

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

nem og hurtig at udføre, patientvenlig og billig. Resultaterne af flere studier peger entydigt på, at gentest for laktoseintolerans kan erstatte laktosebelastning som første screeningsundersøgelse for primær erhvervet laktosintolerans [11, 12]. I et finsk studie med sammenligning af gentest med guldstandard, enzymundersøgelse af tarmbiopsier, fandt man for børn over 12 år en sensitivitet og en specificitet for gentest på hhv. 93,3% og 100%. Positiv og negativ prædiktiv værdi var henholdsvis 100% og 98,4% [13]. Indtil der foreligger endelige undersøgelser af testens diagnostiske ydeevne i den danske befolkning, må træfsikkerheden i det finske materiale dog tolkes med forbehold. Hos mindre børn kan gentest anvendes til udelukkelse af primær erhvervet laktoseintolerans som årsag til gastrointestinale symptomer. Hos såvel børn som voksne kan gentest alene ikke benyttes til sikkert at bekræfte, at primær erhvervet laktoseintolerans er årsagen til tarmsymptomer, ligesom gentesten ikke kan benyttes ved mistanke om laktoseintolerans som følge af sygdomme i tyndtarmsmucosa, f.eks. cøliaki.

Konklusion

Primær erhvervet laktoseintolerans må formodes med stigende hyppighed at være årsag til recidiverende mavesmerter hos børn og voksne i et tiltagende multikulturelt Danmark, hvor indtagelse af mælk og mælkeprodukter er meget almindelig og anbefalet. Med identifikation af polymorfien LCT-13910C>T, som er ~100% associeret med primær erhvervet laktoseintolerans, og udvikling af metoder til påvisning af genotypen er det blevet muligt at udføre pålidelig, hurtig og patientvenlig molekylærbiologisk screening for tilstanden som led i udredningen af kliniske symptomer på laktoseintolerans. Gentesten bør være førstevalg ved mistanke om primær er-

hvervet laktoseintolerans og erstatte den tidligere laktosebelastning.

Korrespondance: *Else Marie Vestergaard*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus.
E-mail: else.marie.vestergaard@dadlnet.dk

Antaget: 27. november 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;202:7-20.
2. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003;37:197-219.
3. Busk HE, Dahlerup B, Lytzen T et al. Hyppigheden af laktosemalabsorption blandt danske studenter. *Ugeskr Læger* 1975;137:2062-4.
4. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-7.
5. Troelsen JT, Olsen J, Møller J et al. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology* 2003;125:1686-94.
6. Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J et al. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum Mol Genet* 2005;14:3945-53.
7. Mulcare CA, Weale ME, Jones AL et al. The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *Am J Hum Genet* 2004;74:1102-10.
8. Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007;120:779-88.
9. Almon R, Engfeldt P, Tysk C et al. Prevalence and trends in adult-type hypolactasia in different age cohorts in Central Sweden diagnosed by genotyping for the adult-type hypolactasia-linked LCT -13910C > T mutation. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:165-70.
10. Krasilnikoff PA, Gudman-Hoyer E, Moltke HH. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:693-8.
11. Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K et al. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:371-6.
12. Ridefelt P, Hakansson LD. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:822-6.
13. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004;53:1571-6.

Hernier som medicinsk sygdom

Stud.med. Jakob Burcharth & professor Jacob Rosenberg

Herlev Hospital, Gastroenheden

Resume

Systemisk anormal kollagenmetabolisme har i lang tid været mistænkt for at disponere til herniedannelse. Studier har vist, at der er en klar sammenhæng mellem øget risiko for hernieudvikling og nedsat kollagen type I/III-ratio hos patienter. De patientgrupper, der kan have nedsat kollagen type I/III-ratio og dermed øget risiko for herniedannelse, er patienter med Ehlers-Danlos' syndrom, Marfans syndrom, osteogenesis imperfecta, cutis laxa, samt patienter med enten abdominale aortaaneurismer, colondivertikler eller stress-inkontinens. Perspektivet kunne være en fremtidig in-

dividualisering af operationsteknikken afhængig af patienternes kollagenprofil.

