mit Ausfällen rechnen muss, müsste die Zahl der rekrutierten Patienten entsprechend höher sein.

Das „Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)“ hat 2008 eine umfassende Vergleichsstudie zur laparoskopischen Narbenhernienreparation und konventionellen Operation veröffentlicht [128].

Alle identifizierten Studien wiesen erhebliche methodische Mängel auf und unterstützen die o.g. Kritikpunkte. Ebenso konnten keine relevanten ökonomischen Studien identifiziert werden. In Bezug auf Kosteneffektivität als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen reichen die auf der Grundlage der vorhandenen Literatur gewonnenen Informationen nicht aus. Keine der betrachteten Untersuchungen ist als gesundheitsökonomische Evaluation angelegt. Es ergibt sich weiterer Forschungsbedarf für Kosteneffektivitätsuntersuchungen besonders für ein dem deutschen Gesundheitssystem entsprechenden Ansatz.

#### **4.1.2 Operationsstandards**

Jedes Operationsverfahren, das in der Breite eingesetzt wird, führt zu einer Verschlechterung der Ergebnisse. Die von den Altmeistern der Leistenhernienchirurgie, *Bassini*, *Shouldice* etc., publizierten Ergebnisse konnten selten dauerhaft reproduziert werden. Die Gründe sind vielfältig. Oft liegt es daran, dass im chirurgischen Alltag eine so konsequente Einhaltung des Operationsstandards nicht gegeben ist. Aber auch das hohe Maß an Spezialisierung ist nicht immer möglich. Gleiches gilt auch für die Versorgung von Bauchwand- und Narbenbrüchen. Das Rezidiv eines Bruches stellt den am besten messbaren und für den Patienten auch relevanten Parameter dar. Das Rezidiv ist oft mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer erneuten Operation mit den entsprechenden Risiken verbunden.

Die hohe Rate an Bauchwandbrüchen und ihren Rezidiven bereitete den Weg für eine Vielzahl verschiedener konventioneller Operationsverfahren [93-95]. Allen ist gemeinsam, dass versucht wird, die Zugkräfte auf die sich bildende Narbe zu reduzieren (Türlügelplastik, „separation of parts“) und die geringere Festigkeit des sich bildenden Narbengewebes durch Materialverstärkung zu kompensieren (z.B. Faszienopplung nach *Mayo*) [96, 97]. Letztlich blieben die Resultate schlecht, sodass bereits im Mittelalter versucht wurde, durch Einbringung körperfremder Materialien eine höhere Stabilität zu erreichen. Aus den vielen Polymermaterialien kristallisierten sich Polypropylen, Polyester und ePTFE heraus. Das gegenwärtig beste Material mit der breitesten Anwendung ist Polypropylen [98]. Grund sind die physikochemischen Eigenschaften mit einer geringen Dichte, einem hohen Ab-

riebwiderstand und dem Widerstand gegen die Wirkung von Basen und Säuren [30]. Die Thermofixierung der Maschenware erlaubt eine hohe zweidimensionale Stabilität des Materials. Die textile Struktur beeinflusst aber auch die Formstabilität des Endproduktes. Die Flexibilität des Meshes kann durch externe Zug- und Druckkräfte zu einer Beeinflussung der finalen Form des implantierten Meshes führen. Bei diesem, in der Literatur als „Mesh-Schrumpfung“ beschriebenen Phänomen, handelt es sich aber nur um eine Reduzierung der stabilisierten Region. Es kommt im klassischen Sinne nicht zu einer Schrumpfung des alloplastischen Materials durch Dehydratation [48]. Die Entwicklung der Mesh-Implantate für die Hernienchirurgie ist immer noch ein Kompromiss zwischen den plastischen und elastischen Eigenschaften. Höhere Elastizität verbessert die Integration in die Bauchwand und verhindert eine übermäßige Steifigkeit der Narbe. Es beinhaltet aber auch ein höheres Risiko der sekundären Flächenreduzierung der stabilisierten Hernienregion mit dem Risiko der Rezidiventstehung [99]. Höhere Plastizität kann zur Ausbildung einer rigiden Narbenplatte führen, mit langfristigen Beschwerden beim Patienten [99]. Das optimale Mesh bezüglich der textilen Struktur und des Material-Poren-Verhältnisses ist gegenwärtig noch nicht gefunden.

Leichtgewichtige PP-Meshes stellen gegenwärtig den besten Kompromiss für die konventionelle Hernienchirurgie ohne direkten Kontakt zum Intestinum dar. Mit der Einführung der laparoskopischen Methode wurde ein Problem evident: PP wurde für die Implementierung in die Bauchhöhle als nicht anwendbar empfohlen, da immer wieder schwere Adhäsionen und Fistelungen beschrieben wurden [100-102]. Interessanterweise wurden diese Behauptungen nie vollständig bewiesen. Viele der Protagonisten der Hernienchirurgie haben ihre Empfehlungen, reines Polypropylen nicht im direkten Kontakt zu Intestinum in das Abdomen zu verbringen, in der Zwischenzeit zumindest relativiert [80].

## **4.2 Laparoskopische vs. konventionelle Operationsmethoden**

### **4.2.1 Heterogene Einzelergebnisse**

Bei Analysen von Datenbanken findet man Auswertungen zu vielen Tausend Patienten, die sich einer laparoskopischen Hernienversorgung unterzogen haben. Die prinzipielle Machbarkeit einer solchen Methode wäre somit hinreichend belegt. In der evidenzbasierten Medizin bleibt jedoch der Goldstandard die doppelt verblindete randomisierte Studie. Grundvoraussetzung dazu ist eine ausreichend große

Gruppe, welche zu den Vergleichsbetrachtungen herangezogen wird. Diese Gruppengröße, die von verschiedenen Faktoren abhängt, wird in der Fachsprache als *Power* bezeichnet. Unterzieht man die gesamte zugängige Literatur einer Analyse, bleibt nur eine geringe Anzahl von Studien übrig, die die Minimalanforderungen des Vergleiches zweier Gruppen erfüllen. Die Randomisierungskriterien sind in einer Vielzahl der Studien nicht klar erkennbar, und die klassischen Grundforderungen, wie Definition eines Endpunktes und eine Berechnung der Stichprobengröße (*Power-Berechnung*), fehlen in den meisten Fällen.

Aus diesen Gründen heraus lassen sich nur vier Studien zu einer vorsichtigen Aussage bezüglich des Operationsverfahrens heranziehen.

Die **Inzidenz von Infektionen** war in drei Studien in der laparoskopisch operierten Gruppe geringer als in der konventionell operierten Gruppe [81, 87, 88].

In zwei Studien war die **Inzidenz von Seromen** in der laparoskopischen Gruppe höher als in der konventionell versorgten Gruppe [81, 88].

Für die **Operationszeit** sind die Aussagen sehr widersprüchlich. In einer Studie war die Operationszeit für die laparoskopische Gruppe deutlich länger [88], während zwei Studien eine signifikant kürzere Operationszeit in der laparoskopischen Gruppe nachweisen [81, 85]. Dies ist möglicherweise ein Effekt, der durch die unterschiedlichen Fixierungsmethoden des Meshes bedingt ist. Eine Nahtfixierung, wie sie in der konventionellen Chirurgie der Standard ist, führt zu einer längeren Operationszeit verglichen mit der sehr schnellen Staplerfixierung, wie sie in diesen Studien in der laparoskopischen Gruppe verwendet wurde.

