

Aus der Medizinischen Klinik II des HELIOS Klinikum Krefeld
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Frieling

**Die Behandlung von hyperkontraktilen Motilitätsstörungen des
Ösophagus mittels peroraler endoskopischer Myotomie (POEM):
Ergebnisse der POEM-HYPE-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Mathis Gittinger

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Professor Thomas Frieling
Zweitgutachter: Professor Malte Kelm

Zusammenfassung

Hyperkontraktile Motilitätsstörungen des Ösophagus sind eine Gruppe seltener Erkrankungen der Speiseröhre, deren Gemeinsamkeit in einer chronischen Funktionsstörung der tubulären Speiseröhre liegt. Zu ihnen gehören die Achalasie Typ III, der Jackhammer-Ösophagus und der diffuse Ösophagusspasmus. Die Kardinalsymptome sind Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und insbesondere Brustschmerzen. Die bisherigen Therapieoptionen sind unzureichend. Während die perorale endoskopische Myotomie (POEM) in der Behandlung der Achalasie bereits etabliert ist, existieren nur wenige Daten zur Anwendung bei hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen. Im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie (POEM-HYPE) therapierten wir 27 Patienten mit hyperkontraktiler Ösophagusmotilitätsstörung mittels POEM nach standardisierter Voruntersuchung mittels Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsien, hochauflösender Ösophagusmanometrie, 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung vor und drei Wochen nach POEM. Dazu erfolgte die Erfassung der klinischen Symptome mittels validiertem Symptomscore (Eckardt-Score) vor, drei Wochen und dann alle sechs Monate nach POEM. Die klinische Erfolgsrate lag bei 81,5 %. 22 der Patienten zeigten eine relevante Reduktion des Eckardt-Scores (Eckardt-Score vor POEM: $7,4 \pm 1,7$, drei Wochen nach POEM: $1,7 \pm 1,7$, 25,8 $\pm 17,3$ Monate nach POEM: $1,6 \pm 1,7$). In der hochauflösenden Ösophagusmanometrie sahen wir einen signifikanten Abfall des IRP (integrated relaxation pressure) von $21,4 \pm 17,4$ mmHg auf $14,3 \pm 17,5$ mmHg und des DCI (distal contractile integral) von $3660,4 \pm 2997,2$ mmHg*s*cm auf $965,3 \pm 962,9$ mmHg*s*cm. Es gab zwei Fälle einer milden Refluxösophagitis (7,4 %) Grad A und Grad B der Los Angeles-Klassifikation. Es gab nur geringe Komplikationen: Eine Patientin zeigte einen Pneumothorax, der konservativ behandelt wurde, eine Ruptur des Mukosatunnels und eine Nahtdehiszenz wurden mit Standardclips verschlossen. POEM ist eine sichere und effektive Option zur Behandlung von Patienten mit hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen.

Summary

Hypercontractile motility disorders of the esophagus are a group of rare diseases, consisting of Type III-Achalasia, Jackhammer-Esophagus and Distal Esophageal Spasm. Symptoms are coined by regurgitation, dysphagia, weight loss and especially chest pain. Treatment, consisting of medication, endoscopically dilatation or injection of botulinum toxin and surgical myotomy, has not shown adequate results so far. Peroral endoscopic myotomy (POEM) has successfully been established for treating achalasia.

In this prospective Study (POEM-HYPE) we treated 27 Patients with hypercontractile motility disorders of the esophagus with POEM. All patients received a standardized diagnostic routine including esophagogastroduodenoscopy, high-resolution manometry, barium swallow and 24h-impedance/pH-testing before and three weeks after POEM. Symptoms were evaluated before POEM, after three weeks and then every six months using the Eckardt-Score.

Clinical success was achieved with 22 Patients (81,5 %) showing a significant reduction in their symptoms (Eckardt-Score before POEM: $7,4 \pm 1,7$, three weeks after POEM: $1,7 \pm 1,7$, 25,8 \pm 17,3 months after POEM: $1,6 \pm 1,7$)

There was significant reduction of IRP (integrated relaxation pressure) $21,4 \pm 17,4$ mmHg to $14,3 \pm 17,5$ mmHg and DCI (distal contractile integral) $3660,4 \pm 2997,2$ mmHg*s*cm to $965,3 \pm 962,9$ mmHg*s*cm. There were two cases of mild reflux esophagitis (7,4 %) grade A and B of the Los Angeles Classification. Concerning complications, a pneumothorax was handled conservatively, a rupture of the submucosal tunnel and one wound dehiscence was treated endoscopically using standard clips.

