



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>006/001</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie

### Aganglionose (Morbus Hirschsprung)

#### Definition und Epidemiologie

Der Morbus Hirschsprung (Synonym: Aganglionose; wird in der angloamerikanischen Literatur häufig als HSCR abgekürzt) ist eine angeborene Fehlbildung des enteralen Nervensystems, die durch das fehlende Einwandern der enteralen Nervenzellen des Plexus submucosus (Meißner) und des Plexus myentericus (Auerbach) während der 6. bis 12. SSW charakterisiert ist, ein unterschiedlich langes distales Darmsegment betreffen kann und zu einer funktionellen Stenose des betroffenen Darmabschnittes führt. In Mitteleuropa besteht für diese Erkrankung eine Inzidenz von ca. 1 zu 5000 Lebendgeborenen. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung wird eine bis zu viermal höhere Inzidenz beim männlichen Geschlecht beobachtet.

Die Aganglionose ist regelhaft vom Anus über ein individuell unterschiedlich langes Segment oralwärts ausgeprägt und kann so entweder auf das Rektosigmoid beschränkt bleiben (ca. 80-85 % aller Patienten; sogenannte kurzstreckige Aganglionose), das halbe (10-15%) oder gesamte Kolon (Zülzer-Wilson-Syndrom, ca. 5%) umfassen oder weiter nach oral reichen und im Extremfall den gesamten Gastrointestinaltrakt (1%) betreffen (insgesamt 15 - 20 % aller Patienten; sogenannte langstreckige Aganglionose). Eine spezielle Form der kurzstreckigen Aganglionose ist der ultrakurze Morbus Hirschsprung, bei dem die Aganglionose auf die anorektale Zone unterhalb des Beckenbodens begrenzt ist.

In ca. 70 % der Patienten tritt Fehlbildung als isolierte Erkrankung auf, bei ca. 12 % werden chromosomale Aberrationen nachgewiesen und bei ca. 18 % der Patienten werden zusätzliche angeborene Fehlbildungen beschrieben ohne dass eine Zuordnung zu einem Syndrom möglich ist. Allgemein ist der Morbus Hirschsprung eine multifaktoriell determinierte, angeborene Fehlbildung mit einem durchschnittlichen Wiederholungsrisiko von 4 %. Dieses wird aber durch das Geschlecht und die Länge der Aganglionose modifiziert und variiert zwischen 2 und 33 % (Fall des höchsten Risikos: männlicher Neugeborener von einer Mutter mit einer langen Aganglionose).

Es wird heute allgemein davon ausgegangen, dass der Morbus Hirschsprung zu einem großen Teil genetisch determiniert ist, wobei eine multigenetische Vererbung angenommen wird. Als Hauptgenort ist das *RET*-Protoonkogen auf dem Chromosom 10 beschrieben. In diesem Gen werden bei bis zu 50 % der familiären und bei bis zu 20 % der sporadischen Fällen Keimbahnmutationen nachgewiesen, die zu einer verminderten Funktion des Proteins führen.

## Klinik

Ungefähr 90 % aller Kinder mit einem Morbus Hirschsprung werden auf Grund der ausgeprägten klinischen Symptomatik in der Neugeborenenperiode diagnostiziert. Bis 10 % dieser Kinder sind Frühgeborenen. Klinische Merkmale sind:

- verspäteter Mekoniumabgang (>24 h nach Geburt)
- abdominale Distension
- Erbrechen
- Enterokolitis in der Neugeborenenperiode

Nach der Neugeborenenperiode (meist ab Nahrungsumstellung):

- schwere chronische Obstipation
- Überlaufekopresis
- explosionsartiger Stuhlentleerung nach rektaler Untersuchung
- Gedeihstörung
- klinisches Bild eines Ileus- bzw. Subileus mit ggf. toxischem Megakolon

## Diagnostik

Zur diagnostischen Abklärung eines Morbus Hirschsprung kommen verschiedene Methoden routinemäßig zur Anwendung:

- die anorektale Manometrie
- der Röntgenkontrasteinlauf
- die histologische Untersuchung

Als beweisend für den Morbus Hirschsprung ist letztlich nur die histologische Untersuchung anzusehen. In der folgenden Auflistung ist keine hierarchische Reihenfolge zu sehen.