Die **Wertigkeit der Studien** wird insgesamt jedoch durch die fehlende Verblindung und die Tatsache reduziert, dass in zwei Studien der ausgemessene Defekt sowie die Größe des implantierten Meshes in der laparoskopischen Gruppe kleiner waren [81, 87]. Bedingt durch die geringe Stichprobengröße (*Misra et al.*: 33 Patienten in jeder Gruppe, *Carbajo et al.*: 30 Patienten in jeder Gruppe, *Barbaros et al.*: 23 Patienten in jeder Gruppe) und das kurze Nachbeobachtungsintervall (*Misra et al.*: 13 Monate, *Carbajo et al.*: 27 Monate, *Barbaros et al.*: 18 Monate), können die Ergebnisse dieser Studien für die Bewertung klinisch relevanter Faktoren, wie Rezidiv oder schwere postoperative Komplikationen nicht herangezogen werden [85, 87, 88]. Nur *Olmi et al.* hat mit 85 Patienten in jeder Gruppe eine verwertbare Stichprobengröße [81].

Die Ergebnisse werden jedoch durch die kurze Nachbeobachtungszeit relativiert. *Flum et al.* haben gezeigt, dass gerade nach Implantation eines alloplastischen Materials das Rezidiv sehr spät auftreten kann [18]. Es ist somit auch wenig effizient, diese Studien zu Metaanalysen zusammenzufassen, um stabilere Aussagen zu erhalten. Dies wurde bisher zwei Mal durchgeführt, wobei die eine Metaanalyse keine [92] und die andere Metaanalyse eine randomisierte Studie mit verwendet hat [91].

Bezüglich der Überlegenheit einzelner Materialien lassen sich aus diesen Studien keine Schlüsse ziehen. Weder ist die Problematik des verwendeten Materials im Studiendesign berücksichtigt noch ist sie in der Auswertung diskutiert. Auch bei einer nachträglichen Analyse der Studien zu diesem Punkt lassen sich keine verwertbaren Schlüsse ziehen. Durch die Bevorzugung des ePTFE im amerikanischen Sprachraum besteht eine „Publication-Bias“, die durch keine wissenschaftlichen Daten gedeckt ist. Gleiches gilt für die Verwendung von Staplersystemen, die im amerikanischen Sprachraum ebenfalls intensiv eingesetzt werden. Mit dem Ziel, die Operationszeiten der laparoskopischen Methode gegenüber der konventionellen Methode und aus Handlinggründen kürzer zu gestalten, werden sie in der laparoskopischen Chirurgie breit eingesetzt. Im klinischen Einsatz legen die Klammersysteme jedoch Nachteile nahe. Staplersysteme haben keine kontrollierbare Tiefe, mit der sie sicher in der Faszie verankern. Insoweit können sie zu chronischen Schmerzsyndromen und dem Erfordernis einer weiteren Operation mit notwendiger Entfernung der Krampe führen [124]. Darüber hinaus werden immer wieder Fälle beschrieben, bei denen die Krampe zu Adhäsionen mit dem Intestinum führt [124, 125]. Die transfasziale Fixierung des Meshes mit einem nicht-resorbierbaren oder besser resorbierbaren Faden ist wahrscheinlich die sicherste, aber auch zeitaufwendigste Methode der Meshfixierung [126].

*Itani et al.* haben 2004 eine neue Studie begonnen, die die laparoskopische Methode mit der konventionellen bei der Operation der Narbenhernie vergleicht [127]. Unabhängig von den Kritikpunkten am Studiendesign könnte diese eine weitere Klärung bezüglich der Überlegenheit einer Methode erbringen.

Die **Kritikpunkte** sind:

Auch hier werden in beiden Gruppen unterschiedliche Materialien verwendet. Die Patientengruppen sind bezüglich des Verfahrens nicht verblindet. Der operative Standard ist nicht klar definiert und zugänglich. Für die Fixierung werden auch

wieder Staplersysteme verwendet. Die Bestimmung der Herniengröße ist nicht klar definiert. Die prospektierten 12 Monate Nachbeobachtung sind für eine valide Aussage zu kurz.

Die geplante Randomisierung und der Ansatz als Multizenter-Studie scheinen die Probleme der anderen Studien zu vermeiden. Die Komplikationsrate ist als primäre Zielgröße und die Stichprobengröße mit 157 Patienten in jeder Gruppe definiert. Aus den genannten Defiziten lassen sich zusammenfassend mehrere Forderungen für das Design zukünftiger Studien ableiten.

Narbenbrüche bleiben neben dem persönlichen Schicksal für den Patienten auch ein großes sozioökonomisches Problem. Die Einführung der alloplastischen Materialien in die Hernienchirurgie schien lange Zeit *Billroths Vision* in Erfüllung gehen zu lassen. Das Problem der gestörten Narbenbildung nach Laparotomie oder der primären Ausbildung von Brüchen an Prädilektionsstellen der Bauchwand mit der Hernienausbildung erschien kompensierbar durch den Einsatz von Polymeren. Die Rate der Rezidive schien drastisch zurückzugehen. Durch die Implantation des PP schienen aufwendige risikobehaftete Präparationen der Vergangenheit anzugehören. Die Auswertung von *Flum et al.* hat verunsichert [18]. Unsere gefühlte heile chirurgische Welt mit ihren täglichen Problemen hat sich offenbar nur in die Zukunft verlagert, und das PP ist nicht das Allheilmittel aller Probleme.

Ob die laparoskopische Methode einen Teil der vorhandenen Probleme löst und uns das Vertrauen in die rezidivfreie alloplastisch stabilisierte Bauchwand zurückgibt, muss sich erst noch zeigen. Zu komplex sind die Zug- und Schwerkkräfte, als dass große Meshes mit riesigen Überlappungen der Bruchpforte die generelle Lösung der Probleme darstellen.

Die laparoskopische Chirurgie hat in den letzten Jahrzehnten einen innovativen Schub in die Chirurgie des Abdomens gebracht. Für viele Operationsverfahren, wie z.B. die kolorektale Chirurgie, sind jedoch die Vorteile der laparoskopischen Operationstechnik geringer als gemeinhin angenommen. Ob dies auch für die laparoskopische Versorgung von Bauchwandbrüchen gilt, muss sich erst noch zeigen. Eines scheint sicher zu sein: Die Vorteile eines der beiden Verfahren werden in erheblichem Umfang von der Entwicklung alloplastischer Materialien abhängen.

