

Współczesne poglądy na etiopatogenezę przepuklin ściany brzucha

Contemporary opinions on the etiopathogenesis of abdominal wall hernias

Wojciech Szczęsny, Stanisław Dąbrowiecki

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń
(From the Dept. of General and Endocrine Surgery, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in. Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University)

Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na etiopatogenezę przepuklin brzusznych. Przedstawiono ewolucję koncepcji powstawania i rozwoju przepuklin na tle historycznym. Szczególną uwagę zwrócono na współczesne poglądy oparte na badaniach ultrastruktury powięzi oraz genetycznych podstaw takich zmian. Przepukliny współcześnie traktuje się jako schorzenie polietologiczne, w którym istotną rolę odgrywa zarówno zmiana w strukturze i funkcji tkanki łącznej, podłoże anatomiczne, jak i zmiany czynnościowe, takie jak zwiększona ciśnienie brzuszne. Te ostatnie spełniają raczej rolę czynnika wyzwalającego. Współczesna nauka nie odpowiedziała jednak na wszystkie pytania związane z etiologią przepuklin. Problem ten jest o tyle ważny, że implikuje zastosowanie odpowiedniego sposobu leczenia.

Słowa kluczowe: przepukliny brzuszne, etiopatogeneza, tkanka łączna, kolagen

Abstract

Contemporary views on the etiopathogenesis of abdominal hernias are presented in this report. The historical evolution of these views on the origin and development of hernia is presented. Special attention was given to modern theories based on ultrastructural investigation of the fasciae and exploring the genetic foundations of such alterations. A hernia is contemporarily viewed as a polyetiological condition, influenced by alterations in the structure and function of the fascia as well as functional changes, such as increased intraabdominal pressure. The latter seem to act rather as a trigger factor. Modern science has not yet been able to answer all of the questions concerning the etiology of hernias. The problem is extremely important, as it determines proper treatment.

Key words: ventral hernias, etiopathogenesis, connective tissue, collagen

Praca finansowana ze źródeł własnych.

Przepukliny ściany brzucha towarzyszą człowiekowi od początku istnienia gatunku. Wiąże się to zarówno z budową anatomiczną ściany brzucha, jak i przyjęciem pionowej postawy ciała. Wyobrażenia przepuklin znaleziono wśród wytworów prehistorycznej ceramiki. Starożytne pisma medyczne (egipskie, hinduskie, greckie i rzymskie) zawierają opisy zarówno przepuklin, jak i sposobów ich leczenia [1].

Współcześnie zabiegi przepuklin pachwiny stanowią około 13% operacji na oddziałach chirurgii ogólnej. Liczbie osób operowanych dorównuje liczba tych, którzy z różnych względów nie poddają się leczeniu chirurgicz-

Abdominal wall hernias have accompanied mankind since the dawn of time. This has resulted both from the anatomical structure of the abdominal wall and the adoption an erect vertical posture. Images of hernias can be found among items of prehistoric ceramics. Ancient medical scripts of Egypt, Greece, India and Rome all contain descriptions of hernias and methods of the treatment thereof [1].

In modern-day surgery, inguinal hernia repair constitutes approximately 13% of all procedures performed in general surgery wards. The number of patients undergoing an operation is equaled by the number of those who

nemu [2]. Średnio, wykonanie co dziesiątej laparotomii powoduje powstanie przepukliny pooperacyjnej, co daje setki tysięcy przypadków w skali globalnej [3]. Powstawanie przepuklin i ich leczenie wiąże się ze znacznymi kosztami ekonomicznymi, gdyż problem ten dotyczy często osób aktywnych zawodowo. Na przykład, w Stanach Zjednoczonych straty spowodowane absencją chorobową związaną z leczeniem przepuklin obliczane są na 37 miliardów dolarów rocznie [4]. W Polsce, według obliczeń autorów, sama absencja chorobowa w następstwie leczenia przepuklin pachwiny kosztuje skarb państwa nawet kilkadziesiąt mln złotych rocznie (dane nieopublikowane).

Mimo że przepukliny występują powszechnie, etiologia i patofizjologia tej choroby nie są wyjaśnione. Niejasna etiologia wywołuje dyskusje nad optymalnym sposobem leczenia schorzenia. Praktyka kliniczna ostatnich dekad pozwoliła na zdefiniowanie dobrych metod terapii przepuklin. Nie wydaje się jednak, że w tym zakresie został osiągnięty „koniec nauki” chirurgicznej, raczej jest to jedynie kolejny etap rozwoju. Nie sposób pominąć faktu, że od czasu Bassiniego przedstawiono ponad sto metod operacyjnych przepuklin pachwiny i nic nie wskazuje, aby rozwiązania naszej epoki miały być ostatnimi.

W ostatnich kilkadziesiąt latach postęp biologii molekularnej i technik obrazowania pozwolił na głębsze zrozumienie zarówno podłoża anatomicznego, jak i zmian zachodzących w tkance łącznej. Wydaje się, że zmiany te prowadzą zarówno do powstania przepukliny pierwotnej, pooperacyjnej, a także tłumaczą nawroty przepuklin niewynikające z błędów chirurga-operatora (błędów technicznego).

