publiziert bei: AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Registernr.: 006-001

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie

Morbus Hirschsprung des Rektosigmoids

A. Schulze, G. Fitze

Definition und Epidemiologie

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

Die Aganglionose ist regelhaft vom Anus über ein individuell unterschiedlich langes Segment oralwärts ausgeprägt. Sie ist häufig auf das Rektosigmoid beschränkt (ca. 80-85 % aller Patienten; sogenannte kurzstreckige Aganglionose)[1]. Seltener betrifft die Aganglionose das halbe (10-15%) oder das gesamte Kolon (Zülzer-Wilson-Syndrom, ca. 5%) bzw. kann sehr selten auch weiter nach oral reichende Darmabschnitte und im Extremfall den gesamten Gastrointestinaltrakt (1%) betreffen. Die Entität des sogenannten Ultrakurzen Morbus Hirschsprung wird in dieser Leitlinie nicht thematisiert, da deren Existenz sehr kontrovers diskutiert wird und sich in der Literatur einschließlich der ERNICA-Empfehlungen zum Rektosigmoidalen Morbus Hirschsprung dazu keine verlässlichen Angaben finden.[2,3]

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

Es wird heute allgemein davon ausgegangen, dass der Morbus Hirschsprung zu einem großen Teil genetisch determiniert ist, wobei eine multigenische Vererbung angenommen wird. Als Hauptgenort ist das *RET*-Protoonkogen auf dem Chromosom 10 beschrieben. In diesem Gen werden bei bis zu 50 % der familiären und bei bis zu 20 % der sporadischen Fälle Keimbahnmutationen nachgewiesen, die zu einer verminderten Funktion des Proteins führen.[5]

Klinik

Häufig wird die Diagnose Morbus Hirschsprung auf Grund der ausgeprägten klinischen Symptomatik in der Neugeborenen-Periode gestellt.[6] Bis 5 % dieser Kinder sind Frühgeborene.[7] Eine Diagnosestellung pränatal ist aufgrund fehlender sonographischer Hinweise nicht möglich.

Klinische Merkmale sind:[8]

- verspäteter Mekoniumabgang ist Leitsymptom (>24 h nach Geburt; 76 bis 94 %)[6,8–10]
- abdominale Distension (>90%)
- Erbrechen (>85%), Meteorismus, Subileus- / Ileussymptomatik
- Enterokolitis in der Neugeborenenperiode
- explosionsartiger Stuhlentleerung nach rektaler Untersuchung

Nach der Neugeborenenperiode hinzukommend (meist ab Nahrungsumstellung):

- schwere chronische Obstipation
- Gedeihstörung
- klinisches Bild eines Ileus- bzw. Subileus mit ggf. toxischem Megakolon

Diagnostik

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

- die histologische Untersuchung von Stufenbiopsien des Enddarms
- der Röntgen-Kontrasteinlauf

Als beweisend für den Morbus Hirschsprung ist letztlich nur die histologische Untersuchung anzusehen. Die Indikation zur Durchführung der Diagnostik sollte im Verdachtsfall auch im Neugeborenenalter gestellt werden, da die folgende frühe Therapie in Form der Durchzugsoperation hinsichtlich Kontinenz und Obstipation ein besseres Outcome verspricht.[11]

1. **Die histologische, histochemische und immunhistochemische Diagnostik:**

Die histologische Diagnostik stellt den Goldstandard für die Diagnosestellung dar und sollte von einem mit der Diagnostik erfahrenen Histopathologen durchgeführt oder ein solcher zu Rate gezogen werden. Die Proben werden abhängig von der Expertise der jeweiligen Klinik als Rektumsaugbiopsie in mehreren Etagen oder als Streifenbiopsien auf mindestens zwei Höhen gewonnen. Die distale Biopsie sollte hierbei minimal 2 cm oberhalb der Linea dentata gewonnen werden, um einen falsch negativen pathologischen Befund zu vermeiden.[12] Um die Aussagekraft zu optimieren, wird die Entnahme von Biopsien mit einem Mindestdurchmesser von 3 mm mit enthaltener Submukosa an mindestens einem Drittel des Präparats empfohlen.[13] Bei der Anfertigung der Schnittpräparate ist zwingend auf die Ausrichtung des Präparates zu achten, sodass in möglichst vielen Präparaten ein Querschnitt der Probe durch Mucosa, Lamina Muscularis mucosae und Submucosa zur Darstellung kommt.

Folgende Kriterien sprechen für das Vorliegen eines Morbus Hirschsprung:

- Fehlen der intramuralen Ganglienkomplexe (Plexus myentericus und Plexus submucosus) bzw. einzelner Ganglienzellen in der H&E-Färbung sowie in der immunhistochemischen Färbung der Ganglien und Nervenfasern mit einem Antikörper gegen Calretinin[12,14].
- Hyperplasie der cholinergen Nervenfasern in der histochemischen Färbung der Acetylcholinesterase (AChE)[15] sprechen für das Vorliegen einer Aganglionose.

