

Stickoxidmangel im internen analen Sphinkter bei Patienten mit chronischen Analfissuren

Lund J. Nitric oxide deficiency in the internal anal sphincter of patients with chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:673–5.

Fragestellung: Ziel dieser Pilotstudie war es, das Vorhandensein einer Stickoxidsynthetase (nitric oxide synthase, NOS) in den internen Sphinktern von Patienten mit und ohne chronische Analfissuren zu vergleichen.

Hintergrund: Eine Analfissur ist eine verbreitete Erkrankung bei Erwachsenen jungen bis mittleren Alters. Sie verursacht starke Schmerzen bei der Stuhlentleerung sowie rektale Blutungen. Die Ätiologie ist derzeit noch unklar. Ein Spasmus des internen Analsphinkters ist eine konstante Begleiterscheinung. Stickoxid (nitric oxide, NO) ist der stärkste inhibitorische Neurotransmitter des internen analen Sphinkters (IAS). Bei anderen spastischen Zuständen des Verdauungstrakts wurde ein Fehlen einer normalen Stickoxidsynthetase-Aktivität (NOS) berichtet.

Patienten und Methodik: Unter Allgemeinanästhesie wurden Internusbiopsien bei Patienten

durchgeführt, die eine laterale interne Sphinkterotomie bei chronischen Analfissuren erhielten, sowie Kontrollbiopsien von Sphinktern von Patienten, die eine abdominoperineale Resektion hatten. Die Sphinkterpräparate wurden gefärbt, um die Präsenz von NADPH-Diaphorase (und somit die Präsenz von NOS) nachzuweisen. Von 6 Patienten mit chronischen Analfissuren sowie 6 Kontrollpersonen wurde der interne Analsphinkter beurteilt.

Ergebnisse: Der IAS von Patienten mit chronischen Analfissuren zeigte verglichen mit den Kontrollpersonen ein geringes Vorhandensein von NOS.

Schlussfolgerung: Es ist möglich, dass ein unphysiologisches Fehlen der Relaxation des internen Sphinkters bei den Patienten auftritt, die chronische Analfissuren aufgrund eines inhärenten Fehlens der neuralen NOS im internen analen Sphinkter entwickeln.

Kommentar

Diese Studie greift eines der ungelösten Probleme in der Proktologie auf: die Pathogenese der chronischen Analfissur, einer der häufigsten proktologischen Erkrankungen. Es gibt hierzu verschiedene Theorien, die allesamt wissenschaftlich nicht ausreichend belegt sind. Eine der gängigen Vorstellungen ist, dass es zunächst – meist aus mechanischen Gründen – zu einem Einriss i.S. einer akuten Fissur kommt, die dann u.a. schmerzbedingt einen Sphinkterhypertonus auslöst.

Dadurch kommt es zu einer mangelnden Perfusion im Fissurbereich, die aus anatomischen Gründen vor allem im Bereich der hinteren Kommissur, der Prädilektionsstelle der Analfissur, zum Tragen kommt (verminderte Blutversorgung über die A. rect. inf. in der hinteren Kommissur) [1, 2]. Das verstärkt den Schmerz, eine spontane Heilung kommt nicht zustande und es entwickelt sich die chronische Fissur mit Fibrosierung des M. sphincter ani internus und Sekundärveränderungen im Grunde genommen als ischämische Läsion. Dass tatsächlich der

Sphinktertonus bei Patienten mit chronischer Analfissur höher ist als bei Gesunden, ist in mehreren Arbeiten gut belegt [z.B. 2]. Die Reduktion dieses Sphinkterhypertonus ist auch Ansatz der evidenzbasierten medikamentösen und chirurgischen Therapie (hier die im angloamerikanischen Bereich verbreitete Sphinkterotomie) [3, 4]. Beide Therapieformen senken den Sphinkterdruck, verbessern die Durchblutung und können zu einer Abheilung der Fissur führen.

Die Frage, der sich Lund widmet, ist nun, ob der Sphinkterhypertonus ein primäres Phänomen oder nur eine Begleiterscheinung ist. Dazu hat Lund die Aktivität der NO-Synthase im M. sphincter ani internus bei einer kleinen Patientengruppe mit chronischer Analfissur mit der Aktivität bei Kontrollpersonen mit Rektumkarzinom ohne Fissur in der Vorgeschichte verglichen. Der dabei verwendete indirekte Nachweis über die NADPH-Diaphorase scheint in der Histochemie durchaus etabliert. Oft wird allerdings noch eine Immunhistochemie mit Antikörpern gegen die neuronale NO-Synthase durchgeführt (direkter Nachweis), zumal sie in drei Unterformen vorkommt (neurale, endotheliale und induzierbare NOS), die unterschiedlich reguliert werden [5, 6]. Aber es besteht natürlich ein Unterschied zwischen der Proteinexpression einerseits und der enzymatischen Aktivität andererseits. Lund konnte NADPH-Diaphorase bei seinen Patienten ohne Fissur in der Vorgeschichte im Gegensatz zu Patienten mit Fissur deutlich stärker nachweisen.

