

De etiologie van fissura ani

Een literatuuronderzoek

J.H.N. THOONSEN
P.H.J. GIESEN
H.G.A. MOKKINK
ET AL.

Thoonsen JHN, Giesen PHJ, Mokkink HGA, Elbers ME, Nessen R. De etiologie van fissura ani. Een literatuuronderzoek. Huisarts Wet 1999; 42(10):455-60.

Doel Het inventariseren van de hypothesen met betrekking tot de etiologie van fissura ani ter onderbouwing van een rationele therapie.

Literatuur Zoekacties werden uitgevoerd in Medline (1983 t/m november 1998) – zoekactie: fissur* in combinatie met anal, ani, anus en ano, gekoppeld aan etiolog*. Tevens werd gezocht via de elektronische index van H&W en het NTvG op het trefwoord fissura ani. De uiteindelijke opbrengst bedroeg twaalf prospectieve onderzoeken, één deels prospectief, deels retrospectief onderzoek, twee in-vitro-studies en twee postmortale onderzoeken.

Resultaten Er bestaat grote overeenstemming met betrekking tot de etiologie van anusfissuren. Een anusfissuur is een pijnlijke lineaire laesie in de anodermis, die vrijwel altijd voorkomt ter hoogte van de commissura posterior. De oorzaak is een traumatische laesie, waarbij *post aut propter* een hypertonie van de musculus sfincter ani internus bestaat. Door deze hoge tonus ontstaat ischemie, met name van de commissura posterior, doordat dit gebied vanwege de anatomische ligging toch al slecht is doorbloed. Pijn draagt mogelijk bij aan het instandhouden van de hoge sfinctertonus. Ten slotte is verhoogde neuproliferatie in het fissuurgebied gevonden. Mogelijk is dit een etiologische factor en de oorzaak van pijn en jeuk bij fissura ani.

Conclusie Bij de acute anusfissuur is een trauma de belangrijkste etiologische factor. De chronische fissuur is te beschouwen als een ischemisch ulcus. Van medicatie en andere therapievormen, gericht op verlagings van de tonus en verbetering van de doorbloeding mag op grond van de etiologie effect worden verwacht.

Inleiding

Een anusfissuur is een pijnlijke lineaire laesie van de huid van het anale kanaal. Een huisarts ziet per jaar gemiddeld drie tot zes nieuwe gevallen.¹ Fissura ani komt relatief vaak voor bij mensen van jonge en middelbare leeftijd, met een gelijke verdeling over mannen en vrouwen.

Pijn, met name tijdens en na defecatie, is de meest voorkomende klacht bij een anusfissuur. Daarnaast zien we ook symptomen als bloedverlies, jeuk en afscheiding van slijm.²⁻⁴ De diagnose wordt gesteld door het spreiden van de anus, waarbij de fissuur meestal direct zichtbaar wordt. Deze is in 90 procent van de gevallen gelokaliseerd in de mediaanlijn van de achterste commissuur. Minder vaak wordt de anterior lokalisatie gezien en dan meestal bij vrouwen. Bij een andere plaats dan de mediaanlijn bestaat er een grotere kans dat er een onderliggende ziekte aanwezig is.^{5,6}

De *acute* fissuur is oppervlakkig in de huid van het anale kanaal gelegen en rood van kleur. Een fissuur wordt meestal *chronisch* genoemd wanneer deze langer dan vier weken bestaat.^{7,8} Ook wordt vaak het klinische beeld als criterium gehanteerd:

- een hypertrofische papil ter hoogte van de linea dentata;
- op de diepe bleke bodem de circulaire vezels van de musculus sphincter internus zonder aanwezigheid van granulatieweefsel;
- distaal een uitwendig oedemateus huidflapje (skin tag).²⁻¹⁰

In grote lijnen kan worden aangehouden dat de acute fissuren – al dan niet na therapie – meestal verdwijnen, terwijl de genezingskans bij chronische fissuren kleiner is. In deze gevallen wordt de patiënt vaak verwezen voor sfincterotomie of anale dilatatie.^{2,8,10}

Over de oorzaak en het persisteren van fissurae ani bestaat nog geen duidelijkheid. Er zijn wel theorieën over de ontstaanswijze, maar deze missen een wetenschappelijke onderbouwing. Dit geldt ook voor de ontwikkeling van de chronische anusfissuur. Ook is niet bekend waardoor bepaalde therapievormen effectief zijn.