We could show POEM as an effective and safe treatment option for patients with hypercontractile motility disorders of the esophagus.

Abkürzungsverzeichnis

DCI – distales Kontraktionsintegral

DL – distale Latenz

GERD – gastroösophageale Refluxerkrankung

IGLE - intraganglionäre laminare Enden

IRP – integrierter Relaxationsdruck

mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

NANC – nicht-adrenerg, nicht cholinerg

NCCP – nicht-kardialer Thoraxschmerz

NO – Stickstoffmonoxid

ÖGD – Ösophagogastroduodenoskopie

OÖS – oberer Ösophagussphinkter

POEM – perorale endoskopische Myotomie

UÖS – unterer Ösophagussphinkter

VIP – vasoaktives intestinales Peptid

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Anatomie und Physiologie	2
1.1.1 Anatomie des Ösophagus.....	2
1.1.2 Motorische und sensorische Innervation.....	3
1.2 Symptomatik der hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen und Eckardt Score	4
1.3 Der nicht-kardiale Thoraxschmerz (NCCP)	5
1.4 Schmerzmodulation und viszerale Hypersensitivität	6
1.5 Diagnostik.....	7
1.5.1 Manometrie und Chicago-Klassifikation	7
1.5.2 Ösophagogastroduodenoskopie	11
1.5.3 Ösophagusbreischluck.....	11
1.6 Therapie	12
1.6.1 Medikamentöse Therapie	13
1.6.2 Ösophageale Botulinumtoxininjektion.....	14
1.6.3 Endoskopische Ballondilatation	15
1.6.4 Chirurgische Myotomie	16
1.6.5 Perorale Endoskopische Myotomie	18
1.7 POEM und Reflux	20
1.8 Ziel der Arbeit.....	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie	23
2.1 Statistische Auswertung.....	33
2.2 Ethikvotum	33
3 Ergebnisse	34
4 Diskussion	43

1 Einleitung

Hyperkontraktile Motilitätsstörungen des Ösophagus sind eine Gruppe gutartiger Erkrankungen der Speiseröhre. Kennzeichnend ist die fehlende Koordination der Muskulatur der tubulären Speiseröhre auf dem Boden chronisch verlaufender neuromuskulärer Degenerationen, teils ist auch der untere Ösophagussphinkter betroffen. Erstbeschreiber war 1898 Hamilton Osgood, der simultane Kontraktionen des Ösophagus als Ursache für Brustschmerzen beschrieb [1]. Schluckstörungen und nicht-kardialer Thoraxschmerz (NCCP von Englisch non cardiac chest pain) sind neben Regurgitation von Speisen und Flüssigkeiten, sowie Gewichtsverlust Leitsymptom dieser Gruppe von Erkrankungen.

Die Achalasie, der Prototyp der ösophagealen Motilitätsstörung, ist mit einer Inzidenz von etwa 1-2/100000 [2] und einer Prävalenz von 1/10000 [3] eine seltene Erkrankung, Männer und Frauen sind ähnlich oft betroffen. Die Achalasie Typ III ist eine seltene Unterform. Sie ist neben der, bei der Achalasie typischen fehlenden Erschlaffung, der Sphinktermuskulatur durch massive Kontraktionen am gastroösophagealen Übergang gekennzeichnet. Meist tritt die Achalasie zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr auf. Nach der Erstbeschreibung durch 1674 durch Sir Thomas Willis, der schon einen Verlust der normalen Erschlaffung der Speiseröhre postulierte, ist die zugrundeliegende Ursache der Achalasie weiterhin unklar.