Przez stulecia jednym z głównych czynników sprawczych przepuklin uważano pracę fizyczną. Pogląd ten reprezentowany jest nadal przez pacjentów i znaczną część lekarzy [5]. Pojawienie się choroby często kojarzone jest przez pacjentów z wysiłkiem fizycznym w pracy i staje się przedmiotem spraw odszkodowawczych. Ten sposób rozumowania bierze swój początek w czasach antycznych. Galen uważał, że przyczyną przepukliny jest pęknięcie otrzewnej. Pozostałością tej koncepcji jest zwyczajowa nazwa przepukliny — *ruptura* (łac. pęknięcie, przerwanie). Pojawienie się wrót przepukliny uważano za logiczne następstwo czysto mechanicznego działania sił tłoczni brzusznej i mięśni zaangażowanych w pracę fizyczną [5].

W początkach XX wieku zwrócono uwagę, że przepukliny występują również często u osób niepracujących fizycznie, a ich częstość wzrasta wraz z wiekiem. Skierowało to uwagę badaczy na struktury tworzące wrota przepuklin i zmiany, jakie mogą w nich następować. Już w 1923 roku Harrison stwierdził, że nie powinno się traktować ścięgien i powięzi jako martwych i biernych struktur, lecz jako tkankę żyjącą, zmieniającą się z wiekiem, a także na skutek procesów patologicznych [6]. Ówczesne możliwości techniczne uniemożliwiały jednak pogłębienie badań.

Przy rozpatrywaniu potencjalnych czynników etiologicznych powstawania przepuklin nie sposób pominąć pewnych specyficznych cech budowy ciała ludzkiego. W aspekcie rozwoju przepuklin pewne obszary ciała (koszt rozwoju filogenetycznego) są jakby do tego pre-

refrain from surgical intervention for various reasons [2]. On average, every tenth laparotomy leads to hernia formation, causing hundreds of thousands of cases on a global scale [3]. Hernia formation and treatment induces significant economic losses, since this condition often affects professionally active people. For example, in the USA, the estimated annual loss due to absence from work caused by hernia treatment is \$37 billion USD [4]. The authors estimate that the Polish budget loses a few dozen million PLN a year for the same reason although there is no published data available on this subject.

Although hernias are common, the etiology and pathophysiology of this condition remain unexplained. The unclear etiology has provoked discussion over the optimal treatment method. Clinical practice of the last few decades has made it possible to define good methods of hernia treatment. However, the “end of surgical science” in this field does not appear to have been reached: it is merely at another stage of development. The inomissible fact is that over a hundred methods of hernia repair have been reported since Bassini, yet nothing indicates that the solutions of our age will be final.

In the last few decades, thanks to the advances in molecular biology and the development of imaging techniques, a deeper understanding of the anatomical background and connective tissue alterations has become possible. It appears that these changes lie at the origin of both primary and incisional hernias, and may provide an explanation for hernia recurrences unrelated to errors in surgical technique.

For centuries, physical labor was considered one of the most important causative factors of hernias. This view is still expressed by many patients and a large number of physicians [5]. The patients usually first notice the hernia during physical exertion at work, which often leads to compensatory litigation. This train of thought originates from ancient times. Galen stated that the cause of hernia is a rupture of the peritoneum. This theory is preserved in the traditional name for hernia: rupture (from Latin *ruptura*, from *ruptus*, past participle of *rumpere*, to break). The appearance of a hernial defect was considered a logical effect of the purely mechanical action of intraabdominal pressure forces and the muscles involved in physical labor [5].

In the early 20th century, attention has been brought to the fact that hernias occur equally often in individuals not performing any physical labor, and their incidence increases with age. This has drawn attention to the structures which form the hernial defect and the alterations which can occur there. As early as 1923, Harrison stated that tendons and fasciae should not be regarded as dead and passive structures, but rather as a living tissue, undergoing changes with age and through pathological processes [6]. The technical limitations of that age precluded any indepth research.

When considering potential etiological factors of hernia formation, one cannot omit certain specific features of the human anatomy. In the aspect of hernia development, certain areas of the body (the cost of phylogenetic development) seem predisposed to it. There are loca-

dysponowane. W powłokach brzusznych człowieka występują miejsca o zmniejszonej odporności zwane ogólnie *loci minoris resistentiae*. Oprócz miejsc związanych z przechodzeniem pewnych struktur poza jamę brzuszną (np. powróżek nasienny, naczynia udowe) są to miejsca połączeń powięzi czy przyczepów tych struktur do kości. Osobną grupę stanowi tu blizna pooperacyjna, która tworzy jatrogenne miejsce osłabionej oporności.

