

EEN ONDERZOEK BIJ PATIENTEN MET
DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG,
IN HET BIJZONDER NAAR DE RESULTATEN
VAN DE OPERATIEVE BEHANDELING

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM,
OP GEZAG VAN DE DECAAN PROF.DR. A. QUERIDO,
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP 19 JUNI 1969
TE 14.00 UUR PRECIES

DOOR

ALDI HEYL

GEBOREN TE TJIREBON (INDONESIA) IN 1932

1969

DRUKKERIJ BRONDER-OFFSET N.V.
ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF.DR. H. MULLER

CO-REFERENTEN

PROF.DR. H.K.A. VISSER en D. VERVAT, CHIRURG.

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Chirurgie (hoofd: D. Vervat) van het Sophia Kinderziekenhuis en de Zuigelingenkliniek, Academisch Kinderziekenhuis van de Medische Faculteit te Rotterdam.

Dit proefschrift is tot stand gekomen mede met een financiële bijdrage van het Hippocrates Studiefonds.

STELLINGEN

I

Voor het vaststellen van de aganglionosis bij de ziekte van Hirschsprung moet de rectumbiopsie genomen worden minstens twee centimeter boven de slijmvlies-huidgrens en in ieder geval de volledige spierlaag bevatten.

II

Bij de operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung heeft de operatie volgens Rehbein de voorkeur.

III

De ziekte van Hirschsprung leidt niet tot een groei-achterstand en een anaemie.

IV

De normale dikke darm vertoont geen peristaltische activiteit.

V

In verband met de regeling van de immuno-suppressieve therapie moet de toestand van een homoloog niertransplantaat, behalve aan de hand van het verloop van de nierfunctie na de transplantatie, tevens beoordeeld worden door middel van onderzoek van één of meer biopsieën van het transplantaat.

VI

De stelling van Zvi Laron dat bij de door hem beschreven "hypofysaire dwergen met hoge groeihormoonspiegels in het serum" een abnormale moleculaire structuur van het groeihormoon oorzaak is van de groeistoornis, is nog niet met voldoende zekerheid vastgesteld.

VII

Als screenings-onderzoek voor het opsporen van een significante bacteriurie heeft een chemische methode zoals die is beschreven door Schersten de voorkeur boven een bacteriologische.

Bengt Schersten e.a. JAMA. 1968, 204:205.

VIII

In hardnekkige gevallen van pyoderma gangrenosum bij colitis ulcerosa kan slechts de totale colectomie een volledig herstel geven.

IX

Bij de diagnostiek van oesophagusatresie moet het gebruik van röntgencontrastmiddelen worden vermeden.

X

Het is waarschijnlijk dat langdurig gebruik van enterovioform atrophie van de nervus opticus ten gevolge kan hebben.

XI

Bij het schrijven van een proefschrift speelt geld geen rol.

*Aan mijn ouders,
aan Marijke*

INHOUD

	pag.
INLEIDING	11

HOOFDSTUK I

DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

<i>A. DEFINITIE</i>	14
<i>B. HISTORISCH OVERZICHT</i>	15
<i>C. FREQUENTIE VAN VOORKOMEN</i>	18
<i>D. OORZAAK</i>	18
<i>E. FAMILIAIR VOORKOMEN</i>	19
<i>F. GESLACHTSVERDELING</i>	20

HOOFDSTUK II

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

<i>A. MORFOLOGIE EN EMBRYOLOGIE VAN HET ZENUWWEEFSEL IN DE WAND VAN DE NORMALE DIKKE DARM</i>	22
<i>B. MACROSCOPISCHE AFWIJKINGEN</i>	24
<i>C. MICROSCOPISCHE AFWIJKINGEN EN HET HISTOLOGISCHE ONDERZOEK</i>	25

HOOFDSTUK III

PATHOPHYSIOLOGIE

<i>A. NORMALE ONTLEDIGING VAN DE DIKKE DARM EN CONTINENTIE</i>	30
<i>B. PATHOPHYSIOLOGIE</i>	31

HOOFDSTUK IV

KLINIEK VAN DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. <i>VERSCIJININGSVORM</i>	35
1. in de neonatale periode	36
2. bij het oudere kind	39
3. op volwassen leeftijd	39
B. <i>RÖNTGENOLOGISCH ONDERZOEK</i>	39
C. <i>BIOPSIE</i>	42
D. <i>DIAGNOSE</i>	44
1. andere oorzaken	45
2. psychogeen megacolon	45
3. idiopathisch megacolon	46

HOOFDSTUK V

BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. <i>HISTORISCH OVERZICHT EN ONTWIKKELING VAN DE BEHANDELING NA 1948</i>	49
B. <i>VOORBEHANDELING</i>	54
1. rectale spóelingen	54
2. anus praeternaturalis	54
C. <i>OPERATIEVE BEHANDELING</i>	56
1. darmsterilisatie	56
2. de verschillende operatieve behandelingsmethoden	57
a. <i>operatie volgens Swenson</i>	57
b. <i>operatie volgens Duhamel</i>	59
c. <i>operatie volgens Rehbein</i>	64
d. <i>operatie volgens Soave</i>	65
e. <i>“rectal myectomy” volgens Lynn</i>	67

HOOFDSTUK VI

ONDERZOEK PATIENTEN SOPHIA KINDERZIEKENHUIS

<i>A. NAONDERZOEK</i>	68
<i>B. KLINISCHE GEGEVENS</i>	72
1. algemene gegevens	72
2. verschijningsvorm	73
3. lichaamsgewicht	75
4. haemoglobinegehalte	76
5. röntgenologische gegevens	78
6. pathologisch anatomische gegevens	81
7. familiair voorkomen	84
8. andere aangeboren afwijkingen	84
9. voorbehandeling	85
10. operatieve behandeling	87
<i>C. RESULTATEN VAN DE OPERATIEVE BEHANDELING</i>	88
1. complicaties	90
2. mortaliteit	91
3. uiteindelijke resultaten	92
<i>D. CONCLUSIE</i>	99
SAMENVATTING	104
SUMMARY	107
GERAADPLEEGDE LITERATUUR	111
AANHANGSEL 1: AFBEELDINGEN VAN MICROSCOPISCHE PRAEPARATEN	117
AANHANGSEL 2: GEGEVENS VAN PATIENTEN MET DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG	119

	pag.
AANHANGSEL 3: PATHOLOGISCH ANATOMISCHE GEGEVENS	123
AANHANGSEL 4: GEGEVENS VAN PATIENTEN MET EEN IDIOPATHISCH MEGACOLON EN EEN MEGACOLON DOOR ANDERE OOR- ZAKEN	127
NASCHRIFT	129
CURRICULUM VITAE	130

“Surgery is still a very personal endeavor”

C. Everett Koop

INLEIDING

Het zieke kind krijgt ook in Nederland steeds meer belangstelling van chirurgische zijde. Daarbij is het van minder belang of er gesproken wordt van een algemene chirurgie toegepast bij het kind, of van een speciale chirurgie vóór het kind. Bepalend is de samenwerking van diverse deskundigen, waardoor goede resultaten van de behandeling ook voor de gecompliceerde gevallen thans bereikt kunnen worden. Aan de ontwikkeling, die tot deze wijze van samenwerking geleid heeft, hebben de kinderartsen als eersten een bijdrage geleverd.

De ontwikkeling van de chirurgische mogelijkheden heeft een verdere differentiatie gebracht onder diegenen, die zich bezighouden met de chirurgie bij het kind, zoals kinderchirurgen, neurochirurgen, orthopaeden, urologen, plastische chirurgen e.a. De kinderchirurgie omvat de behandeling van aangeboren afwijkingen en van speciale pathologie bij kinderen op het gebied van tumoren en traumatologie. Verder heeft zij een eigen karakter bij de behandeling van pasgeborenen.

Ongeveer 4% van de pasgeborenen heeft een meer of minder ernstige aangeboren afwijking. Hiertoe behoort de ziekte van Hirschsprung. Door een afwijking van het distale gedeelte van het colon is er een stoornis in de ontleding van de darm, die leidt tot een chronische obstipatie met een recidiverende ileus en megacolon.

De ziekte van Hirschsprung kwam bij één op tienduizend levendgeborenen voor in Engeland (Bodian, 1963). Voor Nederland zijn deze gegevens niet te verkrijgen. Als de Engelse cijfers worden toegepast zouden er per jaar in Nederland ongeveer vijfentwintig patienten met de ziekte van Hirschsprung bijkomen. In het gebied Groot-Rotterdam komt dit neer op ongeveer twee patienten per jaar.

Over de oorzaak en het ontstaan van deze afwijking is nog maar weinig bekend. Verder onderzoek door genetici, embryologen, mor-

phologen, neuropathologen en physiologen kan ons daarover in de toekomst meer gegevens verschaffen.

Het is nog niet zo lang bekend, dat de ziekte van Hirschsprung in een groot deel van de gevallen reeds bij de pasgeborene en bij de zuigeling tot ernstige complicaties kan leiden. De mortaliteit daarbij wordt opgegeven tot 33%. Bij het oudere kind heeft de afwijking over het algemeen een minder ernstig karakter.

De ziekte van Hirschsprung moet onderscheiden worden van andere vormen van megacolon tijdens de kinderleeftijd. Er zijn gevallen met een andere oorzaak voor de afwijking, zoals bijvoorbeeld een stenose na anus atresie, functioneel bij hypothyreoidie en psychogeen. Ook zijn er patienten met een chronische obstipatie en megacolon, waarvan de oorzaak niet duidelijk is. In deze gevallen spreekt men daarom van idiopathisch megacolon. Een verbetering van de diagnostiek is één van de opgaven waarvoor de clinicus, de patholoog anatoom en de röntgenoloog worden gesteld.

In de afgelopen twintig jaar zijn enkele bruikbare operatietechnieken ontwikkeld. De resultaten hiervan hebben niet steeds aan de verwachtingen beantwoord, voornamelijk door het voorkomen van meer of minder ernstige complicaties, zoals naadlekkage, stoornis in de continentie en recidief van de obstipatie. Om de resultaten te verbeteren heeft men dan ook nieuwe technieken ontwikkeld en modificaties op reeds bestaande aangebracht, waarbij men is uitgegaan van dezelfde grondgedachte, maar bij de uitvoering het accent verschillend heeft gelegd. Uit de vele literatuur blijkt dat het laatste woord hierover nog niet is gezegd.

In het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam werden sinds 1948 patienten met de ziekte van Hirschsprung volgens de nieuwe inzichten behandeld. Om gegevens te verkrijgen over de resultaten van de behandeling werd een naonderzoek verricht. Hierbij kon tevens worden nagegaan hoe de verschijningsvorm was geweest van de patienten. Bovendien werden de moeilijkheden ondervonden bij de diagnostiek, in het bijzonder de rectumbiopsie, nader geanalyseerd.

Het onderzoek bestond uit:

- a. bestudering van de ziektegeschiedenissen van 83 patienten, geregistreerd onder de diagnose megacolon en ziekte van Hirschsprung in de periode van 1948 tot 1968
- b. revisie van de morphologische gegevens en de microscopische praeparaten van deze patienten
- c. naonderzoek van deze patienten.

In het eerste gedeelte van dit proefschrift zal een overzicht worden gegeven van de verschillende aspecten van de ziekte van Hirschsprung ontleend aan de literatuur. In het tweede gedeelte volgt de beschrijving van de gegevens verkregen bij het naonderzoek van de eigen patienten.

HOOFDSTUK I

DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. DEFINITIE

De aandoening, ook wel megacolon congenitum of aganglionair megacolon genoemd, is een aangeboren afwijking. Vanaf de anus, meestal tot in het sigmoid, ontbreken de ganglioncellen in de zenuwplexus van de darmwand. Op de plaats van deze aganglionosis bestaat een functiestoornis van de darm met als resultaat een niet adaequate ontleding en het ontstaan van een megacolon.

Hoewel de ziekte van Hirschsprung een aangeboren afwijking is, treden de klinische verschijnselen op verschillende tijdstippen op. Zo veroorzaakt het bij de pasgeborene vaak ernstige moeilijkheden. Ileus is op deze leeftijd dikwijls de reden van een klinische behandeling. Soms wordt deze gecompliceerd door een ernstige enterocolitis. Bij de oudere zuigeling en het jonge kind treden meer de verschijnselen van een chronische obstipatie op de voorgrond, hoewel er ook perioden met ileusverschijnselen kunnen zijn. Het oudere kind lijdt meestal aan een ernstige en hardnekkige chronische obstipatie, waarbij zelden een ileus optreedt. Op volwassen leeftijd worden nog lichte vormen van deze afwijking gezien.

De ziekte van Hirschsprung moet onderscheiden worden van andere vormen van megacolon tijdens de kinderleeftijd, hetgeen soms niet eenvoudig is. Er zijn gevallen met een andere oorzaak, zoals bijvoorbeeld een stenose na anus atresie, functioneel bij hypothyreoïdie en psychogeen. Ook zijn er patienten met een chronische obstipatie en megacolon, waarvan de oorzaak niet duidelijk is. Deze uitzetting van de dikke darm wordt daarom aangeduid met idiopathisch megacolon. Er zijn patienten met een idiopathisch megacolon bij wie het klini-

sche beeld niet te differentiëren is van de ziekte van Hirschsprung, maar bij wie met het histologische onderzoek geen aganglionosis kan worden vastgesteld.

In Zuid-Amerika komt een vorm van megacolon voor, ook wel het verworven megacolon of ziekte van Chagas genoemd, waarbij door een infectie met de trypanosoma Cruzei een degeneratie van de ganglioncellen in de darmwand wordt gezien (Corrêa Netto, 1962).

B. HISTORISCH OVERZICHT

In de zeventiende eeuw heeft Frederic Ruysch, hoogleraar in de Anatomie, Chirurgie en Botanie in Amsterdam, in zijn OBSERVATIONUM ANATOMICO-CHIRURGICORUM de volgende beschrijving gegeven van de observatie van een

ENORMIS INTESTINI COLI DILATATIO
PUELLA QUINQUE ANNOS NATA, JAM A LONGO TEM-
PORE CONQUEREBATUR DE TORMINIBUS VENTRIS.
QUAE DOLORES LENIENDI, FLATUS DISCUTIENDI,
VERMESQUE NECANDI VIM OBTINENT, ALIQUOTIES
ADHIBEBANTUR, AT INCASSUM OMNIA; UNDE PERSE-
VERANTIBUS DOLORIBUS TANDEM EX HAC VITA
MIGRABAT. APERTO CADAVERCULO, PRAETER EAM
INTESTINI COLI PARTEM, QUAE RECTUM NOMINARI
INCIPIIT, VIX ULLUM (MIRUM DICTU!) ABDOMINIS VIS-
CUS CONSPICERE POTUI, IDQUE PROPTER ENORMEM
EXTENSIONEM IN DICTA INTESTINI COLI PARTE, SUB
QUA CAETERA LATITABANT VISCERA.*

Men neemt aan dat dit de eerste beschrijving is van een geval van de ziekte van Hirschsprung.

* Een enorme uitzetting van het colon. Een vijfjarig meisje klaagde reeds gedurende lange tijd over krampen in de buik. Enige malen werden middelen aangewend, die gebruikt worden om pijn te stillen, om te laxeren en tegen wormen. Maar allemaal tevergeefs. Daarna is zij onder voortdurende pijn tenslotte overleden. Bij het openen van het lijkje heb ik boven het gedeelte van het colon, dat rectum wordt genoemd, merkwaardigerwijs niet veel van de inwendige organen kunnen zien, wegens de enorme uitzetting van het colon, waaronder de overige darmen schuil gingen.

In 1886 deed Hirschsprung (1887), hoogleraar in de kindergeneeskunde te Kopenhagen, voor “der Gesellschaft für Kinderheilkunde” in Berlijn, mededeling van twee gevallen met een megacolon, onder de titel “Stuhlträgeit Neugeborener in Folge von Dilatation und Hypertrophie des Colons”. In korte tijd volgden meerdere publicaties en zijn naam werd blijvend verbonden aan het ziektebeeld van het aangeboren megacolon.

Evenals door Hirschsprung zelf werd in die tijd de oorzaak van de ziekte gezocht in *het uitgezette en hypertrophische colon*. Volgens Walker en Griffith (1893) was een colitis de oorzaak voor de uitzetting van het colon en de ontledigingsstoornis. Door Mya (1894) werd een microscopisch onderzoek verricht, waarschijnlijk van het uitgezette gedeelte van het colon. Hij sprak van een “iperplasia interstiziale cronica con obliteratione arteriosa”. De versterkte en vermeerderde slingering van het megasigmoid werd door Marfan (1895) als de oorzaak aangewezen.

Andere auteurs meenden dat het megacolon eerder het gevolg was van een *mechanische hindernis*. Treves (1898) o.a. beschreef een patient van zes jaar en dacht dat de oorzaak gelegen was in een slijmvliesplooi en een afknikking van de darm. Meerdere mogelijkheden werden geopperd door Fenwick (1900), zoals een afknikking van het colon, een congenitale vernauwing van de darm of een spasme van het distale einde van de darm. Ook stelde hij een radicale behandeling voor door middel van een colectomie, doch hij waarschuwde voor een lichtvaardig gestelde indicatie. In het Gemeenteziekenhuis aan de Coolsingel te Rotterdam werden door De Josselin de Jong en Muskens (1910) uitstekende waarnemingen gedaan bij de obductie van een kenmerkend geval. Hierna onderzochten zij bij vijftien cadavers de overgang sigmoid naar rectum en namen aan, dat een klepmechanisme op deze plaats de oorzaak was.

In de jaren na de eeuwwisseling ontstond de *neurogene theorie*. De waarneming van het distale vernauwde gedeelte van de darm leidde tot de veronderstelling, dat dit een neurogene spasme was (Hawkins, 1907). Op deze theorie waren verschillende behandelingsmethoden gebaseerd, zoals de sympathectomie (Wade en Royle, 1927), het oprekken van de sphincter ani en de sphincterotomie (Martin en Burden, 1927), de spinale anaesthesie (Scott en Morton, 1930) en de toediening van geneesmiddelen met een farmacologi-

sche werking op het autonome zenuwstelsel, zoals syntropan en acetylbetamethylcholine (Klingman, 1938 en Law, 1940).

De waarnemingen van een *afwijkende zenuwplexus* beginnen bij Tittel (1901). Hij schreef over een verminderd aantal ganglioncellen in het colon, en tevens over gedegeneerde ganglioncellen. Dalla Valle (1920) gaf de eerste duidelijke beschrijving van het ontbreken van ganglioncellen in het distale nauwe segment. Dezelfde bevinding werd later van enkele afzonderlijke gevallen gepubliceerd door Cameron (1928), Robertson en Kernohan (1938) en Tiffin, Chandler en Faber (1940). De aganglionosis van de darmwand werd bij elf, respectievelijk vijftien gevallen aangetoond door Whitehouse en Kernohan (1948) en Bodian, Stephens en Ward (1949). Hierna werd de aganglionosis algemeen aanvaard als het anatomisch substraat van de ziekte van Hirschsprung.

Inmiddels had ook Ehrenpreis (1945) de patho-fysiologie van de ziekte van Hirschsprung röntgenologisch zichtbaar gemaakt als een ontledigingsstoornis, waardoor secundair het megacolon ontstaat. Eveneens door middel van röntgenonderzoek had Swenson (1949) het distale nauwe darmgedeelte aangewezen als de oorzaak en liet hieruit logisch volgen, dat de resectie daarvan de enige juiste behandeling is.

Hier volgt nog een opmerkelijke ziektegeschiedenis uit de literatuur. In de Lancet van 1898 werd door Treves een patientje, een meisje van zes jaar, beschreven, dat sedert de geboorte klachten van obstipatie had. Bij de operatie werd een zeer wijd colon descendens gezien met een nauw rectosigmoid. Als verklaring hiervoor gaf hij de aanwezigheid van een slijmvliesplooi op de overgang van het wijde naar het nauwe segment en een afknikking van de darm. In eerste instantie werd een anus sigmoideus aangelegd. Toen deze de neiging kreeg dicht te gaan, ging hij over tot een resectie van het colon descendens, het rectum en de natuurlijke anus. Het proximale colonuiteinde werd in de perineumwond gehecht. In de Lancet van 1957, negenenvijftig jaar later, werden door Daintree Johnson en medewerkers de verdere lotgevallen van deze patiente gepubliceerd. In 1954, zij was toen inmiddels drieënzestig jaar geworden, werd zij weer in een Londens ziekenhuis opgenomen met verschijnselen van een obstructie door een vermeende tumor in het colon ascendens. Bij de laparotomie behoeften slechts enkele adhaesies te worden ge-

kliefd. Het colon was goed mobiel en niet verkort. De patiënte had twee maal daags ontlasting, zij was goed continent en leidde een bijzonder actief leven!

C. FREQUENTIE VAN VOORKOMEN

Bodian en Carter (1963) berekenden dat de ziekte van Hirschsprung in Engeland bij één op de tienduizend levendgeborenen voorkwam. Over het vóórkomen van aangeboren afwijkingen in Nederland bestaan geen exacte gegevens. Volgens bovenstaande Engelse berekening zouden er in Nederland jaarlijks ongeveer vijftwintig nieuwe patiënten bijkomen.

D. OORZAAK

Over de oorzaak van de ziekte van Hirschsprung is weinig bekend. Men veronderstelt (Nixon, 1966) dat er bij het ontstaan van aangeboren afwijkingen in het algemeen genetische factoren en uitwendige invloeden tesamen een rol kunnen spelen.

Het familiair voorkomen en de combinatie met de mongoloïde idiotie zijn aanwijzingen dat een genetische stoornis aan de afwijking ten grondslag ligt.

Bij chromosomaal onderzoek, verricht door Hayward en Cameron (1961), zijn bij één patiënte met de ziekte van Hirschsprung abnormale geslachtschromosomen gevonden, bij twee andere patiënten konden zij geen chromosomale afwijkingen aantonen.

Er zijn onderzoeken verricht naar de ontwikkeling van de ganglioncellen in de darmwand (zie hoofdstuk II). Hierbij is gebleken dat de ganglioncellen in de eerste twaalf weken migreren vanuit de crista neuralis naar de darmwand. Het ligt voor de hand de oorzaak te zoeken in een verstoring van de vroegste ontwikkeling.

Naar mogelijke uitwendige invloeden werd gezocht door Madsen (1964), die bij zijn naonderzoek gegevens verzamelde over mogelijk doorgemaakte ziekten van de moeder tijdens de zwangerschap, maar dit gaf geen aanknopingspunten.

Er zijn waarnemingen die toch wijzen op een exogene oorzaak voor het ontbreken van de ganglioncellen in de darmwand. Ehrenpreis (1965) zag na een rectosigmoidectomie bij een patientje met de

ziekte van Hirschsprung een recidief megacolon ontstaan. Het gedeelte van de darm proximaal van de anastomose bleek over een afstand van meer dan tien centimeter vernauwd te zijn. Bij pathologisch anatomisch onderzoek hiervan werden slechts weinig en gedegeneerde ganglioncellen gezien, terwijl bij de eerste operatie hier de ganglioncellen normaal aanwezig waren. Hij achtte het mogelijk dat een stoornis in de bloedvoorziening van het proximale darmeinde na de operatie een ischaemie ten gevolge had gehad, waardoor de ganglioncellen te gronde waren gegaan en de overige structuren vitaal waren gebleven.

Eizo Okamoto, Takeshi Iwasaki, Tomio Kakutani en Takashi Ueda (1967) hebben aganglionosis van de darmwand kunnen verkrijgen bij dierexperimenten. Hiertoe spoten zij bij honden in de mesenteriumvaten een oplossing van 0.002% HgCl en de oplossing van Tyrode in.

In tegenspraak hiermee zijn de bevindingen van de Villiers (1966). Hij onderbrak de doorbloeding van het colon bij honden gedurende vier uur. Het resultaat was geen aganglionosis, doch wel een littekenstenose.

E. FAMILIAIR VOORKOMEN EN ERFELIJKHEID

Dalla Valle (1920) beschreef twee broers met een histologisch bevestigd aganglionair megacolon. Een beschrijving van eveneens twee kinderen uit één gezin werd gegeven door Zuelzer en Wilson (1948). Bodian, Carter en Ward (1951) vonden in hun materiaal drie maal een familiair voorkomen: twee gezinnen met ieder twee patiënten en een derde gezin, waarin de patient twee broers met de ziekte van Hirschsprung had. Deze broers vormden een tweeling, waarschijnlijk monozygoot. Een onderzoek naar het familiair voorkomen van de ziekte van Hirschsprung in zes gezinnen deden Emanuell, Padorr en Swenson (1965). In drie gezinnen waren het steeds twee broers die hieraan leden. In het vierde gezin waren het een broer en een zuster, in het vijfde gezin drie broers en één zuster. In het zesde gezin hadden de moeder en één van haar zoons de ziekte van Hirschsprung. Bij een nacontrole vond State (1963) dat één van zijn patienten geopereerd in de periode van 1948 tot 1951, inmiddels gehuwd was en vader van drie kinderen, van wie er twee eveneens aan de ziekte

van Hirschsprung leden.

Bodian, Carter en Ward (1951) berekenden, dat het mannelijk nageslacht van patienten met de ziekte van Hirschsprung 20% kans heeft aan de ziekte te lijden.

F. GESLACHTSVERDELING

Uit de onderzoeken naar de verdeling over de beide geslachten blijkt dat de ziekte van Hirschsprung veel meer bij de mannelijke patient aangetroffen wordt. Bij een onderzoek van vijfhonderdvieren-vijftig verzamelde gevallen uit de literatuur werd een verhouding berekend van 4.4 : 1 (Madsen, 1964), bij tweehonderd patienten van Swenson en Fisher (1960) een verhouding van 5 : 1, en bij een onderzoek van honderdzevenenvijftig eigen patienten door Madsen (1964) een verhouding van 3 : 1.

G. ANDERE AANGEBOREN AFWIJKINGEN

Verschillende onderzoekers vermeldden het tegelijk voorkomen van de ziekte van Hirschsprung met één of meer andere aangeboren afwijkingen.

Gordon (1966) vermeldde, dat de combinatie met de mongoloïde idiotie (Syndroom van Down) tien maal zo vaak voorkomt als volgens kansberekening te verwachten is. Het voorkomen van de mongoloïde idiotie werd door Nelson (1964) opgegeven als 1.5 : 1000 levendgeborenen. Van een serie van vierentachtig patienten met een histologisch bevestigde ziekte van Hirschsprung bespraken Graivier en Sieber (1966) drie patienten met een mongoloïde idiotie. Zij zeiden dat zij hiermee het totaal aantal gepubliceerde gevallen op negentien hadden gebracht.

De mongoloïde idiotie is een afwijking in het chromosomen-paar 21, ook wel trisomie genoemd (Lejeune, 1959). De relatie met de mongoloïde idiotie is een ander genetisch aspect van de ziekte van Hirschsprung.

Swenson (1952) opperde de mogelijkheid van het gelijktijdig voorkomen van het megacolon met een megaloureter. Bij het histologische onderzoek van zijn patienten werd echter geen aganglio-

nosis gevonden van het distaal van de ureter gelegen deel van de blaas. Wel was er sprake van een verminderd aantal ganglioncellen in de blaaswand.

Ook Bischoff (1961) kon bij een naonderzoek van zijn patienten met een megaloureter-cystis geen aganglionosis vaststellen van de blaaswand distaal van de uretermond.

Het tesamen voorkomen van aganglionair megacolon en anus atresie werd door Kiesewetter (1965) vermeld bij één op vierenvestig van zijn patienten met de ziekte van Hirschsprung. Het onderzoek hiervan wordt echter bemoeilijkt, omdat na een operatie wegens anus atresie ten gevolge van een stenose een megacolon kan ontstaan en de ganglioncellen in het meest distale gedeelte van het rectum kunnen ontbreken zonder dat er sprake is van de ziekte van Hirschsprung.

HOOFDSTUK II

DE PATHOLOGISCHE ANATOMIE VAN DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. MORPHOLOGIE EN EMBRYOLOGIE VAN HET ZENUWWEEFSEL IN DE NORMALE DARMWAND

In de wand van de *normale* darm is het zenuwweefsel voornamelijk gelocaliseerd in twee plexus, de plexus myentericus van Auerbach tussen de longitudinale en de circulaire spierlaag en de plexus submucosus van Meissner in de submucosa.