#### 4.2.2 Forderungen des chirurgischen Konzeptes

1. Es sollten die gleichen alloplastischen Materialien für die laparoskopische und die konventionelle Operationsmethode verwendet werden. Es ist aufgrund unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften nicht sinnvoll, ePTFE mit PP zu vergleichen. Ebenso kritisch ist es, beschichtetes und unbeschichtetes PP in einer Studie zu verwenden, solange nicht sicher geklärt ist, ob es Unterschiede in der Infektrate oder Serombildung gibt [61, 62].
2. Das Operationsprotokoll sollte klar definiert sein. Um sicher vergleichen zu können, ist es notwendig, dass das alloplastische Material in standardisierter Position fixiert wird. Die praeperitoneale (sublay) Platzierung scheint die sicherste Methode zu sein, um ein Rezidiv zu verhindern und das Implantat vor Infektionen zu schützen [93]. An dieser besten konventionellen Methode sollte das laparoskopische Verfahren gemessen werden.
3. Die Fixierung des alloplastischen Materials sollte standardisiert sein. Es ist überdenkenswert, von kürzeren Operationszeiten bei der laparoskopischen Methode zu sprechen, wenn das schnellere Fixierungsverfahren in Form der Stapler nur hier verwendet wird. Es ist darüber hinaus noch fragwürdiger, da die Stapler immer wieder als Ursache von chronischen Schmerzen und Adhäsionen in den Mittelpunkt des Interesses rücken [42]. Unabhängig davon haben Stapler eine Eindringtiefe von 2 mm und können somit nicht immer eine Fixierung in der Faszie garantieren. Man sollte somit für das konventionelle als auch das laparoskopische Verfahren die transfasziale Fixierung des Meshes mit resorbierbaren Nähten fordern.
4. Die zu erwartenden Komplikationen müssen klar definiert und entsprechend zugeordnet werden. Es ist allerdings nicht zweckmäßig, leichtere und größere Komplikationen zu unterscheiden. Die Frage ist schwer zu klären, wie viele Wundinfekte mit einer schweren Peritonitis aufzuwiegen wären. Eine Einteilung in verfahrensunabhängige und verfahrensbedingte Komplikationen wäre sicher sinnvoller [64].
5. Die postoperative Nachbeobachtung sollte nach einem strengen Protokoll erfolgen. Legt man die Ergebnisse der Untersuchungen von *Flum et al.* zugrunde, sollte der Nachbeobachtungszeitraum mindestens fünf Jahre betragen, um einen Shift der Rezidive in die Zeit nach der „Nachbeobachtung“ auszuschließen [18].

6. Es sollte klar sein, dass nur klinisch-chirurgisch relevante Parameter zur Auswertung herangezogen werden sollten. Beispielsweise ist es von untergeordnetem Interesse, ob der Blutverlust 50 oder 100 ml in den beiden zu vergleichenden Gruppen betrug.

### 4.3 Kernaspekte der Verwendung von Polypropylen

Zwei *große Schwerpunkte* bezüglich der Verwendung von PP bleiben in der Diskussion.

**Erstens:** Entzündungsreaktion des Organismus gegen das alloplastische Material. Die Gründe für eine unterschiedlich entzündliche Reaktion der Patienten auf das alloplastische Material sind weiterhin unklar [51, 103, 104]. Die Hypothese, dass diese Reaktion eine Funktion der Masse oder der Oberfläche des Polymers ist, führte neben anderen Faktoren zur Verwendung von sogenannten leichtgewichtigen Meshes [99]. Auch die Untersuchungsergebnisse bezüglich einer Reduzierung der Mesh-Oberfläche durch den Austausch von multifilamentären gegen monofilamentäre Implantate waren widersprüchlich [105, 106]. Die Gewichtsreduzierung des implantierten alloplastischen Materials scheint über einen weiten Bereich möglich zu sein, ohne dass eine wesentliche Erhöhung der Rezidivrate auftritt [43, 107]. Dazu liegen aber noch keine validen Langzeitergebnisse vor.

**Zweitens:** Die Bildung von Adhäsionen zum Darm und die Ausbildung von Fisteln. Die möglicherweise erhöhte Inzidenz von intestinalen Fisteln bei der Verwendung von PP führte zum weiten Einsatz von ePTFE, als mechanisch schlechtere und zudem kostenintensivere Alternative zum PP bei der laparoskopischen Operationsmethode [108-110]. Parallel wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um das Polypropylen zu beschichten, um die Phase der „Neoepithelialisierung“ zu überbrücken.

Dieser Versuch, die hydrophobe Oberfläche des PP mit verschiedenen Komponenten der extrazellulären Matrix zu modulieren, führte in tierexperimentellen Untersuchungen zu einer Reduzierung der Adhäsionen, aber auch zu einem Anstieg der Infektrate [63, 111, 112]. Dies ist insofern nicht verwunderlich, da natürlich auch Bakterien ein hydrophobes Milieu meiden und bei beschichteten Implantaten bessere Wachstumsbedingungen finden. In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimente haben gezeigt, dass alloplastische Materialien ab dem fünften Tag *post implantationem* mit mesenchymalen Zellen überwachsen werden [61].

Aus dieser Beobachtung heraus entstand die **Fragestellung dieser Arbeit:**

Gibt es eine Möglichkeit, die alloplastischen Materialien schon *in vitro* mit humanen Bindegewebszellen zu beschichten. Neben der möglicherweise verbesserten Integration solcher mit Fibroblastenzellen besiedelter PP-Meshes ließe sich so auch ein Modellsystem entwickeln, mit dem die Auswirkungen des Polymers auf das Zellwachstum besser untersucht werden könnten. Alle bisherigen *In-vitro*-Modelle sind mit dem Nachteil behaftet, dass die Wirkungen auf das Wachstum der Zellen nur in *Gegenwart* nicht jedoch bei direkter Kultivierung *auf* den alloplastischen Materialien untersucht wurden [113, 114]. In dem hier beschriebenen Modell wachsen die Fibroblasten direkt auf dem alloplastischen Material. Die Ki-67 Antigenexpression als gängiger Proliferationsmarker zeigt, dass der Proliferationsindex der Zellen auf dem Polypropylen geringer ist, als unter den Bedingungen der Zellkultur als Zellrasen (Abb. 20-23).

Ein **zentraler Teil dieser Arbeit** ist die Frage, ob die Besiedelung von Polypropylen mit humanen Fibroblasten technisch machbar ist und welche Rückschlüsse sich aus dem möglichen Wachstumsverhalten der Fibroblasten ziehen lassen. Messbares Kriterium sind die Zellproliferation und das Ki-67 Antigen als ein verbreiteter Proliferationsmarker. Er kennzeichnet Zellen im Gewebe, die sich vermehren. Während des Zellzyklus wird dieses Antigen in der G1-, in der S-, in der G2- und in der M-Phase exprimiert. Ruhende Zellen, also Zellen, die sich in der G0-Phase befinden, exprimieren das Ki-67 Antigen nicht. Da dieses Antigen in den Phasen des Zellzyklus unterschiedlich exprimiert wird, lassen sich damit Aussagen machen, in welcher Phase des Zellzyklus (G1-, G0-, G2-, S-Phase) sich die Zellen anteilig befinden [115].

Allgemeines zum Zellzyklus: Einer Mitose geht immer eine Interphase voraus. Sie ist die Phase höchster Stoffwechselaktivität. Man unterscheidet in der Interphase drei Abschnitte:

- **G1-Phase:** Dies ist eine Wachstumsphase der Zelle. Es findet aber keine Synthese von DNS statt.
- **S-Phase** (Synthesephase): Hier findet die Verdoppelung der DNA (Replikation) statt, es werden zwei einander gleiche Chromatiden aufgebaut.
- **G2-Phase** (Postsynthesephase): Wachstum der Zelle, Vorbereitung auf Mitose.

Differenziert eine Zelle zu einer Dauerzelle, so verlässt sie den Zellzyklus und teilt sich dann nicht mehr. Dieser Zustand wird als **G0-Phase** bezeichnet. Bei Säuge-

tierzellen dauert ein Zellzyklus ca. 22 Stunden, wobei 90 % der Zeit auf die Interphase und 10 % auf die Mitose entfallen [115-117]. Das in den Zellkulturschalen vorhandene Polystyrol ist in diesem Fall wohl direkt geschaffen für die Adhärens als Zellrasen, während PP mit seiner hydrophoben Oberfläche kein idealer Boden für die Zellen ist. Die Zellpopulation auf dem PP ist hinsichtlich der Ki67-Expression wesentlich inhomogener als die Vergleichspopulation auf Polystyrol.

Diese Beobachtungen werden durch die SEM-Untersuchungen gestützt. Hier zeigten sich verschiedene Zellausläufer und Mikrovilli auf den Zellen als Indikator für metabolisch aktive Zellen, die sich auch teilen.