Anormal kollagenmetabolisme var én af de første teorier, der blev foreslået som årsag til udvikling af primære og sekundære hernier [1, 2]. Ideen kommer fra viden om sygdomme som Ehlers-Danlos syndromet, Marfans syndrom, cutis laxa og osteogenesis imperfecta [3]. Alle disse sygdomme er genetisk kollagenbetingede, og de arvelige mutationer er identificeret [4-6]. Patienter, der lider af disse sygdomme, er alle kendetegnet ved, at de bl.a. har en velkendt højere risiko for hernieudvikling end baggrundsbeholdningen [3, 7-10].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Formålet med artiklen er at gennemgå den nuværende viden om kollagen og herniedannelse. Vi vil ligeledes give eksempler på sygdomme og tilstande, der er relateret til herniedannelse. Pga. de fysiske symptomer, som hernier medfører for den enkelte patient, og den økonomiske byrde hernier påfører sundhedsvæsenet årligt, er det vigtigt at afklare ætiologien og patogenesen bag herniedannelse for at kunne arbejde mod rationelle metoder til forebyggelse og behandling.

Metode

Der er søgt i Pubmed- og Cochrane-databaserne uden begrænsning af publikationstidspunktet og med søgeordene *collagen*, *multiple*, *groin/inguinal/incisional hernia*, *Ehlers-Danlos*, *Marfans Syndrome*, *osteogenesis imperfecta*, *cutis laxa*, *genital prolapse*. Der er medtaget oversigtsartikler og originalarbejder, der er publiceret på engelsk. Der er endvidere medtaget relevante referencer fra de fundne artikler.

Antallet af publicerede artikler om kollagenteorier og hernier er stadig ret begrænset. Når der søges i PubMed med søgeordene *collagen* og *groin/inguinal/incisional hernia*, returneres 159 publicerede arbejder (10 oversigtsartikler), mens søgeordene *groin/inguinal/incisional hernia* i sig selv giver over 12.000 publicerede arbejder (827 oversigtsartikler).

Baggrund

Overordnet kan hernier opdeles i interne og eksterne. De interne hernier omtales ikke nærmere i denne artikel. De eksterne opdeles videre efter anatomisk lokalisation i peri-inguinale, der omfatter det direkte, indirekte og femorale hernie, samt i ventrale, der bl.a. omfatter det incisionale, umbilicale, paraumbilicale og epigastriske hernie, samt nogle sjældnere typer, der ikke omtales yderligere. Hvis der i opdelingen fokuseres på mekanismen, hvorpå hernier kan opstå, opdeles i primære og sekundære.

Hernier og operationer af disse er hyppigt forekommende. I årene 2006 og 2007 blev der i Danmark både privat og offentligt opereret 20.772 inguinale hernier, og fra midten af 2006 til slutningen af 2007 blev der foretaget 4.209 ventralhernieoperationer [11]. I USA alene regner man med, at op til 500.000 nye hernier opstår årligt [12].

Disse tal siger dog ikke noget om, hvor mange incisionalhernier der opstår som komplikation til abdominalkirurgi. Incidensen af incisionale hernier efter abdominal kirurgi har været nogenlunde stabil det sidste årti med en rapporteret incidens på 2-11%, uanfægtet af kirurgiske metoder og teknologiske modaliteter er blevet mere raffinerede [12]. Helt op til 15% af disse incisionalhernier kan være besværlige at lukke med suturer alene, og der er rapporteret om recidivfrekvenser på op til 50% ved lukning med sutur uden anvendelse af net [13]. Se eksempelvis **Figur 1**. *Flum et al* [14] viste dog i deres studie af reoperationer af incisionalhernier i USA, at *mesb*-kirurgi ikke nedsætter recidivraten, men blot udskyder denne



Figur 1. Patient med incisionalhernie efter åben appendektomi.

2-3 år i forhold til suturlukningen. Dette fund er dog ikke bekræftet i andre studier.

