

Neues aus der Proktologie



Dr. Georg Osterholzer

Proktologische Beschwerden und Erkrankungen betreffen breite Bevölkerungsschichten und beeinträchtigen durch ihre Neigung zur Chronifizierung und zu Rezidiven die Lebensqualität. Hier gilt es ,rechtzeitig und gezielt zu therapieren.

Das therapeutische Spektrum wird durch eine Reihe von Neuerungen erweitert und verfeinert. Dabei sind es in der Proktologie eher die kleinen Schritte, die bedeutsam sind. Kritisch zu sehen ist, dass manche neue Operationsverfahren zu rasch in die breite Patientenversorgung eingeführt werden. Der „moderne Patient“ informiert sich zunehmend über das Internet und will nach neuesten Methoden therapiert und operiert werden. Ein gewisser Druck der Industrie tut sein Übriges. Hier ist gesunde Skepsis angebracht. Die Entwicklung muss voranschreiten, aber nicht alles was neu ist, ist auch ein Fortschritt für den Patienten.

Hämorrhoidalleiden

Die Hämorrhoiden werden entsprechend ihrer Größenzunahme und nach dem Ausmaß des Vorfalls in den Analkanal bzw. vor den After in vier Stadien eingeteilt (nach Goligher) – Abbildung 1.

- I Nur proktoskopisch sichtbar vergrößerter Plexus haemorrhoidalis superior.
- II Prolaps bei der Defäkation – retrahiert sich spontan.
- III Prolaps bei der Defäkation – retrahiert sich nicht spontan; nur manuell reponibel.
- IV Prolaps permanent fixiert – irreponibel.

Stadium III und IV des Hämorrhoidalleidens stellen eine Operationsindikation dar. Bei der operativen Therapie wird im Wesentlichen zwischen „offenen“ und „geschlossenen“ Operationsverfahren in Bezug auf die Wunden am Anoderm und an der Übergangszone zum Rektum unterschieden. Bei den seit langem etablierten Verfahren, ist ein typischer Vertreter für ein „offenes“ Verfahren die Operation nach Milligan-Morgan, bei der die verbleibenden Anodermdefekte der sekundären Wundheilung überlassen werden. Ein „geschlossenes“ Verfahren stellt zum Beispiel die Operation nach Ferguson dar, bei der nach subtiler Präparation und Entfernung des Hämorrhoidalplexus ein Nahtverschluss der Wunden erfolgt.

Relativ grundlegend unterscheidet sich davon ein Operationsprinzip, das auf die submukösen Gefäßzuzflüsse vom Rektum und auf die Fixierung des mobilen und prolabierenden

Hämorrhoidalpolsters zielt, die so genannte Stapler-Hämorrhoidopexie. Bei ihr bleibt das sensible Anoderm unverletzt und die mit einer Klammerreihe geschlossene Wunde kommt im unteren Rektum zum Liegen [1].

Bei einer immer größer werdenden Zahl von Operationsverfahren und Abwandlungen ist die Operationsentscheidung immer differenziert je nach Befundkonstellation zu treffen.

Hierzu einige Fakten:

- Die Unversehrtheit oder der Naht-Verschluss des Anoderms versprechen geringere postoperative Schmerzen. Dies ist ein wichtiger Punkt bei der früher als sehr schmerzhaft gefürchteten Operation.
- In fast allen Studien werden die frühpostoperativen Vorteile der Stapler-Hämorrhoidopexie gegenüber den konventionellen Operationstechniken bestätigt: kürzere Operationszeiten, kürzerer Krankenhausaufenthalt, schnellere Wiederherstellung der Darmfunktion, bessere Wundheilung, höhere Patientenakzeptanz, weniger Schmerzen und kürzere Arbeitsunfähigkeit.
- Die konventionellen Operationstechniken (zum Beispiel Milligan-Morgan, Ferguson, Fansler-Arnold) punkten gegenüber der Staplertechnik im Langzeitverlauf mit signifikant besseren Ergebnissen bezüglich Rezidiv-Analprolaps und Re-Operations-Rate [2 bis 7].