Die histochemische Färbung der Acetylcholinesterase, welche durch die Notwendigkeit der Anfertigung von Kryoschnitten aufwändig in der Durchführung ist, kann wahlweise durch die immunhistochemische Färbung des Cholin-Transporters (ChT) ersetzt werden, welche an den routinemäßig angefertigten Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Präparaten möglich ist[16].

Alternativ oder in Ergänzung zur Anfärbung von Calretinin wurden weitere Marker für die Darstellung neuronaler Fasern erprobt, z.B. Peripherin[17] oder MAP2[18].

Bei nicht eindeutiger Histologie und insbesondere bei Präparaten von Patienten in der ersten drei Lebensmonaten wird empfohlen, wenn möglich eine Kombination aus mehreren immunhistochemischen Markern zu verwenden, um die Diagnosesicherheit zu erhöhen.[3,19]

2. **Der Röntgen-Kontrasteinlauf:**

- oralwärts des unterschiedlich lang ausgeprägten engen, aganglionären Segmentes stellt sich eine trichterförmige Übergangszone dar, die in den gesunden oft massiv erweiterten ganglionären Darm überleitet
- Empfehlung zur präoperativen Durchführung, um die Höhe des aganglionären Segments abschätzen zu können[3]
- Bei fehlendem Nachweis eines Kalibersprungs und eindeutiger histologischer Diagnose steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines langstreckigen aganglionären Segments.

Dieser Befund kann sich vor allem bei weiblichen Neugeborenen und kleinen Kindern oder nach Anlage eine Anus praeter nur sehr diskret darstellen - Fehlinterpretation möglich.[20] Die diagnostische Spezifität liegt allgemein zwischen 76 und 92 %.

3. **Die molekulargenetische Diagnostik:**

Neben einer Reihe von Genen mit einer Assoziation zum Morbus Hirschsprung hat das *RET*-Protoonkogen für die Ätiologie der Erkrankung die größte Bedeutung. Da bei den langstreckigen Aganglionosen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer kausalen Keimbahnmutation in diesem Gen bis zu 50 % beträgt, wird die Untersuchung des *RET*-Protoonkogens in dieser Subpopulation von Patienten empfohlen. Außerdem ist bekannt, dass selten der Morbus Hirschsprung in Kombination mit einem MEN2-Syndrom ausgeprägt werden kann. Dieser Phänotyp ist mit spezifischen Mutationen des *RET*-Protoonkogens assoziiert, sodass ein Screening dieser Genorte bei jedem Patienten empfohlen wird, da dies eine prophylaktische Therapie bezüglich des MEN2-Syndroms ermöglicht. [21,22]

Differentialdiagnostik

Als wesentliche Differentialdiagnosen zu Morbus Hirschsprung in der Neugeborenen-Periode sind zu nennen:

- der Mekoniumileus

- das Vorliegen einer anderen Malformation des Intestinums isoliert oder in Kombination mit einem Morbus Hirschsprung
- andere Anomalien des enteralen neuronalen Systems (chronische intestinale Pseudo-Obstruktion)[23,24]
- andere funktionelle intestinale Störungen als Folge von maternalen Infektionen oder Intoxikationen
- Obstipation ohne Nachweis eines Morbus Hirschsprung bei RET-Mutation im Rahmen eines multiplen endokrinen Neoplasiesyndroms Typ 2 (MEN2B)[25]

Präoperatives Management

- Sicherstellung einer suffizienten Darmentlastung mittels täglicher Einläufe mit NaCl 0,9% via Darmrohr; Die Eltern können angeleitet werden, diese zu Hause durchzuführen.
- In Patienten, bei denen präoperativ keine suffiziente Darmentlastung mittels täglicher Natriumchlorid-Einläufe erreicht werden kann oder Komplikationen wie eine therapierefraktäre Enterokolitis oder Darmperforation vorliegen, ist die primäre Anlage eines Anus praeter notwendig.[3] Dabei richtet sich die Höhe der Anlage nach der Länge der Aganglionose, um die spätere definitive Resektion nicht zu behindern.
- bei Patienten mit Anus praeter ein bis zwei Wochen präoperativ Vorbereitung der perianalen Haut durch tägliche Auflage von Stuhl aus dem Stoma, um die Ausprägung der postoperativen Hautirritationen zu verringern

Operative Therapie und postoperatives Management

Die Therapie des Morbus Hirschsprung ist immer eine operative. Entsprechend der europäischen Leitlinie des Europäischen Referenz-Netzwerks ERNICA [3] sollte diese ausschließlich in Zentren erfolgen, welche folgende Kriterien erfüllen:

- Verfügbarkeit von mindestens zwei Kinderchirurgen, die eine Durchzugsoperation durchführen können
- Expertise in radiologischer und histopathologischer Diagnostik des Morbus Hirschsprung
- Vorhandensein kinderanästhesiologischer und kinderintensivmedizinischer Expertise rund um die Uhr
- Gewährleistung der ambulanten Nachsorge durch ein multidisziplinäres Team bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
- frühestmögliche Information der Patienten und ihrer Familien über bestehende Selbsthilfeorganisationen und über die existierenden AWMF- und ERNICA-Leitlinien
- Gewährleistung der Behandlungsqualität durch Qualitätskontrolle