Der methodische Ansatz mit einem histochemischen Nachweis lässt naturgemäß quantitative Aussagen nicht zu. Leider fehlen aber Angaben darüber, ob der stärkere Nachweis („many granules“) bei allen Kontrollpersonen zu

finden war und ob alle Patienten mit Analfissur weniger NOS-Aktivität hatten („little staining“). Eine gewisse Überlappung ist eigentlich zu erwarten, zumal der Sphinkterdruck von Fissurpatienten erheblich variiert. Auch ist die Frage, ob es sich um ein primäres oder sekundäres Phänomen handelt, nicht sicher zu beantworten. Dafür wären Kontrollbiopsien nach Abheilung der Fissur erforderlich, die sich aus ethischen Gründen verbieten. In der Arbeit wird nur erwähnt, dass die medikamentöse Therapie bei zwei Patienten erfolglos, nicht aber, ob die Fissur bei den anderen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt abgeheilt war. Es ist durchaus vorstellbar, dass die Therapie der Analfissur einen Einfluss auf die Aktivität der NO-Synthase hat.

Trotzdem ist das von Lund dargelegte pathophysiologische Konzept bestechend. Danach könnte die verminderte Aktivität der NO-Synthase zu einer geringeren intramuskulären NO-Konzentration führen. Da NO der stärkste inhibitorische Neurotransmitter des internen analen Sphinkters (IAS) ist, käme es zu einem erhöhten Ruhetonus des IAS und in der Folge zu einer relativen Ischämie im Bereich der hinteren Kommissur, der Prä-dilektionsstelle der chronischen Analfissur. In der Arbeit wird auf interessante Parallelen zu anderen Erkrankungen mit Sphinkterspasmus wie der Achalasie, der hypertrophen Pylorusstenose und dem M. Hirschsprung hingewiesen, bei denen ebenfalls eine verringerte NO-Synthaseaktivität beschrieben worden ist [7–9].

Ein großes Problem ist bekanntlich die Rezidivhäufigkeit der analen Fissuren. Nach Abheilung der Fissur ist der Sphinkterdruck wieder so hoch wie vor der Therapie und dem Auftreten der Fissur. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen und die Rezidivgefahr

wäre die von den Autoren in der Diskussion angesprochene abnorme Relaxationsfähigkeit des Sphincter internus durch einen intrinsischen Mangel an neuraler NO-Synthase.

Die Bedeutung der Befunde wird von den Autoren in der Diskussion korrekt und zurückhaltend beurteilt („some people“); es handelt sich auch um eine kleine Patientenzahl. Diese Arbeit kann dennoch als weiterer Hinweis auf die Bedeutung des Sphinktertonus in der Pathogenese der chronischen Analfissur gesehen werden und steht damit in Einklang mit den inzwischen evidenzbasierten therapeutischen Ansätzen und einer Reihe weiterer Arbeiten [2–4, 10 m.w.N.]. Ein ausreichender Beleg für die dargestellte Hypothese ist sie – wie auch von dem Autor selbst vermerkt – nicht.

Literatur

1. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989;32:43–52.
2. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ, De Graaf EJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg* 1996;83:63–5.
3. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003431.
4. Nelson R. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002199.
5. Marletta MA. Nitric oxide synthase: Aspects concerning structure and catalysis. *Cell* 1994;78:927–30.
6. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78:915–8.
7. Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992;327:511–5.
8. Vanderwinden JM, De Laet MH, Schiffmann SN, Mailleux P, Lowenstein CJ, Snyder SH, Vanderhaeghen JJ. Nitric oxide synthase distribution in the enteric nervous system of Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 1993;105:969–73.
9. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, Malagelada JR. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *European Journal of Clinical Investigation* 1993;23:724–8.
10. Lund JN, Nyström PO, Coremans G, Herold A, Karaitianos I, Spyrou M, Schouten WR, Arroyo-Sebastian A, Pescatori M. Evidenzbasierter Algorithmus zur Therapie von Analfissuren. *Coloproctology* 2007;29:1–5.

Dr. Martin Schmidt-Lauber, Oldenburg