Daraus werden heute folgende Schlüsse für die Verfahrenswahl abgeleitet: Prolabierende, reponible Hämorrhoiden (Grad III – Abbildung 2) sind eine gute Indikation für die Stapler-Hämorrhoidopexie. Bei nichtreponiblen, fixierten Hämorrhoidalkonvoluten (Grad IV – Abbildung 3) kommen eher konventionelle Techniken zum Einsatz [36]. Je ausgeprägter dabei der Analprolaps ist, desto eher ist an eine rekonstruktive Operation bezüglich des Analkanals wie zum Beispiel die Operation nach Fansler-Arnold zu denken.

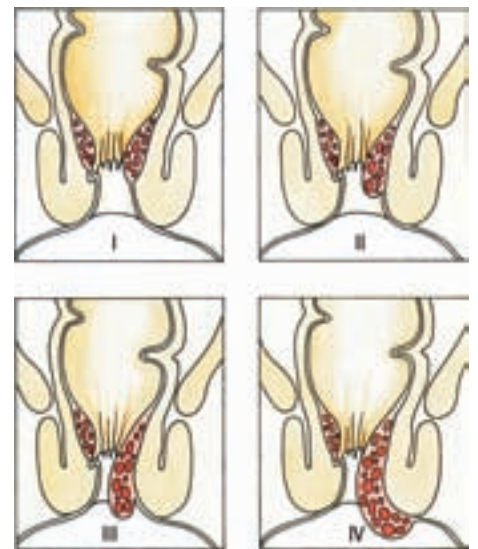


Abbildung 1: Stadieneinteilung des Hämorrhoidalleidens.

Quelle: Das proktologische Konzept, Dr. Kade, Pharmazeutische Fabrik GmbH.



Abbildung 2: Hämorrhoiden Grad III.



Abbildung 3: Hämorrhoiden Grad IV.

Da die rekonstruktiven Verfahren in der Heilungsphase oft komplikationsbehaftet und zeitlich aufwändig sind, kommen eine Reihe von Operationsmodifikationen ins Spiel. Sie versuchen mit dem Einsatz moderner Technik die Verletzungen am sensiblen Anoderm so gering wie möglich zu halten und mit Zeitersparnis bei der Operationsdauer zu punkten.

Beispielhaft genannt sind Techniken, wie die minimal invasive subanodermale submuköse Hämorrhoidoplastie (MISSH) mit supraanalem

Lifting bei der mit einem kleinen Fräs-Saugkopf submukös Hämorrhoidalgefäße ausgeräumt und der Analprolaps mit Raffnähten versorgt wird [8]. Bei der Laser-Hämorrhoido-Plastie (LHP) werden mit einer Lasersonde die Hämorrhoidalkonvolute über eine Mini-Inzision am Anoderm submukös koaguliert und Raffnähte angelegt [9]. Diathermiesysteme wie LigaSure® oder BiClamp® funktionieren mit Klemmen. Das Hämorrhoidalgewebe und der Analprolaps werden gefasst, abgetrennt und die Wunden gleichzeitig verschweißt.

