

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Humboldt-  
Universität zu Berlin, Campus Charité Mitte  
Direktor: Prof. Dr. J.M. Müller

## **HABILITATIONSSCHRIFT**

Hernienreparationen mit Netzprothesen  
klinische und experimentelle Untersuchungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

von Herrn Dr. med.

**Jürgen Zieren**

geboren am 27.8.1964 in Köln

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. H. c. R. Felix

Präsident: Prof. Dr. Dr. H. c. H. Meyer

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.-P. Bruch

2. Prof. Dr. med. H.D. Saeger

eingereicht: 10.05.2000

## **Abstrakt**

In einer prospektiv-randomisierten klinischen Studie zur Leistenhernienreparation wurde die konventionelle Shouldice Operation mit den spannungsfreien Verfahren durch Netzimplantation in endoskopischer (transabdominelle präperitoneale Netzplastik, TAPP) und offener Technik (Plug und Patch Reparatur; PP) verglichen. Bezogen auf das Hauptzielkriterium postoperative Schmerzen ergaben beide spannungsfreie Verfahren (TAPP, PP) signifikant günstigere Ergebnisse als die Shouldice Operation. Bei vergleichbarer Komplikationsrate war die Dauer postoperativer Einschränkungen bei den spannungsfreien Verfahren ebenfalls signifikant kürzer als nach Shouldice Operation.

Zur Verbesserung der für die spannungsfreie Reparatur erforderlichen Netzimplantate wurde in einer Tierstudie versucht, die bislang durch Resorption ungenügende mechanische Stabilität eines resorbierbaren Polyglycolsäure-Netzes durch Zugabe von Fibrinkleber bzw. humanen thrombozytären Wachstumsfaktoren zu verbessern. Hierdurch gelang ein signifikanter Anstieg der mechanischen Stabilität, so daß in dem verwendeten Tiermodell keine Herniationen auftraten.

Schlagworte:

Spannungsfrei, Netz, Plug und Patch, Polyglycolsäurenetz

## **Abstract**

In a prospective-randomized study conventional Shouldice operation was compared with tension-free procedures using mesh implantation in endoscopic (transabdominal preperitoneal mesh repair, TAPP) and open technique (Plug and patch repair; PP) for inguinal hernia repair. Regarding the mean end point postoperative pain both tension-free procedures (TAPP, PP) revealed significantly better results than Shouldice operation. Complications were comparable between the groups but duration of postoperative restrictions was significantly shorter after both tension-free procedures.

To improve mesh quality for tension-free hernia repair an animal experiment was performed using a resorbable polyglycolic acid mesh. Despite good incorporation this mesh shows insufficient tensile strength due to absorption. Application of fibrin glue or platelet releasates significantly improve the mechanical stability of the repair protecting against herniation in this animal model.

Keywords:

inguinal hernia, mesh, Plug and patch, polyglycolic acid mesh

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Jürgen Zieren, geb. am 27.8.1964 an Eides statt:

daß weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

daß die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt wurde, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden und die verwendeten Hilfsmittel und die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die Literatur vollständig angegeben sind,

daß mir die geltende Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Universitätsklinikum Charité - der Humboldt Universität zu Berlin bekannt ist.

Berlin,

Dr. Jürgen Zieren

## Danksagungen

- Herrn Prof. Dr. J. M. Müller, Direktor der Klinik für Allgemein-, Visceral, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Charité, Campus Charité Mitte, danke ich für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit und die jederzeit wohlwollende Unterstützung.
- Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. U. Zieren, Leitender Oberarzt der Klinik für Allgemein-, Visceral, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Charité, Campus Charité Mitte für die ständige Unterstützung, Beratung und Motivation zur Planung und Durchführung der Habilitationsschrift.

Weiterhin gilt mein Dank

- Herrn Prof. Dr. H. A. Castenholz †, Direktor des Institutes für Humanbiologie, Universität GHK Kassel für die Durchführung und Interpretation der histologischen Untersuchungen und Erstellung des histologischen Bildmaterials,
- Herrn Prof. Dr. K.-D. Wernicke, Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité, Campus Charité Mitte für die Beratung bei der statistischen Planung der Studien,
- Herrn A. Mohnhaupt, EDV und Medizinische Statistik, Forschungsreferat A der Akademischen Verwaltung der Charité, Campus Virchow, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse,
- Herrn Dr. M. Nuendel, Institut für Biochemie der FU Berlin (Direktor: Prof. Dr. E. Riedel) für die Hilfestellung bei der Bestimmung von Hydroxyprolin,
- Frau K. Führer, A. Strobel und B. Müller für die exzellente Betreuung der Versuchstiere an der Abteilung für Experimentelle Chirurgie der Charité

Berlin,

Dr. Jürgen Zieren

**Meinen lieben Eltern gewidmet**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>10</b>
<b>KLINISCHE STUDIE</b>	<b>17</b>
<b>Einleitung</b>	<b>17</b>
<b>Fragestellung</b>	<b>17</b>
<b>Material und Methode</b>	<b>18</b>
Studienanlage	18
Fallzahlabeschätzung	18
Einschlußkriterien	18
Ausschlußkriterien	18
Zielkriterien	20
Studienablauf	21
Präoperative Behandlung	22
Anästhesie	25
Operationstechnik	26
Laparoskopische Operationstechnik (TAPP)	26
Plug-und-Patch-Reparation (PP)	27
Shouldice-Operation (SH)	32
Postoperative Behandlung	33
Statistische Auswertung	34
<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
Patientengut	35
Lokalisation	36
Berufliche Tätigkeit	36
Operative Risikofaktoren	37
Voroperationen	37
Operationshäufigkeit, Zahl der Operateure	38
Narkoseverfahren	38
Dauer für Narkoseein- und -ausleitung	39
Operationsdauer	40
Intraoperative Befunde	40
Komplikationen	41
Postoperative Schmerzen	41
Postoperativer Schmerzmittelbedarf	42
Sonstige postoperative Beschwerden	43

Mobilisation	43
Dauer des postoperativen Aufenthaltes	44
Einschränkung alltäglicher Verrichtungen	45
Dauer der Arbeitsunfähigkeit	46
Materialkosten	46
Nachuntersuchungen	46
<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
Patientenkomfort	49
Komplikationen	53
Rezidive	57
Kosten	59
<b>Schlußfolgerung</b>	<b>62</b>
<b>EXPERIMENTELLE STUDIE</b>	<b>63</b>
<b>Einleitung</b>	<b>63</b>
<b>Fragestellung</b>	<b>69</b>
<b>Material und Methode</b>	<b>69</b>
Tiermodell	69
Versuchsgruppen	69
Operationstechnik	70
Untersuchungszeitpunkte	71
Versuchstierzahl	71
Erhebung der Zielkriterien	72
Klinischer Herniationsdruck	72
Verwachsungen	74
Implantatgröße	74
Tensiometrie	74
Hydroxyprolin-Bestimmung (HP):	75
Mikroskopische Untersuchungen.	75
<b>Ergebnisse</b>	<b>77</b>
Klinische Untersuchung	77
Klinischer Herniationsdruck	77
Verwachsungen	78
Implantatgröße	79
Tensiometrie	79
Hydroxyprolin-Bestimmungen (HP)	80



Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung	81
<b>Diskussion</b>	<b>88</b>
Tiermodell	88
Untersuchungsverfahren	88
Mechanische Anforderungen	90
Wachstumsfaktoren	91
Fibrinkleber	92
<b>Schlußfolgerungen</b>	<b>95</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>96</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>97</b>

## **Einleitung und Problemstellung**

Leistenhernien gehören zu den häufigsten chirurgischen Krankheitsbildern. Alleine in Deutschland werden jährlich rund 150.000 Patienten wegen einer Erstmanifestation einer Leistenhernie und 20.000 Patienten wegen eines Rezidivs operiert (116,118). Da die Hernienreparation zumindest in Deutschland immer noch ganz überwiegend während eines stationären Krankenhausaufenthaltes von durchschnittlich 12 tägiger Dauer (Ärzttekammer Nordrhein; 103) erfolgt, an die sich berufsabhängig eine mehrwöchige Einschränkung der Arbeitsunfähigkeit anschließt, kommt diesem an sich einfachen Krankheitsbild hohe sozioökonomische Bedeutung zu.

Die Grundprinzipien der Leistenhernienchirurgie,

- die Freilegung des Bruchsacks und der Bruchpforte,
- die Reposition des Bruchinhalts,
- die Versenkung des Bruchsackes hinter die Bruchpforte
- und der dauerhafte Verschluss der Bruchpforte durch Verstärkung der anatomisch gegebenen Schwachstellen,

sind seit den grundlegenden Arbeiten von Bassini (9) unverändert geblieben. In der Diskussion steht heute die Frage, welche der Reparationsmethoden am besten geeignet ist, bei geringster operativer Belastung und kürzest möglicher Rekonvaleszenz einen dauerhaften Verschluss der Bruchpforte zu gewährleisten. Systematisch betrachtet lassen sich unter chirurgisch-technischen Aspekten generell zwei Rekonstruktionsprinzipien unterscheiden. Bei den allgemein als „konventionell“ bezeichneten Operationsverfahren erfolgt der Verschluss der Bruchpforte durch eine Verstärkung der Bauchwand mit ortsständigen Muskeln und / oder Faszien. Nach den Erhebungen der Qualitätssicherung Nordrhein (103), durch die sämtliche Eingriffe eines Kammerbereiches erfasst werden und die durchaus als repräsentativ für Deutschland angesehen werden kann, sind die Operationen nach Bassini und Shouldice die derzeit am häufigsten angewandten Eingriffe dieses Typs. Bei diesen werden die ortsständigen Faszien (Faszia transversalis und Faszia obliquus abdominis internus) und Muskeln (M. obliquus abdominis internus) entweder einreihig allschichtig mit Einzelknopfnähten (Bassini) oder aber mehrreihig mehrschichtig mit fortlaufender Naht unter „Spannung“ am Leistenband fixiert.

Das alternative Reparationsprinzip ist durch die Verwendung von Fremdmaterial in Form von Kunststoffnetzen zum dauerhaften Verschluss der Bruchpforte charakterisiert. Da es

durch den Einsatz der Netze nicht notwendig ist, zur Deckung der Bruchpforte die ortsständigen Faszien unter Spannung zu raffen, wird als Synonym für diese Techniken der Begriff „spannungsfreie“ Reparatursverfahren verwandt. Die beiden wesentlichen Untergruppen dieser Technik unterscheiden sich durch die Art des Zugangs. Während bei den Operationen nach Lichtenstein (4,79,81) und Gilbert (40,41,108) der Netzverschluß „offen“ über einen konventionellen inguinalen Zugang erfolgt, wird bei den endoskopischen Verfahren das Netz über kleine Inzisionen der Bauchdecke mittels minimal-invasiver Technik transperitoneal (TAPP) oder extraperitoneal (TEP) implantiert. Die Tabelle 1 liefert einen Überblick und Einteilung derzeit gängiger Operationsverfahren der Leistenhernienreparation.

Tabelle 1: Übersicht verschiedener Verfahren der Leistenhernienreparation

<p><b>Konventionelle Techniken:</b></p> <p><u>Kennzeichen:</u> Eröffnung der Faszia transversalis und Stabilisierung der Leistenkanalhinterwand durch Fixationsnähte von Faszia transversalis/Muskeln an Lig. inguinale bzw. pectineale.</p>	<p><i>Bassini:</i> Allschichten-Einzelknopfnähte von Faszia transversalis, Mm. transversus abdominis und obliquus internus an das Leistenband.</p> <p><i>Shouldice:</i> Faszierendopplung durch fortlaufende Naht der Faszia transversalis zweireihig an das Leistenband, fortlaufende Naht von Mm. transversus abdominis und obliquus internus an das Leistenband.</p> <p><i>Lotheissen / Mc Vay:</i> Wie Bassini, nur Fixation am Lig. pectineale.</p>
<p><b>Spannungsfreie Techniken:</b></p> <p><u>Kennzeichen:</u> Verstärkung der Leistenkanalhinterwand durch Implantation eines Kunststoffnetzes (vorzugsweise nicht resorbierbar; z.B. Polypropylen)</p>	<p><b>offene Techniken</b></p> <p><u>präperitoneal</u></p> <p><i>Stoppa:</i> suprasymphysärer Zugang, Implantation eines großen (mindestens 20x20cm) großen Netzes präperitoneal und retrofaszial unter Abdichtung aller Bruchpforten der Leistenregion, Netzfixation durch transmuskuläre Einzelknopfnähte.</p> <p><i>TIPP:</i> (transinguinale präperitoneale Netztechnik) inguinaler Zugang, Implantation eines 12x15cm großen Polypropylen-Netzes mit einem Schlitz für den Samenstrangdurchtritt präperitoneal und retrofaszial, Fixation durch Einzelknopfnähte am Lig. inguinale, pectineale sowie an der Bauchdecke.</p> <p><u>unter die Externusaponeurose</u></p> <p><i>Lichtenstein:</i> Implantation eines 6x14cm großen Polypropylen-Netzes mit einem Schlitz für den Samenstrangdurchtritt, Fixation des Netzes durch fortlaufende Naht am Leistenband und Einzelknopfnähte an der Aponeurose des M. obliquus internus; Verschluß der Schenkel für den Samenstrangdurchtritt durch Einzelknopfnähte.</p> <p><i>Plug+Patch:</i> Implantation eines Polypropylen-Netz-Kegels hinter den inneren Leistenring sowie eines Onlay-Patches mit Schlitz für den</p>

Samenstrangdurchtritt unter die Externusaponeurose, Fixation im Bereich des Os pubis und Verschluss der Schenkel für den Samenstrangdurchtritt durch Einzelknopfnah.

**endoskopische Techniken**

*TAPP*: laparoskopische transabdominelle präperitoneale Technik  
Eröffnung des Peritoneums über der Bruchlücke und Implantation eines 10x15cm großen Netzes mit oder ohne Schlitz für den Samenstrangdurchtritt, Fixation an den Muskelstrukturen mit Titanclips und Verschluss des Peritoneums darüber mit Clips bzw. fortlaufende Naht.

*IPOM*: intraperitoneale Onlay-Technik

Abdichtung der Bruchlücke durch Implantation eines Netzes von abdominell auf das Peritoneum, Fixation durch Naht oder Clips.

*TEP*: total extraperitoneale Netztechnik

Implantation eines Netzes über einen durch einen Pneumodilatator geschaffenen extraperitonealen Zugang, mit oder ohne Netzfixation.

Derzeit werden diese unterschiedlichen Reparationsprinzipien vor allem aufgrund ihrer spezifischen Vor- und Nachteile bewertet:

Tabelle 2: Vor- und Nachteile konventioneller bzw. spannungsfreier Verfahren der Leistenhernienreparation.

	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>Konventionell</b>	lange und umfangreiche klinische Erfahrung wenig Fremdmaterial	teilweise hohe Rezidivrate vglw. Ungünstiger Patientenkomfort lange Arbeitsunfähigkeit
<b>Spannungsfrei</b>	günstiger Patientenkomfort geringe Rezidivraten kurze Arbeitsunfähigkeit	kurze Nachbeobachtung viel Fremdmaterial

Als Vorteile der konventionellen Reparationsverfahren gelten die umfangreichen klinischen Erfahrungen mit Nachbeobachtungszeiten bis zu mehreren Jahrzehnten und der geringe Anteil an Fremdmaterial, der in Form von nicht-resorbierbaren Nähten eingebracht werden muß. Die Nachteile der Methode sind zum Teil lange über die oberflächliche Wundheilung hinaus gehende Schmerzen im Leistenbereich, die durch die unter Spannung erfolgte Fixation der Bauchdeckenschichten hervorgerufen werden und die erst nach Wochen erreichte volle Belastbarkeit der Region, da die Stabilität des Bruchpfortenverschlusses erst durch die narbige Verwachsung der Bauchdeckenschichten gewährleistet wird (18,19,21,23,46). Die als Anfänger-Operation eingestufte konventionelle Hernienreparation ist technisch anspruchsvoll. Dies wird aus den Rezidivraten deutlich. Sie liegen zwar in spezialisierten Zentren zwischen 1 - 5 % (6,23,98,116,127), schwanken jedoch bei Auswertung aller chirurgischen Kliniken einer Region um 13 %, wie die Qualitätssicherungsstudie der Ärztekammer Nordrhein zur Tracerdiagnose Leistenhernie seit Jahren konstant zeigt (103).

Der Vorteil der spannungslosen Reparationen liegt primär in der geringen Schmerzbelastung für den Patienten und der nach wenigen Tagen gegebenen Belastbarkeit der Bauchdecken. Als wesentlicher Nachteil wird vor allem von ihren Kritikern die

Verwendung von Kunststoffnetzen zur Stabilisierung der Bauchdecken angeführt (126). Die Problematik der Verwendung alloplastischer Netzprothesen wird unten ausführlich diskutiert. Chirurgisch technisch zeichnet sich, insbesondere die offene Netzreparation, durch große Einfachheit aus. Dies erklärt möglicherweise, warum die Rezidivraten nach Reparationen mit Netzimplantation häufig niedriger zu liegen scheinen als ohne (33). Hierbei ist jedoch einschränkend zu bemerken, daß die Nachbeobachtungszeiten nach Netzreparationen durchschnittlich wesentlich kürzer als nach konventionellen Reparationen sind. Vergleicht man die offene mit der laparoskopischen Netzimplantation, so zeichnet sich die erste vor allem durch die Möglichkeit der Durchführung in Lokalanästhesie und den operationstechnisch geringeren Aufwand aus.

Ein Vergleich der unterschiedlichen Reparationsformen auf hohem Evidenzgrad ist nur anhand prospektiver vergleichender Studien möglich. Chung (19) hat die Ergebnisse der bis 1997 vorliegenden Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst. Es zeigte sich, daß die spannungslosen Techniken hinsichtlich des Patientenkomfort signifikante Vorteile gegenüber den konventionellen bieten, wogegen sich zwischen der spannungslosen offenen und der laparoskopischen Methode nur marginale Unterschiede fanden. Diese Aussage ist nicht unproblematisch, da der größte Teil der ausgewerteten Studien erhebliche Mängel im Design (26) - insbesondere hinsichtlich der Berechnung des Stichprobenumfangs - aufweist. Aus diesem Grund wurden in einer vergleichenden Studie mit festgelegtem Ende drei gebräuchliche Methoden der Leistenhernienchirurgie - die konventionelle Reparatur nach Shouldice, die spannungslose offene Reparatur nach Gilbert und die laparoskopische transperitoneale Reparatur - miteinander verglichen.

Wie bereits oben angegeben, wird die Verwendung alloplastischer Materialien in Netzform zur Verstärkung der Bauchwand bei Leistenhernienreparationen in letzter Zeit von einigen Chirurgen kritisch beurteilt. Es wird kasuistisch über die Dislokation von laparoskopisch intraperitoneal eingebrachten Netzen in die Harnblase (45) und den Darm (114) berichtet und der Verdacht auf Kanzerogenität (94) geäußert. Erstaunlicherweise spart diese Kritik weitgehend den Einsatz alloplastischer Netze zum Verschluss von großen Narbenhernien aus. Hier werden diese von einzelnen Chirurgen (z.B. Stoppa; 125 oder andere; 91) seit Jahrzehnten verwendet und haben in letzter Zeit die konventionelle Reparatur in Form der Mayo-Doppelung wegen deren hohen Rezidivrate weitgehend ersetzt.

Zu den am häufigsten verwendeten Netzimplantaten gehören Polypropylene (Prolene<sup>®</sup>, Marlex<sup>®</sup>), Polyester (Dacron<sup>®</sup>, Mersilene<sup>®</sup>) und Polytetrafluoroethylene (PTFE; Gore-Tex

Soft Tissue Patch®). Bei Polypropylene und Polyester handelt es sich um gewebte bzw. gestrickte Netze, die auf Grund ihrer Maschenstruktur sowie ihrer hydrophilen Eigenschaften leicht inkorporiert werden. Polytetrafluoroethylene dagegen besitzt eine wenig poröse Oberflächenstruktur und hydrophobe Eigenschaften, die eine Inkorporation weitgehend verhindern. Seit den Arbeiten von Usher (133) werden insbesondere Polypropylenetze zur Rekonstruktion von Bauchwanddefekten verwendet, weil sie nur eine sehr geringe chronische Entzündungsreaktion verursachen. Unbestritten hat die Implantation von Kunststoffnetzen auch spezifische Komplikationen hervorgebracht. Im wesentlichen zählen hierzu Serome, Infektionen, Adhäsionen, Fisteln, Verhärtungen, Schrumpfungen, Abstoßungen sowie eine mögliche Kanzerogenität. Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht netzspezifischer Komplikationen bei Bauchdeckenreparationen.

Tabelle 3: Komplikationen nach Reparatur von Bauchwand- und Narbenhernien mit Kunststoffnetzen (modifiziert nach 91)

<b>Implantat</b>	<b>Patienten</b>	<b>Infektion</b>	<b>Entfernung Implantat</b>	<b>Serom</b>	<b>Sinustraktb ildung</b>	<b>Fistel</b>
	n	%	%	%	%	%
Polypropylene	1281	4,8	0,7	6,4	1,6	0,08
ePTFE	181	7,2	1,7	5,5	0,6	0,6
Polyester	664	8,3	-	0,8	1,2	0,6

Serome werden als lokal allergische Reaktion auf das Netz und das operative Trauma aufgefaßt und erfordern nur in Ausnahmefällen eine Punktion. Bei der Infektion eines Netzes handelt es sich im wesentlichen um eine iatrogene Infektion durch inokulierte Hautkeime. Während früher für die Infektsanierung die komplette chirurgische Entfernung des Netzes unumgänglich schien, hat zunehmende chirurgische Erfahrung (27,125) gezeigt, daß die Netze auch in infizierten Gebieten einheilen, wenn ein adäquates chirurgisches Debridement des Infektionsgebietes erfolgt. Insbesondere Polypropylenetze können bei Kontakt zum Darm zu Adhäsionen und chronischen Fisteln führen. Im Rahmen der narbigen Einheilung der Netze können diese einer erheblichen Schrumpfungstendenz unterliegen. Als Hauptursache hierfür wird die kontraktile Reaktion der Fibroblasten bei der Narbenbildung angesehen. Direkte klinische Folgen der Schrumpfung sind chronische

Verhärtungen im Operationsbereich, Nervenirritationen, Bewegungseinschränkungen und das Auftreten von randständigen Bauchwanddefekten, die zu Hernienrezidiven führen (64,65). Das Ausmaß der Narbenbildung scheint wesentlich mit der Menge des implantierten Kunststoffgehaltes, d.h. der Stärke des Netzes zu korrelieren (64).

Abstoßungsreaktionen nach Netzimplantation wurden nur in Einzelfällen beschrieben (37,52). Charakteristisch ist die begleitende bakterielle Infektion und der schleichende Verlauf über mehrere Monate. Häufig bleiben lokale Therapieversuche ohne Erfolg und erst die Entfernung des Netzes führt zur Ausheilung.

Experimentell konnte Turner (94) bei Ratten durch Implantation von Kunststoffnetzen Fremdkörpersarkome induzieren. Selbst die tierexperimentelle Relevanz dieser Untersuchung ist fraglich, da bei den von ihm verwendeten Versuchstieren jegliche Fremdkörperimplantation zur Ausbildung von Sarkomen führte. Obwohl zumindest seit dem Anfang der fünfziger Jahre in zunehmendem Umfang Kunststoffnetze unterschiedlichster Art und Größe zur Reparation von Narbenhernien implantiert wurden, gibt es bisher keinen einzigen Fallbericht, der die Entwicklung eines Weichgewebstumors oder Karzinoms an Netzen berichtet. Die häufig zitierten epidemiologischen Studien von Lasgas (76), nach denen Arbeiter in Polypropylenfabriken eine erhöhte Inzidenz von kolorektalen Karzinomen aufweisen, läßt keinen Rückschluß auf eine erhöhte Karzinomgefährdung bei der Verwendung von Polypropylenetzen zu.

Resorbierbare Netze aus den Materialien Polyglycolsäure (Dexon<sup>®</sup>) und Polyglactin 910 (Vicryl<sup>®</sup>) wurden wiederholt zur Hernienreparation eingesetzt. Sie bieten materialabhängig zumindest frühpostoperativ eine vergleichbare Stabilität wie nicht resorbierbare Netze. Mit ihrer zunehmenden Resorption nimmt jedoch die Stabilität des Bruchfortenverschlusses deutlich ab, da sie in der Regel zu spät oder nur ungenügend durch eine netzinduzierte Narbenbildung ersetzt wird (132). Da alle gegenwärtig verfügbaren Netze nicht als ideal angesehen werden können und wir zudem im Rahmen unserer klinischen Studie feststellen mußten, daß eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten grundsätzliche Einwände gegen die Implantation von Fremdmaterial hat, wurden tierexperimentelle Untersuchungen zur Weiterentwicklung resorbierbarer Netze durchgeführt. Dabei wurde versucht, ein resorbierbares Netz zu entwickeln, das in seiner Frühphase die gleiche Stabilität wie nicht resorbierbare Netze aufweist, langsam resorbiert wird und im Zuge seiner Resorption eine so starke Narbenbildung hervorruft, daß körpereigenes Gewebe von gleicher Belastbarkeit an seine Stelle tritt.



## **KLINISCHE STUDIE**

### **Einleitung**

In der Studie sollte die spannungsfreie Leistenhernienreparation in der laparoskopischen und offenen Technik mit der konventionellen Operationstechnik verglichen werden. Weil die Technik nach Shouldice vom überwiegenden Teil der Chirurgen als konventionelles Standardverfahren der Wahl eingesetzt wird (130), wurde sie auch für diese Studie gewählt. Bei den laparoskopischen spannungsfreien Verfahren standen verschiedene Techniken (transabdominelle präperitoneale Technik = TAPP; intraperitoneale Onlay-Technik = IPOM, komplett extraperitoneale Technik = TEP) zur Auswahl, die sich vor allem in ihrem Zugang zur Leistenregion unterscheiden. Weil zum Planungszeitpunkt der Studie (Februar 1995) die meisten Publikationen und Fallzahlen zur transabdominellen präperitonealen Netzimplantation (TAPP) vorlagen, wurde diese Operationstechnik als laparoskopisches spannungsfreies Verfahren gewählt. Bei den offenen spannungsfreien Methoden gab es ebenfalls noch kein bevorzugtes Verfahren. Unter den verschiedenen offenen spannungsfreien Verfahren wurde die Plug-und-Patch-Reparation nach Gilbert/Rutkow (41,108) bevorzugt, weil diese in der Hand der Autoren zu sehr ermutigenden Ergebnissen geführt hatte und zudem bereits in der Klinik eingeführt worden war.

### **Fragestellung**

In dieser Studie sollten die frühpostoperativen Ergebnisse der spannungsfreien Leistenhernienoperation in der offenen und laparoskopischen Technik mit der Shouldice-Technik verglichen werden. Als Hauptzielkriterium wurden die postoperativen Schmerzen ausgewählt. Nebenzieldkriterien waren die Dauer für die Operation und für die Narkose/Lokalanästhesie, Komplikationen, Schmerzmittel-verbrauch, Dauer des postoperativen Aufenthaltes, Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, Dauer der Arbeitsunfähigkeit, Materialkosten im Operationsaal sowie die Rezidivrate.

## Material und Methode

### Studienanlage

Die Studie wurde als prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie angelegt und von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Alle Operationsverfahren waren bereits vor der Studie an der Klinik eingeführt und in Beobachtungsstudien untersucht worden.

### Fallzahlabeschätzung

Als Grundlage für die Fallzahlabeschätzung sollten folgende Hypothesen geprüft werden, die auf den Ergebnissen einer Vorstudie basieren:

- **H<sub>0</sub>**: Die postoperativen Schmerzen sind nach spannungsfreier Leistenhernienreparation in offener und laparoskopischer Technik identisch mit denen nach Shouldice Operation.
- **H<sub>1</sub>**: Die postoperativen Schmerzen sind nach Leistenhernienreparation in offener und laparoskopischer spannungsfreier Technik 30% niedriger als nach Shouldice Operation.

240 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden (80 Patienten in jedem Therapiearm). Die Fallzahl von 80 Patienten pro Operationsverfahren wurde unter folgenden Voraussetzungen geschätzt: Normalverteilung numerischer Parameter; Fehler 1. Art ( $\alpha = 0,05$ ) und 2. Art ( $\beta = 0,2$ ), zweiseitiger Test (17). Weiterhin wurde die Drop-out-Rate auf 10% geschätzt, so daß die im Rahmen der Fallzahlabeschätzung ermittelten optimalen Stichprobenumfänge um diesen Wert erhöht wurden.

### Einschlußkriterien

Eingeschlossen wurden alle erwachsenen Patienten älter als 18 Jahre, die ab dem 1.4.1995 zur Operation einer einseitigen primären Leistenhernie in der Chirurgischen Klinik der Charité aufgenommen wurden und ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben hatten.

### Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren Ablehnung zur Studienteilnahme, Alter unter 18 Jahren, Rezidivhernien, Wunsch der synchronen Operation beidseitiger Hernien, Schenkelhernien, eingeklemmte Hernien als Notfalloperationen sowie Herzinsuffizienz Grad NYHA III-IV (74), Myokardinfarkt oder Apoplex innerhalb der letzten 4 Wochen sowie nicht kompensierbare Blutgerinnungsstörungen. Konventionelle oder laparoskopische

Voroperationen im Bauchraum stellen keine grundsätzliche Kontraindikation für eine laparoskopische Leistenhernienreparation dar.