### 1. Die anorektale Manometrie:

- Beurteilung des anorektalen Ruhedruckprofils (kann erhöht sein, Sphinkterachalasie)
- Fehlen der reflektorischen Relaxation des M. sphincter ani internus

Aufgrund der Unreife der Nervenversorgung des Anorektums kann die Untersuchung im Alter bis zu drei Monaten falsch positiv sein (Holschneider). Die Frequenz derartig falsch positiver Befunde wird bis zu 62 % angegeben. Jedoch mit einem Nachweis einer normalen Relaxation ist die Erkrankung nicht endgültig sicher ausgeschlossen (falsch negative Befunde bis zu 24 %).

### 2. Die Röntgenkontrasteinlauf:

- oralwärts des unterschiedlich lang ausgeprägten engen aganglionären Segmentes stellt sich eine trichterförmige Übergangszone dar, die in den gesunden oft massiv erweiterten ganglionären Darm überleitet.

Dieser Befund kann sich bei Neugeborenen und kleinen Kindern oder nach Anlage einer Anus praeter nur sehr diskret darstellen - Fehlinterpretation möglich. Die diagnostische Spezifität liegt dabei allgemein zwischen 76 und 92 %.

### 3. Die histologische und immunhistochemische Diagnostik:

Die histologische Diagnostik stellt den Goldstandard dar und kann ab der 6. bis 8. Lebenswoche erfolgen. Die Proben werden als Rektumsaugbiopsie in mehreren Etagen oder als Streifenbiopsie gewonnen. Folgende Kriterien:

- Fehlen der intramuralen Ganglienkomplexe (Plexus myentericus und Plexus submucosus)
- Hyperplasie der cholinergen Nervenfasern
- immunhistochemischer Nachweis der erhöhten Acetylcholinesterase (AChE)

Neben der AChE gibt es weitere fakultative immunhistochemische Marker:

- Lactatdehydrogenase (LDH)
- Succinyldehydrogenase (SDH)
- NADPH-Diaphorase (NADPH-d)
- Alpha-Naphtylesterase (ANE).

Als weiterer Marker für die immunhistochemische Diagnostik hat das Calretinin zunehmend Bedeutung gewonnen. Hinsichtlich der Sensitivität ist diese der AChE-Immunhistochemie mindestens ebenbürtig. Ihre Aussagekraft wird aber insbesondere bei inadäquaten Rektumsaugbiopsaten als sehr gut charakterisiert.

#### 4. Die molekulargenetische Diagnostik:

Neben einer Reihe von Genen mit einer Assoziation zum Morbus Hirschsprung hat das *RET*-Protoonkogen für die Ätiologie der Erkrankung die größte Bedeutung. Da bei den langstreckigen Aganglionosen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer kausalen Keimbahnmutation in diesem Gen bis zu 50 % beträgt, wird die Untersuchung des *RET*-Protoonkogens in dieser Subpopulation von Patienten empfohlen. Außerdem ist bekannt, dass selten der Morbus Hirschsprung in Kombination mit einem MEN2-Syndrom ausgeprägt werden kann. Dieser Phänotyp ist mit spezifischen Mutationen des *RET*-Protoonkogens assoziiert, sodass ein Screening dieser Genorte bei jedem Patienten empfohlen wird, da dies eine prophylaktische Therapie bezüglich des MEN2-Syndroms ermöglicht.

#### Differentialdiagnostik

Als wesentliche Differentialdiagnosen zu Morbus Hirschsprung in der Neugeborenenperiode sind zu nennen:

- der Mekoniumileus
- das Vorliegen einer anderen Malformation des Intestinums isoliert oder in Kombination mit einem Morbus Hirschsprung
- andere Anomalien des enteralen neuronalen Systems (chronisches intestinales Pseudoobstruktionssyndrom)
- andere funktionelle intestinale Störungen als Folge von maternalen Infektionen oder Intoxikationen
- primäre Symptomatik im Rahmen eines multiplen endokrinen Neoplasiesyndroms Typ 2 (MEN2).

