

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

Anorektale Fehlbildungen

Eine Übersicht

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Alexandra Werner
aus
München
2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ursula Kuhnle-Krahl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. R. Grantzow

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2006

INHALTSÜBERSICHT

Zusammenfassung	1
Einleitung	3
1 Klassifikation	6
1.1 Wingspread Klassifikation	7
1.1.1 Wingspread Klassifikation der männlichen Fehlbildungen	7
1.1.2 Wingspread Klassifikation der weiblichen Fehlbildungen	8
1.2 Einteilung nach Peña	8
1.3 Anatomische Grundlagen	9
1.4 Anatomische Beschreibung der Fehlbildungen.....	11
1.4.1 Tiefe anorektale Fehlbildungen.....	11
1.4.2 Intermediäre anorektale Fehlbildungen.....	12
1.4.3 Hohe anorektale Fehlbildungen	13
1.4.4 Kloakenfehlbildungen	13
2 Epidemiologie	14
2.1 Prävalenz anorektaler Fehlbildungen	14
2.2 Geographische Verteilung.....	16
2.3 Korrelation mit anderen Faktoren	17
3 Assoziierte Fehlbildungen.....	18
3.1 Inzidenz assoziierter Fehlbildungen.....	18
3.2 VACTERL Assoziationen.....	19
3.2.1 Fehlbildungen von Niere und ableitenden Harnwegen	21
3.2.2 Vertebrale und spinale Fehlbildungen.....	22
3.2.3 Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems.....	23
3.2.4 Fehlbildungen der Extremitäten	23
3.2.5 Ösophagusatresie.....	23
3.3 Weitere Fehlbildungen in Zusammenhang anorektaler Fehlbildungen	24
4 Embryologie	25
4.1 Normale Entwicklung des Anorektums	25
4.1.1 Ergebnisse früherer Publikationen	26
4.1.2 Bedeutung von Kloake und Kloakenmembran	26
4.2 Abnormale Entwicklung	27
4.2.1 Ergebnisse früherer Literatur	28
4.2.2 Defekte der dorsalen Kloake und Kloakenmembran	28
4.2.3 Fisteln – ektope Analöffnungen	29
4.2.4 Blind endender Analkanal	29
4.2.5 Zusammenfassung.....	29
5 Genetik.....	30
5.1 Deletionen im Chromosom 13	30
5.1.1 Das 13q- Syndrom.....	30
5.1.2 Chromosom 13 und Morbus Hirschsprung	30
5.1.3 Segmentlokalisation	31
5.2 Trisomie 13 und 18	31
5.3 Trisomie 21	31
5.4 Das Currarino Syndrom	32
5.5 Seltene Syndromkomplexe.....	32
5.5.1 Townes Brocks Syndrom	32
5.5.2 Das FG-Syndrom.....	32
5.5.3 Das Katzenaugensyndrom.....	33
5.6 Familiäres Auftreten anorektaler und assoziierter Fehlbildungen	33

5.7	Zusammenfassung	33
6	Pathogenese	34
6.1	Sonic hedgehog (Shh)	34
6.1.1	Funktion des Sonic hedgehog	34
6.1.2	Transduktionsweg des Sonic hedgehog Signals.....	34
6.2	Die Gli-Familie	35
6.2.1	Gli 1	36
6.2.2	Gli 2.....	36
6.2.3	Gli 3.....	36
6.2.4	Molekulare Funktion der Gli-Transkriptionsfaktoren und ihrer Gene.....	36
6.2.5	Versuchsergebnisse an mutierten Mäusen	36
6.3	Zusammenfassung	37
7	Ätiologische Faktoren anorektaler Fehlbildungen	38
7.1	Teratogenität von Vitamin A und seine Analoga.....	38
7.1.1	Teratogenität bei Tieren	38
7.1.2	Teratogenität beim Menschen	38
7.2	VACTERL Assoziationen bei Ratten – induziert durch Adriamycin	39
7.3	Anorektale Fehlbildungen bei Ratten – induziert durch Ethylenthiourea.....	40
7.4	VACTERL Assoziationen bei mütterlichem Diabetes mellitus.....	40
7.5	Weitere ätiologische Faktoren.....	41
7.6	Präventiver Ansatz	41
8	Diagnostische Vorgehensweise.....	43
8.1	Pränatale Diagnostik	43
8.2	Neonatales Management	43
8.2.1	Körperliche Untersuchung	43
8.2.2	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der anorektalen Fehlbildung.....	45
8.2.3	Verfahren zur Diagnostik assoziierter Fehlbildungen.....	46
9	Therapeutische Vorgehensweise	50
9.1	Operative Therapie	50
9.1.1	Die Entwicklung der operativen Methoden	50
9.1.2	Kolostomie	50
9.1.3	Distales Kolostogramm.....	51
9.1.4	Prinzip des abdominoperineale Durchzugs	52
9.1.5	Prinzip des abdomino-sakroperinealen Durchzugs nach Stephens	52
9.1.6	Posteriore sagittale anorektoplastische Operation.....	53
9.1.7	Verschluss des Kolostomas	54
9.1.8	Weitere konventionelle Operationstechniken	54
9.1.9	Laparoskopie	55
9.1.10	Primär operative Versorgung des Neugeborenen.....	55
9.2	Postoperative Versorgung	56
10	Postoperative Evaluation.....	58
10.1	Objektive Messmethoden.....	58
10.2	Quantitative und qualitative Bewertungssysteme	58
10.3	Neue Kontinenzklassifikation nach Holschneider	59
11	Postoperative Ergebnisse – ein Zahlenüberblick	61
12	Langzeitbehandlung	65
12.1	Behandlung der fäkalen Inkontinenz.....	65
12.1.1	Toilettentraining	65
12.1.2	Bowel Management.....	66
12.1.3	Dauerhafte Appendikostomie und Kolonkonduit	66
12.1.4	Biofeedback-Therapie	66

12.1.5	Reoperation	67
12.2	Behandlung der Obstipation.....	68
12.3	Behandlung der Harninkontinenz.....	69
12.4	Psychosoziale Betreuung.....	69
	Schlussfolgerung	71
	Anhang	73
	Literaturverzeichnis.....	77
	Danksagung.....	107
	Lebenslauf	108

Zusammenfassung

Bei anorektalen Fehlbildungen handelt es sich um eine komplexe Fehlentwicklung von Anus und/oder Rektum, die mit einer Häufigkeit von ungefähr 4 : 10 000 Geburten auftritt. Diese Anomalien lassen sich auf eine gestörte Entwicklung von Hinterdarm, Kloake und urogenitalem Sinus in der dritten bis fünften Embryonalwoche zurückführen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt.

Die am häufigsten verwendete Einteilung ist die Wingspread Klassifikation. Sie beruht auf einer anatomischen Grundlage und hängt von der Höhe des rektalen Blindsacks in Bezug auf den Musculus levator ani ab. Fehlbildungen unterhalb des Muskels bezeichnet man als tief, ein Rektumende oberhalb des Muskels entspricht einer hohen Fehlbildung. Partiiell translevatorisch liegt die intermediäre Malformation. In den meisten Fällen findet sich eine Fistelverbindung zwischen Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt, nach deren Lokalisation es Unterteilungen der Hauptgruppe gibt. Zusätzlich leiden viele Patienten unter assoziierten Fehlbildungen, die im Vergleich zur anorektalen Fehlbildung eine erhöhte Morbidität und Mortalität haben. Nieren, Harnwege, Herz und Wirbelsäule sind am häufigsten betroffen.

Die Ätiologie anorektaler Fehlbildungen ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden genetische Faktoren, mütterlicher Diabetes und teratogene Substanzen wie Vitamin A (bei Hypervitaminose) und Adriamycin. Viele Untersuchungen basieren auf Tierversuchen. Anorektale Fehlbildungen treten auch in Zusammenhang mit chromosomalen Störungen auf, wobei die Deletion im Chromosom 13 häufig genannt wird. Aus pathogenetischer Sicht werden das Glykoprotein Sonic hedgehog und die Transkriptionsfaktoren der Gli-Familie für die Entstehung anorektaler Fehlbildungen verantwortlich gemacht.

Die Diagnostik und erste operative Therapie erfolgt in den ersten 24 bis 48 Lebensstunden des Neugeborenen. Besonders wichtig ist zunächst die Feststellung evtl. lebensbedrohlicher Begleitdefekte und die genaue Bestimmung der anorektalen Fehlbildungsform, um entsprechende therapeutische Schritte einleiten zu können. Die Versorgung der meisten Patienten erfolgt in drei Schritten: Anlage eines Kolostomas, eigentliche Korrektur der Fehlbildung im Alter von einigen Monaten, meist mittels einer posterioren sagittalen anorektoplastischen Operation, und Verschluss des Kolostomas. Immer mehr Patienten werden mittlerweile auch primär versorgt.

Die größten Probleme in der postoperativen Behandlung stellen die fäkale Inkontinenz und die Obstipation dar. Aufmerksamkeit sollte auch möglichen psychosozialen Schwierigkeiten geschenkt werden.

Einleitung

I Einführung

”A properly functioning rectum is an unappreciated gift of the greatest price.”

Mit diesem Zitat von Potts beginnt *Cooks* Übersicht über anorektale Fehlbildungen [Cook, 1990]. Diese Worte stehen wegen ihrer großen Bedeutung auch zu Beginn dieser Arbeit. Eine normale Verdauung und Ausscheidung wird als selbstverständlicher Vorgang hingenommen, über den man sich keine weiteren Gedanken macht. Eine eingeschränkte Funktion hat jedoch erhebliche Folgen. Ohne operative Therapie stellen anorektale Fehlbildungen auf Grund der Störung der Darmpassage und der Unmöglichkeit einer enteralen Ernährung ein Todesurteil dar. Aber auch nach erfolgreicher Herstellung der Darmpassage ist die Darmfunktion in Hinblick auf Motilität und willkürlichen Stuhlgang meist nicht wie bei Gesunden. Häufig besteht eine fäkale Inkontinenz. Dies kann für die betroffenen Patienten ein Gefühl der „Schmutzigkeit“, Einschränkung der Aktivitäten, mangelndes Selbstwertgefühl und soziale Ausgrenzung bedeuten. Diese schwerwiegenden Folgen gilt es durch eine gute Behandlung, die auf einem weiteren Verständnis der Ursachen und der technischen Verbesserungen beruht, zu verhindern oder wenigstens zu vermindern.

II Definition

Bei anorektalen Fehlbildungen handelt es sich um Verschlussdefekte infolge einer gestörten Entwicklung des Enddarms während der Differenzierung der primitiven Kloake; d.h. der Anus und eine unterschiedlich lange Strecke des Kolons sind nicht vorhanden. Diese Fehlbildungen treten häufig in Kombination mit Fistelbildung, Dystopie der Analöffnung und Fehlbildungen anderer Organsysteme auf. Die Analatresie stellt eine Operationsindikation innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden dar, um einen drohenden Ileus zu verhindern. Zudem kann nur so eine enterale Ernährung des Neugeborenen ermöglicht werden [Leitlinie 2000; Koletzko, 2004].

III Historischer Überblick

Die chirurgische Behandlung anorektaler Fehlbildungen ist erstmals im 7. Jahrhundert beschrieben. Der byzantinische Arzt Paul von Aegina eröffnete blind den Darm, indem er das Perineum mit Hilfe eines Bistouri durchstieß und dann durch Bougieren eine Weitung der Öffnung erreichte. Die Punktion und Dilatation wurden auf diese Weise in den darauf folgenden 1000 Jahren angewandt, bis Benjamin Bell 1787 durch Einführung einer Dissektion entlang des Perineums die rektale Ampulle lokalisieren konnte. Die Proktoplastik von Amussat wurde 1835 als großer Durchbruch proklamiert. Durch eine T-förmige Schnittführung konnte das eröffnete Ende des Rektums mobilisiert und anschließend mit der Haut vernäht werden. Dieser Öffnung fehlte allerdings ein Sphinktermechanismus. Die nächsten drei Dekaden waren geprägt von neuen Erkenntnissen über die funktionelle Morphologie und Histologie der pelvinen Muskulatur und des Anorektums, wie beispielsweise die Funktion des Musculus levator ani als Konstriktor und die Rolle des intramuskulären Nervenplexus bei der Peristaltik. Im Jahre 1886 führte McCormac die erste elektive Kolostomie durch, ein Verfahren, das noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts nicht sehr beliebt war. Um eine Kolostomie zu vermeiden, schlug McLeod 1879 erstmals ein primäres abdominoperineales Durchzugsverfahren bei Neugeborenen vor, auf welches das Prinzip heutiger Methoden zurückzuführen ist. Damals fand diese Technik jedoch keine große Akzeptanz. Größeren Zuspruch erlangte statt dessen die Ausdehnung der sagittalen perinealen Inzision durch mediale Sakrotomie, Coccygektomie oder partielle Sakrektomie. So wurden die operativen Techniken auf der Grundlage eines sich verbessernden anatomischen und funktionellen Verständnisses immer wieder modifiziert und variiert. Die Schonung von muskulären und nervalen Strukturen gewann mehr und mehr an Bedeutung. Auf diese Weise wurden die heute angewandten Methoden des abdominoperinealen und sakro-abdominoperinealen Durchzugs und der posterioren sagittalen Anorektoplastik entwickelt. Auch in Zukunft wird es weitere Verbesserungen der Behandlung und Fortschritte in der Ursachenforschung geben und geben müssen [de Vries, 1988; Cook, 1990].

IV Intention und Grundlagen der Arbeit

Korrektur und Therapie von Missbildungen waren zu allen Zeiten fachlich und ethisch eine Herausforderung für medizinisches Handeln. In der jüngeren Vergangenheit haben rasch zunehmende Erkenntnisse über Ursachen, Zusammenhänge und Mechanismen dieser Defekte neue Denkansätze ermöglicht. Viele Verfahren wurden verfeinert oder neue hinzugefügt. Gerade auch im Bereich anorektaler Fehlbildungen gibt es sehr viele Neuerungen, so dass es sinnvoll erscheint, diese in einer Übersichtsarbeit zusammen zu fassen.

F. Douglas Stephens und E. Durham Smith verfassten in Zusammenarbeit mit anderen Autoren 1988 eine Zusammenstellung der bisherigen Kenntnisse zu diesem Thema [Stephens,1988]. Zwei Jahre später folgte eine Übersichtsarbeit von Cook [Cook, 1990].

Die vorliegende Dissertation knüpft an diese beiden Arbeiten an. Sie ist eine Zusammenfassung der wichtigen in der Weltliteratur bis zum Jahr 2005 veröffentlichten Ausführungen über anorektale Fehlbildungen. Es wird immer wieder auf ältere Literatur zurückgegriffen, da oft ein Vergleich sinnvoll ist oder es zu bestimmten Aspekten keine neueren Untersuchungen gibt. Der Schwerpunkt liegt aber auf den Ergebnissen der letzten 10 Jahre. In dieser Zeit haben sich die diagnostischen und therapeutischen Methoden weiterentwickelt. Insbesondere auf dem Gebiet der molekulargenetischen Forschung kam es zu neuen Erkenntnissen bezüglich der Pathogenese und Ursachenforschung.

1 Klassifikation

Ein einheitliches Klassifikationssystem ist in Hinblick auf das therapeutische Vorgehen wie auch auf die Aussage über die Prognose von großem Vorteil. Aus diesem Grund erarbeiteten *Ladd et Gross* 1934 ein erstes System, das vier Typen anorektaler Fehlbildungen beinhaltet und immer wieder modifiziert wurde. Diese vier Typen sind: I Analstenose, II Persistierende Analmembran, III Analatresie und IV Rektumatresie bei normalem Analkanal [Ladd, 1934].

Bei der Einführung eines einheitlichen Systems ist die erste internationale Klassifikation, die 1970 in Melbourne herausgegeben [Santulli, 1970] und ein Jahr später in einer groß angelegten Studie mit 1166 Patienten angewandt wurde [Santulli, 1971], von großer Bedeutung. Es wird zwischen **tiefen, intermediären** und **hohen Fehlbildungen** unterschieden. Dabei bezieht sich die Höhenangabe, anhand dieser prognostische Aussagen gemacht werden können, auf die Lokalisation des Analkanalendes in Beziehungen zum *Musculus levator ani*. Die Kategorien werden noch weiter unterteilt, so dass sich bei männlichen Patienten 11, bei weiblichen 16 verschiedene Typen anorektaler Fehlbildungen ergeben (siehe Anhang). Diese ähneln denen der Wingspread Klassifikation, die 1984 international erarbeitet wurde (vgl. 2.1). Hierbei wird wieder zwischen männlichen und weiblichen Patienten wie auch zwischen hoher, intermediärer und tiefer Atresie unterschieden. Kloakenfehlbildungen und seltene Malformationen stellen jeweils eine eigene Kategorie dar. Im nächsten Abschnitt ist die Klassifikation tabellarische dargestellt.

1.1 Wingspread Klassifikation

1.1.1 Wingspread Klassifikation der männlichen Fehlbildungen

Tabelle 1: Wingspread Klassifikation der männlichen Fehlbildungen [Stephens, 1986]

Hohe Fehlbildung	Anorektale Agenesie a mit rektoprostatischer Urethralfistel b ohne Fistel Rektale Atresie
Intermediäre Fehlbildung	Rektobulbäre Urethralfistel Anale Agenesie ohne Fistel
Tiefe Fehlbildung	Anokutane Fistel Analstenose
Seltene anorektale Fehlbildungen	

1.1.2 Wingspread Klassifikation der weiblichen Fehlbildungen

Tabelle 2: Wingspread Klassifikation der weiblichen Fehlbildungen [Stephens, 1986]

Hohe Fehlbildung	Anorektale Agenesie a mit rektovaginaler Fistel b ohne Fistel Rektale Atresie
Intermediäre Fehlbildung	Rektovestibuläre Fistel Rektovaginale Fistel Anale Agenesie ohne Fistel
Tiefe Fehlbildung	Anovestibuläre Fistel Anokutane Fistel Analstenose
Kloakenfehlbildungen	
Seltene anorektale Fehlbildungen	

1.2 Einteilung nach Peña

Eine neuere Einteilung, die sich sehr an Therapie und Prognose orientiert, beschreibt *Peña* 1995 (vgl. Tab.3) [Peña, 1995]. Er unterscheidet zwischen den Geschlechtern und danach, ob eine Kolostomie indiziert ist. Es handelt sich um Kriterien, die jeder Kinderchirurg bei seinem Patienten postpartal festlegen muss. Da es aber über die Notwendigkeit eines Kolostomas unterschiedliche Ansichten gibt, wird diese Einteilung nicht als allgemeine Klassifikation verwendet. Wegen ihrer klinischen Bedeutung soll sie hier trotzdem angeführt werden.

Tabelle 3: Einteilung anorektaler Fehlbildungen nach Peña [Peña, 1995]

Männlich	
Perineale Fistel	Keine Kolostomie
Rektourethrale Fistel - bulbär - prostatisch Rektovesikale Fistel (Blasenhals) Analtresie ohne Fistel Rektale Atresie	Kolostomie
Weiblich	
Perineale Fistel	Keine Kolostomie
Vestibuläre Fistel Persistierende Kloake - gemeinsamer Kanal < 3 cm - gemeinsamer Kanal > 3 cm Analtresie ohne Fistel Rektale Atresie	Kolostomie

1.3 Anatomische Grundlagen

Um anorektale Fehlbildungen besser zu verstehen, wird im Folgenden die Anatomie des Anorektums und der für die Kontinenz wichtigen Muskeln kurz beschrieben. Zum einen spielt die S-Form des Rektums mit den Flexurae sacralis et perinealis eine wichtige Rolle. Dadurch lastet der Stuhl nicht auf dem Afterkanal, sondern auf dem Beckenboden. Zum anderen hat das Rektum durch die fehlende Peristaltik eine Speicherfunktion und ermöglicht mitunter eine Stuhlkontinenz. Von entscheidender Bedeutung für den Verschluss des Anus sind die drei Muskeln Musculus sphincter ani internus, Musculus sphincter ani externus und Musculus levator ani. Diese sind von verschiedenen Nerven innerviert, wodurch die Möglichkeit, den Anus zu verschließen, auf drei Ebenen gesichert ist. Der Musculus sphincter ani internus besteht aus glatten Muskelzellen und bildet eine Ringmuskelschicht am unteren Ende des Rektums. Innerviert wird er vom Sympathikus. Der Musculus sphincter ani externus stellt die äußere Schicht dar. Er enthält quergestreifte Muskulatur und kann über den Nervus pudendus

willentlich beeinflusst werden. Verankert ist der Muskel im Centrum tendineum perinei und am Steißbein. Den Hauptmuskel des Beckenbodens bildet der Musculus levator ani. Er wird vom Plexus sacralis innerviert und besteht aus zwei Teilen, dem Musculus pubococcygeus und iliococcygeus. Der Musculus puborectalis, der vordere Anteil des Musculus pubococcygeus, ist für die Stuhlkontinenz besonders wichtig. Seinen Ursprung hat er am Os pubis und umschlingt das Rektum. Dadurch wird dieses nach vorne gezogen und zu einem schmalen Spalt verengt [Lippert,1996]. Die folgenden Abbildungen sollen die normale Anatomie nochmals veranschaulichen.

Abbildung 1: Frontalschnitt von Rektum und Anus [Putz, 1993]

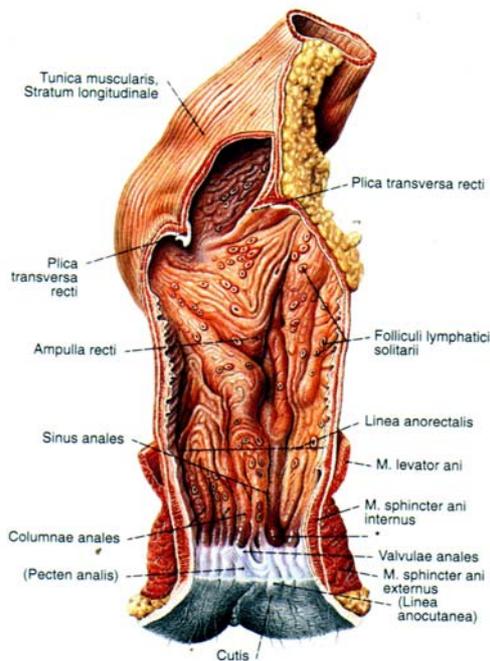
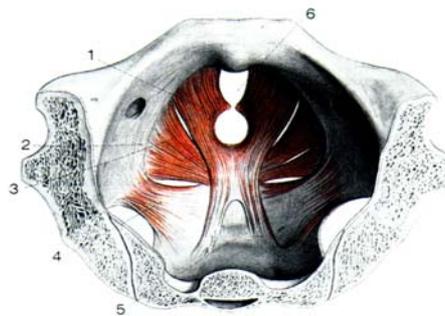


Abbildung 2: Musculus levator ani von oben [Lippert, 1996]



1-3 M. levator ani, 1 M. pubococcygeus, 2 Arcus tendineus muscoli levatoris ani, 3 M. iliococcygeus, 4 M. coccygeus auf dem Lig. sacrospinale, 5 Lig. sacrococcygeum, 6 Levator

1.4 Anatomische Beschreibung der Fehlbildungen

In den nächsten Abschnitten wird nun Bezug nehmend auf die Anatomie näher auf die einzelnen Formen der Fehlbildungen eingegangen. Grundlage ist hierfür die am häufigsten verwendete Wingspread Klassifikation [Smith, 1988, medweb].

1.4.1 Tiefe anorektale Fehlbildungen

Die gering ausgeprägten tiefen Fehlbildungen stellen die mildereren Formen anorektaler Malformationen mit der besten Prognose dar. Embryologisch handelt es sich um anale Deformitäten. Unterformen sind die Analstenose und die Analatresie mit perinealer, anokutaner, anovulvärer oder anovestibulärer Fistel.

1.4.1.1 Analstenose

Die Analstenose kommt durch eine inkomplette Ruptur der Analmembran in der embryonalen Entwicklung zustande, wobei sich die Analöffnung an normaler Stelle befindet. Die drei Muskeln Sphincter internus und externus und die Puborektalschlinge können ihre physiologische Funktion ausführen. So stellt die Analstenose die einzige Fehlbildung mit normal ausgebildetem Analkanal und Sphinktermechanismus dar. Die häufigste Form der Analstenose ist eine Variante des „bedeckten Anus“, bei dem die Analöffnung durch Genitalfalten bedeckt wird und somit den Analkanal verengt.

1.4.1.2 Anokutane Fistel

Die häufigste Form der tiefen Analatresien stellt die anokutane Fistel dar. In der Regel hat der Analkanal einen normalen Durchmesser und ist korrekt in Becken und Perineum lokalisiert. Oberflächlich ist der Kanal auf einen schmalen Durchgang von nur wenigen Millimetern Durchmesser reduziert und von Haut bedeckt. Zusätzlich findet sich eine Fistel zur äußeren Haut. Diese verläuft meist anoperineal, bei männlichen Patienten selten auch transskrotal oder bis zum Skrotum oder Penis reichend. Der Musculus levator ani ist normal angelegt, die Musculi sphincter internus et externus zum Teil nur rudimentär.

1.4.1.3 Fisteln zum weiblichen Genitaltrakt

Bei Mädchen treten bei tiefen Analatresien neben der anokutanen Fistel auch Verbindungen des Gastrointestinaltrakts zum unteren Genitaltrakt auf. Am häufigsten sind hierbei die

anovulväre und anovestibuläre Fistel. Beide Fisteltypen haben einen schmalen, flachen Verlauf entweder zur Vulva oder zum Vestibulum vaginae.

1.4.1.4 Perinealer Anus

Die Bezeichnung perinealer Anus ist in der Wingspread Klassifikation in den Begriff „anokutane Fistel“ eingeschlossen. Anatomisch kann sie durchaus getrennt betrachtet werden. Der perineale Anus stellt eine Analöffnung dar, die annähernd eine physiologische Weite besitzt, deren ektope Position aber nach anterior verlagert ist. Der Externusmuskel nimmt eine davon dorsale Lage ein. Alle Sphinkterkomponenten sind bei einem perinealen Anus vorhanden. Diese Art der Fehlbildung weist die besten Langzeitergebnisse aller anorektalen Anomalien auf.

1.4.2 Intermediäre anorektale Fehlbildungen

In dieser Gruppe der Fehlbildungen findet man eine vollständige oder partielle Agenesie des Analkanals. Das terminale Rektum endet blind oder bildet eine Fistel. Die Bezeichnung „intermediär“ bezieht sich auf die komplexe Beziehung zur Puborektalschlinge: Eine vorhandene Fistel liegt innerhalb der Schlinge oder zieht durch sie hindurch wie bei tiefen Atresien, gleichzeitig endet der Darm wie eine hohe Fehlbildung kranial der Muskelschlinge.