De gemakkelijkst te identificeren ganglioncel in de celopeenhopingen van de plexus van Auerbach is de grote cel met multipele uitlopers. De kern is in verhouding tot het cytoplasma groot. Deze kern bevat een grote nucleolus. Het kernchromatine is in geringe mate aanwezig, waardoor de kern er bleek uitziet. In de plexus van Meissner is de ganglioncel klein en ligt in opeenhopingen, die minder eenvoudig zichtbaar te maken zijn. De histologische bestudering van de cellen in celopeenhopingen door middel van de gebruikelijke kleuringsmethoden laat in bepaalde gevallen twijfel bestaan over de aard van een aantal cellen. De grote ganglioncellen in de plexus van Auerbach vormen de meest betrouwbare parameter voor het onderzoek van ganglioncellen (zie aanhangsel 1).

Vergelijkend histologisch onderzoek heeft aan het licht gebracht dat het distale gedeelte van het *normale* rectum, vanaf de anus tot ongeveer twee centimeter daarboven, aganglionair kan zijn. Bodian (1949) vond reeds een aganglionosis van het normale rectum over een afstand van drie tot vijftien millimeter van de anus. Hofman en Orestano (1967) hebben het normale rectum onderzocht bij twintig foeten, zes prematuurgeboren en negentien matuurgeboren kinderen.

In het gebied van de m. sphincter ani internus werden in 90% van de gevallen *geen* ganglioncellen, maar wel ongemyleiniseerde zenuwvezels gezien. Daarboven zagen zij een overgangszône naar een duidelijk ganglionair rectum. Duhamel en Roujeau (1965) hebben bij honderd doodgeborenen kinderen de m. sphincter ani internus onderzocht en deze in 25% van de gevallen aganglionair gevonden.

Aanwezige onrijpe ganglioncellen worden in het distale rectum bij het foetus en het prematuurgeborene kind niet altijd als zodanig herkend, waardoor vooral bij de prematuurgeborene een aganglionosis ten onrechte gediagnostiseerd kan worden (Blanca Smith, 1968). Aldridge en Campbell (1968) gingen bij tweeëntwintig kinderen na hoe de verdeling was van de ganglioncellen in het normale rectum. Zij onderscheidden drie zenuwplexus: een plexus myentericus en een diepe en een oppervlakkige plexus in de submucosa. Direct boven de anus troffen zij sporadisch een ganglioncel aan, tien millimeter boven de slijmvlieshuidgrens een hypoganglionaire overgangszône en in deze zône zagen zij ook vermeerderde zenuwbundels, zoals die bij de ziekte van Hirschsprung kunnen voorkomen.

Het ontbreken van ganglioncellen in het distale gedeelte van het normale rectum is van zeer grote betekenis. Om deze reden moet een rectumbiopsie genomen worden, minstens twee tot drie centimeter boven de slijmvlieshuidgrens.

In de plexus van de darmwand liggen ook bundels niet gemyleiniseerde zenuwvezels. Dit zijn merendeels zenuwvezels, die de ganglioncellen onderling verbinden en ook zenuwvezels van het autonome zenuwstelsel die in de darmwand komen en eindigen bij de ganglioncellen in de spierlaag en rondom de bloedvaten. Een zenuwvezel is een uitloper van een zenuwcel, die al dan niet omgeven is door een myelineschede en die altijd door een schede, bestaande uit Schwannscellen, is omgeven. De myelineschede bestaat uit een lamellaire laag uitgaande van de Schwannse schede. Door middel van de gebruikelijke kleuringsmethoden geven de myelinescheden een witte kleur aan de zenuwvezels, de ongemyleiniseerde vezels zijn daarom gewoonlijk niet goed te herkennen (Bloom en Fawcett, 1966).

De embryonale ontwikkeling van de ganglioncellen van de zenuwplexus in de darmwand en van de autonome zenuwen van de plexus pelvicus is door enkele onderzoekers bestudeerd bij menselijke en dierlijke embryo's.

Van Campenhout (1931) onderzocht een serie coupes van kippen-embryo's in verschillende stadia van de vroegste ontwikkeling. De ganglioncellen in de darmwand zag hij verschijnen in de eerste twaalf weken van de ontwikkeling, in het craniale gedeelte eerder dan in het distale gedeelte. Hüther (1954) deed eenzelfde onderzoek bij menselijke embryo's. Ook hier verschenen de ganglioncellen chronologisch in craniocaudale richting, behalve in het rectum, waarin de ganglioncellen eerder aanwezig waren dan in het overige colon.

Yntema en Hammond (1954) achtten op grond van experimenteel onderzoek de crista neuralis daar waar de n. vagus zijn oorsprong heeft, het meest waarschijnlijk als plaats van herkomst van de ganglioncellen. Jones (1942) veronderstelde eveneens op grond van experimenteel onderzoek, dat de neurale buis met de crista neuralis van het sacrale ruggemerg de plaats van herkomst is.

Kuntz (1952) onderzocht bij embryo's van varkens en menselijke embryo's de ontwikkeling van de plexus pelvicus. Hij zag dat de zenuwcellen in de plexus pelvicus merendeels afkomstig waren van sacrale segmenten van de neurale buis en voor een kleiner deel van thoracolumbale segmenten via de plexus hypogastricus. De cellen uit de thoracolumbale segmenten zag hij later verschijnen. Deze bevindingen vormen een aanwijzing dat de bekkenorganen voornamelijk door het parasymphatische systeem worden geïnnerveerd.

B. MACROSCOPISCHE AFWIJKINGEN

De uitzetting van het colon, meestal gelocaliseerd in het sigmoid en het bovenste gedeelte van het rectum, is een opvallend aspect van de ziekte van Hirschsprung. Het colon kan door uitzetting en vergroting een groot deel van de buikholte innemen. Hierdoor wordt het meer distaal gelegen nauwe segment, het kenmerkende aspect van de ziekte van Hirschsprung, naar de achtergrond verdrongen. De wand van het megacolon is verdikt ten gevolge van een hypertrophie van de spierlaag.

Bij de pasgeborene is het megacolon nog niet aanwezig. Het ontstaat in de loop van de eerste levensweken.

De lengte van het abnormale, nauwe distale darmgedeelte kan wisselen. Hoewel dit zich meestal uitstrekt vanaf de anus tot het rectosigmoid, reikt dit bij ongeveer 10% verder en in zeldzame gevallen is het gehele colon vernauwd en spreekt men van een microcolon (Kissane en Smith, 1967).

C. MICROSCOPISCHE AFWIJKINGEN EN HET HISTOLOGISCHE ONDERZOEK

De primaire afwijking is gelocaliseerd in de darmwand van het distale nauwe gedeelte.

Sinds de onderzoekingen van Whitehouse en Kernohan (1948) en van Bodian (1949) wordt het ontbreken van ganglioncellen hierin algemeen beschouwd als het morfologische substraat van de ziekte van Hirschsprung. Whitehouse en Kernohan vonden dit bij elf, Bodian bij vijftien patienten. Het bleek dat de ganglioncellen in de zenuwplexus van Auerbach en van Meissner volledig afwezig waren. Verder zagen zij in deze aganglionaire zenuwplexus talrijke gegolfde dikke zenuwbundels met een vermeerdering van de cellen van Schwann terwijl in de zenuwplexus van de normale dikke darm de zenuwbundels dunner zijn en minder op de voorgrond treden (zie aanhangsel 1). De aganglionosis reikte één tot vijf centimeter voorbij de overgang in het uitgezette darmgedeelte.

De lengte van het aganglionaire segment is wisselend. Bodian (1951) trof een aganglionair segment aan bij negentig gevallen:

- a. bij 82 tot in het rectosigmoid
- b. bij 8 $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ x tot de flexura lienalis} \\ 1 \text{ x tot de flexura hepatica} \\ 2 \text{ x tot in het distale ileum.} \end{array} \right.$

Swenson (1965) zag bij vijftig patienten tot de leeftijd van één jaar de lengte van het aganglionaire segment:

- a. in 31 gevallen tot in het rectosigmoid
 - 4 x tot in het sigmoid
 - 3 x tot in het colon descendens
 - 4 x tot in de flexura lienalis
- b. in 19 gevallen
 - 3 x tot in het colon transversum
 - 1 x tot in de flexura hepatica
 - 3 x tot in het colon ascendens
 - 1 x tot in het ileum.

Het is niet nauwkeurig bekend hoe frequent een lang aganglionair segment voorkomt (Kissane en Smith, 1967). Bodian (1951) en Schütte (1964) beschreven elk één geval van aganglionosis tot aan het ligament van Treitz. Daarbij werden echter geen verdikte zenuwbundels gezien en het is daarom de vraag of deze vorm een variant is van de ziekte van Hirschsprung dan wel een geheel andere afwijking.

Ook komt de aganglionosis voor in een segment van de darm boven het rectum. Tiffin (1940) beschreef een patient van twintig maanden met een segmentale aganglionosis van het sigmoid over een afstand van zeven centimeter. Keefer en Mokrohisky (1954) constateerden bij een patient behalve een aganglionosis van het rectum nog een geïsoleerde aganglionosis van het sigmoid.

Men heeft ook aandacht besteed aan degeneratieve veranderingen in de ganglioncellen. Het is echter niet duidelijk welke betekenis deze hebben. Emery (1968) wees er op dat hij bij het waarnemen van degeneratief veranderde ganglioncellen in een proefexcisie had opgemerkt dat de ganglioncellen in coupes uit een verder distaal gelegen gedeelte van de darm kunnen ontbreken.

Het gebruikelijke onderzoek naar ganglioncellen gebeurt met de haematoxyline-azofloxine kleuring. Hiermee zijn de ganglioncellen in de plexus van Auerbach goed te herkennen door hun grootte. De kleinere ganglioncellen in de plexus van Meissner zijn echter niet met voldoende zekerheid te herkennen.

Voor ganglioncellen zijn de haematoxyline-azofloxine kleuringen niet specifiek. Met moderne onderzoeksmethoden heeft men ganglioncellen selectief zichtbaar kunnen maken (Meier-Ruge, 1968; Willighagen, 1968; Emery, 1967). Ganglioncellen bevatten melkzuurdehydrogenase, barnsteen-zuurdehydrogenase en zure fosfatase. Met een histochemische kleuring is het mogelijk in cryostaatcoupes deze enzymen aan te tonen. Deze enzymen zijn ook niet specifiek voor ganglioncellen, maar de ganglioncellen in de plexus van Auerbach worden geaccentueerd tegenover de zich niet kleurende omgeving, waardoor ze gemakkelijk in het oog springen. Dit onderzoek stelt bijzondere eisen aan het pathologisch anatomisch laboratorium.

Het ontbreken van ganglioncellen in één praeparaat is op zichzelf niet voldoende om met zekerheid een diagnose te kunnen stellen. Daarom zal de patholoog-anatoom een serie coupes willen onderzoeken en in de praeparaten de plexus van Auerbach willen zien.

Bij de ziekte van Hirschsprung kunnen in de zenuwplexus van de pathologische darmwand talrijke zenuwbundels aanwezig zijn ten gevolge van een vermeerdering van ongemyleiniseerde zenuwvezels en interstitiële cellen van Schwann. Deze zenuwbundels zijn met haematoxyline-azofloxine kleuringen voornamelijk in de plexus van Auerbach goed te herkennen. De constatering van de vermeerdering van zenuwvezels is een bevinding waarvan de waarde enigszins wordt verminderd, omdat deze zenuwbundels enerzijds niet in alle gevallen aanwezig blijken te zijn en anderzijds ook in de hypoganglionaire zone van de *normale* darm gezien worden (Aldridge, 1968). Bovendien is de beoordeling van de vermeerdering niet in maat en getal uit te drukken.

Zowel de sympathische als de parasympathische zenuwvezels eindigen in de darmwand. Het is niet bekend of de parasympathische zenuwvezels praeganglionair of postganglionair in de darmwand hun synaps hebben. De prikkeloverdracht bij de sympathische en parasympathische zenuwvezels geschiedt door middel van acetylcholine en nor-adrenaline. Acetylcholine komt vrij aan het uiteinde van de praeganglionaire zenuwvezels en aan het uiteinde van de parasympathische postganglionaire vezels. Nor-adrenaline komt vrij aan het

uiteinde van de sympathische postganglionaire vezels. Door histochemisch onderzoek is de aanwezigheid van acetylcholine en nor-adrenaline in de darmwand aan te tonen.

Kamijo, Hiatt en Koelle (1953) konden in de vermeerderde niet-gemyeliniseerde zenuwbundels van het nauwe darmgedeelte hoge concentraties van het cholinesterase aantonen. Op grond hiervan concludeerden zij dat hier sprake moest zijn van postganglionaire parasymphatische zenuwvezels.

Ehrenpreis (1966) kon in de normale darmwand van mens en proefdier nor-adrenaline histochemisch zichtbaar maken aan het einde van postganglionaire sympathische zenuwvezels op de plaats van de synaps met de ganglioncellen en rondom de bloedvaten. Bij een patient met de ziekte van Hirschsprung daarentegen zag hij in de wand van de abnormale darm het nor-adrenaline uitsluitend bij de zenuwuiteinden rondom de bloedvaten.

Ook Meier-Ruge (1968) verrichtte histochemisch onderzoek van de zenuwuiteinden. In de normale darmwand met een ganglionaire zenuwplexus was weinig cholinesterase aantoonbaar; bij de ziekte van Hirschsprung kon in de aganglionaire darmwand véél cholinesterase worden aangetoond.

Wanneer wij nu de afwijkingen van de ziekte van Hirschsprung, die gevonden worden bij microscopisch onderzoek, samenvatten, dan zien we dat deze in het nauwe deel van de darm bestaan uit de afwezigheid van ganglioncellen (eventueel het voorkomen van degeneratieve ganglioncellen), uit een vermeerdering van zenuwvezels en interstitiële cellen van Schwann, uit afwijkingen van de stoffen die vrijkomen aan het uiteinde van de zenuwvezels en in het uitgezette deel uit een hypertrophie van de gladde spiervezels.

Tenslotte moet met nadruk gesteld worden dat de chirurg bij de rectumbiopsie de plaats van de proefexcisie moet kiezen twee tot drie centimeter boven de slijmvlieshuidgrens bij de anus. De rectumbiopsie moet een diepe biopsie zijn, die door de aanwezigheid van circulair en overlans lopende spiervezels een onderzoek van de plexus van Auerbach mogelijk maakt. Het biopt moet opgespeld worden, zodat de patholoog-anatoom in een serie coupes naar ganglioncellen van de plexus van Auerbach kan zoeken. Het ontbreken van ganglioncellen over een grote lengte in de laag tussen

circulair en overlans lopende spiervezels is het criterium bij het vaststellen van de aganglionosis.

Bij de biopsie tijdens de laparotomie dient men er rekening mee te houden dat alleen al door de uitrekking van de uitgezette darmwand het aantal ganglioncellen in de plexus van Auerbach per oppervlakte-eenheid is afgenomen. De proefexcisie uit de serosa met het onderliggend spierweefsel moet daarom niet te klein worden genomen.

HOOFDSTUK III

PATHOPHYSIOLOGIE VAN DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. NORMALE ONTLEDIGING VAN DE DARM EN CONTINENTIE

In het colon ondergaat de darminhoud een indikking en wordt in distale richting voortbewogen. Voornamelijk in het colon ascendens en het colon transversum vindt de indikking plaats door vochtresorptie. Hierbij worden door de darm kneedbewegingen gemaakt. De voortbeweging geschiedt door krachtige contracties van lange segmenten van het colon. Vulling van de maag kan deze voortbeweging op gang brengen en dit heet de gastro-colische reflex.

De motorische activiteit staat onder invloed van de zenuwplexus in de darmwand. De prikkels van het parasymphatische zenuwstelsel stimuleren deze activiteit en de prikkels uit het sympathische zenuwstelsel remmen deze.

De faecesmassa wordt verzameld in het sigmoid en wanneer dit gevuld is ook in het colon descendens. Wanneer bij de voortbeweging faeces in het rectum komt, is dit een prikkel voor defaecatie. Bij de defaecatie wordt de faeces door de contractie van de rectumwand en de verslapping van de m. sphincter ani internus, de m. levator ani en de m. sphincter ani externus, eventueel ondersteund door houding en buikpers, uit de anus gedreven. De defaecatie kan echter bewust worden uitgesteld en vindt gewoonlijk plaats onder invloed van een bepaald gedragspatroon. (Best en Taylor, 1961; Bell, Davidson en Scarborough, 1965; Wright, 1965; Davenport, 1966).

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een automatische defaecatie en een reflex defaecatie (Denny Brown, 1934).

Bij de *automatische defaecatie* leidt drukverhoging in het rectum door prikkeling van het slijmvlies en de spierlaag (Gaston, 1948; Goligher en Hughes, 1951; Duthie en Gairus, 1959) tot een contractie van deze spierlaag en een gelijktijdige verslapping van de m. sphincter ani internus. Dit proces verloopt via de zenuwplexus in de darmwand.

De *reflex defaecatie* staat daarnaast onder invloed van het autonome zenuwstelsel, waarbij het zeker is dat de parasympathische vezels uit de sacrale segmenten van het ruggemerg een rol spelen. Dat de sympathische vezels er bij betrokken zijn, is niet met zekerheid aangetoond. Wanneer dit het geval zou zijn, remmen de sympathische zenuwen de contractie van de rectumwand en verhogen de tonus van de m. sphincter ani internus, terwijl de parasympathische zenuwen de motoriek van de rectumwand stimuleren en de m. sphincter ani internus verslappen. Het effect van de reflex defaecatie is groter dan die van de automatische defaecatie.

De *continentie* wordt verzorgd door een reflex die loopt van het sensibele rectumslijmvlies en de rectumspierlaag over de sacrale segmenten van het ruggemerg via de n. pudendus naar de m. levator ani en de m. sphincter ani externus (Denny Brown, 1934; Goligher en Hughes, 1951; Kelsy Fry, 1966). Deze continentie wordt gewoonlijk onwillekeurig geregeld, doch kan ook willekeurig beïnvloed worden.

B. PATHOPHYSIOLOGIE

Een abnormale vertraging van de voortbeweging van de coloninhoud en een verstoring van het defaecatiemechanisme kunnen leiden tot een opeenhoping van faeces. Deze toestand wordt obstipatie genoemd.

Bij de ziekte van Hirschsprung bestaat een chronische obstipatie. In het nu volgende gedeelte zal worden nagegaan wat de aard van deze chronische obstipatie is aan de hand van gegevens verkregen bij enkele onderzoeken hiernaar.

Ehrenpreis (1945, 1946) deed een röntgenologisch functieonderzoek van de darm bij zuigelingen met de ziekte van Hirschsprung. Hij

nam waar, dat de voortbeweging van de contraststof ongestoord plaatsvond tot aan het vernauwde distale segment. In dit gedeelte werd de darminhoud weinig of niet verplaatst. Hij constateerde bij de pasgeborene geen megacolon, maar bij de oudere zuigeling zag hij wel een megacolon, dat blijkbaar secundair ontstaat. Hij stelde een ontledigingsstoornis door een afwijking in de wand van het abnormale distale segment vast.

Bij röntgenologisch functieonderzoek zag State (1952) een gestoorde ontleding van het rectum van overigens normaal kaliber. In het proximale niet uitgezette colon nam hij een normale haustrering en normale contracties waar. Daarentegen waren in het distale uitgezette colon deze haustrering en contracties niet meer aanwezig. Dit wees op een onvoldoende functie van het megacolon.

Denny Brown (1934) heeft klassiek geworden onderzoeken gedaan, waarbij drukmetingen werden verricht door middel van in het rectum en de anus gebrachte ballonnen. Op analoge wijze zijn de afgelopen jaren onderzoeken gedaan naar de functie van de abnormale darm bij de ziekte van Hirschsprung door Schuster c.s. (1967) en door Lawson en Nixon (1967).

De eerste groep van Schuster onderzocht aldus:

- 34 normale personen
- 31 patienten met "psychogene obstipatieklachten"
- 10 patienten met de ziekte van Hirschsprung
- 20 patienten geopereerd wegens een anusatresie.

Lawson en Nixon onderzochten:

- 24 normale kinderen
- 47 patienten met de ziekte van Hirschsprung.

Alle onderzoekers constateerden een duidelijk verschil in de drukveranderingen bij de patienten met de ziekte van Hirschsprung en de overige proefpersonen.

Bij de groep die niet aan de ziekte van Hirschsprung leed werd vastgesteld dat een drukverhoging van de ballon in het rectum een *drukverlaging* te zien gaf in de ballon ter hoogte van de m. sphincter ani internus. Dezelfde drukveranderingen werden door Denny Brown

geregistreerd bij de normale defaecatie.

Bij patienten met de ziekte van Hirschsprung daarentegen werd bij een drukverhoging in het rectum ook een *drukverhoging* waargenomen ter hoogte van de m. sphincter ani internus.

Deze functiestoornis van het vernauwde distale segment wordt wel *hypertonie* (Koop, 1966) of *achalasia* (Rehbein, 1966) genoemd.

Enkele onderzoekers hebben op grond van de gegevens, die zij verkregen bij hun onderzoekingen, theorieën opgesteld, die een verklaring zouden kunnen geven voor het ontstaan van de hypertonie en de ontledigingsstoornis.

Ehrenpreis (1952) deed een onderzoek naar het voorkomen van de zogenaamde "substance P" in het ganglionaire en het aganglionaire segment. "Substance P" is een door von Euler (1936) aangetoond polypeptide dat voorkomt in zenuwcellen van het cerebrum en de darmplexus. Het heeft een stimulerende werking op de gladde spieren en bevordert de darmperistaltiek. Ehrenpreis vond vergeleken met de normale darm de "substance P" minder aanwezig in de aganglionaire darm en meer aanwezig in de proximale hypertrophische ganglionaire darm.

Bij histochemisch onderzoek heeft Ehrenpreis (1968) waargenomen, dat in de aganglionaire darm de adrenergische sympathische synapsen ontbreken. Met behulp van de wet van Cannon (1939), die zegt dat gedenerveerd glad spierweefsel abnormaal gevoelig is voor prikkels en permanent contraheert, wil Ehrenpreis de hypertonie van de aganglionaire darm verklaren.

Kamijo, Hiatt en Koelle (1953) vonden bij histochemisch onderzoek van de aganglionaire darm een verhoogde activiteit van cholinesterase op de plaats van de vermeerde niet-gemyeliniseerde zenuwbundels. Deze zenuwbundels zouden postganglionaire parasymphatische vezels moeten zijn. Zij namen evenals Ehrenpreis aan dat in de aganglionaire darm de adrenergische synapsen zouden ontbreken en verklaarden de hypertonie door een activiteit van het parasymphatische systeem, waarbij een antagonistische werking van het sympathische systeem ontbrak.

Trounce en Nightingale (1960) en Wright en Shepherd (1965) hebben de invloed van verschillende pharmaca op de spieren van de

normale en de abnormale darmwand nagegaan. Ook zij vonden in de abnormale darm wel cholinergische activiteit die tot contracties leidt zonder de antagonistische adrenergische werking, waardoor het vernauwde gedeelte in een voortdurende contractietoestand zou verkeren.

Meier-Ruge en Morger (1968) konden bij histochemisch onderzoek eveneens een grote hoeveelheid cholinesterase in de aganglionaire darm zichtbaar maken. Zij verklaarden de hypertonie door te veronderstellen, dat er een voortdurende activiteit is van het parasympathische systeem, die niet gecontroleerd wordt omdat de ganglioncellen ontbreken.

HOOFDSTUK IV

KLINIEK VAN DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. VERSCHIJNINGSVORM

De ziekte van Hirschsprung manifesteert zich bijna altijd bij de geboorte of korte tijd daarna als een obstipatie (zie tab.1 en 2). Meestal komen de patienten reeds direkt na de geboorte of nog tijdens de zuigelingenleeftijd onder klinische behandeling (zie tab.3). Soms vindt de eerste ziekenhuisopneming plaats wanneer het kind ouder is en zelden op volwassen leeftijd. Bij de pasgeborene en de zuigeling heeft de ziekte een ernstiger verloop en een hogere mortaliteit dan bij het oudere kind.

TABEL 1. Frequentie van obstipatie sinds de geboorte

onderzoeker	totaal aantal pat.	aantal pat. met klachten vanaf geboorte	percentage
Wyllie ('57)	138	127	92 ^o / _b
Madsen ('64)	157	138	88 ^o / _b

TABEL 2. Aanvang klachten van obstipatie bij 157 patienten volgens Madsen (1964)

leeftijd	0-2 mnd	2-12 mnd	later
aantal	138	16	3
percentage	88 ^o / _b	10 ^o / _b	2 ^o / _b

TABEL 3. Leeftijd begin klinische behandeling bij 157 patienten volgens Madsen (1964)

leeftijd	0-1 mnd	1 mnd-1 jaar	1-3 jaar	3-5 jaar	ouder
aantal	69	52	18	3	15
percentage	44%	33%	11%	2%	10%

1) DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG IN DE NEONATALE PERIODE

In de laatste tien jaren is gebleken, dat de pasgeborene die aan de ziekte van Hirschsprung lijdt herhaaldelijk ernstige verschijnselen van obstipatie kan hebben, waardoor hij reeds kort na de geboorte onder klinische behandeling komt. Voordien was het oudere kind op de schoolleeftijd met klachten over een chronische obstipatie en een opgezette buik het veel voorkomende beeld. De oorzaak van deze verschuiving ligt in het feit, dat de ziekte van Hirschsprung eerder herkend wordt.

De grote belangstelling voor de ziekte van Hirschsprung bij de pasgeborene blijkt uit de vele publicaties hierover in de recente literatuur (Madsen, 1964; Swenson, 1966; Rehbein, 1966; Pellerin, 1966; Fraser en Wilkinson, 1967; Ehrenpreis, 1967).

Nauwkeurige getallen over de frequentie op deze leeftijd zijn moeilijk te verkrijgen. Bovendien wordt in dit verband door diverse schrijvers aan de neonatale periode een verschillende tijdsduur toegekend variërend van drie weken tot twee maanden. De frequentie ten opzichte van het totale aantal patienten wordt opgegeven door Rehbein (1966) als 25%, door Madsen (1964) als 44% en door Pellerin (1966) als 54%.

De verschijnselen in de neonatale periode zijn:

- a. obstipatie
- b. braken
- c. opgezette buik.

Rehbein (1966) heeft nagegaan hoe percentueel de verschillende verschijnselen bij drieënvijftig van zijn patienten gezien werden:

- a. opgezette buik en zichtbare peristaltiek 100%
- b. gallig braken 98%
- c. geen meconiumlozing 45%

De pasgeborene toont in ernstige gevallen het volledige beeld van de ileus. De buik is diffuus opgezet en de peristaltiek kan uitwendig zichtbaar zijn. Er komt geen of weinig meconium, soms pas na het inbrengen van de thermometer of bij het rectale toucher. Aan de anus en het rectum worden hierbij overigens geen bijzonderheden gevoeld. Na enkele weken kan de zuigeling er dystrophisch uitzien.

De ernst van het ziektebeeld bij de pasgeborene wordt weergegeven door de relatief hoge mortaliteitscijfers (zie tab.4).

TABEL 4. Percentage overleden pasgeborenen, zoals blijkt uit de literatuur

auteur	periode	percentage
Rehbein (1966)	1951-1964	28%
Fraser en Wilkinson (1967)	1958-1965	33%
Pellerin (1966)	1962-1965	27%
Ehrenpreis (1967)	1959-1966	0%
Aubrespy (Parijs 1969)	? -1968	21%

Belangrijke oorzaken voor de hoge mortaliteit zijn de enterocolitis, het miskennen van een lang aganglionair segment, de perforatie van de darm en het tegelijk voorkomen van andere congenitale afwijkingen.

De enterocolitis. Dit is een ernstige diarrhoea met vochtverlies en uitdroging. De buik is opgezet en de patienten spugen. De temperatuur is verhoogd. Het komt voor op iedere leeftijd (Bill en Chapman, 1962), doch voornamelijk bij de pasgeborene en de zuigeling (Swenson, 1966; Fraser, 1967). Door Bill en Chapman (1962) wordt een mortaliteit opgegeven van 33%. Deze complicatie schijnt in de Angelsaksische landen veelvuldiger voor te komen en ernstiger te verlopen. Ehrenpreis (1967) veronderstelde dan ook de mogelijkheid van geografische verschillen.

De oorzaak van de enterocolitis is niet bekend. Door Berry en Fraser (1968) zijn onderzoeken gedaan naar de pathogenese. Zij hebben het histologische beeld van de darm bij de enterocolitis vergeleken met het beeld bij de Shwartzman-reactie (Mc Kay, 1966) en gedacht aan een resorptie van coli-endotoxine. Bij de ulceratieve enterocolitis bestaat er een oppervlakkige slijmvliesnecrose ten gevolge van een afsluiting van kleine arteriën. Bij negen konijnen hadden zij in de darmwand coli-endotoxine gespoten en vierentwintig uur later intraveneus nogmaals coli-endotoxine toegediend. Bij zes dieren zagen zij daarna het beeld van een haemorrhagische necrose van de darmwand.