Offensichtlich scheint die Produktion von extrazellulären Matrixkomponenten wie z.B. Kollagen eine notwendige Voraussetzung für die Veränderung der PP-Oberfläche zu sein, um diese später mit Zellen besiedeln zu können.

Eine hohe Expression von Kollagen Typ I und eine geringere Expression von Kollagen Typ III wurde immunhistochemisch nachgewiesen. Das Verhältnis von Kollagen Typ I zu Kollagen Typ III wurde im Rattenmodell als Marker für den Einbau alloplastischer Materialien und die Wundheilung bewiesen [118, 119]. Somit scheint auch das Kollagen Typ I eine entscheidende Komponente für die Beschichtung des PP zu sein. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die frühzeitige Beschichtung des alloplastischen Materials zu einer Verringerung der Adhäsionen führt [120]. Daraus kann geschlossen werden, dass die Vorbesiedelung alloplastischer Materialien zu einer früheren Inkorporation und einer verringerten Entzündungsreaktion führen könnte. Für den Einsatz bei kontaminierten Wundverhältnissen würden sich neue therapeutische Möglichkeiten ergeben. Menschliche Fibroblasten lassen sich relativ leicht *in vitro* züchten. Die Vermehrung von Keratinozyten *in vitro*, um diese dann bei chronischen Hautulzerationen den Patienten wieder zu transplantieren, ist eine gängige Methode [121-123]. Hieraus ergäben sich neue Therapieoptionen bei Patienten mit großen Bauchdeckendefekten. Fibroblasten eines solchen Patienten könnten gewonnen werden. Sie würden dann im Labor unter Zellkulturbedingungen vermehrt und auf ein großemäßig adäquates Mesh aufgetragen werden. Dieses so vorbereitete Mesh könnte dann hypothetisch mit wesentlich geringerem Risiko zur Stabilisierung eines kritischen Bauchwanddefektes implantiert werden.

Das hier vorgestellte Modell gibt noch weitere Möglichkeiten: Gegenwärtig ist es unklar, warum Patienten mit so unterschiedlich stark ausgeprägter Entzündungs-

reaktion alloplastisches Material in die Bauchwand integrieren. Es besteht mit diesem Modell die Möglichkeit, die Reaktion der Zellen auf die alloplastischen Materialien unterschiedlicher Hersteller zu testen.

Immer wieder werden auch Beobachtungen publiziert, die Alterationen der PP-Oberfläche zeigen [49]. Derartige Veränderungen lassen sich physikochemisch eigentlich nicht erklären, da PP ein inertes Material ist [48]. Über Experimente mit diesem Modellsystem bestünden durchaus Möglichkeiten, chemische Prozesse durch Interaktionen der Zellen mit dem alloplastischen Material von mechanischen Ursachen zu trennen, z.B. durch innere Spannungen, die aus der Thermofixierung resultieren.

Es ist auch klar, dass die „ideale Methode“ der Hernienversorgung noch lange nicht gefunden ist. Man kann auch nicht davon sprechen, dass das „ideale Material“ für die Versorgung der Narbenhernie bei Anwendung der unterschiedlichen Verfahren schon gefunden ist. Die Vergleichbarkeit der vorhandenen Studien wird zusätzlich erschwert, da die einleitend eingeführten Materialien grundlegende Unterschiede in ihren Eigenschaften aufweisen.

In den experimentellen Ansätzen finden sich klare Vorteile des PP [48, 72]. Unklar bleibt, ob das PP ohne Beschichtung in den direkten Kontakt zum Intestinum gebracht werden darf oder ob eine Beschichtung zwingend notwendig ist.

## 5 Zusammenfassung der Arbeit

Die hohe Inzidenz von Narbenhernien hat sich in den letzten Jahren nicht geändert. Es ist derzeit schwer abzuschätzen, welche *Operationsmethode* für die Versorgung von Bauchwandhernien Vorteile und welches alloplastische *Material* für die Brüche die günstigsten Eigenschaften hat. Folgende Aspekte werden erörtert:

**Operationsmethode:** Die Evidenzlage bei der laparoskopischen Versorgung von Bauchwandhernien gegenüber konventionellen Methoden wurde im Rahmen einer kritischen Analyse der Datenlage untersucht. Es wurden 17 Studien einbezogen, von denen nur vier randomisiert und keine einzige verblindet waren. Daher leisten sie nur einen geringen Beitrag zur Evidenz. Auswertungsergebnisse zeigen, dass in drei Studien die Inzidenz von Infektionen in der laparoskopischen Gruppe signifikant niedriger, in zwei Studien die Serome bei laparoskopisch Operierten häufiger waren und es zu den Operationszeiten widersprüchliche Ergebnisse gibt.

**Materialien:** Dazu wird ein neuartiger experimenteller Ansatz zur Beschichtung alloplastischer Materialien für die laparoskopische Technik vorgestellt.

*In-vitro*-Untersuchungen und Tierexperimente zeigen, dass alloplastische Materialien ab dem fünften Tag *post implantationem* mit mesenchymalen Zellen überwachsen werden. In einem *eigenen Modellansatz* wird vorgestellt, dass a) eine Besiedlung von Polypropylen mit humanen Fibroblasten technisch machbar ist, b) Fibroblasten zwar andere, geringere Wachstumseigenschaften auf Polypropylen zeigen als unter idealen Wachstumsbedingungen in der Zellkulturschale, sie jedoch zur Analyse verwendet werden können und c) Zellen die Wachstumsunterlage mit Kollagen vorbereiten. Die SEM-Analyse bestätigt die lichtmikroskopischen Befunde, dass Zellen auf dem Polypropylen wachsen und einzelne Fasern umschließen. Die Zellen bilden zwischen einzelnen Filamenten lange Ausläufer und zeigen auf ihrer Oberfläche sog. Mikrovilli als indirekten Nachweis der Vitalität der Fibroblastenzellen. Auch modifizieren Fibroblasten ihre Wachstumsumgebung durch Ablagerung extrazellulärer Matrixkomponenten, wie z.B. Kollagen als notwendige Voraussetzung für die Veränderung der PP-Oberfläche. Durch Beschichtung der hydrophoben Oberfläche des PP wird eine Grundlage geschaffen, die eine Besiedelung mit Fibroblasten ermöglicht.