In deze literatuurstudie geven wij een overzicht van wetenschappelijk onderbouwde hypothesen betreffende de etiologie van fissura ani. We gaan ervan uit dat een beter inzicht in de pathofysiologische mechanismen die daarbij een rol spelen, van belang kan zijn bij het kiezen van een rationele therapievorm. De volgende vragen vormen de leidraad in dit literatuuronderzoek: *welke hypothesen worden in de literatuur genoemd met betrekking tot de etiologie van fissura ani, en in hoeverre zijn deze hypothesen getoetst door onderzoek?*

Methode

Op 2 december 1998 werd in het bestand van Medline een literatuursearch naar de etiologie van fissura ani uitgevoerd. Hiervoor werd de zoekmachine SilverPlatter gebruikt. De zoekactie besloeg 1983 t/m november 1998. We kozen als zoekwoord fissur* in combinatie met anal, ani, anus of ano. Om te komen tot een selectie aangaande de artikelen betreffende de etiologie van fissura ani werden bovengenoemde zoekacties gekoppeld aan etiolog*. Dit leverde 149 artikelen op.

Tevens werd gezocht met behulp van Thesaurus, de standaard-trefwoordenlijst bij Medline. Fissure in ano werd hierbij gekoppeld aan etiology. Deze zoekactie werd verricht over dezelfde periode. De opbrengst bestond uit vijftig artikelen, die alle reeds waren opgespoord.

Ten slotte werd gezocht met behulp van de elektronische index van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en Huisarts en Wetenschap. Er werd gebruik gemaakt van de trefwoordenlijst waarmee gezocht dient te worden in deze index. Hierin was fissura ani de enig bruikbare zoekopdracht. Hiermee werden in het NTvG zeven artikelen gevonden. Deze waren met de zoekactie in Medline al aangetroffen. De zoekactie in Huisarts en Wetenschap leverde 21 artikelen op.

Er werd gekozen voor Nederlands-, Engels-, Spaans- en Duitstalige literatuur. Casuïstisch mededelingen werden buiten beschouwing gelaten. Tevens vielen artikelen over anusfissuren gerelateerd aan

Vakgroep Huisarts-, Sociale en Verpleeghuis-geneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

J.H.N. Thoonsen, huisarts in opleiding;
P.H.J. Giesen, huisarts; mw. M.E. Elbers,
huisarts; R. Nessen, huisarts, dr. H.G.A. Mokkink,
methodoloog.

Correspondentie: P.H.J. Giesen.

specifieke ziektebeelden/aandoeningen (HIV, TBC, darmziekten, chlamydia, gonorrhoe, syfilis, huidaandoeningen of een carcinoom) of patiëntselecties (kinderleeftijd, zwangere vrouwen of homoseksuelen) buiten de selectie. Zodoende werd een selectie van de publicaties over de etiologie van de idiopathische fissura ani verkregen. Van al deze artikelen werden de samenvattingen doorgenomen.

Hieruit werden alle primaire onderzoeksverslagen gekozen met een beperking tot prospectief, vergelijkend onder-

zoek en deels prospectief, deels retrospectief onderzoek. Een verdere beperking tot dubbelblind gecontroleerd onderzoek werd verworpen, omdat daardoor te veel relevant materiaal buiten beschouwing zou blijven.

Een en ander leverde uiteindelijk dertien artikelen op. Tevens werden twee relevante postmortale onderzoeken en twee in-vitro-studies geselecteerd. In de literatuurlijsten van de gevonden publicaties werden geen nieuwe bruikbare artikelen gevonden.

Acute anusfissuur

In de meeste studies wordt vermeld dat een anusfissuur ontstaat ten gevolge van een verwonding van de anodermis door de passage van harde feces.^{2,4,7,9-12} Obstipatie wordt vaak genoemd als een medebepalende factor.^{2,4,7-11} Een voorafgaande periode van diarree,⁷ anaal seksueel contact, ontstekingsreacties⁸ en stress¹³ worden eveneens genoemd als etiologische factoren. In een (in vitro) onderzoek van spierweefsel van de interne sfincter van patiën-