Przepukliny najczęściej występują w pachwinie. Anatomia tej okolicy jest skomplikowana, a nowe publikacje wskazują, że nadal nie jest do końca poznana. Jak stwierdzają Bendavid i wsp., anatomia tej okolicy jest „koszmarem dla młodych lekarzy i studentów medycyny” [7]. Mnogość wzajemnie przenikających się struktur powięziowych i mięśniowych o dość niejednoznacznych granicach (zwłaszcza w przypadku istnienia przepukliny) utrudnia dokładne anatomiczne rozeznanie. Należy przypomnieć koncepcję Fruchauda z 1956 roku, według której miejscem powstawania przepuklin pachwiny jest tak zwany rozwór mięśniowo-grzebieniowy. Obszar ten ograniczają: od góry — dolny brzeg mięśnia poprzecznego i skośnego brzucha, od dołu — grzebień kości łonowej, bocznie — mięsień biodrowo-łędźwiowy, zaś przyśrodkowo — mięśnie proste brzucha. Rozwór zawiera kanał pachwiny i udowy. Od wewnątrz pokryty jest powięzią poprzeczną wraz z tak zwanymi analogami powięzi poprzecznej, do których zalicza się: łuk biodrowo-grzebieniowy, sierp pachwiny, więzadło międzydołkowe i pasmo biodrowo-łonowe. Zdaniem Fruchauda osłabienie tych struktur z jakiegokolwiek powodu jest przyczyną powstania przepukliny [8]. W opisanym obszarze powstają przepukliny pachwinowe i udowe. Te ostatnie według autorów anglosaskich stanowią odmianę przepuklin pachwinowych (typ 3c wg Nyhusa; [9]). Znacznie rzadziej występują przepukliny kresy białej czy pępkowe, natomiast pozostałe lokalizacje przepuklin pierwotnych należą do kazuistyki.

Przepukliny pooperacyjne stanowią osobny rozdział herniologii. Tu, oprócz zaburzeń, które odgrywają rolę w przypadku przepuklin pierwotnych, istotne znaczenie mają proces gojenia się rany i stan ogólny pacjenta w czasie tego procesu. Nadal nie ustalono jednolitych zasad zamykania powłok brzusznych, a jedynie pewne wskazania dotyczące techniki i rodzaju używanego materiału szewnego [10]. Niewątpliwie powstanie przepukliny pooperacyjnej może się wiązać z błędem technicznym chirurga, lecz istotną rolę odgrywają tu także czynniki, jak: ropienie rany, niedożywienie chorego, choroba nowotworowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, kuracja steroidowa i otyłość.

Dzięki kilku spostrzeżeniom klinicznym i doświadczalnym poczynionym w latach 70. XX wieku powrócono do koncepcji zmian w tkance łącznej, dopatrując się w nich przyczyn powstawania przepuklin. Pierwszym było odkryte w latach 50. zjawisko lathyryzmu. U szczurów karmionych paszą ze zwiększoną zawartością groszku pachnącego (*Lathyrus odoratus*) zaobserwowano częstsze występowanie przepuklin. Przyczyną okazał się β -aminopropionitryl, substancja będąca inhibitorem enzymu oksydazy lizynowej, który uczestniczy w jednej z faz opisanej poniżej syntezy

tions of decreased resistance within the abdominal wall, known generally as the *loci minoris resistentiae*. Aside from locations involved in the passing of various structures through the wall of the abdominal cavity (e.g. the spermatic cord, the femoral vessels), these are typically sites of fascial junction or fascial attachment to bones. The postoperative scar belongs to a separate group, creating an iatrogenic site of decreased resistance.

Hernias most commonly occur in the groin. The anatomy of the inguinal region is complex and, as indicated by up-to-date reports, still not fully investigated. As Bendavid says, this anatomy is “the nightmare of young doctors and medical students” [7]. The multitude of intertwining fascial and muscular structures, with ill-defined boundaries (particularly if a hernia is present), make correct anatomical identification quite difficult. Fruchaud’s 1956 concept of the myopectineal orifice as the primary site of inguinal hernia formation is worth remembering. This orifice is bounded superiorly by the inferior margin of the transverse and internal oblique muscles, medially by the rectus muscle, laterally by the iliopsoas muscle, and inferiorly by Cooper’s ligament and the pubis. The femoral and inguinal canals are located within the orifice. Its interior cover is formed by the transverse fascia and the so-called iliopectineal arch, the falx inguinalis, the interfoveolar ligament and the iliopubic tract. According to Fruchaud, any weakening of this structure gives rise to hernia formation [8]. Femoral and inguinal hernias develop in this region. The first, according to the English-language literature, are a variation of inguinal hernia (Nyhus type 3c; [9]). Umbilical and linea alba hernias are much less frequent; other hernia locations are extremely rare.

Incisional hernias form a separate chapter of herniology. In this case, apart from the disorders playing a role in the etiopathogenesis of primary hernias, the process of wound healing and overall patient condition during that period are of significance. Unanimous rules for abdominal wall closure have not been established — only certain indications as to the technique and type of suturing material are available [10]. The development of an incisional hernia can undoubtedly result from a technical error, but a significant role is played by other factors such as: wound suppuration, malnutrition, neoplastic disease, chronic obstructive pulmonary disease, steroid therapy and obesity.

Thanks to a number of clinical observations and experiments made in the 1970s, the concept of connective tissue alterations has been reinstated, and the origins of hernia formation have been sought there. The lathyrisms phenomenon, discovered in the 1950s was the first of these observations. An increased incidence of hernias has been observed in rats receiving a diet of sweet pea grains (*Lathyrus odoratus*). β -aminopropionitrile, an inhibitor of lysine oxidase which takes part in one of the phases of collagen synthesis is described below [11]. Intraperitoneal infusions of this substance has been shown to induce similar results [12].