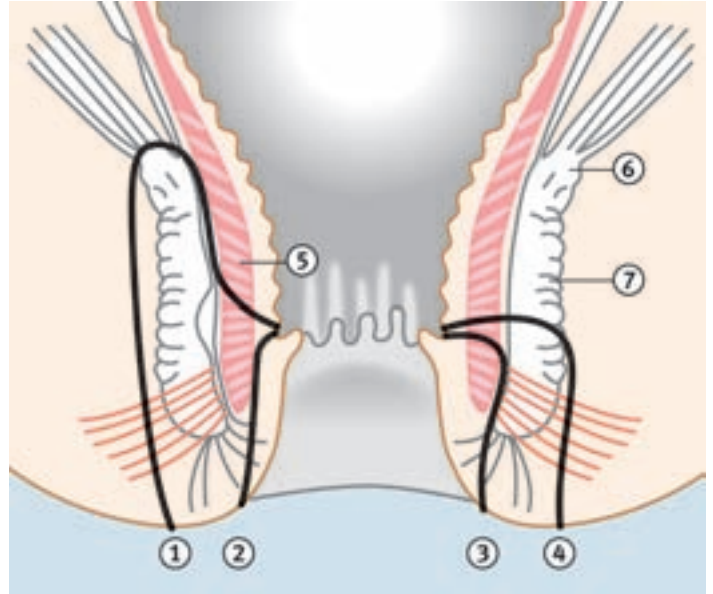


Abbildung 4: Analfistel-Schema, Fistelverläufe in Bezug auf den inneren und äußeren Schließmuskel:
1. suprasphinktar, 2. submukös, 3. intersphinktar, 4. transsphinktar, 5. Musculus sphinkter ani internus, 6. Musculus puborektalis, 7. Musculus sphinkter ani externus

Quelle: Praxishandbuch Koloproktologie, Franz Raulf, Gerd W. Kolbert, Dr. Kade, Pharmazeutische Fabrik GmbH.

Ein Nachteil all dieser Methoden sind die teilweise erheblichen Zusatzkosten für das Equipment bzw. Einmalmaterialien. Ob diese Operationsverfahren unter dem Strich bessere Ergebnisse für die Patienten bringen, muss noch in breiten vergleichenden Studien nachgewiesen werden.

Bei der nichtoperativen Hämorrhoidenbehandlung (Hämorrhoiden Grad I und II) ist nach wie vor die Gummiband-Ligatur und/oder die Sklerosierungstherapie das Maß der Dinge. Das schon vor Jahren eingeführte System mit dopplergeführten Ligaturen von submukösen Arterien im Rektum zur Behandlung des Hämorrhoidalleidens (Hämorrhoiden-Arterien-Ligatur – HAL und Modifikationen) ist eher zwischen Gummibandligatur und Hämorrhoiden-Operation anzusiedeln und konnte sich nicht voll etablieren.

Erfahrungsgemäß ist jedoch der undankbarste Teil der Therapie, die Patienten zu einer nachhaltigen Änderung ihres Stuhlverhaltens zu bewegen. Pressen vor, während oder nach der Defäkation über einen langen Zeitraum ist die Ursache für die Hyperplasie des hämorrhoidalen Schwellkörpers. Die Verbindung von Pressen mit harten Stühlen ist die Ursache Nummer eins für die Entstehung des Analprolapses. Dies den Patienten bewusst zu machen und eine nachhaltige Änderung ihres Verhaltens auf der Toilette zu erreichen, ist schwierig und gelingt nicht immer.

Für weitere Details zum Hämorrhoidalleiden wird auf die neue S3-Leitlinie verwiesen (www.awmf.org) [37].

Analfistel

Die Therapie von Analfisteln erfolgt operativ. Dabei entscheidet der Verlauf des Fistelgangs durch die Sphinktermuskulatur über das Operationsverfahren (Abbildung 4). Fisteln in der unteren Hälfte des Sphinkters oder intersphinktär gelegen werden gespalten und der sekundären Wundheilung überlassen (Abbildung 5). Hoch den Schließmuskel kreuzende Fistelverläufe erfordern es, den Schließmuskel nach Exzision der Fistel zu nähen bzw. zu rekonstruieren. Diese hochtranssphinktären, suprasphinktären bzw. rektovaginalen Analfisteln stellen durch die Bedrohung der analen Kontinenz und ihre Neigung zu Rezidiven weiterhin die größte Herausforderung in der Fistelchirurgie dar. Hier gibt es derzeit noch kein Operationsverfahren, das wirklich befriedigt.

Ein neues Verfahren mit Implantation eines „fistula-plug“ zum Verschluss von Afterfisteln versprach eine einfache Operationstechnik und hohe Erfolgsraten gerade auch bei diesem schwierigen Krankengut. Dies hat weltweit für Furore gesorgt. Dabei wird ein Pfropfen aus lyophilisierter Schweinedarm-Submukosa bzw. jetzt beim neueren Konkurrenzprodukt aus resorbierbarem Copolymerisat, in den Fistelgang eingebracht. Damit soll dieser zum Darmlumen hin dicht verschlossen werden und nach Abbau des Xenografts ein narbiger Fistelverschluss erreicht werden. Die relativ einfache Operationstechnik war auch für koloproktologisch nicht versierte Operateure möglich und hat zusammen mit der Information über das Internet zur raschen Verbreitung beigetragen.