| Tabel 1 Onderzoek met betrekking tot de acute anusfissuur (AF) | | | | |
|--|---|---|--|--|
| Eerste auteur Jaar | Patiënten/ controles | Design | Wat werd onderzocht? | Conclusie onderzoek en statistiek |
| Bacher ⁷ 1997 | Twee interventiegroepen: n=12 n= 8 (zie ook tabel 2) | Prospectief, gerandomiseerd | Onderzoek bij acute (en chronische) vorm AF: drukmeting en genezing na nitroglycerine of anesthesische gel | Voor de totale groep (acute + chronische) AF geldt: • Sfincterdruk daalt 20% na applicatie van nitrogel, niet na anesthesische gel (p=0,0022 voor AF met nitrogel, Wilcoxon's Ranking test). • Drukverschil tussen beide groepen na 1 maand significant (p=0,0276, Student t-test). Er is een verband tussen genezing en drukdaling; hoge druk veroorzaakt ischemie en daarmee AF. |
| Jensen ¹¹ 1987 | Drie groepen, elk van 25 patiënten: 2x interventie 1x placebo | Prospectief, dubbelblind, placebo-gecontroleerd | Aantal recidieven bij patiënten met recent genezen acute AF Follow up 1-2 jaar | Interventiegroep 3x 5 g zemelen: 16% recidieven Interventiegroep 3x 2,5 g zemelen: 60% recidieven Placebogroep: 60% recidieven p<0,01 (Mann-Whitney-U-test of Fishers exact-test). Obstipatie is etiologische factor van de acute anusfissuur. |
| Jensen ⁹ 1988 | 174 patiënten 174 controles | Deel retrospectief, deels prospectief | Sociale en dieetanamnese bij mensen met en zonder anusfissuur | Door obstipatie/harde ontlasting t.g.v. vezelarm dieet ontstaat een anusfissuur. Kans op ontwikkelen AF bij bepaald dieet, uitgedrukt in Odds ratios (OR). Bij eten van: - vers fruit en groenten: OR = 0,49 - ≥ 3 versus < 3 x/wk: OR = 0,52 - ≥ 6 versus < 6 x/wk: - volkorenbrood: ≥ 3 versus < 3 x/wk: OR = 0,55 - witbrood: ≥ 3 versus < 3 x/wk: OR = 2,2 - saus met roux: OR = 2,6 - bacon met saus: OR = 2,9 |
| Jensen ² 1986 | Drie interventiegroepen, in totaal 103 patiënten | Prospectief, gerandomiseerd | Drie therapievormen: A lidocaïne 2% creme B hydrocortison 2% C warm-waterbaden en zemelen | • Genezing anusfissuur na 1-2 weken: C beter dan A (p<0,01); C beter dan B (p<0,05). • Genezing bij 3 weken: C beter dan A (p<0,025); C versus B: verschil niet significant. • Symptomen bij week 1 en 2: C beter dan A (p<0,01); C beter dan B (p<0,05). Chi-kwadraattoets of Mann-Whitney-U-test. Behandeling van de obstipatie geeft beste effect. Omgekeerd is obstipatie mogelijk een etiologische factor. |
| Frezza ⁸ 1992 | 157 patiënten (zie ook tabel 2) | Prospectief, gerandomiseerd | Genezing bij patiënten met conservatieve (lidocaïne gel/dilatatie warm-waterbaden/laxantia) versus chirurgische therapie. Tevens drukmeting voor en na chirurgische ingreep (n=12) | • Genezing met conservatieve therapie: 88%. • Genezing met chirurgie (laterale interne sfincterotomie - LIS):100%. Conservatieve therapie heeft de voorkeur bij de behandeling van de acute anusfissuur. |

ten met een fissuur bleek dit sterker relaxerend te reageren op een bèta-2-agonist dan bij gezonde controlepersonen. Verhoogde spierspanning, bijvoorbeeld als gevolg van stress, zou daarom een rol kunnen spelen in de etiologie van anusfissuren.¹³

In vier prospectieve studies^{2,7,8,11} en één deels prospectief, deels retrospectief onderzoek⁹ werd een poging gedaan een hypothese over het ontstaan van acute anusfissuren nader te onderzoeken (tabel 1).

Bacher *et al.* stelden vast dat de druk van de intra-ale sfincter bij patiënten met een acute anusfissuur daalt door lokale applicatie van nitroglycerine.⁷ Zij vonden een sterk verband tussen daling van de

sfincterdruk en genezing van de fissuur. Hoge sfincterdruk zou volgens hen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de acute fissuur.

Ook Frezza *et al.* vonden een verhoogde sfincterdruk bij patiënten.⁸ Zij maakten echter geen vergelijking met gezonde controlepersonen en konden niet vaststellen of deze hoge druk een primair verschijnsel dan wel een gevolg van de anusfissuur was.