Another important fact has been derived from the observation of individuals with a rare genetic anomaly — Ehlers-Danlos syndrome. Among the many symptoms

włókien kolagenowych [11]. Dootrzewnowe podanie tej substancji powodowało podobne skutki [12].

Drugim istotnym faktem była obserwacja osobników z rzadką anomalią genetyczną — zespołem Ehlersa-Danlosa. Wśród wielu symptomów tej choroby wyróżnia się również powstawanie przepuklin już w wieku wczesnodziecięcym. W tym przypadku przyczyną jest wrodzony brak enzymów zwanych telopeptydazami, które również odpowiadają za jeden z etapów syntezy włókien kolagenowych [13]. Zarówno w przypadku zespołu Ehlersa-Danlosa jak i lathyryzmu dochodzi do syntezy niepełnowartościowych włókien, które nie są w stanie zapewnić integralności i siły powięzi. Na podstawie tych spostrzeżeń zaczęto przypuszczać, że mogą istnieć również inne zaburzenia prowadzące do osłabienia powięzi.

Dzięki postępowi w obrazowaniu tkanek i wprowadzeniu mikroskopii elektronowej dokonano pierwszych analiz ultrastruktury powięzi. Pionierem tych badań był Wagh, który w 1974 roku badał skrawki powięzi poprzecznej chorych z przepuklinami w mikroskopie elektronowym, porównując je z pobranymi od osób zdrowych. Wraz ze współautorami stwierdził istotne różnice zarówno dystrybucji, jak i grubości poszczególnych włókien kolagenowych [14]. Badania te zdawały się potwierdzać wcześniejsze obserwacje Reada, który już w 1970 roku badając 356 wycinków torebek mięśnia prostego brzucha, pobranych od chorych z przepuklinami, zauważył zmniejszoną ich suchą masę w porównaniu z osobami, u których nie występowały przepukliny. Obserwacja ta dotyczyła zwłaszcza przepuklin prostych [15]. Wyniki badań fibroblastów pobranych z miejsc powstawania przepuklin potwierdzały udział zaburzeń budowy tkanki w etiopatogenezie przepuklin. W 1972 roku Wagh i Read opublikowali badania nad hodowlą tych komórek pobranych z torebki mięśnia prostego brzucha u chorych z przepuklinami pachwinowymi [16]. Stwierdzili oni zmniejszoną proliferację fibroblastów pobranych od pacjentów z przepuklinami w porównaniu z grupą kontrolną (operowani w pachwinie z innych przyczyn). Również inkorporacja znakowanej radioaktywnie prolina do kolagenu była tu niższa. Autorzy zasugerowali zredukowaną syntezę kolagenu jako przyczynę przepuklin pachwinowych u dorosłych.

Dalsze badania skupiły się na roli poszczególnych typów kolagenu w etiopatogenezie przepuklin. Kolageny stanowią rodzinę białek włóknikowatych (glikoproteiny o niewielkiej zawartości cukrów) najobficiej występujących w organizmach zwierzęcych (20–40% wszystkich białek). Są one składnikami skóry, chrząstek, kości, więzadeł, powięzi i ścięgien. Stanowią główne tworzywo włókien klejorodnych (kolagenowych) tkanki łącznej macierzy zewnątrzkomórkowej. Włókna kolagenowe charakteryzują się dużą wytrzymałością (10 kg na 1 mm średnicy) i nierozpuszczalnością. Wyróżnia się około 20 typów kolagenu, różniących się zestawem podjednostek, masą cząsteczkową, składem i sekwencją amiokwasową oraz strukturą przestrzenną.

Synteza kolagenu odbywa się kolejno wewnątrz oraz poza fibroblastem (lub jego odpowiednikiem w tkance

of this disorder is early development of hernias, often in infancy. In this case, the disorder is caused by congenital deficiency of telopeptidases, which are responsible for one of the stages of collagen fiber synthesis [13]. Both in Ehlers-Danlos syndrome and lathyrysm, defunct collagen fibers are produced, which are unable to sustain fascial integrity and strength. Based on these observations, assumptions were made of the existence of other aberrations leading to fascial weakening.

Thanks to the advances in tissue imaging and the introduction of electron microscopy, the first analyses of fascial ultrastructure were performed. Wagh pioneered these investigations in 1974, analyzing transverse fascia specimens from hernia patients under electron microscopy and comparing them to healthy controls. He discovered significant differences in the distribution and thickness of individual collagen fibers [14]. The results of his research was in accordance with the earlier observations of Read, who in 1970 investigated 356 specimens of the rectus muscle sheath harvested from hernia patients and found that their dry mass was lower compared to healthy controls. This observation applied especially to direct hernias [15]. Research on fibroblasts harvested from points of origin of hernias have confirmed the role of connective tissue abnormalities in the etiology of hernias. In 1972, Wagh and Read published a report of investigations on cultured fibroblasts harvested from the rectus muscle sheath of patients with inguinal hernia [16]. They found decreased fibroblast proliferation and lower incorporation rates of marked proline into collagen than in patients undergoing groin surgery for reasons unrelated to hernia. The authors have suggested reduced collagen synthesis as the cause for the development of hernia in adults.