Die operative Therapie sollte acht bis zwölf Wochen nach Diagnosestellung erfolgen, wenn das Kind gut gedeiht, eine suffiziente Darmentlastung mittels Einläufen erfolgen konnte und keinerlei Anzeichen einer Enterokolitis vorliegen.[3] Das Ziel der operativen Therapie besteht einerseits in der vollständigen Resektion des aganglionären Segmentes bei andererseits Schonung der nervalen und muskulären Strukturen des Beckenbodens unter Erhalt der Funktion von Blase, Urethra sowie insbesondere unter dem Erhalt der analen Sphinktere.

Vor Durchzugsoperationen ist die Gabe einer Einzeldosis eines Breitspektrum-Antibiotikums empfehlenswert. Eine längerfristige Antibiotikagabe, auch nach Durchzugsoperation hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen.[26] Zur Antibiotikaprophylaxe bei Stoma-Anlage und –Rückverlagerung kann aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage keine Empfehlung gegeben werden.

Als klassische Operationsverfahren sind etabliert:

- die abdominoperineale Rektosigmoidektomie (Swenson, 1948)[27]
- die transabdominale Rektosigmoidektomie (State-Rehbein, 1952/1958)[28]
- die retrorektale, transanale Durchzugsmethode (Duhamel, 1956)[29]
- die endorektale, transanale Rektosigmoidektomie (Soave, 1963)[30] (transanal endorectal pull-through, TERP)

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

Durch Einführung minimal-invasiver Operationstechniken, welche eine transanale endorektale und/oder laparoskopische Präparation beinhalten, wird der offen chirurgische Zugang zur Abdominalhöhle nun häufig vermieden:

- modifizierte Operation nach Swenson (1996)[31]
- transanale endorektale Durchzugsoperation (De la Torre, 1998)[32]
- laparoskopisch assistierte, modifizierte Operation nach Duhamel (1999)[33]
- transanale modifizierte Operation nach Soave (1999)[34]
- Operation nach Georgeson (1999)[35]

In der Praxis wird überwiegend der transanalen endorektalen Durchzugsoperation (TERP) sowie der laparoskopisch durchgeführten Durchzugsoperation nach Duhamel der Vorzug gegeben[36]. Hinsichtlich des funktionellen Outcomes (Obstipation und Kontinenz) zeigten diese Verfahren in einer Metaanalyse trotz sehr heterogener Datenlage eine Überlegenheit gegenüber den offenen Operationsverfahren.[37] Bezüglich der Rate an Strikturen und Enterokolitiden konnte hingegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es sollte die Methode durchgeführt werden, in welcher die jeweilige Klinik über die meiste Expertise verfügt, einschließlich des Managements von postoperativen Komplikationen und der Nachsorge. [3]

<u>Wichtige Aspekte der operativen Therapie:</u>

- Eine transanale Resektion sollte in einem Mindestabstand von 0,5-1 cm proximal der Linea dentata beginnen, um den Sphinkterapparat zu schonen.[32,38–40]
- Die Länge der nach dem Durchzug verbleibenden Muskelmanschette sollte nicht zu lang gewählt werden oder es sollte eine dorsale Spaltung erfolgen. [41]
- Durch unterschiedlich lang ausgeprägte hypoganglionäre Übergangssegmente kann die Bestimmung des zu resezierenden Darmsegmentes problematisch sein. So kann die Höhe des oralen Absetzungsrandes entweder intraoperativ durch eine Schnellschnittdiagnostik bestimmt werden oder im Rahmen von separaten transabdominal vorgenommenen extramukösen Stufen-Biopsien erfolgen.[41,42] Der

orale Resektionsrand sollte einen Mindestabstand von 5-10 cm zu der ersten Stufenbiopsie mit unauffälligem Befund betragen.[3]

Komplikationen und Prognose

Frühkomplikationen

- perianale Hautirritation (bis 44%)[43]
- Wundinfektion (10 bis 15 %)
- frühe anorektale Stenose (bis 20 %)[44] mit konsekutiver Dilatationsbehandlung
- Anastomoseninsuffizienz (bis 2 %)[44]
- Ileus

Spätkomplikationen

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

Allgemein bestehen zwischen den verschiedenen operativen Methoden hinsichtlich der Komplikationsrate keine signifikanten Unterschiede, wobei bestimmte operationsstrategische Aspekte eine Verschiebung in die eine oder andere Richtung bedingen.[41,45–49]

Die Prognose hängt allgemein von der Ausdehnung der Aganglionose ab. Langstreckige Aganglionosen sind häufiger mit Komplikationen assoziiert, die auch im Langzeitverlauf die Lebensqualität beeinträchtigen, als die kurzstreckigen Aganglionosen. Studien für andere seltene angeborene Fehlbildungen (Blasenekstrophie, Gallengangsatresie) haben gezeigt, dass die Prognose und die Patientensicherheit auch positiv beeinflusst werden, wenn die Operation durch einen in der Durchführung der Prozedur erfahrenen Kinderchirurgen erfolgt.[50–52] Insgesamt wird von 87% der Patienten mit einem Morbus Hirschsprung die Lebensqualität als zufrieden stellend oder gut eingeschätzt.[53–56]