Jensen nam in een onderzoek bij patiënten met een fissuur en gezonde controlepersonen een prospectieve en retrospectieve dieetanamnese af.⁹ Hij concludeerde dat een fissuur ten minste deels als gevolg van een vezelarm dieet ontstaat. In een an-

der prospectief onderzoek toonde hij aan dat bij een vezelrijk dieet significant minder recidieven ontstaan;¹¹ hierbij stelde hij dat obstipatie een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van anusfissuren. Ten slotte toonde hij aan dat een combinatie van een vezelrijk dieet en warme zitbaden een betere genezing van acute fissuren gaf dan applicatie van lidocaïne of hydrocortisoncrème.² Ook dit resultaat duidde volgens hem op de invloed van obstipatie op het ontstaan van anusfissuren.

Chronische anusfissuur

De meeste auteurs zijn van mening dat een hoge tonus van de musculus sfincter inter-

Tabel 2 Onderzoek met betrekking tot de chronische anusfissuur (AF) (lange-termijnstudies)

| Eerste auteur, Jaar | Patiënten/ controles | Design | Wat werd onderzocht? | Conclusie van het onderzoek en statistiek |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| Schouten ¹⁰ 1996 | 27 patiënten 27 controles | Prospectief, gecontroleerd | Verschil druk en bloedtoevoer tussen patiënten en controles. Verandering druk en flow na laterale interne sfincterotomie (LIS) | <ul style="list-style-type: none"> MARP (rustdruk) hoger bij patiënten dan bij controles ($p < 0,001$). Flow bij patiënten lager ($p < 0,001$, Wilcoxon Rank Sum test). Vergelijking voor en na LIS: MARP verlaagd (35%) en flow verhoogd (65%) – beide $p < 0,001$, gepaarde t-test). AF is ischemisch ulcus. Hypertonie intra-ale sfincter is etiologische factor. |
| Lund ³ 1997 | 40 patiënten 40 controles | Prospectief, dubbelblind, placebo-gecontroleerd | Rustdruk en flow voor en na behandeling Pijn en genezing na therapie | <ul style="list-style-type: none"> Druk daalt door GTN (nitroglycerine), niet door placebo ($p < 0,001$, Students gepaarde t-test. Flow stijgt alleen door GTN. Pijn in week 4: GTN versus placebo $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-test. Genezing week 8: GTN versus placebo $p < 0,0001$, Chi-kwadraattoets. GTN geeft een reversibele chemische sfincterotomie, waardoor daling druk, verhoging flow en genezing bij 68%. Hypertonie is etiologische factor. |
| Maria ⁴ 1998 | 15 patiënten 15 controles | Prospectief, dubbelblind, placebo-gecontroleerd | Drukmeting, symptoomvermindering en genezing | <ul style="list-style-type: none"> Rustdruk na Botox daalt: 1 maand na behandeling $p = 0,01$; na 2 maanden $p = 0,02$ (Student t test). In placebogroep is het drukverschil niet significant. Genezing bij 2 maanden: Botox versus placebo: 11/15 versus 2/15, $p = 0,03$, Fishers exact-test. Symptoomvermindering bij 2 maanden: Botox versus placebo: $p = 0,03$, Fishers exact-test. Hoge druk is gecorreleerd met AF, genezing met drukverlaging. |
| Bacher ⁷ 1997 | Twee interventiegroepen: $n = 8$ $n = 5$ (zie ook tabel 1) | Prospectief, gerandomiseerd | Onderzoek bij (acute en) chronische vorm AF: drukmeting en genezing na nitroglycerine of anesthetische gel | Voor de totale groep (chronische + acute) AF geldt: <ul style="list-style-type: none"> Sfincterdruk daalt na applicatie van nitrogel, niet na anestetische gel. Drukverschil tussen beide groepen na 1 maand significant. Er is een verband tussen genezing en drukdaling; hoge druk veroorzaakt ischemie en daarmee AF. Zie ook tabel 1. |
| Frezza ⁸ 1992 | 151 patiënten (zie ook tabel 1) | Prospectief, gerandomiseerd | Genezing bij patiënten met conservatieve (lidocainegel/ dilatatie warm-waterbaden/ laxantia) versus chirurgische therapie. Tevens drukmeting voor en na chirurgische ingreep ($n = 12$) | <ul style="list-style-type: none"> Genezing met conservatieve therapie: 60%. Genezing met chirurgie (laterale interne sfincterotomie – LIS): 99%. Drukverlagende therapie is van belang voor de genezing van de chronische anusfissuur. Na LIS ($n = 12$) significante rustdruk daling, gerelateerd aan genezing. |

nus, als reactie op een acute fissuur, de genezing vertraagt en chroniciteit bevordert.^{3,7-17}

Tabel 2 bevat prospectieve, gecontroleerde onderzoeken waarbij een therapeutische interventie over een langere periode plaatsvond. In deze onderzoeken wordt een directe relatie met genezing van de anusfissuur gelegd. Tabel 3 bevat artikelen waarbij metingen voor en kort na een eenmalige interventie zijn gedaan. Tabel 4 betreft de artikelen over in-vitro- en post-mortem-onderzoek.