Leider wurden die Erwartungen in keiner Weise erfüllt. Die vom Erstbeschreiber berichteten Erfolgsraten konnten in späteren Untersuchungen mit durchwegs Heilungsraten unter 50 Prozent nicht nachvollzogen werden [10, 11,

12]. Je höher transsphinktär der Fistelgang verläuft, desto schlechter fallen die Erfolgsraten aus. Am deutlichsten wird die Beurteilung der neuen Methode dadurch, dass eine Studie, die die konventionelle Nahttechnik mit dem Plug verglich, aus ethischen Gründen (zu hohe Versagerrate des fistula plugs) abgebrochen wurde [13].

Ob der „Plug“ bei bestimmten Fistelkonstellationen eventuell doch einen Platz haben wird, sollte weiteren Forschungen und speziellen Studien überlassen werden. Das Gleiche gilt für Bio-Meshes, die jetzt beim Verschluss von rektovaginalen Fisteln zum Einsatz kommen.

Insgesamt geht die Entwicklung in der Fistelchirurgie derzeit dahin, den Schließmuskel auch bei nicht sehr hoch liegenden Fistelverläufen häufiger zu nähen und zu rekonstruieren. Das Ziel ist, große Narbendefekte zu vermeiden und mehr Muskelfasern für die Kontinenz zu erhalten. Erkaufte wird dies durch eine etwas höhere Zahl von Analfistel-Rezidiven und damit Reoperationen.

Auch das perioperative Management ist ständig im Fluss. Die perioperative Antibiotikaphylaxe bei allen Muskelnähten ist Standard; hingegen scheint die längere postoperative

Anwendung von Antibiotika keinen Benefit zu zeigen. Umstritten ist, ob das Hinauszögern der ersten Stuhlentleerung nach diesem Eingriff, durch eine parenterale Ernährung oder durch Astronautenkost erfolgen sollte, oder ob in Anlehnung an das „fast track“ in der Kolonchirurgie, auch normale Schonkost nicht mit schlechteren Rezidivraten einhergeht.

Graduell verbessert werden konnten die vorher schlechten Erfolgsraten bei der operativen Therapie von hochtranssphinktären Analfisteln bei Patienten mit Morbus Crohn. Bei diesem schwierigen Krankheitsbild wird dies vor allem durch konsequent eingesetzte und wirksame Maßnahmen der Immunsuppression und -modulation (zum Beispiel Azathioprin, Antikörpertherapie usw.) erreicht. Diese werden einer Operation regelhaft vorgeschaltet und bringen so viele Patienten mit Morbus Crohn erst in einen Zustand, der eine postoperative Heilung ermöglicht. Die Rezidivraten werden hierdurch auf ein erträgliches Maß reduziert.

Anale Inkontinenz

Nach vielen Jahren des Stillstandes in der Therapie der höhergradigen analen Inkontinenz, rückt jetzt ein nicht mehr neues Verfahren aus