Therapie ausgewählter Komplikationen

<u>Hirschsprung-assoziierte Enterokolitis</u>

- <u>Risikofaktoren:</u> positive Familienanamnese, langstreckiger Morbus Hirschsprung, Down Syndrom, vorangegangene Enterokolitis-Episoden[57]
- <u>Symptome:</u> Diarrhoe, übelriechender oder blutiger Stuhl, explosionsartige Entleerung, Fieber (HAEC-Score ≥ 4 [58])
- <u>Therapie:</u> Bei Verdacht großzügige Indikation zur stationären Therapie mit Rehydrierung, intravenöser Antibiotikatherapie und Durchführung rektaler Spülungen.
- <u>Therapieoptionen bei rezidivierender HAEC:</u> Botox-Injektion in den internen Analsphinkter[59,60], prophylaktische Antibiotikatherapie (Indikation zurückhaltend

stellen). Ein Therapie-Versuch mit Probiotika zur Behandlung einer intestinalen Dysbiose ist möglich, deren Wirksamkeit ist jedoch nicht wissenschaftlich belegt.[61]
- Diagnostikoptionen bei rezidivierender HAEC: Ausschluss einer zugrundeliegenden persistierenden Obstruktion[62] oder chronisch entzündlichen Darmerkrankung.[63]

Management von Patienten mit persistierender Stuhlinkontinenz

Hat der Patient mit uneingeschränkter intellektueller Entwicklung trotz frühzeitiger Diagnosestellung und operativer Therapie mit dem vollendeten vierten Lebensjahr keine suffiziente Stuhlkontrolle erreicht, ist weitere Diagnostik nach der Ursache angezeigt.[64] Ursächlich steht eine primäre Inkontinenz als Folge eines hypermotilen oder kurzen Darms sowie eine sekundäre Inkontinenz als Folge einer Obstipation (sogenannte Überlauf-Inkontinenz) bei Obstruktion oder Hypomotilität des Darms gegenüber, wobei die Symptomatik jeweils nicht auf Patienten jenseits des vierten Lebensjahrs beschränkt ist.

Diagnostik:
- Stuhlgangs- und Ernährungsanamnese, Beurteilung des Gedeihens
- Durchführung einer klinischen Untersuchung in Narkose (Evaluation des Sphinkterkomplexes, ggf. in Kombination mit einer Rektomanometrie und/oder Sphinktersonographie)[65]
- Kolon-Kontrastdarstellung oder Sonographie Abdomen (Darmweitenbeurteilung)
- ggf. erneute Gewinnung von Stufenbiopsien zum Ausschluss einer persistierenden Transitionszone[66]

Liegt eine chirurgisch therapierbare, morphologische Ursache (Striktur, Darmrotation in Folge der Durchzugsoperation, umgeschlagene Muskel-Manschette[67]) zugrunde, sollte ein chirurgischer Zweiteingriff erwogen werden.[68,69] Ist morphologisch keine Ursache feststellbar oder der Sphinkterkomplex geschädigt, erfolgt die Therapie konservativ:

Bei Nachweis einer Obstipation mit Überlaufenkopresis ist zunächst die Dekompression durch Laxantien und eine kurze Serie von Einläufen (z.B. mit 10% Glycerol) bis zur vollständigen Darmentleerung angezeigt. Führt die anschließende Einstellung auf orale Laxantien nicht zum Erfolg, kann ein Therapieversuch mit Injektion von Botox intrasphinktär durchgeführt werden.
Der hypermotile Darm, welcher im Fall einer Inkontinenz bei sicherem Ausschluss einer Überlaufenkopresis am wahrscheinlichsten vorliegt, kann zunächst dietätisch sowie medikamentös mit Loperamid und Pektin behandelt werden.
Die Indikation zur Durchführung eines „bowel managements“ (regelmäßige Darmentleerung durch Irrigation) besteht dann, wenn die zuvor genannten Maßnahmen bei sicherer Compliance der Patienten nicht zum Erfolg führen beziehungsweise dann, wenn die Ursache der vorliegenden Inkontinenz in einer Schädigung des Sphinkterkomplexes begründet liegt.[70]

Nachsorge

Als Voraussetzung für die Sicherstellung eines optimalen Therapie-Ergebnisses über die operative Therapie hinaus gilt die Durchführung einer regelmäßigen, strukturierten Nachbetreuung der Patienten durch den mit dem Krankheitsbild vertrauten Kinderchirurgen. Dieser ist als Teil eines interdisziplinären Teams, bestehend aus Kollegen weiterer Fachdisziplinen (Gastroenterologie, Ernährungsberatung, Sozialarbeit, spezialisierte Sprechstunden-Pflegekräfte, Psychotherapeuten, ggf. Urologie/Gynäkologie, Humangenetik) in der Lage, Komplikationen frühzeitig zu erkennen und die entsprechenden Therapien einzuleiten.