Bij patiënten met een anusfissuur werd meestal een hoge sfinctertonus gemeten, terwijl het opheffen van deze hoge tonus de genezing van een fissuur bevorderde. Dit vormde de ratio achter chirurgische behandelingen, zoals laterale interne sfincterotomie en anusdilatatie.

Shafik concludeerde dat warme zitbaden, mogelijk door een neurale thermosfincterische reflex, een daling van de anale tonus tot gevolg had.¹⁷

Door onderzoek van Schouten *et al.* en Lund & Scholefield is duidelijk geworden dat een verhoogde sfinctertonus gepaard gaat met een verminderde bloedtoevoer naar de anodermis, zodanig dat er ischemische veranderingen optreden.^{10,14,3} Een verwonding in de anodermis zou zich onder deze omstandigheden kunnen ontwikkelen tot een chronische fissuur, door de auteurs ook wel ischemisch ulcus genoemd.

Uit recent onderzoek werd duidelijk dat een verminderde werking van de neurotransmitter stikstofmonoxide (NO) de oorzaak is van een verhoogde tonus van de anale sfincter.^{3,4,7,10} Nitraten en nitroglycerine bleken te werken als exogene NO-donoren. Door applicatie hiervan werd de tonus van de sfincter verlaagd en trad genezing op.

Een anatomie van de bloedvoorziening was echter ook van belang. Klosterhalfen *et al.* deden postmortaal angiografisch en histologisch onderzoek, waarbij bleek dat 85 procent van de onderzochte personen nauwelijks of geen bloedvoorziening naar de commissura posterior had.¹⁸ Dit verklaarde waardoor deze plaats een voorkeurslokalisatie voor anusfissuren is, en

het versterkte de hypothese over de ischemische origine van chronische fissuren. Ook concludeerden de onderzoekers uit histochemisch onderzoek dat anale sinusen een rol spelen in de etiologie van anale fissuren.¹⁹ Dit zou ook kunnen gelden voor anale klieren, die bij volwassenen voornamelijk te vinden zijn in de achterste commissuur.

Ten slotte vonden Horsch *et al.* bij een in-vitro-onderzoek aanwijzingen dat neuronale proliferatie een rol zou kunnen spelen bij de etiologie van fissura ani.²⁰ Ook vermeldden zij dat deze neuronale proliferatie de oorzaak van de heftige pijn en jeuk bij chronische fissura ani.

Beschouwing

Over de etiologie van de acute fissura ani lijkt men het eens te zijn: Deze ontstaat ten gevolge van een verwonding. In ongeveer 25 procent van de gevallen wordt tevens obstipatie gevonden. Deze obstipatie zou een versterkende rol kunnen spelen bij het ontstaan.

Bij de meeste patiënten met een chronische anusfissuur wordt een verhoogde tonus van de interne anale sfincter gevonden. Er bestaat verschil van mening of deze hoge tonus een oorzaak van fissura ani is (bijvoorbeeld ten gevolge van stress), of juist een gevolg. Veelal wordt echter aangenomen dat de sfinctertonus stijgt door de pijn die een gevolg is van een acute anusfissuur. Deze hoge tonus geeft compressie van de vaten die de anodermis van bloed voorzien, waardoor de bloedtoevoer verslechtert en ischemie ontstaat. Door de ischemie neemt de pijn in ernstige mate toe, waardoor de tonus van de anale sfincter verder stijgt. Zo ontstaat een vicieuze cirkel.

Ook blijken anatomische verhoudingen van belang te zijn. Er is een slechte arteriële bloedvoorziening ter hoogte van de commissura posterior. Dit is dan ook de plaats waar 90 procent van alle anusfissuren is gelokaliseerd.

De afwezigheid van granulatiweefsel en de heftige pijn die niet in verhouding staat tot de grootte van de laesie, ondersteunen de hypothese dat de chronische

anusfissuur kan worden opgevat als een ischemisch ulcus. De theorievorming over de onstaanswijze van fissura ani is nog steeds in ontwikkeling. Dat zien we aan de studie van Horsch *et al.* die in spierweefsel van de anale sfincter van patiënten met een chronische anusfissuur een verhoogde mate van neuroproliferatie aantoonde.¹⁵ Deze neuroomachtige proliferatie zagen zij als een mogelijke etiologische factor van fissura ani en als oorzaak van de heftige pijn en jeuk die daarbij optreden. Deze neuroproliferatie zou echter ook als een secundair verschijnsel van ischemie kunnen worden opgevat.