**Ergebnis:** Es wird angenommen, dass überwachsene PP-Netze die Rezidivraten senken können. Weitere Studien sind notwendig, um inflammatorische Prozesse der Integration alloplastischer Materialien in die Bauchwand besser zu verstehen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hoer J, Anurov M, Titkova S, Klinge U, Tons C, Ottinger A, Schumpelick V (2000) Influence of suture material and suture technique on collagen fibril diameters in midline laparotomies. *Eur Surg Res* 32:359-367
2. Hogstrom H (1987) Mechanisms and prevention of decrease in wound margin strength in intestinal anastomoses and laparotomy wounds. *Acta Chir Scand Suppl* 539:1-63
3. Hogstrom H, Haglund U (1985) Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 151:533-535
4. Hogstrom H, Haglund U, Zederfeldt B (1990) Tension leads to increased neutrophil accumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 107:215-219
5. Israelsson LA, Jonsson T (1996) Incisional hernia after midline laparotomy: a prospective study. *Eur J Surg* 162:125-129
6. Trabucchi E, Foschi D, Marazzi M, Radaelli E, Lucianetti A, Rizzitelli E, Baratti C, Mariscotti C, Malgeri C, Montorsi W (1988) Prevention of wound dehiscence in severely obese patients with jejunio-ileal by-pass: the role of hyaluronic acid. *Pharmatherapeutica* 5:233-239
7. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, 3rd, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW, Hunt TK (1991) Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 214:605-613
8. Foschi D, Corsi F, Cellerino P, Trabucchi A, Trabucchi E (1998) Late rejection of the mesh after laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc* 12:455-457
9. Hardy MA (1989) The biology of scar formation. *Phys Ther* 69:1014-1024
10. Hoer J, Klinge U, Anurov M, Titkova S, Oettinger A, Schumpelick V (2002) Tension banding closure of laparotomies: results of an experimental study in dogs. *Langenbecks Arch Surg* 387:309-314
11. Rath AM, Attali P, Dumas JL, Goldlust D, Zhang J, Chevrel JP (1996) The abdominal linea alba: an anatomo-radiologic and biomechanical study. *Surg Radiol Anat* 18:281-288
12. Rath SA, Chevrel JP (1998) The healing of laparotomies: review of the literature. Part 1. Physiologic and pathologic aspects. *Hernia* 2:145-149
13. Scott PG, Chambers M, Johnson BW, Williams HT (1985) Experimental wound healing: increased breaking strength and collagen synthetic activity in abdominal fascial wounds healing with secondary closure of the skin. *Br J Surg* 72:777-779
14. Doillon CJ, Dunn MG, Bender E, Silver FH (1985) Collagen fiber formation in repair tissue: development of strength and toughness. *Coll Relat Res* 5:481-492
15. O'Hanlon-Nichols T (1995) Commonly asked questions about wound healing. A quick review of the physiology of healing and the essentials of good wound care. *Am J Nurs* 95:22-24
16. Douglas DM (1952) The healing of aponeurotic incisions. *Br J Surg* 40:79-84
17. Hollinsky C, Hermann M, Glaser KS (2003) Biomechanik der Bauchdecke. *Chirurgische Gastroenterologie* 19(suppl 2):29-34

18. Flum DR, Horvath K, Koepsell T (2003) Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population-based analysis. *Ann Surg* 237:129-135
19. Hoer J, Stumpf M, Rosch R, Klinge U, Schumpelick V (2002) [Prevention of incisional hernia]. *Chirurg* 73:881-887
20. Anthony T, Bergen PC, Kim LT, Henderson M, Fahey T, Rege RV, Turnage RH (2000) Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy. *World J Surg* 24:95-100;discussion 101
21. Hollinsky C, Sandberg S (2007) Measurement of the tensile strength of the ventral abdominal wall in comparison with scar tissue. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 22:88-92
22. Axer H, Keyserlingk DG, Prescher A (2001) Collagen fibers in linea alba and rectus sheaths. I. General scheme and morphological aspects. *J Surg Res* 96:127-134
23. Seidel WC, Tauber R, Hoffschulte KH (1974) Messungen zur Festigkeit der Bauchdecke. *Chirurg* 45:266-272
24. Korenkov M, Beckers A, Koebke J, Lefering R, Tiling T, Troidl H (2001) Biomechanical and morphological types of the linea alba and its possible role in the pathogenesis of midline incisional hernia. *Eur J Surg* 167:909-914
25. Cobb WS, Burns JM, Kercher KW, Matthews BD, James Norton H, Todd Heniford B (2005) Normal intraabdominal pressure in healthy adults. *J Surg Res* 129:231-235
26. Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP, de Lange DC, Braaksma MM, J.N. J, Boelhouwer RU, de Vries BC, Salu MK, Wereldsma JC, Bruijninx CM, Jeekel J (2000) A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med* 343:392-398
27. Melick DW (1942) Nylon sutures. *Ann Surg* 115:475-476
28. Moloney GE, Grill WG, Barclay RC (1948) Operations for hernia: technique of nylon darn. *Lancet* 2:45-48
29. Aquaviva D, Bounet P (1944) Cure d'une volumineuse eventration par plaque de crinofil. *Extraits Bull Soc Chir de Marseille* 17:45-47
30. Wulfhorst B (1989) Polypropylene Fibres. *Chemiefaser/Textilindustrie* 39:3-11
31. Read RC (1999) Francis C. Usher, herniologist of the twentieth century. *Hernia* 3:167-171
32. Adler RH (1962) An evaluation of surgical mesh in the repair of hernias and tissue defects. *Arch Surg* 85:836-844
33. DeBord JR (1998) The historical development of prosthetics in hernia surgery. *Surg Clin North Am* 78:973-1006
34. Rives J (1967) Surgical treatment of the inguinal hernia with Dacron patch: principles, indications, technique and results. *Int Surg* 47:360-361
35. Wolstenholme JT (1956) Use of commercial dacron fabric in the repair of inguinal hernias and abdominal wall defects. *AMA Arch Surg* 73:1004-1008
36. Hagerty RD, Salzmann DL, Kleinert LB, Williams SK (2000) Cellular proliferation and macrophage populations associated with implanted expanded polytetrafluoroethylene and polyethyleneterephthalate. *J Biomed Mater Res* 49:489-497
37. Basile G, Cali V, Altamore S, Mangiameli A, Santanocito G, Buffone A (1999) [The use of Dacron prostheses in laparocoeles]. *Minerva Chir* 54:91-95

38. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP (1998) Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg* 133:378-382
39. Ambrosiani N, Harb J, Gavelli A, Huguet C (1994) [Failure of the treatment of eventrations and hernias with the PTFE plate (111 cases)]. *Ann Chir* 48:917-920
40. Simmermacher RK, Schakenraad JM, Bleichrodt RP (1994) Reherniation after repair of the abdominal wall with expanded polytetrafluoroethylene. *J Am Coll Surg* 178:613-616
41. Sher W, Pollack D, Paulides CA, Matsumoto T (1980) Repair of abdominal wall defects: Gore-Tex vs. Marlex graft. *Am Surg* 46:618-623
42. Koehler RH, Begos D, Berger D, Carey S, LeBlanc K, Park A, Ramshaw B, Smoot R, Voeller G (2003) Minimal adhesions to ePTFE mesh after laparoscopic ventral incisional hernia repair: reoperative findings in 65 cases. *Zentralbl Chir* 128:625-630
43. Conze J, Kingsnorth AN, Flament JB, Simmermacher R, Arlt G, Langer C, Schippers E, Hartley M, Schumpelick V (2005) Randomized clinical trial comparing lightweight composite mesh with polyester or polypropylene mesh for incisional hernia repair. *Br J Surg* 92:1488-1493
44. Schumpelick V, Junge K, Rosch R, Klinge U, Stumpf M (2002) [Retromuscular mesh repair for ventral incision hernia in Germany]. *Chirurg* 73:888-894
45. Conze J, Prescher A, Klinge U, Saklak M, Schumpelick V (2004) Pitfalls in retromuscular mesh repair for incisional hernia: The importance of the "fatty triangle". *Hernia* 5:5
46. Conze J, Prescher A, Kisielinski K, Klinge U, Schumpelick V (2005) Technical consideration for subxiphoidal incisional hernia repair. *Hernia* 9:84-87
47. Hollinsky C, Gobl S (1999) Bursting strength evaluation after different types of mesh fixation in laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Endosc* 13:958-961
48. Kapischke M, Prinz K, Tepel J, Tensfeldt J, Schulz T (2005) Comparative investigation of alloplastic materials for hernia repair with improved methodology. *Surg Endosc* 19:1260-1265
49. Coda A, Bendavid R, Botto-Micca F, Bossotti M, Bona A (2003) Structural alterations of prosthetic meshes in humans. *Hernia* 7:29-34
50. Klinge U, Klosterhalfen B, Muller M, Ottinger AP, Schumpelick V (1998) Shrinking of polypropylene mesh in vivo: an experimental study in dogs. *Eur J Surg* 164:965-969
51. Marois Y, Cadi R, Gourdon J, Fatourae N, King MW, Zhang Z, Guidoin R (2000) Biostability, inflammatory response, and healing characteristics of a fluoropassivated polyester-knit mesh in the repair of experimental abdominal hernias. *Artif Organs* 24:533-543
52. Amid PK (1998) Today's controversies in hernia surgery. *Croat Med J* 39:10-14
53. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL, Hakakha M (1994) Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications. *Langenbecks Arch Chir* 379:168-171
54. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL, Sostrin S, Young J, Hakakha M (1994) Experimental evaluation of a new composite mesh with the selective property of incorporation to the abdominal wall without adhering to the intestines. *J Biomed Mater Res* 28:373-375