Schlüsselphasen der ambulanten Nachsorge:

- direkt postoperativ Anleitung der Eltern zum Management der perianalen Hautirritationen durch spezialisierte, erfahrene Pflegekräfte
- schmerzfreie Durchführung einer einmaligen Kalibrierung der Anastomose (Ziel: Hegar 12) **zwei bis drei Wochen postoperativ**. Eine regelmäßige Bougierung hiernach reduziert nicht das Risiko der Entstehung einer Striktur im Anastomosen-Bereich oder des Auftretens von Enterokolitiden.[71,72]
- Durchführung engmaschiger ambulanter Kontrolle in den **ersten zwei bis drei Jahren nach der Durchzugsoperation**, da in dieser Zeit Komplikationen am häufigsten auftreten.[53] Danach sollten mindestens zweijährliche Kontrollen erfolgen.
- Erreichung der Symptomkontrolle oder gar -freiheit, insbesondere bezüglich der Kontinenz und des Auftretens von Enterokolitiden bis zur **Einschulung** zur Ermöglichung einer optimalen sozialen Integration. [73]
- Die Stärkung der Gesundheitskompetenz der Patienten durch Edukation und Einbeziehung in Therapieentscheidungen ab der **Pubertät** kann die Transition in die Erwachsenen-Medizin erleichtern. Spätestens in dieser Phase sollte auch Themen wie Sexualität und Vererbungsrisiko des Morbus Hirschsprung Aufmerksamkeit geschenkt werden.[74–76]
- Vermittlung der Patienten in die Betreuung durch die Kollegen der Erwachsenen-Medizin (**Transition**) um das vollendete 18. Lebensjahr, jedoch bestenfalls beginnend mit dem 16. Lebensjahr

Die Einbeziehung der Familienangehörigen in das Nachsorge-Konzept zur gemeinsamen Festlegung von Therapie-Schwerpunkten und Besprechung der Therapie–Möglichkeiten ist zum einen hinsichtlich der Compliance, zum anderen hinsichtlich der Reduktion familiärer psychologischer Komorbiditäten wichtig.[73,77] Die Patienten-Organisation SoMA e.V. bietet den Betroffenen und ihren Familien während des gesamten Verlaufs Unterstützung in Form von Informationsmaterial und interaktiven Kursangeboten an und fungiert als Plattform für den Austausch mit anderen Betroffenen.

Literatur

1. Neuvonen, M. I. *et al.* A population-based, complete follow-up of 146 consecutive patients after transanal mucosectomy for Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* **50**, 1653–1658 (2015).
2. Puri, P. & Gosemann, J. H. Variants of Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* **21**, 310–318 (2012).
3. Kyrklund, K. *et al.* ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung's disease. *Orphanet J. Rare Dis.* **15**, 164 (2020).
4. Badner, J. A., Sieber, W. K., Garver, K. L. & Chakravarti, A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am. J. Hum. Genet.* **46**, 568–580 (1990).
5. Amiel, J. & Lyonnet, S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: A review. *Journal of Medical Genetics* vol. 38 729–739 (2001).
6. Bradnock, T. J., Knight, M., Kenny, S., Nair, M. & Walker, G. M. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: Incidence and anomalies. *Arch. Dis. Child.* **102**, 722–727 (2017).
7. Duess, J. W., Hofmann, A. D. & Puri, P. Prevalence of Hirschsprung's disease in premature infants: A systematic review. *Pediatr. Surg. Int.* **30**, 791–795 (2014).
8. Martucciello, G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: A review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **18**, 140–149 (2008).
9. Dasgupta, R. & Langer, J. C. Hirschsprung disease. *Current Problems in Surgery* vol. 41 949–988 (2004).
10. Swenson, O., Sherman, J. O. & Fisher, J. H. Diagnosis of congenital megacolon: An analysis of 501 patients. *J. Pediatr. Surg.* **8**, 587–594 (1973).
11. Bjørnland, K. *et al.* A Nordic multicenter survey of long-term bowel function after transanal endorectal pull-through in 200 patients with rectosigmoid Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* **52**, 1458–1464 (2017).
12. Gonzalo, D. H. & Plesec, T. Hirschsprung disease and use of calretinin in inadequate rectal suction biopsies. in *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* vol. 137 1099–1102 (2013).
13. Schäppi, M. G. *et al.* A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **57**, 677–686 (2013).
14. Kapur, R. P. *et al.* Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for hirschsprung disease. *Pediatr. Dev. Pathol.* **12**, 6–15 (2009).
15. Moore, S. W. & Johnson, G. Acetylcholinesterase in Hirschsprung's disease. *Pediatric Surgery International* vol. 21 255–263 (2005).
16. Kapur, R. P., Raess, P. W., Hwang, S. & Winter, C. Choline transporter immunohistochemistry: An effective substitute for acetylcholinesterase histochemistry to diagnose hirschsprung disease with formalin-fixed paraffin-embedded rectal biopsies. *Pediatr. Dev. Pathol.* **20**, 308–320 (2017).
17. Holland, S. K., Hessler, R. B., Reid-Nicholson, M. D., Ramalingam, P. & Lee, J. R. Utilization of peripherin and S-100 immunohistochemistry in the diagnosis of Hirschsprung disease. *Mod. Pathol.* **23**, 1173–1179 (2010).
18. Bachmann, L. *et al.* Immunohistochemical panel for the diagnosis of Hirschsprung's disease using antibodies to MAP2, calretinin, GLUT1 and S100. *Histopathology* **66**, 824–835 (2015).
19. De Lorijn, F., Kremer, L. C. M., Reitsma, J. B. & Benninga, M. A. Diagnostic tests in hirschsprung disease: A systematic review. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **42**, 496–505 (2006).
20. Diamond, I. R., Casadiego, G., Traubici, J., Langer, J. C. & Wales, P. W. The contrast