Het miskennen van een lang aganglionair segment. Het aganglionaire segment reikt in ongeveer 10% van de gevallen tot voorbij het rectosigmoid en in zeldzame gevallen tot aan het ligament van Treitz (zie blz.25).

Een lang aganglionair segment behoeft niet reeds kort na de geboorte te leiden tot ernstige moeilijkheden. Rehbein (1966) deed mededeling van een geval van aganglionosis van het gehele colon, waarbij de verschijnselen eerst op de leeftijd van vijftien maanden optraden. Wyllie (1957) vermeldde een patient met aganglionosis van het ileum en colon, die pas op de leeftijd van drie en een half jaar onder klinische behandeling kwam en op vijfjarige leeftijd geopereerd werd.

Ernstige complicaties kunnen ontstaan wanneer de aanwezigheid van een lang aganglionair segment bij de operatieve behandeling miskend wordt. Indien een gedeelte van het aganglionaire segment wordt achtergelaten of wanneer een anus praeternaturalis in het aganglionaire gedeelte wordt aangelegd, kan de obstructie recidiveren (Pellerin, 1966; Rehbein, 1966).

Perforatie van de darm. Deze perforatie vindt plaats in het gedeelte van de darm dat gestuwd wordt en kan de eerste aanwijzing zijn voor het bestaan van de ziekte van Hirschsprung. Pellerin (1966) zag dit bij tweeënzestig pasgeborenen tien maal. Martin (1967) beschreef twee perforaties van de appendix en waarschuwde voor het over het hoofd zien van de aganglionosis.

Andere congenitale afwijkingen. Rehbein (1966) vond bij een analyse van zijn materiaal een tegelijk voorkomen van de ziekte van Hirschsprung met andere congenitale afwijkingen, die op zichzelf reeds een hoge mortaliteit hadden zoals bijvoorbeeld microcephalie. Fraser en Wilkinson (1967) beschreven bij de overleden pasgeborenen één patient, waarbij tevens een mongoloïde idiotie en een hartafwijking bestond.

2) DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG BIJ HET OUDERE KIND

Het betreft hier de oudere zuigeling, het kleine en het grotere kind. Onder hen bevinden zich patienten, die voor het eerst onder klinische behandeling komen en ook oudere patienten die reeds in de neonatale periode werden behandeld. Voor een algemene beschrijving van de verschijnselen kunnen zij in één groep worden ondergebracht.

Gewoonlijk hebben zij verschijnselen van een sinds de geboorte bestaande chronische obstipatie, een opgezette buik en perioden van verergering, waarin zij het beeld van een ileus vertonen (Wyllie, 1957). Er kunnen dezelfde complicaties optreden als bij de pasgeborene en bovendien worden bij hen een achterstand van de groei en verschijnselen van een anaemie beschreven (Wyllie, 1957; Madsen, 1964).

3) DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG OP VOLWASSEN LEEFTIJD

Een nauwkeurige beschrijving van deze vorm bij vijf patienten werd door Fairgrieve (1962) gegeven. Deze patienten kwamen op volwassen leeftijd voor het eerst onder klinische behandeling. De diagnose werd door middel van pathologisch anatomisch onderzoek bevestigd. Er was bij deze patienten geen achterstand van de groei en er waren geen verschijnselen van een anaemie.

B. RÖNTGENOLOGISCH ONDERZOEK

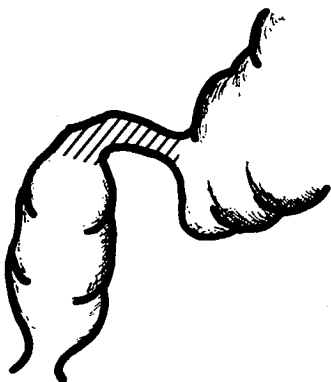
Het röntgenologische onderzoek heeft fundamenteel bijgedragen tot het verschaffen van meer kennis over de ontledigingsstoornis bij de ziekte van Hirschsprung (Ehrenpreis, 1945, 1946, 1955; Swenson, Neuhauser en Pickett, 1949; State, 1952). Een beschrijving van de

röntgenologische bevindingen werd gegeven in het hoofdstuk over de pathofysiologie.

Bij het routine röntgenologische onderzoek moet de overgang van het niet-uitgezette colon naar het megacolon zichtbaar gemaakt worden. De techniek hiervoor werd aangegeven door Neuhauser. De patient ligt bij het onderzoek *op de zij* en per rectumcanule wordt de contraststof ingebracht. Het inlopen hiervan wordt onder doorlichting gevolgd, waarbij vooral gelet moet worden op het overgangsg gebied. Latere opnamen kunnen een retentie door een vertraagde ontleding demonstrenen (Caffey, 1967).

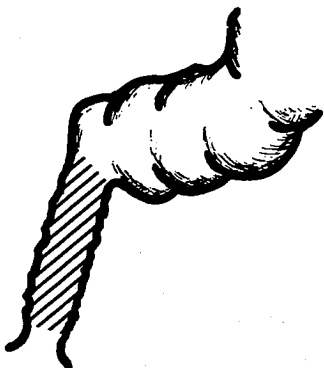
Keefter en Mokrohisky (1954) hebben aan de hand van opnamen bij achttien patienten vijf verschillende typen van röntgenbeelden onderscheiden:

type I



proximaal aganglionaire segment vernauwd,
distaal aganglionaire segment normaal.

type II



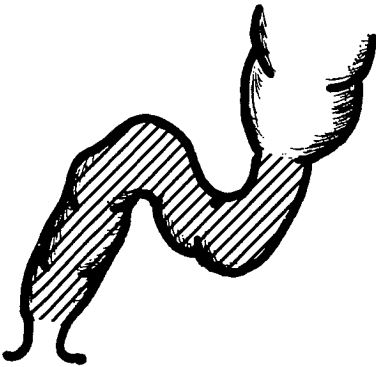
gehele aganglionaire segment is vernauwd.

type III



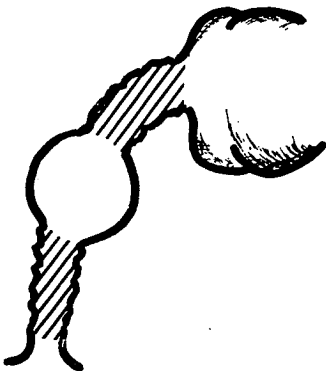
korte vernauwing in het meest proximale gedeelte van het aganglionaire segment.

type IV



practisch normaal uitziend aganglionair segment, doch nauwer dan het proximale uitgezette gedeelte.

type V



2 maal vernauwd segment, gescheiden door een normaal gedeelte.

Bij een *lang aganglionair segment* kan het uitgezette gedeelte onzichtbaar blijven. Indien er een aganglionosis bestaat van het gehele colon toont het röntgenbeeld een microcolon zonder megacolon. Deze gevallen zijn uitsluitend te herkennen aan een vertraagde ontleding.

Bij een *kort aganglionair segment* kan het moeilijk zijn het röntgenbeeld te differentiëren van andere vormen van megacolon. Er is dan een megarectum zichtbaar en het kenmerkende nauwe segment is afwezig. Dit beeld wordt ook gezien bij een organische stenose van de anus door een andere oorzaak en bij het psychogene megacolon.

Caffey (1967) doet in deze gevallen een praesacrale luchtinsufflatie. Een verdikte rectumwand van meer dan zeven millimeter zou een aanwijzing zijn voor de ziekte van Hirschsprung. Uit de literatuur blijkt niet dat deze techniek veelvuldig is toegepast.

Swenson (1959) zag bij het röntgenologische onderzoek en bij de laparotomie van drie patienten met klachten van obstipatie sinds de geboorte een segmentale verwijding van het colon transversum in één geval en van het sigmoid in twee gevallen. Deze verwijding werd geresecereerd, maar een aganglionosis kon in en bij de verwijding niet worden vastgesteld.

Het maken van een buik-overzichtsfoto bij ileus geeft een indruk van de luchtverdeling. Het stellen van de diagnose ziekte van Hirschsprung is op grond hiervan gewoonlijk niet mogelijk (Rubin, 1967).

C. BIOPSIE

Sinds afwijkingen in de zenuwplexus van de darmwand algemeen erkend zijn als het morphologische substraat van de ziekte van Hirschsprung is het histologische onderzoek van de darmwand een onmisbaar onderdeel van de diagnostiek.

De biopsie wordt verricht om aganglionosis vast te stellen en om de lengte van het aganglionaire segment te bepalen. Het eerste gebeurt gewoonlijk door middel van een rectumbiopsie, het tweede bij de laparotomie.

De kenmerkende pathologie is het ontbreken van de ganglioncellen.

Een verdere bijzonderheid is het feit dat de ganglioncellen in de

submucose plexus van Meissner kleiner zijn en minder opeengehoopt voorkomen dan in de plexus van Auerbach (Daamen, 1968; Emery, 1968). Een ruime excisie van de *gehele spierlaag* is daarom gewenst. Daarentegen geven sommige schrijvers de voorkeur aan een oppervlakkige biopsie van alleen het rectumslimvlies (Bodian, 1960; Shandling, 1961; Dobbins en Bill, 1965). Weliswaar is deze techniek minder ingrijpend, doch dit weegt niet op tegen de geringe nauwkeurigheid bij de beoordeling.

De rectumbiopsie dient twee tot drie centimeter boven de slijmvlieshuidgrens genomen te worden. Uit onderzoeken van Bodian (1949), Duhamel en Roujeau (1965), Hofman en Orestano (1967), Blanca Smith (1968) en Aldridge (1968) is namelijk duidelijk geworden, dat ook in het distale gedeelte van het *normale* rectum tot ongeveer twee centimeter boven de anus de ganglioncellen kunnen ontbreken of niet als zodanig te herkennen zijn.

Een verminderd aantal ganglioncellen (hypoganglionosis) of zogenaamde gedegenererde ganglioncellen zijn niet nauwkeurig objectief vast te stellen criteria (Daamen, 1967). Emery (1968) vond een dergelijke bevinding een reden om weefselcoupes uit een meer distaal gelegen gedeelte van de darmwand op een aganglionosis te onderzoeken.

De techniek van de rectumbiopsie is niet moeilijk, maar moet met zorg worden uitgevoerd. Swenson (1955) gaf een techniek aan, waarbij aan de achterzijde van het rectum, boven de sphincter via een incisie van het slijmvlies een stuk van ongeveer vijf bij tien millimeter van de spierlaag wordt weggenomen. Hiatt (1958) benaderde de rectumwand via een incisie achter de anus transperineaal. Bekende complicaties van de rectumbiopsie zijn bloeding en in enkele gevallen bij een hoge biopsie perforatie in de vrije buikholte.

De biopsie bij de laparotomie bestaat uit een excisie van een stukje van de gehele darmwand, eventueel zonder slijmvlies, van vijf bij tien millimeter. Voor het vaststellen van een aganglionosis wordt de excisie verricht in het vernauwde gedeelte van de darm. De proximale resectierand in het ganglionaire gedeelte van de darm wordt bepaald door middel van een biopsie genomen enige centimeters proximaal van de overgang van het wijde naar het nauwe segment. Indien geen duidelijke overgang uitwendig herkenbaar is, moeten meerdere biop-

sieën gedaan worden. De verdere bewerking van het praeparaat gebeurt, wanneer er enige spoed bij is per vriescoupe en anders door een langzame fixatie.

Het snijden van de coupes wordt meestal gedaan in een dwarse richting. Emery (1967) sneed het materiaal in tangentiële richting om zodoende in de coupe een groter gedeelte van de plexus te kunnen zien.

Het kleuren geschiedt als regel met de haematoxyline-azofloxine kleurmethode. De laatste jaren worden ook histochemische kleurtechnieken toegepast. Deze laatste kleurmethode maakt de zenuwcellen in de submucosa duidelijker zichtbaar (Willighagen, 1968; Emery, 1967).

Over de resultaten van het onderzoek door middel van de biopsie wordt in de literatuur nagenoeg niet geschreven.

Madsen (1964) vermeldde bij honderdzevenenvijftig patienten in tien gevallen de toepassing van de biopsie bij laparotomie en de toepassing van de rectumbiopsie in acht gevallen. Het onderzoek per vriescoupe was niet verricht.

Rowe en Clatworthy (1968) beschreven nogmaals uitvoerig de techniek van de rectumbiopsie als door Swenson aangegeven en vermeldden de toepassing ervan bij zevenenveertig patienten. In éénentwintig gevallen ontbraken de ganglioncellen in het praeparaat en deze uitslag kon bij dertien patienten bij het onderzoek van het resectiepraeparaat worden bevestigd.

D. DIAGNOSE

Het stellen van de diagnose bij de ziekte van Hirschsprung is niet altijd eenvoudig. Andere aandoeningen met obstipatie en verwijding van het colon zijn in het klinische beeld soms niet te differentiëren van de ziekte van Hirschsprung. Verder verschaffen noch het röntgenologische onderzoek noch de rectumbiopsie in alle gevallen de gewenste informatie.

Het begin van de klachten sinds de geboorte en ernstige neonatale moeilijkheden zijn krachtige argumenten voor de diagnose. Het röntgenologische onderzoek geeft alleen een aanwijzing in de gevallen waarbij de overgang van het vernauwde gedeelte van de darm naar het megacolon te zien is. Een zekere diagnose kan alleen gesteld worden

op een duidelijke aganglionosis bij microscopisch onderzoek.

1. ANDERE OORZAKEN VAN EEN MEGACOLON

De verschijnselen van obstipatie en ileus en de complicaties bij de ziekte van Hirschsprung kunnen op verschillende leeftijden gelijken op ziektebeelden met een andere oorzaak. Wyllie (1957) heeft een beschrijving gegeven van afwijkingen, waarvan de ziekte van Hirschsprung gedifferentieerd moet worden. Bij de pasgeborene zijn dit ileus bij darmatresie, malrotatie en meconiumileus. Bij de zuigeling kunnen voedingsstoornissen aanleiding geven tot obstipatie of gastro-enteritis. Fissura ani, stenose na anus atresie, hypothyreoidie, spina bifida met neurologische afwijkingen, zwakzinnigheid en langdurige bedrust kunnen secundair obstipatie en een megacolon ten gevolge hebben.

2. PSYCHOGEEN MEGACOLON

Er zijn patienten met verschijnselen van chronische obstipatie en een megacolon waarvoor geen somatische oorzaak aanwezig is. De inspectie van het perineum, het onderzoek van het rectum, het röntgenologische onderzoek, de rectumbiopsie en het neurologische onderzoek geven geen verklaring. Daarentegen kunnen er gegevens zijn die er op wijzen, dat er een stoornis is in de relatie tussen het kind en de ouders waardoor bij het kind een obstipatie kan ontstaan (De Levita, 1969).

Garrard en Richmond (1952) hadden op grond van hun onderzoekingen enige criteria geformuleerd voor het vaststellen van een psychogeen megacolon. De belangrijkste hieronder waren de incontinentia alvi, de aanvang van de verschijnselen na de neonatale periode, een geforceerde zindelijkheidsvorming en de defaecatie in staande of liggende houding.

Call en medewerkers (1963) gaven een bespreking naar aanleiding van hun ervaringen en onderzoekingen bij achtentwintig patienten. Zij veronderstelden dat de oorzaak gezocht moest worden in een stoornis van de vroegste moeder-kind relatie, de situatie waarin de defaecatie plaatsvond en latere traumatiserende invloeden.

Verder merkten zij op, dat de anamnese hierover uiterst moeilijk

verkregen kon worden. Zij beschouwden het vasthouden van de ontlasting primair. De incontinentia alvi zou volgens hen plaatsvinden ten tijde van verhoogde spanning en als uiting van agressieve gevoelens bij de behandeling of ten gevolge van een paradoxo diarrhoea.

Hun behandeling was ten eerste gericht op het verschaffen van steun aan de ouders, opdat zij in staat zouden zijn hun overmatige aandacht voor de defaecatie van het kind te verminderen, ten tweede de ouders begrip te laten krijgen voor de moeilijkheden van hun kind en tenslotte de ouders de oedipale situatie te laten oplossen door het kind de mogelijkheid te geven zich te identificeren met de ouder van hetzelfde geslacht.

Incontinentia alvi kan een op zichzelf staand verschijnsel zijn en hoeft niet samen te gaan met een megacolon. De oorzaak kan gelegen zijn in een organische afwijking van de sfincter, maar kan ook psychogeen zijn.

Vaughan en Cashmore (1954) stelden een verkeerde houding van de ouders ten opzichte van de defaecatie van hun kind verantwoordelijk voor de incontinentia alvi. Deze verkeerde instelling komt voort uit een gestoorde emotionele beleving en houdt geen verband met de intelligentie of de sociale status.

Zij onderscheidden enkele vormen:

1. een encopresis als uiting van een regressie
 - a. bij een acute regressie-toestand
 - b. als onderdeel van een algemene neurotische reactie
 - c. bij psychotische kinderen
2. een encopresis als onderdeel van een immature ontwikkeling.

3. IDIOPATHISCH MEGACOLON

Tenslotte zijn er gevallen van chronische obstipatie en megacolon bij het jonge kind waarbij het onderzoek *geen* oorzaak aan het licht heeft kunnen brengen. Men spreekt in deze gevallen van idiopathisch megacolon. Deze term werd al vroeg gebruikt (Treves, 1898). Voor dat de aganglionosis algemeen herkend was, werd de ziekte van Hirschsprung zelf ook met deze naam aangeduid.

Duhamel (1965) heeft een poging gedaan een oplossing te vinden

voor het probleem van het idiopathische megacolon. Tesaamen met de patholoog-anatoom Roujeau heeft hij bij eenentwintig gevallen van megarectum, die beschouwd werden als een idiopathisch megacolon, een biopsie van de m. sphincter ani internus onderzocht:

in 3 gevallen waren er *geen* afwijkingen aan de zenuwplexus en het spierweefsel

in 10 gevallen waren de zenuwcellen afwezig

in 8 gevallen was het spierweefsel niet normaal en was er fibrose in aanwezig of waren de gladde spiercellen vervangen door dwars-gestreept spierweefsel.

De tien gevallen met afwezigheid van zenuwcellen in de m. sphincter ani internus beschouwde hij als patienten met de ziekte van Hirschsprung. Hij ging voorbij aan het feit dat het meest distale deel van het *normale* rectum aganglionair kan zijn. De morphologische veranderingen van het spierweefsel in de m. sphincter ani internus achtte hij een mogelijke verklaring voor de afwijking bij de acht gevallen van idiopathisch megacolon.

In plaats van een idiopathisch megacolon werd door enkele onderzoekers in gevallen waar de oorzaak van het megacolon niet duidelijk was, gesproken van pseudo-Hirschsprung.

Ehrenpreis (1965) beschreef een patient met de klinische verschijnselen van de ziekte van Hirschsprung, bij wie röntgenologisch en bij de laparotomie een megacolon werd gezien, dat overging in een nauw segment. Bij pathologisch anatomisch onderzoek kon geen aganglionosis worden aangetoond.

Ravitch (1958) heeft voor gevallen met een psychogeen megacolon de uitdrukking pseudo-Hirschsprung gebruikt.

De diverse benamingen voor de ziekte van Hirschsprung en daarop gelijkende ziektebeelden geven aanleiding tot misverstanden. Om dit te voorkomen volgt hier nog een korte begripsbepaling.

De ziekte van Hirschsprung is een afwijking waarbij met het pathologisch anatomische onderzoek een *aganglionosis* is aange-

toond. Daarnaast zijn er *andere oorzaken* voor een megacolon. Wanneer de oorzaak van het megacolon niet duidelijk is, wordt gesproken van *idiopathisch megacolon*.

HOOFDSTUK V

BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG

A. HISTORISCH OVERZICHT EN DE ONTWIKKELING VAN DE BEHANDELING NA 1948

De eerste publicaties over de behandeling van de ziekte van Hirschsprung gaven aanwijzingen voor diverse laxerende maatregelen (Marfan, 1895; Fenwick, 1900). Voor zover bekend werd de eerste operatieve behandeling verricht door Treves in 1898 (zie blz. 17). In de daaropvolgende jaren werd de functiestoornis van de darm toegeschreven aan een ontregelde beïnvloeding van de sympathische en parasymphatische zenuwen. De behandeling was gericht op de correctie hiervan: doorsnijden van de sympathische zenuwen in het kleine bekken (Wade en Royle, 1927), oprekking van de sfincter ani en sfincterotomie om de sfincterspasmus op te heffen (Martin en Burden, 1927), spinale anaesthesie (Scott en Morton, 1930). Sommigen dienden geneesmiddelen toe, die een farmacologische werking hebben op het autonome zenuwstelsel, zoals syntropan en acetylbetamethylcholine (Klingman, 1938; Law, 1940).

Na 1948 is een nieuw tijdperk ingegaan voor de behandeling van de ziekte van Hirschsprung. In de periode dat Whitehouse en Kernohan (1948) en Bodian (1949) de aganglionosis duidelijk hadden vastgesteld en Ehrenpreis (1945, 1946) bij het röntgenologische onderzoek had gezien, dat het gedeelte van de darm distaal van het megacolon de oorzaak was van de obstructie, deed Swenson (1948, 1949), kinderchirurg uit de kliniek van Gross in Boston, waarnemingen en onderzoeken die in een nieuwe behandeling van de ziekte van Hirschsprung resulteerden.

Het was Swenson uit het beloop van de ziekte van Hirschsprung opgevallen dat het aanleggen van een anus praeternaturalis in het uitgezette proximale gedeelte een verbetering gaf. Wanneer deze anus praeternaturalis weer gesloten werd, ontstond een recidief. Bij het röntgenologische onderzoek was hem opgevallen dat het nauwe distale segment geen peristaltiek vertoonde. Onderzoek naar de peristaltiek in het uitgezette en nauwe segment, waarbij de druk in het lumen gemeten werd met behulp van ballonnen, liet hem verder zien dat er in het distale segment een verhoogde tonus aanwezig was. Swenson concludeerde dat het nauwe segment te beschouwen was als een functionele obstructie.

Hij ontwikkelde een methode voor de behandeling, waarbij dit niet goed functionerende gedeelte van het colon werd geresecteerd. Het proximaal daarvan gelegen gedeelte van het colon werd door de anus gehaald en op twee centimeter afstand van de anus met het rectum geanastomoseerd. Hij had eerst door proeven met honden nagegaan of het mogelijk was door middel van een abdomino-perineale techniek, bekend bij de behandeling van het rectumcarcinoom, het distale colon te resecteren zonder schade aan de functie van de sphincter ani toe te brengen. Dit lukte en de gevreesde complicaties van naadlekkage en stricturen op de anastomose bleven ook uit, zodat hij ertoe overging zijn techniek bij de eerste drie patienten toe te passen. De ingreep werd een succes en de basis was gelegd voor een *rationele* chirurgische behandeling.

Uit de literatuur blijkt, dat deze methode daarna algemeen werd toegepast (Marshall Lee, 1955; Hays en Norris, 1956; Wyllie, 1957; Hiatt, 1958; Grob, Genton en Vontobel, 1959; Ehrenpreis, 1952, 1961; Louw, 1961; Dorman, 1966; Ueda, 1968). Ook in Nederland werden patienten met de ziekte van Hirschsprung volgens Swenson geopereerd (Pinxter, Knape en Naessens, 1952; Kummer, 1956; Noordijk, 1958; Wittebol en Swaan, 1963; Swaan, 1964; Vervat, 1967; Bouvy, 1969).

Door anderen werden modificaties op de techniek aangebracht. Hiatt (1951) en Grob (1952) haalden het te resecteren colon door de anus voordat de resectie verricht werd, waarmee zij wilden bereiken, dat de kans op contaminatie van het kleine bekken verkleind werd.

Bij een naonderzoek van het materiaal uit Boston door Swenson (1957) en van het materiaal uit Londen door Wyllie (1957) bleken de

resultaten bevredigend te zijn. Aanvankelijk was men bevreesd voor potentiëstoornissen bij de man op latere leeftijd als gevolg van het praepareren in het kleine bekken. Deze vrees was niet gerechtvaardigd, want uit het naonderzoek van Swenson (1957) bleek, dat acht van zijn patienten een normale potentie hadden en vader waren geworden.

Wegens het na de operatie optreden van enterocolitis, die werd toegeschreven aan een verhoogde sphincterspanning, breidde Swenson (1960,1964,1965) zijn techniek uit met een partiële sphincterectomie. Hierbij werd de anastomose van colon en rectum schuin gelegd: aan de voorzijde bleef twee centimeter van het rectum staan, aan de achterzijde nog slechts één centimeter, waardoor hier de m. sphincter ani internus verzwakt werd.

De techniek volgens Swenson is niet eenvoudig en er werden ondanks de aanvankelijke gunstige berichten toch complicaties gezien van naadlekkage. Dit was een reden voor vele kinderchirurgen om naar een andere methodiek te zoeken (Grob, Genton en Vontobel, 1960; Ehrenpreis, 1961; Louw, 1961; Kostia, 1962).

State (1952,1963,1965) ging wegens zijn minder gunstige resultaten van de methode Swenson ertoe over een resectie van het colon te doen uitsluitend langs abdominale weg. Omdat hem bij het röntgenologische onderzoek was opgevallen dat ook in het uitgezette gedeelte van het colon geen goede contracties te zien waren, reseceerde hij tevens een deel van het megacolon. Bij deze operatie bleef zes tot tien centimeter van het aganglionaire rectum in situ en het lag voor de hand, dat hiertegen bezwaren zouden worden gemaakt.

In 1952 ging ook Nissen over tot het verrichten van de abdominale resectie, omdat hij moeilijkheden had ondervonden ten gevolge van insufficiëntie van de sphincter ani na de operatie volgens Swenson.

In hetzelfde jaar volgde Rehbein (1955,1958,1964) met zijn abdominale resectie. Rehbein reseceerde ook het megacolon. Hij legde de anastomose in het kleine bekken zo diep als technisch mogelijk was. Ook hechtte hij veel waarde aan het verzwakken van de hypertone m. sphincter ani internus bij de operatie door middel van oprekking. Ook bij deze operatie bleven enige centimeters aganglionair rectum in situ en daarom stond men tegenover deze techniek enigszins terug-

houdend.

Rehbein (1959,1963,1968) is echter over de resultaten van de periode van 1952 tot 1967 tevreden. Zijn techniek werd nagevolgd door Kostia (1962) in Helsinki, die in de periode van 1958 tot 1960 acht patienten opereerde. Daarna ging Kostia over op de methode Duhamel, waarvan hij betere resultaten verwachtte. Houdard, Lataix en Botella (1967) publiceerden hun resultaten van de operatie volgens Rehbein bij vijf patienten op de leeftijd van zeven, elf, éenen-twintig, vierentwintig en drieëndertig jaar. De resultaten waren goed en de auteurs achtten deze ingreep bij voorkeur geschikt voor de behandeling van het grotere kind en de volwassene.

In 1958 publiceerde Duhamel een nieuwe operatietechniek. Vóór 1955 waren door hem vijfentwintig patienten geopereerd volgens de methode Swenson. Speciaal bij de jonge zuigeling was de mortaliteit hoog: twee van de drie patienten overleden. Zijn ervaringen met een voorlopige anus praeternaturalis waren evenmin gunstig: vijf van de acht patienten overleden.

De operatie volgens Duhamel begint met de resectie van het aganglionaire segment. Het rectum wordt even onder de peritoneale omslagplooï gesloten. Het proximale ganglionaire gedeelte van het colon wordt vervolgens zonder veel moeite achter het rectum geleid en end-to-side met het rectum geanastomoseerd. Aanvankelijk gebeurde dit door de sphincter ani heen, waarbij de achterzijde van de anastomose gemaakt werd door middel van hechtingen, de voorzijde door middel van naar elkaar gerichte klemmen. Er kan hierbij gedeeltelijk een septum ontstaan tussen rectum en colon.

Men achtte het een voordeel dat het praepareren bij de zenuwplexus tussen blaas en rectum achterwege kon blijven en dat de voorzijde van de rectumwand behouden bleef voor de defaecatiereflex. Als bijzondere indicatie gaf Duhamel nog aan, dat zijn techniek zeer goed kon worden toegepast, wanneer tevoren reeds een operatie volgens Swenson was verricht.

Met zijn nieuwe techniek verkreeg hij direkt goede resultaten bij vijf zuigelingen. Het voordeel van zijn operatietechniek is het geringe trauma.