## Zielkriterien

Als Zielkriterien wurden folgende Parameter definiert und standardisiert erfaßt:

### 1. Hauptzielkriterium:

- **postoperative Schmerzen:** (Stärke und Dauer) Dokumentation in einem Schmerztagebuch durch des Patienten 3 mal täglich 4 Wochen mit Visueller Analogskala (VAS) in Ruhe, beim Aufrichten aus dem Liegen im Bett ohne Hilfe und beim Gehen über 30 m (10=maximaler Schmerz, 0=schmerzfrei)

### 2. Nebenzielkriterien:

- **Narkoseverfahren:** Art der Anästhesie: Intubationsnarkose (ITN), Lokalanästhesie (LA)
- **Dauer für Narkoseein- und –ausleitung:** ITN: Dauer vom Legen eines i.v.-Zuganges bis zur Extubation abzüglich Operationsdauer; LA: Dauer vom Beginn der Infiltration bis zum Schnitt
- **Operationsdauer:** Zeit vom Hautschnitt bis zum Ende der Hautnaht
- **Art der Operation:** standardisierte Dokumentation
- **intraoperative Komplikationen:** standardisierte Dokumentation
- **postoperative Komplikationen:** Beurteilung im Rahmen der täglichen Visiten und der Nachuntersuchungen durch einen Facharzt für Chirurgie
- **Hämatom:** sichtbare Unterblutung im Wundbereich, konservativ abheilend oder revisionspflichtig, Wundinfekt, eitrige Sekretion der Wunde
- **Serom:** sicht- und tastbare Schwellung durch Wundsekret im Wundbereich
- **Ileus:** postoperativ fehlende Peristaltik mit klinischer Symptomatik (Meteorismus, Übelkeit, Erbrechen)
- **Trokarhernie:** Narbenhernie an den Trokareinstichstellen
- **Chronischer Schmerz:** länger als 6 Monate persistierende Schmerzen im OP-Gebiet, mehr als 1 mal pro Woche bei Routinebewegung auftretend
- **Harnverhalt:** fehlende Spontanmiktion 6 Stunden postoperativ, volle Blase und Miktionsverlangen

- **Schmerzmittelverbrauch:** Dauer und Menge der eingenommenen Analgetika, Erfassung aus den Krankenblättern bzw. aus den Fragebögen nach der Entlassung
- **Dauer des postoperativen Aufenthaltes:** Dauer des stationären Aufenthaltes postoperativ
- **Beeinträchtigung alltäglicher Tätigkeiten:** Selbsteinschätzung mittels Visueller Analogskala bei folgenden Verrichtungen: Gehen über 30 m, Treppensteigen (15 Stufen), tägliche Körperpflege und leichte Hausarbeit 1 mal täglich
- **Dauer der Arbeitsunfähigkeit:** auf der Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung
- **Materialkosten:** Erfassung der chirurgischen intraoperativ und Recherche der Einkaufspreise in der Abteilung für Materialwirtschaft
- **Rezidive:** ambulante klinische, ggf. sonographische Untersuchung am 7. postoperativen Tag und nach jeweils 6 Monaten

Neben diesen Zielkriterien wurden patientenbezogene Daten wie Alter, Geschlecht, Beruf, Anamnese, Voroperationen, Hernientyp (nach Gilbert und Schumpelick, siehe unten) und operative Risikofaktoren erfaßt. Die Risikofaktoren wurden folgendermaßen definiert:

- **koronare Herzerkrankung** entsprechende Klinik, EKG-Veränderungen sowie spezifische Medikation
- **Herzinsuffizienz** gemäß NYHA-Vorschlägen (74); Einteilung in die Stadien I-IV
- **arterieller Hypertonus** tägliche Einnahme von Medikamenten zur Blutdruckregulation
- **Diabetes mellitus** tägliche Medikamenteneinnahme/Insulininjektion zur Blutzuckerregulation

Durch die betreuenden Anästhesisten erfolgte eine Bewertung des Risikoprofils der Patienten nach der ASA-Klassifikation der Amerikanischen Gesellschaft für Anästhesie (74). Dabei bedeutete die ASA-Gruppe I keine, II leichte und III schwere Störungen des Allgemeinbefindens.

## Studienablauf

Die Indikation zur Leistenhernienreparation wurde präoperativ durch einen unabhängigen Facharzt für Chirurgie der Klinik gestellt. Nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung erfolgte eine klinische Einteilung der Leistenhernie durch einen von der Studie unabhängigen Facharzt. **Stadium A:** Hernie nur bei Provokation im Leistenkanal

tastbar; **Stadium B:** bei Provokation sichtbare Vorwölbung im Leistenkanal; **Stadium C:** sichtbare spontane Herniation. Aus Voruntersuchungen war bekannt, daß eine Stratifizierung der Patienten in drei Altersklassen (I: bis 40 Jahre; II 41 bis 60; III über 61) sinnvoll war. Nachdem die Patienten über die Studie aufgeklärt worden waren und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vorlag, erfolgte zunächst eine Stratifizierung in eine der drei Altersklassen. Am Tag vor der Operation wurde mit Hilfe einer computerermittelten Randomisierungstabelle die Zuordnung zu einem der drei Operationsverfahren vorgenommen, damit dieses im Operationsplan der Klinik entsprechend berücksichtigt werden konnte. Alle Patienten wurden vor der Aufnahme in die Studie neben der allgemeinen Operationsaufklärung zur Leistenhernienreparation gemäß dem Klinikstandard der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité (87) insbesondere über die relative Neuheit der spannungsfreien Operationsverfahren, mögliche Komplikationen, die prinzipielle Möglichkeit der Konversion bei laparoskopischer Operation, die Implantation eines nicht resorbierbaren Kunststoffnetzes sowie bislang noch fehlende Langzeitergebnisse bei den spannungsfreien Operationsverfahren informiert. Es wurde den Patienten freigestellt, nach dieser Aufklärung ohne Nennung von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten und stattdessen ein anderes als das ihnen per Randomisierung zugeordnete Operationsverfahren durchführen zu lassen. In diesem Fall wurden die Patienten offiziell von der Studie ausgeschlossen und im Sinne eines „intention to treat“ separat in einer begleitenden Beobachtungsstudie dokumentiert (n=19).

### Präoperative Behandlung

Prä- und postoperative Behandlung sowie Operationstechnik erfolgten nach dem Therapiestandard der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité (87). Neben der Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung wurden allgemeine Laborparameter (Blutbild, Leberenzyme, Gerinnung) bestimmt. Eine Sonographieuntersuchung der Leistenregion wurde nur fakultativ bei besonderer Indikation - etwa zur Beurteilung des Bruchsackinhaltes - durchgeführt. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgte nur bei Patienten älter als 60 Jahre und ein EKG nur bei Patienten älter als 40 Jahre bzw. bei spezieller Indikation und Vorgeschichte. Am Vorabend der Operation erfolgte eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularem Heparinpräparat (1Amp. Monoembolex<sup>®</sup> s.c.) sowie Abführen durch ein mildes Abführmittel (Pyrilax supp<sup>®</sup>). Am Morgen des Operationstages erhielt der Patient Antithrombosestrümpfe und die vom

Narkosearzt verordnete Prämedikation. Im Operationssaal wurde unmittelbar präoperativ durch den Operateur der Unterbauch des Patienten (bei TAPP) bzw. die Leistenregion (Plug-und-Patch-Reparation bzw. Shouldice) rasiert. Als einmalige Antibiotikaprophylaxe wurde bei allen Patienten Spizef<sup>®</sup> 2g i.v. unmittelbar vor Operationsbeginn verabreicht. Intraoperativ erfolgte bei allen Operationsverfahren die Einteilung der Leistenhernie nach Schumpelick (Tab. 4; 116).

Tabelle 4: Einteilung der Leistenhernie nach SCHUMPELICK (114).

<b>Stadium I</b>	Bruchpforte <1,5 m
<b>Stadium II</b>	Bruchpforte >1,5cm
<b>Stadium III</b>	Bruchpforte >1,5cm und anatomische Verlagerung der Samenstranggebilde

Im englischen Sprachraum ist dagegen die Klassifikation von Gilbert/Rutkow (108) für die Plug-und-Patch-Reparation verbreiteter, bei der neben der Bruchform (direkt/indirekt; Femoral- und Rezidivhernie) auch die Suffizienz des inneren Leistenringes bzw. die Größe der Bruchlücke beurteilt wird (innerer Leistenring nicht erweitert/erweitert, umschriebene/große Bruchlücke, Tab. 5):

Tabelle 5: Einteilung der Leistenhernien nach GILBERT/RUTKOW (108)

Typ I	<b>indirekte</b> Leistenhernie, Leistenring nicht pathologisch erweitert
Typ II	<b>indirekte</b> Leistenhernie, erweiterter innerer Leistenring, für eine Fingerkuppe passierbar
Typ III	<b>indirekte</b> , bzw. Skrotalhernie, insuffizienter innerer Leistenring, für 2 und mehr Finger passierbar
Typ IV	<b>direkte</b> Leistenhernie, große Bruchlücke
Typ V	<b>direkte</b> Leistenhernie, umschriebene Bruchlücke
Typ VI	<b>kombinierte</b> direkte/indirekte Leistenhernie
Typ VII	<b>Femor</b> alhernie
Typ VIII	<b>Rezidiv</b> hernie

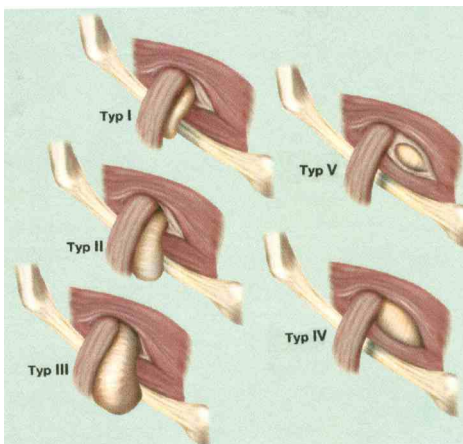


Abb. 1: Einteilung der Leistenhernien nach GILBERT/RUTKOW (108)



## Anästhesie

Während die laparoskopische Leistenhernienreparation grundsätzlich in Intubationsnarkose durchgeführt wurde, konnten Patienten der anderen Operationsgruppen zwischen Lokalanästhesie und Intubationsnarkose wählen. Die Intubationsnarkose wurde nach Maßgabe des Anästhesisten zumeist mit intravenöser Applikation von Propofol<sup>®</sup> und Fentanyl<sup>®</sup> durchgeführt. Die Lokalanästhesie wurde standardisiert in einer Modifikation der von Amid (3) beschriebenen Technik unter anästhesiologischem Stand by (intravenöser Zugang; perioperative Infusion von 500 ml Elektrolytlösung, z.B. Sterofundin 500<sup>®</sup>, intraoperative EKG-Ableitung, ggf. zusätzliche Analgetikaapplikation) angewendet. Zur Lokalanästhesie wurde 50ml eines 1:1 Gemisches aus dem schnell wirksamen Xylocithin<sup>®</sup> 1% sowie dem lang wirkenden Carbostesin<sup>®</sup> 0,5 % (Fa. Astra, Wedel) verwendet. Nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken erfolgte zunächst das Anzeichnen der Schnittführung mit einem sterilen Stift (6cm langer Hautschnitt in der Unterbauchhautfalte; 2 Querfinger oberhalb des Leistenbandes über dem Os pubis beginnend; Abb. 2). Mit einer feinen Kanüle (0.60x30mm) wurde eine intradermale Quaddel (2ml Lokalanästhetikum) 2cm lateral vom lateralen Ende der angezeichneten Inzision gesetzt. Nach Wirkungseintritt dieser Hautquaddel erfolgte das Eingehen mit einer 8cm langen Nadel (1.0x80mm) und subcutane Infiltration mit 5-10ml Lokalanästhetikum entlang der vorgesehenen Inzision bis auf Höhe des Tuberculum pubis. Beim Zurückziehen der Nadel wurde eine langsame intradermale Injektion (Quaddelung) der vorgesehenen Inzision bis auf Höhe des Tuberculum pubis mit etwa 3ml vorgenommen. Nach eventuellem Nachfüllen wurde das tiefe Subcutangewebe oberhalb der Externusaponeurose entlang der vorgesehenen Inzision bis zum Tuberkulum pubis mit 10-15ml und zusätzlich das Tuberkulum pubis mit 3ml infiltriert. Nach Hautschnitt und Freipräparation wurde durch die Externusaponeurose 8-10ml in den Leistenkanal eingespritzt und nachdem diese eröffnet worden war, der Bruchsackhals mit 1-3ml infiltriert. Darüberhinaus erfolgte eine Leitungsanästhesie des N. ilioinguinalis und N. iliohypogastricus, indem lateral des inneren Leistenringes ein subfasziales Depot von wenigen Millilitern Lokalanästhetikum im erwarteten Verlauf der Nerven gesetzt wurde. Bei Bedarf konnte der Leistenkanal zusätzlich mit 3-5ml betreufelt werden.

## Operationstechnik

Die technische Durchführung aller drei Operationsverfahren wurde vor Studienbeginn standardisiert und komplette Operationsabläufe fotografisch in digitaler Technik dokumentiert. Beispielhaft soll dies für die Plug-und-Patch-Reparation dargestellt werden.

### *Laparoskopische Operationstechnik (TAPP)*

Die Operation erfolgte in Trendelenburg-Lagerung. Nach Analge des Pneumoperitoneums mittels Veressnadel bis zu einem intraabdominellen Druck von 20mmHg wurde ein 10mm Port für die 30-Grad-Optik am unteren Rand des Nabels eingebracht. Nach Inspektion der Abdominalhöhle und beider Leistenregionen wurden zwei weitere 12mm Ports für die Instrumente jeweils auf der Höhe des Nabels in der rechten und linken Medioclavicularlinie eingebracht. Vor der weiteren Präparation wurden zunächst folgende anatomische Strukturen sicher identifiziert: die Vasa epigastrica, die Plicae umbilicales mediales sowie der Ductus deferens bzw. das Ligamentum rotundum und die Einteilung der Leistenhernie vorgenommen. Die Inzision des Peritoneums erfolgte mit der Hakenelektrode an der Bruchlücke etwa 2cm oberhalb der Transversus abdominis-Arkade, lateral bis zur Spina iliaca und medial bis zum inneren Leistenring reichend. Nach Einbringen der Trokare wurde der intraabdominelle Druck auf 16mmHg begrenzt. Das Peritoneum wurde dann möglichst stumpf mit einem kleinen Stieltupfer unter Schonung der Gefäße und Nerven von der Bauchdecke gelöst. Der Bruchsack wurde ebenso wie ein präperitoneales Lipom möglichst reponiert und nur wenn dies aufgrund starker Verwachsungen des Bruchsackes nicht möglich war, im Bereich des Bruchsackhalses disseziert und der distale Anteil belassen. Nach Abschluß der Präparation war das Ligamentum pubicum am inferio-medialen Rand, die epigastrischen Gefäße und der muskulo-aponeurotische Ansatz der Transversus-abdominis-Arkade freipräpariert. Nun wurde ein 10x15cm großes Prolene<sup>®</sup>-Netz (Fa. Ethicon<sup>®</sup>) auf dem Operationstisch zurechtgeschnitten. Die Ecken wurden abgerundet und an der langen Seite ein Schlitz mit einer zentralen, runden, 1cm großen Öffnung für den Samenstrangdurchtritt versehen. Das Netz wurde zusammengerollt über einen Arbeitstrokarezugang eingebracht, mit den Zangen präperitoneal ausgebreitet, sodaß die durch den Schlitz entstandenen Schenkel die Samenstrangstrukturen umschieden. Vor der Fixierung wurde geprüft, ob das Netz die Bruchlücke ausreichend abdeckt und ggf. intraabdominell mit der Schere angepaßt. Die Fixierung erfolgte mit einem Hernienstapler (Fa. Ethicon<sup>®</sup>). Das Netz wurde zunächst mit

2 Staplerklammern am Ligamentum pubicum befestigt, anschließend mit 3 weiteren Klammern im Bereich der Tranversus-Arkade. Lateral der epigastrischen Gefäße wurde das Netz vorsichtig mit nur 2 Klammern oberhalb des Tractus iliopubicus befestigt. Unterhalb des Tractus iliopubicus wurden keine Staplerklammern appliziert, um die dort verlaufenden Nerven zu schonen. Unter Reduzierung des intraabdominellen Druckes wurde das Peritoneum adaptiert und ebenfalls mit Staplerklammern fixiert, sodaß keine Lücke bestehen blieb. Nach abschließender Kontrolle wurden die Trokare schrittweise entfernt und dabei auf mögliche Blutungen der Trokarstellen geachtet. Die Faszienlücken wurden mit Vicryl® 2x0 verschlossen; der Hautverschluß erfolgte durch intracutane fortlaufende Naht mit Prolene® 3x0.

### *Plug-und-Patch-Reparation (PP)*

Nach Lokalanästhesie erfolgte der Hautschnitt in den Hautspaltlinien etwa 2 Querfinger oberhalb des Leistenbandes (Abb. 2). Das Subcutangewebe wurde mit dem elektrischen Messer durchtrennt.

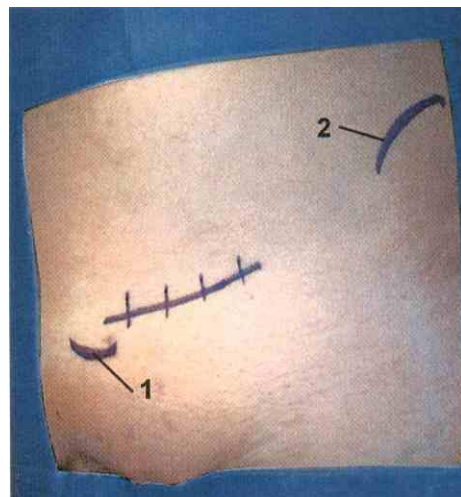


Abb. 2: Präoperative Markierung einer linksseitigen Leistenhernie: Symphyse (1), Spina iliaca anterior superior (2).

Die Externusaponeurose wurde im Faserverlauf vom äußeren bis zum inneren Leistenring gespalten (Abb.3). Unter Schonung des N. ilioinguinalis und N. genitofemoralis (Abb. 4) wurde der Samenstrang freipräpariert und mit einem weichen Kunststoffzügel angeschlungen (Abb. 5). Der Patient wurde aufgefordert, zu pressen und die Einteilung der Hernie vorgenommen. Grundsätzlich wurde der M. cremaster reseziert (Abb. 6) und der innere Leistenring freipräpariert. Bei lateralen Hernien wurde der Bruchsack von den Samenstranggebilden bis in den inneren Leistenring abpräpariert und komplett dahinter reponiert. Bei Skrotalhernien wurde dagegen die komplette Entwicklung des Bruchsackes aus dem Skrotum nicht erzwungen. Erschweren Verklebungen oder Verwachsungen die

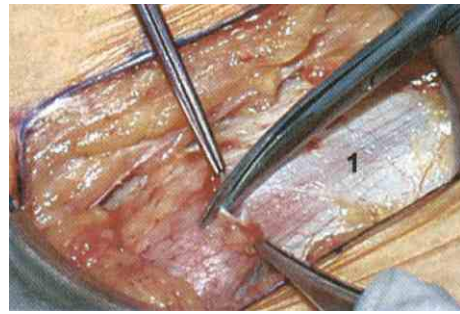


Abb. 3: Eröffnen der Externus-aponeurose.

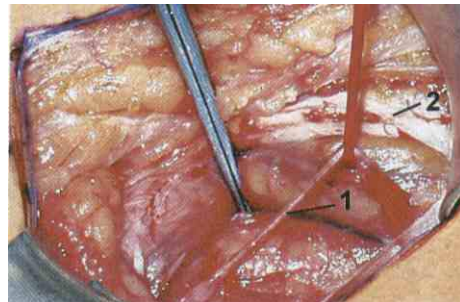


Abb. 4: N. ilioinguinalis (1), Externus-aponeurose (2).

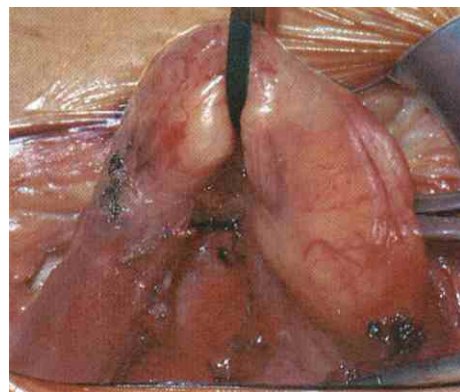


Abb. 5: Samenstrang mit den ihn begleitenden Gebilden.

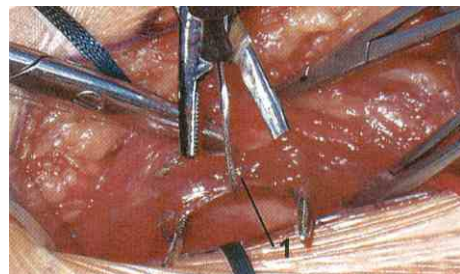


Abb. 6: Durchtrennen von Cremasterfasern.

Präparation, wurde der Bruchsack in einer gut zugänglichen Region durchtrennt und die Basis ligiert. Ein evtl. Überstand des Bruchsackes wurde reseziert und die Bruchsackbasis komplett hinter den inneren Leistenring reponiert. Bei medialen Hernien wurde der Bruchsack ebenfalls komplett freipräpariert und durch die Bruchpforte der Faszia transversalis reponiert. Um eine erneute Herniation zu vermeiden, wurden die Bruchpfortenränder der Faszia transversalis über der reponierten Hernie locker mit einer oder wenigen nicht-resorbierbaren Nähten (Ethibond<sup>®</sup> 2x0) adaptiert.

Nach der Reposition erfolgte die Reparation. Anders als bei Gilbert oder Rutkow, wurden alle Hernien sowohl durch einen Plug des inneren Leistenringes als auch einen Onlay-Patch unter der Externusaponeurose versorgt. Der Plug wurde gebildet, indem aus einem 15x10cm großen Prolene<sup>®</sup>-Netz (Fa. Ethicon) ein 5x5cm großes Stück herausgeschnitten und als Schirm (Plug) zurechtgeschnitten und gefaltet wurde (Abb. 7).

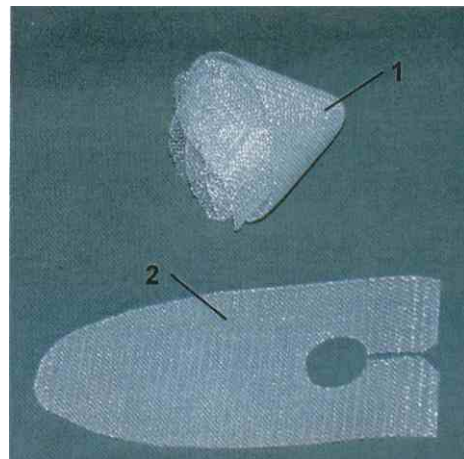


Abb. 7: Vorbereiteter Plug (1) und Patch (2).

Dieser Schirm wurde mit einer Péan-Klemme in seiner Form gehalten und komplett hinter dem inneren Leistenring versenkt (Abb. 8-10). Der Plug wurde mit einer nicht resorbierbaren Naht (Ethibond® 2x0) an den umgebenden Muskelstrukturen fixiert (Abb. 11) und der innere Leistenring soweit eingengt, daß er nur noch für die Zeigefingerkuppe des Operateurs passierbar blieb. Indem der Patient presste, wurde die Suffizienz der RepARATION des inneren Leistenringes intraoperativ geprüft.

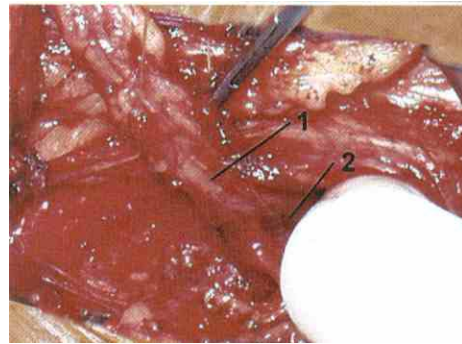


Abb. 8: Samenstrang (1), innerer Leistenring (2).



Abb. 9: Einführen des Plugs hinter den inneren Leistenring.

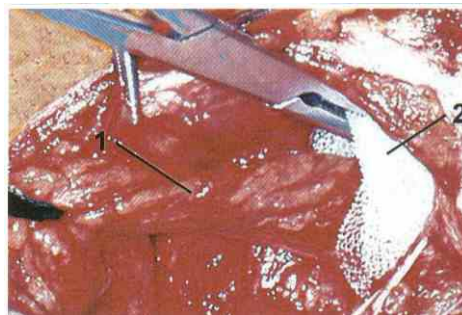


Abb. 10: Samenstrang (1), Plug im inneren Leistenring (2).



Abb. 11: Samenstrang (1), Fixationsnähte des Plug im inneren Leistenring (2).

Der verbliebene 10x5cm große Rest des Prolene-Netzes wurde nun in ovalärer Form auf die individuellen Maße der Leistenkanalhinterwand zurechtgeschnitten und an seinem lateralen Pol mit einer etwa 1cm großen Öffnung für den Samenstrangdurchtritt versehen. Dieses Netz wurde als Onlay-Patch unter die Externusaponeurose gelegt und der Samenstrang durch die geschaffene Öffnung geführt (Abb. 12). Das Netz überlappte medial das Tuberculum pubicum und lateral den inneren Leistenring um jeweils 2cm (Abb. 13). Inferio-lateral erreichte das Netz das Leistenband und medial unter der Externusaponeurose den lateralen Rand der Rektusscheide. Die eingeschnittenen Schenkel des Patches wurden mit nicht resorbierbaren Nähten lateral des Samenstrang-durchtrittes adaptiert (Abb. 14).

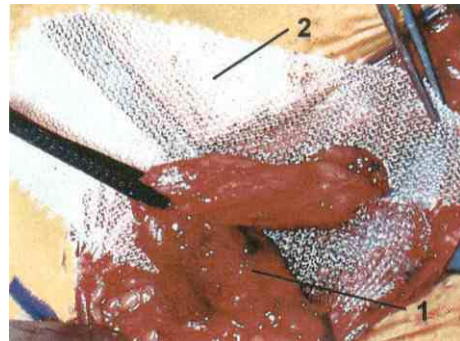


Abb. 12: Samenstrang (1), Patch (2).

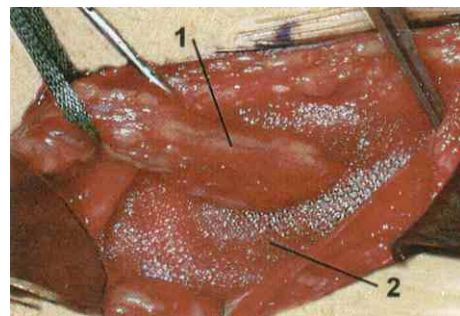


Abb. 13: Samenstrang (1), Patch auf der Faszia transversalis (2).

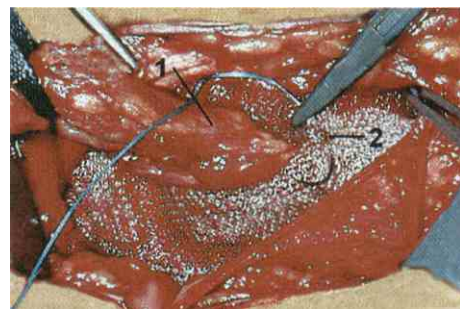


Abb. 14: Samenstrang (1), Fixation des Patch hinter der Durchtrittsstelle des Samenstrangs (2).

Der Patch wurde in der Nähe des Tuberculum pubicum durch Einzelknopfnahnt fixiert (Abb. 15). Neigte das Netz zur Dislokation, so konnte es durch einzelne Nähte zusätzlich am Leistenband, der Faszia transversalis oder dem M. internus fixiert werden. Anschließend wurden die Lefzen der gespaltenen Externus-aponeurose über dem Patch reponiert. Durch erneutes Pressen wurde nun abschließend die gesamte Reparation geprüft. Die Operation wurde durch eine fortlaufende Naht der gepalpen Externusaponeurose (Abb. 16) mit resorbierbarer Naht (Vicryl® 2x0), wenige Subcutannähte und eine fortlaufene Intracutannaht (Abb. 17) beendet.

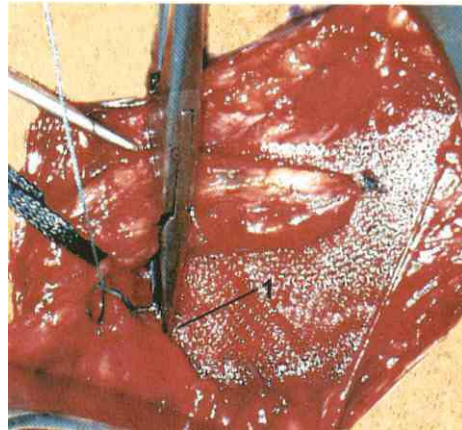


Abb. 15: Fixation des Patch nahe dem Tuberculum pubicum.

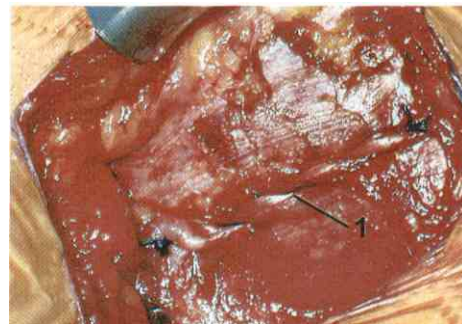


Abb. 16: Verschlussene Externusaponeurose (1).

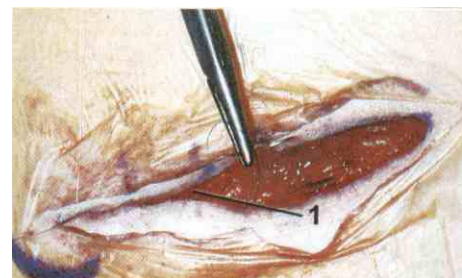


Abb. 17: Intracutannaht (1).

### *Shouldice-Operation (SH)*

Zugang und Präparation erfolgte analog zum Vorgehen bei der Plug-und-Patch-Reparatur. Danach wurde die Faszia transversalis parallel zum Leistenband gespalten. Je nach Größe wurde der Bruch sack abgetragen und versenkt. Die Faszienränder wurden mit scharfen Klemmen gefaßt und das darunterliegende präperitoneale Fett abpräpariert. Die Reparation der Faszia transversalis begann mit der Naht-Fixation der kaudalen Lefze dorsal der kranialen am Schambeinhöcker beginnend mittels Ethibond® 2x0.



Anschließend erfolgte eine Fasiendopplung durch fortlaufende Naht von medial bis zum inneren Leistenring (Stichabstand 0,5cm). Vom inneren Leistenring beginnend wurde unter Umkehr der Stichrichtung mit demselben Faden die kraniale Lefze oben auf die kaudale genäht und am Schambeinhöcker mit dem lang belassenen Ende des Fadens verknüpft. Als dritte Nahtreihe wurde nun der M. transversus beginnend am inneren Leistenring fortlaufend an die Basis des Leistenbandes fixiert. Schließlich wurde nach Umkehr am Schambein als vierte Schicht der M. obliquus internus ebenfalls am Leistenband fixiert und mit dem lang belassenen Fadenrest verknüpft (modifiziert nach Schumpelick; 118). Der weitere schichtweise Verschluss entsprach dem Vorgehen bei der Plug-und-Patch-Reparatur.

### Postoperative Behandlung

Unmittelbar postoperativ konnten sich die Patienten frei bewegen. Nach Lokalanästhesie war die sofortige Kostaufnahme möglich; bei Vollnarkose am Abend des Operationstages. Alle Patienten wurden am Abend des Operationstages mobilisiert und gebeten, zur Vermeidung eines Wundhämatoms und Seroms für 2 Tage eine enge Unterhose bzw. Slip zu tragen. Um die Beschwerden bei der Mobilisation zu bewerten, sollten die Patienten definierte Bewegungen durchführen und dabei ihre Beschwerden mit Hilfe der visuellen Schmerzanalogskala selbständig einschätzen. Zu den Bewegungen gehörten das Aufrichten aus dem flachen Liegen im Bett ohne Hilfe, Gehen über 30m auf dem Stationsflur sowie Treppensteigen (15 Stufen). Zur postoperativen Schmerztherapie erhielten die Patienten eine Flasche Novalgin<sup>®</sup>-Tropfen zur Selbstmedikation, von denen sie bei Bedarf jeweils 20 Tropfen einnehmen sollten. Zur Ermittlung postoperativer Komplikationen erfolgte eine Untersuchung im Rahmen der täglichen Visiten sowie einer ambulanten Nachuntersuchung. Den Patienten wurde freigestellt, bei unkompliziertem Verlauf noch am Abend des Operationstages die Klinik zu verlassen. Ansonsten erfolgte die Entlassung je nach Befundkonstellation (Wundheilung, Schmerz, Ernährungs-, Mobilisationsgrad) und Wunsch des Patienten. Bis zum Abschluß der Wundheilung und dem Entfernen des Hautfadens am 7. postoperativen Tag sollten keine Lasten von mehr als 10 kg getragen oder gehoben werden. Anschließend wurden keine weiteren Limitierungen alltäglicher oder normaler sportlicher Betätigungen (z.B. Joggen, Radfahren) vorgegeben. Lediglich Sportarten mit Maximalbelastungen (z.B. Body-Building) sollten erst nach 6 Wochen wieder aufgenommen werden. Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit wurde nicht vorgegeben, sondern durch die

jeweiligen Hausärzte je nach Einzelfall und -verlauf bescheinigt. Zur Bewertung der Einschränkung alltäglicher Verrichtungen wurden die Patienten in einem standardisierten Fragebogen gebeten, täglich ihre Einschränkung bei verschiedenen Tätigkeiten (z.B. Gehen, Treppensteigen, Körperpflege, leichte Hausarbeit) mittels Visueller Analog Skala (0-10) einzuschätzen. Eine ambulante klinische Untersuchung zur Nachkontrolle wurde am 7. postoperativen Tag und alle 6 Monate angestrebt. War eine ambulante Kontrolle nicht möglich, z.B. langer Anreiseweg des Patienten, Ablehnung durch den Patienten, wurden der Patient und der betreuende Arzt kontaktiert und die jeweilige Befindlichkeit und der klinische Befund standardisiert erhoben und dokumentiert.

### Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden auf einem Personalcomputer mit Hilfe des Datenbankverwaltungssystems Microsoft Excel<sup>®</sup> 4.0 bearbeitet. Unterschiede zwischen Gruppen wurden bei normalverteilten Daten mittels univariater mehrfaktorieller Varianzanalyse und T-Test bzw. Mann-Whitney-Test bei nicht normal verteilten Daten verglichen. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Alle prozentualen Angaben wurden auf eine Stelle hinter dem Komma gerundet.

## Ergebnisse

### Patientengut

Vom 1.4.1995 bis 30.4.1997 wurden 312 Patienten zur chirurgischen Therapie von Leistenhernien in die Klinik aufgenommen. 259 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. Davon lehnten jedoch 19 Patienten nach der Aufklärung die Studienteilnahme ab und wurden im Rahmen einer begleitenden Beobachtungsstudie weiter dokumentiert und untersucht. 240 Patienten wurden schließlich in die Studie aufgenommen, stratifiziert und randomisiert.

Aufgrund der Stratifizierung und Randomisierung befanden sich in jeder Gruppe 80 Patienten mit annähernd gleicher Geschlechts- und Altersverteilung. Insgesamt wurden 21 (8,8%) Frauen und 219 (91,3%) Männer behandelt.

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung der Patienten.

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	ns
Männlich	72	90	74	92,5	73	91,3	219	91,3	ns
Weiblich	8	10	6	7,5	7	8,8	21	8,8	ns

ns= nicht signifikant ( $p>0,05$ )

Das Lebensalter aller Patienten lag zwischen 18 und 88 Jahren und betrug im Durchschnitt  $45\pm 14$  Jahre ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (TAPP:  $43\pm 12$  Jahre, PP  $47\pm 14$ , SH  $46\pm 15$ ).

Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten.

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
bis 40 Jahre	32	40	29	36,3	30	37,5	91	37,9	ns
41-60 Jahre	37	46,3	41	51,3	39	48,8	117	48,8	ns
>60 Jahre	11	13,8	10	12,5	11	13,8	32	13,3	ns

ns= nicht signifikant ( $p>0,05$ )

Das durchschnittliche Körpergewicht unterschied sich in den einzelnen Gruppen nicht signifikant: TAPP: 74,2±8,7 kg (61-98), PP: 71,4±12,1 kg (65-107) und SH: 73,4±7,6 kg (61-98). Auch der Körper-Massen-Index (BMI: Körpergewicht in kg/Körperoberfläche in m<sup>2</sup>) war in allen Gruppen vergleichbar ohne signifikanten Unterschied: TAPP: 24±9, PP 26±5 und SH 23±7.

### Lokalisation

116 (48,3%) Hernien waren rechtsseitig und 124 (51,7%) linksseitig ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 8: Lokalisation der Leistenhernien

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Hernien	80	100	80	100	80	100	240	100	
rechts	39	48,8	41	51,3	37	46,3	117	48,8	ns
links	41	51,3	39	48,8	43	53,8	123	51,3	ns

ns= nicht signifikant (p>0,05)

### Berufliche Tätigkeit

Unter den Patienten waren 23 ohne Beschäftigung (11 berentet; 12 arbeitslos). Bei den restlichen Patienten überwogen handwerkliche Berufe (n=125; 52,1%) vor Schreibtisch- bzw. Bürotätigkeiten (n=92; 38,3%). Zwischen den Operationsgruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 9: Berufliche Tätigkeit der Patienten

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
Büroarbeiter	30	37,5	32	40	30	37,5	92	38,3	ns
Handwerker	42	52,5	41	51,3	42	52,5	125	52,1	ns
arbeitslos/Rentner	8	10	7	8,8	8	10	23	9,6	ns

ns= nicht signifikant (p>0,05)

## Operative Risikofaktoren

Insgesamt hatten 92 (38,3%) der Patienten keine Risikofaktoren. Bei den restlichen Patienten überwogen kardiale Risikofaktoren.

Tabelle 10: Risikofaktoren der Patienten. Doppelnennungen möglich (oben), Risikoeinschätzung des Risikoprofils nach der ASA-Klassifikation (74, unten).

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
keine Risikofaktoren	34	42,5	28	35	30	37,5	92	38,3	ns
KHK	26	32,5	30	37,5	28	35	84	35	ns
Art. Hypertonus	34	42,5	31	38,8	35	43,8	100	41,7	ns
Herzinsuffizienz	18	22,5	17	21,3	15	18,8	50	20,8	ns
Diabetes; medikam.	17	21,3	20	25	18	22,5	55	22,9	ns
Diabetes, insulin.	9	11,3	7	8,8	11	13,8	27	11,3	ns
Niereninsuffizienz	5	6,3	4	5	6	7,5	15	6,3	ns
z									
ASA I	55	68,8	49	61,3	51	63,8	155	64,6	ns
ASA II	19	23,8	24	30	19	23,8	62	25,8	ns
ASA III	6	7,5	7	8,8	10	12,5	23	9,6	ns

ns=nicht signifikant ( $p>0,05$ )

Nach der Risikoeinteilung der Amerikanischen Gesellschaft für Anästhesiologie bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

## Voroperationen

Rund die Hälfte aller Patienten hatten keine abdominellen Voroperationen. Bei den restlichen überwog die Appendektomie vor kontralateraler Leistenhernienoperation und Cholezystektomie.

Tabelle 11: Abdominelle Voroperationen. Mehrfachnennungen möglich.

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
keine Voroperationen	43	53,8	39	48,8	48	60	130	54,2	ns
LH-OP kontralat.	9	11,3	11	13,8	7	8,8	27	11,3	ns
Appendektomie konv.	18	22,5	15	18,8	7*	8,8	40	16,7	s
Appendektomie lap.	9	11,3	11	13,8	6*	7,5	26	10,8	s
Cholezystektomie konv.	7*	8,8	3	3,8	1	1,3	11	4,6	s
Cholezystektomie lap.	6	7,5	13*	16,3	6	7,5	25	10,4	s
Gyn. OP (Pfannenstiel)	1	1,3	2	2,5	0	0	3	1,3	ns
Sonstige	2	2,5	2	2,5	4	5	8	3,3	ns

s=signifikant ( $p < 0,05$ ); ns= nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

### Operationshäufigkeit, Zahl der Operateure

Die Operationshäufigkeit betrug durchschnittlich 3 Operationen pro Woche und war in beiden Jahren gleichbleibend. Lediglich in den Sommermonaten Juli bis September sank die Zahl der Operationen in jedem Jahr auf 2 pro Woche. Alle Operationen wurden von insgesamt 5 verschiedenen Operateuren durchgeführt, wobei 2 Operateure mit spezieller Erfahrung in allen drei Techniken der Hernienchirurgie bei allen Operationen anwesend waren, um einen gleichbleibenden Standard zu gewähren.

### Narkoseverfahren

Alle 80 (100%) Patienten der TAPP-Gruppe wurden in Intubationsnarkose operiert. Bei PP und SH wurden die meisten Patienten in Lokalanästhesie operiert: PP: 71 (88,8%), SH: 69 (86,3%).

Tabelle 12: Narkoseverfahren.

	<b>TAPP</b>		<b>PP</b>		<b>SH</b>		<b>GESAMT</b>		<b>p</b>
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
ITN	80	100	9*	11,3	11*	13,8	100	41,7	s
LA	0	0	71*	88,8	69*	86,3	140	58,3	s

s= signifikant (p<0,05)

### Dauer für Narkoseein- und -ausleitung

Die Dauer für die Vorbereitung sowie Ausleitung der Intubationsnarkose betrug bei TAPP durchschnittlich  $24 \pm 11$  Minuten (11-41), bei PP  $21 \pm 8$  (13-52) und bei SH  $27 \pm 15$  Minuten (9-37). Der Unterschied war nicht signifikant. Die durchschnittliche Dauer für die Lokalanästhesie betrug bei PP  $7 \pm 2$  (3-12) und bei SH  $11 \pm 7$  (7-16) ohne signifikanten Unterschied. Die Dauer für die Durchführung der Lokal-anästhesie war signifikant kürzer als die Dauer für Narkoseein- und -ausleitung.

## Operationsdauer

Die durchschnittliche Operationszeit war bei PP mit  $36 \pm 11$  Minuten (25-64) signifikant kürzer als bei TAPP mit  $61 \pm 12$  Minuten (36-87) sowie SH mit  $47 \pm 17$  (31-76). Zwischen den einzelnen Operateuren ergaben sich im Durchschnitt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Operationszeiten und die Operationszeiten waren im zeitlichen Verlauf der Studie stabil.

## Intraoperative Befunde

Tabelle 13: Einteilung der Leistenhernien nach GILBERT/RUTKOW (108)

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
GILBERT I	9	11,3	10	12,5	13	16,3	32	13,3	ns
II	13	16,3	11	13,8	10	12,5	34	14,2	ns
III	30	37,5	27	33,8	29	36,3	86	35,8	ns
IV	10	12,5	13	16,3	9	11,3	32	13,3	ns
V	7	8,8	9	11,3	10	12,5	26	10,8	ns
VI	11	13,8	10	12,5	9	11,3	30	12,5	ns

Tabelle 14: Einteilung der Leistenhernien nach SCHUMPELICK (116)

SCHUMPELIC K I	16	20	20	25	23	28,8	59	24,6	ns
SCHUMPELIC K II	27	33,8	25	31,3	24	30	76	31,7	ns
SCHUMPELIC K III	37	46,3	35	43,8	33	41,3	105	43,8	ns

ns=nicht signifikant ( $p > 0,05$ )

Am häufigsten waren indirekte Hernien mit insuffizientem inneren Leistenring (Gilbert III, Schumpelick II, III) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.



## Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten lediglich in der laparoskopischen Gruppe auf. Dabei handelte sich um Blutungen durch Verletzungen der epigastrischen Gefäße, die laparoskopisch beherrscht werden konnten. Zu den postoperativen Komplikationen zählten Serome, Hämatome, oberflächliche Wundinfektionen, chronischer Leistenschmerz sowie Harnverhalt. Die Rate dieser Komplikationen unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen. Alle Komplikationen heilten spontan ohne Behandlung oder operative Revision.

Tabelle 15: Intra- und postoperative Komplikationen. Doppelnennungen möglich.

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
<b>Intraoperative Kompl.</b>	2	2,5	0	0	0	0	2	0,8	ns
Blutung	2	2,5	0	0	0	0	2	0,8	ns
<b>Postoperative Kompl.</b>	15	18,8	12	15	13	16,3	40	16,7	ns
Serom	4	5	2	2,5	1	1,3	7	2,9	ns
Hämatom	6	7,5	5	6,3	4	5	15	6,3	ns
Wundinfektion	0	0	2	2,5	2	2,5	4	1,7	ns
Harnverhalt	2	2,5	1	1,3	2	2,5	5	2,1	ns
Chronischer Schmerz	3	3,8	2	2,5	4	5	9	3,8	ns

ns= nicht signifikant ( $p>0,05$ )

## Postoperative Schmerzen

Bei den postoperativen Schmerzen handelte es sich in der Mehrzahl um Wundschmerzen. In der laparoskopischen Gruppe wurden zusätzlich von 16 (20%) Patienten Schmerzen zwischen den Schulterblättern angegeben. Die ermittelten Schmerzwerte waren bei beiden spannungsfreien Operationsverfahren vergleichbar und signifikant niedriger als nach Shouldice-Operation ( $p<0,05$ ). In allen Gruppen waren die Schmerzen nach dem 1. postoperativen Tag rückläufig. Am 10. postoperativen Tag lagen die Werte bei den spannungsfreien Verfahren unter 1, während nach Shouldice-Operation Werte um 5 gemessen wurden (Abb. 18). Über den 10. postoperativen Tag hinaus hatten 93 (38,3%) Patienten (TAPP:  $n=23$ , 28,8%; PP:  $n=29$ , 36,3%; SH:  $n=41$ , 51,3%) Schmerzen. Die durchschnittliche Schmerzdauer betrug bei TAPP  $5\pm 3$  Tage, bei PP  $7\pm 4$  und bei SH  $22\pm 13$  Tage ( $p<0,05$ ).

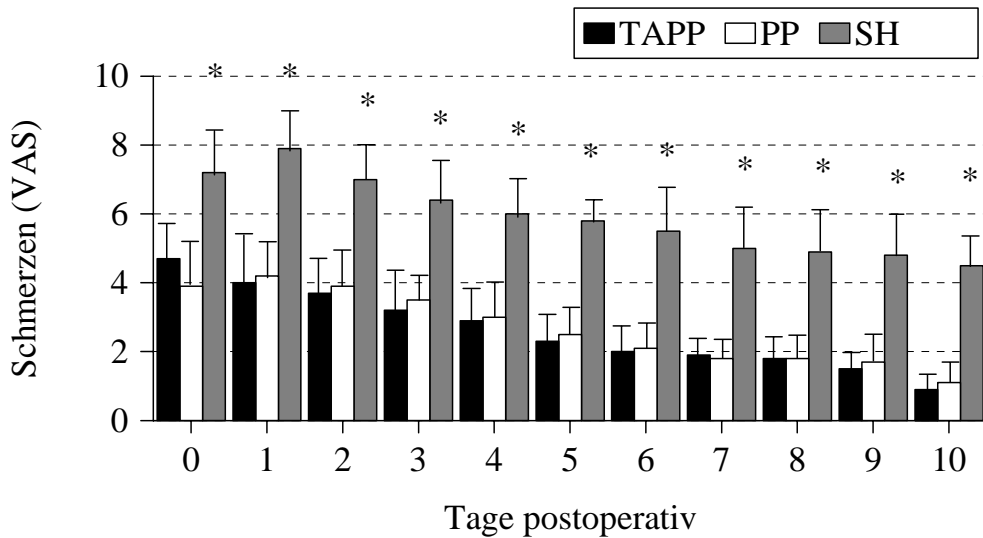


Abb. 18: Postoperative Schmerzen. Selbsteinschätzung mit Visueller Analogskala. Angabe als Durchschnittswert +Standardabweichung. \*=signifikant ( $p < 0,05$ ): SH vs. TAPP und PP

#### Postoperativer Schmerzmittelbedarf

51 Patienten (21,3%) benötigten postoperativ überhaupt keine Analgetika (TAPP:  $n=24$ ; 30%; PP:  $n=22$ ; 27,5%; SH:  $n=5$ ; 6,3%). Signifikant höher war der Anteil von Patienten mit Analgetikabedarf bei SH ( $p < 0,05$ ). Bei einer Spannweite von 1-57 Tagen nahmen die restlichen Patienten im Mittel bei TAPP  $2 \pm 4$  Tage, bei PP  $3 \pm 7$  Tage und bei SH  $17 \pm 9$  Tage Analgetika (Novalgin® Tropfen) ein. Die Analgetikamenge war nach TAPP und PP vergleichbar und signifikant geringer als nach SH (TAPP:  $4,2 \pm 1,4$ g, PP:  $4,9 \pm 1,9$ , SH  $7,8 \pm 1,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Tabelle 16: Postoperativer Schmerzmittelbedarf.

	TAPP		PP		SH		GESAMT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Alle Patienten	80	100	80	100	80	100	240	100	
kein Bedarf	24	30	22	27,5	5	6,3*	51	21,3	s
Dauer Tage (MW±SD)	2±4		3±7		10±6*		5±5		s
Menge Novalgin (g)	4,2±1,4		4,9±1,9		7,8±1,6*		6,3±1,7		s

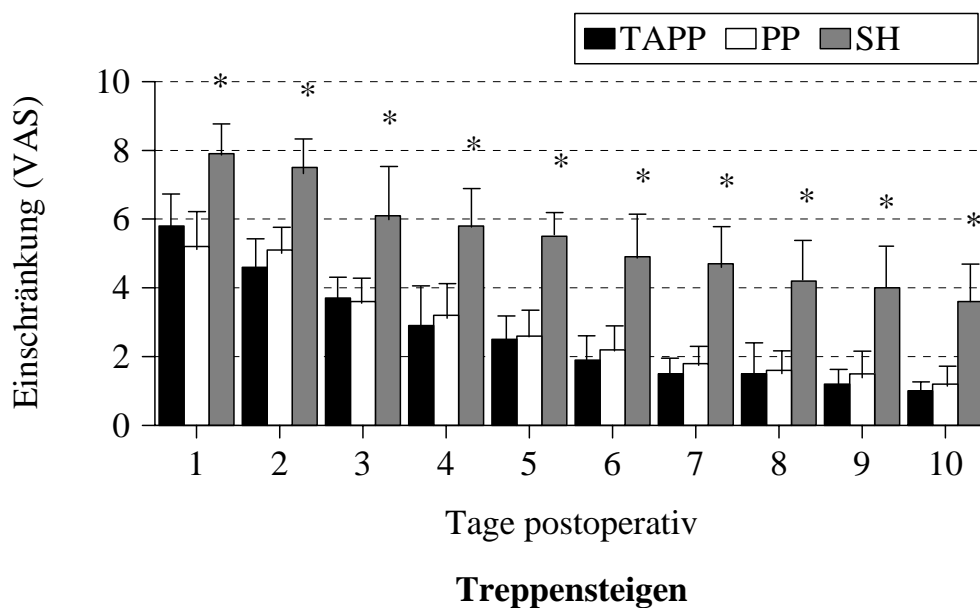
s= signifikant ( $p < 0,05$ ), MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

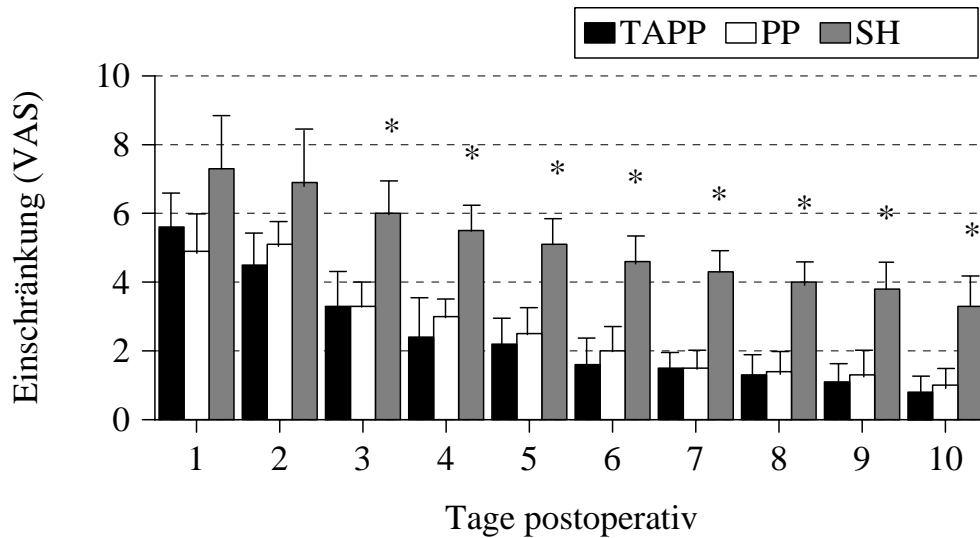
## Sonstige postoperative Beschwerden

Am häufigsten klagten die Patienten über Übelkeit nach Vollnarkosen (TAPP: n=18; 22,5%; PP: n=2; 2,5%, SH: n=6; 7,5%). Harnverhalt trat in 5 Fällen (TAPP: 2, PP: 1; SH: 2) auf und wurde in allen Fällen durch Gabe eines Spasmolytikums erfolgreich behandelt. Nach laparoskopischer Operation klagten 17 Patienten (21,3%) über ein Fremdkörpergefühl in der Leiste. Die klinische Untersuchung war jeweils regelrecht, und die Beschwerden waren in allen Fällen ohne spezifische Therapie innerhalb von 2 Monaten rückläufig.

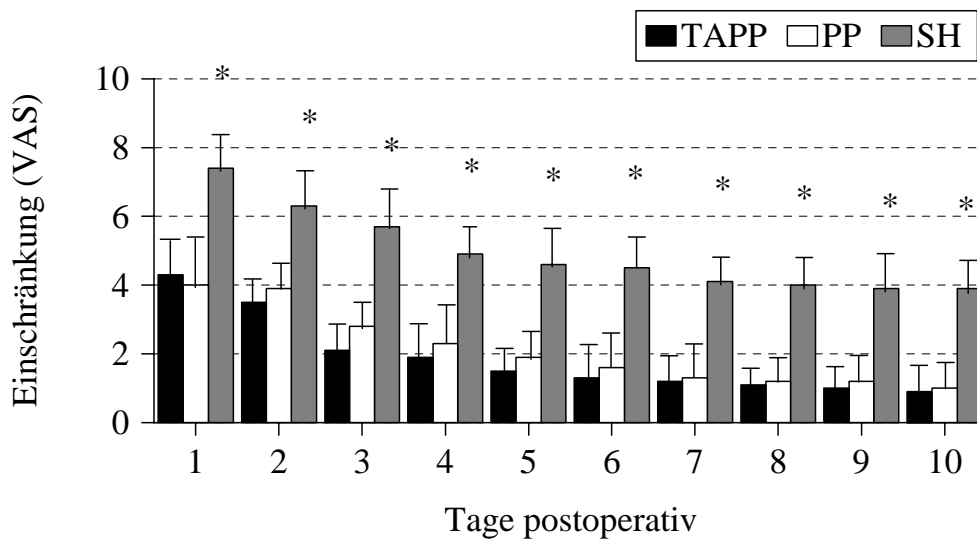
## Mobilisation

Nach allen Operationsverfahren bereitete das Treppensteigen am ersten postoperativen Tag die stärksten Schmerzen gefolgt von Aufrichten und Gehen (Treppensteigen: TAPP:  $5,9 \pm 0,9$ , PP:  $5,3 \pm 1,1$ , SH:  $7,9 \pm 0,7$ ; Aufrichten: TAPP:  $5,7 \pm 0,8$ , PP:  $5,0 \pm 1,2$ , SH:  $7,7 \pm 1,5$ ; Gehen: TAPP:  $4,1 \pm 1,2$ , PP:  $4,0 \pm 1,3$ , SH:  $7,7 \pm 1,1$ ). Beide spannungsfreien Verfahren ergaben vergleichbare Ergebnisse, die gegenüber SH signifikant günstiger waren ( $p < 0,05$ , Abb. 2).





### Aufrichten



### Gehen

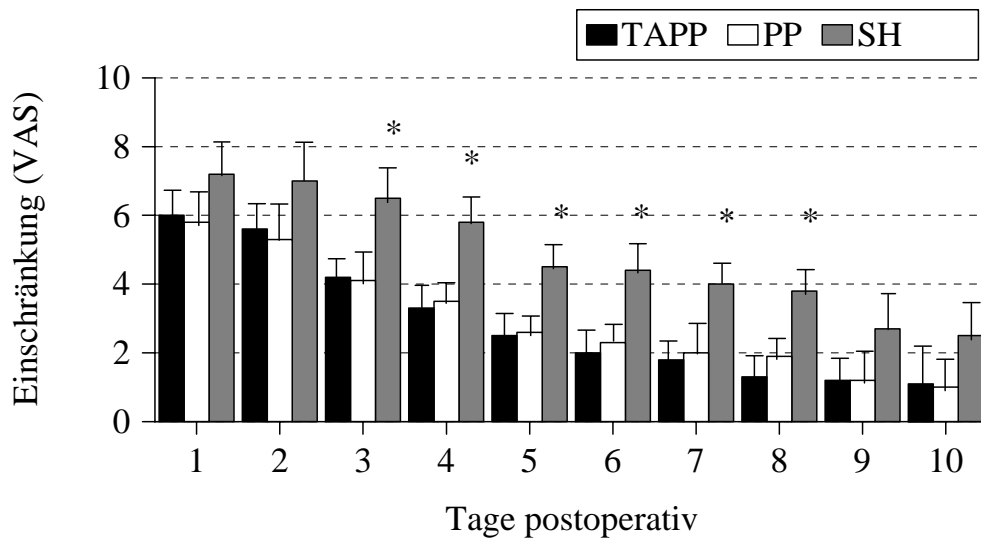
Abb. 19: Postoperative Einschränkungen. Selbsteinschätzung mit Visueller Analogskala. Angabe als Durchschnittswert +Standardabweichung. \*=signifikant ( $p < 0,05$ ): SH vs. TAPP und PP

### Dauer des postoperativen Aufenthaltes

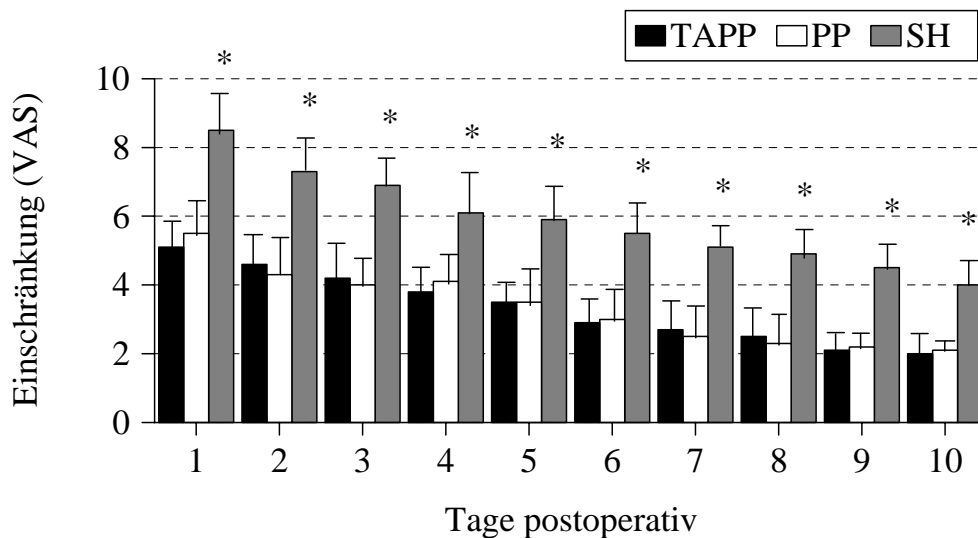
Insgesamt 5 Patienten nach PP (2,1%) verließen noch am Abend des Operationstages die Klinik. Die Dauer des postoperativen Aufenthaltes der restlichen Patienten betrug bei einer Spannweite von 1-13 Tagen insgesamt durchschnittlich  $3 \pm 2$  Tage (MW $\pm$ SD; Spannweite: TAPP:  $3 \pm 2$ ; 1-13 Tage; PP:  $2 \pm 1$ ; 1-7; SH:  $4 \pm 2$ ; 1-13). Der längste stationäre Aufenthalt mit 13 Tagen betraf einen Patienten nach Shouldice-Operation, bei dem es zu einer Wundinfektion gekommen war, die konservativ behandelt wurde.

## Einschränkung alltäglicher Verrichtungen

Körperpflege und leichte Hausarbeit bereiteten postoperativ vergleichbare Beschwerden. Die spannungsfreien Operationsverfahren lieferten signifikant günstigere Ergebnisse als SH. Die größten Einschränkungen traten unmittelbar postoperativ auf. Die pauschale Selbsteinschätzung der Patienten, wie lange sie durch die Operation in ihren täglichen Verrichtungen eingeschränkt waren, ergab bei TAPP  $3 \pm 2$  Tage, bei PP  $4 \pm 2$  und bei SH  $11 \pm 4$  ( $p < 0,05$ ).



### Körperpflege



### leichte Hausarbeit

Abb. 20: Postoperative Einschränkungen. Selbsteinschätzung mit Visueller Analogskala. Angabe als Durchschnittswert +Standardabweichung.\*=signifikant (p<0,05): SH vs. TAPP und PP

### Dauer der Arbeitsunfähigkeit

217 (90,4%) Patienten waren zum Behandlungszeitpunkt berufstätig. Die Dauer der Krankschreibung nach der Entlassung aus der stationären Behandlung betrug nach TAPP durchschnittlich 16±8 (1-36) Tage, nach PP 18±7 (1-43) und nach SH 26±11 (7-49; p<0,05).

Tabelle 17: Dauer der Arbeitsunfähigkeit in Abhängigkeit vom beruflichen Status.

	TAPP			PP			SH			GESAMT		
	n	SW	MW±SD	n	SW	MW±SD	n	SW	MW±SD	n	Sw	MW±SD
Selbständige	13*	1-11	5±3	15*	1-9	4±2	11*	1-13	6±2	39*	1-13	5±2
Angestellte	26	7-30	17±13	22	7-35	19±15	30	11-29	18±11	78	7-15	18±13
Arbeiter	33	8-42	19±10	36	6-28	21±14	31	14-42	25±13	100	6-42	22±12

\*signifikant (p<0,05): Selbständige vs Angestellte und Arbeiter, SW=Spannweite; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

In allen Gruppen fiel ein deutlicher Einfluß des beruflichen Status auf die Dauer der Krankschreibung auf (Tab. 16): Selbständige hatten in allen Gruppen die kürzesten Krankschreibungen.

### Materialkosten

Unter Verwendung von Einweginstrumenten beliefen sich die Materialkosten bei der laparoskopischen Operation auf 970 DM (p<0,05), bei PP auf 146 DM und bei SH auf 117 DM.

### Nachuntersuchungen

#### 7 Tage postoperativ

235 Patienten (97,9%) wurden klinisch nachuntersucht, in den restlichen Fällen wurden Patienten und behandelnde Ärzte telefonisch befragt. Neben den von der stationären Behandlung bekannten Problemen (Serome, Hämatome und Wundinfektionen) wurden keine

neuen Komplikationen beobachtet. Diese Befunde zeigten eine deutliche Tendenz zur Besserung. Hinweise für ein Frührezidiv oder andere Komplikationen ergaben sich nicht.

### **6 Monate postoperativ**

228 Patienten (95%) wurden klinisch nachuntersucht und die Verläufe der restlichen Patienten recherchiert. Die Untersuchung war bis auf 9 Patienten (TAPP: 3, PP: 2, SH: 4) mit chronischen Schmerzen unauffällig und ohne Anhalt für ein Rezidiv. 2 Patienten mit Therapiewunsch wurden durch mehrfache Infiltrationen mit Carbostesin® 0,25% erfolgreich behandelt. Die restlichen Patienten empfanden keinen großen Leidensdruck und wünschten keine Therapie.