enema for Hirschsprung disease: predictors of a false-positive result. *J. Pediatr. Surg.* **42**, 792–795 (2007).
21. Fitze, G. *et al.* Association between c135G/A genotype and RET proto-oncogene germline mutations and phenotype of Hirschsprung's disease. *Lancet* **359**, 1200–1205 (2002).
22. Fitze, G. *et al.* Interaction of RET proto-oncogene codon 609 germline mutations with RET haplotypes characterized by c.135G>A alleles modifying MEN 2A or HSCR phenotypes [2]. *Am. J. Med. Genet.* **129 A**, 323–325 (2004).
23. Puri, P. & Gosemann, J. H. Variants of Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* **21**, 310–318 (2012).
24. Downes, T. J., Cheruvu, M. S., Karunaratne, T. B., De Giorgio, R. & Farmer, A. D. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Journal of Clinical Gastroenterology* vol. 52 477–489 (2018).
25. Unruh, A. *et al.* Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. *J. Pediatr. Surg.* **42**, 1623–1626 (2007).
26. Rangel, S. J. *et al.* Prevention of infectious complications after elective colorectal surgery in children: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee comprehensive review. *Journal of Pediatric Surgery* vol. 50 192–200 (2015).
27. SWENSON, O. & BILL, A. H. J. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon; an experimental study. *Surgery* **24**, 212–220 (1948).
28. Rehbein, F. Operative Behandlung der Hirschsprungschen Krankheit. *Langenbecks Arch. für Klin. Chir.* **276**, 540–543 (1953).
29. DUHAMEL, B. Une nouvelle opération pour le mégacolon congénital: l'abaissement rétro-rectal et trans-anal du côlon et son application possible au traitement de quelques autres malformations. *Presse Med.* **64**, 2249–2250 (1956).
30. Soave, F. A new surgical technic for the treatment of Hirschsprung's Disease. Coloanastomy without suture after mibilization and extra-mucous lowering of the recto-sigmoid. *J. Chir. (Paris).* **86**, 451–64 (1963).
31. Hoffmann, K., Schier, F. & Waldschmidt, J. Laparoscopic Swenson's procedure in children. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **6**, 15–17 (1996).
32. De la Torre, L. & Ortega, A. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* **35**, 1630–1632 (2000).
33. Bufo, A. J. *et al.* Analysis of the costs of surgery for Hirschsprung's disease: One-stage laparoscopic pull-through versus two-stage Duhamel procedure. *Clin. Pediatr. (Phila).* **38**, 593–596 (1999).
34. Langer, J. C. *et al.* One-Stage Transanal Soave Pullthrough for Hirschsprung Disease: A Multicenter Experience with 141 Children. in *Annals of Surgery* vol. 238 569–576 (Lippincott, Williams, and Wilkins, 2003).
35. Georgeson, K. E. *et al.* Primary laparoscopic-assisted endorectal colon pull-through for Hirschsprung's disease: A new gold standard. in *Annals of Surgery* vol. 229 678–683 (Ann Surg, 1999).
36. Zani, A. *et al.* European Paediatric Surgeons' Association Survey on the Management of Hirschsprung Disease. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **27**, 096–101 (2017).
37. Gosemann, J. H., Friedmacher, F., Ure, B. & Lacher, M. Open versus transanal pull-through for hirschsprung disease: A systematic review of long-term outcome. *European Journal of Pediatric Surgery* vol. 23 94–102 (2013).
38. Miyano, G. *et al.* Hirschsprung's disease in the laparoscopic transanal pull-through era: implications of age at surgery and technical aspects. *Pediatr. Surg. Int.* **34**, 183–188