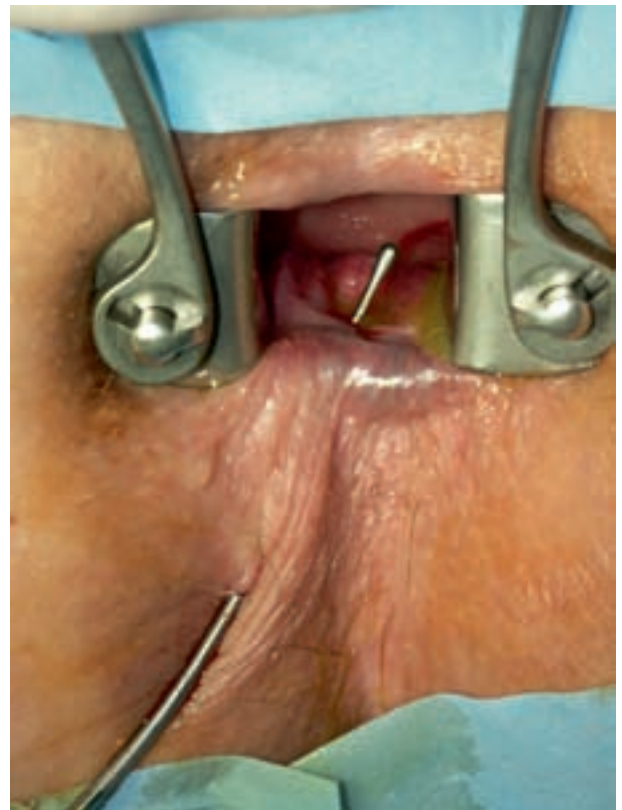


Abbildung 5: Analfistel tieftransphinktär.



Quelle: Medtronic GmbH

Abbildung 6: Schema der sakralen Nervenstimulation.

der Urologie, die sakrale Nervenstimulation (SNS) immer mehr in den Vordergrund. Dabei werden Fasern des Nervus pudendus, die den analen Sphinkter versorgen, an einer der Sakralwurzeln S2 bis S4 mit einer Elektrode und einem implantierten Impulsgeber dauerhaft stimuliert (Abbildung 6). Hierdurch kommt es zu einer Reizantwort, sprich Kontraktion des

Musculus sphinkter ani externus. Dabei scheint die Dauerstimulation der Nervenfasern über die reine motorische Reizantwort der Sphinktermuskulatur hinaus, möglicherweise durch Rückwirkungen auf das zentrale Nervensystem, positive Effekte auf die anale Kontinenz zu entfalten. Die SNS weist in den bisher veröffentlichten Studien erstaunlich gute Erfolgsraten

(bis zu 70 Prozent Verbesserung der Kontinenz) auf. Von Vorteil dabei ist, dass die Wirksamkeit der Methode mit einer Probestimulation und einer passageren Sonde getestet werden kann. Überdies ist die SNS fast unabhängig von der Genese der Inkontinenz einsetzbar [14]. Sie ergänzt damit die operative Sphinkterrekonstruktion und Raffung. Diese ist nur bei der kleinen Patientengruppe mit umschriebenem Sphinkterdefekt erfolgversprechend [15].

Die stimulierte Grazioplastik und der künstliche Schließmuskel (artificial bowel sphincter – ABS) sind Operationsverfahren, bei denen der insuffiziente anale Sphinkter durch verlagertes Muskelgewebe oder Kunstmaterial ersetzt wird. Sie werden heute, wegen der sehr hohen Komorbidität und den dadurch bedingten häufigen Re-Eingriffen, nur noch von wenigen Zentren weiter verfolgt und in relevanten Zahlen eingesetzt [16].

Immer wieder wird versucht, die Abschlussleistung des Sphinkters durch Augmentation sprich Implantation von Eigen- oder Fremdmaterialien zu verbessern. Theoretisch könnten so umschriebene Defekte im Analkanal und im Musculus sphinkter ani internus aufgefüllt und die Abschlussleistung verbessert werden. Verschiedenste Materialien (zum Beispiel subanodermale Injektion von Silikon, Kollagen, Fett autolog, stabilisierter Hyaluronsäure mit Dextranomer usw.) kamen bisher in relativ kleinen Serien mit moderaten Erfolgsraten zum Einsatz [17, 18, 19]. Auch hier stehen Langzeitergebnisse und relevante Studiendaten aus. Vor allem bleibt die Frage nach dem geeigneten Implantationsmaterial, das sich inert verhält und nicht im Körper wandert, weiter offen.

Titel

Anzeige

Ein bärenstarker Partner ...

... wenn es um Ihre Privatabrechnung geht. Unsere Profis bearbeiten seit 30 Jahren die medizinische Privatabrechnung von 1.700 Kunden in ganz Deutschland. Erstklassige Referenzen geben Ihnen die Sicherheit mit einem kompetenten Partner zusammen zu arbeiten. Testen Sie uns ohne Risiko mit „Geld-zurück-Garantie“!



T E L E F O N

089 14310-115

Herr Wieland www.medas.de



MEDAS privatärztliche Abrechnungsgesellschaft mbH

Absolut im Stadium der klinischen Forschung befinden sich derzeit Versuche, die anale Sphinkterleistung durch die Injektion von Stammzellen zu verbessern [20].