55. Bageacu S, Blanc P, Breton C, Gonzales M, Porcheron J, Chabert M, Balique JG (2002) Laparoscopic repair of incisional hernia: a retrospective study of 159 patients. *Surg Endosc* 16:345-348
56. Amid PK (2000) Intraperitoneal polypropylene mesh repair of incisional hernia is not associated with enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 87:1436-1437
57. LeBlanc KA, Booth WV (1993) Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Endosc* 3:39-41
58. Matthews BD, Mostafa G, Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Austin C, Norton HJ, Heniford BT (2005) Evaluation of adhesion formation and host tissue response to intra-abdominal polytetrafluoroethylene mesh and composite prosthetic mesh. *J Surg Res* 123:227-234
59. Besim H, Yalcin Y, Hamamci O, Arslan K, Sonisik M, Korkmaz A, Erdogan S (2002) Prevention of intraabdominal adhesions produced by polypropylene mesh. *Eur Surg Res* 34:239-243
60. Robinson TN, Clarke JH, Schoen J, Walsh MD (2005) Major mesh-related complications following hernia repair: events reported to the Food and Drug Administration. *Surg Endosc* 19:1556-1560
61. Felemovicius I, Bonsack ME, Hagerman G, Delaney JP (2004) Prevention of adhesions to polypropylene mesh. *J Am Coll Surg* 198:543-548
62. Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP (2000) Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh. *Surgery* 128:86-92
63. van't Riet M, Burger JW, Bonthuis F, Jeekel J, Bonjer HJ (2004) Prevention of adhesion formation to polypropylene mesh by collagen coating: a randomized controlled study in a rat model of ventral hernia repair. *Surg Endosc* 18:681-685
64. Kapischke M, Schulz T, Schipper T, Tensfeldt J, Caliebe A (2008) Open versus laparoscopic incisional hernia repair - something different than a meta-analysis. *Surg Endosc* accepted for publication
65. Klinge U, Klosterhalfen B, Ottinger AP, Junge K, Schumpelick V (2002) PVDF as a new polymer for the construction of surgical meshes. *Biomaterials* 23:3487-3493
66. LeBlanc KA (2007) Laparoscopic incisional hernia repair: are transfascial sutures necessary? A review of the literature. *Surg Endosc* 21:508-513
67. Chelala E, Thoma M, Tatete B, Lemye AC, Dessily M, Alle JL (2006) The suturing concept for laparoscopic mesh fixation in ventral and incisional hernia repair: Mid-term analysis of 400 cases. *Surg Endosc* 6:6
68. Vermeulen J, Alwayn I, Stassen LP (2003) Prolonged abdominal wall pain caused by transfascial sutures used in the laparoscopic repair of incisional hernia. *Surg Endosc* 19:19
69. Bellows CF, Berger DH (2006) Infiltration of suture sites with local anesthesia for management of pain following laparoscopic ventral hernia repairs: a prospective randomized trial. *Jsls* 10:345-350
70. Selbmann HK, Ohmann G, Lorenz W, Bollschweiler E (1993) Ist die Metaanalyse derzeit Voraussetzung für jede aussagekräftige Literaturanalyse. *Langenbecks Arch Chir*:313-317
71. Morgan CJ, Jacques C, Savagner F, Tourmen Y, Mirebeau DP, Malthiery Y, Reynier P (2001) A conserved N-terminal sequence targets human DAP3 to mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun* 280:177-181

72. Kapischke M, Prinz K, Tepel J, Tensfeldt J, Schulz T (2005) Precoating of alloplastic materials with living human fibroblasts--a feasibility study. *Surg Endosc* 19:791-797
73. Ohtani O (1987) Three dimensional organization of the connective tissue fibres of the human pancreas: a scanning electron microscopic study of NaOH treated tissues. *Archivum Histologicum Japonicum* 50:557-566
74. Lomanto D, Iyer SG, Shabbir A, Cheah WK (2006) Laparoscopic versus open ventral hernia mesh repair: a prospective study. *Surg Endosc* 20:1030-1035
75. McGreevy JM, Goodney PP, Birkmeyer CM, Finlayson SR, Laycock WS, Birkmeyer JD (2003) A prospective study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral hernia repairs. *Surg Endosc* 17:1778-1780
76. Holzman MD, Purut CM, Reintgen K, Eubanks S, Pappas TN (1997) Laparoscopic ventral and incisional hernioplasty. *Surg Endosc* 11:32-35
77. Park A, Birch DW, Lovrics P (1998) Laparoscopic and open incisional hernia repair: a comparison study. *Surgery* 124:816-821
78. Olmi S, Magnone S, Erba L, Bertolini A, Croce E (2005) Results of laparoscopic versus open abdominal and incisional hernia repair. *Jsls* 9:189-195
79. Earle D, Seymour N, Fellingner E, Perez A (2006) Laparoscopic versus open incisional hernia repair: a single-institution analysis of hospital resource utilization for 884 consecutive cases. *Surg Endosc* 20:71-75
80. van 't Riet M, Steyerberg EW, Nellensteyn J, Bonjer HJ, Jeekel J (2002) Meta-analysis of techniques for closure of midline abdominal incisions. *Br J Surg* 89:1350-1356
81. Olmi S, Scaini A, Cesana GC, Erba L, Croce E (2007) Laparoscopic versus open incisional hernia repair: an open randomized controlled study. *Surg Endosc* 21:555-559
82. van't Riet M, Vrijland WW, Lange JF, Hop WC, Jeekel J, Bonjer J (2002) Mesh Repair of Incisional Hernia: Comparison of Laparoscopic and Open Repair. *Eur J Surg* 168:684-689
83. Robbins SB, Pofahl WE, Gonzalez RP (2001) Laparoscopic ventral hernia repair reduces wound complications. *Am Surg* 67:896-900
84. Ramshaw BJ, Esartia P, Schwab J, Mason EM, Wilson RA, Duncan TD, Miller J, Lucas GW, Promes J (1999) Comparison of laparoscopic and open ventral herniorrhaphy. *Am Surg* 65:827-831
85. Carbajo MA, Martin del Olmo JC, Blanco JI, de la Cuesta C, Toledano M, Martin F, Vaquero C, Inglada L (1999) Laparoscopic treatment vs open surgery in the solution of major incisional and abdominal wall hernias with mesh. *Surg Endosc* 13:250-252
86. DeMaria EJ, Moss JM, Sugerman HJ (2000) Laparoscopic intraperitoneal polytetrafluoroethylene (PTFE) prosthetic patch repair of ventral hernia. Prospective comparison to open prefascial polypropylene mesh repair. *Surg Endosc* 14:326-329
87. Misra MC, Bansal VK, Kulkarni MP, Pawar DK (2006) Comparison of laparoscopic and open repair of incisional and primary ventral hernia: results of a prospective randomized study. *Surg Endosc* 20:1839-1845
88. Barbaros U, Asoglu O, Seven R, Erbil Y, Dinccag A, Deveci U, Ozarmagan S, Mercan S (2007) The comparison of laparoscopic and open ventral hernia repairs: a prospective randomized study. *Hernia* 11:51-56