## Follow-up

Im November und Dezember 1998 wurden 208 Patienten (86,7%) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von  $38 \pm 9$  Monaten klinisch nachuntersucht und Befunde weiterer 17 (7,1%) bei den betreuenden Hausärzten recherchiert. 3 Patienten (1,3%) waren in der Zwischenzeit verstorben, die restlichen 15 (6,3%) durch Umzug nicht mehr zu recherchieren. Bei 2 Patienten nach Shouldice-Operation wurde klinisch nach 18 bzw. 24 Monaten ein Leistenhernienrezidiv diagnostiziert. Ein 47-jähriger Patient mit einem kleinen asymptomatischen Rezidiv wünschte keine Rezidivoperation. Der zweite Patient mit einem großen symptomatischen Rezidiv wurde durch Plug-und-Patch-Reparatur in Vollnarkose behandelt. Darüberhinaus wurden weder Rezidive noch Spätkomplikationen beobachtet. Die chronischen Schmerzen bei 9 Patienten 6 Monate postoperativ hatten sich bei dieser Nachuntersuchung gegeben. Insgesamt berichteten 22 Patienten (TAPP: 5, PP: 7; SH:10) über gelegentliche Mißempfindungen in der Wunde bei Wetterumschwung ohne größeren Leidensdruck. Damit betrug die Rezidivrate für TAPP und PP 0% und für SH 2,5%.

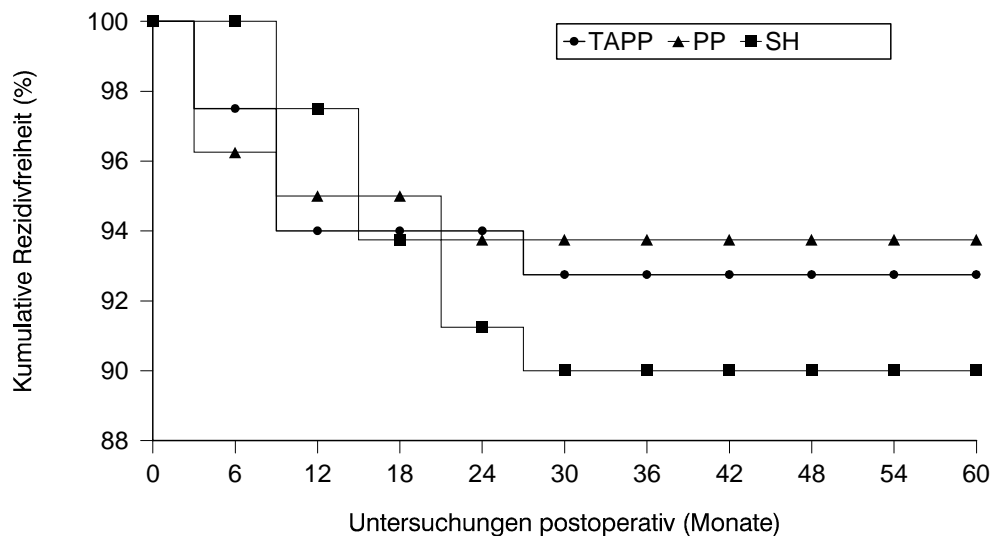


Abb. 21: Rezidivfreiheit. Dargestellt als kumulative Rezidivfreiheit modifiziert nach Kaplan-Meier (fehlendes Follow-up und Tod wurden als Rezidiv gewertet).



## **Diskussion**

Die vorliegende Studie hat gezeigt, daß die spannungsfreie Leistenhernienreparation mit Netzimplantation in der offenen und laparoskopischen Technik im Vergleich zur Shouldice-Operation signifikante Vorteile hinsichtlich postoperativer Beschwerden, Dauer der Rekonvaleszenz und der Arbeitsunfähigkeit ergeben. Die Plug-und-Patch-Reparation bietet darüber hinaus den Vorteil, daß sie in örtlicher Betäubung durchgeführt werden kann und im Vergleich zum laparoskopischen Verfahren eine kürzere Operationszeit und geringere Materialkosten im Operationssaal aufweist. Die bisherigen Langzeitergebnisse dieser Studie beziehen sich allerdings „nur“ auf eine Nachuntersuchungszeit von 38 Monaten postoperativ. Bislang wurden bei den spannungsfreien Techniken keine Rezidive beobachtet, bei der Shouldice-Operation beträgt die Rezidivrate 2,5%.

Die Bewertung von Operationsverfahren zur Leistenhernienreparation kann anhand verschiedener Kriterien erfolgen. In zunehmendem Maße wird in der Literatur der sogenannte „Patientenkomfort“ angeführt. Obwohl dieser Begriff nicht genau definiert ist, werden darunter im allgemeinen verschiedene Kriterien wie postoperative Schmerzen, Analgetikabedarf, Einschränkung alltäglicher Verrichtungen, Klinikdauer sowie Dauer der Arbeitsunfähigkeit zusammengefaßt. Daneben stellen Komplikations- und Rezidivrate nach wie vor wichtige und „harte“ Bewertungskriterien dar. Angesichts der zunehmenden Sparmaßnahmen im Gesundheitswesen rücken auch ökonomische Aspekte (Materialkosten sowie indirekte Kosten durch Krankenhauskosten und Dauer der Arbeitsunfähigkeit) in den Vordergrund. Zur Diskussion der eigenen Studienergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Zielkriterien erfolgte eine systematische Literaturrecherche in der der Medizindatenbank Medline (Silverplatter<sup>®</sup>, Winspils<sup>®</sup>) im Zeitraum 1993 bis 1/1999 unter den Suchwörtern „inguinal hernia and surgery“ und „prospective“.

### **Patientenkomfort**

Von den ermittelten 77 Studien wurden solche ausgewählt, in denen laparoskopische und konventionelle Operationsverfahren bzw. laparoskopische und offene spannungsfreie Operationsverfahren verglichen wurden. Berücksichtigt wurden nur Studien, in denen in deutscher oder englischer Sprache vergleichende Angaben zu postoperativen Schmerzen, Einschränkungen alltäglicher Verrichtungen und der Arbeitsunfähigkeit der jeweiligen

Operationsverfahren gemacht wurden. 25 Studien erfüllten diese Kriterien und wurden in der Literaturübersicht zusammengefaßt (Tab. 17,18).

Beim Vergleich von laparoskopischer versus konventioneller Techniken wurde in den meisten Studien die TAPP-Operation mit der Shouldice-Operation verglichen (n=9). In allen Studien waren entweder die ermittelten postoperativen Schmerzen (n=7) oder der Schmerzmittelbedarf (n=11) bei den laparoskopischen Techniken geringer (in 5 Studien signifikant) als nach der Shouldice-Operation. Die Dauer des Klinikaufenthaltes war lediglich in 5 Studien beim laparoskopischen Verfahren günstiger. Anzumerken ist jedoch, daß es sich bei 3 Studien (Maddern, Millikan, Stoker) um amerikanische Studien handelt, in denen der Klinikaufenthalt aufgrund des Lebensstils und der Versicherungssituation in jedem Fall sehr kurz war und nicht mit europäischen Verhältnissen vergleichbar ist.

Tabelle 18: Literaturanalyse prospektiver Studien zum Vergleich des Patientenkomforts nach TAPP und Shouldice- bzw. Bassini-Operation.

Autor	Jahr	Design	Technik	n	Schmerz	Analget. Bedarf	Klinik (Tage)	Alltgl. V (Tage)	AU (Tage)
Maddern (85)	94	pr	TAPP:mSh	42:44	↓↑	↓↑	1 1	gleich	18 30*
Millikan (90)	94	p	TAPP:mSh	75:51		↓↑	1 2	7 47	9 48
Cornell (21)	94	p	TAPP:mSh	60:27		↓↑	↓↑*	↓↑*	
Champault (18)	94	pr	EXTRA:Sh	90:90	↓↑*	↓↑*	3 3		14 28
Stoker (124)	94	pr	TAPP:mSh	75:75	↓↑	↓↑	1 1	3 7	14 28
Kunz (70)	95	pr	TAPP:mSh	18:20	↓↑		7 7	↓↑	
Leibl (78)	95	pr	TAPP:mSh	54:48	↓↑*	↓↑*	↓↑		21 38
Werthmann (139)	95	pr	TAPP:mSh	69:56	gleich	↓↑	4 7		21 38
Vogt (137)	95	pr	IPOM:Bas	30:31		↓↑*			8 19
Rudkin (107)	95	pr	TAPP:mBas	29:30		↑↓	↑↓*		26 32
Dion (29)	96	p	TAPP:Bas	67:50		↓↑*			
Tschudi (131)	96	pr	TAPP:mSh	56:52	↓↑*	↓↑*	5 6		25 48
Hauters (46)	96	pr	TAPP:SH	35:35	↓↑*	gleich	gleich	6 10	gleich

Analget. Bedarf = Analgetikabedarf; Klinik = Dauer Klinikaufenthalt; Alltgl. V = Einschränkung alltäglicher Verrichtungen; AU = Arbeitsunfähigkeit; pr=prospektiv-randomisiert; p=prospektiv;\*=statistisch signifikant TAPP: transabdominelle präperitoneale

Technik; mSh: modifizierte Shouldice-Methode; mBas: modifizierte Bassini-Methode; IPOM: intraperitoneale Onlay-Technik

Die Einschränkung der alltäglichen Verrichtungen wurde in 6 Studien angegeben, davon ergaben sich in 5 Studien Vorteile für laparoskopische Verfahren gegenüber der Shouldice- bzw. Bassini-Operation. Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit war in 9 von 10 Studien nach laparoskopischer Operation kürzer. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der eigenen Studie ist somit auch in der Literatur der Patientenkomfort nach laproskopischer Operation günstiger als nach der Shouldice-Operation.

Vergleichsstudien zwischen laparoskopischer und offener spannungsfreien Techniken beziehen sich vor allem auf die TAPP-Technik und die Lichtenstein-Operation.

Tabelle 19: Literaturanalyse prospektiver Studien zum Vergleich des Patientenkomforts laparoskopischer und offener spannungsfreier Operationsverfahren.

Autor	Jahr	Design	Technik	n	Schmerz	Analget. Bedarf	Klinik (Tage)	Alltgl. V (Tage)	AU (Tage)
Brooks (14)	94	p	TAPP:Plug	43:57	↑↓	gleich	2 2	7 5	11 8
Payne (99)	94	pr	TAPP:LS	48:52	↓↑	↓↑	1 1		9 17
Barkun (7)	95	pr	TAPP:offen	43:49		↓↑*	1 1	10 11	
Wilson (138)	95	p	TAPP:LS	121:121	gleich	gleich	1 2	7 10	14 21
Heikkinen (48)	95	pr	TAPP:LS	20:18	↓↑	↓↑		14 19	
Goodwin (44)	95	p	TAPP:LS	59:42		gleich		gleich	
Horeyseck (55)	96	p	TAPP:LS	100:108	↓↑	↓↑	7 8		14 19
Filipi (36)	96	pr	TAPP:LS	24:29	↓↑	gleich	1,7	1,8	↓↑
Wright (139)	96	pr	EXTRA:LS	67:64	↓↑*	↓↑*	1 2*		
Paganini (95)	98	pr	TAPP:mLS	52:56	gleich	↓↑	gleich	gleich	15 14
Lawrence (77)	95	pr	TAPP:omesh	55:62	↓↑	↓↑			22 28
Aitola (1)	98	pr	TAPP:omesh	24:25	↓↑		1 1	7 5	

Omesh: offene mesh Methode; EXTRA: endoskop. extraperitoneale Technik; LS: Lichtenstein Methode

Bei der einzigen Vergleichsstudie zwischen TAPP und PP fand Brooks (14) einen geringeren Analgetikabedarf bei PP, einen vergleichbaren Patientenkomfort aber eine kürzere Arbeitsunfähigkeit nach laparoskopischer Technik. Zu bemerken ist jedoch, daß die Patienten

der offenen Operationsgruppe 13 Jahre älter waren (45 versus 58 Jahre,  $p < 0,05$ ) als in der laparoskopischen Gruppe, was den beobachteten Unterschied beeinflussen wenn nicht sogar erklären kann.

In den meisten Studien ( $n=7$ ) ergaben die laparoskopischen Operationsverfahren tendentiell bessere Ergebnisse im Patientenkomfort gegenüber offenen spannungsfreien Verfahren, signifikant waren die Unterschiede allerdings nur bei Wright (139), Barkun (7) und Wilson (138). Die Bewertung dieser Studienergebnisse ist jedoch aus verschiedenen Gründen problematisch. Wright (139) beobachtete in einer prospektiv-randomisierten Studie nach extraperitonealer laparoskopischer Leistenhernienreparation im Vergleich zur Lichtenstein-Operation signifikant geringere postoperative Schmerzen und Analgetikabedarf für das endoskopische Verfahren. Allerdings wurde in dieser Studie bei Patienten, die für die Lichtenstein-Operation randomisiert worden sind, bei Rezidivhernien oder bilateralen Hernien eine offene präperitoneale Hernienreparation mit Netzümplantation über einen queren Unterbauchschnitt durchgeführt. Die genaue Zahl dieser Patienten wird in der Studie nicht angegeben. Außerdem konnte bei 6 Patienten (9,5%), die für EXTRA randomisiert waren, die Operation nicht laparoskopisch durchgeführt werden und es mußte zu einem offenen Verfahren konvertiert werden. Es ist nicht klar, in welcher Form diese Patienten in die Auswertung mit eingingen und die Ergebnisse der Studie beeinflussen.

In der Studie von Barkun (7) war der Analgetikabedarf in der laparoskopischen Gruppe signifikant geringer im Vergleich zur Gruppe der offenen Hernienreparation. Problematisch ist, daß in der laparoskopischen Gruppe TAPP und IPOM-Operationen und in der offenen Operationsgruppe Bassini, McVay, offene spannungsfreie Operationen nach Lichtenstein, Gilbert, Rutkow und Robbins in nicht angegebener Anzahl zusammengefaßt wurden. Somit handelt es sich nicht um einen validen Vergleich zwischen laparoskopischer und offener spannungsfreier Technik.

Wilson (137) beobachtete für TAPP im Vergleich zur Lichtenstein-Operation signifikant günstigere Ergebnisse bezüglich Klinikaufenthaltsdauer und Arbeitsunfähigkeit. In dieser Studie wurde jedoch eine nicht genau bezeichnete Anzahl von Patienten, die ursprünglich für die laparoskopische Technik randomisiert worden war, aufgrund von Kontraindikationen gegen Allgemeinnarkose offen operiert. Damit bleibt unklar, ob die beobachteten Unterschiede tatsächlich zuträfen oder primär durch die Patientenselektion bedingt waren. Zusammenfassend ergaben die laparoskopischen Operationsverfahren in den vorliegenden

Studien wie in der eigenen Studie tendentiell günstigere Ergebnisse im Vergleich zu den offenen spannungsfreien Verfahren, wobei der Unterschied nicht signifikant war.

## Komplikationen

Unter den gefundenen 121 Publikationen wurden die Raten der entsprechenden Komplikationen für die einzelnen Operationsverfahren analysiert und jeweils als Spannweite angegeben.

### Intraoperative Organverletzungen

Intraoperative Organverletzungen traten in der eigenen Untersuchung nicht auf. Auch in der Literatur wurden bei Plug-und-Patch Reparatur und Lichtenstein-Operation keine Verletzungen angegeben. Bezüglich der Shouldice-Operation berichtet Schumpelick (116,118) über eine Rate von 0,2% und bei TAPP beträgt sie zwischen 0,2% (28,123) und 2,5% (134). Hierbei handelte es sich vorwiegend um Verletzungen des Dünndarms, Durchtrennungen des Ductus deferens und Harnblasenperforationen, die je zur Hälfte laparoskopisch bzw. offen revidiert werden konnten.

### Intraoperative Blutungen

Intraoperative Blutungen traten in der eigenen Untersuchung bei 2 TAPP-Operationen auf. Dabei handelte es sich um Verletzungen der epigastrischen Gefäße, die laparoskopisch beherrscht werden konnten. In der Literatur fanden sich Raten zwischen 0,1 und 5% (TAPP: 0,1% (100)-5% (68), SH: 1,3% (124) - 3% (127)). In der Mehrzahl handelte es sich um Verletzungen der epigastrischen oder spermatischen Gefäße. Die höchste Rate von 5% stammte aus der Studie von Krähenbühl (68), wobei alle Blutungen bei den ersten 20 Operationen dieser Serie auftraten. Eine mögliche Erklärung könnte sein, daß in dieser Studie immer eine großzügige Freilegung des Peritoneums sowie eine Raffung der Transversalisfaszie im Bereich der epigastrischen Gefäße erfolgte. Die Behandlung der Blutung konnte sowohl laparoskopisch (44), nach sparsamer Erweiterung der Trokarinzision durch gezielte Umstechung (96) bzw. durch Konvertierung zu einem offenen Operationsverfahren und anschließender Umstechung (39,99) erfolgen. Intraoperative Blutungen bei den offenen Operationsverfahren wurden lediglich bei der Shouldice-Operation (Tarcoveanu (127): n=3, Stoker (124): n=1) in Einzelfällen berichtet.

### Konversion

In der eigenen Untersuchung war keine Konversion erforderlich, in der Literatur schwankt die Rate zwischen 0,1% (100) und 4,5% (43). 20 Autoren berichteten über insgesamt 46 Konversionen. Die Gründe waren vor allem Komplikationen wie Blutungen (n=11) oder Organverletzungen (n=6) bzw. Schwierigkeiten bei der Präparation durch Verwachsungen (n=10) und unklare Anatomie (n=6).

### Ileus

Im eigenen Krankengut trat kein postoperativer Ileus auf, in der Literatur wurden nach TAPP Raten von 0,1% (34) bis 1,8% (86) angegeben. Für offene spannungsfreie Verfahren bzw. die Shouldice-Operation fanden sich in den untersuchten Studien keine Angaben über einen postoperativen Ileus. Über die konkrete Ursache des Ileus berichtet lediglich Steiner (123). In seiner Studie waren nach TAPP-Operation Dünndarmschlingen zwischen den Metallclips des Peritonealverschlusses inkarziert und konnten bei der Revision laparoskopisch gelöst werden.

### Revisionspflichtige Nachblutung

Während in der eigenen Studie keine revisionspflichtigen Nachblutungen auftraten, betrug die Rate in der Literatur bei TAPP zwischen 0,7% (13) und 3,7% (78), bei offenen spannungsfreien Operationen zwischen 0% (55)-1,8% (38) und bei SH 0% (72)-1,1% (18). In dem vergleichsweise großen Patientengut von Bittner (13) betrug die Rate bei TAPP 0,7%. Dabei handelte es sich um 5 größere Hämatome im ehemaligen Hernienlager sowie eine Nachblutung aus der A. epigastrica im Bereich eines Trokarkanals, die in 2 Fällen eine Konversion erforderlich machten. Bei den offenen Operationsmethoden waren es vor allem lokale Wundhämatome, die postoperativ entlastet wurden.

### Nicht-revisionspflichtige Nachblutung

In der eigenen Studie war die Rate an Wundhämatomen als nicht-revisionspflichtige Blutungen bei TAPP 7,5%, PP 6,3% und bei SH 5%. In der Literatur betrug die Raten bei TAPP 0% (78)-8% (55), bei Lichtenstein 0,3 % (4)-9,3% (55) und bei Shouldice 1,1% (18)-20,8% (21). Auffallend hohe Raten an Hämatomen ergaben sich in den Studien von Lawrence

(77), Horeysek (55), Marappan (89), Cornell (21) und Paul (98), ohne daß sich Anhaltspunkte für mögliche Ursachen ergaben. Zu berücksichtigen ist, daß die Bewertung dieser Komplikation jeweils nach subjektiven Kriterien erfolgt. Außerdem bleibt offen, welchen Einfluß perioperative Faktoren wie die medikamentöse Thromboseprophylaxe oder Verwendung von Lokalanästhetika zur Wundinstillation haben. Auch die Bedeutung einer Wunddrainage für die Rate an Hämatomen kann aus den vorliegenden Studienergebnissen nicht beantwortet werden.

### Wundinfektion

Im eigenen Krankengut wurden nach TAPP keine und nach PP sowie SH jeweils 2 (2,5%) Wundinfektionen beobachtet. In der Literatur lagen die Raten bei TAPP zwischen 0,2% (100)-6,6% (97), bei offenen spannungsfreien Verfahren 0,4% (4)-2,2% (59) und bei Shouldice 1,1% (23)-6,7% (124). In der Mehrzahl handelte es sich dabei um oberflächliche Wundinfektionen. Lediglich Bittner (13) und Kunath (69) berichten über eine Infektion des Netzes, welche die Explantation notwendig machte. Allerdings wird heute die Meinung vertreten (125), daß im Falle einer Infektion das Netz zunächst belassen und eine offene Wundbehandlung durchgeführt werden kann.

### Serom

In der eigenen Untersuchung betrug die Rate an Seromen bei TAPP 5%, bei PP 2,5% und bei SH 1,3%. In der Literatur fanden sich insgesamt starke Schwankungen: TAPP: 0,7% (28)-8,3% (99); Lichtenstein: 1% (44)-5% (129); Shouldice: 9,2% (23). Dabei lassen sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren erkennen. Auch hier ist die Benennung dieser Komplikation ähnlich problematisch wie bei Hämatomen. Die genauen Ursachen der Serombildung sind im einzelnen nicht geklärt. Vermutet wird eine Reaktion auf die Präparation bzw. eine lokal-allergische Reaktion auf die implantierten Netze. In den vorliegenden Studien zu spannungsfreien Techniken wurden Netze aus Polypropylene verwendet, die sich in ihrem Mikro-Aufbau unterscheiden können. Es wäre zwar denkbar, daß dieser Unterschied auch die Serombildung unterschiedlich beeinflusst, allerdings lassen die vorliegenden Zahlen hierzu keine Aussagen zu.

### Trokarhernie

Trokarhernien wurden im eigenen Krankengut nicht beobachtet; in den vorliegenden Studien fanden sich Raten zwischen 0,1% (100)-2% (68). Neue Instrumente, mit denen unter laparoskopischer Kontrolle der Faden wie mit einer Ahle percutan beidseits der Trokarinzision gestochen wird (z.B. Endoclose<sup>®</sup>) tragen zukünftig vielleicht dazu bei, diese Komplikation zu vermeiden.

### Neurologische Störung

Die Beschreibung von neurologischen Störungen ist problematisch und war in den meisten Studien unzureichend. Neben sensiblen Ausfällen in der Wunde / Narbe oder im Verlauf der Nn. ilioinguinalis, cutaneus femoris lateralis und genito-femoralis können auch neuralgiforme Beschwerden auftreten. Für viele Chirurgen stellen derartige Beschwerden für eine gewisse Zeit nach der Operation keine Komplikation dar. Nach Empfehlung der europäischen BIOMED-Konferenz (33) zur chirurgischen Therapie von Leistenhernien sollte jede Art subjektiver Beeinträchtigung, die 6 Monate postoperativ mehr als zweimal wöchentlich spontan auftritt, als chronischer Schmerz bezeichnet werden. In der eigenen Untersuchung wurde nach TAPP in 3,8%, nach PP in 2,5% und nach SH in 5% der Fälle chronische Schmerzen beobachtet. In der Literatur bestanden wiederum starke Schwankungen: TAPP: 0,1% (13)-4% (124), Lichtenstein: 0,03% (4)-0,8% (138), Shouldice: 2,1% (137)-12,5% (21). Soweit hierzu Angaben gemacht wurden, waren die meisten Störungen vorübergehend und besserten sich spontan ohne eine spezifische Behandlung. Allerdings mußten insbesondere nach TAPP-Operation in einigen Fällen wegen anhaltender Nervenirritationen laparoskopisch Metallclips oder sogar das implantierte Netz entfernt werden (68,88,123). Mittlerweile wird aufgrund dieser Erfahrungen eine sparsame und gezielte Applikation der Metallclips nur noch am Ligamentum Cooperi und mit wenigen Clips an der Transversus abdominis Arkade empfohlen, um das sog. "Triangle of pain" zu schonen.

### Revisionen

Während in der eigenen Studie keine Revisionen wegen Frühkomplikationen erforderlich waren, betrug die Rate in der Literatur bei TAPP zwischen 0,3% (100) und 3,7% (78), Lichtenstein: 0,6% (59)-3,6% (38) und Shouldice 1,0% (47)-1,1% (18). Bei TAPP handelte es sich vor allem um Clipentfernung wegen Nervenschädigungen (n=10), Revision wegen Trokarhernien bzw. Pseudorezidiv durch präperitoneales Lipom (n=8), Entfernung der



implantierten Netze (n=8, davon 2 wegen Infektion und die restlichen wegen Nervenirritation), Hämatomausräumung (n=6), Revision wegen Darmverletzung (n=6), Adhäsiolyse bei Ileus (n=5) und Blutstillung (n=5). Nur in einem Drittel der Fälle (n=22) konnten die Revisionen laparoskopisch durchgeführt werden, die restlichen Fälle erforderten eine offene Operation. Bei den offenen Operationsmethoden erfolgten die Revisionen vornehmlich wegen Wundkomplikationen. Insgesamt ergibt sich zwischen den einzelnen Operationsverfahren kein eindeutiger Unterschied in der Häufigkeit der Revisionen. Letale Komplikationen in Zusammenhang mit Leistenhernienreparationen wurden in der vorliegenden Literatur in 6 Fällen - und davon 5 nach endoskopischen Techniken - berichtet. Die Todesursachen wurden von den Autoren nicht mit dem chirurgischen Eingriff, sondern mit Komplikationen im Rahmen der Narkose begründet (Darzi (24): Aspirationspneumonie, Phillips (100): Herzversagen bzw. Leberversagen, Hay (47): Myocardinfarkt).

## Rezidive

Die Rezidivrate gilt zwar nach wie vor als ein hartes Bewertungskriterium in der Leistenhernienchirurgie, allerdings ist sie aus verschiedenen Gründen ebenfalls schwierig. Zur Ermittlung einer realistischen Rezidivrate ist es erforderlich, möglichst viele Patienten über einen möglichst langen Zeitraum klinisch nachzuuntersuchen. Diese Kriterien werden jedoch bislang von kaum einer Nachuntersuchung erfüllt. Hinzu kommt, daß die Langzeitergebnisse aus spezialisierten Hernien-Zentren nicht unbedingt repräsentativ für ein Operationsverfahren sein müssen. Beispielhaft wurde dies für die Langzeitergebnisse nach konventioneller Hernienreparation belegt. Obwohl die Rezidivraten nach konventioneller Hernienoperation in spezialisierten Zentren mit unter 5% angegeben wurden (116,118), ist aus der Qualitätssicherung Chirurgie der Ärztekammer Nordrhein (103) bekannt, daß die tatsächliche Rate nach konventionellen Reparationstechniken seit Jahren konstant um etwa 13% beträgt. Ein weiterer Aspekt ist die bei neuen Operationsverfahren - und hier vor allem bei endoskopischen Verfahren - zu verzeichnende Lernkurve mit einer vorübergehend höheren Rezidivrate. Obwohl keine wissenschaftlichen Angaben über die zu fordernde Mindest-Nachuntersuchungszeit bestehen, wird allgemein eine Dauer von 10 Jahren zur abschließenden Bewertung der Rezidivrate als sinnvoll angesehen (81). Derartig lange Nachuntersuchungszeiten liegen derzeit nur für die konventionellen Operationsverfahren vor. Die bisherige Erfahrung bei laparoskopischen Leistenhernienreparationen hat jedoch gezeigt,

daß die Rezidive meist innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ aufgetreten sind und es sich dann um Rezidive aufgrund technischer Fehler gehandelt hat (geringe Netzgröße, Dislokation: 5,8).

In der eigenen Studie betrug die durchschnittliche Nachuntersuchungsrate 94% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38±9 Monaten. In der SH-Gruppe wurden bislang 2 Rezidive festgestellt. Somit beträgt die Rezidivrate bei TAPP und PP jeweils 0%, bei SH 2,5%. Beim Literaturvergleich erstaunt es nicht, daß die Rezidivraten zum Teil erheblich schwankten: TAPP: 0,3% (34)-8% (55), PP: 0,2% (40)-0,3% (108), Lichtenstein: 0,1% (4)-3,6% (38), SH: 0,7% (6)-6,1% (47). Soweit hierzu Angaben gemacht wurden, rekrutierten sich insbesondere bei TAPP die Rezidive aus den Frühphasen der Studien (13,28). Ursachen waren vor allem Netzdislokationen aufgrund unzureichender Fixation (14,55). Analog zu den eigenen Ergebnissen haben die offenen spannungsfreien Verfahren aus den spezialisierten amerikanischen Hernienzentern eine geringe Rezidivrate ergeben. Mittlerweile wurden diese Ergebnisse jedoch auch in deutschen Studien bestätigt (55,140).

Tabelle 20: Literaturübersicht zu Rezidivraten. Berücksichtigt wurden nur Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten.