Further research focused on the role of different types of collagen in the etiopathogenesis of hernias. Collagens form a family of fibrillary proteins (low-carbohydrate-level glycoproteins) most abundant in animal organisms (20–40% of all proteins). They are found in the skin, cartilage, bone, ligaments, tendons and fasciae. They are the main ingredient of collagen fibers of the extracellular matrix of the connective tissue. Collagen fibers display a high level of strength (10 kg per 1 mm diameter) and are insoluble. Approximately 20 collagen types are known, differing in subunit composition, molecular mass, amino acid sequence and composition and spatial structure.

Collagen synthesis takes place first inside the fibroblast (or its equivalent in cartilage or bone) and later outside. First, procollagen chains are synthesized on a mRNA matrix bound to ribosomes. They are transported into the endoplasmic reticulum and transformed into procollagen. Procollagen chains undergo hydroxylation of proline and lysine, a process catalyzed by ascorbic acid (Vitamin C). Primates do not synthesize this vitamin, and its deficiency in the food leads to severe disruption of collagen synthesis (scurvy). In the next stage, procollagen chains undergo glycosylation. The role of the saccharid chains added in this process is not fully understood, but they probably have a role in fibrogenesis, or fiber formation. The last stage taking place inside the cell is the assembly of a triplet mo-

chrzęstnej czy kostnej). Jako pierwsze na matrycy mRNA, związanego z rybosomami, powstają łańcuchy preprokolagenu. Przechodzą one do retikulum endoplazmatycznego, przekształcając się w prokolagen. Łańcuchy prokolagenu podlegają hydroksylacji w obrębie aminokwasów proliny i lizyny. W tym procesie niezbędny jest kwas askorbinowy, czyli witamina C. Ssaki naczelne nie syntetyzują tej witaminy i jej brak w pokarmie prowadzi do poważnych zaburzeń budowy kolagenu (szkorbut). W następnym etapie łańcuchy prokolagenu ulegają glikolizacji. Rola przyłączonych reszt cukrowych nie jest do końca poznana, lecz prawdopodobnie odgrywają one rolę w fibrogenzie, czyli tworzeniu włókien. Ostatnim etapem, jaki zachodzi w komórce, jest utworzenie tripletowej cząstki z glikozylowanych łańcuchów prokolagenu. Tripletowe włókna zostają wydalone z komórki do macierzy zewnątrzkomórkowej, gdzie zachodzą dalsze etapy syntezy. Gdy z końcowych fragmentów włókien zostają usunięte za pomocą telopeptydaz końcowe odcinki (telopeptydy), powstaje tropokolagen. Brak telopeptydaz jest charakterystyczny dla zespołu Ehlersa-Danlosa. Ważną rolę w tworzeniu łańcucha tropokolagenu (tworzenie silnych wiązań poprzecznych) odgrywa oksydaza lizynowa, której inhibitorem jest wzmiankowany już β -aminopropionitryl występujący w groszku pachnącym. Końcowym etapem jest spontaniczna asocjacja tropokolagenu w mikrowłókienna kolagenu, a tych ostatnich we włókienna o średnicy około $50 \mu\text{m}$. Te z kolei tworzą włókienna grubości około $0,5 \mu\text{m}$. Połączenia pomiędzy cząstkami lizyny kształtują dojrzały kolagen.

Kolagen typu I uważany jest za postać dojrzałą, natomiast typu III za niedojrzałą. Dla wytrzymałości tkanek najważniejsze znaczenie ma relacja ilościowa obu typów. Im stosunek jest większy, tym powięź jest silniejsza. Badania, jakie przeprowadzono na przełomie wieków, wykazały, że u chorych z przepuklinami pachwinowymi powyższy stosunek jest zaburzony. Co więcej, wykazano, że zmiany te mają charakter uogólniony i nie dotyczą tylko powięzi okolicy wrót przepukliny. Friedman i wsp. w fibroblastach wyizolowanych z skóry chorych z przepuklinami wykryli prawie dwukrotny wzrost mRNA dla prokolagenu typu III. Ten wzrost zanotowano również na poziomie białkowym [17]. W badaniach nad fibroblastami ze skóry chorych z przepuklinami pooperacyjnymi Si i wsp. stwierdzili zmniejszoną syntezę kolagenu I w stosunku do III. Zmiana ta wyrażała się również w ekspresji mRNA dla poszczególnych typów [18]. Klinge i wsp., badając technikami immunohistochemicznymi kolagen w skórze chorych z nawracającymi przepuklinami pooperacyjnymi, stwierdzili statystycznie znaczne obniżenie stosunku kolagenu I/III w porównaniu z grupą kontrolną. Tłumaczyć to może sięgający 50% odsetek nawrotów po zaopatrzeniu wrót takich przepuklin za pomocą prostego szycia [19].