Wegens de vele slechte ervaringen met de operatie volgens Swenson werd de techniek volgens Duhamel enthousiast ontvangen

en over de gehele wereld toegepast (Grob, Genton en Vontobel, 1959; Menghetti, 1960; Kostia, 1962; Martin, 1962; Roviralta, 1962; Sieber en Kiesewetter, 1963; Ehrenpreis, 1966; Louw, 1961; Dorman, 1967; San Luis, Takuma Nemoto en Beardmore, 1968; Adang, 1968; Okamoto, 1968; Ikeda, 1968).

Ernstige postoperatieve complicaties kwamen over het algemeen minder voor dan bij de operatie volgens Swenson. Er waren echter andere bezwaren. Deze bestonden uit het optreden van een incontinentia alvi door een insufficiënte sphincter ani en de vorming van een faecesmassa (fecaloom) in de blinde rectumzak. Hierdoor ontstonden ten gevolge van druk op het colon weer obstipatie en paradoxe diarrhoea.

Het probleem van de incontinentia alvi werd in 1959 opgelost door Grob, die de colorectale anastomose *boven* de sphincter ani heeft aangeraden. Later nam Duhamel deze modificatie over. Voor het probleem van het septum tussen de blinde rectumzak en het colon worden de laatste jaren van diverse kanten oplossingen geboden (zie blz. 62).

Een vierde methode voor de resectie van het aganglionaire colon werd in 1961 geïntroduceerd door de Italiaan Soave (1964). Geïnspireerd door de techniek voor de behandeling van de anus atresie volgens Rehbein en Romualdi verrichtte hij een abdomino-perineale operatie, waarbij in het rectum de mucosa werd gescheiden van de seromuscularis en verwijderd. Er ontstond een musculaire tunnel in het rectum waardoorheen het proximale colon gehaald kon worden.

Tenslotte moet nog vermeld worden dat door Bentley (1964) en door Lynn (1966) bij een aganglionosis over een relatief korte afstand de m. sphincter ani internus en de spierlaag in de achterzijde van de rectumwand over een aantal centimeters werden gekliefd, huns inziens met goede resultaten.

In het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam wordt de techniek volgens Rehbein bij voorkeur toegepast, nadat met de methode van Swenson en van Duhamel slechte resultaten waren verkregen ten gevolge van ernstige complicaties. In het volgende hoofdstuk zullen de gegevens hierover uitvoerig worden besproken.

B. VOORBEHANDELING

Met de voorbehandeling worden de maatregelen zoals het toedienen van laxermiddelen en het verrichten van rectale spoelingen aangeduid, die tot doel hebben de opgehoopte faecesmassa uit de darm te verwijderen. Tevens kan hiertoe het aanleggen van een anus praeternaturalis worden gerekend bij de behandeling van een ileus. Van deze maatregelen zullen het verrichten van rectale spoelingen en het aanleggen van een anus praeternaturalis afzonderlijk worden besproken.

1. RECTALE SPOELINGEN

In het bijzonder bij patienten met de ziekte van Hirschsprung worden rectale spoelingen veel toegepast. Met behulp hiervan kan een grote faecesmassa uit het uitgezette colon worden verwijderd. Met enige honderden milliliters spoelvloeistof, afhankelijk van de leeftijd, wordt via een ingebrachte rectumcanule gedurende ongeveer een half uur de darm gespoeld.

Hiatt (1951) beschreef ernstige en dodelijke complicaties als gevolg van rectale spoelingen met *gewoon water*. Hij behandelde namelijk gedurende vier jaar tweeënveertig patienten. Bij een aantal hiervan zag hij na de spoeling verschijnselen van malaise, anorexie en zweten, bij drie patienten verschijnselen van shock en éénmaal een dodelijke afloop. Bepalingen van het Na-gehalte van het serum na het spoelen toonden een duidelijke hyponatriaemie aan als gevolg van een waterintoxicatie.

Het is daarom gewenst te controleren hoeveel spoelvloeistof in en uit gaat en gebruik te maken van een isotonische oplossing. Een physiologische zoutoplossing (0.9%) wordt veel toegepast, maar kan bij patienten met een hart- of nierziekte gevaar opleveren. Hiatt adviseerde een 0.7% gelatine oplossing te gebruiken, die niet geresorbeerd wordt.

2) ANUS PRAETERNATURALIS

Het aanleggen van een anus praeternaturalis wordt regelmatig toegepast bij patienten met de ziekte van Hirschsprung. Er zijn hiervoor

diverse indicaties. Bij de ileus die veel voorkomt bij de pasgeborene kan dit de minst ingrijpende behandeling zijn. Wanneer er complicaties optreden, zoals enterocolitis en perforatie van de gestuwde darm, en bij een lang aganglionair segment zal vaak een anus praeternaturalis moeten worden aangelegd. Verder kan het aanleggen van een anus praeternaturalis nodig zijn bij de resectie van de aganglionaire darm, als voorzorg bij een twijfelachtige anastomose en bij de behandeling van een naadlekkage.

Het is belangrijk om bij de uitvoering hiervan te weten hoever de aganglionosis zich uitstrekt. Het stoma wordt zo distaal mogelijk in het ganglionaire gedeelte van de darm geplaatst (Brenner en Swenson, 1967), omdat:

- a. obstipatieverschijnselen kunnen recidiveren en een enterocolitis het beeld kan compliceren indien het stoma zich bevindt in het aganglionaire gedeelte
- b. zodoende een maximale lengte van het normale colon bewaard blijft
- c. bij een eventueel later te verrichten resectie-operatie dan geen moeilijkheden ontstaan bij het mobiliseren van het colon en afzonderlijk sluiten van het stoma niet nodig is.

Bekende complicaties van de anus praeternaturalis zijn prolaps, stenose, herniëatie en huidafwijkingen rondom de anus.

C. OPERATIEVE BEHANDELING

Wanneer de diagnose eenmaal gesteld is wordt bij patienten met de ziekte van Hirschsprung gewoonlijk één van de gebruikelijke operatieve behandelingen uitgevoerd.

Bij de jonge zuigeling wordt de resectie eerst dan uitgevoerd wanneer het patientje zich in een goede algemene toestand bevindt en een stijgende groeicurve toont (Duhamel, 1958; Shim en Swenson, 1965; Ehrenpreis, 1967; Rehbein, 1968).

Eerst zal een bespreking worden gewijd aan de darmsterilisatie bij de colon-chirurgie, daarna zullen de verschillende operatieve behandelingsmethoden afzonderlijk worden beschreven.

1) DARMSTERILISATIE

De darmsterilisatie als voorbehandeling bij colon-chirurgie is een onderwerp van discussie (De Bakey, 1967). Dat toediening van antibiotica bij de chirurgie van het colon infecties kan voorkómen, werd duidelijk bij het dierexperiment (Cohn, 1956). Hierbij bleek dat mechanische reiniging van de darm ook een gunstige invloed had.

Het doel van de darmsterilisatie is het in korte tijd verminderen van de flora in de darm zonder dat andere ziekteverwekkers daarvoor in de plaats komen. Antibiotica die slechts bacteriostatisch werkzaam zijn en waartegen bacteriën een resistentie kunnen ontwikkelen, komen niet in aanmerking. Voorbeelden hiervan zijn chloramphenicol, tetracyclines en sulfa-paepreparaten. Hierdoor kan een staphylococcen-enteritis ontstaan (Goslings en Lubsen, 1966). Het is verder noodzakelijk dat de antibiotica plaatselijk werkzaam zijn.

Klinische onderzoekingen met verschillende antibiotica (Cohn, 1961, 1968) hebben aan het licht gebracht, dat neomycine en kanamycine voor het steriliseren van de darm in aanmerking komen. De vermindering van de darmflora heeft enige tijd nodig en tweeënzeventig uur na het begin van de toediening blijkt het optimale tijdstip voor de operatie. Omdat vooral bij kinderen superinfecties werden gezien door schimmels, werd in de kinderchirurgie overgegaan op een combinatie van kanamycine en nystatine. (zie tabel 5).

TABEL 5. Pre-operatieve darmsterilisatie bij kinderen (Cohn, 1968).

leeftijd	doses		tijdschema
	kanamycine	nystatine	
1 jaar	250 mg	50.000 E	beginnen 4 x
1 - 3 jaar	333 mg	100.000 E	ieder uur, daarna
3 - 6 jaar	500 mg	100.000 E	om de 6 uur ge-
6 jaar	1000 mg	500.000 E	urende 72 uur

Bij een naonderzoek door Herter en Slanetz (1967) van duizend-tweeënveertig colonresecties werden geen duidelijke verschillen gevonden in complicaties en mortaliteit bij patienten, die wel en niet met antibiotica werden voorbereid. Wel bleek bij verdere analyse, dat de "low-anterior" resectie duidelijk meer complicaties te zien gaf in de niet-voorbereide groep. Zij adviseerden alleen antibiotica te geven,

indien een extraperitoneale anastomose wordt aangelegd.

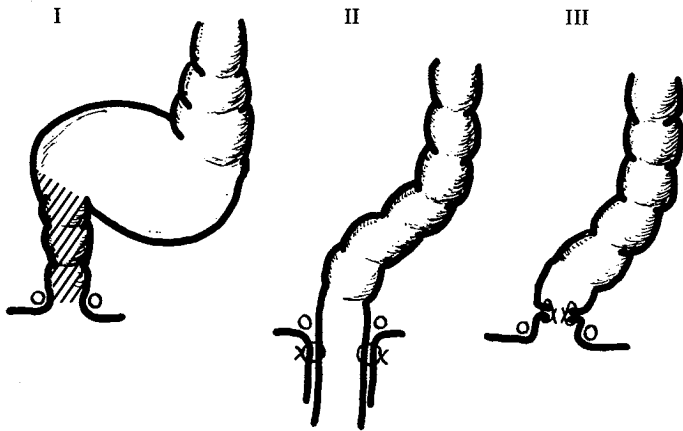
Bekende kinderchirurgen tenslotte hebben de nadruk gelegd op een goede mechanische reiniging van de darm en een zorgvuldige chirurgische techniek (Gross, 1956; Swenson, 1958; Rehbein, 1968).

2) DE VERSCHILLENDE OPERATIEVE BEHANDELINGSMETHODEN

a. De operatie volgens Swenson (1950).

Techniek. Swenson zelf schreef dat de techniek niet eenvoudig is, omdat het operatieterrein moeilijk toegankelijk is en de techniek ongewoon. De operatie duurt in zijn handen ongeveer vier uur, waarbij wordt geopereerd door twee teams, ieder bestaande uit één chirurg, één assistent en één instrumentatiezuster. Er wordt abdominaal en perineaal geopereerd. De laparotomie geschiedt via een linker paramediane incisie. De resectie van het aganglionaire colon op grond van de biopsie, waarbij nog ongeveer tien centimeter van het aangrenzende megacolon wordt medegenomen, geschiedt zo zuinig mogelijk. Na de resectie van de proximale rand wordt de a. haemorrhoidalis superior onderbonden en de arcade gespaard. Het vrij-prepareren van het distale aganglionaire colon gebeurt scherp en op de darmwand ter voorkoming van mictie- en potentiëstoornissen. Om te bepalen of er voldoende ver in distale richting geprepareerd is wordt het distale gedeelte van het colon buiten de anus gestulpt. Hierbij is het van voordeel dat de resectie reeds abdominaal verricht werd, waardoor het uitstulpen gemakkelijker gaat. Wanneer in het naar buiten gestulpte rectum de slijmvlieshuidgrens volledig zichtbaar is, kan de resectie van de distale rand worden uitgevoerd. Aan de voorzijde blijft twee centimeter van het rectum staan en aan de achterzijde minder dan één centimeter, waarmee de partiële sphincterectomie tevens is verricht. Vervolgens wordt het proximale colon, dat ganglionair moet zijn, een voldoende circulatie moet laten zien en voldoende lengte moet hebben om een spanningvrije anastomose te leggen, door de anus gehaald. De anastomose wordt minutieus ("waterticht") gemaakt, twee-rijig, muscularis met zijde en mucosa met chromocargut geknoopte hechtingen, waarbij tractiehechtingen als teugel gebruikt worden. Het leggen van de anastomose duurt anderhalf tot twee uur. In die tijd sluit het andere team de buik,

waarbij een supra-pubische blaascatheter wordt achtergelaten (zie afb.1).



Afb.1. Schematische voorstelling van de techniek volgens Swenson.

- I. Megecolon en nauw segment (arcering) vóór de operatie.
- II. Ganglionaire, proximale colon door de anus gehaald.
- III. Colorectale anastomose tenslotte.

Bij een analyse van vierhonderd geopereerde patienten door Swenson (1967) kwamen de volgende fouten in de techniek aan het licht:

- het achterblijven van meer dan twee centimeter van het aganglionaire rectum
- een anastomose van aganglionair colon aan rectum
- een anastomose onder spanning
- het niet aanleggen van een anus praeternaturalis, wanneer post-operatief een naadlekkage is ontstaan
- het niet behandelen van een enterocolitis die na de operatie is ontstaan met rectale spoelingen.

Resultaten. Ter beoordeling van de resultaten verrichtte Swenson (1957) een naonderzoek van zijn geopereerde patienten (zie tab.6 en 7).

TABEL 6. Directe resultaten bij een follow-up van 200 patiënten (Swenson, 1957).

overleden 6 pat. = 3%		ernstige complicaties 17 pat. = 9%		geringe complicaties 17 pat. = 9%	
perforatie dunne darm	2x	strictuur op de anastomose	9x	gastro-enteritis	5x
volvulus	1x	naadlekkage	2x	urinewegsinfectie	4x
bijnier bloeding	1x	necrotisch colon	1x	wondinfectie	2x
gastro-enteritis	1x	bekkenabsces	1x	geneesm. allergie	2x
staphyl. sepsis	1x	rectovag. fistel	1x	intra-abd. absces	1x
		sepsis	1x	paral. ileus	1x
		appendicitis	1x	urethritis	1x
		jejunum invaginatie	1x	haemol. anaemie	1x

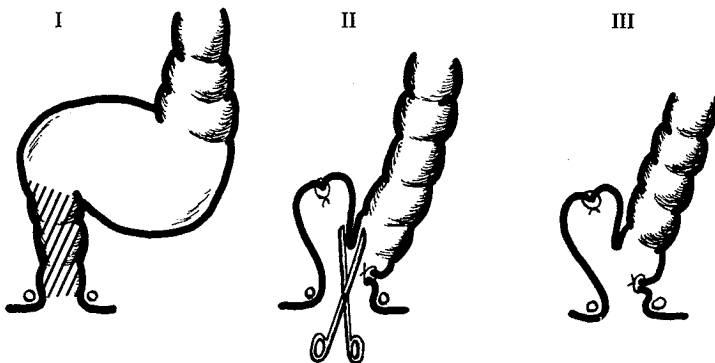
b. De operatie volgens Duhamel (1960,1964)

Techniek. Abdominaal vindt een resectie plaats in het rectum ter hoogte van de peritoneale omslagplooï. Het rectum wordt onder de peritoneale omslagplooï gesloten. Het niet uitgezette rectosigmoid en het meest uitgezette gedeelte van het megacolon worden dan geresecteerd. Het proximale ganglionaire colon wordt daarna gemobiliseerd. Retrorectaal wordt een ruimte vrijgepraepareerd tot op de bekkenbodem. Met een gesteelde depper wordt retrorectaal de achterwand van het rectum boven de sphincter ani in de anus gepresenteerd. Een tweede operateur werkt perineaal mee. Deze maakt een dwarse incisie op de gepresenteerde plaats in de achterwand van het rectum één centimeter boven de slijmvlieshuidovergang. Aanvankelijk legde Duhamel de colorectale verbinding lager op de plaats tussen het rectum en de m. sphincter ani externus, maar hij zag toen een incontinentia alvi ten gevolge van een insufficiëntie van het sphincterapparaat. Het proximale ganglionaire colon wordt met een klem, die op geleide van de eerder genoemde gesteelde depper via de anus in de retrorectale ruimte wordt ingebracht door de opening in het rectum gehaald en buiten de anus gebracht. De achterzijde van het colon wordt door middel van hechtingen met de rectumwand geanastomo-

TABEL 7. Uiteindelijke resultaten bij een follow-up van 200 patienten (Swenson, 1957).

overleden 8 pat.	resultaat na 5-10 jaar	resultaat na 2-5 jaar	resultaat binnen 2 jaar	potentie
thuis plotseling binnen 24 uur overleden t.g.v. dehydratie + infectie	goed 72 pat. gastro-enteritis 1 pat.	goed 63 pat. chron. diarrhoe + opgezette buik 1 pat.	goed 49 pat. obstipatie 1 pat. rec. diarrhoe 2 pat.	8 ♂ hebben kinderen 5 ♂ ejaculeren
7 pat. nierinsufficiëntie 1 pat.				

seerd. De voorzijde van de colonwand wordt aan de achterwand van het rectum gefixeerd met behulp van twee klemmen, die met het ene been in het rectum en het andere been in het colon V-vormig naar boven gericht staan en contact maken. Na enige dagen, wanneer de bekleemde wand afgestoten wordt, komen de klemmen naar buiten (zie afb.2).



Afb.2. Schematische voorstelling van de techniek volgens Duhamel.

- I. Megacolon en nauw segment (arcering) vóór de operatie.
- II. Rectum eindigt blind. Colorectale anastomose aan de achterzijde d.m.v. hechtingen, aan de voorzijde met naar elkaar toegericht, aangebrachte klemmen.
- III. Colorectale anastomose tenslotte.

Resultaten. Ter beoordeling van de resultaten van de operatieve behandeling werden door Duhamel (1964) en Ehrenpreis (1966) nader onderzoeken gedaan (zie tab.8 en 9).

TABEL 8. Resultaten van de operatieve behandeling bij 37 patienten (Duhamel, 1964).

	overleden	complicaties		resultaat (follow-up periode niet opgegeven)	
		strictuur	prolaps	incont. alvi	goed
oorspronkelijke techniek	—	1	3	2	7
gemodificeerde techniek	2 (totaal agangl. encephalitis)	1			26
totaal	2			2	33

TABEL 9. Resultaten van de operatieve behandeling volgens Duhamel bij 30 patienten (Ehrenpreis, 1966).

aantal	overleden	complicaties		resultaat (follow-up periode 1 1/2 - 5 jaar)		
		naadlekk.	stricturen	incont. alvi	incont. ur.	goed
30	1	2	6	12	3	14

Ehrenpreis (1966) had tot 1959 zijn patienten geopereerd volgens Swenson, daarna volgens Duhamel en beide series vergeleken. Hij kwam tot de volgende conclusies:

1. de operatie volgens Duhamel heeft het voordeel van
 - a. lage mortaliteit
 - b. toepassingsmogelijkheid bij jonge zuigelingen
 - c. geen onvolledige resectie van het aganglionaire rectum
 - d. behoud van sensibiteit van het rectum
 - e. nagenoeg geen incontinentia urinae
 - f. geen recidief obstipatie.

2. de operatie volgens Duhamel heeft dezelfde nadelen van
 - a. lekkage (rectumstomp)
 - b. stricturen (colorectale anastomose)
 - c. incontinentia alvi.

3. de operatie volgens Duhamel heeft het voor deze ingreep speciale bezwaar dat faeces in het blindeindigende rectum wordt opgehoopt, maar met goede behandeling (opheffen colorectale septum) is dit te verhelpen.

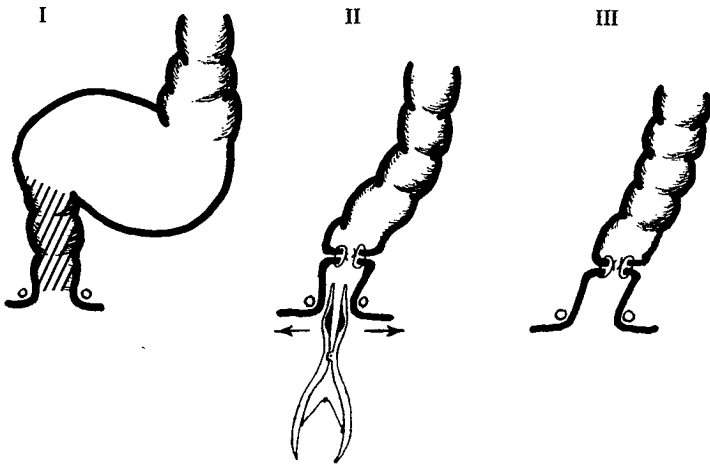
MODIFICATIE TER OPHEFFING VAN HET COLORECTALE SEPTUM

1. Dorman, Votteler en Graivier (1967) leggen eerst de klemmen aan en dan pas sluiten zij het rectum één centimeter hierboven. Het gedeelte van het septum, gelegen tussen de klemmen, wordt geëxcedeerd.

2. Lester Martin en Caudill (1967) leggen boven de anus de end-to-side anastomose van colon en rectum, vervolgens leggen zij een anastomose van het bovineinde van het rectum ook weer met het colon, waarna de beide anastomose-openingen worden verbonden met een klem. Door de verkleving van de septumlagen en de druknecrose ontstaat na enige dagen een grote ruimte tussen colon en rectum.
3. Ikeda (1967) noemde zijn modificatie de z-vormige anastomose met behulp van een ovale klem. Hij begint met een sphincterotomie. Dan legt hij de gebruikelijke distale colorectale anastomose. Daarboven wordt het rectumeinde ook weer met het colon geanastomoseerd. Wanneer de achterwand hiervan gereed is, wordt een ovale klem op het septum gezet en de anastomose aan de voorzijde verder afgemaakt.
4. Soper (1968) maakt de gebruikelijke distale anastomose en plaatst dan op het septum twee klemmen evenwijdig aan elkaar. Het gehele septum wordt gekliefd en de anastomose aan de bovenzijde gelegd.
5. Steichen, Talbert en Ravitch (1968) gebruiken een hechtapparaat naar Russisch model met "staples" (nietjes). Nadat de gebruikelijke distale colorectale anastomose is gelegd, wordt het apparaat op het septum gezet. In het midden bevindt zich een mes en aan weerszijden worden de septumlagen verbonden met twee rijen "staples". Tenslotte wordt de anastomose aan de bovenzijde gelegd.
6. Sulamaa (1968). Distaal wordt de gebruikelijke colorectale anastomose gelegd. Het bovineinde van het rectum wordt gesloten door middel van een tabakzaknaad en de hechting in het lumen lang gelaten. Vervolgens wordt een ringvormige klem ingebracht, één been in het colon aan de achterzijde van het colorectale septum en het andere been in het rectum aan de voorzijde. Alvorens de klem te sluiten wordt de lang gelaten hechting en de top van de rectumzak door de opening van het voorste been van de ringtang gehaald.

c. De operatie volgens Rehbein (1968)

Techniek. De patient heeft een rolkussen onder het bekken. Met een mediane incisie wordt de buikholte geopend en met hechtingen wordt het laagste punt van de peritoneale omslagplooi omhoog getrokken en aan de speciale wondspreider gefixeerd. Tijdens het vrijpraepareren van het rectum in het kleine bekken worden de teugels aangehaald, waardoor het rectum hoger komt. De resectie vindt proximaal plaats in het ganglionaire gedeelte en distaal zo diep als mogelijk is. Bij kleine kinderen blijkt dit drie centimeter van de anus, bij grotere kinderen zeven centimeter van de anus te zijn. Het leggen van de anastomose van het proximale colongedeelte en het distale rectum vindt open plaats met een één-rijige naad en geknoopte zijden hechtingen. De anastomose wordt dan geëxtraperitonealiseerd. Essentieel is tenslotte het oprekken van de sphincter ani bij het einde van de operatie (zie afb.3).



Afb.3. Schematische voorstelling van de techniek volgens Rehbein.

- I. Megacolon en nauw segment (arcing) vóór de operatie.
- II. Intra-abdominale resectie, end-to-end anastomose, oprekken van de m. sphincter ani.
- III. Colorectale anastomose tenslotte.

Resultaten. Ter beoordeling van de resultaten verrichtte Rehbein (1968) een naonderzoek bij tweehonderdeenendertig patienten (zie tab.10).

TABEL 10. Resultaten van de operatieve behandeling bij 231 patienten (Rehbein, 1968). (Patienten geopereerd in de periode 1952-1967, follow-up periode niet opgegeven).

aantal	zeer goed	goed	matig	overleden	niet verschenen bij naonderzoek
231	144	32	13	18	24

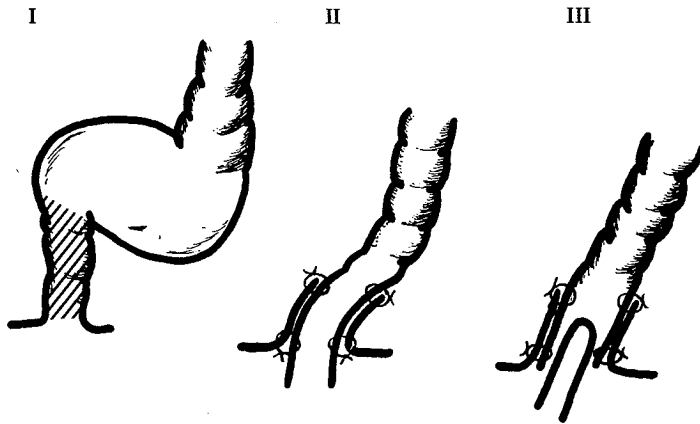
Opmerkingen hierbij zijn:

- a. de dertien patienten met een matig resultaat waren ook geestelijk onvolwaardig
- b. van de vijfenveertig patienten met een goed en matig resultaat waren er dertig, bij wie de obstipatieklachten recidiveerden en waarvoor de sphincter ani moest worden opgerekt, c.q. sphincterectomie werd toegepast
- c. van de achttien overleden patienten werd dit bij zes aan de operatie toegeschreven.

d. De operatie volgens Soave (1964)

Techniek. Er wordt begonnen met het abdominale gedeelte van de operatie. Het rectosigmoid dat gereseceerd zal worden, wordt vrijgepraepareerd boven de peritoneale omslagplooï. Ter hoogte van de peritoneale omslagplooï wordt de rectumwand tussen de seromuscularis en de mucosa circulair geïnfiltrerd met 0.5% novocaïne oplossing. Via een lengte-incisie op deze plaats worden de twee lagen circulair gescheiden. Vervolgens wordt in distale richting tot aan de bekkenbodem de mucosa van de muscularis vrijgepraepareerd met behulp van een gesteelde depper, gedrenkt in een adrenaline oplossing en met de praepareerschaar. Dan wordt perineaal één centimeter boven de slijmvlieshuidgrens de mucosa losgemaakt van de muscularis. Wanneer de mucosa boven en onder geheel los is, worden de mucosa en het daarachter gelegen proximale gedeelte van het colon door de rectumspierkoker buiten de anus gehaald. De resectie vindt

plaats in het ganglionaire gedeelte. Abdominaal en perineaal worden met enkele hechtingen het colon en rectum samen gefixeerd, waarbij tussen de twee lagen een rubberdrain wordt achtergelaten en in het rectum een canule. Na ongeveer twintig dagen wordt het overtollige colon dat buiten de anus hangt diathermisch verwijderd. Belangrijk is tenslotte dat nog gedurende enige maanden dagelijks de anus moet worden opgerekt om een stenose te voorkomen (zie afb.4).



Afb.4. Schematische voorstelling van de techniek volgens Soave.

- I. Megacolon en nauw segment (arcering) vóór de operatie.
- II. Ganglionaire, proximale colon door de rectum-spiertkoker gehaald.
- III. Regelmatig oprekken met sonde van anus.

Modificatie. Boley, c.s. (1968) opereerden aanvankelijk vijf patienten volgens Soave. Het doorgehaalde colon retraheerde en er ontstond een stenose van de anus. Daarop hebben zij het doorgehaalde colon geanastomoseerd met het anusslijmvlies en zagen bij de volgende acht patienten deze complicatie niet meer.

Resultaten. Ter beoordeling van de resultaten verrichtte Soave (1966) een naonderzoek bij vierendertig patienten (zie tab. 11 en 12).

TABEL 11. Complicaties van de operatieve behandeling bij 34 patienten (Soave, 1966).

aantal pat. (1961-1965)	overl.	naadlekk.	obstructie	evisceratie	blaas- stoornissen
34	2	-	-	-	-

TABEL 12. Uiteindelijk resultaat van de operatieve behandeling bij 18 patienten (Soave, 1966). Follow-up periode 1-4 jaar

aantal pat.	obstipatie	diarrhoe	fecaloom	geen klachten
18	1	1	1	15

e. "Rectal myectomy" volgens Lynn (1966)

Geïnspireerd door de sphincterectomie voor de verzwakking van een hypertone m. sphincter ani internus (Bentley, 1964) heeft Lynn hieraan bij negen patienten een uitbreiding gegeven. Bij patienten die tevoren zonder succes een abdominale lage resectie van het colon of een van de doorhaal-operaties ondergingen en bij patienten, die een relatief kort aganglionair segment hadden heeft Lynn in de spierlaag van de achterzijde van de rectumwand tot een afstand van dertien centimeter boven de slijmvlieshuidgrens een reep spierweefsel geëxci-deerd. De resultaten waren volgens hem goed.