Ten slotte speelt verontreiniging van de wond mogelijk een rol bij het chronisch blijven daarvan.

De gangbare hypothese is dat de vicieuze cirkel kan worden doorbroken door pijnstilling. Het is echter de vraag of deze hypothese juist is. Uit de resultaten van ons onderzoek blijkt namelijk dat de sfinctertonus nauwelijks wordt beïnvloed door toepassing van anesthesische crèmes, en dat genezing van chronische fissurae ani veelal niet plaatsvindt. Bij therapievormen waarbij de tonus direct wordt verlaagd, blijkt dit wel het geval te zijn. Ook dit gegeven pleit voor de hypothese dat een hoge sfinctertonus een belangrijke etiologische factor is.

Al het gerefereerde onderzoek is verricht bij klinische populaties. Dit betekent dat we meestal te maken hebben met hardnekkige chronische fissuren. Het scala aan anusfissuren, zoals dat aan de huisartspraktijk wordt gepresenteerd, zou anders kunnen zijn. Het is immers bekend dat geregeld spontane genezing optreedt bij acute anusfissuren. We willen nader onderzoek aanbevelen waarbij wordt bestudeerd welke factoren van belang zijn bij spontane genezing dan wel het chronisch worden van fissura ani.

Ten slotte willen we een andere interessante hypothese poneren: in hoeverre is de pathogenese van fissura dezelfde als de focale vulvitis of vestibulitis ter hoogte van de commissura posterior van de vulva? Eigen ervaring van de tweede auteur bij de

Tabel 3 Eenmalige interventiestudies met betrekking tot de chronische anusfissuur (AF)

| Eerste auteur, Jaar | Patiënten/ controles | Design | Wat werd onderzocht? | Conclusie van het onderzoek en statistiek |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|---|
| Farouk ¹² 1994 | 30 patiënten 33 controles | Prospectief | EMG en manometrie: vergelijking patiënten en controles, en drukmeting voor en na laterale interne sfincterotomie (LIS) (n=6) | <ul style="list-style-type: none"> Rustdruk AF hoger dan bij controles, $p < 0,05$; aantal relaxaties (EMG) kleiner bij AF, $p < 0,01$, Kruskal-Wallis-test. Na LIS daalt rustdruk, $p < 0,05$; tevens stijging aantal relaxaties van de sfincter, $p < 0,01$, Wilcoxon's Rank Sum test. Hoge sfincterdruk, lage relaxatiefrequentie draagt bij aan chronisch worden AF. |
| Schouten ¹⁴ 1994 | 9 patiënten 16 controles | Prospectief, gecontroleerd | Manometrie, dopplerflowmetrie Vergelijking patiënten en controles Vergelijking n=10 voor en na anesthesie | <ul style="list-style-type: none"> Druk patiënten hoger dan bij controles, $p < 0,001$; flow patiënten lager, $p < 0,001$, gepaarde t-test. Correlatie rustdruk en flow achterste commisuur voor overall-groep: $r = -0,616$, $p < 0,001$, Spearman's rank order correlation. Na LIS daalt de rustdruk en stijgt de flow, beide $p < 0,001$, gepaarde t-test. Hoge druk gerelateerd aan lage flow geeft ischemie. |
| Chrysos ¹⁵ 1996 | 5 patiënten 10 controles | Prospectief, gecontroleerd | Manometrie voor en na sublinguale toediening van nifedipine | <ul style="list-style-type: none"> Rustdruk patiënten hoger, $p < 0,0001$, Student t-test en Fishers exact-test. Drukdaling na nifedipine sterker voor AF groep (patiënten $p < 0,0001$ en controles $p < 0,001$). Nifedipine heeft inhiberend effect op sfincter bij patiënten en controles Hoge druk bij chronische AF is etiologische factor. |
| Minguez ¹⁶ 1992 | 8 patiënten 7 controles | Prospectief, gecontroleerd | Druk anale sfincter en pijn voor en na anestetische gel | <ul style="list-style-type: none"> Druk hoger bij patiënten, $p < 0,01$, Student t-test. Druk daalt niet na anestetische gel, pijn wel (36%). Hypertonie sfincter is geen gevolg van pijn; eerst is er hypertonie, dan pijn. Pijn ontstaat ten gevolge van ischemie. |
| Shafik ¹⁷ 1993 | 18 patiënten 18 controles | Prospectief, gecontroleerd | Pijn en druk na warm water van oplopende temperatuur | <ul style="list-style-type: none"> Meting druk vooraf: druk patiënten hoger dan controles, $p < 0,01$, Student t-test. Druk daalt na 40°C, $p < 0,01$. Druk daalt verder na 45 en 50°C, $p < 0,001$ (patiënten en controles). Bij hogere temperatuur: meer en langer pijnvermindering. Rustdruk daalt mogelijk door een thermosfincterische reflex. Hoge druk is gerelateerd aan chronische AF. |