(2018).
39. Yamataka, A. *et al.* Rectal mucosal dissection during transanal pull-through for Hirschsprung disease: the anorectal or the dentate line? *J. Pediatr. Surg.* **44**, 266–270 (2009).
40. Rintala, R. J. Transanal coloanal pull-through with a short muscular cuff for classic Hirschsprung's disease. in *European Journal of Pediatric Surgery* vol. 13 181–186 (Eur J Pediatr Surg, 2003).
41. Arts, E. *et al.* Duhamel versus transanal endorectal pull through (TERPT) for the surgical treatment of Hirschsprung's disease. *Tech. Coloproctol.* **20**, 677–682 (2016).
42. Langer, J. C. *et al.* One-Stage Transanal Soave Pullthrough for Hirschsprung Disease: A Multicenter Experience with 141 Children. in *Annals of Surgery* vol. 238 569–576 (Ann Surg, 2003).
43. Wester, T. *et al.* Early Outcome of Transanal Endorectal Pull-Through with a Short Muscle Cuff during the Neonatal Period. in *Journal of Pediatric Surgery* vol. 39 157–160 (W.B. Saunders, 2004).
44. Seo, S. *et al.* Duhamel and Transanal Endorectal Pull-throughs for Hirschsprung' Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **28**, 81–88 (2018).
45. Mao, Y. zhong, Tang, S. tao & Li, S. Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* **53**, 1710–1715 (2018).
46. Minford, J. L. *et al.* Comparison of Functional Outcomes of Duhamel and Transanal Endorectal Coloanal Anastomosis for Hirschsprung's Disease. in *Journal of Pediatric Surgery* vol. 39 161–165 (W.B. Saunders, 2004).
47. El-Sawaf, M. I., Drongowski, R. A., Chamberlain, J. N., Coran, A. G. & Teitelbaum, D. H. Are the long-term results of the transanal pull-through equal to those of the transabdominal pull-through? A comparison of the 2 approaches for Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* **42**, 41–47 (2007).
48. Tannuri, A. C. A., Tannuri, U. & Romão, R. L. P. Transanal endorectal pull-through in children with Hirschsprung's disease-technical refinements and comparison of results with the Duhamel procedure. *J. Pediatr. Surg.* **44**, 767–772 (2009).
49. Nah, S. A. *et al.* Duhamel pull-through for Hirschsprung disease: A comparison of open and laparoscopic techniques. *J. Pediatr. Surg.* **47**, 308–312 (2012).
50. Pakarinen, M., Bjorland, K., Qvist, N. & Wester, T. Centralized Pediatric Surgery in the Nordic Countries: A Role Model for Europe? *Eur. J. Pediatr. Surg.* **27**, 395–398 (2017).
51. Durkin, N. & Davenport, M. Centralization of Pediatric Surgical Procedures in the United Kingdom. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **27**, 416–421 (2017).
52. Lampela, H. *et al.* National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand. J. Gastroenterol.* **47**, 99–107 (2012).
53. Neuvonen, M. I., Kyrklund, K., Rintala, R. J. & Pakarinen, M. P. Bowel function and quality of life after transanal endorectal pull-through for hirschsprung disease. *Ann. Surg.* **265**, 622–629 (2017).
54. Meinds, R. J. *et al.* Long-term functional outcomes and quality of life in patients with Hirschsprung's disease. *Br. J. Surg.* **106**, 499–507 (2019).
55. Hartman, E. E. *et al.* Critical Factors Affecting Quality of Life of Adult Patients With Anorectal Malformations or Hirschsprung's Disease. (2004) doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04149.x.
56. Feng, X. *et al.* Health-Related Quality of Life and Psychosocial Morbidity in Anorectal Malformation and Hirschsprung's Disease. *European Journal of Pediatric Surgery* vol.