Der er rapporteret recidivrater på op til 10% ved primære hernier og 24-58% ved sekundære hernier, når disse lukkes med sutur. Disse tal har været stabile i over 50 år [14-16]. Forsøg på at optimere recidivresultaterne ved at ændre incisionens længde og -orientering, samt flere andre metoder har ikke signifikant kunnet ændre resultaterne. *Mesb*-kirurgi har som eneste modalitet kunnet reducere recidivraten [17].

Den høje rate af incisionalhernier og disses endnu mere foruroligende recidivrate har ledt til hypotesen, at incisionalhernier grundlæggende er tegn på en biologisk bindevævs sygdom [18].

Hvilke risikofaktorer disponerer til herniedannelse?

Epidemiologiske data indikerer, at ætiologien bag herniedannelse er kompleks. Man må forvente, at der ikke er en monokausal genetisk årsag, men at det drejer sig om en serie genetiske mutationer, der gør individer modtagelige i kombination med miljømæssige belastninger [18]. Det har indtil videre ikke været muligt at lokalisere mutationer, der direkte påvirker hernieudviklingen [19].

Primær hernieudvikling

Tidligere mente man, at faktorer som hoste, overvægt, obstipation, benign prostatahypertrofi, graviditet og ascites var patogenetiske for primær herniedannelse [18]. Nu menes det, at disse faktorer ofte er til stede ved primære hernier uden nødvendigvis at forårsage dem [18, 20]. Eksogene faktorer, der lægges mere vægt på i dag, er medikamenter som *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-hæmmere og statiner, der har en påvist negativ effekt på kollagensynteseraten [21]. Rygning interfererer med C-vitamins positive krydsbinding af kollagen og er også mistænkt for at forhøje hernierisikoen ved at øge nedbrydningen af bindevævet [11, 21]. Underernæring og mangeltilstande med vitaminerne C, A, B₁, B₂, B₆ samt zink,

Faktaboks

Anormal kollagenmetabolisme er foreslået som årsag til udvikling af primære og sekundære hernier.

Type I-kollagen og type III-kollagen udgør tilsammen 95% af al kollagen i kroppen og forekommer normalt i forholdet 4:1.

Type I/III-kollagenratioen dikterer brudstyrken af en kollagenstreng.

Studier har vist, at patienter med både direkte, indirekte og recidiverende hernier har kollagenforstyrrelser i form af nedsat type I/III-kollagenratio.

Forstyrrelse i type I/III-kollagenratioen ses hos en del patienter med stressinkontinens, osteogenesis imperfecta, colondivertikler og abdominale aortaaneurismer.

Patienter med kollagensygdomme som Ehlers-Danlos, Marfans syndrom, osteogenesis imperfecta og cutis laxa har større risiko for herniedannelse end baggrundsbefolkningen.

kobber og albumin er vist at give en dårligere heling og dermed en øget risiko for udvikling af hernie [14, 22]. Ud over disse faktorer har patienter med kollagensygdomme som Ehlers-Danlos syndrom, Marfans syndrom, osteogenesis imperfecta og cutis laxa en større risiko for herniedannelse og -recidiv efter operation [23-25].

Sekundær hernieudvikling

Risikofaktorer som tab af mekanisk integritet i den strukturelle del af abdominalvæggen, suboptimal lukketeknik, sårinfektion, præoperativ hypotension, anæmi, kortikosteroidterapi og underernæring disponerer alle til udvikling af sekundære hernier [22, 26]. Dog viser flere undersøgelser, at på trods af disse risikofaktorer, ser det ud til, at de overvejende årsager til sekundær herniedannelse er biologisk afhængige [3]. Allerede i 1987 fandt man, at alder i sig selv var en risikofaktor for sekundær hernieudvikling [27]. Årsagen til dette er sandsynligvis, at kollagen type I/III-ratioen i huden mindskes efter 60-års alderen samtidig med, at indholdet af elastin i bindevævet reduceres [27].