Tabel 4 De chronische anusfissuur, in-vitro en post-mortem onderzoek

| Eerste auteur Jaar | Patiënten/ controles | Wat werd onderzocht? | Conclusie van het onderzoek en statistiek |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Regadas ¹³ 1993 | 7 patiënten met AF 5 controles met hemorroiden, na operatie en met normale druk | Farmacologische studie van spierbipten | <ul style="list-style-type: none"> Het spierweefsel bij patiënten is niet veranderd. Wel is er een overgevoeligheid voor een bèta-2-agonist. Stress kan een etiologische factor zijn. Reactie op isoproterenol komt sneller bij patiënten, $p < 0,01$, Student t-test. Reactie op nordrenaline of KCl verschilt niet. |
| Horsch ²⁰ 1998 | 6 patiënten met AF 6 controles na resectie ivm colorectaal carcinoom | Immunohistochemisch onderzoek (detectie GAP en PGP-immuno-reactieve zenuwvezels)* * GAP=growth-associated protein 43 PGP=pan-neural marker protein gene product 9.5 | <ul style="list-style-type: none"> GAP en PGP-reactieve zenuwvezels zijn verhoogd bij patiënten. Vezels hebben een neuroomachtig voorkomen. Bij patiënten: fractie PGP= 1,3% versus 0,5% bij controles. Fractie GAP= 0,6% versus 0,1% bij controles, $p < 0,01$, Wilcoxon rank order test. GAP/PGP-ratio: verschil patiënten en controles is niet significant, Student t-test. Neuronale proliferatie is mogelijk pathogenetische factor bij AF; mogelijk veroorzaakt dit pijn en jeuk. |
| Klosterhalfen ¹⁸ 1989 | 41 patiënten zonder ziekten in het kleine bekken, ongeselecteerde groep | Post-mortem angiografie, n=41 Histologische vaatstudie bij n=10 Studie aan capillairen van de subanodermale ruimte en de musculus sfincter ani internus bij n=20 | In 84,4% van de gevallen wordt een verminderde perfusie ter hoogte van de achterste commisuur gevonden. De bloedvoorziening kan verder dalen door contusie van de vaten die verticaal door de vezels van de musculus sfincter ani internus lopen. Dit kan optreden door hoge druk van deze sfincter. |
| Klosterhalfen ¹⁹ 1991 | 8 patiënten 62 controles (autopsie-weefsel) | Post-mortem onderzoek. Immunohistochemisch/ histologisch onderzoek op epitheelcellen | Er werd geen anorectale band of epitheeldebris gevonden. Anale sinussen en intramusculaire klieren zijn anatomische entiteiten en kunnen naast andere factoren een rol spelen bij de etiologie van fissura ani. |

behandeling van vrouwen met pijn bij het vrijen met nitraathoudende zalven lijken positief. Nader onderzoek ter toetsing van deze hypothese is echter nodig.