1.4.2.1 Anale Agenesie

Bei der analen Agenesie endet der Darm blind etwa in Höhe der Puborektalisschlinge, die normal angelegt ist. Hierbei sind die Analgrübchen der Haut meist vorhanden, allerdings findet man den Musculus sphincter externus oft nur rudimentär, den Musculus sphincter internus gar nicht. Auch hier gibt es Fehlbildungen mit und ohne Fisteln. Bei Jungen befindet sich eine solche Fistel häufig rektobulbär, d.h. sie stellt eine Verbindung zur Urethra im Bulbusbereich oder in Höhe der Pars membranacea dar. Rektovestibulär und rektovaginal sind bei Mädchen die häufigsten Lokalisationen der Fisteln, die sich posterior der Vagina, außerhalb der Hymen eröffnen.

1.4.2.2 Anorektale Stenose

In Höhe der intermediären Malformationen findet sich selten eine stenotische Veränderung, bei der alle Muskelemente normal angelegt sind. Man spricht von einer anorektalen Stenose.

1.4.3 Hohe anorektale Fehlbildungen

Bei den hohen Fehlbildungen befindet sich das blinde Rektumende oder die Fistelverbindung über der Puborektalschlinge des Musculus levator ani. Man kann zwischen der häufig auftretenden anorektalen Agenesie und der seltenen rektalen Atresie unterscheiden. Nach *Magnus* beruht die Agenesie auf einer fehlerhaften embryonalen Entwicklung, die Atresie auf einem sekundären Verschluss des Analkanals in einem späteren Entwicklungsstadium [Magnus, 1968].

1.4.3.1 Anorektale Agenesie

Die anorektale Agenesie besteht aus einem blind, kranial der normal angelegten Puborektalisschlinge endenden Darm. Der Musculus sphincter internus ist nicht, der Musculus sphincter externus in sehr unterschiedlicher Ausprägung entwickelt. In den meisten Fällen besteht eine Fistelverbindung, bei Jungen sehr häufig rektourethral oder rektoprostatisch. Bei Mädchen verbindet die Fistel das Rektum mit dem Urogenitaltrakt, der Vagina oder selten auch mit der Blase.

1.4.3.2 Rektumatresie

Die rektale Atresie ist eine supralevatorische Atresie mit blind endendem Darm, der durch Gewebe vom Analkanal getrennt ist. Das Rektum kann darüber hinaus mangelhaft angelegt sein, beispielsweise zu kurz und membranös oder zu lang und fadenförmig. Der Anus und der Analkanal sind normal, in korrekter Beziehung zu den Musculi sphincter internus et externus und der Puborektalisschlinge angelegt.

1.4.4 Kloakenfehlbildungen

Kloakenfehlbildungen stellen ein eigenes Spektrum im Gebiet der anorektalen Fehlbildungen dar. Die betroffenen Mädchen werden mit nur einer einzigen perinealen Öffnung geboren. Rektum, Vagina und Urethra bilden hierbei einen einzigen gemeinsamen Kanal. [Peña, 2000; webmed]

2 Epidemiologie

2.1 Prävalenz anorektaler Fehlbildungen

Die Angaben zur Prävalenz anorektalen Fehlbildungen schwanken zwischen 2 und 5 pro 10000 Geburten [Stoll, 1997; Endo, 1999; Cushieri, 2001; Forrester 2002]. Die größte europäische Studie mit mehr als vier Millionen Geburten zeigt eine totale Prävalenz der Anomalien von 4,05 : 10 000, was einer Anzahl von 1846 Patienten mit anorektalen Fehlbildungen entspricht. Davon sind 36% isolierte anorektale Anomalien. Bei 64% der Patienten treten neben anorektalen Fehlbildungen eine oder mehrere nicht-anele Fehlbildungen auf. Von den Patienten mit isolierter anorektaler Fehlbildung haben 10% eine hohe Form der Atresie, 90% eine tiefe. Fisteln finden sich bei hohen anorektalen Fehlbildungen in 53% der Fälle, bei tiefen in 37%.

Im Vergleich beider Geschlechter dominieren bei männlichen Patienten Fehlbildungen ohne Fisteln. Ein ektopter Anus findet sich besonders häufig bei weiblichen Patienten [Cushieri, 2001].

Zum Vergleich sollen im Folgenden die Ergebnisse einer großen japanischen Studie (1992 Patienten mit anorektalen Fehlbildungen) angeführt werden, bei der auch die intermediäre Form der anorektalen Malformationen berücksichtigt wird [Endo, 1999]. Hohe Fehlbildungen finden sich in 26%, intermediäre in 11% und tiefe in 57% der Fälle. 4,5% waren Mischformen, 6% konnten nicht weiter klassifiziert werden. Wie bei *Cushieri* überwiegen die tiefen Fehlbildungsformen. Als häufigste Anomalie nennt *Endo* bei den männlichen Patienten die tiefe Analatresie mit anokutaner Fistel und die hohe Analatresie mit rektourethraler Fistel. Bei weiblichen Patienten findet sich in der Mehrzahl der Fälle eine tiefe Atresie mit anovestibulärer Fistel. Sehr selten kommen nach *Endo* männliche Neugeborene mit einem anterioren perinealen Anus und weibliche Neugeborene mit einer rektovesikalen Fistel zur Welt [Endo, 1999].

Insgesamt ist es schwierig, die tatsächliche Häufigkeit der verschiedenen Untergruppen anorektaler Fehlbildungen zu vergleichen, da unterschiedliche Klassifikationen verwendet werden. Um dennoch einen Überblick zu geben, werden die etwas älteren Untersuchungen von *Stephens* und *Smith* angeführt, die die Untergruppen gut darstellen [Smith, 1988]. Bei männlichen Patienten kommen die rektalen Fehlbildungen mit 53% etwas häufiger vor als die

analen Anomalien (47%). Die relativen Inzidenzen der rektalen Fehlbildungsformen ergeben sich wie folgt: Rektourethrale Fistel, 70%; anorektale Agenesie ohne Fistel, 16%; rektovesikale Fistel, 12%; Rektumatresie, 2%. Bei den tiefen Fehlbildungen bilden die anokutane Fistel mit 51% und der komplett bedeckte Anus bzw. die bedeckte Analstenose mit 21% die Mehrheit. Perinealer Anus tritt in 9%, anale Agenesie ohne Fistel in 9%, rektobulbäre Fistel in 4%, Analmembran in 3%, Analmembranstenose bzw. anorektale Stenose in 3% auf (vgl. Diagramm 1 und 2).

Bei weiblichen Neugeborenen ist die Inzidenz der hohen Fehlbildungsformen (64%) fast doppelt so hoch wie die der tiefen (36%). Rektovaginale Fisteln finden sich in 71%, rektovestibuläre Fisteln in 14%, anorektale Agenesie in 12%, rektovesikale Fistel in 2% und eine rektale Atresie in 1%. Die analen Fehlbildungsformen weisen folgende Verteilung auf: anovestibuläre Fistel, 29%; anteriorer Anus, 27%; anale Agenesie ohne Fistel, 5%; Analmembran, 2%; Analmembranstenose bzw. anorektale Stenose, 2%. Anokutane und anovulväre Fistel, bedeckter Anus und bedeckte Analkanalstenose bilden zusammen 35% der tiefen Fehlbildungen (vgl. Diagramm 3 und 4).

Diagramme 1 und 2: Häufigkeit männlicher anorektaler Fehlbildungen; links: hohe Formen, rechts: tiefe Formen [Smith, 1988]

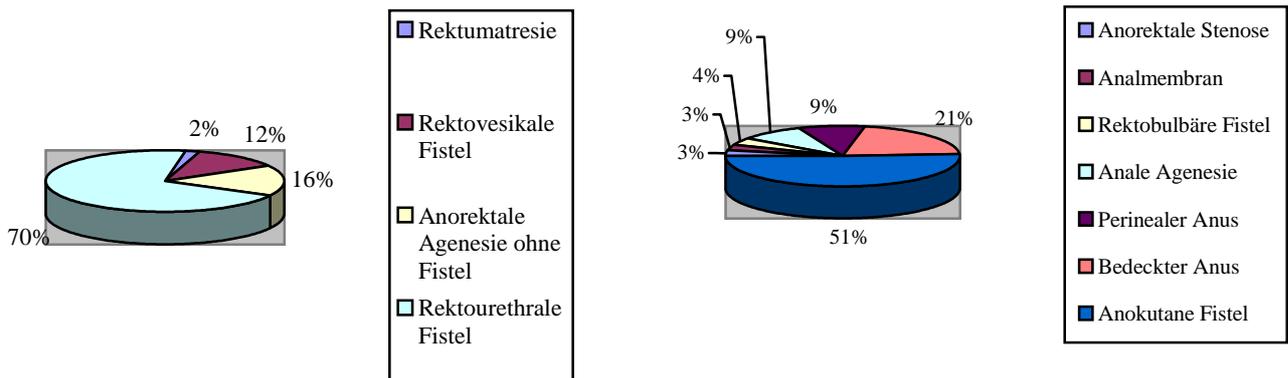
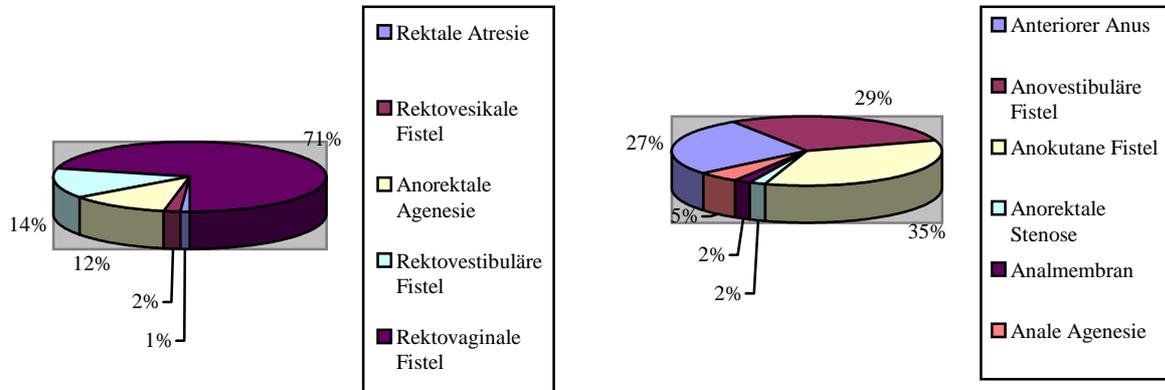


Diagramme 3 und 4: Häufigkeit weiblicher anorektaler Fehlbildungen; links: hohe Formen, rechts: tiefe Formen [Smith, 1988]



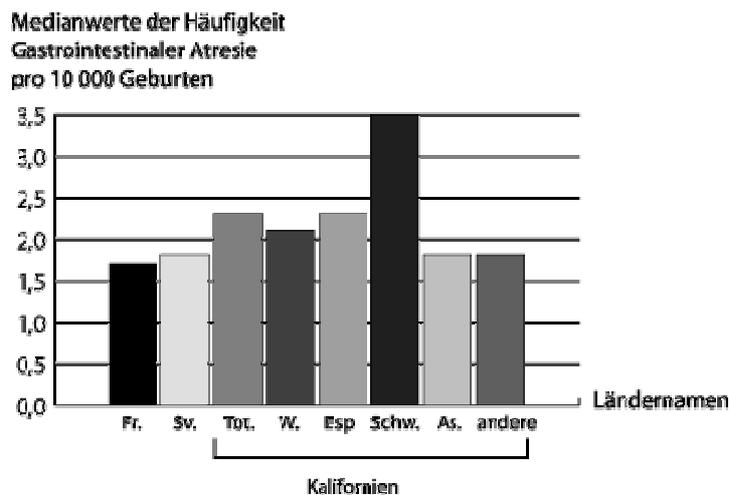
2.2 Geographische Verteilung

Zwischen den verschiedenen Ländern und auch zwischen den verschiedenen Registern der einzelnen Länder gibt es zum Teil signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit anorektaler Fehlbildungen. Ein Hinweis hierfür können u.a. schon die voneinander abweichenden Ergebnisse der oben angeführten Studien aus Japan und Europa geben. Diese Unterschiede könnten einerseits artifiziell sein oder beispielsweise auf Umstände wie dem Verbot einer Abtreibung in einzelnen Ländern, in denen mehr Kinder mit anorektalen Fehlbildungen zur Welt kommen, zurückzuführen sein. Andererseits werden aber auch verschiedene Faktoren wie Genetik, Geographie und Sozioökonomie diskutiert. Mit in die Diskussion fließen Umweltfaktoren ein, da sich beispielsweise unterschiedliche Prävalenzen in der Stadt, auf dem Land und in industriellen Gebieten ergeben haben [Stoll, 1997; Cushieri, 2001]. Genaue Gründe hierfür geben die Autoren allerdings nicht an.

Hinsichtlich des Einflusses ethnischer Faktoren gibt es unterschiedliche Ansichten. So fanden *Stoll et al.* und *Forrester et Merz* kein vermehrtes Auftreten anorektaler Fehlbildungen in bestimmten ethnischen Gruppen [Stoll, 1997; Forrester, 2002]. Demgegenüber berichten *Harris et al.* von einer signifikant erhöhten Prävalenz gastrointestinaler Atresien in der schwarzen Bevölkerung [Harris, 1995]. Zur Veranschaulichung soll Diagramm 5 dienen, das aus Registern der Länder Frankreich (Fr), Schweden (Sv) und Kalifornien zusammengestellt

wurde. Die Zahlen aus Kalifornien (Tot) sind in die unterschiedlichen ethnologischen Gruppen unterteilt: Weiß (W), Hispanisch (Esp), Schwarz (Schw), Asiatisch (As) und andere Rassen (andere), so dass ein Vergleich ermöglicht wird. Demnach treten in der schwarzen Bevölkerung gastrointestinale Atresie gehäuft auf.

Diagramm 5: Darstellung der Häufigkeit gastrointestinaler Atresien ethnischer Gruppen, modifiziert nach [Harris, 1995]



2.3 Korrelation mit anderen Faktoren

Bei Kindern mit angeborenen Fehlbildungen stellt sich immer die Frage nach einem Zusammenhang mit dem Alter der Mutter. Anomalien im Verdauungstrakt weisen diesbezüglich keine statistisch signifikanten Zahlen auf. Anorektale Fehlbildungen treten laut *Forrester et Merz* am häufigsten bei Frauen im Alter zwischen 25 und 29 Jahren auf, was das mittlere mütterliche Alter von 26,9 Jahren in der Studie von *Stoll et al.* bestätigt. Es ist ein vermehrtes Auftreten in der ersten Schwangerschaft beschrieben worden. Diese Häufung in der ersten Schwangerschaft könnte mit einem indirekten Effekt von Fertilitätsproblemen zu erklären sein [Stoll, 1997].

Erwähnenswert ist zudem das erhöhte Risiko anorektaler Fehlbildungen für Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 3000 g und einem Gestationsalter von weniger als 38 Wochen [Stoll, 1997; Endo, 2002].

Die Zwillingsrate unter den betroffenen Kindern ist im Vergleich zur Normalbevölkerung nahezu verdoppelt [Harris, 1995]. Bezüglich der Geschlechterverteilung gibt es laut *Harris* und *Stoll* keine signifikanten Unterschiede [Harris, 1995; Stoll, 1997].

3 Assoziierte Fehlbildungen

Das Konzept der „Assoziation kongenitaler Fehlbildungen“ wurde eingeführt, um die Tendenz zu beschreiben, dass einige Anomalien zusammen mit anderen häufiger auftreten als es nach dem Zufallsprinzip zu erwarten wäre. Diese stellen dabei nicht Komponenten eines Syndroms dar. Grundlage sind meist klinische Beschreibungen von sich ähnelnden Auffälligkeiten bei unterschiedlichen Patienten [Källén, 2001].

So ist auch bei anorektalen Fehlbildungen das häufige gleichzeitige Auftreten von Fehlbildungen anderer Organsysteme hervorzuheben. Annähernd 50% der Patienten mit anorektalen Anomalien sind von weiteren Fehlbildungen betroffen. Viele dieser Anomalien sind sehr ernst, zum Teil auch lebensbedrohlich. So beträgt nach *Smith* die Mortalität von Patienten mit einer isolierten Analatresie 0% im Vergleich zu 35% bei Patienten mit multiplen Fehlbildungen [Smith, 1974; Barry, 1974].

Die Ursache für diese Assoziationen liegt vermutlich in der Störung der gemeinsamen Entwicklungsphase während der ersten vier bis sechs Wochen der Embryonalentwicklung. *Opitz, Bohring et al.* und *Martínez-Frías et al.* sprechen deshalb von einem „polytopen Entwicklungsfelddefekt mit blastogenetischem Ursprung“ [Opitz, 1993; Bohring, 1999; Martínez-Frías, 1999; Martínez-Frías, 2000].

3.1 Inzidenz assoziierter Fehlbildungen

Die Angaben über die Inzidenz assoziierter Fehlbildungen unterscheiden sich zum Teil erheblich. Sie schwanken von 20% bis zu über 70%. Ursachen können die Intensität der Untersuchung oder die Durchführung von Obduktionen, bei denen Anomalien vermehrt entdeckt werden, sein. Die tatsächlichen Zahlen liegen wohl in einem mittleren Bereich. So haben *Smith et al.* in ihrer Untersuchung von 246 Patienten mit anorektalen Fehlbildungen herausgefunden, dass 60,6% eine oder mehrere assoziierte Anomalien haben, was annähernd mit den Zahlen (58,6%) von *Mittal et al.* übereinstimmt, die 140 Kinder in ihre Studie eingeschlossen haben [Mittal, 2004]. Im Vergleich dazu ergab die Sammlung von 3467 Fällen anderer Autoren eine Inzidenz von 43,3% [Smith, 1988].

Bei hohen Fehlbildungen treten assoziierte Anomalien weitaus häufiger auf als bei tiefen. Zudem sind diese meist schwerwiegender und gehen mit einer schlechteren Prognose einher. In Hinblick auf die Inzidenz von mindestens einer Assoziation berichtet *Cook* bei hohen und intermediären Fehlbildungen von 77% und von 54% bei tiefen Fehlbildungen [Cook, 1990].

Diese Zahlen werden durch *Stephens und Smith* in ihrer eigenen Untersuchung und durch die von ihnen gesammelten Zahlen anderer Studien bestätigt (vgl. Tab.4).

Tabelle 4: Inzidenz assoziierter Fehlbildungen bei hohen und tiefen anorektalen Fehlbildungen [modifiziert nach Smith, 1988]

Anorektale Fehlbildung	Stephens, Smith (%)	Partidge, Gough (%)	Louw (%)	Swenson, Donnellan (%)
Tief	46,1	25	37	24
Hoch	84,7	62,3	69	52

3.2 VACTERL Assoziationen

Eine klassische Assoziation im Rahmen anorektaler Fehlbildungen ist die VATER Assoziation. Das Akronym steht für die Komponenten: V für vertebrale Defekte, A für Analatresie, TE für tracheo-ösophageale Fistel, R für radiale Extremitätenreduktion und renale Defekte [Quan, 1973]. *Temtamy et Miller* schlugen 1974 eine Ausdehnung des Begriffs vor. Dadurch umfasste der Buchstaben V neben vertebrealen Defekten auch vaskuläre Anomalien einschließlich eines Ventrikelseptumsdefekts und einer einzelnen Umbilikalarterie [Temtamy, 1974]. Die Buchstaben C und L wurden später hinzugefügt und stehen für kardiale Fehlbildungen und Anomalien von Radius und anderen Extremitäten (engl.: „limb“). Der Buchstabe R im neu entstandenen Akronym VACTERL präsentiert demnach allein die renale Malformationen [Kaufman, 1973; Nora, 1975]. Um von dieser Assoziation zu sprechen, wird in der Regel das Vorhandensein von zwei oder mehr der genannten Fehlbildungen gefordert. Es gibt viele Untersuchungen über die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens bestimmter Kombinationen dieser Anomalien. Hier soll jedoch der Schwerpunkt auf die Fehlbildungen gelegt werden, die vermehrt bei Patienten mit anorektalen Malformationen beobachtet werden. Am häufigsten finden sich urogenitale, gefolgt von vertebrealen Fehlbildungen. Kardiovaskuläre Defekte sind auch sehr häufig, treten aber bei Patienten ohne weitere oder mit anderen Anomalien in gleicher Häufigkeit auf [Rittler, 1996; Martínez-Frías, 2000; Källén, 2001]. Deshalb sprechen sich auch *Rittler et al.* und *Källén et al.* für ein Weglassen

des „C“ im Akronym aus. *Källén et al.* plädieren vielmehr für den Begriff der „Ausdehnung der Assoziation“ bezüglich kardiovaskulärer Fehlbildungen [Rittler, 1996; Källén, 2001]. Einen Zahlenüberblick geben die Tabellen 5 und 6, in der die Ergebnisse von *Martínez-Frías et al.*, *Stephens et Smith*, *Cook* und *Mittal* dargestellt sind [Smith, 1988; Cook, 1990; Martínez-Frías, 2000, Mittal 2004]. Um den unterschiedlichen Kriterien der Studien gerecht zu werden, sind im Folgenden zwei Tabellen dargestellt. Hervorzuheben ist, dass bei allen Untersuchungen urogenitale Fehlbildungen am häufigsten auftreten, gefolgt von vertebrale und kardiovaskulären Fehlbildungen. Gründe für die sich zum Teil unterscheidende Inzidenz, insbesondere die größeren Zahlen von *Martínez-Frías*, könnten die unterschiedliche Intensität bzw. die verbesserten Untersuchungsmöglichkeiten sein.

Tabelle 5: Inzidenz assoziierter Fehlbildungen bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen in der Untersuchung von Martínez-Frías [Martínez-Frías, 2000]

Art der Fehlbildung	Patienten mit anorektaler Fehlbildung und assoziierter Anomalie (%)
Renale Anomalien	40
Fehlbildungen der Harnwege	28
Vertebrale Fehlbildungen	25
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	24
Fehlbildungen der Extremitäten	18
Ösophagusatresie	17

Tabelle 6: Inzidenz assoziierter Fehlbildungen bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen in den Untersuchungen von Smith, Cook und Mittal [Smith, 1988; Cook, 1990, Mittal 2004]

Art der Fehlbildung	Patienten mit anorektaler Fehlbildung und assoziierter Anomalie (%) nach [Smith, 1988]	Patienten mit anorektaler Fehlbildung und assoziierter Anomalie (%) nach [Cook, 1990]	Patienten mit anorektaler Fehlbildung und assoziierter Anomalie (%) nach [Mittal, 2004]
Fehlbildungen des Urogenitaltrakt	27	33,8	37
Vertebrale Fehlbildungen	26	18,5	34,3
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	9	11,3	10,7

3.2.1 Fehlbildungen von Niere und ableitenden Harnwegen

Neugeborene mit einer anorektalen Fehlbildung haben in 30% bis 50% der Fälle zusätzlich eine Anomalie des Urogenitaltrakts, wobei Patienten mit hohen Fehlbildungen häufiger betroffen sind. Die Morbidität und Mortalität dieser assoziierten urogenitalen Fehlbildungen ist weitaus größer als die der anorektalen Malformationen selbst. Häufig finden sich eine unilaterale renale Agenesie oder Dysplasie sowie ein vesikorenalen Reflux, der zu einer Pyelonephritis durch aufsteigende Keime bis hin zur Hydronephrose führen kann. Die Komplikation einer Refluxnephropathie gilt es durch eine frühzeitige Erkennung mit anschließender Antibiotikaphylaxe und eventueller operativen Versorgung zu vermeiden. Weitere Anomalien sind Megaureteren, Hydronephrose und zystische Nieren. Insbesondere bei männlichen Patienten mit tiefen anorektalen Fehlbildungen kann auch eine Hypospadie vorkommen. Viele Patienten leiden zudem an einer mehr oder weniger stark ausgeprägten neurogenen Blasenentleerungsstörung, die vermehrt in Kombination mit einer sakralen Anomalie und hohen Fehlbildungen auftritt. Folgen können Harnstauung, Inkontinenz und ascendierende Infektionen sein. Das Problem der Infektionen betrifft vor allem Patienten mit

einer Fistelverbindung zwischen Intestinal- und Harntrakt, da die Keime der Darmflora so direkt in den Urogenitaltrakt gelangen. Insbesondere rektourethrale Fisteln gehen mit einer stark erhöhten Infektionsgefahr einher.

Welche der renalen bzw. urogenitalen Fehlbildung auftritt, hängt meist vom Ausmaß der anorektalen Fehlbildung und der Anzahl weitere Anomalien ab. Deshalb ist es schwer, genaue Zahlen bezüglich der Häufigkeiten anzugeben, aber in der Regel gilt: Je schwerer die anorektale Fehlbildung und je größer die Anzahl weiterer Anomalien ist, desto ausgeprägter sind die renalen bzw. urogenitalen Begleitfehlbildungen [Parrott, 1979; Smith, 1988; Rich 1988; Cook, 1990; Boemers, 1994; Misra, 1996; Saul, 1997; Emir, 1998; De Filippo, 1999; Martínez-Frías 2000].

3.2.2 Vertebrale und spinale Fehlbildungen

In Kombination mit anorektalen Fehlbildungen kann die Wirbelsäule von segmentalen Fehlbildungen und/oder einer sakralen Agenesie betroffen sein, das darunter liegende Rückenmark von dysraphischen Veränderungen.

Die Inzidenz lumbosakraler Anomalien bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen schwankt zwischen 26% und 46%, wobei sie bei hohen Fehlbildungen mit 48% bis 54% höher liegt als bei tiefen mit 15% bis 27%. Es finden sich Hemivertebrae, fehlende und zusätzliche Wirbelkörper, ein verkürztes Sakrum oder eine sakrale Agenesie [Duhamel, 1961; Carson, 1984; Smith, 1988; Cook, 1990; Tsakayannis 1995; Long, 1996; Shaul, 1997; Emir, 1998].

Viele Patienten sind asymptomatisch, Hinweise auf vertebrospinale Anomalien können aber Rückenschmerzen und Gangstörungen sein. Besondere Aufmerksamkeit sollte neurologischen Auffälligkeiten wie Störungen der Stuhl- und Blasenkontrolle geschenkt werden. Von neurologischen Symptomen, darunter auch motorische und sensible Defizite, sind vor allem Patienten mit dysraphischen Veränderungen betroffen. Unter diesen Dysraphien werden unter anderem sakrale Lipome, Syringomyelie, Tethered Cord-Syndrom, ein tief liegender Conus medullaris und ein verdicktes Filum terminale verstanden. Diese Rückenmarksanomalien wurden in 24% [Levitt, 1997], 36% [Long, 1996] bzw. 50% [Rivosecchi, 1995] gefunden. *Long* betont hierbei die höhere Inzidenz bei hohen Fehlbildungen (44% versus 27% bei tiefen) [Long, 1996]. Im Gegensatz dazu konnten *Tsakayannis et Shamberger* und *Rivosecchi et al.* den Zusammenhang zwischen Höhe der anorektalen Fehlbildung und Häufigkeit der spinalen Anomalien nicht bestätigen [Tsakayannis, 1995; Rivosecchi, 1995].