HOOFDSTUK VI

ONDERZOEK PATIENTEN SOPHIA KINDERZIEKENHUIS EN ZUIGELINGENKLINIEK

A. NAONDERZOEK

In de periode van 1948 tot begin 1968 zijn drieëntachtig patienten behandeld onder de diagnose megacolon of ziekte van Hirschsprung.

Het onderzoek had tot doel na te gaan wat de resultaten waren van de operatieve behandeling van de patienten met de ziekte van Hirschsprung. Tevens kon bij de bestudering een inzicht verkregen worden in de problemen, die zich hadden voorgedaan bij de diagnostiek.

Van de drieëntachtig patienten waren er op het moment van dit onderzoek nog ééenzeventig in leven. Deze werden allen opgeroepen voor een naonderzoek (afb.5) en indien de patient niet in staat was op de polikliniek te verschijnen, werden de ouders verzocht een vragenformulier (afb.6) in te vullen, hetgeen bij tien patienten geschiedde.

NAONDERZOEK MEGACOLON CONGENITUM
SOPHIA KINDERZIEKENHUIS

Follow-up

Naam:	Status nr.:
Datum:	
Leeftijd:	
Gewicht:	
Gezondheidstoestand	<input type="radio"/> goed <input type="radio"/> matig <input type="radio"/> slecht
Gegevens ontwikkeling:	
Subjectief resultaat:	<input type="radio"/> goed <input type="radio"/> matig <input type="radio"/> slecht
Objectief resultaat:	defaecatie laxeren incontinentia alvi incontinentia urinae diarrhoea incidenteel vuil
Onderzoek buik + rectaal toucher:	opgezette buik faecaloom verwijde ampulla recti strictuur bij de anus sphincterspanning
X-onderzoek:	
Opmerkingen:	
Conclusie:	

Afb.5. Formulier gebruikt bij het poliklinisch naonderzoek van de patienten.

**VRAGENFORMULIER NAONDERZOEK
MEGACOLON CONGENITUM S.K.Z.**

- Naam: Status nr.:
Geslacht:
Datum van invullen:
Leeftijd:
Gezondheid: O goed O matig O slecht
Gewicht:
Lengte:
Hoe oud (ongeveer) gaan lopen:
Hoe oud (ongeveer) zindelijk gaan worden:
Welke klas op school nu:
Wat voor werk (eventueel):
Is de aandoening geheel genezen: O ja O nee
Hoelang na de operatie waren er nog klachten:
Zijn er nu nog klachten, welke:
Hoe vaak komt de ontlasting:
Zijn er nog laxeermiddelen nodig (ontbijtkoek, zetpil):
Is patient(je) wel eens ziek met een opgezette buik:
Kan de ontlasting altijd goed worden opgehouden:
Zijn er anders vaak vuile broeken:
Of wel eens een enkele keer:
Komt diarrhoe voor, hoe vaak:
Kan de urine altijd goed worden opgehouden:
Zijn de erectie van de penis en de zaadlozing normaal:
Zijn de wonden goed genezen:
Vindt U het resultaat van de behandeling: O goed O matig O slecht

Is er nog een behandeling geweest in een ander ziekenhuis, waar en wanneer:
Zijn er nog andere bijzondere ziekten of afwijkingen voorgekomen:

Afb.6. Vragenformulier gebruikt wanneer de patienten niet op de polikliniek voor het nadonderzoek konden verschijnen.

Alle patienten toonden verschijnselen van een ernstige obstipatie en een megacolon. Zij bleken echter geen homogene groep te vormen. Na bestudering van de ziektegeschiedenissen konden zij in drie groepen worden verdeeld.

1. Patienten met de ziekte van Hirschsprung bij wie een aganglionosis kon worden aangetoond (43 patienten).
2. Patienten bij wie met de gebruikelijke methoden van onderzoek geen oorzaak van het megacolon kon worden vastgesteld. In deze gevallen spreekt men ook wel van een idiopathisch megacolon (34 patienten).
3. Patienten met een andere ziekte, die een megacolon kan veroorzaken, zoals een organische stenose na anus atresie of functionele stoornissen bij hypothyreoidie (6 patienten).

Voor de beoordeling van de resultaten van de operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung bleken zestig van de drieëntachtig patienten in aanmerking te komen (zie aanhangsel 2). Hiertoe behoorden de drieënveertig patienten met een aangetoonde aganglionosis, terwijl hieraan toegevoegd werden zeventien patienten uit de groep met een idiopathisch megacolon. Deze patienten toonden kenmerkende overeenkomsten met het klinische beeld van de ziekte van Hirschsprung, hoewel op grond van het histologische onderzoek de diagnose niet gesteld kon worden. Hierbij moet in aanmerking worden genomen, dat bij een aantal patienten de aganglionosis niet herkend kan zijn (zie blz. 82).

Als kenmerkende klinische verschijnselen werden beschouwd:

- a. het *sinds de geboorte* bestaan van een obstipatie
- b. ernstige verschijnselen van obstipatie in de *neonatale periode*, waarvoor *klinische behandeling* nodig was
- c. een kenmerkend röntgenbeeld
- d. het familiair voorkomen van de obstipatie.

- ad a. Verschijnselen van obstipatie sinds de geboorte treden volgens de literatuur op bij ongeveer 90% van de patienten (Wyllie, 1957; Madsen, 1964). Uit het eigen materiaal hadden drieënveertig patienten met een aangetoonde aganglionosis *allen* verschijnselen vanaf de geboorte.
- ad b. De patient met de ziekte van Hirschsprung komt dikwijls reeds in de neonatale periode onder klinische behandeling (Madsen, 1964; Pellerin, 1966). Bij de drieënveertig *eigen* patienten met een aangetoonde aganglionosis bevonden zich drieëndertig die kort na de geboorte in een ziekenhuis moesten worden opgenomen. Tot de neonatale periode werden de eerste twee levensmaanden gerekend.
- ad c. Als röntgenologisch kenmerkend voor de ziekte van Hirschsprung werd beschouwd een megacolon, dat distaal overgaat in een abnormaal vernauwd gedeelte van de dikke darm.
- ad d. Op grond van het familiair voorkomen (Dalla Valle, 1920; Zuelzer en Wilson, 1948; Bodian en Carter, 1951; State, 1963; Emanuell, Padorr en Swenson, 1965) werden twee patienten met een idiopathisch megacolon alsnog bij de beoordeling van de resultaten betrokken (zie blz. 84).

De overige patienten uit de groep van het idiopathische megacolon hadden wel verschijnselen van obstipatie en een uitgezette darm, maar misten de bovengenoemde kenmerkende klinische verschijnselen. Voor nadere gegevens van deze patienten en van de zes patienten met een andere oorzaak voor het megacolon wordt verwezen naar aanhangsel 4.

B. KLINISCHE GEGEVENS

1) ALGEMENE GEGEVENS

Het aantal patienten dat jaarlijks onder behandeling kwam nam regelmatig toe (zie tab.13). Eén derde van de patienten was afkomstig uit Rotterdam en omgeving, twee derde werd ingestuurd van elders in Nederland.

TABEL 13. Eerste opneming in het Sophia Kinderziekenhuis

periode	1948 t/m 1953	1954 t/m 1958	1959 t/m 1963	1964 t/m begin 1968
aantal patienten	1	7	17	35

Er bleken vier tot vijf maal zo veel mannelijke patienten te zijn als vrouwelijke (zie tab.14). Deze verhouding wordt ook in de literatuur opgegeven (Swenson en Fisher, 1956; Madsen, 1964).

TABEL 14. Indeling naar geslacht.

geslacht	♂	♀
aantal patienten	49	11

2) VERSCHIJNINGSVORM

Alle zestig patienten hadden verschijnselen van obstipatie sinds de geboorte. Deze patienten werden verdeeld in:

- patienten die in de neonatale periode klinisch werden behandeld
- patienten die na de neonatale periode voor het eerst onder klinische behandeling kwamen (zie tab.15).

TABEL 15. Leeftijd eerste klinische behandeling.

periode	neonataal		later	
	0 - 2 mnd.	2 mnd. - 2 jaar	2 - 6 jaar	6 - 10 jaar
aantal patienten	43	7	7	3

De patienten die in de neonatale periode klinisch werden behandeld hadden verschijnselen van een vertraagde meconiumlozing en van een wisselende obstipatie. Bij de ernstig zieke kinderen was de buik meer of minder opgezet. Weigeren van de voeding, spugen of

zelfs een volledige ileus kwamen herhaaldelijk voor. Op den duur geraakten deze patientjes in een dystrophische toestand (zie tab.16).

TABEL 16. Aard van de verschijnselen bij 43 pasgeborenen die klinisch werden behandeld.

niet ernstige verschijnselen van een wisselende obstipatie	18 pasgeborenen
ernstige verschijnselen met spugen en een opgezette buik	25 pasgeborenen

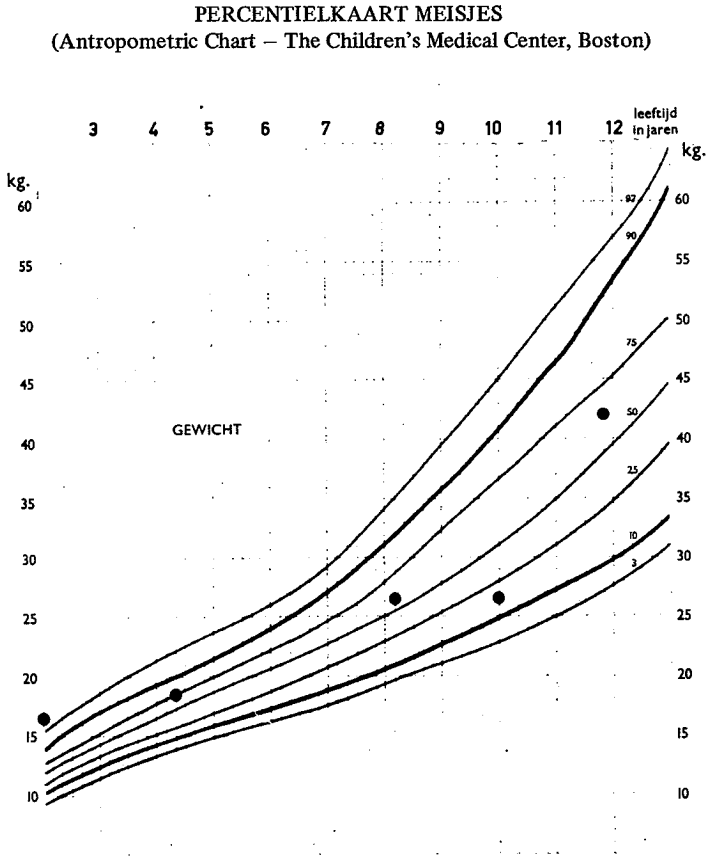
Een *enterocolitis* met verschijnselen van een ernstige acute voedingsstoornis kwam als complicatie in het materiaal in vier gevallen duidelijk tot uiting (zie aanhangsel 2: patient A8, A12, A19 en K5). Drie patienten herstelden vlot na de gebruikelijke behandeling van een dyspepsie. Bij één van hen werd een kweekproef van de faeces verricht, waarbij geen pathogene micro-organismen werden gevonden. De vierde patient had behalve verschijnselen van spugen en diarrhoea ook verschijnselen van peritonitis. Bij operatie werd een uitgezet acuut ontstoken sigmoid aangetroffen. Er werd toen een anus praeternaturalis aangelegd; later volgden echter nog vele complicaties (zie aanhangsel 2: patient A8).

Bij de patienten die ná de neonatale periode onder klinische behandeling kwamen, stonden de verschijnselen van een chronische obstipatie op de voorgrond. De periode tussen twee defaecaties varieerde bij deze patienten van enkele dagen tot een paar weken. Bij de ergste vorm van obstipatie was de buik opgezet, voelden de kinderen zich ziek en hadden zij geen eetlust. Incontinentia alvi zonder meer werd bij deze patienten niet waargenomen. De kinderen kregen gedurende lange perioden diverse laxantia toegediend of clysmata, vaak ook een combinatie van deze twee. Verscheidene kinderen werden meerdere malen in een ziekenhuis opgenomen. De late herkenning van de ware aard van de afwijking was vaak de oorzaak dat de definitieve behandeling pas op oudere leeftijd plaats vond. In enkele gevallen is het voorgekomen, dat patienten met een chronische obstipatie door een goede verzorging door ouders en huisarts pas op de schoolleeftijd voor het eerst onder klinische behandeling kwamen.

3) LICHAAMSGEWICHT

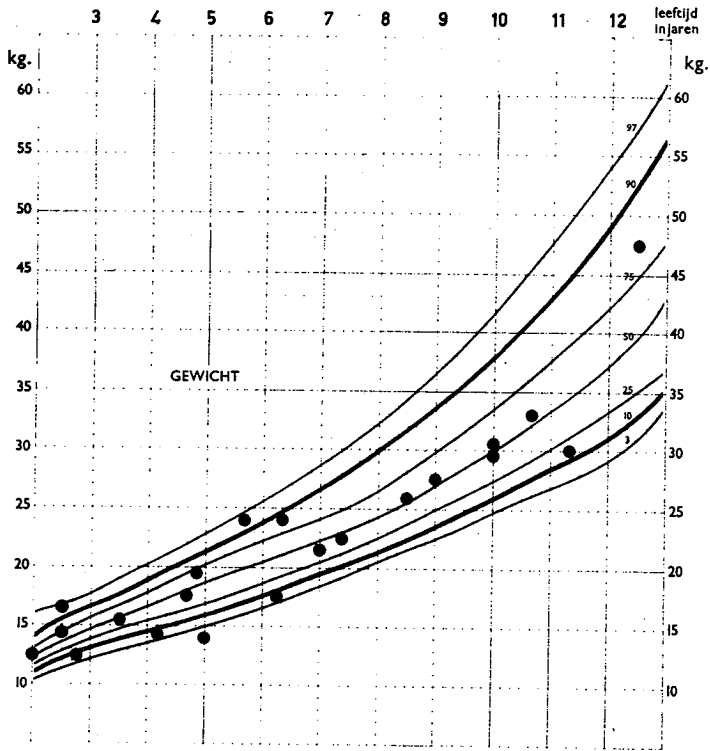
In de literatuur wordt opgegeven dat bij oudere kinderen met de ziekte van Hirschsprung een achterstand in de groei kan voorkomen (Wyllie, 1957; Madsen, 1964). Fairgrieve (1962) kon dit bij vijf volwassen patienten niet bevestigen.

In ons eigen materiaal kon worden nagegaan hoe het lichaamsgewicht was bij zesentwintig patienten boven de leeftijd van twee jaar kort voor de operatieve behandeling (afb.7 en 8). Hieruit bleek dat de gewichten van deze patienten binnen de normale grenzen lagen.



Afb.7. Het gewicht van 5 meisjes boven de leeftijd van 2 jaar, bepaald kort voor de operatieve behandeling (zie aanhangsel 2).

PERCENTIELKAART JONGENS
(Antropometric Chart – The Children's Medical Center, Boston)

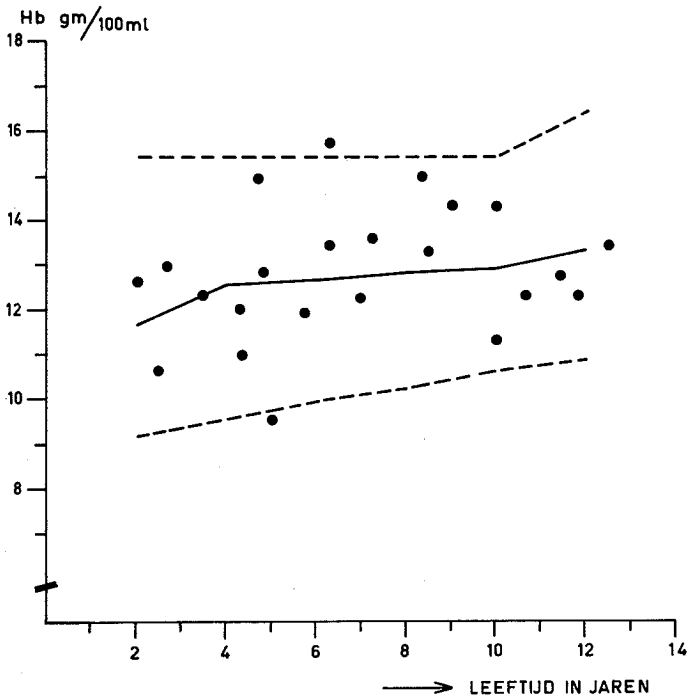


Afb.8. Het gewicht van 21 jongens boven de leeftijd van 2 jaar, bepaald kort voor de operatieve behandeling (zie aanhangsel 2).

4) HAEMOGLOBINE-GEHALTE

Volgens Wyllie (1957) en Madsen (1964) zou bij oudere kinderen met de ziekte van Hirschsprung een anaemie voorkomen.

In ons eigen materiaal was van drieëntwintig patienten boven de leeftijd van twee jaar het Hb-gehalte kort voor de operatieve behandeling bekend (afb.9). Het bleek dat ook deze waarden binnen de normale grenzen lagen.



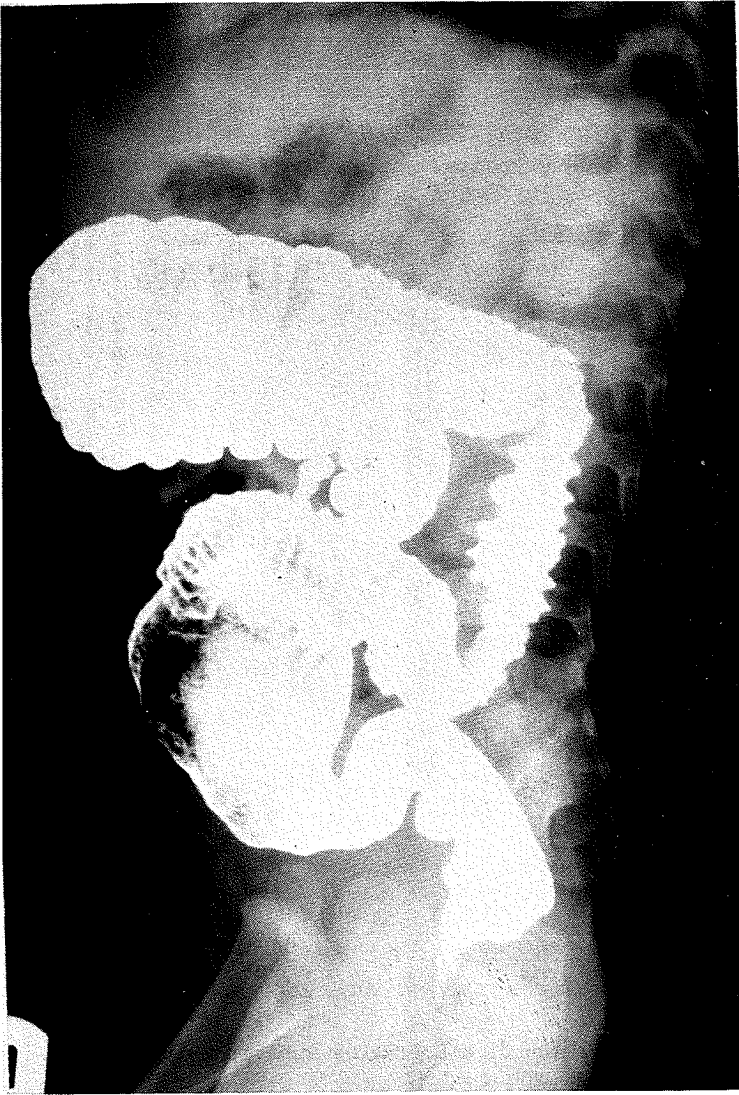
Afb.9. Het Hb-gehalte van 23 patienten boven de leeftijd van 2 jaar, bepaald kort voor de operatieve behandeling. De bepalingen beschieden in duplo volgens de HiCN methode (voorschrift Nederlands Normalisatie-Instituut ontwerp 2407, juli 1961, UDC : 612.111.11 : 543.432).

5) RÖNTGENOLOGISCHE GEGEVENS

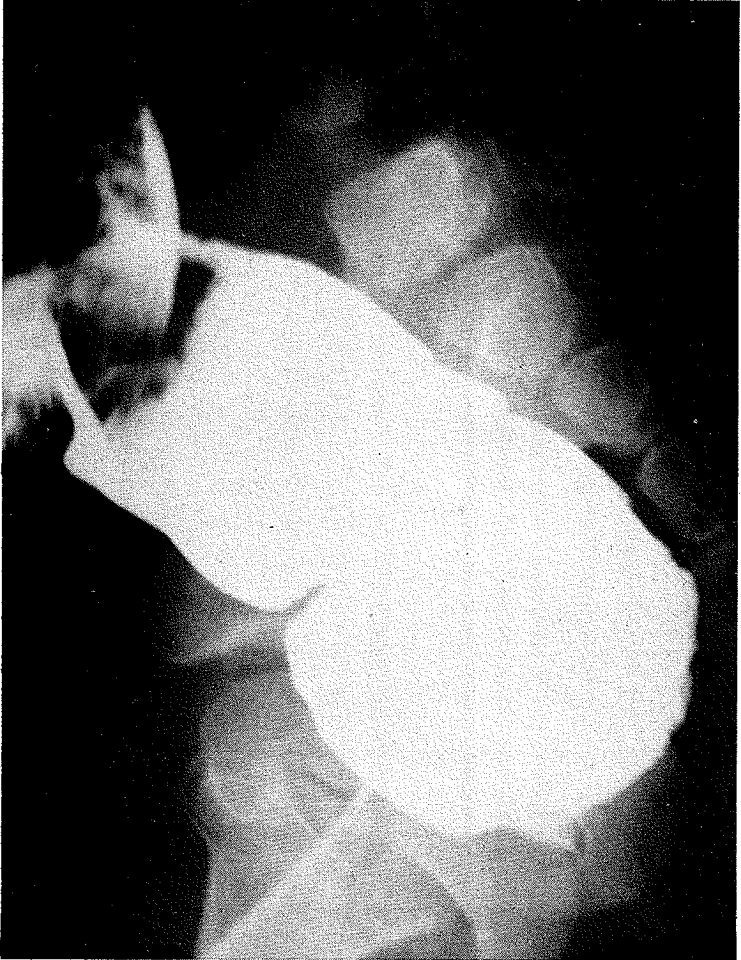
Van de zestig patienten werden de röntgenfoto's die aanwezig waren in het archief nogmaals bekeken. Deze gegevens werden aangevuld met de röntgenverslagen uit de ziektegeschiedenissen. De bevindingen waren als volgt:

a.	beeld van een megacolon dat distaal overgaat in een abnormaal vernauwd gedeelte van de dikke darm (afb.10) bij	21 patienten
b.	geen conclusie mogelijk (afb.11) bij	29 patienten
c.	geen gegevens meer aanwezig bij	<u>10 patienten</u>
		60 patienten

Uit deze getallen blijkt dat het röntgenologisch onderzoek slechts in een minderheid van de gevallen steun gaf aan de diagnose. De beoordeling van het röntgenbeeld was niet eenvoudig. Naarmate de lengte van het vernauwde gedeelte van de dikke darm distaal van het megacolon groter was, kon ook de diagnose ziekte van Hirschsprung met meer waarschijnlijkheid gesteld worden. Bij een megarectum dat distaal direct overgaat in de anus is de ziekte van Hirschsprung röntgenologisch niet te differentiëren van een megacolon ten gevolge van een organische stenose of een psychogeen megacolon.



Afb.10. Megacolon dat distaal overgaat in een abnormaal vernauwd gedeelte van de dikke darm. (Pat.A39).



Afb.11. Megacolon dat distaal direkt overgaat in de anus. Geen conclusie mogelijk. (Pat.A11).

De morfologische gegevens van de patienten waren afkomstig van de rectumbiopsie, van de biopsie genomen tijdens de proeflaparotomie of de resectie, van het onderzoek van het resectiepraeparaat en van de obductie van overleden patienten (zie aanhangsel 3).

De uitslag van het histologische onderzoek was in verschillende gevallen bij de aanvang van het naonderzoek niet duidelijk. Om deze reden werden de beschikbare microscopische praeparaten nogmaals bekeken.

De microscopische praeparaten waren gekleurd met een haematoxyline-azofloxine kleurstof. In veel gevallen waren serie coupes aanwezig.

Bij de beoordeling werd gelet op:

- a. de plaats in de darm waar de biopsie uit genomen was
- b. de aanwezigheid van de volledige dikte van de darmwand en in het bijzonder van de twee spierlagen
- c. de aanwezigheid van ganglioncellen. De plexus van Auerbach is door de grootte van de ganglioncellen aldaar de beste plaats ter beoordeling op het voorkomen of ontbreken van ganglioncellen. Uitsluitend het wel of niet aanwezig zijn van de ganglioncellen werd genoteerd. De beoordeling van een verminderd aantal ganglioncellen (hypoganglionosis) werd achterwege gelaten wegens de subjectieve waarde en de betrekkelijkheid hiervan in verband met een meer of mindere uitrekking van de darmwand. Evenzo werden onvolledig herkenbare ganglioncellen (gedegenererde ganglioncellen) niet gewaardeerd wegens de onzekere criteria
- d. de aanwezigheid van duidelijk gegolfde en verdikte zenuwbundels.

Aan de hand van de verkregen gegevens werd eerst nagegaan bij welke patienten een aganglionosis was aangetoond. Verder wilden wij evalueren welke biopsieën die waren verricht, te beoordelen waren op de aanwezigheid van ganglioncellen. De rectumbiopsie bleek niet af-

tijd te beoordelen waardoor het stellen van een diagnose onmogelijk was. Ook werd in het microscopische praeparaat gekeken naar het voorkomen van gegolfde en verdikte zenuwbundels in combinatie met de aganglionosis. Tenslotte werd er bij het onderzoek naar het voorkomen van een aganglionair segment dat reikt *voorbij* het rectosigmoid één geval aangetroffen.

AGANGLIONOSIS

Bij drieënveertig patienten werd een aganglionosis vastgesteld. De herkomst van de aganglionaire praeparaten en de verdeling hiervan over de patienten was als volgt:

rectumbiopsie	9 patienten
biopsie bij de proeflaparotomie	13 patienten
biopsie bij de resectie	2 patienten
resectiepraeparaat	18 patienten
obductie	<u>1 patient</u>
	43 patienten

Het is niet onwaarschijnlijk, dat het aganglionaire segment in een aantal gevallen gemist werd. Wanneer het resectiepraeparaat ganglionair werd bevonden en op de rectumbiopsie geen diagnose gesteld kon worden, was de aanwezigheid van een kort aganglionair segment toch niet uitgesloten, omdat bij de resectie drie tot zeven centimeter van het rectum achter kan blijven.

RECTUMBIOPSIE

Van drieëntwintig patienten waren de microscopische praeparaten van de rectumbiopsie voor revisie beschikbaar. Hiervan waren slechts negen goed te beoordelen op het ontbreken van ganglioncellen en bij alle negen bleek het rectum aganglionair te zijn.

In de overige gevallen bleek de rectumbiopsie niet uit de volledige dikte van de rectumwand te bestaan. Daar de patholoog-anatoom voor de beoordeling de gehele spierlaag van de rectumwand in het microscopische praeparaat nodig had, werd in deze gevallen geen diagnose gesteld.

De biopsie die genomen werd tijdens de proeflaparotomie of bij de resectieoperatie bleek meestal wel goed te beoordelen. Het is bij deze biopsieën ook technisch eenvoudiger de volledige dikte van de darmwand te excideren. Van drieëntwintig patienten waren de microscopische praeparaten van de biopsie die genomen was tijdens de proeflaparotomie voor revisie beschikbaar. Hiervan waren tweeëntwintig biopsieën goed te beoordelen. Van acht patienten waren de microscopische praeparaten van de biopsie genomen tijdens de resectieoperatie voor revisie beschikbaar. Deze biopsieën waren allen goed te beoordelen.