W badaniach nad kolagenem wykazano, że oprócz błędu technicznego i wymienionych już wyżej sytuacji klinicznych, na powstanie przepukliny pooperacyjnej wpływają również czynniki natury wrodzonej, prowadzące do zaburzeń w budowie tkanki łącznej. Argumentów popierających tę hipotezę dostarcza również praca Jorgensena i wsp., którzy stwierdzili, że po dużych opera-

lecule of glycosylated procollagen chains. The triplet fibers are excreted from the cell into the extracellular matrix, where further stages occur. Tropocollagen is created by telopeptidases through the detachment of telopeptides, the terminal portions of the chain. The lack of telopeptidases is characteristic of Ehlers-Danlos syndrome. Lysine oxidase, inhibited by β -aminopropionitrile present in sweet pea grains, plays an important part in the creation of tropocollagen chains (creation of strong transverse bonds). The final stages include the spontaneous association of tropocollagen into microfibrils of collagen, which are later organized into fibers with a diameter of approximately $50 \mu\text{m}$. These in turn create $0.5 \mu\text{m}$ — thick fibers. Mature collagen is shaped by bonds between lysine particles.

Collagen type I is considered mature, and type III is regarded as immature. The ratio of these two types of collagen is the most important determinant of tissue strength. The greater the proportion of type I collagen, the stronger the fascia. Investigations performed at the turn of the century have indicated that the above ratio is altered in patients' hernias. Moreover, it has been proven that these alterations are generalized and not limited to the fascia of the hernial defect. Friedman *et al.* have found almost a twofold increase in procollagen type III mRNA in fibroblasts isolated from the skin of hernia patients. This increase has also been confirmed in the protein level [17]. Si *et al.* have discovered diminished collagen type I vs. III synthesis in their investigations of skin fibroblasts cultured from patients with incisional hernia. This alteration was also seen in the expression of mRNA of different collagen types [18]. Klinge *et al.* have observed a statistically significant decrease in the collagen type I/III ratio compared to controls in their immunohistochemical studies of collagen in the skin of patients with recurrent incisional hernias. This could provide an explanation for the high recurrence rate after the repair of such hernias through simple suturing (up to 50%; [19]).

Research into collagen has shown, that aside from technical error and the clinical situations described above, congenital factors leading to connective tissue disorders influence the development of incisional hernias. Arguments in favor of this hypothesis are also provided by the report of Jorgensen *et al.* who have ascertained that large surgical procedures disrupt collagen synthesis even at locations distant from the laparotomy wound [20]. The surgical injury itself can, therefore, cause hernia formation.

Epidemiological data indicate that hernias are more frequent in the elderly. The investigations of Nikolov and Beltschev have shown that collagen fibers degenerate with age [21]. Rodrigues has confirmed that as the organism ages, similar degradation occurs in the elastic fibers, which play an equally important role in preserving physiological mechanical properties of the fascia [22].

In the 1980s, research was undertaken concerning another group of hypothetic etiopathogenetic factors of hernias — the metalloproteinases (mps). This is a group of enzymes, containing a zinc ion, present in the extracellular matrix, responsible for its breakdown. Mps are inactivated by tissue-derived inhibitors. About 14 types

cyjach dochodzi do zaburzeń syntezy kolagenu — nawet w miejscach oddalonych od rany operacyjnej [20]. Tak więc sam uraz operacyjny może stanowić o powstaniu przepukliny.

Dane epidemiologiczne wskazują, że przepukliny występują u osób w podeszłym wieku. W badaniach, jakie przeprowadzili Nikolov i Beltshev, wykazano, że wraz z wiekiem zachodzi degeneracja włókien kolagenowych [21]. Rodrigues i wsp. potwierdzili, że wraz ze starzeniem się organizmu następuje również podobna degeneracja włókien elastycznych, odgrywających równie ważną rolę w utrzymaniu odpowiednich właściwości mechanicznych powięzi [22].

W latach 80. XX wieku podjęto badania nad kolejną grupą hipotetycznych czynników etiologicznych przepuklin — metaloproteinazami (MPs). Jest to grupa enzymów, zawierających jon cynkowy, obecnych w macierzy zewnątrzkomórkowej, których zadaniem jest jej degradacja. Metaloproteinazy są unieczynniane poprzez tkankowe inhibitory. Wyróżnia się około 14 typów metaloproteinaz, których substratami są różne białka macierzy, a wśród nich kolagen. Metaloproteinazy odgrywają rolę w wielu procesach patologicznych. Wymienia się tu powstawanie przerzutów nowotworowych, jak również tętniaków aorty. Zwrócono uwagę na statystycznie znamienne częstsze występowanie przepuklin pooperacyjnych po zabiegach tętniaków aorty. W gojących się ranach podwyższa się stężenie niektórych metaloproteinaz. Stumpf i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie MMP-13 w ścianie jelita u chorych z nieszczelnością zespolenia po resekcji. Towarzystwo temu obniżone stężenie kolagenu. Przeciek powstaje najczęściej około 5–7 dnia, gdy najważniejszą rolę w gojeniu odgrywa dojrzewanie kolagenu [23].