#### Therapie

Die Therapie des Morbus Hirschsprung ist immer eine operative. Das Ziel der Operation besteht einerseits in der vollständigen Resektion des aganglionären Segmentes bei andererseits Schonung der nervalen und muskulären Strukturen des Beckenbodens unter Erhalt der Funktion von Blase, Urethra sowie der analen Sphinkteren. Gegebenfalls ist eine primäre Anlage eines Anus praeter notwendig, wobei sich die Höhe nach der Länge der Aganglionose richten muss und eine spätere definitive Resektion nicht behindern darf.

Als klassische Operationsverfahren sind etabliert:

- die abdomino-perineale Rektosigmoidektomie (Swenson, 1948)
- die transabdominale Rektosigmoidektomie (State-Rehbein, 1952/1958)
- die retrorektale, transanale Durchzugsmethode (Duhamel, 1956)
- die endorektale, transanale Rektosigmoidektomie (Soave, 1963)

Diese vier klassischen Methoden führen zu vergleichbaren funktionellen Spätergebnissen. Sie sind alle durch einen transabdominal, offen chirurgischen Zugangsweg charakterisiert.

Durch Einführung minimal-invasiver Operationstechniken wird der offen chirurgische Zugang zur Abdominalhöhle immer häufiger vermieden:

- OP nach Georgeson (1999)
- laparoskopisch modifizierte Operation nach Duhamel
- transanale endorektale Durchzugsooperation (De la Torre, 1998)

Durch unterschiedlich lang ausgeprägte hypoganglionäre Übergangssegmente kann die Bestimmung des zu resezierenden Darmsegmentes problematisch sein. So kann die Höhe des oralen Absetzungsrandes entweder intraoperativ durch eine Schnellschnittdiagnostik bestimmt werden. Alternativ kann dies auch im Rahmen von separaten, laparoskopisch vorgenommenen Stufen-Ganzwandbiopsien erfolgen.

Die chirurgische Therapie des ultrakurzen HSCR besteht in der anorektalen Myektomie.

### **Komplikationen und Prognose**

Frühkomplikationen:

- Wundinfektion (zwischen 10 bis 15 %)
- die frühe anorektale Stenose (bis 20 %) mit konsekutiver Dilatationsbehandlung
- Anastomoseninsuffizienz (bis 2 %)
- Ileus

Spätkomplikationen:

- Inkontinenz (durchschnittlich ca. 8 %)
- fortbestehende Obstipation (bis 30 %) bedingt immer eine Abklärung hinsichtlich eines aganglionären oder hypoganglionären Restsegmentes bzw. der Achalasie des M. sphinkter ani
- Ausbildung einer Anastomosenstriktur
- fortbestehende Enterokolitis (sehr inhomogene Angaben, teilweise bis 40 %)

Allgemein bestehen zwischen den verschiedenen operativen Methoden hinsichtlich der Komplikationsrate keine signifikanten Unterschiede, wobei bestimmte operationsstrategische Aspekte eine Verschiebung in die eine oder andere Richtung bedingen. Auch die minimal-invasiven Verfahren zeigen eine vergleichbare Frequenz an Frühkomplikationen. Bezüglich der Spätergebnisse sind noch keine validen Aussagen möglich.

Die Prognose hängt allgemein von der Ausdehnung der Aganglionose ab. Langstreckige Aganglionosen sind häufiger mit Komplikationen assoziiert, die die Lebensqualität beeinträchtigen, als die kurzustreckigen Aganglionosen. Insgesamt wird von 87 % der Patienten mit einem Morbus Hirschsprung die Lebensqualität als zufrieden stellend oder gut eingeschätzt. Diese liegt höher als bei Patienten mit einer anorektalen Anomalie aber signifikant schlechter im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation.

### **Literatur**

Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnosis in pediatric surgery: A review of the problems from clinical practice to the bench. Eur J Pediatr Surg 2008; 18:140-149.

Unruh A, Fitze G, Jänig U, Bielack S, Lochbühler H, Coerdts W. Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. J Pediatr Surg 2007 Sep;42(9):1623-6.