Der Jackhammer-Ösophagus ist eine Motilitätsstörung, die durch eine Hyperkontraktilität der Speiseröhre mit ausgeprägter Erhöhung der Druckamplituden und Steigerung der ösophagealen Kontraktionsdauer und -länge charakterisiert ist. Es ist eine recht neue, zuerst durch Brand et al. [4] definierte Entität der Ösophagusmotilitätsstörungen. Der Jackhammer Ösophagus ist eine seltene Erkrankung, wengleich zuverlässige Zahlen zu Inzidenz und Prävalenz insbesondere wegen der vermuteten Dunkelziffer bisher nicht aufzeigbar sind. Der distale Ösophagusspasmus ebenfalls eine seltene Erkrankung und gekennzeichnet durch simultane, unkoordinierte und schnell voranschreitende Kontraktionen verschiedener Segmente des

Ösophagus mit normalen Druckamplituden und erhaltener Relaxation des UÖS [5]. Die genaue Ätiologie der Erkrankungen ist nicht bekannt. Es wird aktuell ein Untergang der inhibierenden Neurone des Plexus myentericus vermutet, welcher sonst die koordinierte Peristaltik der Ösophagus und die Erschlaffung des UÖS über NO und VIP moderiert. Zusätzlich dazu spielt eine Modulation der neuronalen Signale und eine viszerale Hypersensitivität eine Rolle, weiterhin wurde eine Erhöhung der Acetylcholinfreisetzung und eine Stickstoffmonoxid-moderierte Fehlfunktion der inhibitorischen Ganglien als pathophysiologische Grundlage diskutiert [6]. Es gibt Hinweise auf eine genetische und auf eine infektiöse Genese der Neurodegeneration, sodass in Zusammenschau eine inflammatorische Genese bei genetischer Prädisposition plausibel scheint[7].

1.1 Anatomie und Physiologie

1.1.1 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein etwa 25 cm messender Abschnitt des Verdauungstraktes, welcher vom Rachen zum Magen führt und dessen primäre Aufgabe der Transport der aufgenommenen Nahrung in peristaltischer Bewegung ist. Er führt zunächst durch das obere und dann durch das hintere Mediastinum, um dann durch das Zwerchfell in den Bauchraum überzugehen. Der Aufbau der Speiseröhrenwand besteht aus einer inneren Schleimhautschicht (Mukosa), einer bindegewebigen Versorgungs- und Verschiebeschicht in welcher Nerven und Gefäße verlaufen (Submukosa), einer Muskelschicht bestehend aus quergestreifter Muskulatur im oberen Drittel und glatter Muskulatur im restlichen Ösophagus. Die äußere Schicht bildet fast ausschließlich eine weitere Bindegewebsschicht (Adventitia), nur nach Durchtritt durch das Zwerchfell ist der Ösophagus von Peritoneum umgeben. Der Ösophagus besitzt im obersten Teil eine Schließfunktion durch den oberen Ösophagussphinkter (OÖS), der sich im Rahmen des Schluckvorganges reflektorisch öffnet. Am Übergang in den Magen liegt der untere Ösophagussphinkter (UÖS). Die Barriere- und Öffnungsfunktion wird hierbei

durch den UÖS und dem Zwerchfell bedingt. Darüber hinaus hat auch der Winkel des Eintritts in den Magen eine Verschlussfunktion.