Działanie metaloproteinaz w tkance łącznej skierowało uwagę badaczy na ich ewentualną rolę w powstawaniu przepuklin. Wiele prac, zwłaszcza autorów z Niemiec i Wielkiej Brytanii, pozwoliło na lepsze poznanie tego problemu [24–27]. W pracy Klinge i wsp., oprócz obniżenia stosunku typów I/III kolagenu w fibroblastach skóry chorych z przepuklinami pachwinowymi w stosunku do grupy zdrowej, stwierdzono podwyższone stężenie MMP-13. Nie wykazano w tym zakresie różnic u chorych z przepuklinami prostymi i skośnymi [26]. W innych badaniach z tego samego ośrodka w Aachen wykazano, że u chorych z przepuklinami nawrotowymi oprócz zwiększonej ekspresji mRNA dla prokolagenu III, występuje podwyższone stężenie MMP-1 i MMP-13 [27]. Bellon i wsp. wykazali również podwyższone stężenie MMP-1 i obniżenie hydroksylacji lizyny w powięzi poprzecznej pobranej u chorych z przepuklinami prostymi [28]. Powyższe dane wskazują na udział metaloproteinaz (wysoka ich aktywność lub obniżone stężenie inhibitorów) w powstawaniu przepuklin ściany brzucha. Tę atrakcyjną hipotezę podważa jednak kazuistyka. Autorzy z Niemiec opisali przypadek dziecka z nawrotowymi przepuklinami, u którego zarówno stosunek kolagenu I/III był w normie, jak i nie było podwyższonej ekspresji metaloproteinaz [29].

Przedstawione dane uzasadniają współczesny pogląd o polietiologiczności przepuklin. Najważniejszą rolę prawdopodobnie odgrywają nieprawidłowości w metabolizmie

of mps are known, their substrates being various matrix proteins, including collagen. Metalloproteinases play a role in many pathological processes, including malignant metastasizing and aortic aneurysms. Attention has been brought to the statistically significantly greater incidence of incisional hernias after operations of aortic aneurysms. The concentration of certain mps increases in healing wounds. Stumpf *et al.* have found increased levels of MMP-13 in the intestinal wall of patients with leaking anastomoses after gut resections. This was accompanied by decreased collagen levels. The leak usually develops around the 5th to 7th postoperative day, when collagen maturation plays the leading role in healing [23].

Metalloproteinase activity in the connective tissue has drawn scientists' attention to their potential role in the pathogenesis of hernias. Many reports, particularly by German and British authors have allowed for better exploration of the problem [24–27]. In the report by Klinge *et al.*, besides the decreased collagen I/III ratio in skin fibroblasts of patients with inguinal hernia compared to healthy controls, an increased level of MMP-13 activity was also found. No differences were found between patients with direct and indirect hernias in this regard [26].

Other investigations from the same center in Aachen have shown that in patients with recurrent hernias, aside from the increased expression of procollagen type III mRNA, the levels of MMP-1 and MMP-13 were increased [27]. Bellon has also discovered increased MMP-1 levels and decreased lysine hydroxylation in the transverse fascia of patients with direct hernias [28]. The above data indicate the participation of metalloproteinases (high mps activity or decreased inhibitor levels) in the pathogenesis of abdominal wall hernias. However appealing, this hypothesis is challenged by casuistry. German authors have reported a case of a child with recurrent hernias and a normal I/III ratio and metalloproteinase expression [29].

The data presented here justify the modern concept of hernia as a polyetiological condition. The leading role seems to be played by abnormal connective tissue metabolism, manifested as gene-derived disorders of collagen fiber synthesis and their imbalanced breakdown by metalloproteinases. Processes associated with aging have a separate role. The sum of the above results in altered connective tissue ultrastructure, manifested morphologically as incorrect architecture of the fasciae. Abnormal tissue architecture (disrupted, chaotic arrangement of the elements responsible for strength), deficiency and weakness of individual fibers are the basis of biomechanical alterations of the fasciae manifested as the loss of tissue elasticity and strength. The existence of such alterations has been confirmed by Pansy [30].

It is unclear whether the coexistence of anatomical "errors" of the body wall and molecular aberrations is sufficient for a hernia to develop. Whatever increases intraabdominal pressure (increased straining, ascites, COPD) undoubtedly facilitates clinical development of this condition. The finding of connective tissue disorders, as an etiopathogenetic foundation of hernia, encourages the use of synthetic materials in the treatment process. The

tkanki łącznej, polegające na uwarunkowanych genetycznie zaburzeniach syntezy włókien kolagenu, jak również ich niezrównoważonej degradacji poprzez metaloproteinazy. Osobne znaczenie mają procesy związane ze starzeniem się organizmu. Sumarycznym efektem są zmiany ultrastruktury tkanki łącznej, co z kolei morfologicznie objawia się w nieprawidłowej architektonice powięzi. Zła architektonika tkanki (zaburzony, chaotyczny układ elementów decydujących o wytrzymałości), niedobór i słabość poszczególnych włókien stanowią podłoże zmian biomechanicznych powięzi wyrażających się w utracie elastyczności i wytrzymałości całej tkanki. Występowanie takich zmian potwierdziły badania Pansa i wsp. [30].

Nie jest jasne, czy współwystępowanie „błędów” anatomicznych powłoki ciała i zmian o podłożu molekularnym jest wystarczające do powstania przepukliny. To, co zwiększa napór na ścianę brzuszną (zwiększona tłocznia, wodobrzusze, przewlekła zaporowa choroba płuc) niewątpliwie przyspiesza rozwój kliniczny schorzenia. Stwierdzenie zmian w obrębie tkanki łącznej, jako postawy etiopatogenetycznej przepuklin, skłania do zastosowania w leczeniu materiałów syntetycznych. Wykorzystanie implantatów w chirurgii przepuklin przyczyniło się do dramatycznego spadku odsetka nawrotów przepuklin, wspierając tym samym prezentowane hipotezy etiologiczne.