89. ICH\_E9 (1998) Statistical principles for clinical trials. In: International Conference on Harmonisation. Adopted by CPMP, London
90. Chari R, Chari V, Eisenstat M, Chung R (2000) A case controlled study of laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc* 14:117-119
91. Goodney PP, Birkmeyer CM, Birkmeyer JD (2002) Short-term outcomes of laparoscopic and open ventral hernia repair: a meta-analysis. *Arch Surg* 137:1161-1165
92. Sains PS, Tilney HS, Purkayastha S, Darzi AW, Athanasiou T, Tekkis PP, Heriot AG (2006) Outcomes Following Laparoscopic Versus Open Repair of Incisional Hernia. *World J Surg* 30:2056-2064
93. Klinge U, Conze J, Krones CJ, Schumpelick V (2005) Incisional hernia: open techniques. *World J Surg* 29:1066-1072
94. Kupczyk-Joeris D, Treutner KH, Tons C, Schumpelick V (1990) [Incisional hernia. Causes and principles of repair]. *Zentralbl Chir* 115:1161-1167
95. Schumpelick V, Klinge U, Junge K, Stumpf M (2004) Incisional abdominal hernia: the open mesh repair. *Langenbecks Arch Surg* 389:1-5
96. Dumanian GA, Denham W (2003) Comparison of repair techniques for major incisional hernias. *Am J Surg* 185:61-65
97. Espinosa-de-Los-Monteros A, de la Torre JI, Ahumada LA, Person DW, Rosenberg LZ, Vasconez LO (2006) Reconstruction of the abdominal wall for incisional hernia repair. *Am J Surg* 191:173-177
98. Debodinance P, Delporte P, Engrand JB, Boulogne M (2002) [Development of better tolerated prosthetic materials: applications in gynecological surgery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 31:527-540
99. Weyhe D, Belyaev O, Muller C, Meurer K, Bauer KH, Papapostolou G, Uhl W (2007) Improving outcomes in hernia repair by the use of light meshes--a comparison of different implant constructions based on a critical appraisal of the literature. *World J Surg* 31:234-244
100. Amid K, Shulman G, Lichtenstein L, Sostrin S, Young J, Hakakha M (1995) [Preliminary evaluation of composite materials for the repair of incisional hernias]. *Ann Chir* 49:539-542; discussion 542-533
101. Nanu M, Nanu C, Trifu M (2006) [Modifications in the abdominal wall after prostheses implant in guinea pigs. Experimental preliminary study]. *Chirurgia (Bucur)* 101:41-46
102. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL, Hakakha M (1995) [Biomaterials and hernia surgery. Rationale for using them]. *Rev Esp Enferm Dig* 87:582-586
103. Klinge U, Klosterhalfen B, Muller M, Schumpelick V (1999) Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias. *Eur J Surg* 165:665-673
104. Scheidbach H, Tamme C, Tannapfel A, Lippert H, Kockerling F (2004) In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty: an experimental study in pigs. *Surg Endosc* 18:211-220
105. Jezupors A, Mihelsons M (2006) The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia. *World J Surg* 30:2270-2278; discussion 2279-2280

106. Klinge U, Junge K, Spellerberg B, Piroth C, Klosterhalfen B, Schumpelick V (2002) Do multifilament alloplastic meshes increase the infection rate? Analysis of the polymeric surface, the bacteria adherence, and the in vivo consequences in a rat model. *J Biomed Mater Res* 63:765-771
107. Schmidbauer S, Ladurner R, Hallfeldt KK, Mussack T (2005) Heavy-weight versus low-weight polypropylene meshes for open sublay mesh repair of incisional hernia. *Eur J Med Res* 10:247-253
108. Bellon JM, Garcia-Carranza A, Garcia-Honduvilla N, Carrera-San Martin A, Bujan J (2004) Tissue integration and biomechanical behaviour of contaminated experimental polypropylene and expanded polytetrafluoroethylene implants. *Br J Surg* 91:489-494
109. Stelzner S, Hellmich G, Ludwig K (2004) Repair of paracolostomy hernias with a prosthetic mesh in the intraperitoneal onlay position: modified Sugarbaker technique. *Dis Colon Rectum* 47:185-191
110. Verbo A, Petito L, Pedretti G, Lurati M, D'Alba P, Coco C (2004) Use of a new type of PTFE mesh in laparoscopic incisional hernia repair: the continuing evolution of technique and surgical expertise. *Int Surg* 89:27-31
111. Butler CE, Navarro FA, Orgill DP (2001) Reduction of abdominal adhesions using composite collagen-GAG implants for ventral hernia repair. *J Biomed Mater Res* 58:75-80
112. van 't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ (2003) Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 237:123-128
113. Duchrow M, Windhovel U, Bethge T, Schwandner O, Markert U, Bruch HP, Broll R (2002) [Polypropylene synthetic mesh modifies growth of human cells in vitro. An experimental study]. *Chirurg* 73:154-158
114. Broll R, Bethge T, Windhovel U, Schwandner O, Markert U, Bruch HP, Duchrow M (2002) Influence of resterilized polypropylen meshes on growth of human fibroblasts- an experimental in vitro study. *Zentralbl Chir* 127
115. Endl E, Steinbach P, Knuchel R, Hofstadter F (1997) Analysis of cell cycle-related Ki-67 and p120 expression by flow cytometric BrdUrd-Hoechst/7AAD and immunolabeling technique. *Cytometry* 29:233-241
116. Andriessen MP, van Bergen BH, Spruijt KI, Go IH, Schalkwijk J, van de Kerkhof PC (1995) Epidermal proliferation is not impaired in chronic venous ulcers. *Acta Derm Venereol* 75:459-462
117. Galkowska H, Olszewsk WL, Wojewodzka U, Mijal J, Filipiuk E (2003) Expression of apoptosis- and cell cycle-related proteins in epidermis of venous leg and diabetic foot ulcers. *Surgery* 134:213-220
118. Junge K, Klinge U, Klosterhalfen B, Mertens PR, Rosch R, Schachtrupp A, Ulmer F, Schumpelick V (2002) Influence of mesh materials on collagen deposition in a rat model. *J Invest Surg* 15:319-328
119. Junge K, Klinge U, Klosterhalfen B, Rosch R, Stumpf M, Schumpelick V (2002) Review of wound healing with reference to an unreparable abdominal hernia. *Eur J Surg* 168:67-73
120. Birkenhauer V (2001) Funktionelle und histologische Auswirkungen von Meshimplantaten im Tiermodell. Dissertation
121. Brem H, Young J, Tomic-Canic M, Isaacs C, Ehrlich HP (2003) Clinical efficacy and mechanism of bilayered living human skin equivalent (HSE) in treatment of diabetic foot ulcers. *Surg Technol Int* 11:23-31