Autor	Jahr	Hernien	Follow-up	Rezidiv	
		n	Monate	n	%
<b>TAPP</b>					
Bittner (13)	96	900	26	12	1,3
Brooks (14)	94	43	16	3	7,0
Cornell (21)	94	60	28	1	1,7
Diacco (28)	94	401	13	7	1,7
Dion (29)	96	167	43	2	1,2
Felix (34)	95	733	24	2	0,3
Fielding (35)	95	386	21	3	0,8
Goodwin (44)	95	137	22	2	1,5
Horeyseck (55)	96	100	30	8	8,0
Kald (58)	95	200	12	7	3,5
Kavic (60)	95	224	36	2	0,9
Khoury (61)	95	60	15	2	3,4
Kunath (69)	95	498	12	7	1,4
Kunz (70)	95	193	28	3	1,6

Mappes (88)	95	300	14	4	1,3
Millikan (90)	94	75	15	2	2,7
Neufang (93)	94	249	24	4	1,6
Paget (96)	94	222	18	4	1,8
Panton (97)	94	106	12	1	0,9
Phillips (100)	95	1944	22	19	1,0
Ramshaw (104)	95	300	45	6	2,0
Sandbichler (110)	96	200	18	1	0,5
Sosa (115)	94	110	12	4	3,6
Steiner (123)	95	904	12	5	0,6
Tetik (128)	94	553	13	4	0,7
VanBaden (134)	95	120	24	1	0,8
<b>PP</b>					
Gilbert (40)	95	1245	36	3	0,2
Rutkow (108)	95	2109	36	6	0,3
<b>LICHTENSTEIN</b>					
Amid (4)	95	4000	60	4	0,1
Fuchsjäger (38)	95	55	30	2	3,6
Kux (72)	94	102	15	1	1,0
Thill (129)	94	151	60	5	3,3
<b>SHOULDICE</b>					
Baita (6)	95	426		3	0,7
Cuzzocrea (23)	95	190	60	2	1,1
Hay (47)	96	820	60	50	6,1
Kux (72)	94	366	24	11	3,0
Mückter (92)	94	195	35	5	2,6
Paul (98)	94	119	40	2	1,7
Schumpelick (116)	96	1192	36	17	1,4
Târcoveanu (127)	95	101	15	1	1,0

## Kosten

Zur differenzierten Bewertung der Kosten erscheint es sinnvoll, zwischen den direkten Kosten (Materialkosten im Operationssaal) und den indirekten Kosten (Dauer des Klinikaufenthaltes sowie der durch Arbeitsunfähigkeit bedingten Kosten, Kosten durch Rezidiv-Operationen) zu

unterscheiden. Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen wurde auch in anderen Studien gezeigt (7,124), daß die direkten Kosten bei den endoskopischen Operationsverfahren höher sind im Vergleich zu konventionellen oder offenen spannungsfreien Operationstechniken. Eine differenzierte Kostenkalkulation unter Berücksichtigung von direkten und indirekten Kosten wurde bislang nur in wenigen Studien vorgenommen. Heiss (49) führte 1997 eine vergleichende Kostenanalyse zwischen TAPP und Shouldice-Operation unter stationären Bedingungen am Klinikum Großhadern durch. Dazu berechnete er 4 Kostenblöcke (Personalkosten, allgemeine Operationssachkosten, Kosten für laparoskopisches Zusatzinstrumentarium, Pflegesatz). Unter Berücksichtigung der Kosten für spätere Rezidive ermittelte er für die laparoskopische Operation Kosten von rund 5487 DM und für die Shouldice-Operation von rund 5626 DM. Kald (57) verglich direkte und indirekte Kosten zwischen TAPP und Shouldice-Operation an der schwedischen Universitätsklinik Linköping und berechnete für TAPP 483 \$ und für SH 1300 \$. Dieser Unterschied kam vor allem durch die kürzere Arbeitsunfähigkeit nach TAPP im Vergleich zur Shouldice-Operation zustande (23 vs 10 Tage). Bei einem Vergleich von TAPP und Lichtenstein-Operationen an einer finnischen Universitätsklinik ermittelte Heikkinen (48) für TAPP Kosten von rund 4800 \$ und für die Lichtenstein-Operation von 5300 \$, weil die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit nach laparoskopischer Operation um 5 Tage kürzer war als nach der Lichtenstein-Operation. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen betrug der Unterschied in der Dauer der Arbeitsunfähigkeit zwischen TAPP und PP in der eigenen Studie lediglich 2 Tage zugunsten des laparoskopischen Verfahrens. Die Dauer des Klinikaufenthaltes und der Arbeitsunfähigkeit weist insgesamt in verschiedenen Studien eine erhebliche Schwankung auf (Tab. 16). Neben dem Operationsverfahren werden sie auch von einer Reihe anderer Faktoren (wie z.B. sozialer Status, Beruf, soziales Umfeld, Patientenführung, Lebensstil, Empfehlungen des Hausarztes etc.) beeinflusst. So fällt auf, daß beispielsweise in amerikanischen Studien (90,136) sowohl die Dauer des Klinikaufenthaltes als auch der Arbeitsunfähigkeit kürzer ist als in europäischen Studien. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in dem unterschiedlichen Lebensstil und Krankenversicherungssystem zwischen den USA und Europa liegen. Hinsichtlich der Kosten für die Behandlung von Rezidiven muß derzeit noch von Schätzungen ausgegangen werden, weil für die spannungsfreien Operationsverfahren keine zuverlässigen Langzeit-Rezidivraten vorliegen. Aufgrund der vorliegenden Studien scheint somit eine abschließende ökonomische Bewertung der einzelnen Operationsverfahren nicht sinnvoll und

umfangreichere prospektiv-randomisierte Studien mit ökonomischen Kalkulationen erforderlich.

Für die pauschale Bewertung der einzelnen Verfahren stellt sich abschließend die Frage nach dem “main endpoint”. Während für einige Autoren (108) vor allem die Kosten-Effektivität im Vordergrund steht, halten andere (13,67) den Patientenkomfort für ein wichtiges Ziel in der Leistenbruchbehandlung. Solange noch kein valides Instrument zur pauschalen Bewertung der verschiedenen Operationsverfahren - etwa ein Bewertungsscore- zur Verfügung steht, wird die Wahl nach individuellen Prioritäten und subjektiven Kriterien erfolgen. Um zukünftig die einzelnen Operationsverfahren auch wissenschaftlich besser vergleichen und bewerten zu können, bedarf es einer Reihe von Problemlösungen, die im Rahmen der Biomed-Konferenz (Nieuwegen, Oktober 1998; 33) formuliert worden sind. Wesentliche Grundlagen hierzu sind ein internationaler Konsens über eine einheitliche Klassifikation der Leistenhernien, Definition intra- und postoperativer Komplikationen, standardisierte Meßinstrumente des Patientenkomforts sowie biometrische Mindestanforderungen prospektiver Studien. Als weiterer Schritt ist mittelfristig die Etablierung nationaler wie internationaler Datenbanken zur Leistenhernienchirurgie und die Bildung von Koordinationszentren zur Planung und Betreuung prospektiver klinischer Studien geplant.

## **Schlußfolgerung**

Die spannungsfreien Operationsverfahren ergaben sowohl in der laparoskopischen wie in der offenen Technik einen vergleichbar günstigen Patientenkomfort mit geringeren postoperativen Schmerzen, kürzerer Einschränkung in den Alltagsaktivitäten und kürzerer Arbeitsunfähigkeit, der signifikant besser war im Vergleich zur Shouldice-Operation. Die Komplikationen waren zwischen den Verfahren vergleichbar ohne signifikanten Unterschied. Die Langzeitergebnisse ergaben bei einer bisherigen Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten und einer Nachbeobachtungsrate von 94% eine Rezidivrate von 0% bei TAPP und PP sowie 2,5% bei SH. Bei den Materialkosten im Operationssaal hatte das laparoskopische Verfahren signifikant die höchsten Kosten ergeben. Die Plug-und-Patch-Reparation erzielte einen vergleichbaren günstigen Patientenkomfort wie das laparoskopische Verfahren, war dagegen deutlich kostengünstiger und kann darüberhinaus in örtlicher Betäubung durchgeführt werden. Aus diesen Gründen stellt die Plug-und-Patch-Reparation mittlerweile das Standardverfahren zur Versorgung der primären Leistenhernie des Erwachsenen in unserer Klinik dar.

## EXPERIMENTELLE STUDIE

### Einleitung

Die derzeit verfügbaren resorbierbaren Implantate für die Hernienreparation bestehen im wesentlichen aus den Materialien Polyglycolsäure (Dexon<sup>®</sup>) und Polyglactin 910 (Vicryl<sup>®</sup>), die sich als Nahtmaterialien bereits seit Jahrzehnten klinisch bewährt haben. Neben dem zugrundeliegenden Material unterscheiden sich die einzelnen Produkte in der Maschengröße und Webart. Durch Verschlingen parallel verlaufender Einzelfäden mit Nachbarfäden entsteht bei den Netzen eine gitterartige Struktur (=Gewirk) mit hoher Randfestigkeit und Stabilität. Der Abbau beider Materialien erfolgt hydrolytisch und der Verlauf der Resorption ist vergleichbar. Zwischen 40 und 60 Tagen nach Implantation findet ein starker Abbau statt und zwischen 80 und 90 Tagen ist die Resorption abgeschlossen (Abb. 22).

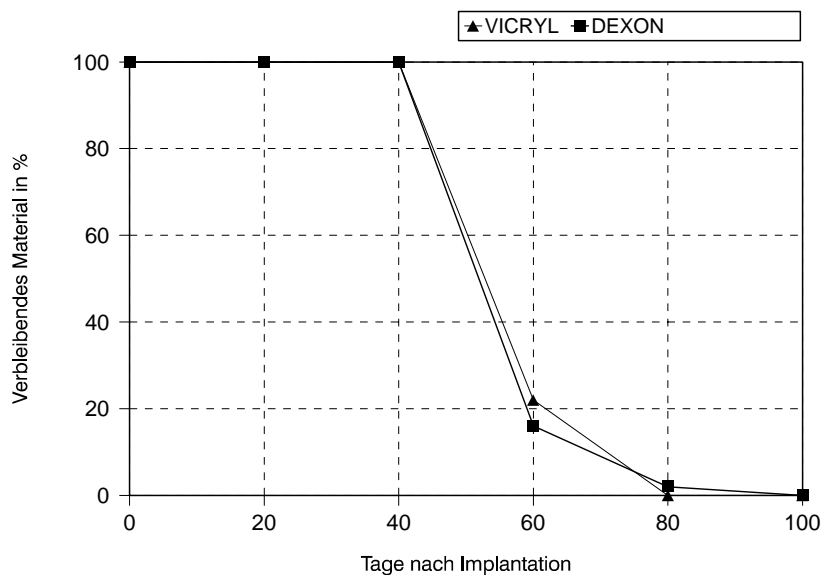


Abb. 22: Verlauf der Resorption bei Vicryl<sup>®</sup> und Dexon<sup>®</sup>. (Angaben der Hersteller).

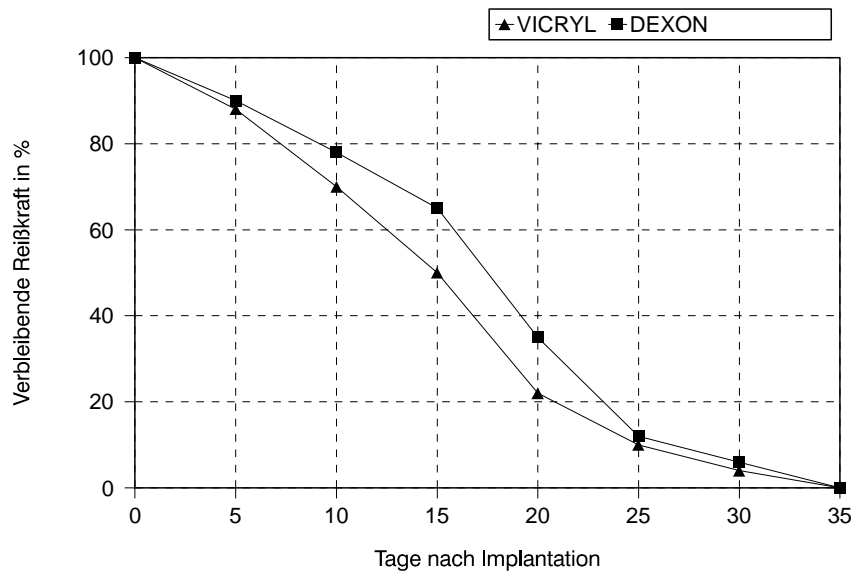


Abb. 23: Reißkraftverlust im Verlauf der Resorption. (Angaben der Hersteller).

Nach 2 Wochen beträgt der Reißkraftverlust zwischen 45-65%, wobei nach Herstellerangaben DEXON<sup>®</sup> zu diesem Zeitpunkt geringgradig günstiger sein soll (Abb. 23). In tierexperimentellen Untersuchungen (132) bestätigte sich die gute feingewebliche Verträglichkeit beider Materialien, wie sie auch vom Nahtmaterial bekannt war. Allerdings haben sowohl Polyglycolsäure- als auch Vicryl<sup>®</sup>-Netze alleine keine dauerhafte mechanische Stabilität geboten. Tyrell (132) beobachtete in einem Tierexperiment bei der Hernienreparation mit diesen Netzen deutliche Zugfestigkeitsverluste zwischen der 2. und 5. postoperativen Woche, so daß bei den Tieren eine erkennbare Herniation auftrat. Es ist zwar nicht völlig geklärt, wann Narbengewebe eine abschließende Stabilität erreicht hat, aber 3 Monate postoperativ wird immer wieder als ein Ausheilungsstadium angesehen (31). Während ein nicht-resorbierbares Kunststoffnetz bereits unmittelbar postoperativ eine nahezu gleichbleibende Stabilität bietet (62,63), kommt es bei den resorbierbaren Netzen infolge des Abbaus nach etwa 14 Tagen zu einem zunehmendem Stabilitätsverlust. Solange noch kein stabiles Narbengewebe aufgebaut worden ist, hängt die Stabilität der Hernienreparation im wesentlichen von der Integrität des Implantates ab. Ist dieses durch fortgeschrittenen Abbau selber mechanisch geschwächt, kann es zur Ruptur des Implantates und zur erneuten Herniation kommen. Den bisherigen mechanischen Schwächen resorbierbarer Implantate stehen jedoch potentielle Vorteile gegenüber. Vor allem Patienten äußern immer wieder ein großes Interesse an "auflösbaren" Implantaten. Möglicherweise trägt die gute feingewebliche Verträglichkeit der resorbierbaren Implantate zu einer geringeren Serombildung im Vergleich



zu nicht-resorbierbaren Implantaten bei. Darüberhinaus ist zu vermuten, daß sich die Langzeitwirkungen der Implantate nach deren Abbau besser bewerten lassen als bei nicht resorbierbaren Netzen, weil lokale und systemische Wirkungen im Prinzip von den Nahtmaterialien bekannt sind. Ein weiterer Vorteil könnte darin bestehen, daß resorbierbare Netze in Analogie zu resorbierbaren Osteosynthesematerialien zu einem physiologischen Heilungsverlauf beitragen. Im Idealfall käme es durch den parallelen Abbau des Implantates und den Aufbau des Narbengewebes zu einer gleichbleibenden Stabilität der RepARATION (Abb. 24).

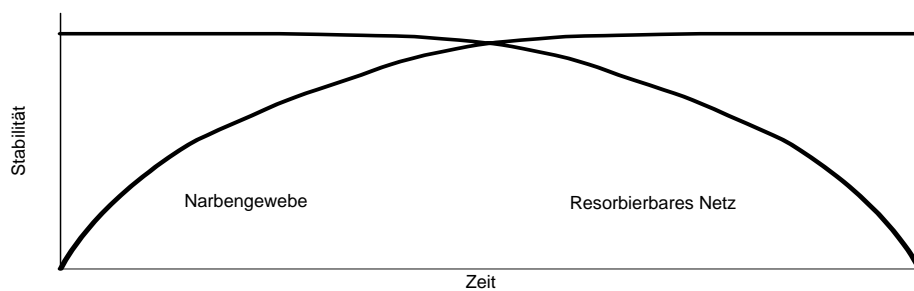


Abb. 24: Schematische Darstellung zur Stabilität von Narbengewebe und resorbierbarem Netz im zeitlichen Verlauf.

Vergleichbar den Erfahrungen mit resorbierbaren Osteosynthesen (105) könnte sich möglicherweise durch den Wegfall der Stressprotektion ein flexibles Narbengewebe bilden, das die Dynamik der Bauchdecken durch ausreichende Elastizität wenig beeinträchtigt. Solange noch kein resorbierbares Implantat zur Verfügung steht, das den mechanischen Anforderungen für eine Hernienreparation gerecht wird, sollte daher nach anderen Möglichkeiten gesucht werden, die RepARATION mit einem handelsüblichen resorbierbaren Netz zu verbessern. Als Implantat wurde aufgrund des geringgradig günstigeren Reißkraftverhaltens ein DEXON<sup>®</sup> PGA-Netz ausgewählt. Durch Zugabe von bindegewebsstimulierenden Stoffen sollte der Aufbau eines stabilen Narbengewebes beschleunigt und so der Stabilitätsverlust des Netzes kompensiert werden. Hierzu wurde Fibrinkleber ausgewählt, der bei verschiedenen Indikationen zur Unterstützung der Hämostase und Wundheilung im klinischen Alltag eingesetzt wird. Günstige Ergebnisse wurden beispielsweise bei der Behandlung von Darmanastomosen (112,113) oder der Knochenheilung (11) beobachtet. Auf der Suche nach weiteren möglichen Adjuvantien wurde eine

Literatursuche in der Medizindatenbank Medline unter dem Stichwort “woundhealing” durchgeführt. Diese ergab eine Reihe von Publikationen mit überraschend guten Ergebnisse von thrombozytären Wachstumsfaktoren in der Wundheilung (20,51,66,101,102,121). Um zu prüfen, ob Wachstumsfaktoren möglicherweise auch für diesen experimentellen Ansatz geeignet sind, wurden verschiedene Herstellerfirmen kontaktiert. Dabei wurde klar, daß die klinische Anwendung von thrombozytären Wachstumsfaktoren sich derzeit vorwiegend auf die Applikation bei chronischen Wunden bezieht. Hierzu werden Suspensionen von speziell für diese Indikation zusammengestellten Wachstumsfaktoren in bestimmtem Abständen auf die Wunden appliziert. Im Gegensatz dazu wäre bei diesem Experiment die gezielte Applikation der Wachstumsfaktoren nur zum Zeitpunkt der Implantation sinnvoll möglich. Während bei den chronischen Wunden der möglichst schnelle Wundverschluß durch Epithelzellen im Vordergrund steht, sollte im vorliegenden Experiment die Ausbildung von stabilem Narbengewebe beschleunigt werden. Aufgrund dieser Unterschiede erschien es nicht sinnvoll, hierfür ein kommerzielles Fertigprodukt zu verwenden, sondern eine Komposition von Wachstumsfaktoren, die auf die spezielle Indikation dieses Experiments zugeschnitten war. Das wesentliche Kennzeichen dieser Komposition ist daher eine höhere Konzentration von Wachstumsfaktoren im Vergleich zu Lösungen für die externe Applikation bei chronischen Wunden.

Bei den Wachstumsfaktoren handelt es sich um polypeptide Moleküle, die das Wachstum, die Differenzierung und den Metabolismus der Zellen in verschiedenen Phasen der Wundheilung kontrollieren. Durch Interaktion mit speziellen Rezeptoren in der Zelloberfläche werden spezifische Zellreaktionen ausgelöst. Sie sind in der Lage, zelluläre Proliferation, Chemotaxis, Angiogenese, Proteinexpression und Enzymproduktion zu stimulieren. Die wichtigsten in thrombozytären Präparaten vorkommenden Wachstumsfaktoren und deren wichtigsten Funktionen sind:

Tabelle 21: Wirkungen verschiedener Wachstumsfaktoren.

<b>PDGF</b>	<p>wirkt chemotaktisch auf Fibroblasten und glatte Muskelzellen</p> <p>starke, indirekte Stimulation der Angiogenese</p> <p>Aktivierung der Makrophagen</p> <p>potentester Stimulant der Fibroblasten-Proliferation</p>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<p>wirkt chemotaktisch auf Neutrophile, Monocyten, Fibroblasten</p> <p>starke, indirekte Stimulation der Angiogenese</p> <p>aktiviert Fibroblasten zur Synthese wichtiger Wachstumsfaktoren (vor allem solche, die an der Epitheliasierung beteiligt sind)</p> <p>stärkster Stimulant der Synthese von Matrixproteinen (Kollagene, Proteoglycane)</p>
<b>PF-4</b>	<p>pleiotrope regulatorische Wirkungsweise auf unterschiedliche Zellen</p> <p>Chemotaxie</p> <p>Zelldifferenzierung</p>
<b><math>\beta</math>-TG</b>	<p>chemotaktische und proliferative Wirkung auf Fibroblasten</p> <p>wirkt chemotaktisch auf Neutrophile</p>
<b>bFGF</b>	<p>stimuliert und kontrolliert das Wachstum von Endothelzellen, Fibroblasten und keratinocyten</p> <p>direkte Stimulation der Angiogenese und Epitheliasierung</p>

Die Wirkungen einzelner Wachstumsfaktoren bei der komplexen Wundheilung im menschlichen Körper sind letztlich nicht erforscht. Bislang wurden verschiedene Aktivitäten erst durch in-vitro-Experimente bestimmt. Wachstumsfaktoren können eine Reihe unterschiedlicher Prozesse in verschiedenen Phasen der Wundheilung sowohl initiieren als auch terminieren. Weil Thrombozyten unter anderem Wachstumsfaktoren wie PDGF, TGF und EGF produzieren können, sind sie essentieller Baustein der Wundheilung. Zu Beginn der Wundheilung (innerhalb der ersten 48 Stunden) werden Wachstumsfaktoren primär von Thrombozyten freigesetzt. Im weiteren Verlauf sind auch andere Zellen - vor allem Makrophagen - in der Lage, Wachstumsfaktoren zu produzieren. Neben der Hämostase und

Proliferation spielen Wachstumsfaktoren (EGF, TNF, IL-1 und PDGF) auch bei der Reifung des Bindegewebes eine Rolle, indem sie die Kollagenasen stimulieren (122). Bei der Gewinnung der Wachstumsfaktoren macht man sich die Tatsache zu Nutzen, daß die  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten eine Reihe von Wachstumsfaktoren beinhalten, die beim Untergang der Thrombozyten freigesetzt werden (unter anderen: PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, PF-4, EGF,  $\beta$ -Thromboglobulin, Plättchen-assoziiertes Angiogenese-Faktor) und so eine physiologische Komposition und Konzentration dieser Wachstumsfaktoren darstellen (=Releasat).

Der kommerziell erhältliche Fibrinkleber Tissucol<sup>®</sup> (Immuno GmbH, Heidelberg, Deutschland) ist eine 2-Komponenten-Substanz bestehend aus hochkonzentriertem humanen Fibrinogen, Faktor XIII sowie weiteren humanen Plasmaproteinen (Fibronectin, Albumin, Globuline), Thrombin und CaCl<sub>2</sub>. Ein Fibrinolyse-Inhibitor (Aprotinin) ist grundsätzlicher Bestandteil einer der beiden Komponenten. Fibrinogen wird durch Zugabe von bovinem Thrombin und Calciumchlorid aktiviert. Die Wirkungen des resultierenden Clots bestehen im wesentlichen in hämostatischem und adhäsivem Effekt sowie Aufbau einer physiologischen Matrix für das Einsprossen von Fibroblasten.

## **Fragestellung**

In einem Tiermodell sollte untersucht werden, ob die Stabilität einer Hernienreparation mit einem resorbierbaren Netz durch Zugabe von Wachstumsfaktoren oder Fibrinkleber gesteigert werden kann und vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können wie bei der Reparatur mit einem nicht-resorbierbaren Netz.

## **Material und Methode**

### Tiermodell

Derzeit existiert kein Tiermodell, das realistische Verhältnisse für die Untersuchung von Leisten- oder Narbenhernien widerspiegelt. Verschiedene experimentelle Untersuchungen zur Implantatforschung wurden bislang in der Ratte durchgeführt (10,12,50,83) und die dabei gewonnenen Ergebnisse zur feingeweblichen Reaktion gelten auch für den menschlichen Organismus als repräsentativ und übertragbar. Aus diesem Grunde wurden auch für diesen Versuch Ratten als Versuchstiere ausgewählt. Zunächst wurde in einem Vorversuch überprüft, ob in diesen Tieren eine Hernie der Bauchdecke simuliert werden kann. Dazu wurde ein 2cm großes Quadrat der vorderen Bauchdecke unter Erhalt des Peritoneums exzidiert und darüber anschließend die Haut wieder verschlossen. Bei 6 von 6 Tieren kam es unmittelbar postoperativ zu einer klinisch feststellbaren irreversiblen Herniation von Baucheingeweiden durch den geschaffenen Defekt. Damit konnte gezeigt werden, daß bei den Versuchstieren eine Hernie der vorderen Bauchdecke simuliert werden kann. Um die Situation beim Menschen möglichst realistisch nachzuahmen, wäre es jedoch erforderlich, bei den Tieren in einer ersten Operation zunächst eine Hernie zu simulieren und die Reparatur erst nach einer gewissen Zeit der Ausheilung vorzunehmen. Allerdings wurde in diesem Experiment aus Gründen des Tierschutzes auf ein derartiges Vorgehen verzichtet und Herniensimulation und -reparation synchron durchgeführt.

Die Versuchstiere (männliche Wistarratten mit einem Lebendgewicht zwischen 180-200g) wurden mit jeweils 5 Tieren in Käfigen mit kontrollierter Luftfeuchtigkeit und geregelter Hell-Dunkelrhythmus bei Wasser und Trockenfutter-Pellets ad libitum gehalten. Perioperativ erhielten die Tieren keine Medikation.

### Versuchsgruppen

Es wurden verschiedene Operationgruppen gebildet und dabei folgende Implantate bzw. Kombinationen aus Implantaten und Adjuvantien untersucht:

- **PROLENE:** Die Verwendung von nicht-resorbierbaren Netzen (z.B. Prolene<sup>®</sup>, Fa. Ethicon<sup>®</sup>, Norderstedt) ist in der Chirurgischen Klinik Charité wie auch in vielen anderen Kliniken derzeit als Standardtechnik zur Bauchdeckenaugmentation anzusehen.
- **PGS:** Um den tatsächlichen Effekt der beiden experimentellen Gruppen bewerten zu können, erfolgte die Implantation eines resorbierbaren Polyglycolsäure-Netzes (DEXON PGA<sup>®</sup>, Fa. Braun, Melsungen) ohne jeden Zusatz.

### **Experimentelle Gruppen**

- **PGS+FIB:** Polyglycolsäure-Netz+Fibrinkleber: 0.5ml Fibrinkleber (Tissucol DuoS<sup>®</sup>, Fa. Immuno, Heidelberg; enthält 30-50mg Fibrinogen) wurden nach Implantation gleichmäßig auf dem Netz aufgetragen.
- **PGS+WF:** Polyglycolsäure-Netz+thrombozytäre Wachstumsfaktoren: unmittelbar vor Implantation wurde das Netz 1 Minute in 0,1ml eines Releasates humaner thrombozytärer Wachstumsfaktoren getränkt (enthält 5200ng/ml  $\beta$ -Thromboglobulin, 9 ng/ml PDGF, 35 ng/ml TGF- $\beta$  und 150 $\mu$ g/ml totales Protein). Hierbei handelte es sich um eine speziell für diese Untersuchung zusammengestellte Komposition synergistischer thrombozytärer Wachstumsfaktoren (Curative Technologies<sup>®</sup> GmbH, Moers), welche in vitro unter Stimulation von Thrombin in Anlehnung an die von Knighton (66) beschriebene Methode gewonnen wurden. Die aktiven Hauptkomponenten für die Geweberegeneration waren: PDGF (platelet derived growth factor), TGF- $\beta$  (transforming growth factor - $\beta$ ), PD-ECGF (platelet derived endothelial cell growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor),  $\beta$ -TG ( $\beta$ -thromboglobulin), PF-4 (platelet factor 4).

- 

### **Operationstechnik**

Die Tiere wurden unter Barbituratnarkose (50mg/kg Körpergewicht) bei erhaltener Spontanatmung operiert. Nach Rasur der vorderen Bauchdecke wurden sie in Rückenlage fixiert. Das Operationsgebiet wurde steril abgewaschen und abgedeckt. Nach medianer Hautinzision mit einem Skalpell (5cm) wurde die Muskel-Faszienschicht der vorderen Bauchdecke stumpf vom Peritoneum abgelöst. Das Peritoneum sollte nach Möglichkeit geschont werden und akzidentelle Defekte wurden unmittelbar durch Einzelknopfnah PDS<sup>®</sup> 5x0 verschlossen. Mit dem Lineal wurde ein 2cm großes Quadrat ausgemessen und aus der Muskel-Faszienschicht unter Schonung des Peritoneums exzidiert. Das abgemessene 3x3 cm

große Implantat wurde nun in der sogenannten Sublay-Technik in Analogie zur Operationstechnik beim Menschen zwischen Peritoneum und die begrenzende Muskelschicht eingelegt, wobei allseits auf eine Überlappung der Muskelschicht von 5mm geachtet wurde (Abb. 25). Die Fixation des Implantates an der begrenzenden Muskelschicht erfolgte durch 3 Einzelknopfnähte an jeder Seite (Prolene® 5x0). Nach abschließender Kontrolle auf Bluttrockenheit wurden die Wundränder mit Betaisadonna® desinfiziert, die Haut durch Einzelknopfnah Polene® 5x0 verschlossen und ein Wundsprühverband aufgetragen.

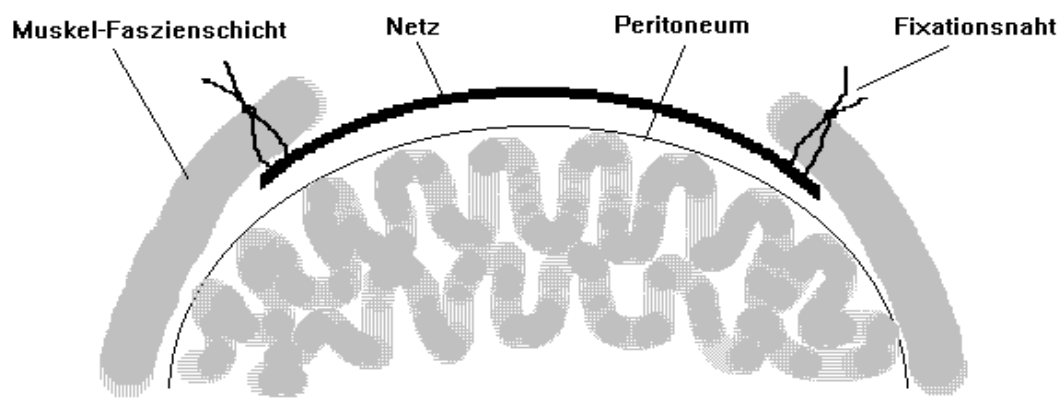


Abb. 25: Schematische Darstellung der Implantation des Netzes in der Sublay-Technik.

#### Untersuchungszeitpunkte

Als Untersuchungszeitpunkte wurden aus verschiedenen Gründen bei vergleichbaren Untersuchungen (10,132) 7, 14 und 90 Tage postoperativ vorgeschlagen. Der 7. postoperative Tag stellt klinisch die erste Belastungsprobe dar, weil zu diesem Zeitpunkt häufig die Entlassung aus der Klinik erfolgt und der Patient beginnt, alltägliche Verrichtungen durchzuführen. Feingeweblich findet sich zu diesem Zeitpunkt die Fremdkörperreaktion gegen das implantierte Material. Am 14. Tag zeigt sich feingeweblich die Differenzierung der Fibroblasten in kollagene Fasern als wichtiger Faktor für die spätere Bindegewebsqualität. Der 90. postoperative Tag gilt als Ausheilungs- bzw. Endzustand bei Hernienreparationen (2,31).

#### Versuchstierzahl

Für die zu erwartenden Unterschiede existieren in der Literatur keine Daten, so daß keine Fallzahlabeschätzung vorgenommen werden konnte. In dieser Studie wurden in Analogie zu

vergleichbaren Untersuchungen (10,50,83) 15 Tiere pro Untersuchungszeitpunkt und Gruppe gewählt.

Erhebung der Zielkriterien

#### *Klinischer Herniationsdruck*

Nach Tötung der Tiere wurde in Rückenlage eine Flexüle in der suprapubischen Region eingebracht und ein Pneumoperitoneum (Insufflator Fa. Wolff, Knittlingen, Deutschland) aufgebaut. Beginnend mit 5mmHg wurde der intraabdominelle Druck in Schritten von 5mmHg alle 20sec gesteigert bis eine Herniation auftrat (Abb. 26). Als klinischer Herniationsdruck wurde der intraabdominelle Druck definiert, bei dem eine umschriebene Vorwölbung der Bauchdecke auftrat. Druckwerte und Lokalisation der Herniation wurden dokumentiert.