Biologisk oversigt

Af alle kroppens bindevævskomponenter er det kun kollagen, der har sufficient mekanisk styrke til at støtte helede ar og uskadet hud. Der er p.t. fundet 29 forskellige undertyper af kollagen, og de dannes alle i fibroblaster [28]. Kollagen er et rigidt 300 nm langt og 1,5 nm bredt molekyle, der består af tre individuelle polypeptidkæder, som danner en trippelhelix. En stor del af molekylet er dannet af aminosyrer, og ved tilstede-

værelse af bl.a. oxygen og kobber samles de enkelte aminosyrer til et prokollagenmolekyle. Dette opbevares i fibroblasterne og udskilles ved stimuli [28, 29].

Når prokollagenet secernerer fra fibroblasterne, omdannes det til kollagen i den ekstracellulære matriks (ECM) via spaltning af matriksmetalloproteinaser (MMP), som er enzymer, der regulerer elementerne i ECM. Der er fundet øgede MMP-niveauer i kroniske sår hos patienter med dårlig heling samt i deres hudfibroblaster [30]. Det er vist, at applikation af en MMP-hæmmer har resulteret i signifikant forøget mekanisk styrke i sår dog uden at øge mængden af kollagen [31].

Kollagen er den primære substans i ECM og udgør 70-80% af ECMs tør vægt. Type I-kollagen og type III-kollagen udgør tilsammen 95% af al kollagen i kroppen og forekommer normalt i forholdet 4:1 [7, 29, 32, 33]. Type I/III-forholdet dikterer brudstyrken af en kollagenstreng i form af diametertykkelse og arkitektur [28]. Under normal fysiologisk intakt sårheling produceres initielt type III-kollagen, der ikke er mekanisk stærkt. Dette erstattes så senere af type I-kollagen, der er den mekanisk stærke type. Type I-kollagen er dominerende i modne stærke sår, og type III-kollagen findes i starten af sårhelingsprocessen, hvor såret er svagt [34]. Kliniske studier har vist, at kollagen type I/III-ratioen er forstyrret hos patienter med recidiverende hernier og incisionalhernier [7, 27, 32, 34-37].

Diskussion**Kollagen og andre sygdomme**

Siden 1984 har man vidst, at der er en sammenhæng mellem abdominale aortaaneurismer (AAA) og hernieudvikling, men den præcise relation er dog endnu ikke klarlagt [38, 39]. *Takagi et al* [40] kunne i 2007 vise, at kollagen type I/III-ratioen var nedsat hos patienter med AAA. Der er rapporteret incisionalhernierater så høje som 31% efter abdominale midtlinjesnit pga. AAA-kirurgi [41, 42] mod 2-11% hos en kontrolgruppe med patienter uden AAA [12]. Studier har også vist, at 19-41% af patienter med AAA har inguinalhernier mod 5-20% i kontrolgruppen, og at patienter med AAA har større risiko for at opleve recidiv af deres hernier efter operation [37, 43].

Stumpf et al [44] fandt i 2001, at der var en signifikant sammenhæng mellem nedsat kollagen type I/III-ratio og udvikling af colondivertikler. Dette skyldes en nedsat produktion af type I-kollagen. Det er ligeledes vist, at patienter med Ehlers-Danlos syndromet og Marfans syndrom har en øget forekomst af colondivertikler [44-46]. Ehlers-Danlos syndromet (EDS) er en arvelig kollagensygdom, der er forårsaget af defekt kollagensyntese [5]. EDS er klinisk karakteriseret ved hyperekstensiv hud, øget ledslaphed, øget hudsårbarhed, anormal arvævsdannelse og vaskulære komplikationer. Det er vist, at EDS-patienter med gastrointestinale anastomoser hyppigere får lækage, samt at EDS-patienter har øget risiko for at udvikle recidiv efter deres hernieoperation [47]. I 2005 viste *Stumpf et al* [48], at patienter med en nedsat kollagen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

type I/III-ratio havde en øget risiko for at få anastomoselækage. I 1997 viste *Liem et al* [24] at patienter, der lider af EDS, har en øget forekomst af inguinal hernier.