Da diese Fehlbildungen irreversible Folgen haben können, die den Patienten schwer beeinträchtigen, ist eine frühe Entdeckung, noch vor dem Auftreten neurologischer Symptome, von großer Bedeutung.

3.2.3 Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems

Wie bereits erwähnt, ist das häufige Auftreten kardiovaskulärer Fehlbildungen bei Patienten mit anorektalen Malformationen unbestritten. Die Zahlen von *Teixeira et al.* und *Martínez-Frías et al.* weisen auch auf eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Fehlbildungen bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen im Vergleich zu Patienten mit keinen weiteren oder andere Fehlbildungen hin [Teixeira, 1983; Martínez-Frías, 2000]. Andere Untersuchungsergebnisse können ein häufigeres Auftreten nicht bestätigen [Cook, 1990; Rittler, 1996; Källén, 2001].

Alle Arten kongenitaler Herzfehler werden in diesem Zusammenhang beobachtet, in allen Untersuchungen findet man jedoch die Fallotsche Tetralogie und den Ventikelseptumsdefekt am häufigsten [Smith, 1988; Cook, 1990].

Zu betonen ist, dass kardiovaskuläre Fehlbildungen oft zuerst behandelt werden müssen, da sie zum Teil lebensbedrohlich sind.

3.2.4 Fehlbildungen der Extremitäten

Neben vertebrealen Anomalien gehören auch Fehlbildungen des übrigen Skelettsystems in die Gruppe der VACTERL Assoziationen. *Martínez-Frías* gibt eine Inzidenz von 18% bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen an, wobei Fehlbildungen der oberen Extremität mit 12% häufiger auftreten [Martínez-Frías, 2000]. Es spielt vor allem die radiale Aplasie eine große Rolle. Im Bereich der unteren Extremität sind Klumpfüße, Deformation und Motilitätseinschränkung der Gelenke, hypoplastische Beine und das Fehlen von Tibia bzw. Fibula beschrieben. Sehr selten kommt auch in Zusammenhang mit anorektalen Fehlbildungen eine Amelie, die eine Inzidenz von 1 : 67 500 Lebendgeborenen hat, vor [Duhamel, 1961; Cook, 1990; Price, 1998].

3.2.5 Ösophagusatresie

Anomalien des übrigen Verdauungstrakts treten im Vergleich zu den Fehlbildungen der anderen Organsysteme mit ca.10% selten auf. Die Ösophagusatresie stellt für Patienten mit anorektalen Fehlbildungen das häufigste Problem dar und wurde deshalb in den Begriff der VACTERL Assoziationen mit den Buchstaben TE (engl.: Tracheoesophageal fistula with

esophageal atresia) mit aufgenommen. Die Inzidenz liegt zwischen 6% und 17%. Aufgrund der Aspirationsgefahr und der Unmöglichkeit der Nahrungsaufnahme stellt die Ösophagusatresie in der Regel eine Operationsindikation für die ersten 24 Lebensstunden dar [Smith, 1988; Cook, 1990; Martínez-Frías, 2000].

3.3 Weitere Fehlbildungen in Zusammenhang anorektaler Fehlbildungen

Anorektale Fehlbildungen werden nicht nur im Rahmen der ausführlich beschriebenen VACTERL Assoziationen beobachtet, sondern auch in Kombination mit verschiedenen anderen Fehlbildungen. Darunter finden sich Neuralrohrdefekte, Holoprosenzephalie, Hydrozephalus, Deformationen von Gesicht und Ohren, Lippenkiefergaumenspalte, Gastroschisis und genitale Fehlbildungen wie Hypospadie, Kryptorchismus und penoskrotale Transposition bei männlichen Neugeborenen und Vaginalatresie, doppelt angelegte Vagina oder Kloakenfehlbildungen bei Mädchen. Beschrieben sind diese Fehlbildungen meist in Fallberichten. [Smith, 1990; Forster, 1996; Botto, 1997; Makhoul, 2001].

Zudem gibt es Überschneidungen der VACTERL Assoziationen mit anderen Syndromkomplexen. Zu nennen sind hier das PIV-Syndrom (Polydaktylie, Analatresie, vertebrale Anomalien), das Pallister-Hall-Syndrom (Polydaktylie, verkürzte Finger, hypoplastische Nägel, renale Fehlbildungen, Analatresie, hypothalamische Hamartome) und der OEIS-Komplex (Omphalozele, Kloakenextrophie, Analatresie, spinale Fehlbildungen) [Killoran, 2000; Keppler-Noreuil, 2001].

4 Embryologie

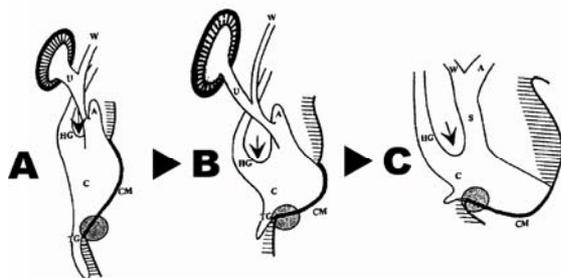
Bei anorektalen Fehlbildungen handelt es sich um Defekte der Trennung zwischen dem Sinus urogenitalis und dem Analkanal. Zum besseren Verständnis soll zunächst auf die normale embryonale Entwicklung des Anorektums, die an Mäuse-, Schweine- und menschlichen Embryonen untersucht worden ist und zu analogen Erkenntnissen geführt hat, eingegangen werden. Zu beachten ist, dass es trotz bedeutender Hinweise noch keine eindeutigen Beweise für eine bestimmte embryonale Entwicklung gibt, die zur Fehlbildung führt.

4.1 Normale Entwicklung des Anorektums

In der dritten Embryonalwoche wandelt sich die zweiblättrige Keimscheibe, bestehend aus Ekto- und Endoderm, in eine dreiblättrige Keimscheibe, bestehend aus Ekto-, Meso- und Endoderm, um. Dies ist die Voraussetzung für jegliche Organogenese, so auch für die Entwicklung des Darms. Deshalb können embryonale Hinterdarmstrukturen erst ab diesem Entwicklungsstadium, also ab der vierten Gestationswoche, nachgewiesen werden. Das kaudale Ende eines Embryo wird durch den primitiven urogenitalen Sinus, das Anorektum und die Kloake gebildet [Paidas, 1999].

In der frühen anorektalen Entwicklung spielt die Kloake, die von der Amnionhöhle getrennt wird, eine entscheidende Rolle. In die Kloake mündet dorsokranial der primitive Hinterdarm, während sich die Allantois, der spätere urogenitale Sinus, als kranioventrales Divertikel darstellt. Hinterdarm und Sinus urogenitalis werden durch das urorektale Septum voneinander getrennt (vgl. Abb.3).

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kloake aus [Kluth, 1997]



C: Kloake; HG: Hinterdarm; CM: Kloakenmembran; A: Allantois
W: Wolff-Gang; U: Ureter; TG: Schwanzdarm

4.1.1 Ergebnisse früherer Publikationen

Seit Ende des 19. Jahrhunderts wird allgemein angenommen, dass eine normale Entwicklung von der richtigen Teilung der Kloake durch das urorektale Septum, d.h. von einem sog. Septierungsprozess, abhängt. Es bestehen allerdings unterschiedliche Meinungen, was die Art und Entstehung des Septums angeht. Eine Theorie beinhaltet, dass das Septum von kranial nach kaudal absinkt und so zur Trennung von Urogenitaltrakt und Anorektum führt [Tourneux, 1888]. Weiter gibt es Vermutungen über laterale Falten und Wülste, die ins Lumen der Kloake ragen und durch eine Verschmelzung das Septum bilden, das kranial beginnt und kaudal auf Höhe der Kloakenmembran endet [Retterer, 1890].

Stephens kombiniert 70 Jahre später sogar beide Theorien, indem er die Ansicht vertritt, dass der kraniale Teil des Septums durch ein nach unten gerichtetes Wachstum entsteht, während der kaudale Teil durch eine Verschmelzung von lateralen Wülsten gebildet wird [Stephens, 1963].

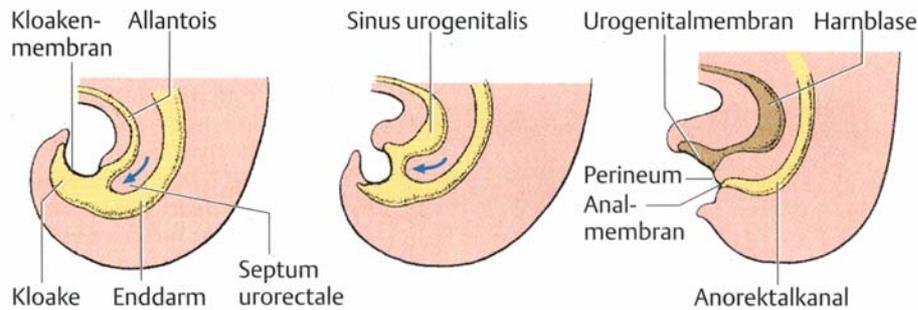
In neueren Studien, bei denen eine 3-D-Rekonstruktion zur Anwendung kommt [van der Putte, 1984 und 1986; Kluth, 1995 und 1997; Nievelstein, 1998; Paidas, 1999], können die oben genannten Theorien allerdings nicht bestätigt werden. Es gibt keine Beweise für ein nach unten wachsendes Septum oder für die Fusion von lateralen Wülsten. Vielmehr gilt, dass ein normal aussehendes Septum eine passive, also eine sich nicht bewegende Struktur darstellt und somit das Ergebnis und nicht die Ursache einer normalen Kloakenentwicklung ist.

4.1.2 Bedeutung von Kloake und Kloakenmembran

Die Kloake dehnt sich vom Genitalhöcker bis zum primitiven Hinterdarm aus, wobei die Kloakenmembran, bestehend aus Ekto- und Endoderm, das gesamte Gebiet umspannt. *Van der Putte* betont, dass die Trennung in einen anorektalen und einen urogenitalen Teil durch eine Lageänderung der dorsalen Kloake mit ihren mesenchymalen Komponenten in Richtung der Schwanzfurchen entsteht. Wichtige Faktoren bei diesem Prozess scheinen ein schnelles Wachstum des ventralen Teils des Genitalhöckers und eine regressive Veränderung des Schwanzdarms, der angrenzenden dorsalen Kloakenwand und der dorsalen Kloakenmembran zu sein [van der Putte, 1986]. So vermindert sich durch Wachstum und Rotation die Distanz zwischen urorektalem Septum und Kloakenmembran, wobei die beiden Strukturen aber nie miteinander verschmelzen. An ihrer Kontaktstelle, die im dorsalen Teil der Kloake liegt und ungefähr ab der siebten Embryonalwoche nachzuweisen ist, entsteht das spätere Perineum [Kluth, 1995 und 1997; Paidas, 1999; Nievelstein, 1998]. Hierbei kommt es zu einer

Unterteilung der Kloakenmembran in die hinten liegende Anal- und die vorne liegende Urogenitalmembran (vgl. Abb. 4).

Abbildung 4: Entwicklung der Kloake [Salder 1998]



Rupturen der Kloakenmembran durch Apoptose führen zur Öffnung des urogenitalen Sinus und des Anorektums an die Körperoberfläche. Der dorsale Teil der Kloake wird dann Teil der Amnionhöhle und ist nicht an der Entwicklung des Anorektums beteiligt. Der ventrale Teil der Kloake gehört zum Sinus urogenitalis, der die Anlage der penilen männlichen Urethra bzw. des weiblichen Vestibulum vaginae darstellt. Die Spitze des urorectalen Septums bildet die perineale Region.

Nach der Ruptur der Kloakenmembran kommt es zwischen dem 50. und 56. Gestationstag zu einem sekundären Verschluss des anorektalen Kanals zunächst infolge einer Zelladhäsion, gefolgt von der Bildung eines epithelialen Pfropfs in Höhe der Analöffnung. Ein erneuter apoptotischer Zelltod bewirkt in der 8. bis 9. Gestationswoche eine Rekanalisation der verschlossenen Analöffnung. Die Kloake selbst differenziert sich nicht und trägt nicht zur Bildung von Anus und Rektum bei [Vermeij-Keers, 1996; Nievelstein, 1998; Cusher 2001].

4.2 Abnormale Entwicklung

Meistens finden sich bei anorektalen Fehlbildungen Verbindungen von Darmanteilen zum Urogenitaltrakt oder zum Perineum. Man spricht von sog. Fisteln. Rektum oder Analkanal können blind enden. Die Pathogenese dieser Fehlbildungen ist, wie auch die normale Entwicklung, bis heute nicht eindeutig geklärt. Durch embryologische Untersuchungen wurde gezeigt, dass die embryonale Kloake niemals eine Phase durchläuft, die in irgendeiner Art

anorektalen Fehlbildungen ähnelt. Somit dürfte die Analatresie nicht das Ergebnis einer arretierten Entwicklung sein.

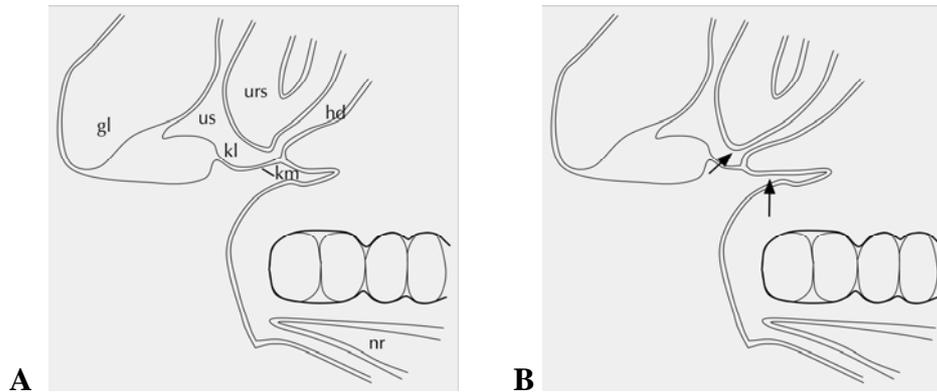
4.2.1 Ergebnisse früherer Literatur

In älterer Literatur wird eine Analatresie als Folge eines nicht stattgefundenen Bruchs der Analmembran verstanden. Eine Erklärung für die Fisteln liegt gewöhnlich in der unvollständigen Verschmelzung der Wülste, die das urorektale Septum bilden. Es wurden auch eine abnormale Verschmelzung der Anahöcker und eine übermäßige Degeneration des Schwanzdarms und der angrenzenden Teile der Kloake diskutiert. Beweise konnten aber nicht erbracht werden [Bill, 1958; Stephens, 1963; Duhamel, 1966].

4.2.2 Defekte der dorsalen Kloake und Kloakenmembran

Viele neuere Untersuchungsergebnisse der Pathogenese anorektaler Fehlbildungen weisen daraufhin, dass die dorsalen Anteile der Kloake und der Kloakenmembran eine sehr wichtige Rolle spielen. Ein Defekt in diesem Bereich könnte, wie *Van der Puttes* Untersuchungen an Schweineembryonen ergeben haben, die normale „Wanderung“ der dorsalen Kloake in Richtung der Schwanzfurche blockieren [Van der Putte, 1986]. Entwickelt sich der dorsale Teil der Kloakenmembran, in dem normalerweise die Anlage des Anus liegt, nur unzureichend und ist somit zu kurz bzw. fehlt ganz, so fehlt auch der dorsale Teil der Kloake. Die Hinterdarm- bzw. die zukünftige Analöffnung befindet sich folglich weiter anterior. Hierbei gibt es einen Zusammenhang zwischen der Lage des Darmausgangs und dem Schweregrad der Fehlbildung. Ist die Malformation größer, so mündet der Hinterdarm in hoher Position in den Sinus urogenitalis, wohingegen eine milder ausgeprägte Fehlentwicklung in einer niedrigeren oder perinealen Lage der Hinterdarmöffnung resultiert (vgl. Abb.5) [Kluth, 1995 und 1997; Nievelstein, 1998; Van der Putte, 1986].

Abbildung 5: Schematische Darstellung der kaudalen Region des menschlichen Embryos kurz vor Ruptur der Kloakenmembran [Nivelstein, 1998]



A: Normale Situation. kl, Kloake; km, Kloakenmembran; gt, Genitaltuberkel; hd, Hinterdarm; nr, Neuralrohr; urs, urorektales Septum; us, Urogenitalsinus
B: Anorektale Fehlbildung mit ektoper Analöffnung. Der dorsale Teil der Kloakenmembran und der Kloake fehlen, weshalb der Anus weiter anterior lokalisiert ist.

4.2.3 Fisteln – ektope Analöffnungen

Aus embryologischer Sicht können Fisteln bei anorektalen Fehlbildungen als ektope Analöffnungen betrachtet werden. Sie weisen eine epitheliale Auskleidung auf, die dem Epithel des Anorektums entspricht, und enthalten auch anale Drüsen. Ferner ist zu beachten, dass bei jeder Art der Analatresie ein normaler, die Fistel umgebender interner Muskelsphinkter gefunden wurde [Lambrecht, 1987; Kluth, 1991].

4.2.4 Blind endender Analkanal

Kongenitale anorekale Fehlbildungen mit einem fehlgebildeten oder verschlossenem Anus in normaler Lage können am besten wie folgt erklärt werden: Kurz nach der Ruptur der Kloakenmembran kommt es zu einem sekundären Verschluss der Analöffnung. Eine fehlerhafte Rekanalisation dieses verschlossenen Anus führt zu einer Fehlbildung mit einem Anus in normaler Lage [Nivelstein, 1998].

4.2.5 Zusammenfassung

Einerseits gibt es Fehlbildungen mit einer Fistel. Diese kann als ektoper Anus interpretiert werden und ist auf einen Defekt in der frühen Embryonalentwicklung zurückzuführen. Andererseits finden sich Malformationen mit einem verschlossenen oder fehlgebildeten Anus in normaler Lage. Diese lassen auf eine Fehlentwicklung zu einem späteren Zeitpunkt der Entwicklung schließen.

5 Genetik

Chromosomale Untersuchungen sind bei allen angeborenen Erkrankungen von großem Interesse. Die anorektalen Fehlbildungen stellen jedoch ein breites Spektrum von geringen bis hin zu sehr komplexen Anomalien dar. Deshalb ist es sehr schwer, durch genetische Untersuchungen allgemeine Aussagen zu formulieren. In der Literatur finden sich vor allem einzelne Fallberichte.

Die meisten Fälle von Analatresien bzw. VACTERL-Assoziationen treten sporadisch mit einem Wiederholungsrisiko von weniger als 1% und ohne genetische Besonderheiten auf [Nezarati, 1999]. Es werden aber immer wieder Kombinationen mit verschiedenen Syndromen und Aneuploidien und auch das sehr seltene familiäre Auftreten beschrieben.

5.1 Deletionen im Chromosom 13

5.1.1 Das 13q- Syndrom

Insbesondere Deletionen im Chromosom 13 werden immer wieder in Zusammenhang mit anorektalen Fehlbildungen erwähnt. Die Analatresie tritt bei Patienten mit einer Chromosom 13 Deletion mit einer Inzidenz von 19% auf [Niebuhr, 1977]. Des Weiteren gibt es sehr viele verschiedene andere Manifestationen dieser Chromosomenanomalie: Retinoblastom, mentale und körperliche Retardierung, Fehlbildungen von Gehirn, Niere und Herz wie auch des gastrointestinalen Systems. Weiter finden sich schwere Extremitätenfehlbildungen – darunter Dislokationen, Aplasien, Syndaktylien – und vielfältige Gesichtsanomalien typischerweise mit Epikanthus, Hypertelorismus, hypoplastischen Nasenflügeln, tiefsitzenden langen Ohren mit unterentwickelter Helix und Antihelix [Lele, 1963; Allderdice, 1969; Serena-Lungarotti, 1979, Tranebjaerg, 1988; Brandt, 1992; Chung 2001]. Daneben weisen viele Autoren auf genitale Fehlbildungen wie penoskrotale Transposition und Hypospadie, insbesondere in Kombination mit einer Analatresie, hin [Bartsch, 1996; Boduroglu, 1998; Kuhnle, 2000 Chung, 2001].

5.1.2 Chromosom 13 und Morbus Hirschsprung

Zu beachten ist unter dem Gesichtspunkt der wichtigen Funktion des Chromosom 13 für die Organogenese die Assoziation einer Deletion mit einer weiteren angeborenen gastrointestinalen Erkrankung, der Aganglionose Morbus Hirschsprung [Lamont, 1989;

Bottani, 1991]. Diese Anomalie im nervalen System des Gastrointestinaltrakts, die in einigen Fallberichten gleichzeitig mit anderen anorektalen Fehlbildungen erwähnt wird, könnte ein zusätzlicher Hinweis auf die Bedeutung des Chromosom 13, vor allem für die Entwicklung des Anorektums, sein.

5.1.3 Segmentlokalisierung

Bei den genannten Deletionen handelt es sich vor allem um interstitielle Mikrodeletionen, aber auch um unbalanzierte Translokationen und Ringchromosombildung. Betroffen ist meist der lange Arm des Chromosoms 13 in einem distalen Segment. Je nach Fallbericht werden hierbei verschiedene Lokalisationsorte der Deletion angegeben, die sich meist zwischen den Regionen 13(q21) und 13(q34) befinden. Es lässt sich jedoch, insbesondere in Zusammenhang mit anorektalen Fehlbildungen, eine Häufung der Bruchstellen in den Regionen 13(q32) und 13(q33) erkennen [Tranebjaerg, 1988; Bottani, 1991; Brown, 1993; Bartsch, 1996; Boduruglu, 1998; Kuhnle 2000]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es in diesen Bereichen Gene gibt, die die Migration und Entwicklung von ano-reno-genitalen Zellen und Organen steuern.

5.2 Trisomie 13 und 18

Dem 13q-Syndrom ähnliche Fehlbildungen finden sich auch bei den Trisomien 13 und 18 [Holman, 1963, Benady, 1969]. Auch eine partielle Trisomie 13 aufgrund einer familiären Translokation kann dazu führen [Rivas, 1984].

5.3 Trisomie 21

Das Down Syndrom tritt sehr häufig zusammen mit anorektalen Fehlbildungen auf. So findet sich bei 2% aller Kinder mit anorektalen Anomalien auch eine Trisomie 21. Dies entspricht einer 15mal höheren Inzidenz im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. In erster Linie kommen tiefe Fehlbildungsformen ohne Fistel oder Fehlbildungen mit einer prognostisch günstigen perinealen Fistel vor. Die postoperativen Ergebnisse nach Korrektur anorektaler Fehlbildungen von Patienten mit Down Syndrom entsprechen denen von Kindern ohne Trisomie 21 [Black 1989; Torres, 1998].

5.4 Das Currarino Syndrom

Das seltene Currarino Syndrom ist charakterisiert durch die Trias anorektale Fehlbildung, sakrale Dysgenese und präsakrale Masse. Bei der präsakralen Masse handelt es sich entweder um eine Meningozele oder um ein Teratom. Die sehr variable phänotypische Ausprägung des Currarino Syndroms reicht von asymptomatisch bis hin zum Erscheinungsbild der kompletten Trias [Emans, 2005]. Die zugrunde liegende Deletion im Chromosom 7q wird autosomal dominant mit unterschiedlicher Ausprägung vererbt. Es wird vermutet, dass die Region 7q36 für eine fehlerhafte Entwicklung der Chorda dorsalis und somit indirekt für Anomalien des Primärdarms und der Kloakenmembran wie auch für die Holoprosenzephalie, die bei 7q-Deletionen gehäuft auftritt, verantwortlich ist [Lynch, 1995; Lerone 1997; Wang 1999].

In der Literatur findet sich außerdem ein Bericht über ein sporadisches Currarino Syndrom bei partieller Trisomie 13q und 20p [Nagai 1994].

5.5 Seltene Syndromkomplexe

5.5.1 Townes Brocks Syndrom

Anorektale Fehlbildungen werden als Teil sehr seltener Syndromkomplexe beschrieben. Zu nennen ist hier das so genannte Townes Brocks Syndrom. Es wird autosomal dominant vererbt und ist durch anorektale Fehlbildungen, Extremitätendeformationen und Anomalien der Ohrmuschel charakterisiert. Daneben können Herzfehler, Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und mentale Retardierung bestehen [O'Callaghan, 1990].

5.5.2 Das FG-Syndrom

Benannt nach den Initialen des erstmals beschriebenen Falles, ist das FG-Syndrom auf eine Genmutation im X-Chromosom zurückzuführen. Klinische Zeichen sind eine Beteiligung des zentralen Nervensystems mit mentaler Retardierung, Kontrakturen, sensorischen Defiziten, Gesichtsanomalien, die denen des 13q- Syndroms ähnlich sind, sowie Fehlbildungen der Extremitäten, des Genital- und Gastrointestinaltrakts [Lerone, 1997].

5.5.3 Das Katzenaugensyndrom

Das Katzenaugensyndrom, das durch eine Verdopplung der 22pter-q11 Region bedingt ist, weist neben Anomalien in anderen Organsystemen vor allem anorektale Fehlbildungen und Fehlbildungen des Auges wie Kolobome und Mikroophthalmie auf [Lerone, 1997].

5.6 Familiäres Auftreten anorektaler und assoziierter Fehlbildungen

In der Literatur wird über ein seltenes familiär gehäuftes Auftreten anorektaler Fehlbildungen bzw. des VACTERL-Syndroms berichtet. So wird die Manifestation von VACTERL-Fehlbildungen bei Mutter und Söhnen, also in zwei aufeinander folgenden Generationen beschrieben [Fuhrmann 1958, Nezarati, 1999]. Von Interesse sind auch Fälle, in denen eine X-chromosomale Vererbung gesichert erscheint. *Lomas et al.* schildern eine Familie über fünf Generationen, in der vier männliche Mitglieder einen Hydrozephalus auf Grund einer Aquäduktstenose und verschiedene VACTERL-Symptome wie Analtresie, genitale Hypoplasie, renale und genitale Fehlbildungen aufweisen. Hierbei handelt es sich um das an das X-Chromosom gekoppelte VACTERL-H Syndrom [Lomas, 1998]. *Kubiak et Upadhyay* beschreiben eine isolierte Analtresie mit perinealer Fistel bei monozygoten Zwillingen als bisher fünften Fall in der Literatur. Sie vermuten dadurch insbesondere eine genetische Komponente bei isolierten tiefen Fehlbildungsformen [Kubiak, 2005]. Zudem sehen *Naveh et Friedman* in dem Auftreten einer stark ausgeprägten Variante der Analtresie bei beiden Kindern blutsverwandter Eltern einen Hinweis auf das Vorhandensein eines autosomal-rezessiven Erbganges und schließen daraus eine ursächliche Rolle genetischer Faktoren bei anorektalen Fehlbildungen [Naveh, 1976]. Auch *Stoll et al.* betonen das signifikant erhöhte Risiko einer VACTERL Assoziation bei Blutsverwandtschaft der Eltern [Stoll, 1997].