1.1.2 Motorische und sensorische Innervation

Die motorische Innervation des Ösophagus erfolgt im Bereich der quergestreiften Muskulatur durch Fasern des N. recurrens, bei der glatten Muskulatur im kranialen Anteil direkt aus Fasern des N. vagus. Im Verlauf ist die Motorik kontrolliert durch das enterische (viszerale) Nervensystem und durch sympathische und parasympathische Einflüsse moderiert. Eine zentrale Rolle spielt hier der Plexus myentericus (nach seinem Erstbeschreiber 1862 auch Auerbach-Plexus genannt), welcher im gesamten Verdauungstrakt zwischen Ring- und Längsmuskulatur liegend die Bewegung derselben moderiert. Hier werden postganglionäre Neurone beschrieben. Ein Teil dieser Neurone kann über cholinerge Verschaltung exzitatorisch wirken, ein anderer Teil funktioniert durch nicht-adrenerge-nicht-cholinerge (NANC) Übertragung. Hier wird die Peristaltik über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) gehemmt [8, 9]. Entscheidend ist hierbei einer der Peristaltik vorangehende Hemmung der Muskulatur, deren Dauer nach distal zunimmt. Diese neuronale Funktion führt zu der Erschlaffung der vor einem Nahrungsbolus oder flüssigen Schluck liegenden Ringmuskulatur des Ösophagus. Eine Störung dieser gerichteten und graduierten Inhibition führt zur fehlenden Relaxation des UÖS bei der Achalasie und auch zu simultanen bzw. hyperkontraktilen Kontraktionen des Ösophagus beim distalen Ösophagusspasmus (DES) und in Zusammenhang mit überaktiven exzitatorischen Neurone zu den hyperkontraktilen Störungen [9]. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die bei Patienten mit Jackhammer Ösophagus beobachtete Kontraktionsstörung durch cholinerge Stimulation bei gesunden Probanden reproduziert werden konnte [10].

Die sensorischen Afferenzen des Ösophagus sind ebenfalls über das vegetative Nervensystem sowohl enterisch als auch somatisch verschaltet und insbesondere auch an der Steuerung des Schluckakts und der ösophagealen Motorik beteiligt [11]. Die Nerven im Ösophagus besitzen wie im übrigen

Gastrointestinaltrakt im Bereich der Muskularis intraganglionäre laminare Enden (IGLE), denen insbesondere eine Funktion von Mechano-/ Dehnungssensors zugeschrieben wird über welche die Peristaltik vagal moduliert wird [12]. In der Mukosa und Submukosa finden sich chemosensitive Schmerzrezeptoren, welche über glutamaterge Verschaltung in das Hinterhorn viszerosafferent wirken und über den Thalamus und limbisches System verarbeitet werden [13]. Erst hier auf Großhirnrinde findet eine über die gleichen Synapsen, welche auch pulmonale und kardiale Afferenzen verschaltet werden, eine bewusste Wahrnehmung als Schmerz statt, wobei die Genese der Schmerzen an dieser Stelle nicht differenziert werden kann [14].

1.2 Symptomatik der hyperkontraktilen

Ösophagusmotilitätsstörungen und Eckardt Score

Schluckstörungen und nicht-kardialer Thoraxschmerz (NCCP von Englisch non cardiac chest pain) sind neben Regurgitation von Speisen und Flüssigkeiten, sowie Gewichtsverlust Leitsymptom der hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen [15]. Diese ergeben sich aus der insuffizienten Peristaltik, der ösophagealen Spastik und Distension, sowie der mangelnden Nahrungsaufnahme. Analog zur Achalasie lässt sich die Schwere der Symptome mittels des etablierten Eckardt-Scores einteilen. Diesem folgend werden in den vier Kategorien Dysphagie, Regurgitation, Brustschmerzen und Gewichtsverlust jeweils zwischen 0 und 3 Punkten vergeben. Die Punktwerte entsprechen der Häufigkeit des Auftretens der Symptome in Abhängigkeit von Mahlzeiten, wobei 0 = niemals, 1 = manchmal, 2 = täglich und 3 = bei jedem Essen entspricht (**vgl. Tabelle 1**). Es können somit zwischen 0 und 12 Punkten erreicht werden, hierbei ist der Eckardt-Score sowohl für die Schweregradeinteilung und zur Therapieentscheidung in der primären Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen als auch zur Verlaufskontrolle der Erkrankung und zur Evaluation des Therapieerfolgs geeignet. Klassischerweise wird ein Eckardt-Score ≤ 3 als Therapieerfolg gewertet [16].

Tabelle 1: Der Eckardt-Score [16].

Dysphagie	Regurgitation	Brustschmerzen	Gewichtsverlust	Score
nie	nie	nie	nein	0
gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	< 5 kg	1
täglich	täglich	täglich	5-10 kg	2
bei jeder Mahlzeit	bei jeder Mahlzeit	bei jeder Mahlzeit	> 10 kg	3

Diese Symptome sind leider unspezifisch und werden häufig durch andere Erkrankungen (z.B. gastroösophagealen Reflux (GERD)) erklärt. Eine besondere Rolle nimmt hier der Brustschmerz ein, weshalb auf diesen gesondert eingegangen wird.