Beckenbodeninsuffizienz

Das proktologische Beschwerdebild einer Beckenbodeninsuffizienz bewegt sich, neben den rein mechanischen Beschwerden eines Vorfalles von Beckenorganen durch die Scheide oder den After, zwischen den beiden Eckpunkten einer analen Inkontinenz auf der einen und einer Entleerungstörung für Stuhl auf der anderen Seite. Nicht selten sind auch beide Funktionsstörungen in unterschiedlichen Abstufungen gleichzeitig vorhanden.

In der Therapie der Stuhl-Entleerungstörung (ODS – obstructed defecation syndrome) wurde in Anlehnung an die Stapler-Hämorrhoidopexie das STARR-Verfahren (stapled transanal rectal resection) als operative Therapie eingeführt und europaweit in großer Zahl eingesetzt. Die Industrie reagierte auf den Bedarf und lieferte als Ergänzung und Verbesserung der transanal resezierenden Verfahren weiteres Instrumentarium (zum Beispiel Contour-Transtar-Stapler, Fa. Ethicon).

Neu daran ist, dass jetzt, gut sechs Jahre nach der breiten Einführung, die Ergebnisse und vor allem die Indikation für die operative Therapie kritisch diskutiert werden. Bei Sichtung der Einjahresergebnisse, der mit 2.838 Patienten bisher größten Studie zum STARR-Verfahren, dem so genannten europäischen STARR-Register, ergeben sich folgende Punkte [21, 22]:

- Der Anteil der fehlenden Daten, insbesondere hinsichtlich des primären Endpunktes der Studie, ist erheblich und liegt bei 59 Prozent.
- Die Indikationsstellung ist nur eingeschränkt einheitlich. Sie basiert auf einer Sammlung von klinischen Symptomen (so genannter ODS-Score) und anatomischen-morphologischen Veränderungen. Der Score ist nicht validiert. Es ist bekannt, dass die Korrelation der anatomischen Veränderungen mit den Beschwerden und umgekehrt schlecht ist.
- Die Komplikationsrate lag bei 36 Prozent. Besonders zu erwähnen sind in 20 Prozent StuhlDrang und einige neu aufgetretene anale Inkontinenzen.
- Für die Wirksamkeit der Methode gibt es aufgrund inkompletter Studien-Daten und unscharfer Indikationsstellung bisher keine genügende Evidenz.

Fazit: Die absolute Mehrzahl der Patienten mit analer Entleerungstörung kann erfolgreich mit konservativer Therapie (Stuhlregulation, Vermeiden von Pressen) behandelt werden. Die konservative Therapie wird meist inkonsequent und insuffizient durchgeführt. Der kleine Rest, der nicht konservativ ausreichend therapierbar ist, stellt nach sorgfältiger Prüfung und vor allem dem Ausschluss psychischer und psychiatrischer Störungen eine Operationsindikation dar. Der Einsatz des STARR-Verfahrens und der Einsatz des Contour-Transtar-Staplers sollte nur unter strenger Indikationsstellung auf der Basis eines validierten Scores, nur von spezialisierten Zentren und vorerst nur in kontrollierten, vergleichenden Studien erfolgen.

Legt man diese Maßstäbe zu Grunde, so werden die transanal resezierenden Verfahren derzeit zu häufig eingesetzt.

Analkarzinom

Drei neue Erkenntnisse gibt es beim Karzinom des Analkanals und des Analrandes (Abbildung 7). Die Erkrankung tritt heute wesentlich häufiger auf, die Genese wird besser verstanden und vor allem hat sich der Nachweis

der frühen, suspekten Gewebsveränderungen durch immunhistologische Marker verbessert.

Das Analkarzinom war früher ein sehr seltener bösartiger Tumor. Durch die wachsende Zahl von immunsupprimierten und -kompromitierten Patienten wird das Karzinom in letzter Zeit deutlich häufiger diagnostiziert. Dies trifft insbesondere für HIV-positive Männern zu; unter anderem ein Effekt der verlängerten Überlebensraten durch die antiretrovirale Therapie [23].