5.7 Zusammenfassung

Anorektale Fehlbildungen treten in Kombination mit einer Vielzahl von Syndromen und chromosomalen Defekten auf. Dies macht eine isolierte Betrachtung unmöglich.

Hinzuweisen ist zudem auf die reduzierten Untersuchungsmöglichkeiten, da die Durchführung einer Abtreibung bei pränataler Erkennung angeborener Fehlbildungen immer häufiger in Anspruch genommen wird.

6 Pathogenese

Die Embryogenese wird durch eine Vielzahl komplexer Signalkaskaden reguliert, die somit für eine normale Entwicklung entscheidend sind. Hierbei spielen das Glykoprotein Sonic hedgehog (Shh), das sehr oft an der Drosophilafliege untersucht worden ist, und die Transkriptionsfaktoren Gli 1, 2 und 3 eine wichtige Rolle. Die Erkenntnisse bezüglich anorektaler Fehlbildungen stützen sich überwiegend auf Experimente mit mutierten Mäusen.

6.1 Sonic hedgehog (Shh)

6.1.1 Funktion des Sonic hedgehog

Während der embryonalen menschlichen Entwicklung wird das Sonic hedgehog (Shh) in Chorda dorsalis, Neuralrohr, Gehirn und in den sich entwickelnden Extremitätenknospen expremiert [Mo, 1997; Odent, 1999, Goddrich, 1998; Park, 2000]. Es reguliert die Entwicklung und Differenzierung der Zielzellen. Bei fehlerhafter Funktion des Glykoproteins, beispielsweise bedingt durch eine Mutation, kommt es zu einer gestörten Entwicklung des skelettalen Systems, der mittaxialen Organe und des Vorderdarms, was zu anorektalen Fehlbildungen und zur Holoprosenzephalie führen kann. Mögliche Folgen sind auch ein schwerer Mittelliniendefekt mit Lippenkiefergaumenspalte, ungleiche Septierung des ZNS und phänotypische Merkmale wie Hypotelorismus bis hin zur Zyklopie [Goodrich 1998, Litingtung, 1998, Kim 2001].

6.1.2 Transduktionsweg des Sonic hedgehog Signals

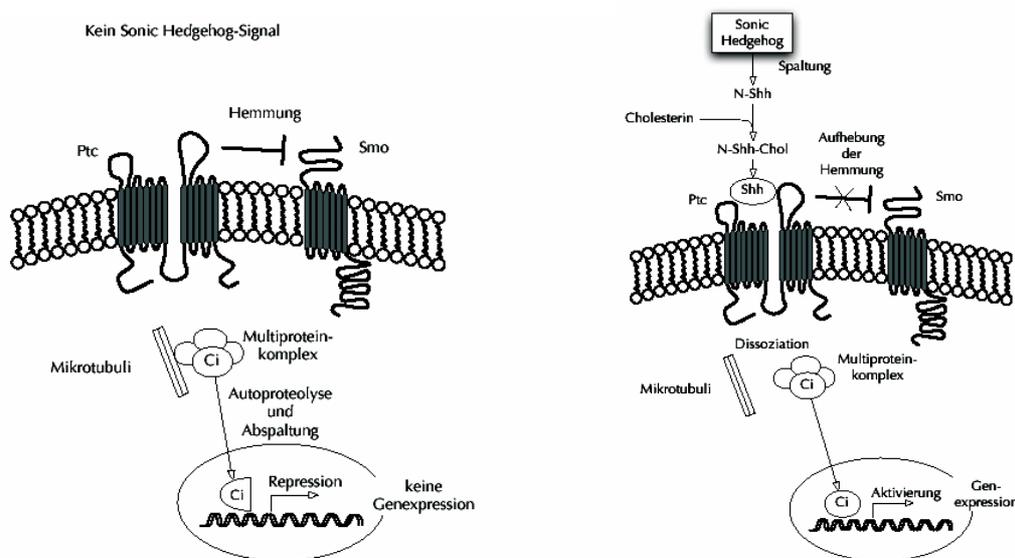
Um seine Funktion aufnehmen zu können, muss Shh in eine aktive Form gebracht werden. Shh wird in die aktive N-terminale Form gespalten und mit einem Cholesterinanteil verbunden [Villavicencia, 2000]. Daraufhin bindet es an einen Rezeptorkomplex, der aus den transmembranen Proteinen Patched (Ptc) und Smothened (Smo), das an ein G-Protein gekoppelt ist, besteht [Denef, 2000]. Ist kein Shh-Signal vorhanden, wird die Aktivität von Smothened durch Patched gehemmt.

Der Schlüsseltransduktor des Shh-Signals innerhalb der Zelle ist ein Transkriptionsfaktor. Bei der Drosophilafliege wird er Cubitus interruptus (Ci) genannt, beim Menschen ist er der Gli-Familie zuzuordnen. Er stellt einen Teil eines Multiproteinkomplexes dar, der an die Mikrotubuli des Zytoplasmas gebunden ist und eine Zinkfingerstruktur aufweist. Bei

Hemmung von Smothened kann der Transkriptionsfaktor durch Autoproteolyse die Domäne, die ihn ans Zytoplasma bindet, abspalten und in verkürzter Form zum Zellkern wandern, wo er als Repressor agiert [Aza-Blanc, 1997; Robbins 1997].

Empfängt die Zielzelle ein Shh-Signal, wird dadurch eine Serie molekularer Ereignisse getriggert. Die Hemmung von Smothened durch Patched wird aufgehoben; durch einen phosphorylierungsabhängigen Prozess kommt es nicht zur Autoproteolyse und der Ci-Teil des Multiproteinkomplex kann in voller Länge von den zytoplasmatischen Mikrotubuli dissoziieren [McMahan, 2000]. Dadurch wird die Repressorfunktion gehemmt, was zu einer Aktivierung der Genexpression in der Zielzelle führt [Méthot 2001; Kim, 2001] (vgl. Abb. 6).

Abbildung 6: Schematische Darstellung der Sonic-Hedgehog-Signaltransduktion modifiziert nach [Villavicencio,2000; Kim, 2001]



6.2 Die Gli-Familie

Die Transkriptionsfaktoren der Gli-Familie, die vielfach an mutierten Mäusen untersucht sind, spielen bei der Signaltransduktion und somit bei der embryonalen Entwicklung, insbesondere von Vorder- und Hinterdarm, eine entscheidende Rolle. Sowohl beim Menschen als auch bei der Maus gibt es drei verschiedene Gli-Gene: Gli1, Gli2 und Gli3. Diese kodieren die entsprechenden Transkriptionsfaktoren, die eine Zinkfingerstruktur aufweisen.

6.2.1 Gli 1

Eine Amplifikation von Gli1 ist erstmals in Zusammenhang mit einem malignen Gliom beschrieben und tritt auch bei anderen Malignomen wie Osteosarkom, Rhabdomyosarkom, Basalzellkarzinom und B-Zell-Lymphom auf [Roberts, 1989]. Eine vermehrte Expression von menschlichem Gli1 kann auch zu Entwicklungsstörungen einschließlich einer dem Morbus Hirschsprung ähnlichen Dilatation des Gastrointestinaltrakts führen [Villavicencio, 2000].

6.2.2 Gli 2

Für Gli2 ist bisher keine Korrelation mit einer menschlichen Erkrankung nachgewiesen [Villavicencio, 2000; Kim 2001]. Auf die Defekte von Mäusen, die in diesem Bereich Mutationen haben, wird im Abschnitt 6.2.5 näher eingegangen.

6.2.3 Gli 3

Mutationen im Gli3-Gen finden sich vor allem bei Polydaktyliesyndromen. Darunter fallen das Greig-Syndrom mit Fehlbildungen der Finger, Zehen und des Gesichtes sowie das autosomal dominant vererbte Pallister-Hall-Syndrom, das durch ein hypothalamisches Hamartom, Poly- bzw. Syndaktylie, Analtresie und faziale Anomalien gekennzeichnet ist [Villavicencio, 2000; Kim 2001].

6.2.4 Molekulare Funktion der Gli-Transkriptionsfaktoren und ihrer Gene

Bei Mäusen, an denen sehr viele Untersuchungen durchgeführt werden, wird die Expression jedes Gli-Genes während der Embryogenese reguliert. Gli1 ist im Vergleich zu den beiden anderen Gli-Genen am stärksten vom Shh-Signal abhängig. Es besitzt reine Aktivatorfunktion und wird auf Transkriptionsebene unter anderem auch durch die Faktoren Gli2 und 3 reguliert. Die beiden anderen Proteine hingegen sind bifunktional. Sie können sowohl als Aktivator als auch als Repressor agieren, was posttranskriptionell durch das Shh-Signal gesteuert wird. Bei vorhandenem Signal sind sie Aktivator, bei fehlendem Repressor. So haben die drei Transkriptionsfaktoren sowohl unterschiedliche als auch überlappende Funktion [Dai, 1999; Kim, 2001].

6.2.5 Versuchsergebnisse an mutierten Mäusen

Mutantenstudien haben gezeigt, dass Mäuse ohne Gli2 bzw. Gli3 phänotypische Erscheinungen wie beispielsweise die VACTERL Assoziationen aufweisen. Diese beruhen

auf einer fehlerhaften Embryogenese, die denen der Mutanten ohne Sonic Hedgehog Gen ähnelt, jedoch einen milderen Verlauf haben. Da bei fehlendem Gli1 die physiologische Funktion der Shh-Signaltransduktion von Gli2 bzw. Gli3 übernommen werden kann, wurden keine offensichtlichen Defekte bei Mäusemutanten ohne Gli1 nachgewiesen [Park, 2000; Kim 2001].

Ein Beispiel für die phänotypischen Abnormalitäten bei mutierten Mäusen, die den anorektalen Fehlbildungen sehr ähnlich sind, zeigt *Kimmel*. Gli3 $-/-$ Mutanten hatten eine Analstenose und einen ektopen Anus, Gli2 $-/-$ Mutanten zeigten eine Analatresie mit rektourethraler Fistel. Bei Gli2 $-/-$ Gli3 $-/-$ Mutanten konnten Fehlbildungen in Form einer persistierenden Kloake mit einer Verbindung des distalen Hinterdarms mit dem distalen Ureter beobachtet werden [Kimmel, 2000]. Auch für die Entwicklung des Vorderdarms sind die Gli-Transkriptionsfaktoren von entscheidender Bedeutung. Bei fehlender Funktion kommt es zu Ösophagusatresie, ösophago-trachealer Fistelbildung wie auch zu Fehlbildungen der Lunge [Motoyama, 1998].

6.3 Zusammenfassung

Die oben angeführten Ergebnisse weisen auf eine zentrale Rolle von Sonic Hedgehog und den Transkriptionsfaktoren der Gli-Familie bei der Embryogenese hin. Trotz vieler Untersuchungen sind jedoch die pathogenetischen Zusammenhänge der Entstehung anorektaler Fehlbildungen beim Menschen letztlich immer noch unklar, da die Ergebnisse vor allem auf Tierexperimenten und nicht auf Untersuchungen am Menschen beruhen.

7 Ätiologische Faktoren anorektaler Fehlbildungen

Die Ätiologie anorektaler Fehlbildungen ist noch nicht vollständig geklärt, sie scheint jedoch heterogen zu sein. Es spielen die bereits erwähnten genetischen und chromosomalen Faktoren eine Rolle. Dazu kommen aber auch teratogene Umweltfaktoren, so dass man von einer multifaktoriellen Genese anorektaler Fehlbildungen ausgeht.

7.1 Teratogenität von Vitamin A und seine Analoga

Zu diesen teratogenen Faktoren zählen insbesondere das Vitamin A und seine Analoga. Vitamin A ist ein essentielles, fettlösliches Vitamin, das mit der Nahrung aufgenommen werden muss und in Form des Retinols biologisch aktiv ist. Es hat wichtige Funktion beim Sehvorgang, bei der Integration von Membranstrukturen, der Fortpflanzung, der Embryogenese und der epithelialen Differenzierung [Bendich, 1989; Rothman, 1995].

7.1.1 Teratogenität bei Tieren

In Tierexperimenten hat eine Hypervitaminose A der Muttertiere zu kongenitalen Fehlbildungen der Nachkommen in fast allen Organsystemen geführt. Typ und Inzidenz dieser Malformationen waren vor allem vom Gestationsalter und der Vitamin A Dosis abhängig. Beobachtet wurden unter anderem Anomalien von Gesicht und Augen, Anenzephalie, Herzfehler, skelettale und renale Fehlbildungen sowie Phokomelie bzw. Nierenagenesie, aber auch gastrointestinale Fehlbildungen, insbesondere Analtresie. Erwähnenswert ist auch die eingeschränkte Lernfähigkeit der Tiere [Hatchcock, 1990]. In Zusammenhang mit anorektalen Fehlbildungen sind die Studien von *Mesrobian et al.* und *Kubota et al.* hervorzuheben, die ein gutes Modell zur Induktion anorektaler Fehlbildungen liefern. Durch die Gabe des langwirksamen Vitamin A-Analogons Etretnate an Muttertiere am Gestationstag 9 konnten bei Mäusefeten anorektale Fehlbildungen mit rektoprostatischer, rektourethraler bzw. rektokloakaler Fistelbildung induziert werden [Mesrobian, 1994; Kubota, 2000].

7.1.2 Teratogenität beim Menschen

Die bekannteste teratogene Wirkung beim Menschen hat das Vitamin A-Analogon Isotretinoin, ein Medikament, das bei schwerer Akne angewandt wird. Die Einnahme des

Medikaments, das mittlerweile bei Schwangerschaft und ohne Empfängnisverhütung kontraindiziert ist, erhöht das Risiko für angeborene Fehlbildung bei den Kindern bis auf das 25fache im Vergleich zu einer normalen Schwangerschaft [Lammer, 1985]. Bei den Fehlbildungen handelt es sich um kraniofaziale Anomalien, Herzfehler und Malformationen des zentralen Nervensystems. Es kommt auch zu einer erhöhten Abortrate [Rosa, 1983; Lammer, 1985]. Anorektale Fehlbildungen treten in der vorliegenden Literatur nicht gehäuft auf.

Die Fehlbildungen der Kinder von Frauen mit einer Hypervitaminose A während der Schwangerschaft sind analog zu denen, die bei Tieren entstehen (vgl. 8.1.1). Es finden sich auch gastrointestinale Fehlbildungen. Bezüglich der Dosis, die insbesondere schwangeren Frauen gegeben werden kann und soll, gibt es unterschiedliche Meinungen. Jedoch wird der Grenzwert von 10 000 IU/d, ab dem die Häufigkeit der Fehlbildungen steigt und der deshalb nicht überschritten werden sollte, mehrfach genannt [Bendich 1989; Rothman 1995]. Trotzdem muss man sich dessen bewusst sein, dass es hierbei keine absolute Sicherheit gibt.

7.2 VACTERL Assoziationen bei Ratten – induziert durch Adriamycin

Eine weitere teratogene Substanz stellt Adriamycin dar. Hierbei handelt es sich um ein Antibiotikum, das von dem Pilz *Streptomyces peucetius* hergestellt wird. Es inhibiert die Nukleinsäuresynthese durch Interaktion mit der DNA. Adriamycin wirkt antineoplastisch und ist auch für embryonale Zellen schädlich. Es wurden mehrfach Untersuchungen an Ratten durchgeführt, um die genaue teratogene Wirkung festzustellen und Vergleiche zu menschlichen kongenitalen Fehlbildungen zu ermöglichen. So zeigte sich im Rattenmodell, dass eine Adriamycingabe abhängig von Dosis und Gestationsalter zu anorektalen Malformationen und zu den typischen VACTERL Assoziationen führt [Thompson, 1978; Orford, 1999; Beasley, 2000]. Die teratogene Wirkung des Adriamycin ist an den Gestationstagen 6 bis 9 am größten [Thompson, 1978]. Eine frühere Gabe wie auch eine Dosis von über 2,5 mg/kg/d hat meist letale Folgen. Ab einer Dosis von über 1,5 mg/kg/d können gastrointestinale Fehlbildungen nachgewiesen werden [Orford, 1999]. Der genaue Pathomechanismus ist bisher nicht geklärt. *Mortell et al* vermuten aber, dass Adramycin eine Hypertrophie der Chorda dorsalis induziert und dadurch eine fehlerhafte Expression bzw. ein höherer Konzentrationsgradient von Shh im Bereich des Vorderdarms hervorgerufen wird.

Durch geringere Wirkung von Shh könnten somit die VACTERL Assoziationen entstehen [Mortell, 2004].

7.3 Anorektale Fehlbildungen bei Ratten – induziert durch Ethylthiourea

Hirai et Kuwabara präsentieren ein weiteres Modell zur Induktion anorektaler Fehlbildungen. In ihren Untersuchungen geben sie Ratten Ethylthiourea (ETU). ETU ist ein Abkömmling des Fungizids Ethylen-bis-thiocarbonat, das teratogene und karzinogene Wirkung besitzt. So können bei den Feten der Muttertiere, die 125 mg/kg Körpergewicht ETU erhalten haben, Fehlbildungen des zentralen Nervensystems wie auch anorektale Fehlbildungen in verschiedener Ausprägung zum Teil mit Fistelbildung beobachtet werden. Die Inzidenz der Malformationen ist bei den männlichen Ratten signifikant höher als bei den weiblichen (91% versus 42%) [Hirai, 1990].

7.4 VACTERL Assoziationen bei mütterlichem Diabetes mellitus

In der Literatur finden sich mehrfach die Beschreibungen eines Zusammenhangs zwischen mütterlichem Diabetes mellitus und einem erhöhten Risiko für kongenitale Fehlbildungen [Boutte, 1985; Martínez-Frías, 1994; Stoll, 1997; Martínez-Frías, 1998; Loffredo, 2001, Wang, 2002]. Es handelt sich sowohl beim Gestationsdiabetes als auch bei einem bereits vorbestehenden Diabetes mellitus um ein vermehrtes Auftreten der VACTERL Assoziationen, wobei insbesondere für zentralnervöse, renale und skelettale Fehlbildungen der unteren Extremitäten eine signifikante Erhöhung des Risikos besteht. Dabei spielt eine Insulinabhängigkeit keine Rolle [Martínez-Frías, 1994; Martínez-Frías, 1998]. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen sollte sowohl präkonzeptionell als auch während der Schwangerschaft eine optimale Zuckereinstellung zur Reduktion der Fehlbildungsrate angestrebt werden.

7.5 Weitere ätiologische Faktoren

Alkoholkonsum und Rauchen scheinen das Risiko für VACTERL Assoziationen nicht zu erhöhen [Czeizel, 1985]. Über den Gebrauch von Medikamenten hingegen gibt es unterschiedliche Meinungen. So können laut *Nora et Nora* und *Kaufman* insbesondere östrogenhaltige Medikamente zu Fehlbildungen führen, was *Czeizel et Ludányi* nicht bestätigen können [Nora, 1973; Kaufman, 1973; Czeizel, 1985]. Eine Gabe von Lasofoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, der ursprünglich zur postmenopausalen Osteoporosetherapie entwickelt wurde, an schwangere Ratten und Hasen führte wiederum auf Grund seiner teratogenen Wirkung u.a. zu anorektalen Fehlbildungen [Ozolins, 2004].

Stoll et al. weisen mit ihrer retrospektiven Studie auf einen generell erhöhten mütterlichen Medikamentenkonsum während der Schwangerschaft bei Kindern mit angeborenen Fehlbildungen hin [Stoll, 1997]. Um hierzu aber genauere Aussagen treffen zu können, müsste eine genauere Untersuchung der Medikamente erfolgen. Über die mütterliche Einnahme von Benzodiazepinen im ersten Trimenon gibt es eine retrospektive Studie von *Bonnot et al.*. Diese ergab zwar kein erhöhtes Risiko für angeborenen Fehlbildungen durch die Einnahme von Benzodiazepinen, jedoch zeigte sich bei der Unterscheidung zwischen den einzelnen Kategorien der Benzodiazepine erstmals eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Lorazepam und Analatresien [Bonnot, 2003].

7.6 Präventiver Ansatz

Aufgrund der multifaktoriellen Genese anorektaler Fehlbildungen ist es schwierig konkrete Präventionsmaßnahmen zu nennen. Verschiedene Studien haben allerdings gezeigt, dass eine perikonzeptionelle – ein Monat präkonzeptionell und zwei Monate in der Frühschwangerschaft – Einnahme von Multivitaminpräparaten, die unter anderem Folsäure enthalten, das Risiko für kongenitale Fehlbildungen erheblich reduzieren. Es kommt vor allem zu einem verringerten Auftreten von Neuralrohrdefekt und Anomalien des Urogenitaltrakts, des kardiovaskulären und skelettalen Systems [Shaw, 1995; Czeizel, 1996; Botto, 1996; Botto, 2004], aber auch anorektale Fehlbildungen treten seltener auf [Myers, 2001; Botto, 2004]. Die Dosis der verabreichten Folsäure liegt zwischen 400 und 800 µg täglich. Zu beachten ist, dass die Reduktion der Fehlbildungen nicht ausschließlich auf die Einnahme von Folsäure zurückzuführen ist, sondern möglicherweise eine Folge der unterschiedlichen

Multivitaminkomponenten oder eines angepassten Verhaltens der Mutter, das mit der Einnahme von Vitaminpräparaten korreliert, wie zum Beispiel eine gesunde Lebensweise, sein könnte.

8 Diagnostische Vorgehensweise

8.1 Pränatale Diagnostik

Mittel der Wahl der pränatalen Diagnostik ist die Sonographie, die im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge durchgeführt wird. Zum einen können angeborene Fehlbildungen mit Hilfe der Sonographie direkt sichtbar gemacht werden. Man findet beispielsweise ein dilatiertes Kolon in Form einer hypoechogenen zystischen Struktur im unteren Abdomen [Taipale, 2005], die teilweise intraluminal Kalzifikationen enthält [Grant, 1990]. Isolierte anorektale Fehlbildungen sind allerdings nur sehr schwer darzustellen. In Kombination mit anderen Fehlbildungen wie Herzfehler oder skelettale Fehlbildungen werden Analtresien weitaus häufiger entdeckt, da derartige Anomalien einen Hinweis auf das mögliche Vorhandensein einer Analtresie geben [Stoll, 1995; Chen 2003]. Zum anderen kann ein Polyhydramnion indirekt auf kongenitale Fehlbildungen hinweisen. Hierbei gilt: Je ausgeprägter die Fruchtwasservermehrung ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Fehlbildung [Stoll, 1997; Dashe, 2002]. Zur Diagnostik chromosomaler Defekte, die kongenitale Anomalien bedingen, können eine Amniozentese oder eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt werden.

8.2 Neonatales Management

Wird bei einem Neugeborenen eine anorektale Fehlbildung diagnostiziert, stellt sich zunächst die Frage nach einer assoziierten Fehlbildung, die lebensbedrohlich sein könnte. Danach muss das weitere chirurgische Vorgehen entschieden werden: primäre Wiederherstellung des Darmausgangs oder protektive Kolostomie. Um diese beiden Fragen beantworten zu können, ist eine genaue Diagnostik erforderlich.

8.2.1 Körperliche Untersuchung

Anorektale Fehlbildungen fallen meist bei der ersten körperlichen Untersuchung durch das Fehlen des Anus auf. Hinweis können auch abnorme Hautfalten in der Perinealregion sein (vgl. Abb.7). Diese werden vor allem als Zeichen für eine tiefe Anomalie gedeutet, können aber auch bei hohen Fehlbildungen vorkommen [Kyoto, 1982]. Bei der körperlichen

Untersuchung ist zudem auf weitere Auffälligkeiten wie Fehlbildungen von Extremitäten und Gesicht wie auch auf Herzfehler zu achten.

Die Beurteilung einer Fistelbildung sollte erst 16 bis 24 Stunden nach der Geburt stattfinden, da oftmals erst nach dieser Zeit der intraluminale Druck soweit angestiegen ist, dass Mekonium durch einen möglicherweise vorhandenen Fistelgang austritt [Shaul, 1997; Peña, 2000]. Hinweise, die zuvor bei genauer klinischer Inspektion eine Fistel vermuten lassen, sind eine ausgeprägte Mittellinienfurche und ein prominentes Analgrübchen. Zudem deutet die sogenannte „bucket handle“, eine prominente Hautfalte, auf das Vorhandensein einer perinealen Fistel hin (vgl. Abb.8) [Peña, 2000].

Abbildung 7: Abnorme Hautfalten: A Einfache Perinealfalte, B Einfache ano-perineale Falte [Japan Study Group, 1982]

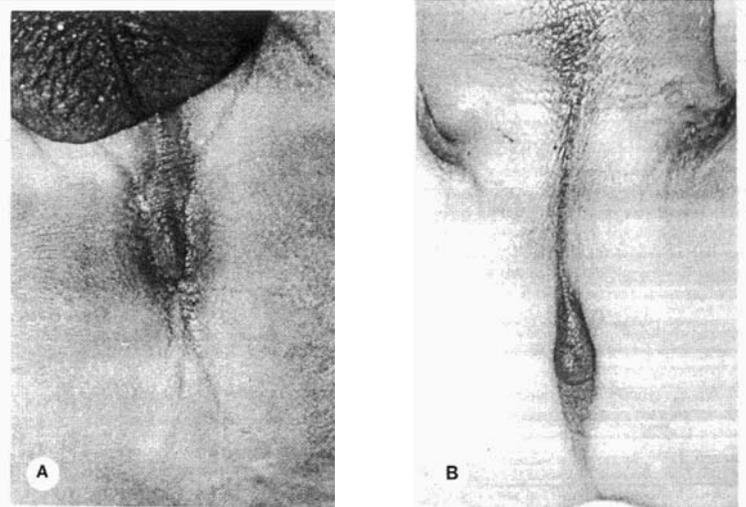
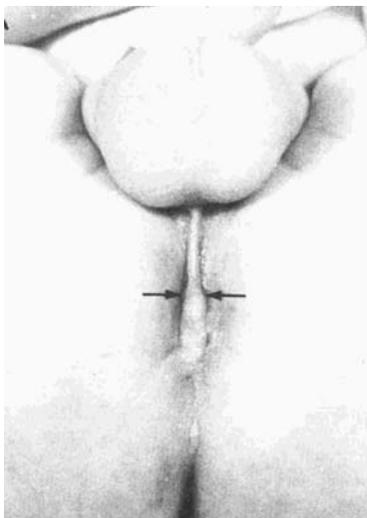


Abbildung 8: Abnorme Hautfalte: Bucket handle („Eimergriff“) [Wenzel 1994]



8.2.2 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der anorektalen Fehlbildung

8.2.2.1 Röntgenuntersuchung

Zur Diagnostik anorektaler Fehlbildungen erfolgt eine Abdomenübersichtsaufnahme, die klassischer Weise als „upside-down“ Radiographie durchgeführt wird. Dabei wird das Neugeborene so an Hüfte und Knien nach oben gehalten, dass es mit dem Gesicht nach unten hängend ca. drei Minuten gelagert wird, damit, die Luft im Rektum nach oben steigen kann [Wangensteen, 1930]. Mit dieser Untersuchung sollte ebenfalls bis zu 24 Stunden postpartal gewartet werden, damit auch das distale Ende des rektalen Lumens vollständig durch die Gasausdehnung geöffnet ist und so richtig beurteilt werden kann [Shaul, 1997]. Es können unter Verwendung der Beckenknochen als Referenzpunkte auf der lateralen Aufnahme – wichtig sind die pubococcygeale (PC) Linie und das vordere untere Eck des Os ischium (I-Linie) - das blinde rektale Ende, insbesondere dessen Lage und somit der Typ der anorektalen Fehlbildung beurteilt werden (vgl. Abb.9). Schwierigkeiten ergeben sich vor allem bei der Bestimmung der knöchernen Strukturen und des blinden Rektumendes bei fehlender Luft [Krasna, 1988]

Abbildung 9: Abdomenübersichtsaufnahme in Kopfhängelage: luftgefülltes atretisches Rektum in der Nähe mit einer Bleikugel markierten Aftersollstelle [Wenzel, 1994]



8.2.2.2 Sonographie

Auf Grund der genannten Einschränkungen und der Strahlenbelastung der Röntgenuntersuchung stellt die Sonographie eine weitere Untersuchungsmöglichkeit dar. Diese wird in Steinschnittlage bei gefüllter Blase durchgeführt, wobei der Schallkopf vom Abdomen über den Genitalbereich bis zum Perineum bewegt wird. Obwohl schon gute Ergebnisse bezüglich der Klassifikation der anorektalen Fehlbildung und des Fisteltyps erzielt werden [Schuster, 1979; Kim, 2000; Han, 2003], gibt es nicht viele Studien zur Ultraschalluntersuchung. Wegen der mangelnden Erfahrung und eventueller Darstellungsschwierigkeiten ersetzt daher die Sonographie die Röntgenuntersuchung bisher nicht.