122. Limat A, French LE, Blal L, Saurat JH, Hunziker T, Salomon D (2003) Organotypic cultures of autologous hair follicle keratinocytes for the treatment of recurrent leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 48:207-214
123. Limat A, Hunziker T (2002) Use of epidermal equivalents generated from follicular outer root sheath cells in vitro and for autologous grafting of chronic wounds. *Cells Tissues Organs* 172:79-85
124. LeBlanc KA, Whitaker JM, Bellanger DE, Rhynes VK (2003) Laparoscopic incisional and ventral hernioplasty: lessons learned from 200 patients. *Hernia* 7:118-124
125. Sarela A (2006) Controversies in laparoscopic repair of incisional hernia. In: *Journal of Minimal Access Surgery*. p 7-11
126. Kapischke M, Schulz T, Schipper T, Tensfeldt J, Caliebe A (2008) Open versus laparoscopic incisional hernia repair: something different from a meta-analysis. *Surg Endosc* 5:5
127. Itani KM, Neumayer L, Reda D, Kim L, Anthony T (2004) Repair of ventral incisional hernia: the design of a randomized trial to compare open and laparoscopic surgical techniques. *Am J Surg* 188:22S-29S
128. Friedrich M, Müller-Riemenschneider F, Roll S, Kulp W, Vauth C, Greiner W, Willich S, von der Schulenburg J (2008) Health Technology Assessment of laparoscopic compared to conventional surgery with and without mesh for incisional hernia repair regarding safety, efficacy and cost-effectiveness. *GMS Health Technology Assessment* 4:Doc01

## 7 Abbildungsverzeichnis

- 1 Deutsches Ärzteblatt, 2006, 103 (39)  
2 Bischof G, in Zeitschrift „Chirurgie“ I/2007, Wien (nach Höer et al.)  
3-5 Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2006  
6 Paul Hartmann AG, Zeitschrift WundForum 1/2006, S. 8  
7 Hollinsky C, Sandberg S, in Zeitschrift „Chirurgie“ I/2007, Wien  
8 Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd. 66, 2008 Abb. 3  
9 Deutsches Ärzteblatt 2006, 103 (39)  
10 Internetzugriff am 27.3.2008:  
<http://www.charite.de/chi/elearning/narbenhernie/op.html>  
11 Johnson & Johnson Gateway, Ethicon products  
12 Atlas of Minimally Invasive Surgery, Jones et al, Copyright Cine-Med, Inc. 2006.  
13 Bauchwandhernien (Abb. 60), Klinik für Chirurgie, Krankenhaus St. Josef Regensburg, <http://www.caritasstjosef.de>  
14 Med.Diss.Lübeck 2004, Abb. 2, Tobias Bethge  
15 Internetzugriff am 21.3.2008:  
[http://hauner.klinikum.uni-muenchen.de/Einblicke/cj1\\_05/einzseit1\\_05/hernien.pdf](http://hauner.klinikum.uni-muenchen.de/Einblicke/cj1_05/einzseit1_05/hernien.pdf)  
16 Scheyer M, in Zeitschrift „Chirurgie“ I/2007, Wien  
17-23 Eigene Bilder

## 8 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
DNS	Desoxyribunukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGFP	Enhanced-green-fluorescent-protein
ePTFE	Expandiertes Polytetrafluorethylen
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorter
FEG	Textiltechnik mbH Aachen
IAD	Intraabdomineller Druck
IPOM	Intraperitoneales Onlay-Mesh
PBS	Phosphate buffered saline, Phosphat-gepufferte Salzlösung
PES	Polyester
PMN	Polymorphkernige Leukozyten
PP	Polypropylen
PVDF	Polyvinylidenfluorid
SEM	Scanning Elektronen Mikroskopie

## 9 Danksagungen

Ich danke meinem Betreuer, Chefarzt der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie an der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Kapischke, für die Idee zu dieser Arbeit. Er war mir mit seinen engagierten und geduldigen Gesprächen sowie seinen Anregungen immer eine große Unterstützung und Hilfe.

Herrn Prof. Dr. med. H.-P. Bruch, Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, danke ich für die Unterstützung, diese Arbeit an der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck einreichen zu dürfen.

Meinem Chef, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Shekarriz, Chefarzt der Chirurgischen Klinik des SCHLEI-Klinikums Schleswig, MLK, danke ich für die vielfältige Entlastung im Arbeitsalltag, die die Entstehung dieser Arbeit erst möglich gemacht hat. Mit seinen Ermunterungen und fruchtbaren Diskussionen war er mir stets eine große Hilfe.

Frau Dr. rer. nat. Amke Caliebe, Institut für Biomathematik und Statistik der Universität zu Kiel, danke ich für die Betreuung bei der Auswertung der Studien. Sie war mir immer ein geduldiger Gesprächspartner und erweiterte mein Verständnis für statistische Probleme und Fragen des Studiendesigns.

Meiner Familie danke ich für die großzügige Unterstützung über den langen Zeitraum. Ohne den moralischen Beistand und die selbstlose Entlastung bei den Dingen des Alltages wäre diese Arbeit nicht entstanden.

## 10 Lebenslauf Thorsten Schipper

- 1963 Geboren in Eutin. Eltern: Dieter Schipper (Leitender Polizeidirektor) und Christel Schipper (Industriekauffrau), ev., eine Schwester: Juristin, Richterin.
- 1983 Abitur am Johann-Heinrich-Voß-Gymnasium in Eutin.
- 1983 Wehrpflichtiger beim Panzeraufklärungsbataillon 6 in Eutin, Ausbildung zum Reserveoffizier, Ernennung zum Leutnant der Reserve.
- 1986 Aufnahme des Studiums der Medizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- 1990 Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit „Gut“ bestanden.
- 1992 Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit „Sehr gut“ bestanden.
- 1992 Praktisches Jahr im Martin-Luther-Krankenhaus Schleswig und an der Uni Kiel, Urologie, bis 1993.
- 1993 Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit „Sehr gut“ bestanden. Gesamtergebnis der drei Abschnitte der Ärztlichen Prüfung: „Sehr gut“.
- 1993 „Arzt im Praktikum“ im Martin-Luther-Krankenhaus Schleswig bis 1994.
- 1994 Approbation zum Arzt.
- 1994 Festanstellung als Arzt beim Martin-Luther-Krankenhaus in Schleswig, Allgemein-Chirurgische Abteilung, Chefarzt Prof. Dr. med. Rainer Winkler.
- 1999 Anerkennung als „Facharzt für Chirurgie“ und Weiterbeschäftigung am MLK Schleswig, Schwerpunkt: Viszeral- und Proktologische Chirurgie.
- 2001 Heirat mit Sonja Koberg, zwei Kinder, Wohnsitz in Hüsby bei Schleswig.
- 2004 Funktionsoberarzt am Martin-Luther-Krankenhaus Schleswig.
- 2006 Erste Sondierung eines Themas und Strukturierung von Material für eine Dissertation.
- 2007 Ernennung zum Oberarzt als Zentrumsleiter für Minimal-invasive und endokrine Chirurgie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Adipositas- und Gefäßchirurgie im „SCHLEI- Klinikum Schleswig MLK“.



Thorsten Schipper, Aufnahme 10/2008

## 11 Publikation

Matthias Kapischke, Tim Schulz, **Thorsten Schipper**, Jochen Tensfeldt and Amke Caliebe

**Open versus laparoscopic incisional hernia repair:  
something different from a meta-analysis**

Zeitschrift: Surgical Endoscopy, Verlag Springer New York

ISSN: 0930-2794 (Print) 1432-2218 (Online)

Heft: Volume 22, Number 10, Oktober 2008, Seiten: 2251 - 2260

Received: 17 July 2007 Accepted: 18 November 2007

Published online: 5 March 2008