Infektionen mit Papillomaviren (human papilloma virus – HPV) spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Analkarzinoms. Sowohl der Infektionsweg als auch die sich anschließende Transformation der infizierten Epithelzellen ähnelt sehr den Mechanismen, über die auch andere HPV-assoziierte Karzinome (Zervix, Vulva, Vagina, Oropharynx usw.) entstehen. Epithelgrenzen bzw. -übergangszonen spielen hier eine besondere Rolle. In 95 Prozent der Analkanalkarzinome bei Frauen und bei 83 Prozent der Männer wurden Hochrisiko-HPV-Typen nachgewiesen, während der Nachweis bei perianalen Hautkarzinomen (Analrandkarzinom) bei 80 Prozent bzw. bei 28 Prozent lag [24].



Abbildung 7: Analkarzinom.

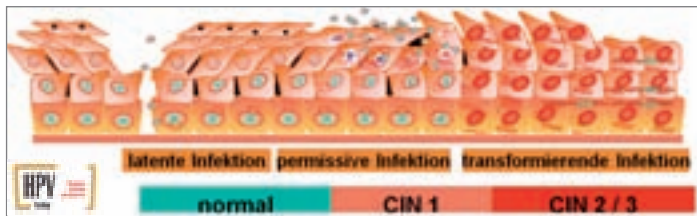


Abbildung 8: Schematische Darstellung der drei Phasen im Lebenszyklus der HR-HPV. Nach der initialen Infektion von Basalzellen kommt es in vielen Fällen nicht zur aktiven Expression der viralen Gene, und diese Infektionen werden vermutlich in der Mehrzahl der Fälle in einem abortiven Lebenszyklus enden. Nur bei einigen wenigen der infizierten Zellen kommt es in strikter Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Epithels zur Expression viraler Gene und zur Replikation des viralen Genoms mit anschließender Freisetzung neuer infektiöser Partikel mit dem Zerfall der infizierten Keratinozyten an der Oberfläche des Epithels (permissive Infektion). Histopathologisch erscheint die Mehrzahl dieser Infektionen als frühe CIN-1-Läsionen. In einzelnen Basalzellen kann es durch einen Ausfall des endogenen Restriktionsmechanismus, der die Expression der viralen Gene in den Basalzellen kontrolliert, anschließend zur verstärkten Expression viraler Onkogene kommen. Dies führt zu chromosomaler Instabilität und anschließender neoplastischer Transformation der betroffenen Zellen und stellt den kritischen Übergang der permissiven in die transformierende Infektion dar.

(Mit freundlicher Genehmigung von BYPASS Ediciones)

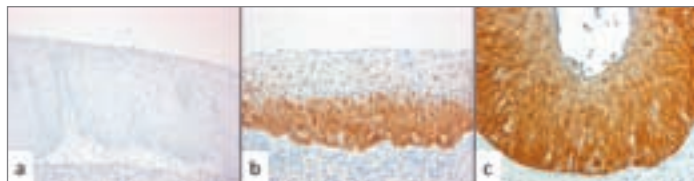


Abbildung 9: p16^{INK4A}-immunhistochemische Anfärbung a) einer permissiven HPV-Infektion und b) einer beginnenden bzw. c) fortgeschrittenen transformierenden HPV-Infektion. Die Expression der viralen Onkogene E6 und E7 bei der transformierenden Infektion manifestiert sich in der ausgeprägten Überexpression der proliferierenden Epithelzellen, die in den frühen Phasen der permissiven Infektion nicht nachzuweisen ist. Dieses p16^{INK4A}-Färbemuster wird als diffuse Färbung bezeichnet und ist pathognomonisch für die transformierenden HPV-Infektionen.

Die Beschreibungen der Abbildung 8 und 9 wurden entnommen aus: Humane Papillomviren in der Pathogenese der intraepithelialen Neoplasien (AIN) und Karzinome des Anus von M. von Knebel Doeberitz und M. Reuschenbach. Der Hautarzt, Volume 61, Number 1, 13-20, DOI: 10.1007/s00105-009-1809-y. Springer Verlag 2009.