Studier, der omhandlede kvindelige patienter med stressurininkontinens, har vist, at disse kvinders type I-kollagen er reduceret med 53% i forhold til kvinder, der ikke lider af stressinkontinens. Deres type I/III-kollagenratio er dermed nedsat [49].

Det har endnu ikke været muligt at associere en specifik nedsat mængde type I-kollagen med urogenital prolaps. Det lykkedes dog *Söderberg et al* i 2004 at påvise, at unge kvinder med genitalt prolaps ofte samtidig havde stressinkontinens, og at kvinderne havde en uspecifik nedsat kollagenmængde i deres ECM [50]. Kvinderne med genitourinær prolaps havde også en øget MMP-forekomst [9, 10, 51, 52].

Cutis laxa (CL) er en sjælden bindevævssygdom med et reduceret systemisk elastinindhold i ECM. Man har fundet, at patienter med CL overekspreserer type III-kollagen, hvorfor deres type I/III-kollagenratio bliver nedsat [53].

Osteogenesis imperfecta er en arvelig sygdom med mutationer i gener for type I-kollagen. Patienterne lider ud over deformiteter i tænder og knogler af en øget forekomst af hernier [25]. Disse patienter har ligeledes en nedsat produktion af type I-kollagen og dermed en nedsat kollagen type I/III-ratio.

Kollagen og ekstracellulære matriks

Der foreligger evidens for, at messenger-RNA type I/III-ratioen og type I/III-kollagenratioen er nedsat i hud, fascie, herniesæk og hudfibroblaster hos patienter med direkte- og indirekte inguinalhernier, incisionalhernier, recidiverende incisionalhernier og recidiverende inguinalhernier [7, 8, 32, 35, 36, 54]. Se **Figur 2**. Ifølge *Zheng et al* [35] skyldes den ændrede kollagenratio dog ikke, at produktionen af type I-kollagen nedsættes, men derimod at produktionen af type III-kollagen stiger forholdsvis mere. Det blev vist allerede i 1985 [55], at type I/III-ratioen ikke kun påvirkes på proteinniveauet, men også på genniveauet.

ECM indgår i en kontinuerlig proces med nedbrydning af det opbyggede materiale via MMP'er. Studier, der fokuserer på MMP'ers rolle i primær hernieudvikling, har vist divergerende resultater. *Klinge et al* har i flere studier [7, 36] vist, at der er uændrede mængder af MMP hos patienter med incisionalhernier i forhold til kontrolgrupper. *Sherif et al* har vist, at fibroblaster fra abdominalvæggen hos unge patienter med direkte hernier har en øget MMP-sekretion [56]. Det er altså stadig uklart, hvorvidt den patologiske proces bag herniedannelse ser ud til at hænge sammen med MMP-sekretionen.

Man har forsøgt at behandle hernier biologisk. Akut sårterapi med eksogent tilførte vækstfaktorer blev allerede i 1987 vist at forkorte den naturlige inflammatoriske fase og accelerere tilstedeværelsen af fibroblaster og kollagen i såret [57]. I en dyremodel foretog *Franz et al* [58] midtlinjelaparotomier, som blev sutureret med korttidsabsorberbar sutur, der resulterede



Figur 2. Patient med venstresidigt inguinalhernie.

rede i, at dyrene dannede incisionalhernier. De så, at topisk injektion med vækstfaktoren *transforming growth factor - beta 2* (TGF- β 2) formindskede herniets størrelse og øgede mængden af kollagen I og III. Ved at bruge samme animalske model viste *Dubay et al* [59], at de ved at præge fascien med fibroblastvækstfaktor b reducerede forekomsten af hernier. Dyrene der blev behandlet med denne vækstfaktor, fik øget angiogenese og kollagendeposition i sårkanterne. Indtil videre er ingen af resultaterne afprøvet i større humane studier, og der har præsenteret sig en del praktiske problemer med selve udførelsen [15]. Andre biologiske forsøg kører i øjeblikket, hvor der på dyr forskes i bioaktive *mesher*. Der er præpareret med stoffer som vitamin C, hyaluronansyre, tetracykliner og zink [60].