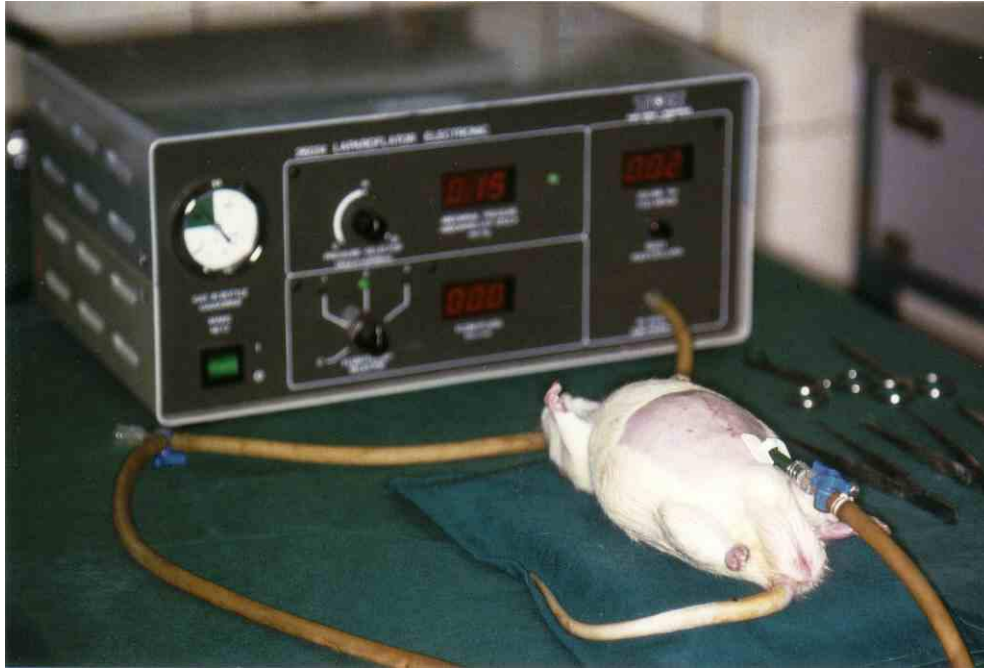


Abb. 26: Klinische Herniationstestung. Oben: Versuchsanordnung; unten: Anlage des Pneumoperitoneums.

## Verwachsungen

Zur Beurteilung von Verwachsungen wurde die Bauchhöhle über einen Türflügelschnitt 1,5cm lateral des implantierten Netzes eröffnet und die Bauchdecke umgeklappt. Die Verwachsungen zum implantierten Netz wurden dokumentiert und nach folgender Einteilung (Tyrell, 132) bewertet:

Tabelle 22: Einteilung intraabdomineller Verwachsungen nach TYRELL (132)

<b>Grad I:</b>	Lösung durch Pinzettenzug an der verwachsenen intraabdominellen Struktur
<b>Grad II:</b>	Lösung durch Pinzettenzug an Struktur und Implantat
<b>Grad III:</b>	Scharfe Lösung erforderlich

## Implantatgröße

Die Implantatgröße wurde in cm vermessen. Für Hydroxyprolin-Bestimmungen und histologische Untersuchungen wurde die Bauchdecke nun völlig mit einem Abstand von jeweils 1,5 cm um das Netz exzidiert und in 3 horizontale Streifen geschnitten (Abb. 27).

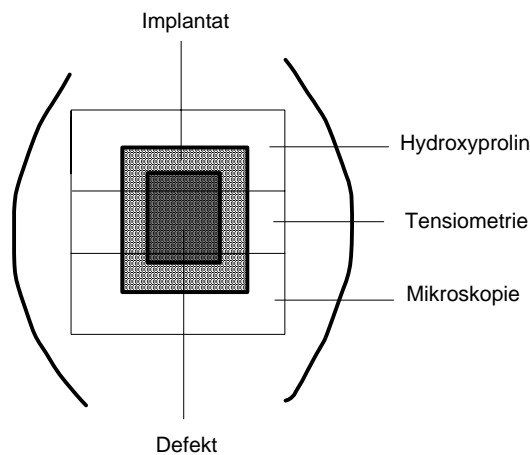


Abb. 27: Schematische Darstellung von Defekt- und Implantatgröße sowie der Probenentnahme.

## Tensiometrie

Ein 1cm breiter horizontaler Gewebestreifen (Implantat sowie 1cm Implantatlager beidseits) wurde in eine nach Crawford und Tyrell (22,132) modifizierte tensiometrische Meßvorrichtung eingespannt (Abb. 28). Der Streifen wurde jeweils über eine Klemme gehalten und in das Wassergefäß 100ml Wasser alle 20sec eingefüllt, bis es zu einem

Zerreißen des Implantates oder des Implantatlagers kam. Lokalisation der Ruptur und Zuggewicht (in kg) wurden dokumentiert.

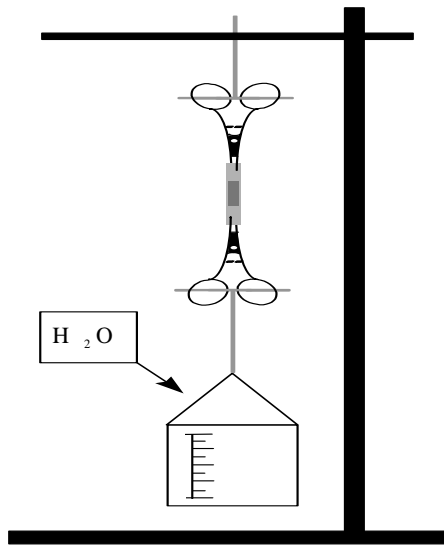


Abb. 28: Schematische Darstellung der Tensiometrie-Einrichtung (abgeleitet nach Crawford 23)

#### *Hydroxyprolin-Bestimmung (HP):*

Hydroxyprolin kommt als nichtessentielle Aminosäure im Organismus fast ausschließlich als Bestandteil von Kollagen vor und kann deshalb als Marker der Kollagenbiosynthese dienen. Zur Bestimmung wurde die HPLC (High-performance liquid chromatography) modifiziert nach Lory/Lindblad (82,84) verwendet. Kurzgefaßt wurde das Gewebe durch Zugabe von HCl bei 110° über 18 Stunden hydrolysiert, getrocknet, gewogen und anschließend wieder resuspendiert. Die Aminosäuren wurden mittels 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole-Chlorid gelöst und mit high-performance-liquid-Chromatographie durch zwei hintereinander geschaltete Umkehrphasen separiert. Die Quantifikation erfolgte spektrophotometrisch bei 495 nm. HP-Gewebespiegel wurden kalkuliert als µg pro mg Protein.

#### *Mikroskopische Untersuchungen.*

Gewebeproben für lichtmikroskopische Untersuchungen wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und anschließend in Paraffin eingebettet. Mit dem Schlittenmikrotom wurden nachfolgend 3µm dicke Schnitte in der Sagittalebene angefertigt. Je Probe wurden 4 Objektträger mit jeweils 3 Schnitten erstellt. Nach Entparaffinierung wurden Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.) und die Elastica-Färbung nach van Gieson (EVG) durchgeführt. Das

Narbgewebe wurde in 5 Sektionen je Probe quantitativ analysiert. Bei einer Vergrößerung von 200 wurde der Netz-Gewebe-Zwischenraum durch ein fixes Untersuchungsfenster (entsprechend einer Gewebefläche von  $0.4 \text{ mm}^2$ ) untersucht.

Die Gesamtzahl von Fibroblasten und Kollagenfasern von 5 randomisiert ermittelten Fenstern wurde von einem unabhängigen Untersucher (AC) ohne Kenntnis der Probenart berechnet.

## Ergebnisse

### Klinische Untersuchung

Bei 3 Tieren traten oberflächliche Wundinfektionen auf (PROLENE: n=2; PGS-FIB: n=1), die unter konservativen Maßnahmen (Desinfektion und Sprühverband) folgenlos ausheilten. Hinweise für spontane Herniationen ergaben sich nicht.

### Klinischer Herniationsdruck

Bei allen Versuchstieren konnte bei entsprechendem Druck eine erkennbare Herniation erzeugt werden. Am 7. postoperativen Tag war der Herniationsdruck in der PROLENE-Gruppe am höchsten. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nur zwischen PROLENE und PGS-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Nach 14 Tagen war der Herniationsdruck bei PROLENE, PGS+WF und PGS+FIBR vergleichbar ( $p > 0,05$ ) und signifikant höher als bei PGS ( $p < 0,05$ ). In der PGS-Gruppe war der Druck nach 14 Tagen sogar geringer als nach 7 Tagen, während er in den anderen Gruppen gestiegen war. Nach 90 Tagen waren die Werte in allen Gruppen ohne signifikanten Unterschied, tendentiell der höchste Wert wurde bei PGS+WF ermittelt (Abb. 29).

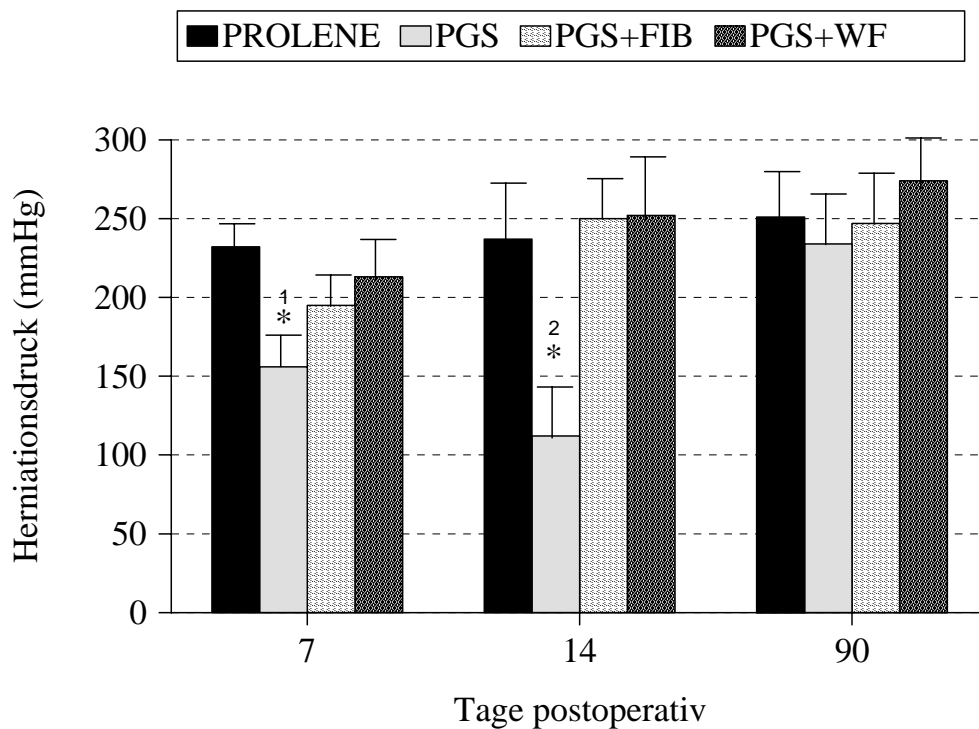


Abb. 29: Klinischer Herniationsdruck (mmHg). Angabe als MW+SD.\*=signifikant (p<0,05), 1: PGS vs. PROLENE; 2: PGS vs. PROLENE, PGS+FIB und PGS+WF

### Verwachsungen

Verwachsungen wurden bei 18 Tieren beobachtet, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Verwachsungen waren jeweils punktförmig - zumeist zwischen Peritoneum und Dünndarm bzw. großem Netz (Abb. 30) - und ließen sich ohne größeren Zug lösen.

### Tage postoperativ

Tabelle 23: Verwachsungen. Stadieneinteilung nach TYRELL (132)

Implantat	7	14	90
PROLENE	I, I	I, II	II
POLYGLYCOLSÄURE (PGS)	II, II	I, II	I
PGS+FIBRINKLEBER	I	I	I, II
PGS+WACHSTUMSFAKTOREN	I, II	-	II, II

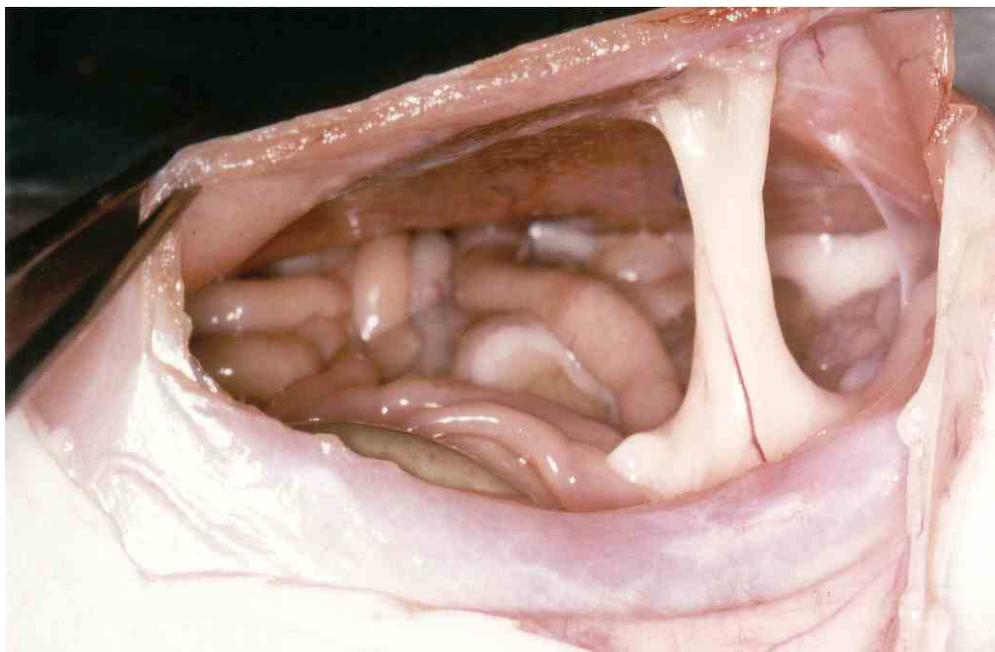


Abb. 30: Intraabdominelle Verwachsung zwischen Omentum majus und Prolene®-Netz Stadium TYRELL I.

## Implantatgröße

Alle Implantate zeigten eine Schrumpfung, die bei den experimentellen Gruppen stärker waren als bei PROLENE (nach 14 Tagen: PROLENE: 6,7%, PGS: 12,2%, PGS+FIB:21,1% und PGS-WF:24,4%). Nach 90 Tagen betrug die Schrumpfung bei PROLENE 17,7% der Ausgangsgröße (9cm<sup>2</sup>). Zu diesem Zeitpunkt ließ sich bei den resorbierbaren Netzen aufgrund des fortgeschrittenen Abbaus bereits keine zuverlässige Implantatgröße mehr bestimmen.

## Tage postoperativ

Tabelle 24: Netzgröße (cm<sup>2</sup>). Angabe als MW $\pm$ SD.\*=signifikant (p<0,05), 1:PROLENE vs. PGS, PGS+FIB und PGS+WF; 2: PGS vs. PGS+WF

Implantat	7	14	90
PROLENE	8,8 $\pm$ 0,1	8,4 $\pm$ 0,2* <sup>1</sup>	7,4 $\pm$ 1,1
POLYGLYCOLSÄURE (PGS)	8,7 $\pm$ 0,2	7,9 $\pm$ 0,2* <sup>2</sup>	-
PGS+FIBRINKLEBER	8,6 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,3	-
PGS+WACHSTUMSFAKTOREN	8,7 $\pm$ 0,1	6,8 $\pm$ 0,5	-

## Tensiometrie

Zu allen Untersuchungszeitpunkten erreichte die PROLENE-Gruppe die höchsten Werte. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nur nach 14 Tagen, wo für PGS der signifikant geringste Wert ermittelt wurde. Während in den anderen Gruppen die Zugfestigkeit im Verlauf signifikant zunahm, fiel sie in der PGS-Gruppe zwischen 7. und 14. postoperativen Tag ab. Auch das Reißverhalten der Proben zeigte eine Besonderheit. Normalerweise trat die Ruptur nicht an den Netzen selber, sondern am Übergang vom Netz zu umgebendem Muskellager auf. Lediglich bei PGS - und hier nur nach 14 Tagen - zerrissen die Netze in der Mitte bei geringen Zuggewichten (Abb. 31).

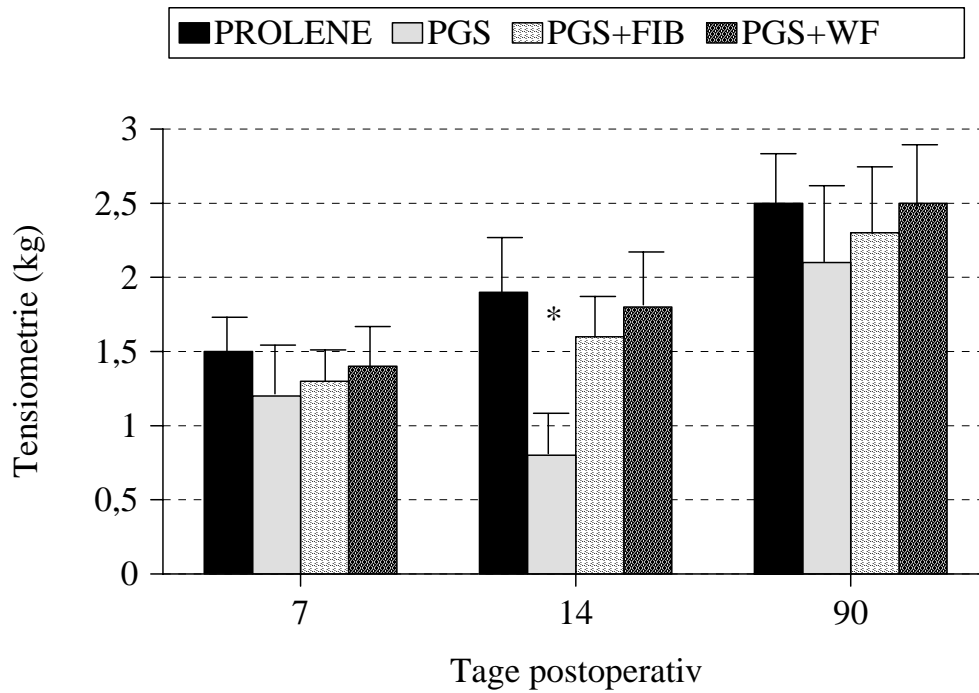


Abb. 31: Zugfestigkeit (kg). Angabe als MW+SD. \*=signifikant ( $p < 0,05$ ) PGS vs. PROLENE, PGS+FIB und PGS+WF

#### Hydroxyprolin-Bestimmungen (HP)

Am 7. postoperativen Tag waren die Hydroxyprolin-Werte in allen Gruppen vergleichbar ( $p > 0,05$ ). PROLENE hatte am 14. und 90. postoperativen Tag signifikant geringere Werte als in den anderen Gruppen ( $p < 0,05$ ). Tendenziell am höchsten war der Hydroxyprolin-Gehalt jeweils bei PGS+WF, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Abb. 32).

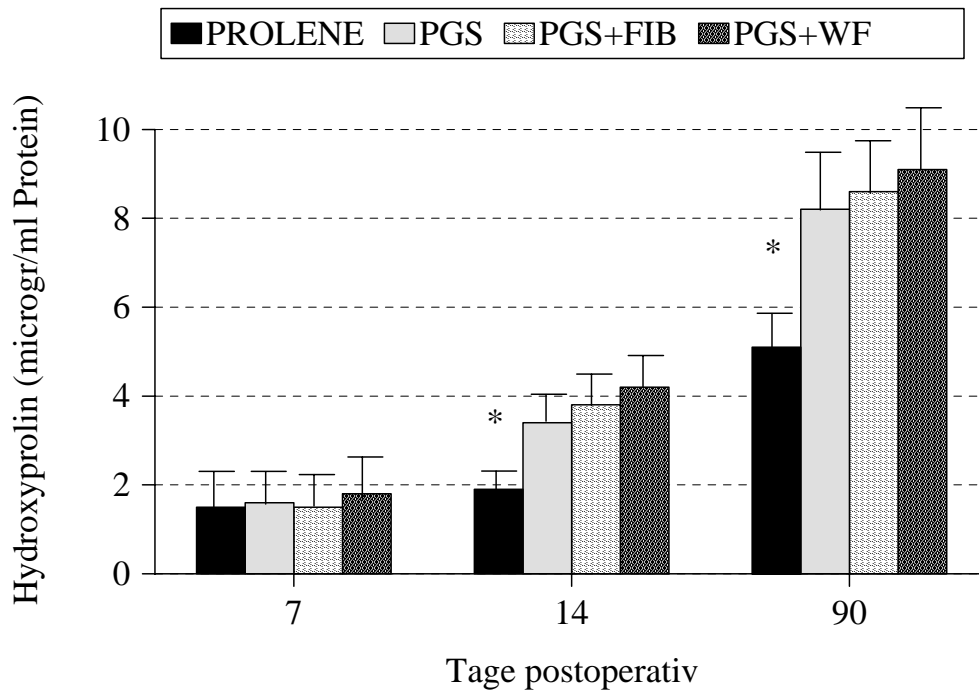




Abb. 32: Hydroxyprolin-Gehalt ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  Protein). Angabe als MW+SD.\*=signifikant ( $p<0,05$ ), PROLENE vs. PGS, PGS+FIB und PGS+WF

### Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung

Lichtmikroskopisch war in allen Präparaten nach 7 Tagen eine mononukleäre Entzündungs- und Fremdkörperreaktion zu erkennen. Das Granulationsgewebe war stark vaskularisiert mit vielen mononukleären Zellen und nach 14 Tagen war ein Aufbau von kollagenen Fasern zu erkennen. Die resorbierbaren Netze waren nach 90 Tagen zu 90% abgebaut und es hatte sich ein kollagenreiches Narbengewebe gebildet (Abb. 36). In der Licht- und Elektronenmikroskopie wiesen die kollagenen Fasern bei PGS+WF auch parallele Konfigurationen auf, während bei PGS+FIB mehr ungeordnete Konfigurationen zu beobachten waren (Abb. 36,37). Serome oder Abszesse um die Implantate bzw. Hinweise für eine Abstoßung wurden in keiner Gruppe beobachtet.

Die Zahl der Fibroblasten (14. Tag), bzw. Kollagen-Fasern (90. Tag) war bei PROLENE am geringsten und bei PGS+WF am höchsten (PGS+WF>PGS+FIB>PGS>PROL). Signifikant war der Unterschied am 14. und 90. Tag zwischen PROLENE, PGS und PGS+WF.

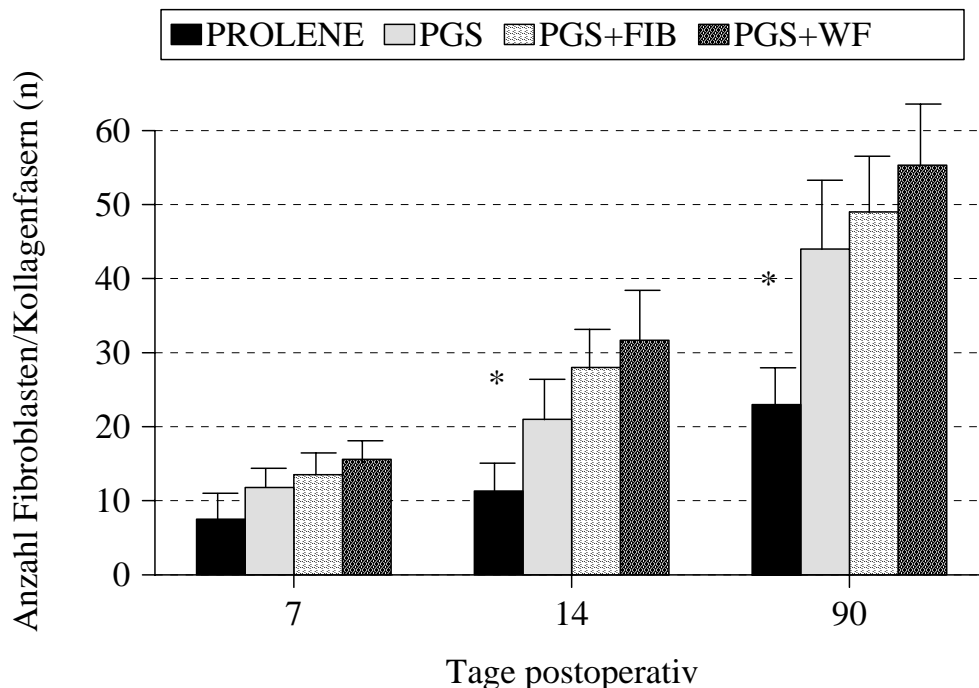


Abb. 33: Anzahl der Fibroblasten (7. Tag post OP) bzw. Kollagenfasern (14. und 90. Tag) post OP. Angabe als MW+SD. \*=signifikant ( $p<0,05$ ), PROLENE vs. PGS, PGS+FIB und PGS+WF

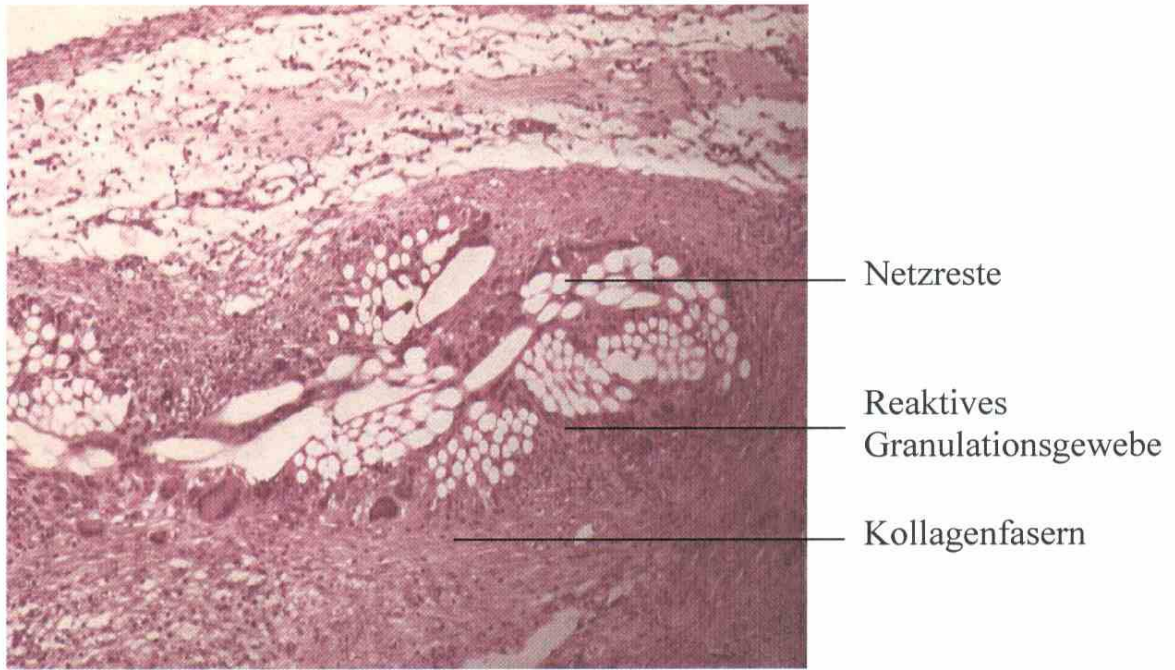
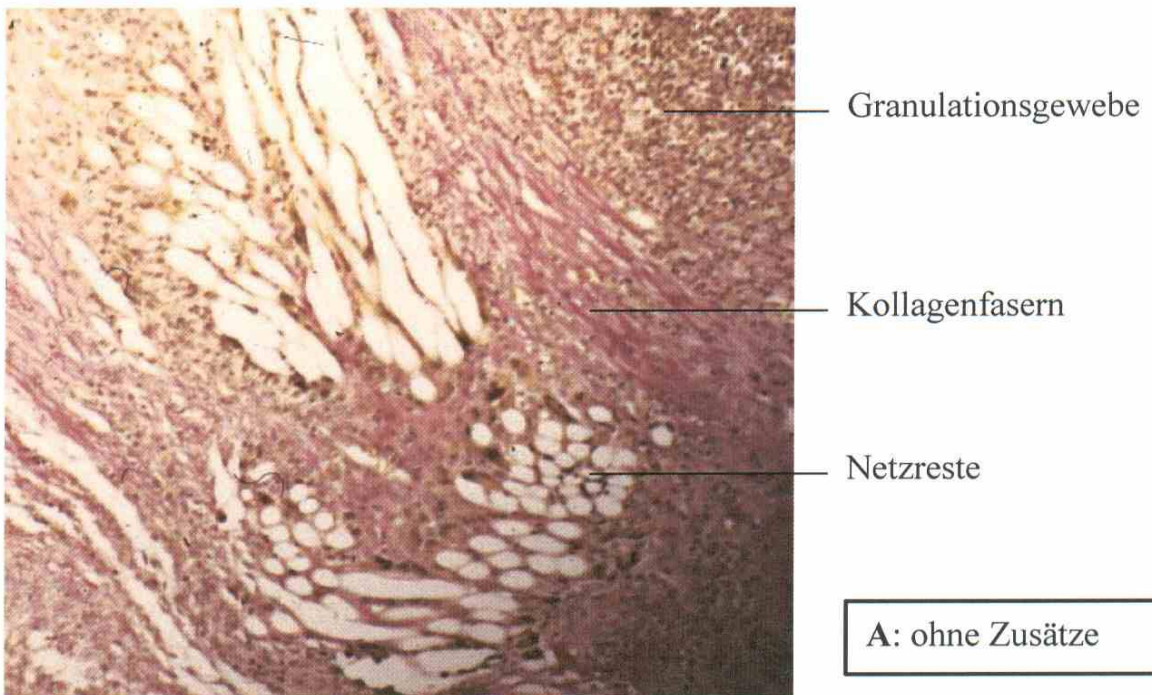


Abb. 34: Lichtmikroskopische Aufnahme. PGA-Netz ohne Zusätze 14 Tage nach Implantation (HE, x150).