Unter den mehr als 120 bisher charakterisierten HPV-Typen gibt es etwa 40, die vor allem Schleimhäute infizieren und hier entweder exophytisch wachsende Kondylome oder aber eher intraepithelial wachsende Läsionen verursachen können. Die exophytischen Läsionen werden in aller Regel durch so genannte „low risk“ HPV-Typen hervorgerufen, zu denen allen voran HPV 6 und 11 gehören, die allein in fast insgesamt 90 Prozent aller Kondylome nachzuweisen sind. In den eher intraepithelial wachsenden Läsionen, die klinisch in aller Regel zunächst gar nicht in Erscheinung treten, lassen sich die so genannten „high risk“-HPV-Typen (HR-HPV) nachweisen, zu denen 13 unterschiedliche HPV-Typen (16, 18 usw.) gehören. HR-HPV-Infektionen gehören wohl zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen unter jungen Frauen und Männern [25]. Man schätzt, dass etwa 70 Prozent aller Männer und Frauen im Laufe ihres Lebens eine HR-HPV-

Infektion akquirieren. Nur ein sehr kleiner Anteil der infizierten Personen entwickelt jedoch klinisch relevante Läsionen als Folge einer HR-HPV-Infektion.

Der Übergang der replizierenden HPV-Infektion in die transformierende HPV-Infektion stellt einen entscheidenden Schritt in der Onkogenese dieser Läsionen dar (Abbildung 8). Diese Gewebsveränderung konnte bisher nur indirekt, durch den Nachweis der Zeichen chromosomaler Instabilität, wie beispielsweise veränderte Kernmorphologie, Aneuploidie, verklumptes Chromatin, Hyperchromasie usw., nachgewiesen werden. In jüngster Zeit wurden Marker identifiziert, durch die eindeutig und mit höherer Präzision die HPV-transformierten Zellen nachgewiesen werden können [26]. Es stellte sich heraus, dass der Übergang mit einer massiven Überexpression des zelleigenen Cyclinabhängigen Kinaseinhibitors p16^{INK4a} einhergeht [27, 28]. Durch die Anfärbung der p16^{INK4a}-überexprimierenden Zellen ist es nun erstmals möglich geworden, Zellen mit hohem Progressionspotenzial, die nach molekularen Kriterien als „high grade squamous intraepithelial lesions“ (HSILs) eingestuft werden müssen, durch einen einfachen immunhistochemischen Schritt darzustellen (Abbildung 9) [30].

Fazit: Speziell die HPV induzierten Krebsvorstufen sind histopathologisch schwer von replizierenden HPV-Infektionen abzugrenzen. In der damit verbundenen klinischen Unsicherheit kann ein Marker, der auf der molekularen Ebene

nein eindeutig „transformierte Zellen“ von nicht transformierten Zellen zu unterscheiden hilft, von großer klinischer Bedeutung sein.

Die Anfärbung der p16^{INK4a}-überexprimierenden Zellen gewinnt für die Diagnostik der analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) zunehmend mehr an Bedeutung [31, 32, 33, 34, 35]. Denkbar wäre auch, auf Basis dieses Nachweises in Zukunft Vorsorgeuntersuchungen in Form von zytologischen Abstrichen bei Risikopatienten (zum Beispiel homosexuelle Männer mit HIV) einzuführen.

Die Frage des Nutzens einer HPV-Impfung bei diesem Krankengut ist derzeit nicht fundiert zu beantworten. Hier sei auf das *Epidemiologisches Bulletin* 32/2009 des Robert Koch-Institutes zur HPV-Impfung verwiesen (www.rki.de) [38].

Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten hat, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Dr. Georg Osterholzer, Bavariaring 45, 80336 München, Internet: www.enddarmzentrum-mb.de, E-Mail: info@enddarmzentrum-mb.de

Analkanalkarzinom

- primäre Radiochemotherapie
- lokale Exzision bei Carcinoma in situ

Analrandkarzinom

- lokale Exzision (lokal resektabel, keine Sphinkterinvasion, LK neg.)
- primäre Radiochemotherapie (lokal fortgeschrittenes Karzinom, LK pos.)

Tabelle: Therapie Analkanalkarzinom.