Het is interessant na te gaan hoe bij het weliswaar kleine aantal van negen aganglionaire rectumbiopsieën de bevindingen waren in het resectiepraeparaat. Bij het microscopische onderzoek bleek van zes resectiepraeparaten de distale rand aganglionair en van drie het gehele praeparaat ganglionair te zijn. Dit laatste betekent dat de drie patienten slechts een kort aganglionair segment hadden.

HET VOORKOMEN VAN GEGOLFDE EN VERDIKTE ZENUWBUNDELS

In de volgende praeparaten werden duidelijk gegolfde en verdikte zenuwbundels waargenomen in combinatie met een aganglionosis:

6 van	9 aganglionaire rectumbiopsieën
18 van	34 aganglionaire resectiepraeparaten
1 van	3 aganglionaire obductiepraeparaten
<hr/> 25	<hr/> 46

Blijkbaar zijn deze karakteristieke zenuwbundels niet altijd aanwezig. Hun bijdrage voor de diagnostiek is niet zo belangrijk als de aganglionosis, ook omdat zij zoals uit het onderzoek van Aldridge en Campbell (1968) is gebleken in het distale, *normale* aganglionaire rectum kunnen voorkomen.

LANG AGANGLIONAIR SEGMENT

Er was één geval (zie aanhangsel 3: patient A34) met een aganglionosis van het rectum tot en met het colon transversum. Deze patient overleed voordat de operatieve behandeling kon worden uitgevoerd.

De bevindingen werden verkregen bij de obductie.

7) PATIENTEN BIJ WIE DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG FAMILIAIR VOORKWAM

De ziekte van Hirschsprung kan *familiair voorkomen* (Dalla Valle, 1920; Zuelzer en Wilson, 1948; Bodian en Carter, 1951; State, 1963; Emanuell, Padorr en Swenson, 1965). Dit werd ook in het eigen materiaal gezien. Twee patienten hadden een familierelatie. Zij waren neef en nicht, kinderen van twee zusters (zie aanhangsel 2: patient K4 en K8).

8) PATIENTEN BIJ WIE TEVENS ANDERE AANGEBOREN AFWIJKINGEN BESTONDEN

De ziekte van Hirschsprung kan gepaard gaan met verschijnselen van een mongoloïde idiotie, ook wel syndroom van Down genoemd (Wilkinson, 1963; Graivier en Sieber, 1966). Ook wij zagen dit bij twee patienten.

Patient A16 kwam op achtjarige leeftijd onder klinische behandeling wegens een chronische obstipatie sinds de geboorte. Er waren ook klinische verschijnselen van een mongoloïde idiotie en een debilitas mentis. Zij onderging aanvankelijk een operatie volgens Swenson; wegens een recidief van de obstipatie werd zij toen geopereerd volgens Duhamel. Bij het naonderzoek bleek nog een incontinentia alvi te bestaan.

Patient A25 werd op de derde dag na haar geboorte opgenomen wegens een ileus. Er waren verschijnselen van een mongoloïde idiotie en van een ventrikel septum defect aanwezig. Wegens recidiverende ileusverschijnselen werd een anus praeternaturalis aangelegd. De patiente overleed op de leeftijd van zes maanden ten gevolge van een luchtweg-infectie.

Bij twee andere patienten werden behalve de aganglionosis ook congenitale afwijkingen van andere aard vastgesteld.

Patient A34 werd twee dagen na de geboorte opgenomen wegens een ileus. In de gegevens stond vermeld dat ook bij andere leden van de familie congenitale afwijkingen aanwezig waren. Met het histologische onderzoek werd een aganglionosis vastgesteld vanaf de anus tot in het colon transversum. Tevens bleken een microcephalie, gehemelte-spleet, micrognathie, "smalle thorax", zesde vinger aan rechter hand en aan beide handen syndactylie te bestaan. Er werd een anus praeternaturalis aangelegd. De patiente bleef echter braken en overleed korte tijd daarna zonder duidelijke oorzaak.

Patient A37 werd op twee en half jarige leeftijd opgenomen wegens chronische obstipatie sinds de geboorte. Bij histologisch onderzoek werd een aganglionosis aangetoond. Verder bleek er een psychomotorische retardatie te bestaan en een gecompenseerde hydrocephalus zonder duidelijke oorzaak. Hij werd geopereerd volgens Rehbein met goed resultaat.

Bij het merendeel van de patienten werd een resectie verricht van een gedeelte van de dikke darm. Voordat deze ingreep plaats vond, waren er evenwel verschillende maatregelen genomen die tot doel hadden een meer of minder ernstige verstopping van de darm op te heffen. Deze maatregelen bestonden uit:

- a. het toedienen van laxeermiddelen
- b. het verrichten van rectale spoelingen
- c. het operatief verwijderen van fecalomen via een colotomie
- d. het aanleggen van een anus praeternaturalis.

ad a. Laxeermiddelen werden gewoonlijk reeds vanaf de geboorte en vaak gedurende lange perioden gegeven bij de minder ernstige vormen van chronische obstipatie. Hierbij werden de algemeen gebruikelijke middelen toegepast. Bij de behandeling thuis werd veelal nog het zogenaamde zeppennetje gebruikt. De laatste jaren werd in de kliniek met goed resultaat een praeparaat van lactulose gegeven (zie voetnoot 1) en een combinatie praeparaat van natriumcitraat, natriumlaurylsulfoacetaat en sorbitol (zie voetnoot 2).

ad b. Het verrichten van rectale spoelingen in de kliniek diende er toe om grote faecesmassa's uit het megacolon te verwijderen. In hardnekkige gevallen moest dagelijks worden gespoeld. Als spoelvloeistof werd een 0.9% oplossing NaCl in water gebruikt.

ad c. Het operatief verwijderen van fecalomen uit het megacolon via een colotomie bleek nodig in gevallen waarbij het niet gelukte met rectale spoelingen de faecesmassa te verwijderen. De laatste jaren kwamen deze hardnekkige en langer bestaande gevallen van obstipatie nauwelijks meer voor.

voetnoot 1 = merknaam: Duphalac

voetnoot 2 = merknaam: Microlax

ad d. Een anus praeternaturalis werd aangelegd bij patienten met ileusverschijnselen. Deze ernstige verschijnselen werden vooral gezien bij de pasgeborene en de zuigeling. Bij het aanleggen van de anus praeternaturalis werd het stoma zo distaal mogelijk in het ganglionaire darmgedeelte geplaatst. De darm werd ter plaatse gekliefd, het distale einde van de darm blind gesloten en het proximale einde in de buikwand gehecht. Deze localisatie geeft een maximaal gebruik van het darmslijmvlies en vereenvoudigt het mobiliseren van de darm bij de later uit te voeren resectie. Als complicatie werd rondom de anus praeternaturalis een lichte dermatitis waargenomen en een neiging tot het ontstaan van een stenose.

Bij de pasgeborene wordt geen resectie uitgevoerd. Het doel van de behandeling bij deze patientjes is met conservatieve maatregelen de defaecatie op gang te krijgen. Wanneer dit niet mogelijk is, wordt een anus praeternaturalis aangelegd.

Van de drieënveertig patienten die in de neonatale periode klinisch werden behandeld gebeurde dit bij zestien in het Sophia Kinderziekenhuis. Vier patienten konden in deze periode met de conservatieve maatregelen worden behandeld, waarbij geen complicaties optraden, terwijl bij de overige twaalf alsnog een anus praeternaturalis moest worden aangelegd (zie tab.17 en aanhangsel 2). Van deze

TABEL 17. Gegevens van de behandeling tijdens de neonatale periode in het Sophia Kinderziekenhuis.

aantal patienten	aard behandeling	beloop
4	conservatief	zonder complicaties
12	anus praeternaturalis	10 pat. zonder complicaties 2 pat. overleden

twaalf overleden twee patienten: één bij wie tevens een mongoloïde idiotie bestond overleed ten gevolge van een luchtweginfectie (zie aanhangsel 2: patient A25) en één bij wie tevens praematuritas en multipale aangeboren afwijkingen bestonden overleed zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak (zie blz. 84 en aanhangsel 2: patient A34).

Van de zestig patienten werd bij zesenvijftig in het Sophia Kinderziekenhuis een resectie uitgevoerd.

Van de vier andere patienten werd bij één een resectie elders uitgevoerd, maar wegens een hernieuwde obstipatie werd in het Sophia Kinderziekenhuis een sphincterotomie met oprekken van de anus verricht. De overige drie patienten overleden voordat een resectie kon worden uitgevoerd.

Bij de operatieve behandeling werden verschillende methoden van resectie toegepast (zie tab.18). Aanvankelijk was dit de operatie volgens Swenson. Wegens het optreden van ernstige complicaties door naadlekkage werd echter na 1960 geleidelijk overgegaan op de methode volgens Duhamel. Hierbij werden dezelfde complicaties gezien.

TABEL 18. Perioden waarin de diverse methoden van resectie werden uitgevoerd.

methode	1950 t/m 1954	1955 t/m 1959	1960 t/m 1964	1965 t/m 1968
Swenson	3	4	10	1
Sw/Grob	-	-	4	-
Duhamel	-	1	6	6
Soave	-	-	-	1
Rehbein	-	2	1	17
	3	7	21	25

In de laatste drie jaren van de periode, waarvan in dit onderzoek sprake is, werd de techniek volgens Rehbein bij voorkeur uitgevoerd. De ervaringen hiermee waren gunstiger dan met de eerder toegepaste technieken. Bij één patient werd zonder succes de operatie volgens Soave uitgevoerd.

Als voorbereiding op de operatieve behandeling werd de darm gesteriliseerd met een combinatiepraeparaat bestaande uit 165 mg neomycine B base als sulfaat en 12.500 E bacitracin per tablet van 250 mg totaal (zie voetnoot 1). De dosering bedroeg 100 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur in vier doses gedurende drie dagen.

voetnoot 1 = merknaam: Nebacetin-Forte

C. RESULTATEN VAN DE OPERATIEVE BEHANDELING

Bij de beoordeling van de resultaten werd gebruik gemaakt van het schema dat werd toegepast bij het symposium over "Les résultats du traitement de la maladie de Hirschsprung", georganiseerd door de Société Française de Chirurgie Infantile in januari 1969 te Parijs. Dit schema verdeelt de resultaten in vier groepen:

1. uitstekend: a. dagelijks spontane ontlasting
 b. continentie van faeces en flatus
 c. geen mictie- of genitale stoornissen
2. goed: a. af en toe obstipatie, gebruik van
 laxeermiddelen e.d.
 b. continentie van faeces en flatus
 c. geen mictie- of genitale stoornissen
3. aanvaardbaar: a. voortdurende obstipatie
 b. continentie van vaste faeces, incontinentie
 van dunne faeces en flatus
 c. geen mictie- of genitale stoornissen
4. slecht: a. incontinentie van faeces
 b. mictiestoornissen
 c. genitale stoornissen.

In onze beoordeling werden ook als "goed" gekwalificeerd die resultaten waarbij sprake was van vertraagde zindelijkheidsontwikkeling en incidentele incontinentie van faeces. Indien een definitieve anus praeternaturalis was aangelegd, werd het resultaat slecht genoemd.

Wanneer de resultaten van de operatieve behandeling in een overzicht worden weergegeven is te zien dat van de zesenvijftig patienten die geopereerd werden in vierentwintig gevallen complicaties optraden. Verder is te zien dat vijf patienten overleden zodat bij eenenvijftig patienten het uiteindelijke resultaat beoordeeld kon worden (zie tab.19).

TABEL 19. Overzicht van de resultaten

aantal patienten	operatie	complicaties			overleden		resultaat	
		naadlekk.	andere	slecht	aanv.	goed	uitst.	
18	Swenson	8	3	1	2	7	5	
4	Sw/Grob	2	--	--	1	--	3	
13	Duhamel	3	3	1	3	1	7	
1	Soave	--	1	1	--	--	--	
20	Rehbein	4	--	1	1	4	13	
56		17	7	4	7	12	28	

In het volgende gedeelte worden over de complicaties van de operatieve behandeling, over de patienten die zijn overleden en over de uiteindelijke resultaten nadere bijzonderheden gegeven.

1) COMPLICATIES NA DE OPERATIEVE BEHANDELING

De lekkage van de anastomose bleek de meest voorkomende complicatie te zijn en trad op bij zeventien patienten (zie aanhangsel 2).

- a. In drie gevallen was het de oorzaak van overlijden (patient K3, K5 en K7).
- b. Bij zes patienten moest ten gevolge van de naadlekkage een tijdelijke anus praeternaturalis worden aangelegd (patient A9, A10, A11, A22, A27 en K16).
- c. Bij twee patienten ontwikkelde zich ten gevolge van een naadlekkage een recto-vaginale fistel (patient A1 en A12).
- d. Bij één patient ontwikkelde zich ten gevolge van een naadlekkage een recto-vesicale fistel (patient A20).
- e. Bij twee patienten resulteerde de verwikkeling in een permanente anus praeternaturalis (patient A8 en A29).
- f. Bij drie patienten was de complicatie van zodanige aard, dat kon worden volstaan met conservatieve maatregelen (patient A22, A40 en K6).

De complicaties van andere aard werden gegroepeerd aan de hand van de verschillende toegepaste operatieve technieken.

Na een operatie volgens Swenson traden de volgende complicaties op.

- a. Een stenose ter plaatse van de anastomose, waarvoor 5 jaar later opnieuw een resectie nodig was (patient K2).
- b. Een peritonitis ten gevolge van een perforatie op de plaats van de biopsie (patient K9).
- c. Een volvulus, waarvoor 40 cm van de dunne darm werd geresecteerd. Hierna ontstond een lekkage van de dunne darmanastomose. Deze patient overleed tenslotte (patient A7).

Na een operatie volgens Duhamel traden de volgende complicaties op.

- a. Een absces in het kleine bekken, waarvoor een incisie in de bil werd verricht. Deze patient overleed drie maanden na ontslag zonder dat de oorzaak voor ons bekend werd (patient A4).
- b. Een fecaloom in het rectum. Dit werd klinisch verwijderd (patient A17 en A23).

Na een operatie volgens Soave traden de volgende complicaties op.

Een absces tussen het rectum en de doorgehaalde darm, dat overging in een chronische ontsteking. Dit resulteerde in een stenose bij de anus. Er traden recidiverende enterocolitiden op. Bij het afsluiten van het naonderzoek was de patient nog onder behandeling wegens stoornissen van de resorptie in de dunne darm (patient A28).

2) MORTALITEIT VAN DE OPERATIEVE BEHANDELING

Er overleden vijf patienten ten gevolge van de operatieve ingreep (zie tab.20).

TABEL 20. Gegevens van patienten die overleden na de operatie.

nr. pat.	jaar operatie	leeftijd operatie	methode	tijd tussen operatie en overlijden	oorzaak overlijden
K3	1954	5 mnd.	Swenson	3 weken	naadlekkage
K5	1955	5 mnd.	Swenson	24 uur	naadlekkage
K7	1959	3½ mnd.	Rehbein	9 dagen	naadlekkage
A4	1960	1½ jaar	Duhamel	5 mnd.	onbekend
A7	1961	2 jaar	Swenson	3 weken	volvulus, naadlekkage

Van deze vijf overleden drie patienten aan een etterige peritonitis ten gevolge van een naadlekkage. De vierde patient ontwikkelde na een operatie volgens Duhamel een absces in het kleine bekken. Hoewel deze patient twee maanden na de operatie in "zeer goede conditie" werd ontslagen, overleed hij drie maanden later zonder dat de oorzaak hiervan aan ons bekend werd. De vijfde patient moest kort

na een operatie volgens Swenson weer geopereerd worden wegens een volvulus en overleed aan een peritonitis ten gevolge van lekkage van de dunne darmanastomose.

3) UITEINDELIJKE RESULTATEN

Bij het naonderzoek kon het resultaat van de operatieve behandeling beoordeeld worden bij eenenvijftig patienten.

Een *slecht* resultaat werd bereikt bij vier patienten (zie tab.21).

Patient A1 was bij het afsluiten van het naonderzoek nog onder behandeling. Ondanks herhaalde chirurgische correctie was de recto-vaginale fistel toen nog aanwezig.

TABEL 21. Gegevens van de vier patienten bij wie een *slecht* resultaat werd bereikt.

nr. pat.	leeftijd operatie	methode	complicatie	follow-up periode	uiteindelijk resultaat
A1	2 jaar	Swenson	recto-vaginale fistel	11 jaar	recto-vaginale fistel
A8	6 jaar	Rehbein	naadlekkage	5½ jaar	permanente AP
A28	6 mnd.	Soave	absces tussen rectum en doorgehaalde darm	1½ jaar	resorptie-stoornissen
A29	2 jaar	Duhamel	naadlekkage	14 mnd.	permanente AP

Patient A8 had een permanente anus praeternaturalis. Wegens recidiverende ontstekingen in het kleine bekken met fistelvorming was het rectum en het os coccygis met de distale sacrale werfel geëxstirpeerd.

Patient A28 was bij het afsluiten van het naonderzoek eveneens nog onder behandeling. Er bestond toen een stoornis van de resorptie in de dunne darm waarschijnlijk ten gevolge van recidiverende enterocolitiden.

Patient A29 had eveneens een permanente anus praeternaturalis. In verband met een resttoestand van uitgebreide ontstekingen in het kleine bekken die een fistel veroorzaakt hadden, werd afgezien van verdere pogingen tot herstel van de continuïteit van de dikke darm.

Een *aanvaardbaar* resultaat werd bereikt bij zeven patienten (zie tab.22).

Patient A14 had volgens de moeder nog een wisselende incontinentie van faeces. Deze trad vooral op in het “dagelijks leven” en na een “prettige dag” had hij juist een schone broek (E) (zie voetnoot).

Patient A16 toonde eveneens een wisselende incontinentie van faeces. Bij het rectale onderzoek werd een matige spanning van de m. sphincter ani gevoeld. Bij haar bestonden tevens verschijnselen van een mongoloïde idiotie.

Patient A22 had volgens de behandelende kinderarts een encopresis en enuresis waarschijnlijk op “psychogene basis” (E).

Patient A23 produceerde thuis af en toe een fecaloom en was incontinent van dunne faeces. Bij rectaal onderzoek werd een matige spanning van de m. sphincter ani gevoeld.

Patient A27 had eens per drie dagen ontlasting uitsluitend met een laxeermiddel. Bij rectaal onderzoek was er een forse spanning van de m. sphincter ani en de anastomose was ruim doorgankelijk.

Patient K10 had eens per drie dagen ontlasting. Tevens bestond een incidentele lichte incontinentie van faeces. Er werd een forse spanning van de m. sphincter ani gevoeld bij het rectale onderzoek. Er was geen stenose van de anastomose.

voetnoot = (E) betekent dat gegevens werden verkregen door middel van het vragenformulier.

Patient K12 hield klachten van obstipatie. Bij rectaal onderzoek werd een slappe m. sphincter ani gevoeld en een wijd rectum.

TABEL 22. Gegevens van de zeven patienten bij wie een *aanvaardbaar* resultaat werd bereikt.

nr. pat.	leeftijd operatie	methode	complicatie	follow-up periode	uiteindelijk resultaat
A14	3½ jaar	Swenson	geen	5 jaar	matige incont. alvi
A16	8 jaar	Duhamel	geen	4 jaar	incontinentia alvi, (mongoloïde idiotie)
A22	4½ jaar	Sw/Grob	naadlekkage	3½ jaar	encopresis en enuresis (psychogeen?)
A23	1 jaar	Duhamel	fecaloom	2½ jaar	fecaloom, incont. alvi
A27	5 mnd.	Duhamel	naadlekkage	1½ jaar	obstipatie
K10	1 jaar	Swenson	geen	5 jaar	geringe obstipatie, matige incont. alvi
K12	4½ jaar	Rehbein	geen	2 jaar	obstipatie

Een *goed* resultaat werd bereikt bij elf patienten (zie tab.23).

Patient A10 was licht incontinent van faeces bij inspanning. Hij werkte op een kotter bij zijn vader. Bij het rectale onderzoek werd een matige spanning van de m. sphincter ani gevoeld.

Patient A11 had af en toe nog verschijnselen van obstipatie. Er bestond een tendens tot verbetering. Bij het rectale onderzoek werden geen bijzonderheden gevoeld.

Patient A13 was volgens het bericht van de ouders nog incontinent van faeces bij flatus.

Patient A30 had af en toe verschijnselen van obstipatie. Bij rectaal onderzoek werden geen bijzonderheden gevoeld.

Patient A38 gebruikte nog een laxeermiddel. Er bestond een tendens tot verbetering.

Patient A39 had af en toe verschijnselen van obstipatie en gebruikte dan een laxeermiddel. Bij het rectale onderzoek werd een forse spanning van de m. sphincter ani gevoeld.

Patient K1 had incidenteel nog een laxeermiddel nodig. Bij het rectale onderzoek werden geen bijzonderheden gevoeld.

Patient K2 had nog slechts een klein gedeelte van de dikke darm over. Er was frequente ontlasting en een incidentele lichte incontinentie van faeces. Bij het rectale onderzoek werden geen bijzonderheden gevoeld.

Patient K4 had volgens de ouders af en toe nog verschijnselen van obstipatie. Hij was inmiddels geëmigreerd (E).

Patient K9 had incidenteel nog een laxeermiddel nodig (E).

Patient K11 vroeg niet om de po en was uitsluitend vóór de defaecatie incontinent van faeces. Bij het rectale onderzoek werden geen afwijkingen gevoeld.

Patient K16 was incidenteel incontinent van faeces vóór defaecatie.

TABEL 23. Gegevens van twaalf patienten bij wie een *goed* resultaat werd bereikt.

nr. pat.	leeftijd operatie	methode	complicatie	follow-up periode	uiteindelijk resultaat
A10	11 jaar	Swenson	naadlekkage	6 jaar	bij inspanning vuile broek
A11	11 jaar	Swenson	naadlekkage	5½ jaar	af en toe obstipatie
A13	7 jaar	Swenson	geen	5 jaar	met flatus vuile broek
A30	2½ jaar	Rehbein	geen	1½ jaar	af en toe obstipatie
A38	1 jaar	Rehbein	geen	1 jaar	af en toe obstipatie
A39	5 mnd.	Rehbein	geen	1 jaar	af en toe obstipatie
K1	10 jaar	Swenson	geen	17 jaar	af en toe obstipatie
K2	8 mnd.	Swenson	stenose	15 jaar	wel eens 's nachts incontinentia alvi
K4	10 jaar	Swenson	geen	13 jaar	af en toe obstipatie
K9	15 mnd.	Swenson	perforatie biopsie	3 jaar	af en toe obstipatie
K11	1½ jaar	Duhamel	geen	1½ jaar	uitsluitend vóór defaecatie incontinentia alvi
K16	5 jaar	Rehbein	naadlekkage	1 jaar	incidenteel incontinent van faeces vóór defaecatie

Een *uitstekend* resultaat werd bereikt bij achtentwintig patienten (zie tab.24). Eén patient die volgens de ouders geheel was genezen (A24), is 2½ jaar na de operatie bij het zwemmen verdronken.

TABEL 24. Gegevens van de achtentwintig patienten bij wie een *uitstekend* resultaat werd bereikt.

nr. pat.	leeftijd operatie	methode	complicatie	follow-up periode	uiteindelijk resultaat
A2	9 jaar	Rehbein	—	9 jaar	uitstekend
A3	7½ mnd.	Duhamel	—	7½ jaar	”
A5	10 jaar	Sw/Grob	—	6½ jaar	”
A6	1 jaar	Swenson	—	7 jaar	”
A9	12 jaar	Swenson	naadlekkage	5½ jaar	”
A12	9 mnd.	Swenson	naadlekkage	5½ jaar	”
A15	1½ jaar	Swenson	—	3½ jaar	”
A17	11 mnd.	Duhamel	fecaloom	3½ jaar	”
A18	9 jaar	Sw/Grob	—	3½ jaar	”
A19	4 mnd.	Duhamel	—	4 jaar	”
A20	7 mnd.	Duhamel	naadlekkage	3½ jaar	”
A21	10 jaar	Sw/Grob	naadlekkage	3 jaar	”
A24	1½ jaar	Duhamel	—	1 jaar	”
A26	9 mnd.	Duhamel	—	1½ jaar	”
A31	8½ jaar	Rehbein	—	1 jaar	”
A32	1 jaar	Rehbein	—	1½ jaar	”
A33	10 mnd.	Rehbein	—	1 jaar	”
A35	2½ jaar	Rehbein	—	9 mnd.	”
A37	3 jaar	Rehbein	—	1 jaar	”
A40	7 jaar	Rehbein	naadlekkage	1 jaar	”
A41	6 mnd.	Rehbein	—	½ jaar	”
A42	6 jaar	Rehbein	—	1 jaar	”
K6	7 mnd.	Swenson	naadlekkage	11 jaar	”
K8	4 jaar	Duhamel	—	7 jaar	”
K13	6½ jaar	Rehbein	—	2 jaar	”
K14	8 mnd.	Rehbein	—	1½ jaar	”
K15	8 mnd.	Rehbein	—	1 jaar	”
K17	12 jaar	Rehbein	—	1 jaar	”

In verband met de vraag of de operatieve behandeling bij de zuigeling meer risico met zich meebrengt, werden de resultaten van de patienten tot en met de leeftijd van één jaar die geopereerd werden afzonderlijk nagegaan (zie tab.25). In deze leeftijdsgroep bevonden zich drieëntwintig patienten (zie aanhangsel 2). Bij vergelijking bleken de resultaten niet noemenswaard te verschillen van die bij de overige patienten (zie tab.26).

TABEL 25. Gegevens van patienten tot en met de leeftijd van 1 jaar die operatief werden behandeld.

aantal patienten	methode	leeftijd jongste patient	overleden	complicatie		uiteindelijk resultaat			
				naadlekk.	andere	slecht	aanv.	goed	uitst.
7	Swenson	5 mnd.	2	4	1	-	1	1	3
7	Duhamel	4½ mnd.	-	2	2	-	2	-	5
1	Soave	6 mnd.	-	-	1	1	-	-	-
8	Rehbein	3½ mnd.	1	1	-	-	-	2	5
23			3	7	4	1	3	3	13

TABEL 26. Gegevens van patienten boven de leeftijd van 1 jaar die operatief werden behandeld

aantal patienten	overleden	complicatie		uiteindelijk resultaat			
		naadlekk.	andere	slecht	aanv.	goed	uitst.
33	2	10	3	3	4	7	15

D. CONCLUSIE

1. De ziekte van Hirschsprung is een ernstige aangeboren afwijking.
2. De ziekte van Hirschsprung is moeilijk te diagnostiseren.
3. De operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung volgens één van de gebruikelijke methoden moet worden uitgevoerd door een daarin ervaren chirurg.
4. Bij de operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung heeft de operatie volgens Rehbein de voorkeur.

ad 1. Het ernstige karakter van de ziekte van Hirschsprung wordt bepaald door de mortaliteit in de neonatale periode (33%), de morbiditeit bij oudere kinderen en de complicaties die optreden bij de operatieve behandeling.

In de neonatale periode heeft tweederde van de patienten ernstige verschijnselen van obstipatie en ileus waarvoor klinische behandeling nodig is. Andere congenitale afwijkingen die tegelijk met de ziekte van Hirschsprung voorkomen en een eventueel optredende enterocolitis zijn belangrijke factoren die de prognose ongunstig beïnvloeden.

De enterocolitis bleek overigens in ons eigen materiaal betrekkelijk weinig voor te komen en een goedaardiger karakter te hebben dan in de Angelsaksische landen. Dit komt overeen met de gunstige ervaringen van Ehrenpreis in Stockholm en Rehbein in Bremen.

Het doel van de behandeling bij de pasgeborene is om met conservatieve maatregelen de defaecatie op gang te krijgen. Wanneer dit niet lukt en wanneer complicaties optreden zoals enterocolitis en perforatie van de gestuwde darm, wordt een anus praeternaturalis aangelegd.

Van zestien patientjes die in de neonatale periode in het Sophia Kinderziekenhuis werden behandeld moest bij twaalf een anus praeternaturalis worden aangelegd.

Het oudere kind dat onder behandeling komt lijdt meer aan een hardnekkige chronische obstipatie waarbij wisselende perioden van verergering en ileusverschijnselen kunnen optreden. Er wordt opgegeven dat speciaal bij deze kinderen een achterstand in de groei en een anaemie kunnen voorkomen. Wij hebben dit bij onze patienten niet aangetroffen.

ad 2. De diagnose van de ziekte van Hirschsprung wordt met zekerheid gesteld wanneer bij het pathologisch anatomische onderzoek kan worden aangetoond dat de ganglioncellen ontbreken in de wand van de abnormale darm.