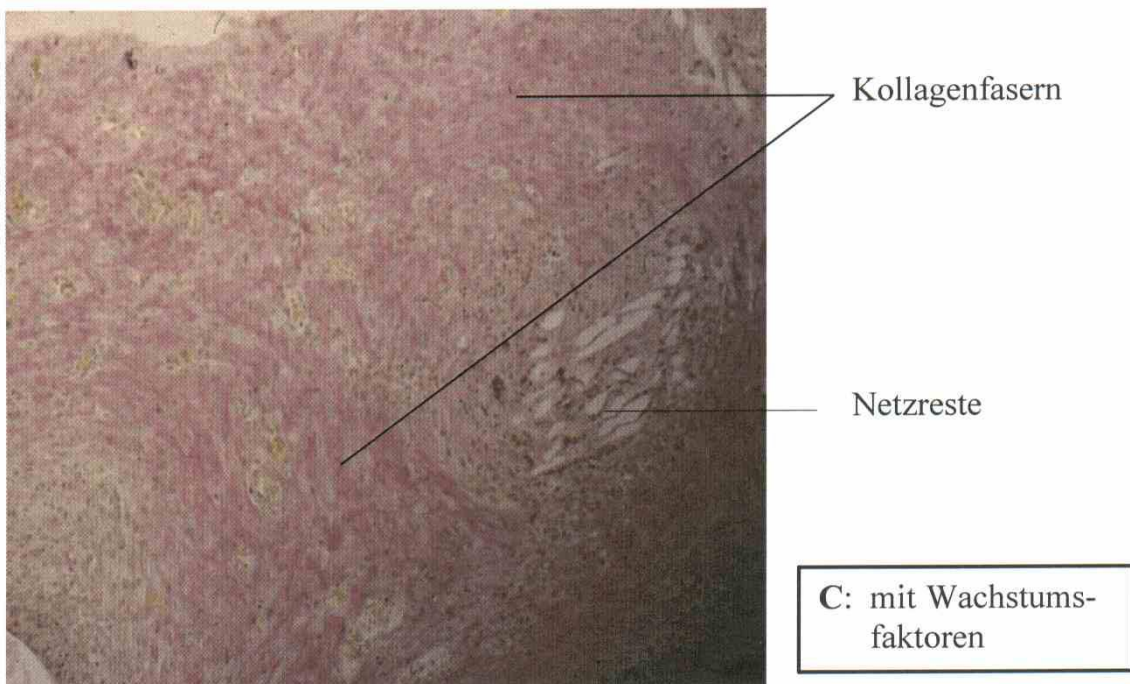
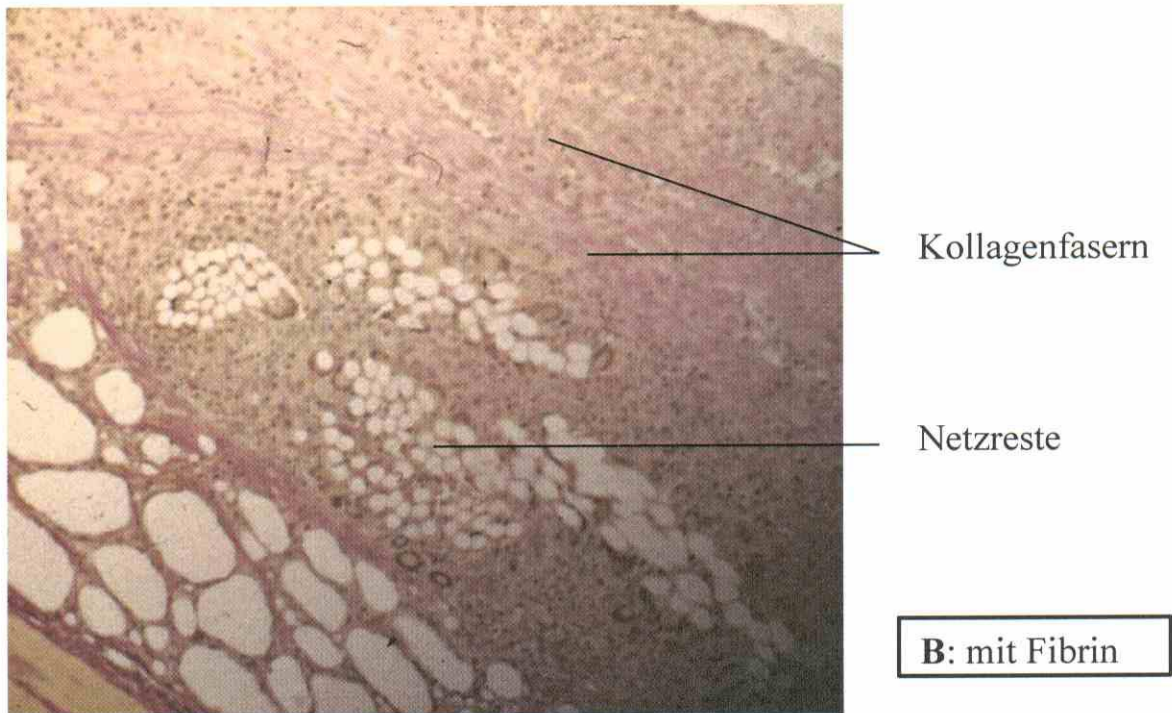
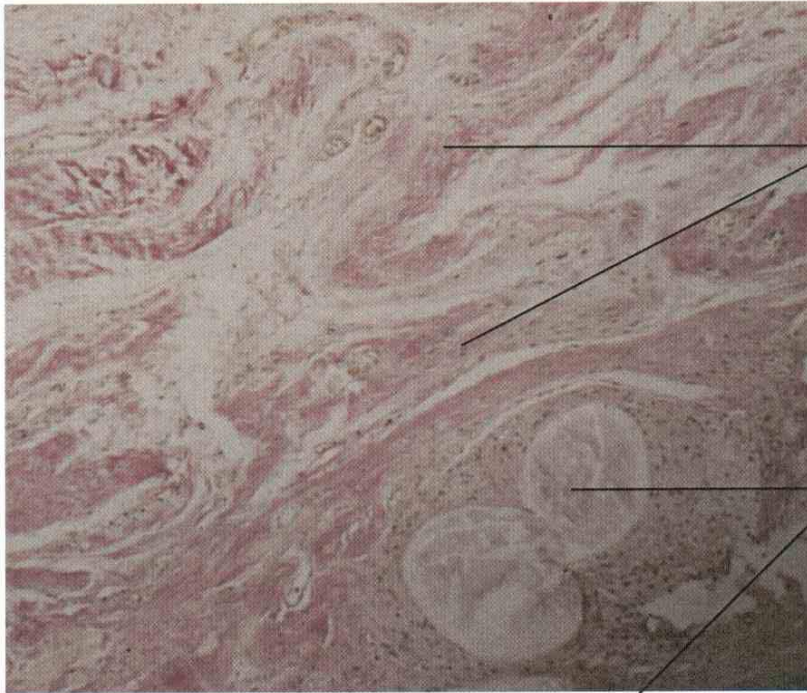


Abb. 35: Lichtmikroskopische Aufnahmen. PGA-Netz 14 Tage nach Implantation.

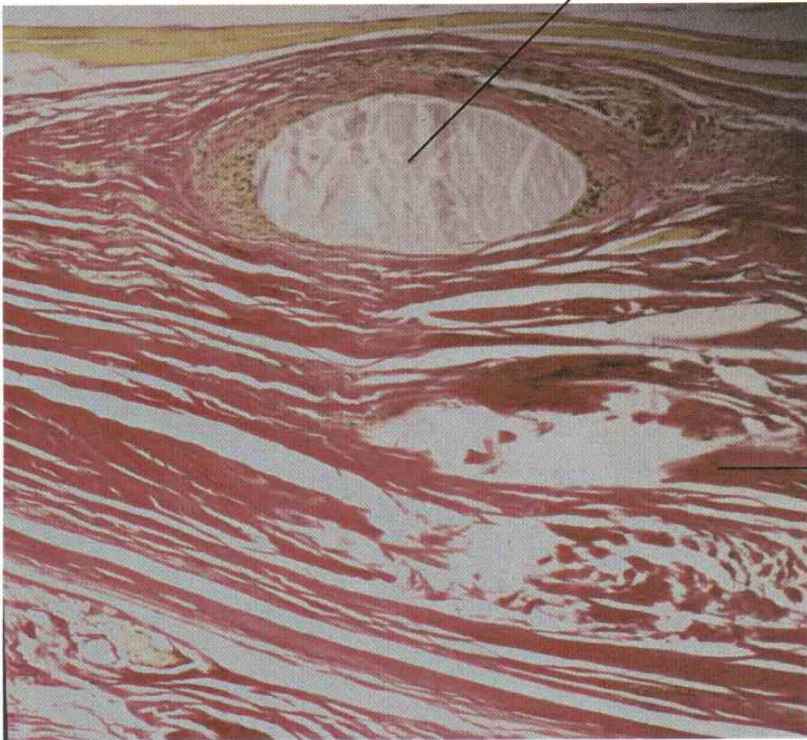
**(EVG, x150). A: ohne Zusätze, B: mit Fibrin, C: mit WF.** Kollagene Fasern werden rosa-rot abgebildet, Granulationsgewebe hellbraun, Muskelgewebe gelb. Deutlich zu erkennen ist eine Zunahme an Kollagenfasern durch Fibrin bzw. Wachstumsfaktoren.



Kollagenfasern

Residuen des  
resorbierten Netzes

**A:** ohne Zusätze



Kollagenfasern

**B:** mit Fibrin

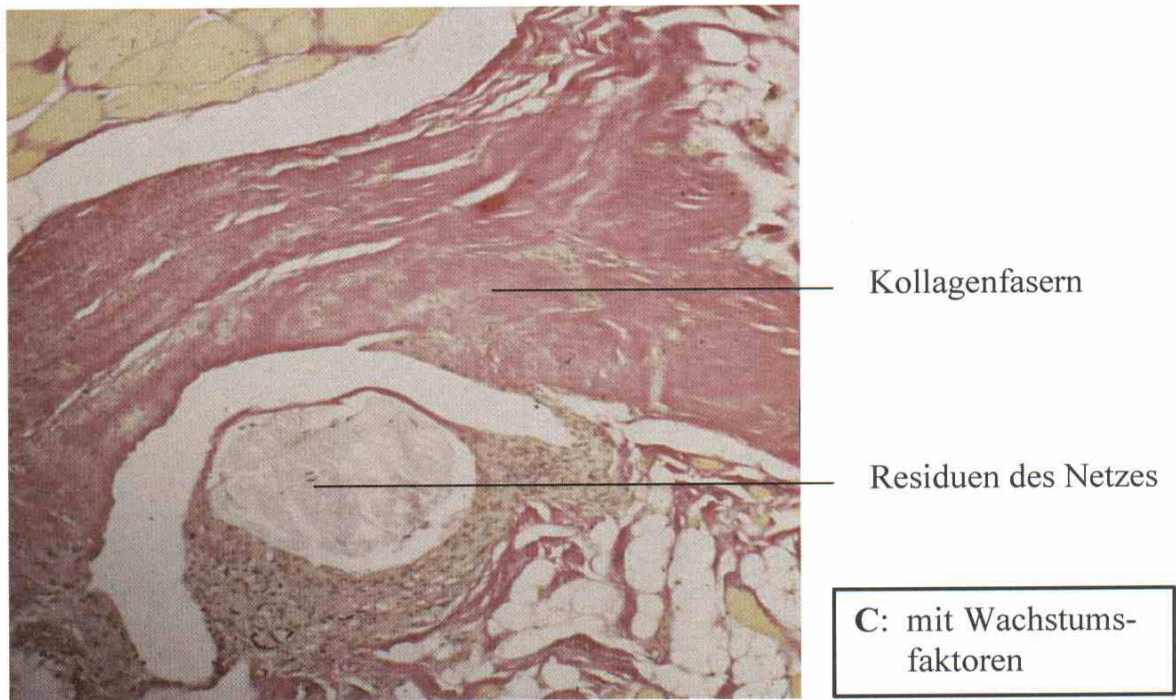
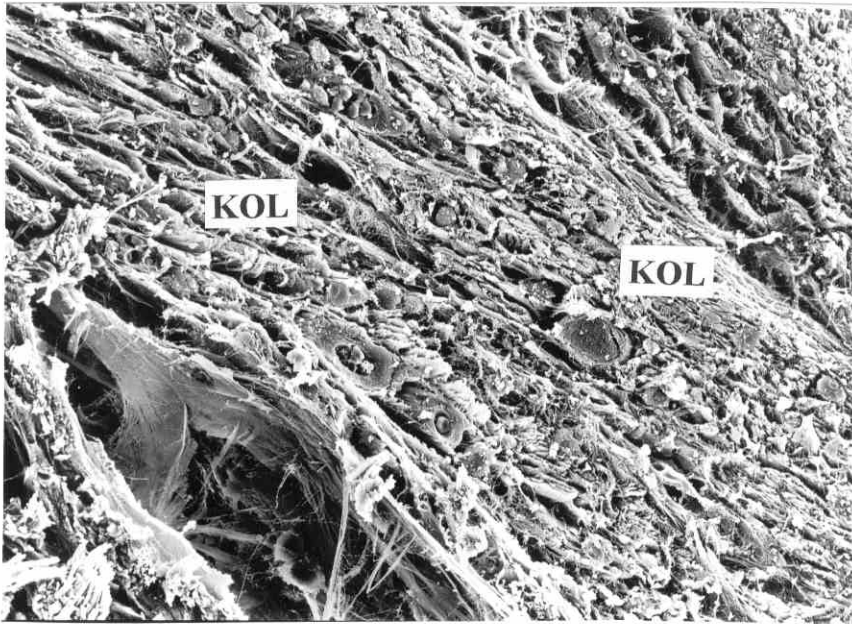


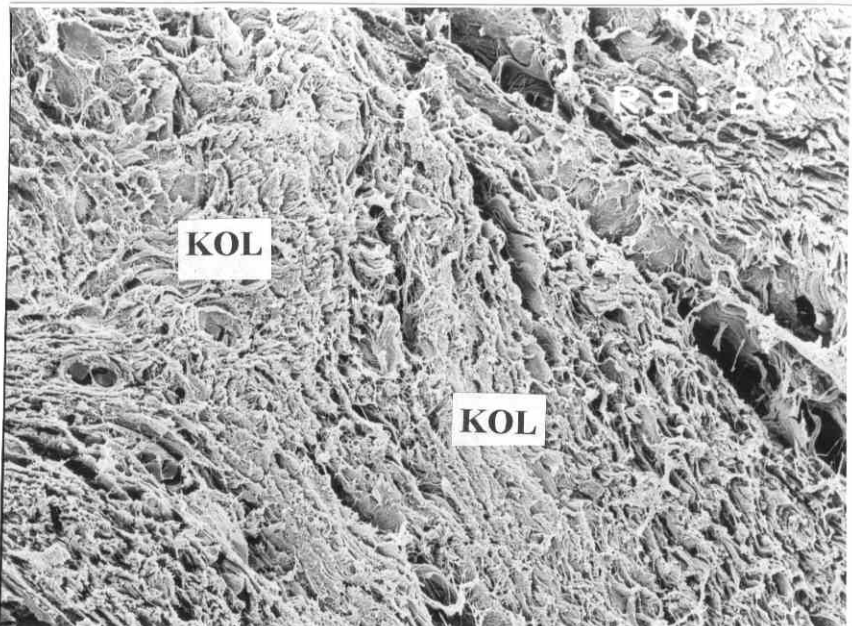
Abb. 36: Lichtmikroskopische Aufnahmen. PGA-Netz 90 Tage nach Implantation

(EVG, x150). **A: ohne Zusätze, B: mit Fibrin, C: mit WF.** Kollagene Fasern werden rosa-rot abgebildet, Granulationsgewebe hellbraun, Muskelgewebe gelb. Erkennbar ist ein erhöhter Kollagengehalt bei Fibrin und Wachstumsfaktoren. In der Wachstumsfaktoren-Gruppe sind die Kollagenfasern eng und parallel sowie insgesamt kompakter konfiguriert.

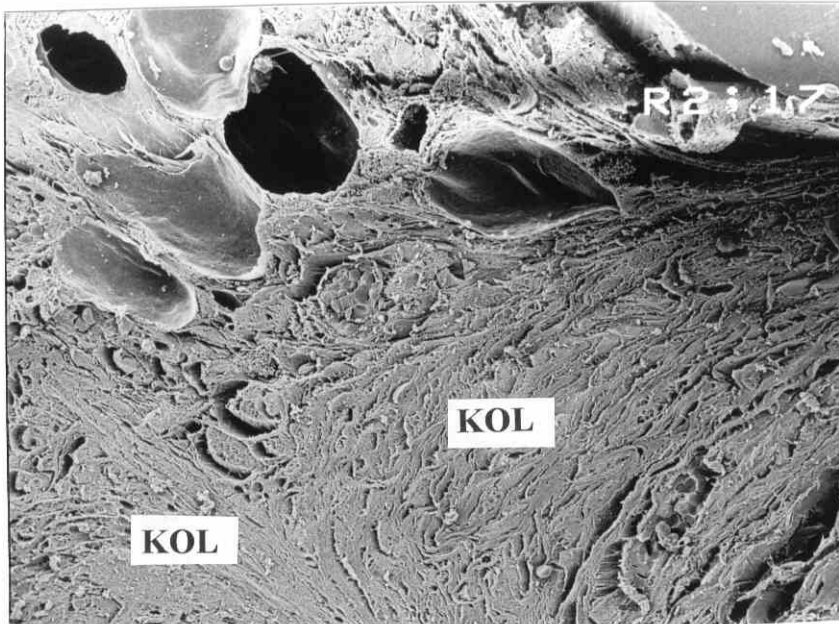
Die resorbierbaren Netze waren nach 90 Tagen zu 90% abgebaut und es hatte sich ein kollagenreiches Narbengewebe gebildet (Abb. 36). Serome oder Abszesse um die Implantate bzw. Hinweise für eine Abstoßung wurden in keiner Gruppe beobachtet. In den elektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigte sich der höhere Kollagengehalt bei Fibrin und Wachstumsfaktoren (Abb. 37).



**PGA-Netz ohne Zusätze**



**PGA-Netz mit Fibrin**



### PGA-Netz mit Wachstumsfaktoren

Abb. 37: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (x500). Präparate 90 Tage nach Implantation. Von oben nach unten: PGA-Netz ohne Zusätze, PGA+Fibrin, PGA+WF. Das Kollagengerüst (KOL) nimmt in dieser Reihenfolge zu; in der Wachstumsfaktoren-Gruppe ist es am kompaktesten.

## **Diskussion**

### Tiermodell

Bei der Entwicklung von Implantaten für die Hernienreparation stellen Fragen zur Biomechanik wie zur Biokompatibilität wichtige Bewertungskriterien dar. Die feingewebliche Verträglichkeit von Implantaten wird zumeist im Tierversuch untersucht, weil dadurch eine standardisierte Analyse im zeitlichen Verlauf der Einheilung und im lebenden Organismus möglich ist. Eine Reihe von Studien hat die Biokompatibilität von Implantaten in Ratten bzw. Kaninchen untersucht (2,10,132) und die so gewonnenen Erkenntnisse zur feingeweblichen Verträglichkeit gelten als repräsentativ für den menschlichen Organismus. Im Gegensatz dazu ist die Untersuchung biomechanischer Aspekte der Hernienreparation im Tiermodell aufgrund verschiedener Unterschiede zwischen Modell und Mensch problematisch. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den Versuchstieren in der Regel um gesunde Tiere handelt, bei denen eine Hernie zunächst operativ simuliert werden muß. Im eigenen Tiermodell konnte zwar wie im Vorversuch gezeigt eine Bauchdeckenhernie simuliert werden, allerdings erfolgte synchron die Hernienreparation, um den Versuchstieren einen zweiten Eingriff zu ersparen. In Abweichung von den Verhältnissen beim Menschen wurde somit keine Rücksicht auf mögliche Reparations- oder Heilungsprozesse genommen. Ein besonderes Problem bei der biomechanischen Untersuchung ist auch in den prinzipiellen mechanischen Unterschieden zwischen den gängigen Tiermodellen und dem Menschen zu sehen, die durch die unterschiedliche Körperhaltung vorgegeben sind.

### Untersuchungsverfahren

Weitgehend ungesichert ist wissenschaftlich auch die Frage, durch welche experimentellen Testverfahren das klinische Korrelat der Hernienentstehung nachgeahmt werden kann. Ausgehend von der Annahme, daß die intraabdominelle Druckerhöhung ein wesentlicher Faktor der Hernienentstehung ist (62,63), wurde dieses Prinzip auch experimentell genutzt, indem nach Tötung der Tiere intraperitoneal Wasser bzw. Luft appliziert wurden. Im Unterschied zum Menschen, wo dieses ein langsam fortschreitender, chronischer Aspekt bei der Hernienentstehung darstellt, wird dies experimentell eher zur postmortalen Stabilitätstestung der Reparation umgewandelt. Eine weitere in vielen Studien verwendete biomechanische Testmethode ist der sogenannte Streifenzugversuch (Tensiometrie). Ähnlich



der eigenen Methode wird bei einem Streifen des Implantates mit umgebendem Muskel-/Fasziengewebe in automatischen Zugtestungsmaschinen oder vergleichbaren Testeinrichtungen das Gewicht oder die Kraft ermittelt, die zu seinem Zerreißen führen. Obwohl derartige Messungen zu einem hohen Maße standardisierbar sind, entsprechen sie dennoch nicht der physiologischen Belastung, und biomechanische Modelle können bislang nur Annäherungen an die realen Verhältnisse der Bauchwandhernie im menschlichen Körper darstellen. Aus diesem Grunde wird in zunehmendem Maße versucht, die Qualität des entstehenden Narbengewebes als ein weiteres Kriterium der Hernienreparation zu beurteilen. Hierzu werden neben feingeweblichen Untersuchungen (licht- und elektronenmikroskopisch) auch biochemische Analysen - wie zum Beispiel die Hydroxyprolin-Bestimmung - durchgeführt. Während bei den feingeweblichen Analysen neben der Bewertung der Fremdkörperreaktion auch Fibroblasten und Kollagenfasern des entstehenden Narbengewebes zumeist durch Auszählen randomisierter mikroskopischer Fenster quantifiziert werden, gilt der Hydroxyprolin-Gehalt als ein Marker des Kollagengehaltes eines Gewebes. Basierend auf den Beobachtungen von Sandberg (109) bei Hautwunden in Versuchsratten, nimmt man an, daß auch bei Narbengewebe nach Netziimplantation zwischen der Anzahl von Fibroblasten und Kollagenfasern, Hydroxyprolinegehalt und der Zugfestigkeit des Gewebes eine Korrelation besteht. Weitere Untersuchungskriterien stellen die Parallelität und die Typisierung der Kollagenfasern dar. Während die Typisierung derzeit noch als aufwendig gilt, läßt sich die Ausrichtung der Fibrillen zumindest deskriptiv und vergleichend beurteilen. Die Zugfestigkeit von Hautwunden korreliert zwar mit der Parallelität der Fibrillen, allerdings genauso mit der Fibrillenstärke sowie dem Umfang der Brückenbindungen zwischen den Fibrillen (30,85). Damit scheint eine Bewertung der Bindegewebsqualität lediglich anhand der Fibrillenausrichtung von Kollagenfasern unzureichend und zukünftig differenziertere Untersuchungsmethoden notwendig. Ob die in der Gruppe mit Wachstumsfaktoren beobachteten stärker parallel angeordneten Kollagenfasern tatsächlich einen Einfluß auf die Langzeitstabilität der RepARATION haben, kann deshalb nicht beantwortet werden. Neben den bislang dargestellten Untersuchungskriterien, die sich vornehmlich auf die Stabilität der RepARATION beziehen, wird mit der Bewertung von intraabdominellen Verwachsungen eine mögliche Komplikation von Netziimplantationen untersucht. Klinische und experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß es besonders nach intraabdomineller Implantation von Polypropylene-Netzen zu starken Verwachsungen, Deserosierungen und Fisteln kommen kann

(91,120). Einschränkend muß in diesem Zusammenhang angemerkt werden, daß das hier gewählte Tiermodell (Erhalt des Peritoneums, Netzimplantation in "Sublay-Technik") nur eingeschränkt zur Beurteilung von Verwachsungen geeignet ist, weil das Implantat bei dieser Technik normalerweise nicht in direkten Kontakt zu intraabdominellen Organen kommt. Allerdings hätten zumindest theoretisch insbesondere durch die Verwendung von Fibrinkleber und Wachstumsfaktoren aufgrund kleiner iatrogenen Peritonealdefekte oder einer peritonealen Entzündungsreaktion verstärkte intrabdominelle Verwachsungen auftreten können. Die vorliegenden Ergebnisse ergaben jedoch hierfür keinen Anhalt.

### Mechanische Anforderungen

Eine wesentliche Frage für die Reparatur von Bauchwandbrüchen ist die zu fordernde Mindeststabilität. Hierzu hat insbesondere die Aachener Arbeitsgruppe (62-65) in der Vergangenheit neue Erkenntnisse über die biomechanischen Ansprüche bei der Bauchdeckenreparation sowie Veränderungen der Bauchwandmechanik nach Netzimplantation geliefert. Danach errechnet sich bei einer maximalen intraabdominalen Druckbelastung (z.B. kräftiger Hustenstoß oder Pressen) von maximal 20 kPa für den Menschen eine erforderliche Haltekraft von 1,6 kPa pro cm Bauchumfang (117). Gebräuchliche Polypropylene-Netze weisen dagegen eine Zugfestigkeit von  $91 \text{ N cm}^{-1}$  auf und sind demnach für die physiologischen Anforderungen bei der Bauchdeckenreparation überdimensioniert. Durch die Anwendung der sogenannten 3-D-Photogrammetrie (63-65) wurde außerdem der Einfluß der Implantate auf die Bauchdeckenbeweglichkeit untersucht. Dazu wurde nach Markierung mittels Lichtraster die Bauchwand unter standardisierten Dehnbelastungen videographisch dokumentiert, die gewonnenen Daten digitalisiert ausgewertet und 3-dimensional dargestellt. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß nach Implantation von gewöhnlichen Polypropylene-Netzen bei der Reparatur von Bauchwandhernien eine erhebliche Einschränkung der Bauchwandkrümmung resultiert. Diese Ergebnisse unterstreichen die Forderung nach biokompatiblen Implantaten, die den physiologischen Anforderungen bezüglich Stabilität und auch Elastizität bei der Bauchwandreparation gerecht werden. Als neue Alternative hat die Aachener Arbeitsgruppe ein neues großmaschiges, leichtgewichtiges Polypropylen-Netz vorgestellt. Das Vypro<sup>®</sup>-Netz (Fa. Ethicon<sup>®</sup>, Norderstedt) weist einen deutlich geringeren Anteil von Polypropylene (26,8g/qm vs. 90,2g/qm) sowie eine größere Maschengröße (5mm vs. 0,8mm) auf als

herkömmliche Polypropylene-Netze und ist zur besseren Handhabbarkeit mit dem resorbierbaren Polyglactin 910 (Vicryl®) kombiniert. Erste klinische Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie (120) deuten darauf hin, daß die Narbenhernienreparation mit diesem Netz zu günstigeren Ergebnissen bezüglich Wundkomplifikationen, Bauchdeckenbeweglichkeit sowie feingeweblicher Reaktion führt.

### Wachstumsfaktoren

Dieser Trend zur Vermeidung von nicht-resorbierbarem Material wird durch das vorliegende Experiment aufgegriffen. Durch Zugabe der Adjuvantien konnte bei Verwendung eines resorbierbaren Netzes die gleiche Stabilität der Hernienreparation erzielt werden wie mit einem Polypropylen-Netz. Der konkrete Wirkmechanismus der Adjuvantien auf die Bindegewebsneubildung in diesem Experiment sowie der Einfluß der Dosierung und der Applikation bleibt jedoch ungeklärt. Bei den Wachstumsfaktoren ist theoretisch die Applikation von Thrombozytenreleasaten sinnvoll, weil sie Konzentrationen und Kombinationen von Wachstumsfaktoren beeinhaltet, wie sie physiologischerweise in Wunden vorliegen. Denkbar wäre aber auch, daß diese Gemische aus verschiedenen Wachstumsfaktoren negative Auswirkungen auf die Wundheilung haben, weil einzelne Faktoren sich bei zeitgleicher Applikation gegenseitig in ihrer Wirkung behindern könnten. Verschiedene Studien deuten jedoch darauf hin, daß die synchrone Applikation einer Mischung verschiedener Wachstumsfaktoren bessere Ergebnisse liefert als ein einzelner Faktor (15,16,42,53). Davidson (25) beobachtete in einem Tiermodell an diabetischen Ratten eine signifikant verbesserte Wundheilung, wenn die Wachstumsfaktoren TGF- $\beta$ 1 und bFGF kombiniert appliziert wurden als bei Applikation von jeweils nur einem Faktor. Für die klinische Anwendung wurden daher spezielle Kompositionen von Wachstumsfaktoren zusammengestellt. Die am meisten bekannte Komposition - PDWHF® (Platelet derived wound healing formula - Procuren®) - wurde vor allem bei chronischen, nicht heilenden Ulcera eingesetzt (20,51,101). Coerper (20) zeigte einen stimulierenden Effekt von PDWHF® auf die Epitheliasation von venösen Ulcera vor einer Mesh-graft-Transplantation in einer prospektiven Studie. Die Anwendung von Wachstumsfaktoren bezog sich bislang vor allem auf die externe Applikation auf Wunden, über eine interne Applikation wurde lediglich in 2 experimentellen Untersuchungen berichtet. Phillips (101) beobachtete eine vermehrte Angiogenese in der Wundheilung und Hiraizumi (54) eine vermehrte Heilung bei

Rückenmark-Verletzungen durch PDWHF<sup>®</sup> in einem Rattenmodell. In der vorliegenden Studie sollten erstmalig thrombozytäre Wachstumsfaktoren zur Beschleunigung der Bindegewebsneubildung nach Implantation eines resorbierbaren Netzes eingesetzt werden. Allerdings lassen die bei chronischen Wunden häufig zugrunde liegenden Gefäß- oder Stoffwechselerkrankungen und bakteriellen Kontaminationen einen unmittelbaren Vergleich mit der eigenen Studie nicht zu. Holloway (51) demonstrierte in einer klinischen Untersuchung zur Dosistestung die Wirksamkeit von thrombozytären Releasaten zur Behandlung chronisch nicht heilender Wunden. Dabei wurde eine spezielle Zubereitung von thrombozytären Releasaten täglich über mehrere Wochen auf die Wunden aufgetragen. Verglichen mit der wirksamsten Dosis dieser klinischen Studie war die Dosis in der vorliegenden Studie fast doppelt so hoch, weil die gezielte Applikation der Wachstumsfaktoren nur einmalig bei Implantation des Netzes möglich war.

### Fibrinkleber

Die klinischen und experimentellen Erfahrungen mit Fibrinkleber beziehen sich auf verschiedene Indikationen. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Zugfestigkeit von bestrahlten Darmanastomosen durch Fibrinkleber signifikant erhöht werden (135) und es zeigte sich zusätzlich ein erhöhter Hydroxyprolin-Gehalt als Hinweis auf einen höheren Kollagengehalt (113). Romanos (106) untersuchte den Einfluß von Fibrinkleber auf die bindegewebige Heilung in einem Rattenmodell. Dazu wurde 1ml Tissucol<sup>®</sup> in eine kleine subcutane Tasche am Rücken der Tiere appliziert und histologische Untersuchungen in festen Zeitintervallen durchgeführt. Es zeigte sich, daß Tissucol<sup>®</sup> biokompatibel ist und keine nennenswerte inflammatorische Reaktion hervorruft. Es trägt zum Aufbau eines stabilen Bindegewebes bei, das in hohem Maße gegenüber proteolytischen Enzymen resistent ist. In dieser Bindegewebsmatrix - vergleichbar einem dichten fibrillären Netzwerk - kommt es zu einer verstärkten Anreicherung von Fibroblasten, aus denen sich zwischen zweiter und dritter postoperativer Woche Kollagenfasern mit weitgehend paralleler Orientierung bildeten. Verstärkt zu finden war hier der Kollagenfasertyp V, der in der extracellulären Matrix die höchste Resistenz gegen bakterielle Kollagenase aufweist und für die Stabilität der Matrix verantwortlich ist. Allerdings wurde in einigen Studien auch ein negativer Einfluß auf die Gewebeheilung festgestellt. Jörgensen (56) verglich in einem Rattenmodell die Heilung einer Hautwunde mit Wundpflaster alleine bzw. mit zusätzlichem Fibrinkleber. In der Fibringruppe

war die Zugfestigkeit am 2. postoperativen Tag höher, zwischen dem 4. und 8. Tag gleich und nach dem 20. Tag sogar geringer als in der Gruppe ohne Fibrinkleber. Eine mögliche Erklärung für die teilweise diskrepanten Untersuchungsergebnisse zum Einfluß des Fibrinklebers auf die Wundheilung könnten in unterschiedlichen Konzentrationen und Zusammensetzungen bestehen. Lasa (75) untersuchte den Einfluß verschiedener Konzentrationen von Fibrinogen und Thrombin auf die Wundheilung. Danach hatten Fibrinogen-Konzentrationen von mehr als 60 mg/ml einen eher nachteiligen Effekt auf die Wundheilung. Bezüglich der Thrombin-Konzentration schienen Konzentrationen zwischen 25-50 U/ml den günstigsten Effekt auf die Fibroblasten-Proliferation auszuüben. Basierend auf diesen Beobachtungen wurden so experimentell spezielle Konzentrationsempfehlungen für verschiedene Indikationen untersucht. Sanders (111) beobachtete in einer tierexperimentellen Mastektomie-Studie die geringste Rate an Seromen bei einer Fibrinogen-Konzentration von maximal 50mg/ml. In einer Wundheilungsstudie ermittelte Eckersly (32) die günstigste Zugfestigkeit und Elastizität der Wunden bei einer Kombination von 39 mg/ml Fibrinogen sowie 200-600 U/ml Thrombin ohne Zusatz von Faktor XIII. Im Vergleich dazu wurde in der eigenen Studie eine kommerzielle Fertigzubereitung verwendet, wie sie für chirurgische Indikationen gebräuchlich ist (Fibrinogen: 70mg, Thrombin: 500 IE). Welchen Einfluß andere Konzentrationen und Zusammensetzungen des Fibrinklebers auf die Hernienreparation mit einem Polyglycolsäure-Netz haben könnte, bleibt spekulativ.