Det er oplagt, at vores viden om patogenesen bag herniedannelse ikke er sufficient. Samtidig skal det understreges, at der endnu ikke er bevist en fundamental sammenhæng mellem kollagenmetabolisme og udvikling af hernier, idet der endnu ikke findes tilstrækkeligt omfattende populationsstudier, der har kortlagt kollagenekspressionen hos raske ikke-herniedannende individer [22].

I Danmark har vi specielt gode forhold for at følge behandlingen af hernier og initiere ny forskning på hernieområdet, fordi vi råder over Dansk Hernie Database. Op til 98% af alle danske hernieoperationer foretaget både i offentligt og privat regi indberettes til Dansk Hernie Database, hvilket sammenholdt med det danske CPR-register giver en unik mulighed for indsamling af store mængder data.

Konklusion

Perspektivet i fremtidig brokbehandling kan have mange facetter. Det er oplagt at forestille sig, at fremtidens *mesher* vil være præpareret med vækstfaktorer eller helingsfremmende substrater. Længere ude i fremtiden kan det være, at man ved præoperative bindevævsprøver kan udtale sig om patientens generelle helingsprofil og på baggrund af denne afgøre, hvorvidt patienten skal opereres med suturering, *mesh*, vævslim,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

vækstfaktorer etc. Vi afventer derfor med spænding resultaterne af den igangværende forskning indenfor dette emneområde.

Studier har uafhængigt af hinanden vist, at en forstyrrelse i type I/III-kollagenratioen er til stede hos en del patienter med recidiverende hernier, incisionalhernier og stressinkontinens samt hos patienter med osteogenesis imperfecta, colondivertikler, abdominale aortaaneurismer og cutis laxa.

Patientgrupper, hvor type I/III-kollagenratioen er nedsat, har en høj risiko for udvikling af hernier på grund af deres bindevævs sammensætning. Det er dog stadig uklart, hvorfor de har en nedsat type I-kollagen i forhold til type III-kollagen, og fremtidige studier bør derfor evaluere patogenesen til denne bindevævsforstyrrelse for at kunne udvikle en rationel behandling, og formentlig kan man på sigt individualisere behandlingen af herniesygdommen afhængig af den enkelte patients helingsprofil.

Korrespondance: Jakob Burcharth, Strandboulevarden 97, st. mf., DK-2100 København Ø. E-mail: jakobburcharth@gmail.com