8.2.2.3 Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT)

Die beiden Schnittbildverfahren CT und MRT werden in der Regel nicht routinemäßig angewandt, da sie aufwändig sind und bei Säuglingen und Kleinkindern eine Narkose erforderlich machen. Bei unklaren Befunden oder einer geplanten Reoperation stellen sie jedoch eine sehr gute diagnostische Maßnahme dar. Die anatomischen Strukturen werden genau dargestellt und die verschiedenen Schnittebenen ermöglichen dabei eine Bestimmung des blinden Rektalsacks und des Anus. So kann die Entfernung zwischen diesen Strukturen gemessen und der Typ der anorektalen Fehlbildung bestimmt werden. Ein weiterer Vorteil der CT besteht darin, dass sie sofort nach der Geburt durchgeführt werden kann, ohne wie bei der Röntgenuntersuchung auf die Verteilung der Luft warten zu müssen [Pringle, 1987; Krasna 1988].

8.2.3 Verfahren zur Diagnostik assoziierter Fehlbildungen

8.2.3.1 Diagnostik von Fehlbildungen des Urogenitaltrakts

Die Morbidität und Mortalität urogenitaler Anomalien, die sehr häufig mit anorektalen Fehlbildungen assoziiert sind, übersteigt bei weitem die der anorektalen Fehlbildungen selbst. Deshalb sollte bei jedem Patienten schon vor der Operation des Anorektums eine **Sonographie** des Abdomens und des kleinen Beckens unter besonderer Berücksichtigung der Nieren und der ableitenden Harnwege durchgeführt werden. Da insbesondere der vesikoureterale Reflux ein großes Problem darstellt, das sonographisch oft nur schwer erkannt werden kann, wird zudem eine **Miktionszysturographie** empfohlen, um etwaigen Komplikationen vorzubeugen [Parrott, 1979; Sheldon 1991; Sheldon, 1994; Misra, 1996; Shaul, 1997]. Ein weiteres Verfahren zur Diagnostik von Anomalien der Harnwege ist die

Ausscheidungsurographie, die im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen nur sehr selten angewandt wird, weil keine zusätzlichen Ergebnisse zu erwarten sind.

Ein weiteres Problem ist die neurogene Blasenentleerungsstörung. Bei Verdacht darauf auf Grund von Auffälligkeiten bei der Miktions, in der Sonographie und der Miktionszysturethrographie wie auch bei spinalen Anomalien sollte wegen der Gefahr einer Nierenschädigung eine **urodynamische Untersuchung** durchgeführt werden [Sheldon, 1991; Boemers, 1993; Kakizaki, 1994; Hulthén, 2004].

8.2.3.2 Diagnostik sakraler und vertebraler Fehlbildungen

Patienten mit anorektalen Fehlbildungen sind sehr häufig von Anomalien der Wirbelsäule und des Sakrums betroffen, die sehr gut durch eine konventionelle **Röntgenuntersuchung** sichtbar gemacht werden können. Der Grad der sakralen Dysplasie ist oft eng mit der funktionalen Prognose der Patienten assoziiert. *Peña* schlägt hierfür eine standardisierte Messung der sakralen *ratio* vor. Die Länge des Sakrums wird in Verhältnis zu den knöchernen Parametern des Beckens gesetzt. Hierzu werden drei Linien gezogen: A: zwischen den höchsten Punkten der iliakalen Kämme, B: zwischen den niedrigsten sakroiliakalen Berührungspunkten, C: parallel zu den beiden anderen Linien, so dass sie den niedrigsten radiologisch sichtbaren Punkt des Sakrums berührt (vgl. Abb.10). Die beiden Strecken AB und BC werden zueinander ins Verhältnis gesetzt und bilden eine *ratio*, die normal bei 0,74 liegt, was *Warne et al* bestätigen können [Warne, 2003]. Niedrigere Werte stehen für eine sakrale Unterentwicklung und gehen laut *Peña* mit einer schlechteren funktionalen Prognose einher. Die *ratio* kann auch in der seitlichen Aufnahme gebildet werden und hat dann einen Normwert von 0.77 (vgl. Abb.11). Diese weist eine größere Reliabilität auf, da das Becken in AP Position leichter in anterior-posteriore Richtung abweichen kann [Peña, 1995; Peña, 2000]. Die Bestimmung der sakralen *ratio* soll eine objektive Beurteilung des Sakrum mit dem Ziel einer besseren Korrelation mit der Prognose erlauben. Dies muss allerdings kritisch gesehen werden. *Torre et al.* weisen auf eine große Bandbreite von Normalwerten in ihrer Untersuchung hin und empfehlen erst bei einem Wert von unter 0,52 von einer pathologischen *ratio* zu sprechen [Torre, 2001]. *Macedo et al.* können sogar keine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Kontinenz und der sakralen *ratio* feststellen [Macedo, 2004].

Abbildung 10: Sakrale „ratio“ in anterior-posteriorer Position [Peña, 1995]

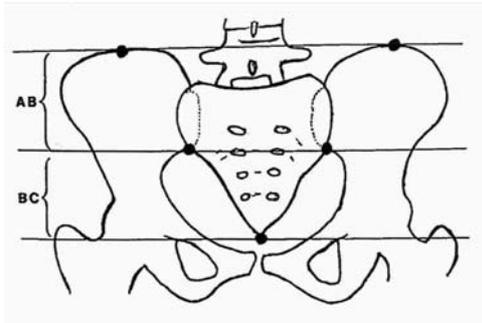
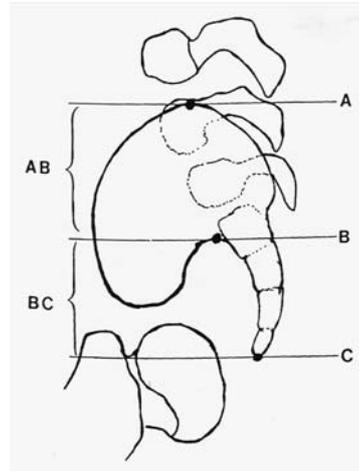


Abbildung 11: Sakrale „ratio“ in lateraler Position [Peña, 1995]



8.2.3.3 Diagnostik spinaler Dysraphie

Nicht selten findet man bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen auch dysraphische Anomalien, darunter auch sakrale Lipome, Syringomyelie, Tethered Cord-Syndrom und ein verdicktes Filum terminale. Hinweise können knöcherne Malformationen wie auch neurologische Symptome sein. Oftmals gibt es aber keine äußeren Zeichen. Auf Grund der in der Mehrzahl vorhandenen Irreversibilität der Schädigung ist eine frühest mögliche Erkennung besonders wichtig. Bei Säuglingen bis zum Alter von einem Jahr ist eine Untersuchung mittels Ultraschall möglich, da es noch nicht zu einer vollständigen Ossifikation gekommen ist. Die **Sonographie** ist eine schnelle, sichere und nicht-invasive Untersuchung, die bei allen Patienten mit anorektalen Fehlbildungen in der Neugeborenenperiode als Screening-Methode angewandt werden sollte. Für Patienten, die älter als ein Jahr sind, und bei unklaren Fällen besteht die Möglichkeit der **Kernspintomographie** [Karrer, 1988; Rivosecchi, M, Tsakayannis, 1995; Long, 1996]. Diese gibt so genauen Aufschluss über mögliche spinale Anomalien, dass *Davidoff et al.* sogar die Durchführung bei allen Patienten empfehlen [Davidoff, 1991]. Die Untersuchung ist allerdings aufwändig und mit einer Sedierung verbunden. Mit Hilfe der invasive **Myelographie** können auch dysraphische Anomalien dargestellt werden. Die Anwendung dieser Methode findet sich allerdings nur noch in älterer Literatur [Carson, 1984].

8.2.3.4 Diagnostik von Herzfehlern

Wichtig bei der präoperativen Diagnostik ist auch die Untersuchung des Herzens, um mögliche Herzfehler zu erkennen. Es sollte der Auskultation und der Echokardiographie besondere Beachtung geschenkt werden.

8.2.3.5 Diagnostik einer Ösophagusatresie

Die Diagnose einer Ösophagusatresie erfolgt zunächst durch klinische Beobachtung. Die Neugeborenen fallen durch rezidivierende Zyanoseanfälle mit rasselnder Atmung und Hustenattacken durch das Überlaufen von Speichel und Sekret aus dem Ösophagusblindsack in die Trachea auf. Zudem würgen sie schaumige Flüssigkeit heraus. Zur Bestätigung des klinischen Verdachts kann eine Magensonde nur bis ca. 11-12 cm in den Ösophagus vorgeschoben werden. In einer Röntgenaufnahme zeigt sich in der Regel der luftgefüllte Blindsack [Peña, 2000; Sitzmann, 2002].

9 Therapeutische Vorgehensweise

9.1 Operative Therapie

9.1.1 Die Entwicklung der operativen Methoden

Die erste Operation erfolgt in der Regel innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, um einem Ileus vorzubeugen und eine enterale Ernährung zu gewährleisten.

Ziele der Behandlung von Patienten mit anorektalen Fehlbildungen sind die Anlage eines Anus und der Verschluss von vorhandenen Fisteln. Erreicht werden soll ein normaler Defäkationsmechanismus und eine Stuhlkontinenz.

Die Entwicklung der operativen Methoden kann in drei Perioden eingeteilt werden. Bis 1948 wurde die **abdomino-perineale Durchzugsoperation** durchgeführt, deren Ziel eine intestinale Kontinuität war. Die zweite Periode, die ca. 30 Jahre dauerte, war geprägt von der durch *Stephens* etablierten **abdomino-sakroperinealen Durchzugsmethode**. Besondere Aufmerksamkeit wurde hierbei der Schonung der nervalen und muskulären Strukturen geschenkt. Größtes postoperatives Problem war die fäkale Inkontinenz. Die später eingeführte **posterioren sagittalen Anorektoplastik** nach *Peña* und *DeVries*, die auf der Grundlage der bereits genannten Methoden entstanden ist, gilt heute auf Grund der guten Darstellungsmöglichkeit der anatomischen Strukturen und der guten Resultate als Standardmethode [Holschneider, 2002]. Obwohl beispielsweise *Mulder et al.* in ihrer Untersuchung keine besseren Ergebnisse mit der posterioren sagittalen Anorektoplastik im Vergleich zur Durchzugsoperation erzielen können [Mulder, 1995], weisen die von *Holschneider* gesammelten Daten durchaus auf eine Verbesserung, insbesondere der Kontinenz hin. So schwanken die Zahlen guter Ergebnisse bei Durchzugsoperation zwischen 5% und 68%, bei der posterioren sagittalen Anorektoplastik zwischen 32% und 100% [Holschneider, 2002].

9.1.2 Kolostomie

Postpartal muss zunächst die Frage nach der Notwendigkeit eines Kolostomas beantwortet werden. Hierbei ist die genaue Diagnostik des Fehlbildungstyps von großer Bedeutung. Trotz der Tendenz zu einer immer früher durchgeführten Korrektur der anorektalen Fehlbildung, sind sich die meisten Chirurgen darüber einig, nur Patienten mit einer perinealen Fistel primär, d.h. ohne Kolostoma, zu versorgen. Die übrigen Patienten (ca. 90%) unterziehen sich einer

Vorgehensweise in drei Schritten: Anlage eines Kolostomas, Korrektur der Fehlbildung, Verschluss des Kolostomas [Shaul, 1997; Peña, 2000].

Einerseits bedeutet das drei operative Eingriffe mit den entsprechenden Komplikationsrisiken wie Wundinfektionen, Stenosen und Prolaps. Andererseits vermindert eine zuvor durchgeführte Kolostomie das Infektionsrisiko der späteren Korrektur der Fehlbildung und ermöglicht eine genauere präoperative Diagnostik, da der zeitliche Ablauf geplant werden kann. Eine spätere Korrektur hat zudem den Vorteil, dass das Kind gewachsen und weiter entwickelt ist und dadurch das Operationsrisiko gesenkt wird [Wilkins, 1988].

Das Stoma wird am Colon descendens-Sigma-Übergang durch eine 4 bis 6 cm lange Inzision im linken oberen Quadranten des Abdomens angelegt. Hierdurch wird in den meisten Fällen ein Prolaps in den proximalen Teil verhindert und zudem gewährleistet, dass die funktionslose Darmschlinge nicht zu kurz ist, was die spätere Durchzugsoperation einschränken würde. Ein Stoma in dieser Höhe vermindert auch das Risiko einer Kontamination des distalen Darmanteils und des Urogenitaltrakts.

Transverse Stomata, die früher Standard waren, werden nicht mehr empfohlen, da die Reinigung und Dekompression des distalen Kolons hierbei sehr schwierig ist. Gegen ein transverses Stoma sprechen zudem retrospektive Studien, die gezeigt haben, dass diese Patienten weitaus häufiger an einem Prolaps bzw. an einer Dilatation des Rektosigmoids leiden. Zudem müssen als mögliche Komplikationen, die vor allem mit der Anlage eines transversen Stomas assoziiert sind, intestinale Obstruktionen, Volvulusbildung, nekrotisierende Enterokolitis, Hautdehiszenz wie auch vermehrte Infektionen des Harntrakts erwähnt werden [Shaul, 1997; Peña, 2000].

Peña et al. empfehlen ein endständiges Kolostoma und lehnen auf Grund einer unzureichenden Ableitung eine doppelläufige Kolostomie wegen des fäkalen Kontaminationsrisikos des Urogenitaltrakts über eine mögliche Fistel strikt ab. Dieser Meinung schließen sich *Gardikis et al.* auf Grund ihrer Erfahrung mit 68 untersuchten Kindern an [Gardikis, 2004]. Allerdings ergab eine englische Studie mit 49 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen einem geteilten und einem Schleifenstoma [Patwardhan, 2001].

9.1.3 Distales Kolostogramm

Zwei Wochen nach Anlage des Stomas müssen sich die Patienten dem sog. druckvermittelten distalen Kolostogramm unterziehen, um die Lokalisation der Fistel zu bestimmen. Hierbei wird unter Durchleuchtung ein Katheter in die Mukosafistel des Stomas eingeführt. Der

Ballon wird soweit aufgeblasen, dass er den Ausgang verschließt. Dabei wird ein leichter Zug auf den Katheter ausgeübt und wasserlösliches Kontrastmittel so lange injiziert, bis sich die Fistel zeigt. Die Injektion wird beim Vorhandensein einer Fistel zum Urogenitaltrakt so lange fortgesetzt, bis zuerst die Blase gefüllt ist und der Patient sie anschließend wieder entleert hat. Die Information über die genaue Lokalisation der Fistel ist für die Planung der definitiven Operation unverzichtbar [Peña, 2000].

9.1.4 Prinzip des abdominoperineale Durchzugs

Bei der abdominoperinealen Durchzugsmethode befindet sich der Patient in Steinschnittlage. Es gibt einen abdominalen und einen perinealen Zugang. Das Rektum und die Fistel werden von abdominal mobilisiert. Die Untertunnelung der Puborektalschlinge erfolgt sowohl von abdominal als auch von perineal. Anschließend kann das Rektum durch die Schlinge zum Perineum geführt und mit der Haut vernäht werden.

Die abdominoperineale Durchzugsoperation wird auf Grund der Möglichkeit schonenderer Operationsverfahren nur noch selten durchgeführt. Sie findet ihre Anwendung noch bei schweren Fehlbildungsformen oder falls andere Operationstechniken nicht möglich sind. Zu betonen ist aber, dass dieses Verfahren die Grundlage für die folgenden darstellen [de Vries, 1988].

9.1.5 Prinzip des abdomino-sakroperinealen Durchzugs nach Stephens

Bei Anwendung des abdomino-sakroperinealen Durchzugs nach Stephens, der unter anderem von *Rehbein* und *Kiesewetter* modifiziert wurde, befindet sich der Patient in Bauchlage mit angehobenem Becken. Die Inzisionslinie reicht von Sakrum bis zum Perineum. Zunächst wird der rektale Blindsack nach Ablösung vom Sakrum dargestellt, wobei die Levatorplatte nur leicht inzidiert und nach kaudal gedrängt wird. Der rektale Blindsack wird wie auch später bei *Peña* an der tiefsten Stelle eröffnet, um die Mukosafalten, die konzentrisch in Richtung der Fistel verlaufen, zu bestimmen. Die Fistel wird exzidiert, verschlossen und die Rektumswand von der dorsalen Wand der Urethra getrennt. Das genügend mobilisierte Rektum wird mit Hilfe von Zugnähten in Richtung Anus durch die Levatorschlinge gezogen und mit der Haut anastomosiert.

Bei Patienten, bei denen sich der rektale Blindsack oberhalb der pubococcygealen Linie befindet oder das mobilisierte Rektum zu kurz ist, empfiehlt *Stephens* wegen einer besseren Mobilisierungsmöglichkeit des Rektums einen abdominalen Zugang.

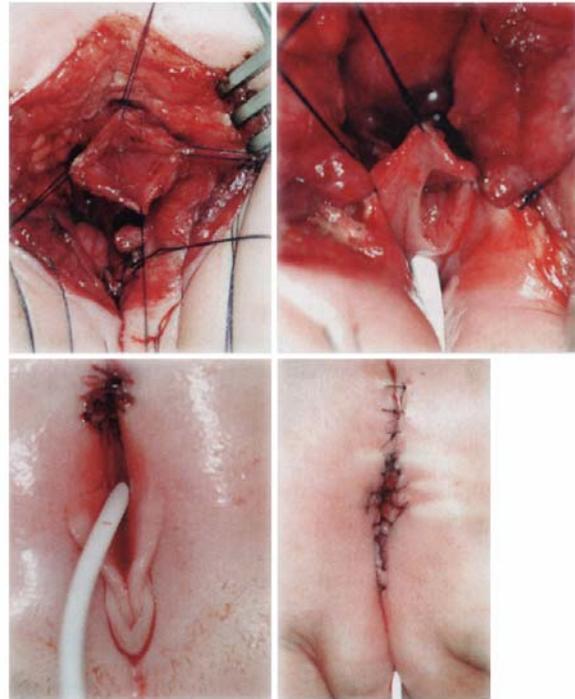
Postoperativ haben Patienten, die nach dem beschriebenen Verfahren versorgt werden, in erster Linie das Problem der fäkalen Inkontinenz. Auch ein Mukosaprolaps tritt häufig auf. [de Vries, 1988; Holschneider, 1990; Holschneider, 2002].

9.1.6 Posteriore sagittale anorektoplastische Operation

Die **posteriore sagittale Anorektoplastik** findet ein bis vier Monate nach der Kolostomie statt, wenn alle anderen medizinischen Probleme beseitigt sind und der Patient sich gut entwickelt hat. Während der Operation befindet sich der Patient wie bei *Stephens* in Bauchlage mit angehobenem Becken (vgl. Abb.12). Nach einer Elektrostimulation, die der Bestimmung der Kontraktionskraft des Schließmuskels auf beiden Seiten der Mittellinie dient, wird eine Inzision sagittal in der Mittellinie durchgeführt, wobei die Inzisionslänge von 1-2 cm bis zu 12-14 cm je nach Schweregrad der Fehlbildung variiert. Die Sphinktermuskulatur wird komplett in der Mittellinie geteilt, das Rektum vom Urogenitaltrakt getrennt und mobilisiert, bis genügend an Länge vorhanden ist, um das Rektum zum Perineum zu ziehen. Manchmal muss das Rektum zugeschnitten werden, um eine Lage innerhalb des Sphinktermechanismus zu gewährleisten. Die Schwierigkeit bei dieser Operation liegt in der Trennung von Rektum und Vagina bzw. Harntrakt, da diese beiden Strukturen eine gemeinsame Wand aufweisen, aus der zwei gebildet werden müssen. Der posterior sagittale Zugang ermöglicht dem Chirurgen hierbei, sich ein genaues Bild über die Anatomie der Fehlbildung zu verschaffen. [Peña, 1982; Peña, 2000; Holschneider 2002].

Größtes postoperatives Problem der posterioren sagittalen Anorektoplastik stellt die chronische Obstipation und die mit ihr verbundene Überlaufinkontinenz dar. *Holschneider* weist auch auf die Gefahr einer neuronalen Schädigung hin, „die postoperativ zu Blasenentleerungsstörungen bis hin zur Entwicklung einer neurogenen Blase führen kann. Vor jedem allzu radikalen Mobilisieren des Rektums von einem sakralen Zugang aus muß daher gewarnt werden.“ [Holschneider, 1990]. Des Weiteren kann sich im ersten oder zweiten Jahr nach einer posterioren sagittalen Anorektoplastik ein rektaler Prolaps entwickeln. Riskofaktoren sind hierfür hohe Fehlbildungsformen, schwache Muskulatur, assoziierte vertebrale und spinale Fehlbildungen und postoperative Obstipation. Durch gute Operationstechniken jedoch kann die Inzidenz – *Belizon et al.* berichten von 3,8% der 833 von ihnen untersuchten Patienten – gering gehalten werden [Belizon, 2005].

Abbildung 12: Operationslagerung bei der Abbildung 13: Posteriore Anorektoplastik bei
posterioren sagittalen Anorektoplastik Rektumatresie mit vestibulärer Fistel
[Großer, 2005] [Großer, 2005]



9.1.7 Verschluss des Kolostomas

Ungefähr drei Monate nach Anlage einer Anorektoplastik kann das Kolostoma verschlossen werden. Voraussetzung ist eine ausreichende Weitung des Analkanals und Dehnung der puborektalen Muskulatur [de Vries, 1988]

9.1.8 Weitere konventionelle Operationstechniken

Um das potentielle Risiko einer Denervierung von Urogenitaltrakt bzw. Rektum zu verkleinern, werden neue Techniken erprobt. Beispiele hierfür sind die posteriore anorektoplastische Operation in Kombination mit einem sog. rektalen Lappen oder mit einer Drei-Lappen-Technik. Beide Techniken dienen dazu, die rektale und perirektale Mobilisation dadurch zu minimieren, dass die Hautlappen dem Rektum entgegen gebracht werden, um so das Risiko einer Denervierung gering zu halten. Zudem wird darauf geachtet, den internen Analsphinkter und die Mukosa des blinden Rektumendes, die die sensorische Funktion inne hat und somit für die Kontinenz wichtig ist, zu erhalten. Auf diese Weise konnten gute Ergebnisse bzgl. Obstipation und fäkaler Inkontinenz wie auch in der Vermeidung eines

Mukosaprolaps und der kosmetischen Erscheinung erzielt werden [Montalvo-Marin, 1998; Bass, 2001].

9.1.9 Laparoskopie

Neben den konventionellen Operationsverfahren gibt es auch Entwicklungen hinsichtlich minimal invasiver Vorgehensweisen, die eine primäre Versorgung der Fehlbildungen mit kleiner Schnittführung und reduzierter Traumatisierung darstellen. *Yamataka et al.* beschreiben die laparoskopische Muskelelektrostimulation während der sog. „laparoscopic-assisted anorectal pull-through“ (LAARPT). Das distale Rektum und die rektourethrale Fistel werden hierbei laparoskopisch getrennt. Ein Muskelstimulator wird dann durch einen Trokar geführt, um das Kontraktionszentrum des Musculus levator ani und die Muskelfunktion direkt zu bestimmen. Mit demselben Muskelstimulator wird das Zentrum des äußeren Schließmuskels transkutan bestimmt. Eine intravenöse Kanülenvorrichtung wird an der Stelle des zukünftigen Anus eingeführt und unter Beobachtung das Zentrum des Levator ani durchbohrt. Dilatatoren erzeugen dann einen Kanal, durch den das Kolon gezogen wird, so dass ein Anus angelegt werden kann [Yamataka, 2001]. *Georgeson et Robertson* sehen insbesondere bei der Versorgung von rektourethralen, rektovesikulären und rektovaginalen Fisteln bei hohen anorektalen Fehlbildungen einen Vorteil der Laparoskopie gegenüber konventionellen Verfahren, da hierbei ein guter Einblick ins tiefe Becken ermöglicht wird [Georgeson, 2004].

9.1.10 Primär operative Versorgung des Neugeborenen

9.1.10.1 Anoplastik

Bei Patienten mit einer Fistelverbindung zum Perineum, deren Öffnung normal oder nur leicht stenotisch ist, kann in der neonatalen Phase versucht werden, durch Dilatation oder einen kleinen operativen Eingriff den Anus zu erweitern. Ein zu weit nach anterior verlagertes Anus wird durch Transposition nach posterior verlagert [Smith, 1988; Saul, 1997].