Ein vergleichbarer experimenteller Ansatz wie in der eigenen Studie wurde bislang lediglich in einer weiteren Studie erforscht. Kyzer (73) untersuchte in einem Rattenmodell den Einfluß eines mit Fibroblasten kultivierten Polyglycolsäure-Netzes auf die Wundheilung. Vor der Implantation wurde das PGA-Netz in einem Wachstumsmedium eingebettet und über 5 Tage auf dem Netz Fibroblasten kultiviert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Fibroblastenkultur zeigte sich in der experimentellen Gruppe ein schnellerer Abbau des Netzes. Der Hydroxyprolin-Gehalt war in der experimentellen Gruppe nach 7 und 14 Tagen höher, dagegen nach 28 und 60 Tagen signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Den schnelleren Abfall des Kollagengehaltes erklären die Autoren mit den verstärkten Abbauprozessen im Rahmen der Wundheilung. Darüber hinaus wird vermutet, daß eine längere Kultivierung der Fibroblasten auch zu günstigeren Ergebnissen nach 28 und 60 Tagen führen könnte. Übereinstimmend mit den eigenen Beobachtungen wurde auch in dieser Studie

bei der experimentellen Gruppe ein verstärkter Abbau des Netzes und eine höhere Aktivität der Wundheilung beobachtet.

## **Schlußfolgerungen**

Die Studie hat gezeigt, daß die Stabilität einer Hernienreparation mit einem resorbierbaren Polyglycolsäure-Netz durch Zugabe von Fibrinkleber bzw. Wachstumsfaktoren verbessert werden konnte und dem nicht-resorbierbaren Standard vergleichbar war. Die Zunahme der Fibroblasten/Kollagenfasern bzw. Hydroxyprolin-Gehalt deuten auf eine verstärkte Bindegewebsneubildung durch die Adjuvantien hin. Klinisch wurden dadurch vergleichbare Stabilitätswerte (Herniationsdruck, Tensiometrie) wie bei einer RepARATION mit einem Prolene<sup>®</sup>-Netz erreicht. Tendentiell waren diese Befunde bei Wachstumsfaktoren günstiger im Vergleich zum Fibrinkleber und nach 90 Tagen waren in dieser Gruppe häufiger parallel angeordnete Kollagenfasern zu beobachten als in den anderen Gruppen. Möglicherweise ist die Zunahme der Fibroblasten und Kollagenfasern in den experimentellen Gruppen ein Indiz für eine physiologischere Narbenbildung im Vergleich zur RepARATION mit einem Prolene<sup>®</sup>-Netz. Damit ergeben sich zukünftig vielleicht neue Ansätze für die Weiterentwicklung von resorbierbaren Implantaten zur Hernienreparation und zur Induktion von mechanisch belastbaren Narben.

## **Zusammenfassung**

In einer prospektiv-randomisierten Studie an 240 Patienten wurde die spannungsfreie Leistenhernienreparation in der laparoskopischen Technik (TAPP) und offenen Technik als Plug-und-Patch-Reparation mit der konventionellen Shouldice-Operation verglichen.

Die spannungsfreien Operationsverfahren haben einen vergleichbaren Patientenkomfort (postoperative Schmerzen und Einschränkung alltäglicher Verrichtungen, Dauer der Rekonvaleszenz und der Arbeitsunfähigkeit) geboten, der signifikant günstiger war im Vergleich zur Shouldice-Operation. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten und einer Nachuntersuchungsrate von 94% betrug die Rezidivrate bei TAPP und PP 0% und bei SH 2,5%. Die Materialkosten im Operationssaal waren für das laparoskopische Verfahren signifikant höher als bei den anderen Verfahren. Weil die Plug-und-Patch-Reparation einen vergleichbaren günstigen Patientenkomfort bietet wie das laparoskopische Verfahren, dagegen deutlich kostengünstiger ist und zudem in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, ist es aufgrund dieser Untersuchung das Standardverfahren zur Versorgung der primären Leistenhernie beim Erwachsenen in unserer Klinik.

Zur Weiterentwicklung der Implantate für die spannungsfreie Hernienreparation und zur Stimulierung der Narbenbildung wurde eine tierexperimentelle Studie durchgeführt, in der die bisherige Standard-Hernienreparation mit einem nicht-resorbierbaren Polypropylen-Netz mit einem resorbierbaren Polyglykolsäure-Netz mit und ohne Stimulantien (Fibrinkleber, thrombozytäre Wachstumsfaktoren) verglichen wurde.

Eine Reparatoren mit einem resorbierbaren Polyglykolsäure-Netz alleine zeigte bereits nach 14 Tagen durch Resorption starke Zugfestigkeitsverluste, so daß es unter Provokation zu einer Herniation kam. Sowohl durch Zugabe von Fibrinkleber als auch von thrombozytären Wachstumsfaktoren auf das Netz konnte die Stabilität soweit verbessert werden, daß sie der derzeitigen Standardreparation mit einem nicht-resorbierbaren Polypropylen-Netz vergleichbar war. Gegenüber dem nicht resorbierbaren Kunststoffnetz bietet die untersuchte Methode den wesentlichen Vorteil, daß das Netz resorbiert und durch körpereigenes Gewebe ersetzt wird und die negativen Wirkungen alloplastischer Materialien vermieden werden können. Nach weiterer Evaluation dieser Methode in einem größer dimensionierten Tiermodell erscheint die Einführung in den klinischen Alltag unter Studienbedingungen möglich.



## Literaturverzeichnis

- Aitola P, Airo I, Matikainen M. Laparoscopic versus open preperitoneal inguinal hernia repair: a prospective randomised trial. *Ann Chir Gyn* 1998; 87: 22-25
- Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Selecting synthetic mesh for the repair of groin hernia. *Postgr Gen Surg* 1992; 4: 150-155
- Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. A five-step technique for local anesthesia in inguinal hernia repair. *Chirurg* 1994; 65: 388-390
- Amid PK, Lichtenstein IL. The Lichtenstein open "tension-free" mesh repair of inguinal hernias. *Rozhl-Chir* 1995, 74: 296-301
- Arregui ME, Navarrete J, Davis CJ, Castro D, Nagan RF. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy: Techniques and Controversies. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 513-527
- Baita G, Brancher R, DeLuca G, Paolucci B, Mariani M, Barbaliscia V, DiFrancia C, Guglielmi C, Boccardi E. L'ernioplastica "canadese" per embricazione. *Minerva Chir* 1995, 50: 723-735
- Barkun JS, Wexler MJ, Hinchey EJ, Thibeault D, Meakins J. Laparoscopic versus open inguinal herniorrhaphy: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Surgery* 1995; 118: 703-709
- Bártorfi J, Kovács V, Sándor J, Szeberin Z, Fazekas T, Pósfai G, Simon E. A new method to repair inguino-femoral hernias: laparoscopic hernioplasty. *Acta Chirurgica Hungarica* 1995; 35: 159-167
- Bassini E. Sulla cura radicale dell'hernia inguinale . *Arch Soc Ital Chir* 1887; 4: 380
- Bellon JM, Bujan J, Conteras L, Hernando A, Jurado F. Macrophage response to experimental implantation of polypropylene prostheses. *Eur Surg Res* 1994; 26: 46-53
- Bieli M. Does fibrin glue accelerate wound healing? An autoradiographic study of bone defects. *Helv Chir Acta* 1993; 59: 797-801
- Birbilis T, Theodoropoulou E, Birbili A, Dimas S, Leutsakos V. A preliminary report on the use of relon mesh in the repair of eventrations with large parietal defects. An experimental study in rats. *J Int Med Res* 1997; 25: 135-140
- Bittner R, Leibl B, Kraft K, Däubler P, Schwarz J. Die laparoskopische Hernioplastik (TAPP) Komplikationen und Rezidive bei 900 Operationen. *Zentralbl Chir* 1996; 121: 313-319

- Brooks DC. A prospective comparison of laparoscopic and tension-free open herniorrhaphy. *Arch Surg* 1994; *129*: 361-366
- Brown RL, Breeden MP, Greenhalgh DG. PDGF and TGF- $\alpha$  act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Surg Res* 1994; *56*: 562-570
- Brown DM, Barton BR, Young VL, Pruitt BA. Decreased wound contraction with fibrin glue-treated skin grafts. *Arch Surg* 1992; *127*: 404-406
- Burdette WJ, Gehan EA. Prospective Studies. in: *Planning and Analysis of clinical Studies*. Charles C Thomas 1971, 23-49
- Champault G, Benoit J, Lauroy J, Rizk N, Boutelier P. Hernies de l'aîne de l'adulte, chirurgie laparoscopique vs opération de Shouldice. *Ann Chir* 1994; *48*: 1003-1008
- Chung RS, Rowland DY. Meta-analyses of randomized controlled trials of laparoscopic vs conventional inguinal hernia repairs. *Surg Endosc* 1999; *13*: 689-694
- Coerper S, Koveker G, Flesch I, Becker HD: Ulcus cruris venosum: surgical debridement, antibiotic therapy and stimulation with thrombocytic growth factors. *Langenbecks Arch Chir* 1995; *380*: 102-107
- Cornell RB, Kerlakian GM. Early complications and outcomes of the current technique of transperitoneal laparoscopic herniorrhaphy and a comparison to the traditional open approach. *Am J Surg* 1994; *168*: 275-279
- Crawford DT, Bains JW, Ketchman AS. A standard model for tensiometric studies. *J Surg Res* 1965; *392-398*
- Cuzzocrea D, Famulari C, Ciccolo A, Centorrino T, Lepore V, Versaci A. L'ernioplastica inguinale sec. Shouldice modificata nel paziente anziano. 10 anni di esperienza. *Ann Ital Chir* 1995; *66*: 879-884
- Darzi A, Paraskeva PA, Quereshi A, Menzies-Gow N, Guillou PJ, Monson JRT. Laparoscopic herniorrhaphy: initial experience in 126 patients. *J Laparoendosc Surg* 1994; *4*: 179-183
- Davidson JM, Broadley KN, Quadlino D. Reversal of wound healing deficit in diabetic rats by combined basic fibroblast growth factor and transforming growth factor- $\beta$ 1 therapy. *Wound Rep Reg* 1997; *5*: 77-88
- DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982; *306*: 1332-1337

- Deysine M. Pathophysiology, prevention and management of prosthesis infections in hernia surgery. *Surg Clin N Am* 1998; 78: 1105-1115
- Diaco JF, Wright TE, Diaco DS, Brannan AN. Laparoscopic herniorrhaphy: a review of 401 tension-free repairs. *Int Surg* 1994; 79: 290-292
- Dion YM. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy: appraisal of a cohort study. *C J S* 1996; 39:229-232
- Doillon CJ, Dunn MG, Bender E. Collagen fiber formation in repair tissue: Development of strength and toughness. *Coll Rel Res* 1985; 5: 481-492
- Douglas DM. The healing of aponeuritic incisions. *Br Med J* 1952; 40: 79-82
- Eckersley JRT, Dudley HAF. Wounds and wound healing. *Br Med Bull* 1988; 44: 423-436
- EU Hernia Trialists Collaboration meeting, Nieuwegein, Netherlands, 16.-17.10.1998
- Felix EI, Michas CA, Gonzales MH. Laparoscopic hernioplasty: TAPP vs TEP. *Surg Endosc* 1995; 9: 984-990
- Fielding GA. Laparoscopic inguinal hernia repair. *Aust NZ J Surg* 1995; 65: 304-307
- Filipi CJ, Gaston-Johansson F, McBride PJ, Muryama K. An assessment of pain and return to normal activity. Laparoscopic herniorrhaphy vs open tension-free Lichtenstein repair. *Surg Endosc* 1996; 10: 983-986
- Foschi D, Corsi F, Cellerino P, Trabucchi A, Trabucchi E. Late mesh rejection after laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc* 1998; 12: 455-457
- Fuchsjäger N, Feichter A, Kux M. Die Lichtenstein-Plug-Methode zur Reparation von Rezidivleistenhernien. *Chirurg* 1995; 66: 409-412
- Germer CT, Albrecht D, Butz C, Sproder J, Wondzinski A, Haring R. Die transperitoneale Technik der präperitonealen Netzümplantation zur laparoskopischen Hernioplastik direkter und indirekter Leistenhernien. *Zentralbl Chir* 1994; 119: 214-219
- Gilbert AI. Day case surgery for inguinal hernia. *Int Surg* 1995; 80: 4-8
- Gilbert AI. Sutureless repair of inguinal hernia. *Am J Surg* 1992; 163: 331-335
- Glover JL, Weingarten MS, Buchbinder DS, Poucher RL, Deitrick GA, Fyelling CP. A 4-year outcome-based retrospective study of wound healing and limb salvage in patients with chronic wounds. *Adv Wound Care* 1997; 10: 33-38
- Goodall R. Early experience with laparoscopic herniorrhaphy: results after the first 60 procedures. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 7: 47-49

- Goodwin JS, Traverso LW. A prospective cost and outcome comparison of inguinal hernia repairs. *Surg Endosc* 1995; 9: 981-983
- Gray MR, Curtis JM, Elkington JS. Colovesical fistula after laparoscopic inguinal hernia repair. *Br J Surg* 1994; 81: 1213-1214
- Hauters P, Meunier D, Urgyan S, Jouret JC, Janssen P, Nys JM. Prospective controlled study comparing laparoscopy and the Shouldice technique in the treatment of unilateral inguinal hernia. *Ann Chir* 1996; 50: 776-781
- Hay JM, Boudet MJ, Fingerhut A, Pourcher J, Hennet H, Habib E, Veyrières M, Flamant Y. Shouldice Inguinal Hernia Repair in the Male Adult: The Gold Standard? *Ann of Surg* 1995; 222: 719-727
- Heikkinen T, Haukipuro K, Leppala J, Hulkko A. Total costs of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repairs: a randomized prospective study. *Surg Lap Endosc* 1997; 7: 1-5
- Heiss MM, Meyer G, Hernandez-Richter T, Schardey HM, Schildberg FW. Gegenüberstellung von Shouldice-Technik und laparoskopischer Hernienoperation. Ökonomischer Vergleich bei stationären Bedingungen. in: *Endoskopische Hernioplastik*. Meyer G, Schildberg FW (Hrsg:), Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, 1997; 271-277
- Hengirmen S, Cete M, Soran A, Aksoy F. Comparison of meshes for the repair of abdominal wall defects. *J Invest Surg* 1998; 11: 315-325
- Hiraizumi Y, Transfeldt EE, Kawahara N, Fiegel VD, Knighton D, Sung JH: The effect of growth factor formula (platelet derived wound healing formula) in experimental spinal cord injuries. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15: 7-13
- Hofbauer C, Anderson PV, Juul P, Quist N. Late mesh rejection as a complication to transabdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc* 1998; 12: 1164-1165
- Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 350: 1748-1748
- Holloway GA, Steed DL, DeMarco MJ, Masumoto T. A randomized, controlled, multicenter, dose response trial of supratent, topical CT-102 in chronic, nonhealing, diabetic wounds. *Wounds* 1993; 5: 198-206
- Horeysek G; Roland F, Rolfes N. Die "spannungsfreie" Reparation der Leistenhernie: laparoskopisch (TAPP) versus offen (Lichtenstein). *Chirurg* 1996; 67: 1036-1040

- Jørgensen PH, Jensen KH, Andreassen TT. Mechanical strength in rat skin incisional wounds treated with fibrin sealant. *J Surg Res* 1987; 42: 237-241
- Kald A, Smedh K, Anderberg B. Laparoscopic groin hernia repair: results of 200 consecutive herniorrhaphies. *Br J Surg* 1995; 82: 618-20
- Kald A, Anderberg B, Carlsson P, Park PO, Smedh K. Surgical outcome and cost-minimisation of laparoscopic and open hernia repair: a randomised prospective trial with one year follow-up. *Eur J Surg* 1997; 163: 505-510
- Kark AE, Kurzer M, Waters KJ. Tension-free mesh hernia repair: review of 1098 cases using local anaesthesia in a day unit. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 299-304
- Kavic MS. Laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc* 1995; 9: 12-15
- Khoury N. A comparative study of laparoscopic extraperitoneal and transabdominal preperitoneal herniorrhaphy. *J Laparoendosc Surg* 1995; 5: 349-355
- Klinge U, Prescher A, Klosterhalfen B, Schumpelick V. Entstehung und Pathophysiologie der Bauchwanddefekte. *Chirurg* 1997; 68: 293-303
- Klinge U, Conze J, Limberg W, Brücker Ch, Öttinger AP, Schumpelick V. Pathophysiologie der Bauchdecken. *Chirurg* 1996; 67: 229-233
- Klosterhlafen B, Klinge U, Schumpelick V. Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials* 1998; 19: 2235-2246
- Klosterhalfen B, Klinge U, Henze U, Phardwaj R, Conze J, Schumpelick V. Morphologische Korrelation der funktionellen Bauchwandmechanik nach Mesh-Implantation. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382: 87-94
- Knighton DR, Ciresi K, Vance DF: Stimulation of repair in chronic, non-healing cutaneous ulcers using platelet derived wound healing formula. *Surg Gyn Obstet* 1990; 170: 56-60
- Kozol R, Lange PM, Kosir M, Beleski K, Mason K. A prospective, randomized study of open vs laparoscopic inguinal hernia repair. *Arch Surg* 1997; 132: 292-295
- Krähenbühl EF. Frühresultate der ersten 100 laparoskopischen Hernienoperationen in Periduralanästhesie. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 1279-1285
- Kunath U, Lambert H. Die laparoskopische Hernioplastik. *Chirurg* 1995; 66: 404-408
- Kunz R, Schütze F, Beger HG. Laparoskopischer Bruchpfortenverschluß der Leistenhernie. *Chirurg* 1993; 64: 341-345

- Kunz R. Laparoscopic Herniorrhaphy - The Ulm Experience. in: Laparoscopic Hernia Repair: A New Standard? Verlag Karger, Basel 1995, 143-146
- Kux M, Fuchsjäger N, Feichter A. Lichtenstein-Patch versus Shouldice-Technik bei primären Leistenhernien mit hoher Rezidivgefährdung. *Chirurg* 1994; *65*: 59-63
- Kyzer S, Kadouri A, Levi A, Ramadan E. Repair of fascia with polyglycolic acid mesh cultured with fibroblasts - experimental study. *Eur Surg Res* 1997; *29*: 84-92
- Larsen R. Operationsrisikoabschätzung. in: Anästhesie. Urban und Schwarzenberg Verlag 1994. Seite 8-9
- Lasa CI; Kidd RR, Nunez HA. Effect of fibrin glue and Opsite on open wounds in db/db mice. *J Surg Res* 1989; *29*: 202-206
- Lasgast H, Tomenson J, Stringer DA. Polypropylene production and colorectal cancer: a review of the epidemiological evidence. *Occup Med* 1995; *45*: 69-74
- Lawrence K, McWhinnie D, Goodwin A, Doll H, Gordon A, Gray A, Britton J, Collin J. Randomised controlled trial of laparoscopic versus open repair of inguinal hernia: early results. *B M J* 1995; *311*: 981-985
- Leibl B, Däubler P, Schwarz J, Ulrich M, Bittner R. Standardisierte laparoskopische Hernioplastik vs. Shouldice-Reparation. *Chirurg* 1995; *66*: 895-898
- Lichtenstein IL, Shulman AG. Ambulatory outpatient hernia surgery. Including a new concept, introducing tension-free repair. *Int Surg* 1986; *71*: 1-4
- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montlor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; *157*: 188-193
- Lichtenstein IL, Shore JM. Exploring the myths of hernia repair. *Am J Surg* 1976; *132*: 307-315
- Lindblad WJ, Diegelmann RF. Quantification of hydroxyproline isomers in acid hydrolysates by high performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1984; *138*: 390-395
- Lopez-Villalta GC, Furio-Bacete V, Ortiz-Oshiro E. Experimentally contaminated resorbable meshes: their evolution in abdominal wall defects. *Int Surg* 1995; *80*: 223-226
- Lowry OH. Measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1952; *193*: 265-268
- Madden JW, Peacock EE. Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. *Surgery* 1968; *64*: 288-294

- Maddern GJ, Rudkin G, Besell JR, Devitt P, Ponte L. A comparison of laparoscopic and open hernia repair as a day surgical procedure. *Surg Endosc* 1994; 8: 1404-1408
- Manual der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß-, Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Charité, Hrsg. J.M. Müller, Blackwell Wissenschaftsverlag GmbH Berlin 1997
- Mappes C, Elger K, Kiffner E. Cure des hernies inguinales sous coelioscopie. *Ann D'urologie* 1995; 29: 123-126
- Marappan S, Veitch PS, Barrie WW, McCulley S, Barr C. Laparoscopic hernia repair in Leicester General Hospital: a prospective audit of 94 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 359-362
- Millikan KW, Kosik ML, Doolas A. A prospective comparison of transabdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair versus traditional open hernia repair in a university setting. *Surg Lap Endosc* 1994; 4: 247-253
- Morris-Stiff GJ, Hughes LE. The outcomes of nonabsorbable mesh placed within the abdominal cavity: literature review and clinical practice. *Am Coll Surg* 1998; 186: 352-367
- Mückter H, Reuters G, Vogel W. Leistenhernienreparation nach Bassini und nach Shouldice. *Chirurg* 1994; 65:121-126
- Neufang T, Lepsien G. Laparoskopische Hernioplastik. *Zentralbl Chir* 1994; 119: 432-444
- Ott G, Vollmer J, Hieronymi G. Krebsgefährdung nach Implantation von Kunststoffen. *Langenbecks Arch Klin Chir* 1963; 302: 608-611
- Paganini AM, Lezoche E, Carle F, Carlei F, Favretti F. A randomized, controlled, clinical study of laparoscopic vs open tension-free inguinal hernia repair. *Surg Endosc* 1998; 12: 979-986
- Paget GW. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. *Med J of Austr* 1994; 161: 249-253
- Panton ONM, Panton RJ. Laparoscopic hernia repair. *Am J Surg* 1994; 167: 535-537
- Paul A, Troidl H, Williams JI, Rixen D, Langen R. Randomized trial of modified Bassini versus Shouldice inguinal hernia repair. *B J Surg* 1994; 81: 1531-1534
- Payne JH, Grininger LM, Izawa MT, Podoll EF, Lindahl PJ, Balfour J. Laparoscopic or open inguinal herniorrhaphy? *Arch Surg* 1994;129: 973-981
- Phillips EH, Arregui M, Carroll BJ, Corbitt J, Crafton WB; Fallas MJ, Filipi C, Fitzgibbons RJ, Franklin MJ, McKernan B, Olsen D, Ortega A, Payne JH, Peters J, Rodriguez R, Rosette P, Schultz L, Seid A, Sewell R, Smoot R, Toy F, Waddell R, Watson S.

- Incidence of complications following laparoscopic hernioplasty. *Surg Endosc* 1995; 9: 16-21
- Phillips GD, Stone AM, Whitehead RA, Knighton DR. Platelet derived wound healing factors (PDWHF) accelerate and augment wound healing angiogenesis in the rat. *In Vivo* 1994; 8: 167-171
- Pierce GF, Mustoe TA, Langelbach J. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- $\beta$  enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 1989; 109: 429-440
- Qualitätssicherung Chirurgie Nordrhein Leistenhernie. Statistik: Forberas, Leverkusen.
- Ramshaw BJ, Tucker JG, Duncan TD, Heithold D, Garcha I, Mason EM, Wilson JP, Lucas GW. Technical considerations of the different approaches to laparoscopic herniorrhaphy: An analysis of 500 cases. *Am Surg* 1996; 62: 69-72
- Rehm KE, Helling HJ, Claes L. Biologisch abbaubare Osteosynthesematerialien. in: Bünthe H, Junginger T, Holzgreve A (Hrsg). *Jahrbuch der Chirurgie*, Bd 2. Biermann, Zülpich S 223.
- Romanos GE, Strub JR. Effect of Tissucol on connective tissue matrix during wound healing: an immunohistochemical study in rat skin. *J Biomed Mater Res* 1998; 39: 462-468
- Rudkin GE, Maddern GJ. Peri-operative outcome for day-case laparoscopic and open inguinal hernia repair. *Anaesthesia* 1995; 50: 586-589
- Rutkow IM, Robbins AW. Groin Hernia. in: *Current Surgical Therapy/Cameron*, Mosby Year Book 1995, 481-486
- Sandberg N, Zederfeldt B. The tensile strength of healing wounds and collagen formation in rats and rabbits. *Acta Chir Scand* 1963; 126: 187-196
- Sandbichler P, Draxl H, Gstir H, Fuchs H, Furtschegger A, Egender G, Steiner E. Laparoscopic repair of recurrent inguinal hernias. *Am J Surg* 1996; 171: 366-368
- Sanders RP, Goodman NC, Amiss LR. Effect of fibrinogen and thrombin concentrations on mastectomy seroma prevention. *J Surg Res* 1996; 61: 65-70
- Scalarides TJ, Woodard DO, Bapna M, Economou SG. Fibrin glue improves the healing of irradiated bowel anastomoses. *Dis Col Rectum* 1992; 35: 249-252
- Shinohara K, Kobayashi E, Yoshida T, Toyama N. Effect of fibrin glue on small and large bowel anastomoses in the rat. *Eur Surg Res* 1998; 30: 8-12



- Soler M, Verhaeghe P, Essomba A, Sevestre H, Stoppa R. Treatment of postoperative incisional hernias by a composite prosthesis (polyester-polyglactin 910). Clinical and experimental study. *Ann-Chir* 1993; 47: 598-608
- Sosa JL, Puente I, Markley M, Tranakas N. A modified technique of laparoscopic herniorrhaphy: Operative approach and early results. *Int Surg* 1994; 79: 300-303
- Schumpelick V, Töns C, Kupzyk-Joeris D. Operation der Leistenhernie. Klassifikation, Verfahrenswahl, Technik und Ergebnisse. *Chirurg* 1991; 62: 641-648
- Schumpelick V, Arlt G, Klinge U. Hernienchirurgie: Versorgung von Nabelhernie und Narbenhernie. *Dt Ärztebl* 1997; 94: A-3471-3476 [Heft 51-52]
- Schumpelick V. Hernien. Enke Verlag 1990
- Schumpelick V, Conze J, Klinge U. Die präperitoneale Netzplastik in der Reparatoren der Narbenhernie. Eine vergleichende retrospektive Studie an 272 operierten Narbenhernien. *Chirurg* 1996; 67: 1028-1035
- Schumpelick V, Klosterhalfen B, Müller M, Klinge U. Minimierete Polypropylen-Netze zur präperitonealen Netzplastik (PNP) der Narbenhernie. Eine prospektive randomisierte klinische Studie. *Chirurg* 1999; 70: 422-430
- Steed PL, Goslen JB, Holloway GA, Malone JM. Randomized prospective double blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated plateled supernatant topical vs. placebo. *Diabetes Care* 1992; 15: 1598-1604
- Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 575-586
- Steiner E, Sandbichler P. Laparoscopic hernia repair: Our expereinces in 904 cases. in: *Laparoscopic hernia repair: a new standard?* Verlag Karger, Basel, 1995, 170-172
- Stoker DL, Spiegelhalter DJ, Singh R, Wellwood JM. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair: randomised prospective trial. *Lancet* 1994; 343: 1243-1245
- Stoppa RE, Rives JL, Warlaumont CR, Palot JP, Verhaeghe PJ, Delattres JF. The use of Dacron in the repair of hernias of the groin. *Surg Clin North Am*. 1984; 64: 269-285
- Suvretta-II-Symposium, St. Moritz, 8. bis 14. März 1998, in: *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Mitteilungen* 3/98, S. 155-157
- Târcoveanu E, Georgescu S, Dânilă N, Lupascu C, Zugun F, Andronic D. The Shouldice procedure in the surgical management of inguinal hernias. *Chirurgia* 1995; 64: 7-16

- Tetik C, Arregui ME, Dulucq JL, Fitzgibbons RJ, Franklin ME, McKernan JB, Rosin RD, Schultz LS, Toy FK. Complications and recurrences associated with laparoscopic repair of groin hernias. *Surg Endosc* 1994; 8: 1316-1323
- Thill RH, Hopkins WM. The use of Mersilene mesh in adult inguinal and femoral hernia repairs: a comparison with classic techniques. *Am Surg* 1994; 60: 553-557
- Töns Ch, Muck-Töns A, Schumpelick V. Leistenhernienchirurgie in Deutschland 1992: Eine Umfrage an 1656 deutschen Kliniken. *Chirurg* 1993; 64: 635-641
- Tschudi J, Wagner M, Klaiber C, Brugger JJ, Frei E, Krähenbühl L, Inderbitzi R, Hüsler J, Schmitz SH. Controlled multicenter trial of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty vs Shouldice herniorrhaphy: early results. *Surg Endosc* 1996; 10: 845-847
- Tyrell J, Silberman H, Chandrasoma P, Niland J, Shull J. Absorbable versus permanent mesh in abdominal operations. *Surg Gyn Obstet* 1989; 168: 227-232
- Usher FL. A new technique for repairing large abdominal wall defects. *Arch Surg* 1961, 82: 870-873
- van Baden M, Meir E. Laparoscopic transperitoneal mesh repair of inguinal hernia: A preliminary review of 120 cases. *Acta Chir Belg* 1995; 95: 95-99
- van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Jeekel H. Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: experimental study in the rat. *J Surg Res* 1993; 55: 256-260
- Vogt DM, Curet MJ, Pitcher DE, Martin DT, Zucker KA. Preliminary results of a prospective randomized trial of laparoscopic onlay versus conventional inguinal herniorrhaphy. *Am J Surg* 1995; 169: 84-90
- Werthmann K, Schmid M, Stark E, Friedemann A, Trede M. Laparoscopic or traditional repair of inguinal hernia? in: *Laparoscopic hernia repair: A new standard?* Verlag Karger, 1995; 161-164
- Wilson MS, Deans GT, Brough WA. Prospective trial comparing Lichtenstein with laparoscopic tension-free mesh repair of inguinal hernia. *Br J Surg* 1995; 82: 274-277
- Wright DM, Kennedy A, Baxter JN, Fullarton GM, Fife LM, Sunderland GT, O'Dwyer PJ. Early outcome after open versus extraperitoneal endoscopic tension-free hernioplasty: A randomized clinical trial. *Surgery* 1996; 119: 552-557

Zieren J, Zieren HU, Jacobi CA, Wenger FA, Müller JM. Prospective randomized study comparing laparoscopic and open tension-free inguinal hernia repair with Shouldice-operation. *Am J Surg* 1998; *175*: 330-333