Antaget: 9. juni 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Peacock EE, Madden JW. Studies on the biology and treatment of recurrent inguinal hernia II. Morphological changes. *Ann Surg* 1974;179:567-71.
- Read RC. Why do human beings develop groin hernias? I: Fitzgibbons RJ Jr, Greenburg AG (eds). Nypus and Condon's hernia, 5th ed. Lippincott, Philadelphia, 2002:1-8.
- Yahouchy-Chouillard E, Aura T, Picon O et al. Incisional hernias. Related risk factors. *Dig Surg* 2003;20:3-9.
- Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Genet C Semin Med Genet* 2005;139:17-23.
- Klinge U, Si ZY, Zheng H et al. Anormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res* 2000;32:43-8.
- Rosch R, Junge K, Knops M et al. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernia. *Langenbecks Arch Surg* 2003;387:427-32.
- Jackson JR, Avery NC, Tarlton JF et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1997;347:1658-61.
- Tamarina NA, McMillan WD, Shively VP et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery* 1997;122:264-72.
- www.herniedatabasen.dk (1. maj 2008).
- Bellón JM. Biological reasons for an incisional hernia. I: Schumpelick V, Fitzgibbons RJ (eds). Recurrent hernia: prevention and treatment. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007:129-33.
- Flum DR, Horvath K, Koepsell T. Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population analysis. *Ann Surg* 2003;237:129-35.
- Franz MG. The biological treatment of the hernia disease. Schumpelick V, Fitzgibbons RJ (eds). Recurrent hernia: prevention and treatment. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007:401-10.
- Cassar K, Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. *Br J Surg* 2002;89:534-45.
- Jansen PL, Mertens PR, Klinge U et al. The biology of hernia formation. *Surgery* 2004;136:1-4.
- Jansen PL, Klinge U, Mertens PR. Hernia disease and collagen gene regulation: are there clues for intervention? *Hernia* 2006;10:486-91.
- Franz MG. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia* 2006;10:462-71.
- Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007;15:724-33.
- Liem SLM, Graaf Y, Beemer FA et al. Increased risk for inguinal hernia in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Surgery* 1997;122:114-5.
- Brixen KT, Illum NO, Hansen B et al. Osteogenesis imperfecta – genetik, diagnostik og behandling. *Ugeskr Læger* 2007;169:30-4.
- Carlson MA. Acute wound failure. Wound healing. *Surg Clin North Am* 2001;77:607-35.
- Lovell CR, Smolenski KA, Duance VC et al. Type I and III collagen content and fibre distribution in normal human skin during ageing. *Br J Dermatol* 1987;117:419-28.
- Bendavid R. The unified theory of hernia formation. *Hernia* 2004;8:171-6.
- Sherif AE, Yano F, Mittal S. Collagen metabolism and recurrent hiatal hernia: cause and effect? *Hernia* 2006;10:511-20.
- Si ZY, Rhanjit B, Rosch R et al. Impaired balance of type I and II procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery* 2002;131:324-31.
- Donahue TR, Hiatt JR, Busuttill RW. Collagenase and surgical disease. *Hernia* 2006;10:478-85.
- Klinge U, Binnebösel M, Mertens PR. Are collagens the culprits in the development of incisional and inguinal hernia disease? *Hernia* 2006;10:472-7.
- Zheng H, Zhongyi S, Kasperk R et al. Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix? *World J Surg* 2002;26:401-8.
- Klinge U, Si ZY, Zheng H et al. Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. *J Invest Surg* 2001;13:47-54.
- Stevick CA, Long JB, Jamasbi B. Ventral hernia following abdominal aortic reconstruction. *Am Surg* 1988;51:287-9.
- Takagi H, Sugimoto M, Kato T et al. Postoperative incision hernia in patients with abdominal aortic aneurysm and aortoiliac disease: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:177-81.
- Adye B, Luna G. Incidence of abdominal wall hernia in aortic surgery. *Am J Surg* 1998;175:400-2.
- Raffetto JD, Cheung Y, Fischer JB. Incision and abdominal wall hernias in patients with aneurysm or occlusive aortic disease. *J Vasc Surg* 2003;37:1150-4.
- Stumpf M, Cao W, Klinge U et al. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:271-5.
- Hoffmann P, Layer P. Pathogenesis and pathophysiology of diverticular disease of the sigmoid colon. *Chirurg* 1995;66:1169-72.
- Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. Pathogenesis of colonic diverticula. *Br J Surg* 2002;89:546-54.
- Giroto JA, Malaisrie C, Bulkely et al. Recurrent ventral herniation in Ehlers-Danlos syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1520-6.
- Stumpf M, Klinge U, Wilms A et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after bowel surgery. *Surgery* 2005;137:229-34.
- Liapis A, Bakas P, Pafiti A et al. Changes in the quantity of collagen type I in women with genuine stress incontinence. *Urol Res* 2000;28:323-6.
- Söderberg MW, Falconer C, Byström B et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1193-8.
- Paladini D, Sardo ADS, Mandato DV et al. Association of Cutis Laxa and genital prolapse: a case report. *Int Urogynecol J* 2007;18:1367-70.
- Junge K, Klinge U, Rosch R et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:17-22.
- Junge K, Rosch R, Anurov M et al. Pharmacological treatment of the hernia disease. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007:411-7.