9.1.10.2 Primäre posteriore sagittale Anorektoplastik

Wie bereits zu Beginn erwähnt, sprechen sich immer mehr Autoren für eine primäre Korrektur auch der intermediären und hohen anorektalen Fehlbildung in der frühen Neonatalperiode aus [Aluwihara, 1990; Goon, 1990; Moore, 1990; Albanese, 1999; Liu, 2004]. *Albanese et al.* gehen davon aus, dass eine frühe Wiederherstellung der gastrointestinalen Kontinuität die perineale Muskulatur „trainieren“ und das Langzeitergebnis

bezüglich der fäkalen Kontinenz möglicherweise verbessern könnte, indem eine eventuell wichtige Zeit, in der sich neuronale Netzwerke und Synapsen ausbilden können, nicht verloren geht. Insbesondere bei Kindern mit einer schlechten Prognose beispielsweise auf Grund eines abnormen Sakrums, schwacher perinealer Muskulatur, Dysmotilität des Kolons oder einer schlechten pelvinen Innervation soll ein verbessertes Ergebnis erzielt werden. Bei den ersten fünf Studienpatienten, die innerhalb der ersten beiden Lebensstage einer posterioren sagittalen Anorektoplastik unterzogen wurden, gab es weder intra- noch postoperative Komplikationen. Diese positiven Ergebnisse einer primären Korrektur kann eine neuere chinesische Studie mit 113 Patienten mit hohen und intermediären anorektalen Fehlbildungen bestätigen [Liu, 2004]. 48 der Kinder erhielten eine klassische Behandlung in drei Schritten, die anderen 65 Patienten wurden mit einer primären posterioren sagittalen Anorektoplastik versorgt. In einer mittleren postoperativen Nachuntersuchungszeit von 6,4 Jahren erreichten beide Gruppen gleiche Langzeitergebnisse bezüglich der Kontinenz. Weniger kurzfristige Komplikationen wie beispielsweise Wundinfektionen traten bei dem primären Verfahren in einem Operationsschritt auf. Insbesondere in Entwicklungsländer hat eine primäre Korrektur der anorektalen Fehlbildung große Vorteile, da eine adäquate Stomaversorgung dort nicht gewährleistet ist. So zeigen Untersuchungen in Nigeria und Indien eine deutlich geringere Mortalität und ein besseres Outcome der Kinder. [Adeniran, 2005; Gangopadhyay, 2005].

Wegen der geringeren physiologischen, psychologischen und ökonomischen Belastung stellt die primäre posteriore sagittale Anorektoplastik bei Patienten ohne weitere Komplikationen eine Alternative zum 3-Schritt-Verfahren dar und wird diese wohl auch teilweise ersetzen. Bei sehr hohen Fehlbildungsformen und in Kombination mit assoziierten Anomalien gilt wegen der guten Ergebnisse der Vorgehensweise in drei Schritten weiterhin das von *Peña* empfohlene Verfahren mit primärer Kolostomie und späterer Anorektoplastik.

9.2 Postoperative Versorgung

In der unmittelbaren postoperativen Phase sind in erster Linie die Fortsetzung der präoperativ begonnenen Antibiose und die Verhinderung einer Wundinfektion durch entsprechende Pflege von entscheidender Bedeutung. Nach zwei bis drei Wochen sollte mit einer Dilatation des Anus mittels Bougierung begonnen werden, die zweimal täglich über mehrere Monate durchgeführt werden muss. Der Durchmesser des Dilatators wird kontinuierlich gesteigert.

Zudem ist durch entsprechende Diät, gegebenenfalls auch durch die Gabe von Laxantien und Einläufen, auf die Vermeidung einer Obstipation zu achten [Smith, 1988, Shaul, 1997].

10 Postoperative Evaluation

10.1 Objektive Messmethoden

Die Evaluation der postoperativen anorektalen Funktion ist schwierig, da sie meist auf subjektiven Einschätzungen beruht. Darum ist es sinnvoll, neben den Fragebögen, auf die später eingegangen wird, auch objektive Untersuchungsmethoden durchzuführen. Als erstes muss hier die **anorektale Manometrie** genannt werden. Mit Hilfe eines Ballonkatheters werden sowohl der anale Grundtonus wie auch der maximale Druck beim Pressen gemessen. Es zeigt sich postoperativ in Ruhe und beim Pressen meist ein verminderter anorektaler Tonus. In der Regel gilt, je höher beide Werte liegen, desto besser ist die Stuhlkontrolle bzw. die Prognose für eine spätere Kontinenz. Allerdings korrelieren die Werte oft nicht mit den klinischen Scores [Schuster, 2001]. Zudem ist auf einen **rektoanalen Relaxationsreflex** bei der rektalen Dehnung zu achten. Dieser weist auf einen funktionstüchtigen internen Analsphinkter hin und steht in engem Zusammenhang mit einer verbesserten fäkalen Kontinenz [Rintala, 1991; Varma 1991; Hedlund 1992; Chen-Lung, 1996; Diseth, 1996].

Neben **Endosonographie** und **Defäkographie** ist die **Elektrostimulation** des Perineums zur Bestimmung der Quantität und Qualität der Beckenbodenmuskulatur eine weitere postoperative Untersuchungsmethode [Langemeijer, 1991].

Des Weiteren ermöglicht die Magnetresonanztomographie die Beurteilung der Lage des Anorektum und der Dicke des Sphinkterapparates. Sie kann in Kombination mit der Manometrie angewandt werden, wodurch die Bildgebung durch funktionelle Daten veranschaulicht wird [Schuster, 2001].

10.2 Quantitative und qualitative Bewertungssysteme

Die Ergebnisse der objektiv erhobenen Daten sind insbesondere für die Prognose wichtig, sie korrelieren aber oft nur unzureichend mit der Lebensqualität, die für den Patienten entscheidend ist. Es ist sehr schwierig, die subjektive Größe der Lebensqualität, die laut Definition der WHO multidimensional ist und physische, seelische und soziale Komponenten beinhaltet, zu erfassen. Es wurden daher unterschiedliche Fragebögen, teilweise mit Punktbewertungssystemen entwickelt, die der Einschätzung des Grades der Inkontinenz und der Beeinträchtigung der Lebensqualität dienen. Angewandt werden unter anderem die

Systeme von **Kelly**, **Templeton** und **Kiesewetter**, die *Ong et Beasley* zusammengefasst und miteinander verglichen haben [Ong, 1990].

Die Methode von **Templeton et Ditesheim** (siehe Anhang). legt mehr Wert auf den Begriff der Lebensqualität als auf den der Kontinenz. Da es sich um ein quantitatives System handelt, ermöglicht es Reihenvergleiche. Allerdings weist die Punktebewertung nur eine geringe Spannweite auf (0 - 3,5 Punkte), so dass kleinere Probleme weniger zur Geltung kommen [Trajanovska, 2005; Templeton, 1985].

Auch bei der Methode von **Kelly** handelt es sich um ein quantitatives Verfahren (siehe Anhang). Es ist einfach anzuwenden, da es nur drei Fragen beinhaltet: 1. Häufigkeit verschmutzter Wäsche, 2. Auftreten von „fäkalen Unfällen“, 3. Stärke der Puborektalschlinge bei der digitalen Untersuchung. Die Methode ist weit verbreitet, unter anderem auch wegen einer guten Korrelation mit objektiven Messmethoden. Allerdings können Patienten mit einer Rektoplastik nur schwer die Kategorie „gut“ erreichen, da das System eigentlich die Stuhlkontrolle eines gesunden Menschen voraussetzt, indem es keine Abstufung in dem Begriff „gelegentlich“ einschließt.

Bei den Kriterien von **Kiesewetter** handelt es sich um ein qualitativ beschreibendes Schema (siehe Anhang). Es spricht von „gut“ bei Patienten, die die meiste Zeit kontinent sind und nur gelegentlich an verschmutzter Unterwäsche, beispielsweise in Zusammenhang mit einer Diarrhoe, leiden. Als „einigermaßen gut“ wird der sozial akzeptierte Grad einer Kontinenz bezeichnet, bei der ein gelegentliches Verschmutzen der Unterwäsche bei normaler Stuhlkonsistenz vorkommt. „Schlecht“ ist eine Inkontinenz mit nur seltener Stuhlkontrolle oder einem permanenten Kolostoma. Bei diesem System handelt es sich um eine häufig angewandte Methode zur Einschätzung des Patienten, die allerdings genauere Definitionen von Worten wie „Kontinenz“ und „gelegentlich“ vermissen lässt.

Alle Verfahrensweisen haben Vor- und Nachteile, insgesamt korrelieren ihre Ergebnisse miteinander gut. Trotzdem wäre ein einheitliches Bewertungssystem wünschenswert [Ong, 1990].

10.3 Neue Kontinenzklassifikation nach Holschneider

Quantitative und qualitative Bewertungssysteme geben zwar einen guten Überblick über die subjektive Einschätzung des Patienten bzw. seiner Eltern, aber vergleichende postoperative Studien sind schwer durchzuführen, da es keine einheitliche Grundlage gibt. Deshalb schlägt

Holschneider eine neue Klassifikation in drei Gruppen vor, die sich an der Behandlung des Patienten, die postoperativ erforderlich ist, orientiert (vgl. Tab.7) [Holschneider, 2002]. Es wird zwischen totaler (I) und partieller Kontinenz (II) und Inkontinenz (III) unterschieden. Bei Gruppe I ist keine Therapie nötig. Das Stuhlverhalten der Gruppe II macht eine diätische oder medikamentöse Therapie erforderlich und Gruppe III muss sich meist einer Reoperation, evtl. auch der Anlage eines permanenten Stomas unterziehen.

Tabelle 7: Klassifikation anorektaler Kontinenz bezüglich der postoperativ erforderlichen Behandlung [Holschneider, 2002]

I	Totaler Kontinenz keine verschmutzte Unterwäsche, keine Obstipation, willkürlicher Stuhlgang
II	Partielle Kontinenz
A	Kontinenz mit Diät und/oder Laxantien
B	Schwere Obstipation, Überlaufinkontinenz, sauber mit Einläufen
C	Partiell insuffizienter Muskelkomplex, gelegentlich verschmutzte Unterwäsche keine Obstipation, Behandlung mit obstipierender Ernährung, Loperamid, Analtampons
III	Inkontinenz vollständig insuffizienter Muskelkomplex mit Enkopresis insuffiziente Motilität mit nicht behandelbarer Obstipation (häufige Assoziation mit Urininkontinenz) Reoperation erforderlich

11 Postoperative Ergebnisse – ein Zahlenüberblick

Die Ergebnisse und somit die Prognose bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen hängt sehr vom Typ und Schweregrad der Anomalie bzw. von möglichen begleitenden Defekte ab. Vor allem bei Fehlbildungen von Sakrum und lumbosakraler Wirbelsäule sind oft neurologische Defizite vorhanden, die zu einer intestinalen Fehlfunktion führen können. Des Weiteren werden intraoperative Verletzungen der anorektalen Innervation für funktionelle Probleme verantwortlich gemacht. *Mandhan et al.* zeigen aber auch an fetalen Ratten mit anorektalen Fehlbildungen, dass die Immunreaktivität der Neurotransmitter Neuronenspezifischen Enolase, Vasoaktives Intestinales Peptid und Substanz P sowohl im Rektum als auch im Fisteltrakt hoher Fehlbildungsformen deutlich reduziert ist. Davon sind inhibitorische und exzitatorische motoneurale Funktionen betroffen, wodurch eine gestörte Motilität des Kolons bei anorektalen Anomalien erklärt werden könnte [Mandhan, 2005].

Hauptprobleme nach entsprechender operativer Behandlung der Fehlbildungen sind einerseits Inkontinenz, andererseits Obstipation, aber auch Wundheilungsstörungen und Mukosaprolaps dürfen nicht außer Acht gelassen werden. In klinischen Untersuchungen werden besonders die Kontinenz, der willkürliche Stuhlgang, die Obstipation und die Verschmutzung der Unterwäsche hervorgehoben. Leider gibt es hierbei noch keine standardisierte Terminologie. Zudem fordern *Davies et al.* Untersuchungen hinsichtlich der Fortpflanzung und der Sexualfunktion [Davies, 2004].

Die Tabellen 8 bis 11 geben einen genauen Überblick über die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen und Befragungen, die auf den Typ der Fehlbildung Bezug nehmen. Die Patienten wurden mit der Standardmethode der posterioren sagittalen Anorektoplastik behandelt. *Chau-Jing* erreicht bei 100% seiner Patienten willkürlichen Stuhlgang. Verunreinigung der Unterwäsche ist nur bei Patienten mit einer rektovesikalen Fistel oder einer Kloakenfehlbildung ein Problem. Diese überdurchschnittlich guten Resultate sind sehr erstaunlich. *Chau-Jing* selbst erklärt sie sich durch das geringe Auftreten sakraler und urogenitaler Anomalien seiner Patienten.

Am repräsentativsten sind wohl auf Grund der großen Anzahl von 1192 Patienten die Ergebnisse von *Peña* [Peña, 2000]. Die Zahlen zeigen, dass sich insbesondere bei tiefen Fehlbildungsformen wie der rektalen Atresie/Stenose oder der perinealen Fistel hervorragende Resultate erzielen lassen. Im Durchschnitt erreicht *Peña* einen willkürlichen Stuhlgang bei 77% seiner Patienten und vollständige Kontinenz bei 39%. Die Zahlen von *Bliss* ähneln denen von *Peña*, sind aber wegen ihrer geringen Anzahl (n=45) nicht sehr aussagekräftig. Auch

Holschneiders Ergebnisse zeigen gute Resultate bei 59% der intermediären und 43% der hohen anorektalen Fehlbildungen. Darüber hinaus ist die Tatsache erwähnenswert, dass der Typ der Fehlbildung nicht immer mit dem Grad der Kontinenz korreliert. So leiden nur 30% der Patienten mit vestibulärer Fistel an einer Verschmutzung der Unterwäsche gegenüber 39% der Patienten mit keiner Fistel [Holschneider, 2002].

Insgesamt kann festgestellt werden, dass sich die Prognose von Patienten mit anorektalen Fehlbildungen sehr verbessert hat. Auch wenn nur wenige die Stuhlkontrolle eines Gesunden erreichen, können oft für den Patienten und sein soziales Umfeld akzeptable Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 8: Willkürlicher Stuhlgang und Typ der Fehlbildung [Peña 1995; Bliss, 1996; Chau-Jing, 1999; Peña, 2000]

Willkürlicher Stuhlgang und Typ der Fehlbildung				
	Bliss % (n=45)	Chau-Jing % (n=108)	Peña 1995 % (n=245)	Peña 2000 % (n=1192)
Rektale Atresie/Stenose	-	100	100	100
Perineale Fistel	-	-	100	100
Vestibuläre Fistel	-	100	93	92
Vaginale Fistel	100	100	75	-
Bulbäre Fistel	60	100	81	81
Prostatische Fistel	83	100	67	73
Rektovesikale Fistel	83	100	16	35
Keine Fistel	63	100	77	89
Kloakenfehlbildung	100	100	71	Kurze Kloake:79 Lange Kloake:55

Tabelle 9: Vollständige Kontinenz und Typ der Fehlbildung [Peña 1995; Bliss, 1996; Peña, 2000]

Vollständige Kontinenz (willkürlicher Stuhlgang, keine Verschmutzung der Unterwäsche) und Typ der Fehlbildung				
	Bliss % (n=45)	Chau-Jing % (n=108)	Peña 1995 % (n=245)	Peña 2000 % (n=1192)
Rektale Atresie/Stenose	-	-	100	88
Perineale Fistel	-	-	100	100
Vestibuläre Fistel	-	-	66	55
Vaginale Fistel	50	-	0	-
Bulbäre Fistel	20	-	34	31
Prostatische Fistel	17	-	26	20
Rektovesikale Fistel	0	-	0	0
Keine Fistel	25	-	53	52
Kloakenfehlbildung	0	-	32	Kurze Kloake:28 Lange Kloake:17

Tabelle 10: Verunreinigung der Wäsche und Typ der Fehlbildung [Peña 1995; Chau-Jing, 1996]

Verunreinigung der Wäsche und Typ der Fehlbildung				
	Bliss % (n=45)	Chau-Jing % (n=108)	Peña 1995 % (n=245)	Peña 2000 % (n=1192)
Rektale Atresie/Stenose	-	0	0	-
Perineale Fistel	-	-	0	-
Vestibulärer Fistel	-	0	30	-
Vaginale Fistel	-	0	100	-
Bulbäre Fistel	-	0	65	-
Prostatische Fistel	-	8	74	-
Rektovesikale Fistel	-	33	83	-
Keine Fistel	-	0	39	-
Kloakenfehlbildung	-	50	68	-

Tabelle 11: Obstipation und Typ der Fehlbildung [Peña 1995; Chau-Jing, 1996; Peña, 2000]

Obstipation und Typ der Fehlbildung				
	Bliss % (n=45)	Chau-Jing % (n=108)	Peña 1995 % (n=245)	Peña 2000 % (n=1192)
Rektale Atresie/Stenose	-	0	40	57
Perineale Fistel	-	-	29	50
Vestibuläre Fistel	-	-	61	61
Vaginale Fistel	-	33	56	-
Bulbäre Fistel	-	21		59
Prostatische Fistel	-	17	41	45
Rektovesikale Fistel	-	67	18	15
Keine Fistel	-	20	50	52
Kloakenfehlbildung	-	50	28	Kurze Kloake:39 Lange Kloake:48

12 Langzeitbehandlung

Die Langzeitbehandlung anorektaler Fehlbildungen ist von zentraler Bedeutung. Die betroffenen Patienten werden bis ins Erwachsenenalter immer wieder mit Schwierigkeiten konfrontiert. Deshalb ist eine gute und intensive Betreuung in verschiedenen Bereichen wichtig. Obwohl es in der Langzeitbehandlung weiterhin noch vieles auszubauen gilt, können *Hartmann et al.* eine deutliche Verbesserung der Versorgung und der Zufriedenheit der Patienten nachweisen [Hartmann, 2005].

12.1 Behandlung der fäkalen Inkontinenz

Wichtigstes Ziel bei Patienten mit anorektalen Fehlbildungen ist die Kontinenz bzw. eine gesellschaftsfähige Stuhlkontrolle. Auch wenn sich in Studien gezeigt hat, dass es mit fortschreitendem Alter der Patienten, insbesondere präpubertär, nochmals spontan zu einer Verbesserung der Kontinenz kommt [Ong, 1990; Rintala 1991; Varma, 1991], ist es wichtig, schon frühzeitig eine realistische Prognose zu erarbeiten, diese mit den Eltern zu besprechen und eine entsprechende Vorgehensweise einzuleiten. So kann falschen Erwartungen entgegengewirkt und ein möglichst gutes Resultat erzielt werden. Bei der Einschätzung können die zuvor angeführten Ergebnisse zur Kontinenz und zum Erreichen eines willkürlichen Stuhlgangs bezüglich der Form der Fehlbildung hilfreich sein.

12.1.1 Toilettentraining

Je nachdem zu welcher Gruppe der Patient gehört, wird eine bestimmte Vorgehensweise von *Peña* vorgeschlagen. Handelt es sich um einen Typ mit schlechter funktioneller Prognose wie bei hohen anorektalen Fehlbildungen oder assoziierten sakralen Anomalien, trägt das Kind zunächst Windeln. Sobald das Kind den Kindergarten oder die Schule besuchen soll, beginnt als Kontinenztraining das sog. Bowel Management, auf das später näher eingegangen wird (vgl. 13.1.2). Hat der Patient hingegen eine gute funktionelle Prognose, wird im Alter von zwei bis drei Jahren wie auch bei gesunden Kindern mit dem Toilettentraining begonnen. Bei den Patienten, die mit drei Jahren noch nicht sauber sind, wird auch mit dem Bowel Management angefangen. Diese Kinder und diejenigen mit ungünstiger Prognose erhalten intermittierend - meist in den Sommerferien - die Gelegenheit zu einem erneuten Toilettentraining, während dessen das Bowel Management ausgesetzt wird [Peña, 2000].

12.1.2 Bowel Management

Das sog. Bowel Management Programm, das von *Peña* etabliert wurde, soll die Lebensqualität der Patienten, die unter fäkaler Inkontinenz leiden, verbessern. Das Programm besteht darin, den Eltern bei zu bringen, das Kolon der Patienten jeden Tag mit Einläufen und Spülungen zu säubern. Zudem wird die Peristaltik zwischen den Einläufen medikamentös herabgesetzt, um die Stuhlpassage in den Zwischenzeiten zu vermindern. Für jeden Patienten sollte ein individuelles Programm ausgearbeitet werden. Am ersten Tag erhält der Patient einen Kontrastmitteleinlauf, um die Anatomie und die Motilität des Kolons zu beurteilen. Der Grad der Dilatation des Kolons gibt auch Auskunft über die Schwere der Obstipation, woraus sich die Art des Einlaufs, der für diesen Patienten geeignet ist, und die anfängliche Konzentration und das Volumen des Einlaufes ergeben. Der Patient und seine Familie werden täglich einbestellt. Die Einläufe werden nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum variiert. Weitere Röntgenaufnahmen des Abdomens dienen der Bestimmung der sich noch im Kolon befindenden Stuhlmenge. Dieses Vorgehen wird so lange wiederholt, bis das Kolon erfolgreich entleert und der Patient für 24 Stunden sauber ist. Dies dauert im Regelfall eine Woche. Zuhause wird dieses Verfahren dann täglich durchgeführt. Dieses Bowel Management Programm ist in bis zu 95% erfolgreich [Peña, 2003]. Die Patienten sind sauber und haben somit eine enorm verbesserte Lebensqualität [Ditesheim, 1987; Peña, 2000].

12.1.3 Dauerhafte Appendikostomie und Kolonkonduit

Ist das Bowel Management erfolgreich, kann insbesondere älteren Patienten die Möglichkeit der dauerhaften Appendikostomie angeboten werden. Dabei wird die Appendix mit der Haut der Bauchwand verbunden, so dass die Patienten sich ihren Einlauf selbst direkt durch die Appendix ins Zäkum verabreichen können. So sind die Patienten nicht mehr von ihren Eltern oder anderen Hilfspersonen abhängig und können ihre Privatsphäre bewahren, was zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führt [Peña, 2000]. Bei Patienten, die keine Appendix mehr haben oder bei denen das Lumen der Appendix für die Einläufe nicht ausreichend ist, kann ein Kolonkonduit angelegt werden. Dieses hat Anschluss an das Colon transversum und enthält einen Ventilmechanismus, der durch eine Einstülpung konstruiert wird, um einem Reflux vorzubeugen.. Das Konduit wird nach außen gezogen und mit der Bauchwand vernäht, so dass Einläufe anterograd gegeben werden können [Saunders, 2004].

12.1.4 Biofeedback-Therapie

Zur Verbesserung der Inkontinenz ist unter anderem die Motivation des Patienten entscheidend. Diese kann mit Hilfe einer Biofeedback-Therapie gesteigert werden.

Angewandt werden Manometrie und Elektromyographie. Patienten, die älter als vier Jahre, psychosozial ausreichend entwickelt und compliant sind, können im Biofeedback am Bildschirm die Stärke ihrer Sphinkterkontraktur verfolgen und im Laufe der Therapie eine sichtbare Steigerung erzielen. Auf diese Weise kann die Inkontinenz verbessert werden. Anatomische Voraussetzung ist allerdings eine ausreichend starke interne Sphinktermuskulatur bzw. ein entsprechender analer Grundtonus [Berquist, 1995; Iwai, 1997].

12.1.5 Reoperation

12.1.5.1 Posteriore sagittale Anorektoplastik

Die Anzahl der Reoperationen wegen einer fäkalen Inkontinenz ist in den letzten Jahren deutlich gesunken [Peña, 2003]. Der Grund hierfür liegt wohl in den verbesserten Operationstechniken bzw. an der Einführung der posterioren sagittalen Anorektoplastik, bei der eine sehr genaue Darstellung der anatomischen Verhältnisse möglich ist.

Lässt sich aber dennoch durch keines der zuvor genannten Verfahren eine zufrieden stellende Kontinenz erreichen, ist durchaus eine zweite Operation in Erwägung zu ziehen. Geeignet ist hierfür insbesondere die posteriore sagittale Anorektoplastik bei Patienten, die sich zuerst einer abdominosakroperinealen, sakroperinealen oder perinealen Durchzugsoperation unterzogen haben. Das Hauptproblem ist bei diesen Patienten meist ein außerhalb des Muskelkomplexes angelegter Anus. Dieser kann mittels Magnetresonanztomographie nachgewiesen und dann mit Hilfe der posterioren sagittalen Anorektoplastik in die richtige Position gebracht werden kann. [Moss, 1998; Tsugawa, 2000]. *Peñas* langjährige Erfahrungen haben allerdings gezeigt, dass nur bei 30% der Patienten durch eine Reoperation eine Verbesserung der fäkalen Inkontinenz erzielt werden konnte. Deswegen empfiehlt er strenge Indikationskriterien. Die Patienten sollten mit einer Fehlbildung geboren sein, die mit einer guten funktionellen Prognose einhergeht. Fehlbildungen von Wirbelsäule und Rückenmark sollten ausgeschlossen und ein gut kontrahierender Muskelkomplex mittels Myographie nachgewiesen werden. Zudem sollte das Rektosigmoid intakt sein. Unter Einhaltung dieser Kriterien können gute Ergebnisse erzielt werden [Peña, 2003].

12.1.5.2 Sphinkterersatzplastik

Ist die Funktion des Muskelkomplexes nicht ausreichend, gibt es zwei Möglichkeiten einer Sphinkterersatzplastik: die dynamische Gracilisplastik und der künstlicher Analsphinkter.

Bei der **Gracilisplastik** wird das distale Ende des gut innervierten Musculus gracilis subkutan zum Perineum und um den Anus geführt und befestigt. Durch Stimulation von in der Nähe

der Nerveneintrittsstellen platzierten Elektroden kann eine Kontraktion induziert werden. Die maximale Dauer der Kontraktion beträgt zunächst ca. eine Minute. „Nach zweimonatiger zyklischer Muskelstimulation wird eine Dauerkontraktion möglich, die durch kontinuierliches Stimulieren erreicht wird. Lediglich zur Defäkation wird die Kontraktion mittels Fernsteuerung durch den Patienten unterbrochen.“ [Koch, 2003]. Bei ungenügender Verbesserung der Inkontinenz empfehlen *Saunders et al.* die zusätzliche Anlage eines Kolonkonduit, um anterograde Einläufe zu ermöglichen und so einen höheren Kontinezgrad zu erreichen [Saunders, 2004].

Eine weitere Methode bei unmöglicher oder nicht erfolgreicher Gracilisplastik ist der **künstliche Analsphinkter**. Hierbei wird um den Anus eine ausdehbare Verschlussmanschette gelegt, die mit einer in der Labia major oder dem Skrotum implantierten Kontrollpumpe verbunden ist. Diese wiederum steht mit einem druckregulierten, zwischen Os pubis und Harnblase positionierten Ballon in Verbindung. Wird das System aktiviert verschiebt sich durch Druckanstieg Flüssigkeit vom Ballon in die Manschette und führt durch Kompression des Anus zur Kontinenz. Zur Defäkation muss der Patient die Pumpe betätigen, wodurch er eine Flüssigkeitsverschiebung von der Manschette zum Ballon bewirkt, die nach einigen Minuten automatisch rückgängig gemacht wird. Probleme des künstlichen Analsphinkter sind insbesondere Infektionen und Druckschäden [Koch, 2003].