30 279–286 (2020).
57. Frykman, P. K. & Short, S. S. Hirschsprung-associated enterocolitis: Prevention and therapy. *Semin. Pediatr. Surg.* **21**, 328–335 (2012).
58. Lewit, R. A. *et al.* Reducing Underdiagnosis of Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Novel Scoring System. *J. Surg. Res.* **261**, 253–260 (2021).
59. Halleran, D. R. *et al.* Anal sphincter botulinum toxin injection in children with functional anorectal and colonic disorders: A large institutional study and review of the literature focusing on complications. *J. Pediatr. Surg.* **54**, 2305–2310 (2019).
60. Han-Geurts, I. J. M., Hendrix, V. C., De Blaauw, I., Wijnen, M. H. W. A. & Van Heurn, E. L. W. Outcome after anal intrasphincteric Botox injection in children with surgically treated Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* vol. 59 604–607 (2014).
61. Nakamura, H., Lim, T. & Puri, P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Surg. Int.* **34**, 189–193 (2018).
62. Langer, J. C. *et al.* Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatric Surgery International* vol. 33 523–526 (2017).
63. Granström, A. L., Amin, L., Arnell, H. & Wester, T. Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease in a Population-based Cohort Study of Patients with Hirschsprung Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **66**, 398–401 (2018).
64. Koppen, I. J. N. *et al.* Management of functional nonretentive fecal incontinence in children: Recommendations from the International Children's Continence Society. *J. Pediatr. Urol.* **12**, 56–64 (2016).
65. Keshtgar, A. S., Ward, H. C., Clayden, G. S. & De Sousa, N. M. Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children. *Pediatr. Surg. Int.* **19**, 4–8 (2003).
66. Friedmacher, F. & Puri, P. Residual aganglionosis after pull-through operation for Hirschsprung's disease: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International* vol. 27 1053–1057 (2011).
67. Dickie, B. H., Webb, K. M., Eradi, B. & Levitt, M. A. The problematic Soave cuff in Hirschsprung disease: Manifestations and treatment. *J. Pediatr. Surg.* **49**, 77–81 (2014).
68. Ralls, M. W., Coran, A. G. & Teitelbaum, D. H. Reoperative surgery for Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* **21**, 354–363 (2012).
69. Obermayr, F., Hacker, H. W., Bornemann, A., Stern, M. & Fuchs, J. Redo-endorectal pull through following various pull through procedures in Hirschsprung's disease. *Langenbeck's Arch. Surg.* **393**, 493–499 (2008).
70. Bischoff, A. *et al.* Damaged anal canal as a cause of fecal incontinence after surgical repair for Hirschsprung disease – a preventable and under-reported complication. *J. Pediatr. Surg.* **52**, 549–553 (2017).
71. Aworanti, O., Hung, J., McDowell, D., Martin, I. & Quinn, F. Are routine dilatations necessary post pull-through surgery for Hirschsprung disease? *Eur. J. Pediatr. Surg.* **23**, 383–388 (2013).
72. Temple, S. J., Shawyer, A. & Langer, J. C. Is daily dilatation by parents necessary after surgery for Hirschsprung disease and anorectal malformations? *J. Pediatr. Surg.* **47**, 209–212 (2012).
73. Kyrklund, K., Neuvonen, M. I., Pakarinen, M. P. & Rintala, R. J. Social Morbidity in Relation to Bowel Functional Outcomes and Quality of Life in Anorectal Malformations and Hirschsprung's Disease. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **28**, 522–528 (2017).
74. Witvliet, M. J. *et al.* Predicting sexual problems in young adults with an anorectal

malformation or Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* **53**, 1555–1559 (2018).
75. Nah, S. A. *et al.* Understanding Experiences of Youth Growing Up with Anorectal Malformation or Hirschsprung's Disease to Inform Transition Care: A Qualitative In-Depth Interview Study. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **28**, 67–74 (2018).
76. Cairo, S. B. *et al.* Transitions in care from pediatric to adult general surgery: Evaluating an unmet need for patients with anorectal malformation and Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* **53**, 1566–1572 (2018).
77. Wittmeier, K. D. M. *et al.* Identifying information needs for Hirschsprung disease through caregiver involvement via social media: A prioritization study and literature review. *Journal of Medical Internet Research* vol. 20 (2018).

Verfahren zur Konsensfindung

Erstellung im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. Ziel war die Abstimmung und Aktualisierung der Leitlinie zum Management dieser angeborenen Erkrankung mittels Delphi-Konferenzen. Die namentlich aufgeführten Mitglieder der Lenkungsgruppe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Dr. Göbel, Prof. Wessel, PD Dr. Lieber, Prof. Schmittenbecher, Dr. Leutner und Dr. Krickeberg fungierten als Expertengruppe.
Die Konsentierung hat im Delphi-Verfahren schriftlich per mail stattgefunden. Es wurden insgesamt 4 Delphi-Runden benötigt. Die Rückmeldung erfolgten per mail. Entweder wurde dem Inhalt zugestimmt oder es konnten Änderungsvorschläge eingebracht werden.
Die Selbsthilfegruppe der Kinder mit Anorektalen-Fehlbildungen und Morbus Hirschsprung (SoMA) war aktiv an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt.
Da es sich um eine S1 Leitlinie handelt und nur begrenzte Ressourcen vorliegen, wurden nicht alle mit der Erkrankung beteiligten Fachgesellschaften involviert. Für die nächste Überarbeitung ist die Einbindung der GPR (Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie) vorgesehen.
Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten: Die Interessenerklärungen wurden mit dem AWMF Formblatt erhoben und auf thematische Relevanz und auf geringe, moderate und hohe Interessenkonflikte von Herrn Leutner bewertet. Die Erklärung von Herrn Dr. Leutner wurde von Herrn Prof. Schmittenbecher bewertet. Es gab keine Interessenkonflikte, die eine Konsequenz erforderlich gemacht hätte. Gemäß der AWMF-Regel haben wir die Interessenkonflikte wie folgt kategorisiert:

- Vorträge für die Industrie als gering (Management: Limitierung von Leitungsfunktionen)
- Berater- und Gutachtertätigkeit/Drittmittelforschung als moderat (Management: führt zur Stimmenthaltung)
- Eigentümerinteressen wie Patente sowie eine überwiegende Tätigkeit für die Industrie als hoch (Ausschluss von Beratungen)

Erstellungsdatum: 21.12.2023 durch Beschlussfassung des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
Nächste Überprüfung geplant: Dezember 2027

Versionsnummer:	**5.0**
Erstveröffentlichung:	**03/1999**
Überarbeitung von:	**12/2023**
Nächste Überprüfung geplant:	**12/2026**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online