Piśmiennictwo (References)

1. Stoppa R, Wantz G, Munegato G, Pulchinotta A. Hernia healers. An illustrated history. Arnette, Velizy Villacoublay 1998.
2. Kingsnorth A, Le Blanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet* 2003; 362: 1561–1571.
3. Itani K, Neumayer L, Reda D, Kim L, Anthony T. Repair of ventral incisional hernia: the design of randomized trial to compare open and laparoscopic surgical techniques. *Am J Surg*. 2004; 188 (suppl. 6A): 22S–29S.
4. Jones K, Burney R, Peterson M, Christy B. Return to work after inguinal hernia repair. *Surgery* 2001; 129: 128–135.
5. Lau W. History of treatment of groin hernia. *World J Surg*. 2002; 26: 748–759.
6. Harrison P. Inguinal hernia: a study of the principles involved in the surgical treatment. *Arch Surg*. 1922; 4: 680–689.
7. Bendavid R, Howarth D. Transversalis fascia rediscovered. *Surg Clin North Am*. 2000; 80: 2–33.
8. Fruchaud H. Anatomie chirurgicale des hernies de l'aîne. Doin and Cie, Paris 1956: 96–134.
9. Śmietaniński M, Grzybiak M, Śledziński Z. Miana i klasyfikacja przepuklin pachwiny. *Pol Przegl Chir*. 2001; 73: 753–755.
10. Jenkins T. The burst abdominal wound: a mechanical approach. *Br J Surg*. 1976; 63: 873–876.
11. Wirtschafter Z, Bentley J. The extractable collagen of lathyritic rats with relation to age. *Lab Invest*. 1962; 11: 365–370.
12. Conner W, Peacock E. Some studies on the etiology of inguinal hernia. *Am J Surg*. 1973; 126: 732–735.
13. Iglesias J, Renard T. Diaphragmatic hernia in an 8-year-old with Ehler-Danlos syndrome. *Ped Surg In*. 1998; 13: 553–555.
14. Wagh P, Leverich A, Sun C, White H, Read R. Direct inguinal herniation in men: a disease of collagen. *J Surg Res*. 1974; 17: 425–433.

use of implants in hernia surgery has led to a dramatic decrease in the recurrence ratios, further supporting the etiologic hypotheses presented here.

15. Read R. Attenuation of the rectus sheath in inguinal herniation. *Am J Surg*. 1970; 120: 610–614.
16. Wagh P, Read R. Defective collagen synthesis in inguinal herniation. *Am J Surg*. 1972; 124: 819–822.
17. Friedman D, Boyd C, Norton P *et al*. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Ann Surg*. 1993; 218: 754–760.
18. Si Z, Rhanjit B, Rosch R, Mertens P, Klosterhalfen B, Klinge U. Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery* 2002; 131: 324–331.
19. Klinge U, Si Z, Zheng H, Schumpelick V, Bhardwaj R, Klosterhalfen B. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res*. 2000; 32: 43–48.
20. Jorgensen L, Kallehave F, Karlsmarks T, Gottrup F. Reduced collagen accumulation after major surgery. *Br J Surg*. 1996; 83: 1591–1594.
21. Nikolov S, Beltschev B. Einige ultrastrukturelle Besonderheiten der Fascia transversalis bei direkten Leistenhernien seniler Manner. *Anat Anz Jena*. 1990; 170: 265–272.
22. Rodrigues A, de Tolosa E, de Carvalho A. Electron microscopic study on the elastic and elastic related fibres in the human fascia transversalis at different ages. *Gegenbaurs morphol Jahrb*. 1990; 136: 645–652.
23. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2002; 386: 502–506.
24. Agren M, Jorgensen L, Andersen M, Viljanto J, Gottrup F. Matrix metalloproteinase 9 level predicts optimal collagen deposition during early wound repair in human. *Br J Surg*. 1998; 85: 68–71.
25. Parsons S, Watson S, Brown P, Collins H, Steelee R. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg*. 1997; 84: 160–166.
26. Klinge U, Zheng H, Si Z *et al*. Expression of the extracellular matrix proteins collagen I, collagen III and fibronectin and matrix metalloproteinase-1 and -13 in the skin of patients with inguinal hernia. *Eur Surg Res*. 1999; 31: 480–490.
27. Zheng H, Si Z, Kasperk R *et al*. Recurrent inguinal hernia: disease of collagen matrix? *World J Surg*. 2002; 26: 401–408.
28. Bellon J, Bujan J, Honduvilla N *et al*. Study of biochemical substrate and role of metalloproteinases in fascia transversalis from hernial processes. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27: 510–516.
29. Rosch R, Junge K, Lynen P *et al*. A case of bilateral inguinal hernia recurrence in infancy: investigations on collagen metabolism. *Hernia* 2004; 8: 160–163.
30. Pans A, Pierard G, Albert A, Desai C. Adult groin hernias: new insight into their biomechanical characteristics. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27: 863–868.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Wojciech Szczęsny
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej
Szpital Uniwersytecki im. A. Jurasza
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-00 Bydgoszcz
tel./faks: (052) 585-40-16
e-mail: wojszcz@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.10.2005 r.