Het vaststellen van een aganglionosis wordt echter bemoeilijkt omdat de ganglioncellen in de darmwand niet overal goed zijn te herkennen. Door hun grootte zijn zij het beste te beoordelen in de plexus van Auerbach in de spierlaag van de darmwand. Dit betekent dat een biopsie in ieder geval de spierlaag moet bevatten (de volledige dikte van de darmwand is nog beter) en zò ruim moet worden genomen (oppervlakte van $1 \times \frac{1}{2}$ cm) dat verschillende praeparaten kunnen worden gesneden.

In ons eigen materiaal kwam deze moeilijkheid bij het pathologisch anatomische onderzoek naar voren toen bleek dat slechts negen van de drieëntwintig rectumbiopsieën waren te beoordelen.

Het vóórkomen van gegolfde en verdikte zenuwbundels in combinatie met de aganglionosis is kenmerkend voor de ziekte van Hirschsprung. Wij vonden in ons eigen materiaal dat deze combinatie maar in ongeveer de helft van de aganglionaire praeparaten voorkwam. Dit vermindert de waarde ervan voor de diagnostiek evenals het feit dat anderen deze zenuwbundels ook hebben aangetroffen in het distale *normale* aganglionaire rectum.

Het röntgenologische onderzoek geeft steun aan de diagnose wanneer een duidelijke overgang te zien is van het megacolon naar het distale vernauwde gedeelte van de darm. Deze steun wordt steviger naarmate de lengte van het vernauwde gedeelte groter is.

In ons eigen materiaal gaf het röntgenologische onderzoek slechts in een minderheid van de gevallen steun aan de diagnose.

Op de kinderleeftijd komen ook andere vormen van megacolon voor. Wanneer een organische stenose hiervan de oorzaak is, zoals bijvoorbeeld na anusatresie, worden zij gewoonlijk wel herkend. Daarentegen is men weinig vertrouwd met het psychogene megacolon.

Indien de oorzaak van het megacolon niet bekend is, spreekt men noodgedwongen van een idiopathisch megacolon. Uit het naonderzoek bleek dat in het eigen materiaal vierender-tig patienten met een megacolon hiertoe gerekend moesten worden. Bij zeventien hiervan werd op klinische gronden het bestaan van de ziekte van Hirschsprung zeer waarschijnlijk geacht.

ad 3. De gebruikelijke operatieve behandelingsmethoden voor de ziekte van Hirschsprung zijn de operatie volgens Swenson, de operatie volgens Duhamel en de operatie volgens Rehbein. De mening dat deze operaties moeten worden uitgevoerd door daarin ervaren chirurgen wordt gebaseerd op het feit dat deze operaties technisch grote ingrepen zijn waarbij postoperatief ernstige verwickelingen kunnen voorkomen.

Swenson heeft de grote verdienste gehad een rationele behandeling te geven met de resectie van de aganglionaire darm. De ingreep bleek echter technisch moeilijk en er werden ernstige complicaties gezien door lekkage van de anastomose. Ook kan na de operatie een recidief optreden en een insufficiëntie van de m. sphincter ani.

Er kwamen andere operatieve technieken waarvan de operatie volgens Duhamel tegenwoordig veel wordt toegepast. Maar ook hierbij treden dezelfde complicaties op. Een voor deze ingreep kenmerkende verwikkeling is het ontstaan van fecalomen in het blindeindigende rectum.

Rehbein heeft een ander principe voor de operatie en verricht een zeer lage abdominale resectie van de aganglionaire darm en van het megacolon. Tevens verzwakt hij de m. sphincter ani door het oprekken hiervan. In het rectum blijven distaal drie tot zeven cm van de aganglionaire darm in situ. Hierdoor kan na de operatie een lichte obstipatie voorkomen die evenwel een voorbijgaand karakter heeft.

In het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam werden patienten met de ziekte van Hirschsprung na 1948 geopereerd volgens Swenson. Wegens het optreden van ernstige complicaties werd na 1960 geleidelijk overgegaan op de methode Duhamel. Omdat ook hierbij verwikkelingen voorkwamen, wordt sinds 1965 de operatie volgens Rehbein bij voorkeur uitgevoerd.

Uit het naonderzoek bleek dat zesenvijftig patienten een operatieve behandeling ondergingen. In zeventien gevallen trad postoperatief een lekkage op van de anastomose. Na operaties volgens Swenson en Duhamel werd later vooral een incontinentia alvi waargenomen en na de operatie volgens Rehbein meer de voorbijgaande verschijnselen van een lichte obstipatie. Uit het naonderzoek zijn verder de volgende resultaten gebleken. Er waren:

- 5 patienten overleden ten gevolge van de operatieve behandeling
- 4 patienten met een slecht resultaat
- 7 patienten met een aanvaardbaar resultaat
- 12 patienten met een goed resultaat
- 28 patienten met een uitstekend resultaat.

ad 4. Belangrijke voordelen van de operatie volgens Rehbein achten wij de eenvoudiger techniek en de minder ernstige complicaties van naadlekkage. De verschijnselen van obstipatie die na de operatie kunnen optreden, verdwijnen gewoonlijk na enige maanden. In hardnekkige gevallen moet de m. sphincter ani weer worden opgerekt of moet er een sphincterotomie worden uitgevoerd.

Weliswaar hebben wij met deze techniek nog geen langdurige ervaring, maar ons gunstige oordeel wordt mede gebaseerd op de resultaten van Rehbein die deze operatie reeds sinds 1952 verricht.

SAMENVATTING

De opzet van het onderzoek was de resultaten na te gaan van de operatieve behandeling van patienten met de ziekte van Hirschsprung. Hiertoe werden van drieëntachtig patienten uit het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, die behandeld waren in de periode 1948 tot 1968, de ziektegeschiedenissen bestudeerd en de resultaten van de operatieve behandeling beoordeeld bij een naonderzoek.

De ziekte van Hirschsprung is een aangeboren afwijking, die familiair kan voorkomen en ongeveer vier maal zo veel gezien wordt bij het mannelijk geslacht. Deze afwijking komt voor bij 1 op 10.000 levendgeborenen. De oorzaak van de ziekte van Hirschsprung is niet bekend.

De aandoening manifesteert zich als een obstipatie waarvan de ernst kan wisselen. De verschijnselen treden nagenoeg steeds kort na de geboorte op. Bij de pasgeborene bestaat in de meerderheid van de gevallen een meer of minder ernstige ileus waarvoor klinische behandeling nodig is. Het ernstige beloop van de ziekte van Hirschsprung op deze leeftijd wordt weerspiegeld door de hoge mortaliteit, die wordt opgegeven tot 33%. Bij het oudere kind dat onder behandeling komt, staan de verschijnselen van de chronische obstipatie op de voorgrond. Er zijn patienten beschreven die pas op volwassen leeftijd onder klinische behandeling kwamen.

Na 1948 is het ontbreken van ganglioncellen in de wand van de abnormale vernauwde darm, distaal van het megacolon, algemeen erkend als het morphologische substraat van deze afwijking. Een zekere diagnose wordt gesteld door het aantonen van de aganglionosis. Voor het histologische onderzoek is het belangrijk om te weten, dat de ganglioncellen het beste te beoordelen zijn in de plexus van Auerbach en dat ook in het normale rectum vanaf de anus tot

ongeveer twee centimeter daarboven de ganglioncellen kunnen ontbreken of sporadisch aanwezig zijn. Daarom moet de rectumbiopsie genomen worden twee tot drie centimeter boven de slijmvlieshuidgrens en bestaan uit de volledige dikte van de rectumwand.

In het aganglionaire gedeelte van de darm bestaat een abnormaal verhoogde contractietoestand van de spierlaag en aldaar wordt de darminhoud onvoldoende voortbewogen. Hierdoor treedt proximaal stagnatie op en ontstaat secundair een megacolon.

De behandeling van patienten met de ziekte van Hirschsprung bestaat aanvankelijk uit de toepassing van conservatieve maatregelen om de verstopping van de darm op te heffen, zoals het toedienen van laxeermiddelen en het verrichten van rectale spoelingen. Daarna wordt, wanneer de diagnose eenmaal gesteld is, gewoonlijk een operatieve behandeling uitgevoerd. Het principe hiervan is de resectie van de aganglionaire darm en een gedeelte van het megacolon.

In de jaren na 1948 zijn hiervoor enkele technieken ontwikkeld waarvan de operatie volgens Swenson, volgens Duhamel, volgens Rehbein en volgens Soave de bekendste zijn. De operatie volgens Swenson is technisch de moeilijkste ingreep. De operatie volgens Duhamel wordt tegenwoordig veel toegepast. Er kunnen bij deze operaties ernstige complicaties van naadlekkage voorkomen.

Bij het naonderzoek bleken van zestig patienten met de symptomen van de ziekte van Hirschsprung de resultaten van de behandeling beoordeeld te kunnen worden. Hiertoe behoorden drieënveertig patienten met een aangetoonde aganglionosis en zeventien patienten die kenmerkende overeenkomsten met het klinische beeld van de ziekte van Hirschsprung toonden, maar bij wie het ontbreken van ganglioncellen niet kon worden vastgesteld.

Alle zestig patienten hadden verschijnselen van obstipatie sinds de geboorte. Bij drieënveertig vond in de neonatale periode de eerste klinische behandeling plaats wegens een meer of minder ernstige ileus. Bij de oudere kinderen die onder behandeling kwamen stonden de verschijnselen van chronische obstipatie op de voorgrond. Er bestond bij hen geen achterstand in de groei en geen anaemie.

Het röntgenologische onderzoek gaf in de minderheid van de gevallen steun aan de diagnose.

Voor de beoordeling van de rectumbiopsie bleek de volledige dikte van de rectumwand nodig te zijn.

De behandeling van de pasgeborene was er op gericht om met conservatieve maatregelen de defaecatie op gang te krijgen, maar in de meerderheid van de gevallen moest alsnog een anus praeternaturalis worden aangelegd.

De operatieve behandeling vond plaats bij zesenvijftig patienten. Aanvankelijk werd de techniek volgens Swenson toegepast, later ook die volgens Duhamel en na 1965 bij voorkeur de operatie volgens Rehbein. Eén patient werd geopereerd volgens Soave. De belangrijkste complicatie was de naadlekkage. Vijf patienten overleden ten gevolge van de operatieve behandeling.

Bij het naonderzoek zijn verder de volgende uiteindelijke resultaten gebleken. Er waren:

- 4 patienten met een slecht resultaat
- 7 patienten met een aanvaardbaar resultaat
- 12 patienten met een goed resultaat
- 28 patienten met een uitstekend resultaat.

De conclusie was:

1. de ziekte van Hirschsprung is een ernstige aangeboren afwijking
2. de ziekte van Hirschsprung is moeilijk te diagnostiseren
3. de operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung volgens één van de gebruikelijke methoden moet worden uitgevoerd door een daarin ervaren chirurg
4. bij de operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung heeft de operatie volgens Rehbein de voorkeur.

SUMMARY

This study was done in order to investigate the results of the operative treatment of patients with Hirschsprung's disease. The case-histories of eighty-three patients treated in the Sophia Children's Hospital and Neonatal Unit in Rotterdam from 1948 till 1968 were studied and the results evaluated at a special follow-up examination of the patients.

Hirschsprung's disease is a congenital abnormality which may have a familial occurrence and a preponderance in boys as compared to girls in a ratio of about 4:1. It has been calculated that this abnormality occurs in England in about 1 in 10.000 babies. The etiology is not known.

The most important symptom is a constipation of variable intensity. The first symptoms almost always start from birth. In the neonatal period the majority of the patients have a more or less serious intestinal obstruction for which they have to be hospitalized. Enterocolitis is a complication which may be seen in the small infant patient. Neonatal Hirschsprung's disease is a very serious condition, the mortality in this period has been noted as high as 33%. In the older child who comes for treatment the constipation may have a chronic and intractable character. There have been a few reported cases of adult patients who came for treatment.

Since 1948 the morphology of the disease is generally known and consists of the absence of ganglioncells in the nervous plexus of the intestinal wall. The abnormal part of the intestine is a contracted segment which is located distally of a more dilated segment, the megacolon. Sure evidence of a diagnosis may be obtained from a microscope slide of the aganglionic part of the intestinal wall. It is important to know, while examining the slide, that the ganglioncells

can best be evaluated in the myenteric plexus of Auerbach and that the ganglioncells may also be absent in the distal part of the normal rectum from the anus up to about 2 cm higher. For this reason a rectal biopsy has to be taken from the rectal wall some two to three cm above the mucocutaneous line and to consist of the entire thickness.

In the aganglionic part of the intestine there is an increased contraction of the intestinal musculature and a decreased propulsion of the intestinal contents. This causes an accumulation of the fecal mass in a more proximal part which will dilate and results in a megacolon.

Initially patients with Hirschsprung's disease are treated with measures to relieve the fecal impaction such as the administration of laxatives and rectal washings. When the diagnosis has been made, the patients will usually be operated on. The basis of this operative treatment consists of the resection of the aganglionic segment and the most dilated part of the megacolon.

Since 1948 several operative techniques have been used. Generally well-known procedures are the Swenson type, Duhamel type, Rehbein type and Soave type procedure.

The Swenson procedure is a difficult operation. The Duhamel procedure is a much practiced operation nowadays. Very serious complications have occurred with these operations caused by an insufficiency of the anastomosis.

The results of treatment could be evaluated in sixty patients. Of these there were forty-three patients with a proven aganglionosis in the microscope slide and seventeen patients with a striking clinical picture of Hirschsprung's disease, but for whom the aganglionosis could not be proved. These sixty patients had all had symptoms of constipation since birth. Forty-three patients had been hospitalized in the neonatal period because of a more or less severe intestinal obstruction. The older children who came for treatment had symptoms of constipation of a chronic and intractable character. They did not have signs of a slowed growth nor of anaemia.

The X-ray examination could only support the diagnosis in a minority of cases. It appeared that the histological examination could only be performed, to be reliable, when the biopsy consisted

of the entire thickness of the intestinal wall.

In the neonatal period the first aim of treatment was to relieve the intestinal obstruction by conservative measures. But in the majority of cases a colostomy still had to be performed.

Fifty-six patients had one form or other of operative treatment. At first the Swenson procedure was performed, then after 1960 for some years the Duhamel procedure, but because of serious complications which occurred with these two operative procedures the Rehbein procedure has since 1965 been the operation chosen. The Soave procedure had been performed on one patient. The most important complication seen in connection with these operations was the insufficiency of the anastomosis. Five patients died as a result of the operation.

The final results were evaluated as follows:

- 4 patients had a bad result
- 7 patients had an acceptable result
- 12 patients had a good result
- 28 patients had an excellent result.

The conclusions drawn were:

1. Hirschsprung's disease is a serious congenital abnormality
2. the diagnosis of Hirschsprung's disease is difficult to establish
3. the operative treatment of patients with Hirschsprung's disease with one of the usually practiced procedures should be performed by a surgeon who is experienced in the technique
4. the operation preferred for treatment of patients with Hirschsprung's disease is the Rehbein procedure.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- ADANG, Z.K., 1968, *Madjalah ikatan ahli bedah* 1 : 49.
ALDRIDGE, R.T., CAMPBELL, P.E., 1968, *J. Pediat. Surg.* 3 : 475.
AUBRESPY, P., 1969, *Hirschsprung Symposium*, Parijs.
- BAKEY, M.E. de, 1967, *Year book of general surgery 1967 - 1968*. Year book publ.
BELL, G.H., DAVIDSON, J.N., SCARBOUROUGH, H., 1965, *Textbook of physiology and biochemistry* 6th ed. Livingstone Ltd.
BENTLEY, J.F.R., 1964, *Dis. Colon Rect.* 7 : 462.
BERRY, C.L., FRASER, G.C., 1968, *J. Pediat. Surg.* 3 : 36.
BEST, Ch.H., TAYLOR, N.B., 1961, *The physiological basis of medical practice* 7th ed. Baillière Tindall and Cox.
BILL, A.H., CHAPMAN, N.D., 1962, *Amer. J. Surg.* 103 : 70.
BISCHOFF, P.F., BUSCH, H.G., 1961, *J. Urol. (Baltimore)* 85 : 739.
BLANCA SMITH, 1968, *J. Pediat. Surg.* 3 : 386.
BLOOM, W., FAWCETT, D.W., 1966, *A Textbook of Histology* 8th ed. W.B. Saunders Co.
BODIAN, M., STEPHENS, F.D., WARD, B.C., 1949, *Lancet* 1 : 6.
BODIAN, M., CARTER, C.O., WARD, B.C., 1951, *Lancet* 1 : 302.
BODIAN, M., 1960, *Recent advances in clinical pathology*, series 3, ed. by S.C. Dyke and A. Churchill Ltd. London.
BODIAN, M., CARTER, C.O., 1963, *Ann. hum. Genet.* 26 : 261.
BOLEY, S.J., c.s., 1968, *J. Pediat. Surg.* 3 : 258.
BOUVY, L.A., 1969. *Diss. in bewerking*.
BRENNER, R.W., SWENSON, O., 1967, *Surg. Gynec. Obstet.* 124 : 1239.
- CAFFEY, J., 1967, *Pediatric X-ray diagnosis* 5th ed. p.552-561. Year book med. publ.
CALL, J.D., c.s., 1963, *Amer. J. orthopsychiat.* 33 : 923.
CAMERON, J.A.M., 1928, *Arch. Dis. Childh.* 3 : 210.
CAMPENHOUT, E. van, 1931, *Arch. Biol.* 42 : 479.
CANNON, W.B., 1939, *Amer. J. Med. Sci.* 198 : 737.
COHN Jr, I., 1956, *Ann. Surg.* 144 : 738.
COHN Jr, I., 1961, *Pediat. Clin. N. Amer.* 8 : 1251.
COHN Jr, I., 1968, *Pediat. Clin. N. Amer.* 15 : 243.
CORREA NETTO, A., 1962, *Surg. Gynec. Obstet.* 114 : 602.
- DAAMEN, C.B.F., 1967, *Ned. T. Geneesk.* 45 : 2052.
DAAMEN, C.B.F., 1967, *Pers. Med.*
DAINTREE JOHNSON, H., DAVIS, H., EVANS, J.H., 1957, *Lancet* 1 : 1143.
DALLA VALLE, A., 1920, *Pediatrics (Napoli)* 28 : 740.
DAVENPORT, H.W., 1966, *Physiology of the digestive tract*. 2nd ed. Year book med. publ.
DE JOSSELIN DE JONG, R., MUSKENS, C.M.C., 1910, *Ned. T. Geneesk.* 19 : 1118.
DENNY BROWN, D., 1934/35, *Brain* 57 - 58 : 256.

- DOBBINS, W.O., BILL, A.H., 1965, *New Engl. J. Med.* 272 : 990.
- DORMAN, G.W., VOTTELER, P., GRAIVIER, L., 1967, *Ann. Surg.* 166 : 783.
- DUHAMEL, B., 1958, *Arch. franç. Pédiat.* 15 : 1405.
- DUHAMEL, B., 1960, *Arch. Dis. Childh.* 35 : 38.
- DUHAMEL, B., 1964, *Dis. Colon Rect.* 7 : 455.
- DUHAMEL, B., 1965, *Ann. Chir. infant.* 6 : 345.
- DUTHIE, H.L., GAIRUS, F.W., 1959, *Brit. J. Surg.* 47 : 585.
- EHRENPREIS, Th., 1945, *Acta paediatrica (Uppsala)* 32 : 358.
- EHRENPREIS, Th., 1946, *Acta chir. scand.* 94: suppl. 112.
- EHRENPREIS, Th., 1952, *Acta physiol. scand.* 27 : 380.
- EHRENPREIS, Th., 1952, *Acta chir. scand.* 102 : 251.
- EHRENPREIS, Th., 1955, *Arch. Dis. Childh.* 30 : 8.
- EHRENPREIS, Th., 1961, *Surgery* 49 : 701.
- EHRENPREIS, Th., 1965, *Arch. Dis. Childh.* 40 : 177.
- EHRENPREIS, Th., 1965, *Arch. Dis. Childh.* 40 : 180.
- EHRENPREIS, Th., 1966, *J. Pediat. Surg.* 1 : 40.
- EHRENPREIS, Th., 1966, *J. Pediat. Surg.* 1 : 329.
- EHRENPREIS, Th., 1967, *J. Pediat. Surg.* 2 : 569.
- EHRENPREIS, Th., NORBERG, K.A., WIRSEN, C., 1968, *J. Pediat. Surg.* 3 : 43.
- EMANUELL, B., PADORR, M.P., SWENSON, O., 1965, *J. Pediat.* 67 : 381.
- EMERY, J.L., FINCH, E., LISTER, J., 1967, *J. Clin. Path.* 20 : 263.
- EMERY, J.L., 1968, *Pers. med.*
- EULER, U.S. von, 1936, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 181 : 181.
- FAIRGRIEVE, J., 1962/63, *Brit. J. Surg.* 50 : 506.
- FENWICK, W.S., 1900, *Brit. Med. J.* 2 : 564.
- FRASER, G.C., WILKINSON, A.W., 1967, *Brit. Med. J.* 3 : 7.
- FRASER, G.C., BERRY, C., 1967, *J. Pediat. Surg.* 2 : 205.
- GARRARD, S.D., RICHMOND, J.B., 1952, *Pediatrics* 10 : 474.
- GASTON, E., 1948, *Surg. Gynec. Obstet.* 87 : 669.
- GOLIGHER, J.C., HUGHES, E.S.R., 1951, *Lancet* 10 : 543.
- GORDON, H., TORRINGTON, M., LOUW, J.H., CYWES, S., 1966, *S. Afr. med. J.* 40 : 720.
- GOSLINGS, W.R.O., LUBSEN, N., 1966, *Antimicrobiele therapie.* Agon Elsevier.
- GRAIVIER, L., SIEBER, W.K., 1966, *Surgery* 60 : 458.
- GROB, M., 1952, *Helv. chir. Acta.* 19 : 336.
- GROB, M., GENTON, N., VONTOBEL, V., 1959, *Zbl. Chir.* 44 : 1781.
- HAYS, D.M., NORRIS, W.J., 1956, *Calif. Med.* 84 : 403.
- HAYWARD, M.D., CAMERON, A.H., 1961, *Lancet* 2 : 623.
- HAWKINS, H.P., 1907, *Brit. Med. J.* 1 : 477.
- HERTER, F.P., SLANETZ, Ch. A., 1967, *Amer. J. Surg.* 113 : 165.
- HIATT, R.B., 1951, *Ann. Surg.* 133 : 313.
- HIATT, R.B., 1951, *Ann. Surg.* 13 : 321.
- HIATT, R.B., 1958, *Pediatrics* 21 : 825.
- HIATT, R.B., 1958, *Surg. Clin. N. Amer.* 38 : 561.
- HIRSCHSPRUNG, H., 1887, *Jb. Kinderheilk.* 27 : 1.
- HOFMAN, S., ORESTANO, F., 1967, *J. Pediat. Surg.* 2 : 575.
- HOUDARD, Cl., LATAIX, P., BOTELLA, R., 1967, *Presse Med.* 75 : 1925.
- HÜTHER, W., 1954, *Beitr. path. Anat.* 114 : 161.

IKEDA, KEIICHI, 1967, Surgery 4 : 503.
IKEDA, KEIICHI, 1968, Pers. med.

JONES, D.S., 1942, Anat. Rec. 82 : 185.

KAMIJO, K., HIATT, R.B., KOELLE, G.B., 1953, Gastroenterology 24 : 173.
KAY, D.G. Mc, 1966, Coagulation disorders in obstetrics. Proceedings of the Dijkzigt conference 1966. Exerpta Medica Foundation.
KEEFER, G.P., MOKROHISKY, J.F., 1954, Radiology 63 : 157.
KELSY FRY, I., 1966, Brit. J. Surg. 53 : 784.
KIESEWETTER, W.B., 1965, Surgery 58 : 877.
KISSANE, J.M., SMITH, M.G., 1967, Pathology of infancy and childhood. C.V. Mosby Co.
KLINGMAN, W.O., 1938, J. Pediat. 13 : 805.
KOOP, C.E., 1966, J. Pediat. Surg. 1 : 523.
KOSTIA, J., 1962, Arch. Dis. Childh. 37 : 167.
KUMMER, A., 1956, Ned. T. Geneesk. 1 : 4.
KUNTZ, A., 1952, J. comp. Neurol. 96 : 345.

LAWSON, J.O.N., NIXON, H.H., 1967, J. Pediat. Surg. 2 : 544.
LEJEUNE, J., TURPIN, R., GAUTIER, M., 1959, C.R. Acad. Sci. (Paris) 248 : 1721.
LEVITA, D.J. de, 1969, Pers. med.
LOUW, J.H., 1961, S. Afr. med. J. 35 : 1033.
LYNN, H.B., 1966, Mayo Clin. Proc. 41 : 289.

MADSEN, C.M., 1964, Hirschsprung's disease, Munksgaard. Copenhagen. Charles C. Thomas. Publisher.

MARFAN, A., 1895, Rev. mens. Mal. Enf. 13 : 153.
MARSHALL LEE Jr, C.M., 1955, Surgery 37 : 762.
MARTIN, E., BURDEN, V.G., 1927, Ann. Surg. 86 : 86.
MARTIN, L.W., ALTEMEIER, W.A., 1962, Ann. Surg. 156 : 678.
MARTIN, L.W., PERRIN, E.V., 1967, Ann. Surg. 166 : 799.
MARTIN, L.W., CAUDILL, D.R., 1967, Surgery 62 : 951.
MEIER-RUGE, W., 1968, Virchows Arch. path. Anat. 344 : 67.
MEIER-RUGE, W., MORGER, R., 1968, Schweiz. med. Wschr. 7 : 209.
MENGHETTI, L., 1960, Acta chir. ital. 16 : 107.
MYA, G., 1894, Sperimentale 48 : 215.

NELSON, W.E., 1964, Textbook of Pediatrics 7th ed. W.B. Saunders Co.
NISSEN, R., 1952, Medizinische 8 : 255.
NIXON, H.H., O'DONNELL, B., 1966, The essentials of pediatric surgery 2nd ed. William Heinemann Med. Books Ltd.
NOORDIJK, J.A., 1958, Arch. chir. Neerl. 10 : 88.

OKAMOTO, EIZO, TAKASHI UEDA, 1967, J. Pediat. Surg. 2 : 437.
OKAMOTO, EIZO, TAKASHI UEDA, 1967, J. Pediat. Surg. 2 : 444.

PELLERIN, D., 1966, Ann. Chir. infant. 7 : 329.
PINXTER, P.R.J., KNAPE, M., NAESSENS, W.E., 1952, Ned. T. Geneesk. 96 : 2874.

RAVITCH, M.M., 1958, Ann. Surg. 147 : 781.
REHBEIN, F., WERNICKE, H.H., 1955, Bruns' Beitr. klin. Chir. 191 : 18.
REHBEIN, F., 1958, Chirurg 29 : 366.