Literatuur

- 1 Schouten WR. Surgical aspects of internal anal sphincter. A clinical and manometric study. Alblasterdam: Haveka, 1990.
- 2 Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissures: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *BMJ* 1986; 292:1167-9.
- 3 Lund JN, Scholefield JH. A Randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997;349:114.
- 4 Maria G, Cassetta E, Gui D, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338: 217-20.
- 5 Kuyvenhoven JP, Streefkerk JG. Kleine kwalen in de huisartsgeneeskunde; fissura ani. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;32:1548-51.
- 6 Bubrick MP, Benjamin RB. Hemorrhoids and anal fissures. Common problems, current solutions. *Postgraduate Medicine* 1985;77:165-74.
- 7 Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G, et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon Rectum* 1997;40:840-5.
- 8 Frezza EE, Sandei F, Leoni G, Biral M. Conservative and surgical treatment in acute and chronic anal fissure. *Int J Colorect Dis* 1992;7:188-91.
- 9 Jensen SL. Diet and other risk factors for fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1988;31:770-3.
- 10 Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, de Graaf EJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Brit J Surg* 1996;83:63-5.
- 11 Jensen SL. Maintenance therapy with unprocessed bran in the prevention of acute anal fissure recurrence. *J Royal Soc Med* 1987;80:296-8.
- 12 Farouk R, Duthie GS, MacGregor AB, Bartolo DCC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994;37:424-9.
- 13 Regadas FSP, Batista LK de O, Albuquerque JLA, Capaz FR. Pharmacological study of the internal anal sphincter in patients with chronic anal fissure. *Br J Surg* 1993;80:799-801.
- 14 Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-9.
- 15 Chrysos E, Xynos E, Tzovaras G, et al. Effect of nifedipine on rectoanal motility. *Dis Colon Rectum* 1996;39:212-6.
- 16 Minguez M, Tomas-Ridocci M, Garcia A, Benages A. Estudio presivo del canal anal en pacientes con hemorroides o con fissura anal. Efecto de la aplicación topica de un gel anestésico. *Rev Esp Enf Digest* 1992;81:103-7.
- 17 Shafik A. Role of warm-water bath in anorectal conditions. The thermosphincteric reflex. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:304-8.
- 18 Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Col Rectum* 1989;32:43-52.
- 19 Klosterhalfen B, Offner F, Vogel P, Kirkpatrick CJ. Anatomic nature and surgical significance of anal sinus and anal intramuscular glands. *Dis Col Rectum* 1991;34:156-60.
- 20 Horsch D, Kirsch JJ, Weihe E. Elevated density and plasticity of nerve fibres in anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:134-40.
- 21 Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, et al. Intra-anaele applicatie van isosorbidedinitraat bij chronische fissura ani. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;28:1447-9.
- 22 Watson SJ, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RKS. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996;83:771-5.
- 23 Klug W, Knoch HG. Analfissur. *Z Arztl Fortbild* 1986;80:753-5.
- 24 Keck JO, Staniunas RJ, Coller JA, et al. Computer-generated profiles of the anal canal in patients with anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1995;38: 72-9.
- 25 Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986;73:443-5
- 26 Lin JK, Liang CL, Hsu H, Wang FM. Anal manometric studies in hemorrhoids and anal fissures. *Chin Med J* 1989;43:249-54.
- 27 Petros JG, Rimm EB, Robillard RJ. Clinical presentation of chronic anal fissures. *The American Surgeon* 1993;59:666-8.
- 28 Oh C, Divino CM, Steinhagen RM. Anal fissure. 20-Year experience. *Dis Col Rectum* 1995;38: 378-82.
- 29 Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, Boerma MO. Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment. *Scan J Gastroenterol* 1996;31 (suppl):78-81.
- 30 Lans WR. Kleine kwalen in de huisartsgeneeskunde; fissura ani. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 48:2387.

Abstract

Thoonsen JHN, Giesen PHJ, Mokkink HGA, Elbers ME, Nessen R. The etiology of fissura ani. A literature review. *Huisarts Wet* 1999;42(10):451-6.

Purpose Making a survey of the existing hypotheses concerning the etiology of fissures in ano with the aim of providing a scientific basis of the treatment of fissures in ano.

Method A survey was carried out in the data base of Medline concerning the years 1983 up to and including November 1998. The reference was 'fissur*' combined with 'anal', 'ani', 'anus' and 'ano' linked up with 'etiolog*'. Moreover, a survey was also carried out through the electronic index of *Huisarts en Wetenschap* and the *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* with the reference of 'fissura ani'. The yield of articles concerning the etiology of idiopathic fissures in ano after an initial selection was: twelve prospective studies, one partly prospective and partly retrospective study, two post-mortem and two in-vitro studies.

Results There is a large consensus regarding the etiology of fissures in ano. A fissure in ano is a painful linear lesion in the anodermis, generally occurring at the commissura posterior. It is caused by a traumatic lesion with an existing post or propter hypertony of the musculus sfincter ani internus. An ischaemia arises as a result of the high tonus, in particular of the commissura posterior, because this area has a poor bloodsupply because of its anatomical position. The pain possibly contributes to the maintenance of the high sphincter tonus. Finally, a raised neuroproliferation was found in the area of the fissure. This may be an etiological factor and the cause of the pain and itching accompanying the fissure in ano.

Conclusion A trauma is the main etiological factor with an acute fissure in ano. The chronic fissure should be considered as an ischemic ulcer. Medication and other forms of therapy that focus on the reduction of the tonus and the improvement of the blood supply are expected to be effective on the basis of the etiology.

Correspondence P.H.J. Giesen, MD, Department of General Practice, Nijmegen University, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.