Die Patientenzahlen der Untersuchungen zu den Sphinkterersatzplastiken sind bisher noch klein, doch zeichnen sich schon einige gute Ergebnisse zur Verbesserung der Inkontinenz ab [Koch, 2003; da Silva, 2004].

12.2 Behandlung der Obstipation

Die chronische Obstipation ist wohl das häufigste Problem nach Korrektur einer anorektalen Fehlbildung, unter der 18% bis 48% der Patienten leiden. Sie tritt überwiegend bei Patienten mit einer guten funktionellen Prognose bzgl. der Stuhlgangskontrolle auf. Schwere Obstipation führt zu chronisch fäkaler Einklemmung, was möglicherweise in einer überlaufenden Pseudoinkontinenz resultiert. Deshalb ist es sehr wichtig, Kinder mit einem prognostisch günstigen Typ der Fehlbildung, die unter Inkontinenz leiden, nach chronisch fäkalem Verschluss, an dem Teile des Stuhles unkontrolliert vorbeilaufen, zu untersuchen und die Obstipation zu behandeln. Eine zusätzliche Gefahr liegt darin, dass das Kolon ohne

Behandlung immer mehr dilatiert und so ein Megarektosigmoid entstehen kann, das operativ entfernt werden muss. Zur Behandlung der chronischen Obstipation stehen entsprechende Diäten mit ballaststoffreicher Kost, Einläufe und andere stuhlfördernde Medikamente zur Verfügung. Durch Verbesserung der Operationstechniken – wichtig sind hierbei, ein sehr schonender Umgang und eine genaue Dissektion in der Mittellinie - wird schon während der posterioren sagittalen Anorektoplastik versucht, der Obstipation entgegen zu wirken [Powell, 1982; Chau-Jing, 1999; Peña, 2000].

12.3 Behandlung der Harninkontinenz

Harninkontinenz ist einerseits ein Problem bei Patienten mit strukturellen Anomalien des Urogenitaltrakts. Andererseits ist die vorbestehende oder auch operativ verursachte neurogene Blasenentleerungsstörung die Hauptursache einer Harninkontinenz. Sie beruht auf der Unfähigkeit der Blasenentleerung, so dass es zu einer Überlaufinkontinenz kommt. Durch intermittierendes Katheterisieren zur regelmäßigen Blasenentleerung können die Patienten meist komplett trocken gehalten werden. Wichtig ist vor allem ein früher Beginn nach Diagnose der neurogenen Blasenentleerungsstörung, um die Akzeptanz und Compliance der Eltern zu erreichen. Die betroffenen Kinder haben dann später auf Grund der täglichen Routine weniger Probleme. Zudem ist ein späterer Beginn oft schmerzhaft [Boemers, 1996].

12.4 Psychosoziale Betreuung

Die psychologische Betreuung ist ein wichtiger Aspekt bei der Therapie von Kindern mit anorektalen Fehlbildungen. Gründe für psychosoziale Probleme sind wie bei vielen chronisch kranken Kindern einerseits die häufigen Krankenhausaufenthalte, andererseits die Schmerzen, die ihnen bei Dilatationen und Einläufen zugefügt werden müssen, und die Problematik der Inkontinenz. Häufig werden die Kinder auf Grund des unangenehmen Geruchs bei fäkaler Inkontinenz ausgegrenzt. Viele Patienten leiden an depressiver Verstimmung und fühlen sich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [Ditesheim, 1987; Hassink, 1994; Rintala, 1994; Ludman, 1995; Diseth, 1996; Diseth, 1998]. *Funakosi et. al.* weisen daraufhin, dass dies insbesondere bei Kindern zwischen 12 und 16 Jahren und noch nicht so sehr bei jüngeren Patienten ein Problem ist [Funakosi, 2005]. Auf Grund von Ängsten schränken sie ihre Freizeitaktivitäten ein und haben Schwierigkeiten, Freundschaften und Beziehungen

einzugehen. Viele Patienten machen die Fehlbildung für das Scheitern bestehender Beziehungen verantwortlich.

Der Grad der Kontinenz bestimmt nicht unbedingt das psychosoziale Befinden, da vor allem der individuelle Charakter wie auch das soziale Umfeld eine Rolle spielen. Doch in der Regel geht eine gute Kontinenz mit einer besseren psychosozialen Einschätzung einher. Dies gilt insbesondere für junge Mädchen [Ditesheim, 1987; Ludmann, 1995]. Um psychosozialen Beeinträchtigungen vorzubeugen, ist eine gute Betreuung sowohl auf medizinischer als auch psychologischer Ebene wichtig. So zeigten die Untersuchungen von *van Kuyk*, dass sich sogar Defäkationsprobleme bei intensiver multidisziplinärer Behandlung verbessern lassen [van Kuyk, 2000].

Es ist noch auf die Belastung der Eltern hinzuweisen, die bei ihren kranken Kindern Dilatationen und unangenehme Einläufe durchführen müssen. Das bedeutet, dass sie ihren Kindern Schmerzen zufügen und später in deren Privatsphäre eindringen, was Eltern als sehr belastend empfinden [Nisell, 2003]. Sie leiden häufiger an depressiven Verstimmungen als Eltern von gesunden Kindern [Funakosi, 2005]. Deshalb sollten sie von Anfang an darüber informiert werden, was sie zu erwarten haben, und in ausreichendem Maße mitbetreut werden. Eine zusätzliche Möglichkeit sind Selbsthilfegruppen, die den gegenseitigen Austausch sowohl für Patienten als auch für die Eltern ermöglichen und so Hilfestellung bieten können.

Schlussfolgerung

Anorektale Malformationen gehen wie viele der angeborenen Fehlbildungen mit einer großen Belastung der Patienten nicht nur im medizinischen, sondern auch im gesellschaftlichen und sozialen Bereich einher. Rasche, adäquate Diagnostik und Behandlung, Ursachenforschung und stete Verbesserung der therapeutischen Vorgehensweisen sind deshalb weiterhin eine große Herausforderung.

Zum einen ist es wichtig, die pränatale Diagnostik soweit zu entwickeln, dass anorektale Fehlbildungen frühzeitig erkannt werden und die Betreuung der schwangeren Frau in einem entsprechenden Versorgungszentrum stattfinden kann. Dadurch ist eine bessere medizinische Vorgehensplanung möglich. Zudem kann eine Trennung von Mutter und Kind vermieden und die psychologisch ohnehin schon schwierige Situation dadurch verbessert werden.

Zum anderen gilt es, die Ätiologie anorektaler Fehlbildungen weiter zu erforschen. Nur bei ausreichender Kenntnis kann Prävention betrieben werden. Die bisherigen Ergebnisse beruhen in erster Linie auf Tiermodellen. Die wenigen Auswertungen der Daten von Kindern mit anorektalen Anomalien haben verschiedene ätiologischen Faktoren aufgezeigt. Allgemeine Aussagen sind jedoch nicht möglich. Die unter anderem hierfür erforderliche breit angelegte genetische Diagnostik wird allerdings zahlenmäßig künftig begrenzt sein, da bei vielen fetalen Fehlbildungen die Schwangerschaft durch Interruptio beendet wird

Die chirurgische Versorgung der Kinder ist in den letzten Jahren sehr verbessert worden. Die posteriore sagittale Anorektoplastik stellt einen großen Entwicklungsschritt dar. Peña ist der weltweit anerkannte Kinderchirurg mit einer über 20jährigen Erfahrung bei der Behandlung einer Vielzahl von Kindern mit anorektaler Fehlbildungen.

Durch sein Zentrum ist es mittlerweile möglich, den Patienten eine spezialisierte Therapie mit sehr guten Ergebnissen zukommen zu lassen. In Europa erfolgt die Behandlung anorektaler Fehlbildungen hingegen in vielen verschiedenen Kliniken. Um den Patienten eine optimierte medizinische und soziale Versorgung zur Verfügung zu stellen, sollte diskutiert werden, ob nicht die Einrichtung entsprechender Kompetenzzentren sinnvoll wäre.

Nicht vergessen werden darf die Notwendigkeit einer vermehrten psychologischen Betreuung von Eltern und Patienten. Diese sollte schon in der Neonatalphase beginnen und unter

Umständen bis ins Erwachsenenalter weitergeführt werden. Denn Gefühle wie Schmutzigsein und Ausgrenzung begleiten die Patienten oft zeitlebens. Die psychologische Unterstützung kann helfen, das Selbstwertgefühl zu verbessern und die Lebensqualität zu steigern. Darüber hinaus könnten weitere Untersuchungen zur familiären und sozialen Situation, zu den Problemen und der Befindlichkeit von betroffenen Patienten und deren Umfeld, insbesondere auch im Erwachsenenalter, neue Möglichkeiten des Krankheitsmanagements eröffnen, so dass *”a properly functioning rectum“* [Cook, 1990] ein Geschenk für viele Patienten werden kann.

Anhang

ad 1:

Klassifikation männlicher anorektaler Fehlbildungen nach [Santuli, 1970]

Hohe Fehlbildungen (supralelevatorisch)	Anorektale Agenesie a ohne Fistel b mit Fistel - rektourethral - rektoprostatisch Rektale Atresie
Intermediäre Fehlbildungen	Anale Agenesie a ohne Fistel b mit rektobulbärer Fistel Anorektale Stenose
Tiefe Fehlbildungen (translevatorisch)	Normale Lage a Analstenose b Bedeckter Anus Perineale Lage a mit anokutaner Fistel b anteriorer perinealer Anus
Andere anorektale Fehlbildungen	Analmembran, Kloakenextrophie, andere

Klassifikation weiblicher anorektaler Fehlbildungen nach [Santuli, 1970]

Hohe Fehlbildungen (supralelevatorisch)	Anorektale Agenesie a ohne Fistel b mit Fistel - rektovaginal - rektokloakal - rektovesikal Rektale Atresie
Intermediäre Atresie	Anale Agenesie a ohne Fistel b mit Fistel - rektovestibuläre - rektovaginale Anorektale Stenose
Tiefe Fehlbildungen (translevatorisch)	Normale Lage a Analstenose b bedeckter Anus Perineale Lage a mit anokutaner Fistel b anteriorer perinealer Anus Vulväre Lage a anovulväre Fistel b anovestibuläre Fistel c vestibulärer Anus
Andere anorektale Fehlbildungen	Analmembran, Kloakenextrophie, andere

ad 10.2:

Bewertungssystem der fäkalen Kontinenz nach Templeton [Templeton, 1985]

1. Toilettentraining:	
a Erfolgreich	1.0
b Gelegentlich erfolgreich (Bewusstsein des Stuhldrangs)	0.5
c Kein Bewusstsein eines bevorstehenden Stuhlgangs	0
2. Ereignisse unbeabsichtigten Stuhlgangs	
a Keine oder selten	1.0
b 3 Mal pro Woche oder weniger	0.5
c Mehr als 3 Mal pro Woche	0
3. Notwendigkeit von zusätzlicher Unterwäsche und Einlagen	
a Nie	1.0
b Nur bei Durchfall	0.5
c Ständig	0
4. Soziale Probleme	
a Keine	1.0
b Selten: keine Fehltag in der Schule, aber auch keine Verabredungen, Übernachtungen, Camping	0.5
c Häufig: Vermeiden von Schule und Spiel	0
5. Aktivitätseinschränkungen	
a Keine	0.5
b Vermeiden von Schwimmen und Sport	0
6. Hautausschläge	
a Gegenwärtig keine Problem	0.5
b Gegenwärtig Probleme	0

4-5 Punkt	gut
2-3 Punkte	mittelmäßig
0-2 Punkte	schlecht

Bewertungssystem nach Kelly [Ong, 1990]

Häufigkeit verschmutzter Unterwäsche	
a Nie	2
b Gelegentlich	1
c Ständig	0
Ereignisse unbeabsichtigten Stuhlgangs	
a Nie	2
b Gelegentlich	1
c Ständig	0
Stärke der puborektalen Muskulatur bei der digitalen Untersuchung	
a Gutes Pressen	2
b Schwaches Pressen	1
c Kein Pressen	0
4-5 Punkt	gut
2-3 Punkte	mittelmäßig
0-2 Punkte	schlecht

Bewertungssystem nach Kiesewetter [Ong, 1990]

Meist ständige Kontinenz nur gelegentlich verschmutzte Unterwäsche bei Durchfall oder physikalischer Anstrengung	Gut
Gelegentlich verschmutzte Unterwäsche bei normaler Stuhlkonsistenz, sozial akzeptabler Kontinenzgrad	Mittelmäßig
Inkontinenz bei nur gelegentlicher Stuhlkontrolle oder dauerhaftes Kolostoma	Schlecht

Literaturverzeichnis

1. Adeniran JO, Abdur-Rahman L
One-stage correction of intermediate imperforate anus in males
Pediatr Surg Int 2005; 21: 88-90
2. Albanese CT, Jennings RW, Lopoo JB, Bratton BJ, Harrison MR
One-Stage Correction of High Imperforate Anus in the Male Neonate
J Pediatr Surg 1999; 34(5): 834-836
3. Allerdice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP, Warburton D, Miller DA, Allen FH, Abrams CAL, McGilvray
The 13q-Deletion Syndrome
Am J Hum Genet 1969; 21: 499-450
4. Aluwihare APR
Primary Perineal Rectovaginoanoplasty for Suprlevator Imperforate Anus in Female Neonates
J Pediatr Surg 1990; 25(2): 278-281
5. Aza-Blanc P, Ramírez-Weber F-A, Laget M-P, Schwartz C, Kornberg TB
Proteolysis That Is Inhibited by Hedgehog Target Cubitus interruptus Protein to the Nucleus and Converts It to a Repressor
Cell 1997; 89: 1043-1053
6. Barry JE, Auldism AW
The Vater Association
Am J Dis Child 1974; 128: 769-771
7. Bartsch O, Kuhnle U, Wu LL, Schwinger E, Hinkel GK.
Evidence for a Critical Region for Penoscrotal Inversion, Hypospadias and Imperforate Anus Within Chromosomal Region 13q32.2q34.
Am J Med Genet 1996; 65: 218-221

8. Beasley SW, Diez Pardo J, Qi BQ, Tovar JA, Xia HM
The contribution of the adriamycin-induced rat model of the VATER association to our understanding of congenital abnormalities and their embryogenesis
Pediatr Surg Int 2000; 16: 465-472
9. Belizon A, Levitt MA, Shoshany G, Rodriguez G, Peña A
Rectal prolaps following posterior sagittal anorectoplasty for anorectal malformations
J Pediatr Surg 2005; 40: 192-196
10. Benady SG, Harris RJ
Trisomy 17-18
Acta Paediatr Scand 1969; 58: 445-448
11. Bendich A, Langseth L
Safety of vitamin A
Am J Clin Nutr 1989; 49: 358-371
12. Berquist WE
Biofeedback Therapy for Anorectal Disorders in Children
Semin Pediatr Surg 1995; 4(1): 48-53
13. Bill AH, Johnson RJ
Failure of migration of the rectal opening as the cause for most cases of imperforate anus
Surg Gynecol Obstet 1958; 106: 643-651
14. Black T, Sherman JO
The Association of Low Imperforate Anus and Down's Syndrome
J Pediatr Surg 1989; 24(1): 92-94

15. Bliss DP, Tapper D, Anderson JM, Schaller RT, Hatch EI, Morgan A, Hall DG, Sawin RS
Does Posterior Sagittal Anorectoplasty in Patients With High Imperforate Anus Provide Superior Fecal Continence?
J Pediatr Surg 1996; 31(1): 26-32
16. Boduroglu K, Alikasifoglu M, Tunçbilek E, Uludogan S.
Ring chromosome 13 in an infant with multiple congenital anomalies and penoscrotal transposition
Clin Dysmorphol 1998; 7:299-301
17. Boemers TM, van Gool JD, de Jong TPVM, Bax KMA
Urodynamic Evaluation of Children With the Caudal Regression syndrome (Caudal Dysplasia Sequence)
J Urol 1994; 151: 1038-1040
18. Boemers TML, de Jong TPVM, van Gool JD, Bax KMA
Urologic Problems in Anorectal Malformations. Part 2: Functional Urologic Sequelae
J Pediatr Surg 1996; 31(5): 634-637
19. Bohring A, Lewin SO, Reynolds JF, Voigtländer T, Rittinger O, Carey JC, Köpernik M, Smith R, Zackai EH, Leonard NJ, Gritter HL, Bamforth JS, Okun N, McLrod DR, Super M, Powell P, Mundlos S, Hennekam RCM, van Langen IM, Viskochil DH, Wiedemann H-R, Opitz JM
Polytopic Anomalies With Agenesis of the Lower Vertebral Column
Am J Med Genet 1999; 87: 99-114
20. Bonnot O, Vollset S-E, Godet P-F, d'Amato T, Dalery J, Robert E
Exposition in utero au lorazépam et atresie anale: signal épidémiologique
L'Encephale 2003; 29(1): 553-559

21. Bottani A, Xie Y, Binkert F, Schinzel A
A case of Hirschsprung disease with a chromosome 13 microdeletion, del(13)(q32.3q33.2): potential mapping of one disease locus
Hum Genet 1991; 87: 748-750

22. Botto LD, Khoury MJ, Mastroiacovo P, Castilla EE, Moore CA, Skjaerven R, Mutchinick M, Borman B, Cocchi G, Martínez-Frías ML, Merlob P, Ruusinen A, Stoll C, Sumiyoshi Y
The Spectrum of Congenital Anomalies of the VATER Association: An International Study
Am J Med Genet 1997; 71:8-15

23. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD
Periconceptional Multivitamin Use and the Occurrence of Conotruncal Heart Defects: Results From a Population-based, Case-Control Study
Pediatrics 1996; 98 (5): 911-917

24. Botto LD, Olney RS, Erickson JD
Vitamin supplement and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects
Am J Med Genet 2004, 125C(1): 12-21

25. Boutte P, Valla J-S, Lambert J-C, Tordjman C, Berard E, Mariani R
L'association VATER chez un nouveau-né mère diabétique
Pédiatrie 1985; 40 (3): 219-222

26. Brandt CA, Hertz JM, Petersen MB, Vogel F, Noer H, Mikkelsen M
Ring chromosome 13: lack of distinct syndromes based on different breakpoints on 13q
J Med Genet 1992; 29: 704-708

27. Brown S, Gersen S, Anyane-Yeboah K, Warburton D
Preliminary Definition of a "Critical Region" of Chromosome 13 in q32: Report of 14 With 13q Deletions and Review of the Literature
Am J Med Genet 1993; 45: 52-59

28. Carson JA, Barnes PD, Tunell WP, Smith EI, Jolley SG
Imperforate Anus: The Neurologic Implication of Sacral Abnormalities
J Pediatr Surg 1984(6): 838-841
29. Chau-Jing C
The Treatment of Imperforate Anus: Experience With 108 Patients
J Pediatr Surg 1999; 34(11): 1728-1732
30. Chen C-P, Shih J-C, Chang J-H, Lin Y-H, Wang W
Prenatal diagnosis of right pulmonary agenesis associated with VACTERL sequence
Prenat Diagn 2003; 23: 513-52
31. Chen-Lung L, Chiu-Chiang C
The Rectoanal Relaxation Reflex and Continence in Repaired Anorectal Malformations With and Without an Internal Sphincter-Saving Procedure
J Pediatr Surg 1996; 31(5): 630-633
32. Chung JL, Choi JR, Park MS, Choi SH
A case of del(13)(q22) with Multiple Major Congenital Anomalies, Imperforate Anus and Penoscrotal Transposition
Yonsei Med J 2001;42: 558-562
33. Cook RCM
Anorectal malformations
In: Lister J, Irving IM; Neonatal surgery,
Third edition Butterworth 1990 London
34. Cuschieri A, EUROCAT Working Group.
Descriptive Epidemiology of Isolated Anal Anomalies: A Survey of 4.6 Million Birth in Europe
Am J Med Genetics 2001; 103: 207-215

35. Czeizel AE
Reduction of Urinary Tract and Cardiovascular Defects by Periconceptional Multivitamin Supplementation
Am J Med Genet 1996; 62: 179-183
36. Czeizel A, Ludányi I
An aetiological study of the VACTERL-association
Eur J Pediatr 1985; 144: 331-337
37. Dai P, Akimaru H, Tanaka Y, Maekawa T, Nakafuku M, Ishii S
Sonic Hedgehog-induced Activation of the Gli1 Promoter Is Mediated by Gli3
J Biol Chem 1999; 274: 8143-8152
38. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM
Hydramnios Anomaly Prevalence and Sonographic Detection
Obstet Gynecol 2002; 100: 134-139
39. Da Silva GM, Jorge JMN, Belin B, Nogueras JJ, Weiss EG, Vernava AM, Habr-Gama A, Wexner SD
New Surgical Options for Fecal Incontinence in Patients With Imperforate Anus
Dis Colon Rectum 2004; 47: 204-209
40. Davidoff AM, Thompson CV, Grimm JK, Shorter NA, Filston HC, Oakes WJ
Occult Spinal Dysraphism in Patient With Anal Agenesis
J Pediatr Surg 1991; 26(8): 1001-1005
41. Davies MC, Creighton SM, Wilcox DT
Long-term outcomes of anorectal malformations
Pediatr Surg Int 2004; 20(8): 567-572
42. De Filippo RE, Shaul DB, Harrison EA, Wen Xie H, Hardy BE
Neurogenic Bladder in Infants Born With Anorectal Malformations: Comparison With Spinal and Urologic Status
J Pediatr Surg 1999; 34(5): 825-828

43. Deneff N, Neubuser D, Perez L, Cohen SM
Hedgehog induces opposite changes in turnover and subcellular localization of patched and smoothed
Cell 2000; 102: 521-531

44. De Vries P
High, Intermediate, and Low Anomalies in the Female
In: Stephens, Smith: Anorectal Malformations in Children, Update 1988
Vol 24, no 4, New York: Liss, 1988

45. De Vries PA, Guttman FM, del Campo NM, Peña A, Smith ED, Stephens FD
Operative Management of High and Intermediate Anomalies in Males
In: Stephens, Smith: Anorectal Malformations in Children, Update 1988
Vol 24, no 4, New York: Liss, 1988

46. Diseth TH, Egeland T, Emblem R
Effects of Anal Invasive Treatment and Mental Health and Psychological Functioning of Adolescents With Hirschsprung's Disease and Low Anorectal Anomalies
J Pediatr Surg 1998; 33(3): 468-475

47. Diseth Th, Emblem R
Somatic Function, Mental Health, and Psychosocial Adjustment of Adolescence With Anorectal Anomalies
J Pediatr Surg 1996; 31(5): 638-643

48. Ditesheim JA, Templeton JR
Short-Term v Long-Term Quality of Life in Children Following Repair of High Imperforate Anus
J Pediatr Surg 1987; 22(7): 581-587

49. Duhamel B
From the Mermaid to Anal Imperforation: The Syndrome of Caudal Regression
Arch Dis Child 1961; 36: 152-155

50. Duhamel B, Pagès R, Haegel P
Interpretationsversuch der ano-rektalen Missbildungen unter Bezugnahme einer neuen embryologischen Konzeption
Z Kinderchir 1966; 3: 83-94
51. Emans PJ, Kootstra G, Marcelis CLM
The Currarino triad: the variable expression
J Pediatr Surg 2005; 40: 1238-1242
52. Emir H, Söylet Y
Neurovesical Dysfunction in Patients with Anorectal Malformations
Eur J Pediatr Surg 1998; 8: 95-97
53. Endo M, Hayashi A, Ishihara M, Maie M, Nagasaki A, Nishi T, Saeki M
Analysis of 1,992 Patients With Anorectal Malformations Over the Past Two Decades in Japan
J Pediatr Surg 1999; 34(3): 435-441
54. Forrester MB, Merz RD
Descriptive Epidemiology of Anal Atresia in Hawaii, 1986-1999
Teratology 2002; 66: S12-S16
55. Fuhrmann W, Rieger A, Vogel F,
Zwei Beobachtungen zur Genetik der Atresia ani
Arch Kinderheilkd 1958; 158: 264-270
56. Funakosi S, Hayashi J, Kamiyama T, Ueno T, Ishii T, Wada M, Amae S, Yoshida S, Hayashi Y, Matsuoka H
Psychosocial liaison-consultation for the children who have undergone repair of imperforate anus and Hirschsprung disease
J Pediatr Surg 2005; 40: 1156-1162

57. Froster UG, Wallner SJ, Reusche E, Schwinger E, Rehder H
VACTERL With Hydrocephalus and Branchial Arch Defects: Prenatal, Clinical, and Autopsy Findings in Two Brothers
Am J Med Genet 1996; 62: 169-172

58. Gangopadhyay AN, Shilpa S, Vittal Mohan T, Chooramani Gopal S
Single-stage management of all pouch colon (anorectal malformation) in newborn
J Pediatr Surg 2005; 40: 1151-1155

59. Gardikis S, Antypas S, Mamoulakis C, Demetriades D, Dolatzas T, Tsalkidis A, Chatzimicael A, Polychronidis A, Simopoulos C
Colostomy type in anorectal malformations: 10-years experience
Minerva Pediatr 2004; 56(4): 425-429

60. Georgeson KE, Robertson DJ
Minimally Invasive Surgery in the neonate: Review of Current Evidence
Semin Perinatol 2004; 28(3): 212-220

61. Goodrich LV, Scott MP
Hedgehog and Patched in Neural Development and Disease
Neuron 1998; 21: 1243-1257

62. Goon HK
Repair of anorectal anomalies in the neonatal period
Pediatr Surg Int 1990; 5: 246-249

63. Grant T, Newman M, Gould R, Schey W, Perry R, Brandt T
Intraluminal colonic calcification sociated with anorectal atresia. Prenatal sonographic detection.
J Ultrasound Med 1990; 7: 411-413

64. Großer K, Roesner D
Kinderchirurgische Grenzprobleme im Bereich des weiblichen Beckenbodens
Monatsschrift Kinderheilkunde 2005; 153(2): 134-142

65. Han TI, Kim I-O, Kim WS
Imperforate Anus: US Determination of the Type with Infracoccygeal Approach
Radiology 2003; 228: 226-229
66. Harris J, Källén B, Robert E
Descriptive Epidemiology of Alimentary Tract Atresia
Teratology 1995; 52: 15-29
67. Hartmann EE, Sprangers MA, Visser MR, Oort FJ, Hanneman MJ, van Heurn LW, de Langen ZJ, Madern GC, Rieu PN, van der Zee DC, Looyard N, Aronson DC
Anorectal Malformations: Does Healthcare Meet the Needs?
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41(2): 210-215
68. Hassink EAM, Rieu PNMA, Brugman ATM, Festen C
Quality of Life After Operatively Corrected High Anorectal Malformation: A Long-Term Follow-Up Study of Patients Aged 18 Years and Older
J Pediatr Surg 1994; 29(6): 773-776
69. Hathcock J, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL
Evaluation of vitamin A toxicity
Am J Clin Nutr 1990; 52: 183-202
70. Hedlund H, Peña A, Rodriguez G, Maza J
Long-Term Anorectal Function in Imperforate Anus Treated by a Posterior Sagittal Anorectoplasty: Manometric Investigation
J Pediatr Surg 1992; 27(7): 906-909
71. Holman GH, Erkman B, Zacharias DL, Koch HF
The 18-Trisomy Syndrome – Two new clinical variants
New Engl J Med 1963, 268: 982-988