- REHBEIN,F., ZIMMERMANN,H.v., 1959, Zbl. Chir. 84 : 1744.
 REHBEIN,F., NICOLAI,I., 1963, Dtsch. med. Wschr. 88 : 1595.
 REHBEIN,F., 1964, Langenbecks' Arch. klin. Chir. 308 : 322.
 REHBEIN,F., HOFMANN,S., 1966, Z. Kinderchir. 3 : 182.
 REHBEIN,F., c.s., 1966, J. Pediat. Surg. 1 : 526.
 REHBEIN,F., 1968, Pers. med.
 ROBERTSON,H.E., KERNOHAN,J.W., 1938, Proc. Mayo Clin. 13 : 123.
 ROVIRALTA,E., 1962, Ann. Chir. infant. 3 : 155.
 ROWE,M.I., CLATWORTHY,H.W., 1968, Surg. Gynec. Obstet. 126 : 121.
 RUBIN,A., 1967, Ileus und ileusartige Zustände im frühen Kindesalter. George Thieme Verlag, Stuttgart.
 RUYSCH, FREDERIC, Observationem Anatomico Chirurgicarum Centuria Amstelodami p.118 (Un. Bibl. A'dam).
- SAN LUIS,J.L., NEMOTO, TAKUMA, BEARDMORE,H., 1968, Surgery 63 : 331.
 SCHÜTTE,J.E., 1964, Arch. Chir. Neerl. 16 : 251.
 SCHUSTER,M.M., c.s., 1967, J. Pediat. Surg. 2 : 538.
 SCOTT,W.J.M., MORTON,J.J., 1930, J. Clin. Invest. 9 : 247.
 SHANDLING,B., 1961, Canad. J. Surg. 4 : 298.
 SIEBER,W.K., KIESEWETTER,W.B., 1963, Arch. Surg. 87 : 111.
 SOAVE,F., 1964, Arch. Dis. Childh. 39 : 116.
 SOAVE,F., 1966, Z. Kinderchir. suppl. 1966.
 SOPER,R.T., MILLER,F.E., 1968, J. Pediat. Surg. 3 : 376.
 STATE,D., 1952, J. Amer. med. Ass. 149 : 350.
 STATE,D., 1952, Surg. Gynec. Obstet. 95 : 201.
 STATE,D., 1963, Amer. J. Surg. 105 : 93.
 STATE,D., 1965, Current surgical management III p.427. Ellison E.H. Freesen S.R. Mulholland J.H. W.B. Saunders and Co.
 SULAMAA,M., 1968, Ann. Chir. inf. 9 : 63.
 SWAAN,J.W., 1964, Ned. T. Geneesk. 1 : 192.
 STEICHEN,F.M., TALBERT,J.L., RAVITCH,M.M., 1968, Surgery 64 : 475.
 SWENSON,O., BILL Jr,A.H., 1948, Surgery 24 : 212.
 SWENSON,O., NEUHAUSER,E.B.D., PICKETT,L.K., 1949, Pediatrics 4 : 201.
 SWENSON,O., 1949, New Engl. J. Med. 241 : 551.
 SWENSON,O., 1950, Surgery 28 : 371.
 SWENSON,O., 1952, New Engl. J. Med. 246 : 41.
 SWENSON,O., 1955, New Engl. J. Med. 253 : 632.
 SWENSON,O., 1957, Ann. Surg. 146 : 706.
 SWENSON,O., RATHAUSER,F., 1959, Amer. J. Surg. 97 : 734.
 SWENSON,O., SCOTT,J.E.S., 1960, Surgery 48 : 419.
 SWENSON,O., FISHER,J.H., 1960, Amer. J. Surg. 99 : 134.
 SWENSON,O., 1964, Ann. Surg. 160 : 540.
 SWENSON,O., 1965, Current Surgical management III p.425. Ellison E.H. Freesen S.R. Mulholland J.H. W.B. Saunders and Co.
 SWENSON,O., SHIM,W.K.T., 1966, Pediatrics 38 : 185.
 SWENSON,O., c.s., 1967, J. Pediat. Surg. 2 : 1.
- TIFFIN,M.E., CHANDLER,L.R., FABER,H.K., 1940, Amer. J. Dis. Child. 59 : 1071.
 TITTEL,K., 1901, Wien. klin. Wschr. 14 : 903.
 TREVES,F., 1898, Lancet 1 : 276.
 TROUNCE,J.R., NIGHTINGALE,A., 1960, Arch. Dis. Childh. 35 : 373.

UEDA, TAKASHI, 1968, Pers. med.

VAUGHAN, G.F., CASHMORE, A.A., 1954/55, Guy's Hosp. Rep. 103/104 : 360.

VERVAT, D., 1967, Ned. T. Geneesk. 45 : 2054.

VILLIERS, D.R. de, 1966, Brit. J. Surg. 53 : 497.

WADE, R.B., ROYLE, N.D., 1927, Med. J. Aust. 1 : 137.

WALKER, T.J., GRIFFITHS, J., 1893, Brit. med. J. 2 : 230.

WHITEHOUSE, F.R., KERNOHAN, J.W., 1948, Arch. inter. Med. 82 : 75.

WILKINSON, A.W., 1963, Recent advances in pediatric surgery, Little, Browne and Co, Boston. p.11.

WILLIGHAGEN, R.G.J., 1968, Pers. med.

WITTEBOL, D., SWAAN, J.W., 1963, T. Gastro-ent. 6 : 428.

WRIGHT, S., 1965, Applied physiology 11th ed. Oxford Un. Press.

WRIGHT, P.G., SHEPHERD, J.J., 1965, Lancet 2 : 1161.

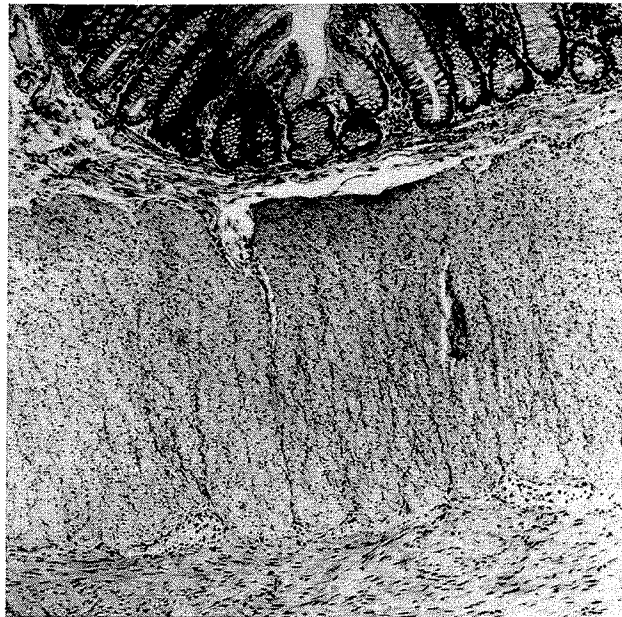
WYLLIE, G.G., 1957, Lancet 1 : 847.

WYLLIE, G.G., 1957, Lancet 1 : 850.

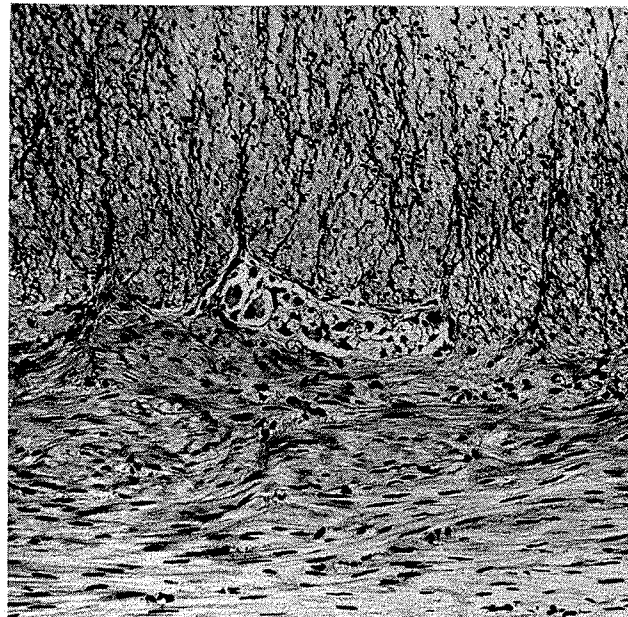
YNTEMA, C.L., HAMMOND, W.S., 1954, J. Comp. Neurol. 101 : 515.

ZUELZER, W.W., WILSON, J.L., 1948, Amer. J. Dis. Child. 75 : 40.

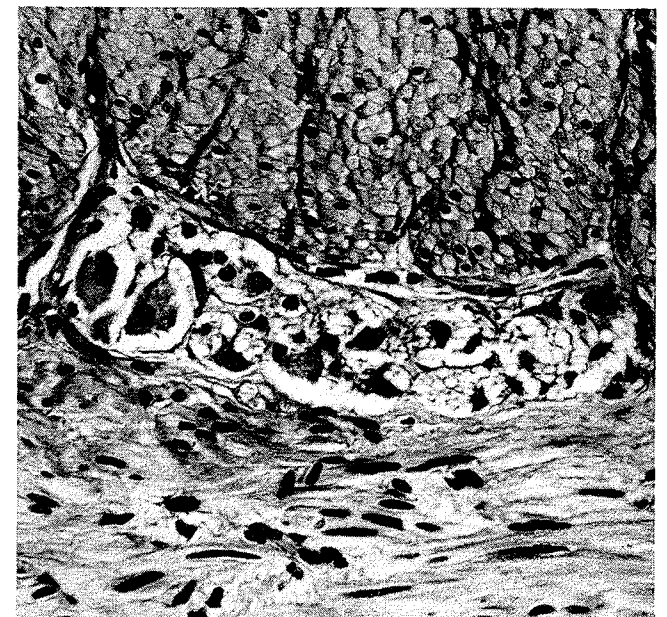
HET NORMALE COLON
plexus van Auerbach



54x



140x



385x

COLON BIJ DE ZIEKTE VAN HIRSCHSPRUNG
plexus van Auerbach



70x



175x



385x

nummer patient	geslacht	herkomst	leeftijd begin klachten	leeftijd eerste klinische behandeling	niet ernstige verschijnenselen neonataal klin.	ernstige verschijnenselen neonataal klin.	enterocolitis	x: megacolon nauw colon	x: geen conclusie	x: geen gegevens meer aanwezig	Hb g/100 ml.	lft. bepaling	gewicht in kg.	fam. voorkomen	andere congenitale afwijkingen	neonataal S.K.Z. conservatief	neonataal S.K.Z. anus praeter.	overleden vóór operatieve beh.	leeftijd operatieve behandeling	Swenson	Swenson/Grob	Duhamel	Soave	Rehbein	opname duur	naadlekkeage	andere complicaties	overleden	follow-up periode	leeftijd bij follow-up	uiteindelijk resultaat	opmerkingen
A 1	V	R	geboorte	neo	x	x					2 jaar	16,3							2 jaar	x					5½ mnd.	R.vag.fistel		11 jaar	13 jaar	slecht	bij afsluiten onderzoek nog onder behandeling wegens R.vag.fistel	
2	V	R	"	9 jr					x		14.4	9 jaar							9 jaar						x	3 mnd.		9 jaar	18 jaar	uitst.		
3	M	E	"	neo	x					x	12,2	6 mnd.	5,6						7½ mnd.		x					2½ mnd.		7½ jaar	8 jaar	uitst.		
4	M	R	"	neo	x					x	13,0	1½ jaar	12,5			x			1½ jaar		x					2 mnd.	absces kl. bekken	thuis oorzaak?				
5	M	E	"	4 jr						x	12,4	10 8/12	32,5						10 jaar		x					3 wk.		6½ jaar	17 jaar	uitst.		
6	M	E	"	neo	x							1 jaar	8,2						1 jaar	x						3 wk.		7 jaar	8 jaar	uitst.		
7	M	E	"	neo	x	x													2 jaar	x						3 wk.	volvulus naadlekkeage	x				
8	M	R	"	neo	x	x					9,6	5 jaar	14,0			x			6 jaar							5 mnd.	x	5½ jaar	11 jaar	slecht	permanente A.P.	
9	V	R	"	neo	x						12,4	11 10/12	37,0						12 jaar	x						4 mnd.	x	5½ jaar	17 jaar	uitst.		
10	M	E	"	neo	x						12,8	11 5/12	30,3						11 jaar	x						13 mnd.	x	6 jaar	17 jaar	goed		
11	M	E	"	neo	x						13,5	6 3/12	17,5						11 jaar	x						1 jaar	x	5½ jaar	12 jaar	goed		
12	V	E	"	neo	x	x						10 wk.	4,9				x		9 mnd.	x						6 wk.	R.vag.fistel	5½ jaar	6 jaar	uitst.		
13	M	E	"	4½ jr							12,3	7 jaar	21,4						7 jaar	x						4 wk.		5 jaar	12 jaar	goed (E)		
14	M	E	"	neo	x						12,3	3½ jaar	15,5						3½ jaar	x						3 wk.		5 jaar	9 jaar	aanv. (E)		
15	M	R	"	1½ jr							11,2	1½ jaar	11,8						1½ jaar	x						3 wk.		3½ jaar	7 jaar	uitst.		
16	V	E	"	neo	x						15,1	8 3/12	26,7	mong. idiotie					8 jaar		x					4 wk.		4 jaar	12 jaar	aanv.		
17	M	R	"	neo	x						29,0	1½ dg.	3,2			x			11 mnd.		x					5 wk.	fecaloom	3½ jaar	4½ jaar	uitst.		
18	M	E	"	neo	x	x						9 jaar	27,5						9 jaar	x						3 wk.		3½ jaar	12 jaar	uitst.		
19	M	E	"	neo	x	x					11,5	2 mnd.	4,9						4 mnd.		x					2 mnd.		4 jaar	4 jaar	uitst.		
20	M	E	"	neo	x						15,1	6 mnd.	5,6						7 mnd.		x					1½ jaar	R.vag.fistel	3½ jaar	4½ jaar	uitst. (E)		
21	M	E	"	neo	x	x					14,4	10 jaar	30,0						10 jaar	x						6 wk.	x	3 jaar	13 jaar	uitst.		
22	M	E	"	neo	x						12,1	4 3/12	14,2						4½ jaar	x						2 mnd.	x	3½ jaar	8 jaar	aanv. (E)		
23	M	E	"	neo	x						11,9	10 mnd.	6,4						1 jaar		x					2 mnd.	fecaloom	2½ jaar	4 jaar	aanv.		
24	M	E	"	1½ jr							11,7	1 jaar	9,9						1½ jaar		x					3 wk.		1 jaar	2½ jaar	uitst. (E)	verdronken	
25	V	R	"	neo	x						23,0	3 dg.	2,9	mong. idiotie + V.S.D.		x	x										4 wk.		1½ jaar	2 jaar	uitst.	
26	M	R	"	neo	x						16,2	3 dg.	2,6			x			9 mnd.		x					4 wk.		1½ jaar	2 jaar	uitst.		
27	M	E	"	neo	x	x						4 mnd.	5,4						5 mnd.		x					3½ mnd.	x	1½ jaar	2 jaar	aanv.		
28	M	E	"	neo	x	x					12,1	7 wk.	3,9						6 mnd.			x				1½ jaar	absces tussen darm en rectum	1½ jaar	2½ jaar	slecht	bij afsluiten onderzoek onder behandeling malabsorbtie dunne darm	
29	M	E	"	neo	x						12,7	2 jaar	12,1						2 jaar		x					5½ mnd.	x	14 mnd.	3½ jaar	slecht	permanente A.P.	
30	M	R	"	2½ jr								2½ jaar	16,9						2½ jaar							3 wk.	x	1½ jaar	3½ jaar	goed		

Gebruikte afkortingen: V= vrouwelijk
M= mannelijk
R= Rotterdam en omgeving
E= elders in Nederland
(E)= gegevens via vragenformulier
X= röntgenologisch onderzoek

neo = neonatale periode (2 mnd.)

Hb gewicht bepaald kort vóór de operatieve behandeling

nummer patient	geslacht	herkomst	leeftijd begin klachten	leeftijd eerste klinische behandeling	niet ernstige verschijnselen neonataal klin.	ernstige verschijnselen neonataal klin.	enterocolitis	x: megalolon nauw colon	x: geen conclusie	x: geen gegevens meer aanwezig	Hb g/100 ml.	lit. bepaling	gewicht in kg.	fam. voorkomen	andere congenitale afwijkingen	neonataal S.K.Z. conservatief	neonataal S.K.Z. anus praeter.	overleden vóór operatieve beh.	leeftijd operatieve behandeling	Swenson	Swenson/Grob	Duhamel	Soave	Rehbein	opname duur	naadlekkage	andere complicaties	overleden	follow-up periode	leeftijd bij follow-up	uiteindelijk resultaat	opmerkingen		
A 31	M	E	geboorte	neo	x				x		13.4	8½ jaar	25.7						8½ jaar						x	3 wk.		1 jaar	9½ jaar	uitst. (E)				
32	M	R	"	neo		x			x		21.6	2 dg.	3.1				x		1 jaar						x	4 wk.		1½ jaar	2½ jaar	uitst.				
33	M	R	"	neo		x		x			24.0	1 dg.	3.0				x		10 mnd.						x	2 mnd.		1 jaar	2 jaar	uitst.				
34	V	E	"	neo		x			x		19.0	2 dg.	2.1		multipele cong. siv.		x	x																
35	M	E	"	neo		x		x			10.7	2½ jaar	14.6						2½ jaar									9 mnd.	3½ jaar	uitst.				
36	M	E	"	neo		x			x		11.3	2 mnd.	3.3																					
37	M	E	"	2½ jr					x		13.0	2 9/12	12.9		gecompenseerde hydrocephalus				3 jaar						x	3 wk.		1 jaar	4 jaar	uitst.				
38	M	E	"	neo		x			x		11.7	5 wk.	2.9				x		1 jaar						x	4 wk.		1 jaar	2 jaar	goed				
39	M	E	"	neo		x		x			12.2	4 mnd.	6.5						5 mnd.						x	3 wk.		1 jaar	1½ jaar	goed				
40	M	E	"	7 jr				x			13.7	7 4/12	22.4						7 jaar							x	7 wk.		1 jaar	8 jaar	uitst.			
41	M	E	"	neo		x			x		20.0	3 dg.	3.6				x		6 mnd.								6 wk.		½ jaar	1 jaar	uitst.			
42	M	R	"	2 jr					x		12.0	4 8/12	24.0						6 jaar								3 wk.		1 jaar	7 jaar	uitst.			
43	M	E	"	6 mnd					x		11.0																					elders operatie vlg. Swenson, in S.K.Z. sphincterotomie, nog af en toe obstipatie		
K 1	V	R	"	neo		x			x		11.4	10 jaar	26.7				x		10 jaar	x							4 wk.		17 jaar	26 jaar	goed			
2	M	E	"	4 mnd					x		12.2	7 mnd.	4.9						6 mnd.	x							10 wk.		15 jaar	15 jaar	goed		stenose anastomose	
3	M	R	"	neo		x		x			14.0	4½ mnd.	6.1						5 mnd.	x						x	6 wk.							
4	M	E	"	9½ jr					x			10 jaar	29.3	x					10 jaar	x							9 wk.		13 jaar	23 jaar	goed (E)			
5	V	R	"	neo		x	x	x			13.0	7 wk.	4.6				x		5 mnd.	x						x	15 wk.							
6	M	E	"	neo		x			x									x	7 mnd.	x								12 mnd.		11 jaar	12 jaar	uitst.		
7	M	E	"	neo		x		x			10.7	10 wk.	4.7				x		3½ mnd.							x	6 wk.							
8	V	E	"	4 jr				x			11.0	4 4/12	18.2	x					4 jaar		x							5 mnd.		7 jaar	11 jaar	uitst.		
9	M	E	"	neo		x		x			13.2	14 mnd.	11.7						15 mnd.	x								10 wk.		3 jaar	4 jaar	goed (E)		perforatie biopsie
10	M	E	"	neo		x			x										1 jaar	x							3 mnd.		5 jaar	6 jaar	aanv.			
11	M	R	"	1½ jr					x		12.0	1½ jaar	8.6						1½ jaar		x						3 mnd.		1½ jaar	3 jaar	goed			
12	M	E	"	4 jr					x		15.0	4 8/12	17.1						4½ jaar								6 wk.		2 jaar	6 jaar	aanv.			
13	M	R	"	6 jr					x		15.8	6 4/12	24.2						6½ jaar								8 wk.		2 jaar	8 jaar	uitst.			
14	M	R	"	neo		x			x		12.9	7½ mnd.	7.1						6 mnd.								4 wk.		1½ jaar	2 jaar	uitst.			
15	V	R	"	neo		x			x		9.9	9 mnd.	6.5				x		8 mnd.								7 wk.		1 jaar	1½ jaar	uitst.			
16	M	E	"	1 jr					x		12.9	4 10/12	19.4						5 jaar								4 mnd.		1 jaar	6 jaar	goed		x	
17	M	E	"	neo		x		x			13.5	12 6/12	47.7						12 jaar								6 wk.		1 jaar	13 jaar	uitst.			

nummer patient	rectumbiopsie		lap.biopsie		biopsie bij operatieve beh.			resectie-praeparaat		bijzonderheden
	agangl. + verdikte zenuwb. aganglionosis	ganglioncellen niet te beoordelen	agangl. + verdikte zenuwb. ganglioncellen niet te beoordelen	agangl. + verdikte zenuwb. ganglioncellen niet te beoordelen	agangl. + verdikte zenuwb. ganglioncellen niet te beoordelen	macroscop.	microscop.	techniek	lengte in cm	
A 1						Swenson	20	x		
2						Rehbein	20	x		
3	x					Duhamel	3		x	
4			x			Duhamel	20		x	
5						Sw/Grob		x		
6		x		x		Swenson	9		x	
7						Swenson	10		x	
8				x		Rehbein	9			x
9					x	Swenson	9			x
10					x					x
11					x	Swenson	10			x
12			x			Swenson	10			x
13						x	Swenson	11		x
14						x	Swenson	26		x
15			x			Swenson	15			x
16	x					Duhamel	9			x
17				x		Duhamel	8			x
18						x	Sw/Grob	15		x
19	x					x	Duhamel	20		x
20						x	Duhamel	12		x
21				x		Sw/Grob	15			x
22						x	Sw/Grob	15		x
23				x		Duhamel	4			x
24	x					Duhamel	23			x
25					x					obductie: rectum agangl. + verdikte zenuwbundels
26				x		Duhamel	3			x
27				x		Duhamel				x
28				x		Soave	17			x
29	x					Duhamel				x
30				x		Rehbein	23			x

Gebruikte afkortingen: lap. biopsie = biopsie genomen tijdens
de proeflaparotomie

nummer patient	rectumbiopsie				lap.biopsie				biopsie bij operatieve beh.				resectie-praeparaat				bijzonderheden		
	agangl. verdikte zenuwb.	aganglionosis	ganglioncellen	niet te beoordelen	agangl. + verdikte zenuwb.	aganglionosis	ganglioncellen	niet te beoordelen	agangl. + verdikte zenuwb.	aganglionosis	ganglioncellen	niet te beoordelen	techniek	lengte in cm	agangl. + verdikte zenuwb.	aganglionosis		ganglioncellen	niet te beoord.
A 31			x										Rehbein	18	x				
32			x		x								Rehbein		x				
33					x								Rehbein	12	x				
34				x															obductie: colon transversum en rectum aganglionair
35								x					Rehbein	16	x				
36					x														obductie: rectum aganglionair
37	x												Rehbein	18		x			
38			x		x								Rehbein	12	x				
39			x										Rehbein	9	x				
40			x										Rehbein	20		x			
41	x				x								Rehbein	17	x				
42	x												Rehbein	18		x			
43	x																		sphincterotomie
K 1													Swenson	20		x			
2													Swenson						
3													Swenson						geen obductie gegevens
4													Swenson						
5													Swenson	23		x			obductie: steeds ganglioncellen in dikke darm praeparaat
6													Swenson						
7													Rehbein						obductie: in rectum ganglion- cellen aanwezig
8						x							Duhamel	8		x			
9		x						x					Swenson	12		x			
10					x								Swenson	21		x			
11		x											Duhamel	16		x			
12		x											Rehbein			x			
13		x											Rehbein	18		x			
14													Rehbein	19		x			
15					x								Rehbein			x			
16		x											Rehbein	9½		x			
17		x											Rehbein	22		x			

Gebruikte afkortingen: lap. biopsie = biopsie genomen tijdens
de proeflaparotomie

nummer patient	geslacht	herkomst	leeftijd begin klachten	leeftijd eerste klin. beh.	x: megacolon nauw colon x: geen conclusie x: geen gegevens meer aanwezig gangl. cellen in rectumbiopsie gangl. cellen in lap. biopsie gangl. cellen in biopsie op. beh. gangl. cellen in op. praeparaat gangl. cellen in obductie praep. fam. voorkomen	andere congenitale afwijkingen	aanwijzingen voor een psychogene factor	beloop en status bij follow-up	uiteindelijke diagnose
I 1	M R		1½ jaar	3 jaar	x			resectie, naadlekkage overleden	idiopathisch megacolon
2	M R		5 jaar	9 jaar	x			resectie, af en toe obstipatie	"
3	M R		geboorte	3 jaar	x			resectie, drie jaar later overleden "gastro-enteritis"	"
4	M R		3 jaar	12 jaar	x		begeleiding M.O.B.	resectie, geen klachten meer	"
5	M R		3 jaar	3½ jaar	x			resectie, af en toe incontinentia alvi	"
6	M R		1½ jaar	4½ jaar		x	"wilde niet op po" neurotische afw. in familie	resectie, af en toe incontinentia alvi	"
7	V E		2 jaar	5 jaar	x			resectie, geen klachten meer	"
8	V R		2½ jaar	3 jaar	x		debilitas mentis	resectie, nog incontinentia alvi	"
9	M R		3 jaar	4 jaar	x		recidief bij leermoeilijkheden	resectie, af en toe incontinentia alvi	"
10	M R		2 jaar	3½ jaar	x			resectie, af en toe incontinentia alvi	"
11	V R		geboorte	5 jaar	x	x		resectie, geen klachten meer	"
12	V R		geboorte	4 jaar	x		gedragsmoeilijkheden	resectie, geen klachten meer	"
13	M R		geboorte	3 jaar	x			resectie, permanente A.P.	"
14	M E		geboorte	4 jaar	x			resectie, af en toe incontinentia alvi	"
15	V E		2 jaar	4 jaar	x			sphincterotomie, geen klachten meer	"
16	M R		3 jaar	6 jaar	x			resectie, af en toe incontinentia alvi	"
17	M E		7 jaar	14 jaar	x		infantiele jongen	resectie, incontinentia alvi	"
S 1	M E		geboorte	10 mnd.		x	anus atresie	resectie, permanente A.P.	status na anus atresie
2	M E		geboorte	9 mnd.	x		anus atresie	resectie, geen klachten meer	status na anus atresie
3	M R		1 jaar	4½ jaar	x			resectie, geen klachten meer	hypothyreoïdie (thyranon)
4	V R		3 mnd.	4 mnd.	x			resectie, postoperatief overleden	status na rectofixatie wegens rectumprolaps gebruikt pilocarpine wegens buphthalmus
5	M R		9 mnd.	2 9/12	x			sphincterotomie, nog obstipatieklachten	
6	V E		geboorte	2 jaar		x	congenitale dwerggroei	resectie, af en toe obstipatie	congenitale dwerggroei

Gebruikte afkortingen: V = vrouwelijk
M = mannelijk
R = Rotterdam en omgeving
E = elders in Nederland
X = röntgenologisch onderzoek

lap. biopsie = biopsie genomen tijdens de proeflaparotomie

NASCHRIFT

Dit proefschrift werd bewerkt in de chirurgische afdeling van het Sophia Kinderziekenhuis en de Zuigelingenkliniek, Academisch Kinderziekenhuis van de Medische Faculteit te Rotterdam.

Allen die hieraan hebben medegewerkt wil ik bedanken en in het bijzonder

prof.dr. H. Muller, mijn promotor,

D. Vervat en dr. J.A. Noordijk, voor het beschikbaar stellen van het patientenmateriaal, voor de gelegenheid op hun afdeling werkzaam te zijn en voor de steun bij de bewerking,

prof.dr. H.K.A. Visser (hoofd van de afdeling kindergeneeskunde) voor de waardevolle adviezen,

dr. C.B.F. Daamen (van het pathologisch laboratorium in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt) voor de medewerking bij de revisie van de microscopische praeparaten,

jkvr. C.M.C. Just de la Paisières voor de assistentie bij het naonderzoek en voor de verzorging van het typewerk,

de dames drs. M. Foort, A.P. Wegter en J.E. Messer van de bibliotheken van het Dijkzigtziekenhuis en het Sophia Kinderziekenhuis voor het verkrijgen van de literatuurgegevens en

de heer A.A.M. Kempers voor de verzorging van de afbeeldingen.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1932 geboren te Tjirebon (Indonesia). In 1950 verkreeg hij het diploma HBS B aan het St. Aloysiuscollege te Den Haag. Hierna begon hij zijn medische studie aan de Rijksuniversiteit te Leiden. In 1957 werd het semi-artsexamen afgelegd. In het daaropvolgende jaar verbleef hij in de V.S. voor een rotating-internship in het Johnston-Willis Hospital te Richmond Va. Terug in Nederland deed hij in 1959 in Leiden het artsexamen. Vervolgens vervulde hij zijn militaire dienst als marine-arts in Nederlands Nieuw-Guinea.

In 1962 begon hij zijn opleiding tot chirurg bij C. van Staveren in het Dijkzigtziekenhuis. Hij doorliep daar stages in de afdeling Traumatologie (Hoofd dr. W. v.d. Slikke), de afdeling Plastische Chirurgie (Hoofd J.C. Raadsveld) en de afdeling orthopedie (Hoofd J.H. ten Kate).

Per 1 maart 1968 staat hij als chirurg in het specialistenregister ingeschreven. Sinds die tijd is hij Chef de Clinique in de afdeling Chirurgie (Hoofd D. Vervat) van het Sophia Kinderziekenhuis en de Zuigelingenkliniek, Academisch Kinderziekenhuis van de Medische Faculteit te Rotterdam.