72. Holschneider AM
Diagnose und primär operative Therapie von anorektalen Fehlbildungen im Hinblick auf die postoperative Inkontinenz
Zent.bl Chir 1990; 115: 1409-1422
73. Holschneider AM, Jesch NK, Stragholz E, Pfrommer W
Surgical Methods for Anorectal Malformations from Rehbein to Peña – Critical Assessment of Score Systems and Proposal for a New Classification
Eur J Pediatr Surg 2002; 12: 73-82
74. Hultén de Medina V, Mellstam L, Amark P, Frechner B
Neurovesical dysfunction in children after surgery for high or intermediate anorectal malformations
Acta Paediatr 2004; 93: 43-46
75. Iwai N, Iwata G, Kimura O, Yanagihara J
Is a New Biofeedback Therapy Effective for Fecal Incontinence in Patients Who Have Anorectal Malformations?
J Pediatr Surg 1997; 32(11): 1626-1629
76. The Japan Study Group of Anorectal Anomalies
Chiba, Fukuoka, Kyoto, Nagoya, Osaka, Sendai, Tokyo, Yokohama
A Group Study for the Classification of Anorectal Anomalies in Japan With Comments to the International Classification (1970)
J Pediatr Surg 1982; 17(3): 302-308
77. Källén K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Källén B
VATER Non-Random Association of Congenital Malformations: Study based on Data From Four Malformation Registers
Am J Med Genet 2001; 101: 26-32

78. Kakizaki H, Nonomura K, Asano Y, Shinno Y, Ameda K, Koyanagi T
Preexisting Neurogenic Voiding Dysfunction in Children With Imperforate Anus: Problems in Management
J Urol 1994; 151: 1041-1044
79. Karrer FM, Flannery AM, Nelson MD, McLone DG, Raffensperger JG
Anorectal Malformations: Evaluation of Associated Spinal Dysraphic Syndromes
J Pediatr Surg 1988; 23(1): 45-48
80. Kaufman RL
Birth defects and oral contraceptives
Lancet 1973; I: 1396
81. Keppler-Noreuil KM
OEIS Complex (Omphalocele-Extrophy-Imperforate Anus-Spinal Defects): A review of 14 Cases
Am J Med Genet 2001; 99: 271-279
82. Killoran CE, Abbott M, McKusick VA, Biesecker LG
Overlap of PIV syndrome, VACTERL and Pallister-Hall syndrome: clinical and molecular analysis
Clin Genet 2000; 58: 28-30
83. Kim I-O, Han TI, Kim WS, Yeon KM
Transperineal Ultrasonography in Imperforate Anus: Identification of the Internal Fistula
J Ultrasound Med 2000; 19: 211-216
84. Kim JH, Kim PCW, Hui C-c,
The VACTERL association: lesson from the Sonic hedgehog pathway
Clin Genet 2001; 59: 306-315

85. Kimmel SG, MO R, Hui C-c, Kim PCW
New Mouse Models of Congenital Anorectal Malformations
J Pediatr Surg 2000; 35: 227-231
86. Kluth D, Hillen M, Lambrecht W
The Principles of Normal and Abnormal Hindgut Development
J Pediatr Surg 1995; 30: 1143-1147
87. Kluth D, Lambrecht W
Current Concepts in the Embryology of Anorectal Malformations
Semin Pediatr Surg 1997; 6: 180-186
88. Kluth D, Lambrecht W, Reich P, Bühner C
SD-Mice – An Animal Model for Complex Anorectal Malformations
Eur J Pediatr Surg 1991; 1: 183-188
89. Koch SMP, Baeten CGMI
Sphinkterersatzplastiken
Chirurg 2003; 74:15-19
90. Koletzko B
Kinderheilkunde und Jugendmedizin
12.Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2004, S. 454f
91. Krasna IH, Nosher JL, Amorosa J, Rosenfeld D
Localization of the blind rectal pouch in imperforate anus with the CT scanner
Pediatr Surg Int 1988; 3: 114-119
92. Kubiak R, Upadhyay V
Isolated imperforate anus in monozygotic twins: case report and implications
J Pediatr Surg 2005; 40: E1-4

93. Kubota Y, Shimotake T, Iwai N
Congenital Anomlies in Mice Induced by Etretinate
Eur J Surg 2000; 10: 248-251
94. Kuhnle U, Bartsch O, Werner W, Schuster T.
Penoscrotal inversion, hypospadias, imperforate anus, facial anomalies, and developmental delay: definition of a new clinical syndrome.
Pediatr Surg Int 2000; 16: 396-399
95. Van Kuyk EM, Brugman-Boezeman ATM, Wissink-Essink M, Severijnen RSVM, Festen C, Bleijenberg
Biopsychosocial treatment of defecation problems in children with anal atresia: a retrospective study
Pediatr Surg Int 2000; 16: 317-321
96. Ladd WE, Gross RE
Congenital Malformations of Anus and Rectum
Am J Surg 1934; 23(1): 167-183
97. Lam YH, Shek T, Tang MHY
Sonographic features of anal atresia at 12 weeks
Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 523-524
98. Lambrecht W, Lierse W
The Internal Sphincter in Anorectal Malformations: Morphologic investigations in Neonatal Pigs
J Pediatr Surg 1987; 22: 1160-1168
99. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, Richard JM, Sun SC
Retinoic Acid Embryopathy
New Engl J Med 1985; 313: 837-841

100. Lamont MA, Fitchett M, Dennis NR
Interstitial deletion of distal 13q associated with Hirschsprung's disease
J Med Genet 1989, 26: 100-104
101. Langemeijer RATM, Molenaar JC
Continence After Posterior Sagittal Anorectoplasty
J Pediatr Surg 1991; 26(5): 587-590
102. Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
02/2000
103. Lele KP, Penrose LS, Stallard HB
Chromosome deletion in a case of retinoblastom
Ann Hum Genet 1963; 27:171-174
104. Lerone M, Bolino A, Martucciello G
The Genetics of Anorectal Malformations: A complex matter
Semin Pediatr Surg 1997, 6: 170-179
105. Levitt MA, Patel M, Rodriguez G, Gaylin DS, Peña A
The Tethered Spinal Cord in Patients With Anorectal Malformations
J Pediatr Surg 1997; 32: 462-468
106. Lippert H
Lehrbuch der Anatomie
4.Auflage, Urban und Schwarzenberg München, Wien, Baltimore, 1996, S.177f und
362
107. Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C
Sonic Hedgehog is essential to foregut development
Nat Genet 1998; 20: 58-61

108. Liu G, Yuan J, Geng J, Wang C, Li T
The Treatment of High and Intermediate Anorectal Malformations: One Stage or Three Procedures?
J Pediatr Surg 2004, 39(10): 1466-1471
109. Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C
Maternal Diabetes: An Independent Risk Factor for Major Cardiovascular Malformations With Increased Mortality of Affected Infants
Teratology 2001; 64: 98-106
110. Lomas FE, Dahlstrom JE, Ford JH
VACTERL With Hydrocephalus: Family With X-Linked VACTERL-H
Am J Med Genet 1998; 76:74-78
111. Long FR, Hunter JV, Mahboubi S, Kalmus A, Templeton JM
Tethered Cord and Associated Vertebral Anomalies in Children and Infants with Imperforate Anus: Evaluation with MR Imaging and Plain Radiography
Radiology 1996; 200: 377-382
112. Ludman L, Spitz L
Psychosocial Adjustment of Children Treated for Anorectal Anomalies
J Pediatr Surg 1995; 30(3): 495-499
113. Macedo M, Martins JL, Filho LGF
Sacral ratio and fecal continence in children with anorectal malformations
BJU Int 2004; 94: 893-894
114. Magnus RV
Rectal Atresia as Distinguished from Rectal Agenesis
J Pediatr Surg 1968; 3(5): 593-598

115. Makhoul IR, Aviram-Goldring A, Paperna T, Sujov P, Rienstein S, Smolkin T, Epelman M, Gershoni-Baruch R
Caudal Dysplasia Sequence With Penile Enlargement: Case Report and a Potential Pathogenic Hypothesis
Am J Med Genet 2001; 99:54-58
116. Mandhan P, Quan Qi B, Beasley SW
Aberrations of the intrinsic innervation of the anorectum in fetal rats with anorectal malformations
J Pediatr Surg 2005; 40: 397-402
117. Martínez-Frías ML
Epidemiological Analysis of Outcomes of Pregnancy in Diabetic Mothers: Identification of the Most Characteristic and Most Frequent Congenital Anomalies
Am J Med Genet 1994; 51: 108-113
118. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL
Epidemiological Analysis of Outcomes of Pregnancy in Gestational Diabetic Mother
Am J Med Genet 1998; 78: 140-145
119. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E
Anal Atresia, Vertebral, Genital, and Urinary Tract Anomalies: A primary Polytopic Developmental Field Defect Identified Through an Epidemiological Analysis of Associations
Am J Med Genet 2000; 95: 169-173
120. Martínez-Frías ML, Frías JL
VACTERL as Primary, Polytopic Developmental Field Defects
Am J Med Genet 1999; 83: 13-16
121. McMahon AP
More Surprises in the Hedgehog Signaling Pathway
Cell 2000; 100: 185-188

122. medweb.uni-muenster.de/~osadan/kichi/lehrsys/klassim 242.html
123. Mesrobian H-GJ, Sessions RP, Lloyd RA, Sulik KK
Cloacal and urogenital abnormalities induced by Etretinate in mice
J Urol 1994; 152: 675-67
124. Méthot N, Basler K
An absolute requirement for Cubitus interruptus in Hedgehog signaling
Development 2001; 128: 733-742
125. Miller OF, Kolon TF
Prenatal Diagnosis of VACTERL Association
J Urol 2001; 166: 2389-2391
126. Misra D, Mushtaq I, Drake DP, Kiely EM, Spitz L
Associated Urologic Anomalies in Low Imperforate Anus Are Capable of Causing Significant Morbidity: A 15-Year Experience
Urology 1996; 48(2): 281-283
127. Mittal A, Airon RK, Magu S, Rattan KN, Ratan SK
Associated anomalies with anorectal malformation (ARM)
Indian J Pediatr 2004; 71(6): 509-514
128. Mo R, Freer AM, Zinyk DL, Crackower MA, Michaud J, Heng HH-Q, Chik KW, Shi X-M, Tsui L-C, Cheng SH, Joyner AL, Hui C-c
Specific and redundant functions of Gli2 and Gli3 zinc finger genes in skeletal patterning and development
Development 1997; 124: 113-123
129. Moore TC
Advantages of Performing the Sagittal Anoplasty Operation for Imperforate Anus at Birth
J Pediatr Surg 1990; 25(2): 276-277

130. Mortell A, O'Donnell AM, Giles S, Bannigan J, Puri P
Adriamycin Induces Notochord Hypertrophy With Conservation of Sonic Hedgehog Expression in Abnormal Ectopic Notochord in the Adriamycin Rat Modell
J Pediatr Surg 2004; 39(6): 859-863
131. Moss RW
The Failed Anoplasty: Successful Outcome After Reoperative Anoplasty and Sigmoid Resection
J Pediatr Surg 1998; 33(7): 1145-1148
132. Motoyama J, Liu J, Mo R, Ding Q, Post M, Hui C-c
Essential function of Gli2 and Gli3 in the formation of lung, trachea and oesophagus
Nat Genet 1998; 20: 54-57
133. Mulder W, de Jong E, Wauters J, Kinders M, Heij HA, Vos A
Posterior sagittal anorectoplasty: Functional results of primary and secondary operations in comparison to the pull-through method in anorectal malformations
Eur J Pediatr Surg 1995; 5(3): 170-173
134. Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, Li Z, Moore CA, Hong SX, Berry RJ, China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention
Folic Acid Supplementation and Risk for Imperforate Anus in China
Am J Epidemiol 2001; 154 (11): 1051-1056
135. Nagai T, Katoh R, Hasegawa T, Ohahi H, Fukushima Y
Currarino triad (anorectal malformation, sacral bony abnormality and presacral mass) with partial trisomy of chromosomes 13q and 20p
Clin Genet 1994; 45: 272-273
136. Naveh Y, Friedman A
Familial Imperforate Anus
Am J Dis Child 1976; 130: 441-442

137. Nazarati MM, McLeod DR
VACTERL Manifestations in Two Generations of a Family
Am J Med Genet 1999; 82: 40-42
138. Nieveelstein RAJ, Van der Werff JFA, Verbeek FJ, Valk J, Vermeij-Keers C
Normal and Abnormal Embryonic Development of the Anorektum in Human Embryos
Teratology 1998; 57: 70-78
139. Nissel M, Öjmyr-Joelsson M, Frenckner B, Rydelius P-A, Christensson K
How a Family Is Affected When a Child Is Born With Aborectal Malformation. Interviews With Three Patients and Their Parents
J Pediatr Nurs 2003; 18(6): 423-432
140. Nora JJ, Nora AH
Birth defects and oral contraceptives
Lancet 1973; I: 941-942
141. O'Callaghan M, Young ID
The Townes-Brocks syndrome
J Med Genet 1990; 27: 457-461
142. Odent S, Atti-Bitach T, Blayau M, Mathieu M, Aug J, Delezo de AL, Gall JY, Le Marec B, Munnich A, David V, Vekemans M
Expression of the Sonic hedgehog (SHH) gene during early human development and phenotypic expression of new mutations causing holoprosencephaly
Hum Mol Genet 1999; 8: 1683-1689
143. Ong N-T, Beasley SW
Comparison of clinical methods for the assessment of continence after repair of high anorectal anomalies
Pediatr Surg Int 1990; 5: 233-237

144. Ong N-T, Beasley SW
Long-term functional results after perineal surgery for low anorectal anomalies
Pediatr Surg Int 1990; 5: 238-240
145. Orford JE, Cass DT
Dose Response Relationship Between Adriamycin and Birth Defects in a Rat Model of VATER Association
J Pediatr Surg 1999; 34 (3): 392-398
146. Ozolins TRS, Gupta U
Embryo/fetal toxicity assessment of lasoxifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM), in rats and rabbits
Birth Defects Res B 2004; 71(3): 161-170
147. Paidas CN, Morreale RF, Holoski KM, Lund RE, Hutchins GM
Septation and Differentiation of the Embryonic Human Cloaca
J Pediatr Surg 1999; 34: 877-884
148. Park HL, Bai C, Platt KA, Matisse MP, Beeghly A, HuiCc, Nakashima M, Joyner AL
Mouse Gli1 mutants are viable but have defects in SHH signaling in combination with a Gli2 mutation
Development 2000; 127: 1593-1605
149. Parrott TS, Woodard JR
Importance of Cystourethrography in Neonates With Imperforate Anus
Urology 1979; 8(6): 607-609
150. Patwardhan N, Kiely EM, Drake DP, Spitz L, Pierro A
Colostomy for Anorectal Anomalies: High Incidence of Complications
J Pediatr Surg 2001; 36(5): 795-798

151. Peña A
Anorectal Malformations
Semin Pediatr Surg 1995; 4(1): 35-47
152. Peña A, Devries PA
Posterior Sagittal Anorectoplasty: Important Technical Considerations and new Applications
J Pediatr Surg 1982; 17(6): 796-811
153. Peña A, Hong A
Advances in the Management of Anorectal Malformation
Am J Surg 2000; 180(5): 370-376
154. Peña A, Hong AR, Midulla P, Levitt M
Reoperative Surgery for Anorectal Anomalies
Semin Pediatr Surg 2003; 12(2): 118-123
155. Powell RW, Sherman JO, Raffensperger JG
Megarectum: A Rare Complication of Imperforate Anus Repair and Its Surgical Correction by Endorectal Pullthrough
J Pediatr Surg 1928; 17(6): 786-795
156. Price SM, Berry AC, Raymond FL, Turnpenny P, Young ID
Four cases of amelia of the upper limb associated with anal atresia – is this VACTERL with extreme limb involvement?
Clinical Dysmorphology 1998; 7(1): 35-40
157. Pringle KC, Sato Y, Soper RT
Magnetic Resonance Imaging as an Adjunct to Planning an Anorectal Pull-through
J Pediatr Surg 1987; 22(6): 571-574
158. Putz R, Pabst R
Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen
20.Auflage, Urban und Schwarzenberg München, Wien, Baltimore, 1993, S.203

159. Quan L, Smith DW
The VATER association
J Pediatr 1973; 82(1): 104-107
160. Retterer E
Sur l'origin et de l'evolution de la région ano.génitale des mammifères
J Anat Physiol 1890; 26: 126-210
161. Rich MA, Brock WA, Peña A
Spectrum of genitourinary malformations in Patients with imperforate anus
Pediatr Surg Int 1988; 3: 110-113
162. Rintala R, Lindahl H, Louhimo I
Anorectal malformations – result of treatment and long-term follow-up in 208 patients
Pediatr Surg Int 1991; 6: 36-41
163. Rintala R, Mildh L, Lindahl H
Fecal Continence and Quality of Life for Adult Patients With an Operated High or Intermediate Anorectal Malformation
J Pediatr Surg 1994; 29(6): 777-780
164. Rittler M, Paz JE, Castilla EE
VACTERL Association, Epidemiologic Definition and Delineation
Am J Med Genet 1996; 63: 529-536
165. Rivas F, Rivera H, Plascencia ML, Ibarra B, Cantú JM
The phenotype in partial 13q trisomies, apropos of a familial (13;15)(q22;q26) translocation
Hum Gent 1984; 67: 86-93
166. Rivosecchi M, Lucchetti MC, Zaccara A, De Gennaro M, Fariello G
Spinal Dysraphism Detected by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Anorectal Anomalies: Incidence and Clinical Significance
J Pediatr Surg 1995; 30(3): 488-4990

167. Robbins DJ, Nybakken KE, Kobayashi R, Sisson JC, Bishop JM, Thérond PP
Hedgehog Elicits Signal Transduction by Means of a Large Complex Containing the Kinesin-Related Protein Costal2
Cell 1997; 90: 225-234
168. Roberts WM, Douglas EC, Peiper SC Houghton PJ, Look AT
Amplification of the gli gene in childhood sarcomas
Cancer Res 1989; 49: 5407-5413
169. Rosa FW
Teratogenicity of Isotretinoin
Lancet 1983; 2: 513
170. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen U-SDT, Mannino S, Milunsky A
Teratogenicity of High Vitamin A Intake
New Engl J Med 1995; 333: 1369-1373
171. Santulli TV, Kiesewetter WB, Bill AH
Anorectal Anomalies: A Suggested International Classification
J Pediatr Surg 1970; 5(3): 281-287
172. Santulli TV, Schullinger JN, Kiesewetter WB, Bill AH
Imperforate Anus: A Survey From the Members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics
J Pediatr Surg 1971; 6: 484-487
173. Saunders JR, Williams NS, Eccersley AJP,
The Combination of Electrically Stimulated Gracilis Neoanal Sphincter and Continent Colonic Conduit: A Step Forward for Total Anorectal Reconstruction?
Dis Colon Rectum 2004; 47: 354-366

174. Schuster SR, Teele RL
An Analysis of Ultrasound Scanning as a Guide in Determination of “High“ or “Low” Imperforate Anus
J Pediatr Surg 1979; 14(6): 798-800
175. Schuster T, Lagler F, Pfluger T, Dietz HG, Joppich I
A computerized vector manometry and MRI study in children following posterior sagittal anorectoplasty
Pediatr Surg Int 2001; 17(1): 48-53
176. Serena-Lungarotti M, Calabro A, Mariotti G, Mastroiacovo PP, Provenzano S, Dallapiccola B
Interstitial Deletion 13q Syndromes: A report on Two Untreated Patients
Hum Genet 1979; 52: 2699-274
177. Shaul DB, Harrison EA
Classification of Anorectal Malformations – Initial Approach, Diagnostic Tests, and Colostomy
Semin Pediatr Surg 1997; 6(4): 187-195
178. Shaw GM, O’Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ
Maternal Periconceptional Use of Multivitamins and Reduced Risk For Conotruncal Heart Defects and Limb Deficiencies Among Offspring
Am J Med Genet 1995; 59: 536-545
179. Sheldon C, Cormier M, Crone K, Wacksman
Occult Neurovesical Dysfunction in Children With Imperforate Anus and Its Variants
J Pediatr Surg 1991; 26(1): 49-54
180. Sheldon CA, Gilbert A, Lewis AG, Aiken J, Ziegler MM
Surgical Implications of Genitourinary Tract Anomalies in Patients With Imperforate Anus
J Urol 1994; 152: 196-199

181. Sitzmann FC
Ösophagusatresie, in Pädiatrie
Duale Reihe, Thieme Verlag Stuttgart 2002: 83-84
182. Smith DW
The Vater Association
Am J Dis Child 1974; 128: 767
183. Smith ED
Operative Management of Low Anomalies in the Male: Translevator Lesions
In: Stephens, Smith: Anorectal Malformations in Children, Update 1988
Vol 24, no 4, New York: Liss, 1988
184. Smith ED, Saeki M
Associated Anomalies
In: Stephens, Smith: Anorectal Malformations in Children, Update 1988
Vol 24, no 4, New York: Liss, 1988
185. Smith ED, Stephens FD
High, Intermediate, and Low Anomalies in the Male
In: Stephens, Smith: Anorectal Malformations in Children, Update 1988
Vol 24, no 4, New York: Liss, 1988
186. Stephens FD
Congenital Malformations of the Rectum, Anus, and Genitourinary Tract
Edinburgh, UK, Livingstone, 1963
187. Stephens FD, Smith ED
Classification, identification, and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies
Pediatr Surg Int 1986; 1: 200-205

188. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B
Risk Factors in Congenital Anal Atresias
Ann Génét 1997; 40(4): 197-204
189. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP
Evaluation of Routine Prenatal Diagnosis by a Registry of Congenital Anomalies
Prenatal Diagnosis 1995; 15: 791-800
190. Taipale P, Rovamo L, Hiilesmaa V
First-trimester diagnosis of imperforate anus
Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 187-188
191. Teixeira OHP, Malhotra K, Sellers J, Mercer S
Cardiovascular anomalies with imperforate anus
Arch Dis Child 1983; 58(9): 747-749
192. Templeton JM, Ditesheim JA
High Imperforate Anus --- Quantitative Results of Long-Term Fecal Continence
J Pediatr Surg 1985; 20(6): 645-652
193. Temtamy SA, Miller JD
Extending the scope of the VATER association: Definition of the VATER syndrome
J Pediatr 1974; 85: 345-349
194. Thomas W. Salder,
Medizinische Embryologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1998, S. 273ff
195. Thompson DJ, Molello JA, Strebing RJ, Dyke IL
Teratogenicity of Adriamycin and Daunomycin in the Rat and Rabbit
Teratology 1978; 17: 151-158

196. Torre M, Martucciello G, Jasonni V
Sacral development in anorectal malformations and in normal population
Pediatr. Radiol 2001; 31(12): 858-862
197. Torres R, Levitt MA, Tovilla JM, Rodriguez G, Peña A
Anorectal Malformations and Down's Syndrome
J Pediatr Surg 1998; 33(2): 194-197
198. Tourneux F
*Sur les premiers développements du cloaque du tubercle génitale et de l'anus chez
embryon de mouton*
J Anat Physiol 1888; 24 :503-517
199. Trajanovska M, Catto-Smith AG
Quality of life measures for fecal incontinence and their use in children
Gastroenterol Hepatol 2005; 20(6): 919-928
200. Tranebjaerg L, Brøndum Nielsen K, Tommerup N, Warburg M, Mikkelsen M
*Interstitial Deletion 13q: Further Delineation of the Syndrome by Clinical and High-
Resolution Chromosome Analysis of Five Patients*
Am J Med Genet 1988; 29: 739-753
201. Tsakayannis DE, Shamberger RC
Association of Imperforate Anus With Occult Spinal Dysraphism
J Pediatr Surg 1995; 30(7): 1010-1012
202. Tsugawa C, Hisano K, Nishijima E, Muraji T, Satoh S
*Posterior Sagittal Anorectoplasty for Failed Imperforate Anus Surgery: Lessons
Learned From Secondary Repairs*
J Pediatr Surg 2000; 35(11): 1626-1629
203. Van der Putte SCJ
Normal and Abnormal Development of the Anorectum
J Pediatr Surg 1986; 21: 434-440

204. Van der Putte SCJ, Neeteson
The Pathogenesis of Hereditary Malformations of the Anorectum in the Pig
Acta Morphol. Neerl-Scand 1984; 22: 17-40
205. Varma KK
Long-term continence after surgery for anorectal malformations
Pediatr Surg Int 1991; 6: 32-35
206. Vermeij-Keers C, Hartwig NG, Van der Werff JFA
Embryonic development of the ventral body wall and its congenital malformations
Semin Pediatr Surg 1996; 5: 82-89
207. Villavicencio EH, Walterhouse DO, Iannaccone PM
The Sonic Hedgehog-Patched-Gli Pathway in Human Development and Disease
Am J Hum Genet 2000; 67: 1047-1054
208. Wang J, Spitz L, Hayward R, Kiely E Hall CM, O'Donoghue DP, Palmer R, Goodman FR, Scambler PJ, Winter RM, Reardon W
Sacral dysgenesis associated with terminal deletion of chromosome 7q: a report of two families
Eur J Pediatr 1999; 158:902-905
209. Wang R, Martínez-Frías ML, Graham JM
Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach
J Pediatr 2002;141 (5): 611-617
210. Wangensteen OH, Rice CO
Imperforate Anus
Ann Surg 1930; 92: 77-81
211. Warne SA, Godley ML, Owens CM, Wilcox DT
The validity of sacral ratios to identify sacral abnormalities
BJU Int 2003; 91(6): 540-544

212. Wenzel H
Kinderchirurgie: ein Leitfadens für den OP
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1994, S.18

213. Wilkins S, Peña A
The role of colostomy in the management of anorectal malformations
Pediatr Surg Int 1988; 3: 105-109

214. Yamataka A, Segawa O, Yoshida R, Kobayashi H, Kameoka S, Miyano T
Laparoscopic Muscle Electrostimulation During Laparoscopy-Assisted Anorectal Pull-Through for High Imperforate Anus
J Pediatr Surg 2001; 36(11): 1659-1661

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Ursula Kuhnle-Krahl für die Überlassung des außerordentlich interessanten Themas und ihre gute Betreuung. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Tobias Schuster für seine Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Werner
Vorname: Alexandra
Geburtsdatum: 24.03.1979
Geburtsort: München

Schulischer und beruflicher Werdegang

1985 – 1989 Grundschule Schondorf
1989 – 1998 Rhabanus-Maurus-Gymnasium St. Ottilien
1998 – 2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
 Universität München
seit 2005 Assistenzärztin am Sozialpädiatrischen Zentrum Inn/Salzach
 in Altötting

Neuötting, Februar 2006