1.3 Der nicht-kardiale Thoraxschmerz (NCCP)

Thoraxschmerzen sind Schmerzen in der Brust, welche durch verschiedene Organe inner- und außerhalb des Thorax verursacht werden, sie machen 2-6 % der Patienten in Arztpraxen und Notaufnahmen aus [17, 18]. Die Gruppe der Erkrankungen mit NCCP ist heterogen und dadurch gekennzeichnet, dass sich in der kardiologischen Diagnostik keine kardiale Ursache für die Beschwerden finden lässt [19]. Ihr Anteil an den Patienten mit Brustschmerzen beträgt zwischen 60 und 80 % [20]. Ursachen für NCCP können zahlreiche Erkrankungen sein, wobei muskuloskelettale (36-49 %), gastrointestinale (2-19 %) und psychiatrische Erkrankungen (5-11 %) die häufigsten Entitäten abbilden [21, 22]. Die Patienten mit NCCP weisen daher oft eine lange Krankengeschichte auf, so zeigte sich ein oft jahrelanges Bestehen der Beschwerden bei 50-75 % der Patienten [21, 23]. Dies resultiert nicht nur in einem hohen Leidensdruck bei den Patienten (insbesondere auch wegen der Angst vor einer nicht diagnostizierten kardialen Erkrankung), die wiederholten Inanspruchnahmen des Gesundheitssystems erzeugen auch eine große ökonomische Last [24].

Sowohl Schmerzcharakteristika wie Intensität, Ausstrahlung und Lokalisation, als auch die Begleitsymptome sind weder sehr spezifisch noch sensitiv [25].

Männer und Frauen zeigen eine ähnlich hohe Häufigkeit von NCCP. Alle Altersgruppen können von NCCP betroffen sein, wobei im Gegensatz zu Brustschmerzen kardialer Genese die Prävalenz im Alter abnimmt. Patienten mit NCCP haben eher psychische Komorbiditäten wie Panikstörungen, Depression oder Phobien. Die übrigen Risikofaktoren wie Übergewicht, Nikotinabusus überschneiden sich teilweise mit denen für kardiale Erkrankungen [26, 27]. Die Entstehung von NCCP durch den Ösophagus ist als eigene Entität hervorzuheben.

1.4 Schmerzmodulation und viszerale Hypersensitivität

Die Bandbreite der im Vorabschnitt beschriebenen viszeralen Schmerzempfindung ist hoch und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, denn wie zuvor beschrieben erlaubt die Wahrnehmung des Brustschmerzes keine Aussage über die Genese [28]. Im Bereich des Ösophagus ist der NCCP durch die Modulation der Schmerzen und Hypersensitivität gekennzeichnet. Hierbei wird, mehr noch als physiologischen Bereich, ein primär nicht schmerzhafter Reiz durch strukturelle Veränderung der Nozizeptoren und zusätzliche Rekrutierung bisher unbeteiligte Nervenzellen („silent nociceptors“) als Reaktion auf wiederholte Auseinandersetzung (z.B. durch Inflammation mittels Bradykinin oder Histamin oder durch H⁺-Ionen bei Säureexposition) als schmerzhaft empfunden [29, 30]. Eine weitere Komponente der verstärkten Schmerzwahrnehmung ist die Veränderung der zentralen Schmerzmodulation bei Patienten mit NCCP. Das antinozizeptive System moduliert, kontrolliert durch Amygdala und periduktales Grau, die Schmerzempfindung durch Neurotransmitter wie Serotin oder Endorphine auf Hirnstammebene. Diese Modulation ist bei Patienten mit NCCP verändert was in einer verstärkten Schmerzwahrnehmung resultiert [31]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Stimulation des Ösophagus mit einem Ballon bei Patienten mit NCCP zu einer abnormalen motorischen Antwort im Sinne einer Hyperkontraktilität führte, anstatt wie bei einem gesunden Ösophagus zu einer Erschlaffung der Motilität distal des Ballons [32].

1.5 Diagnostik

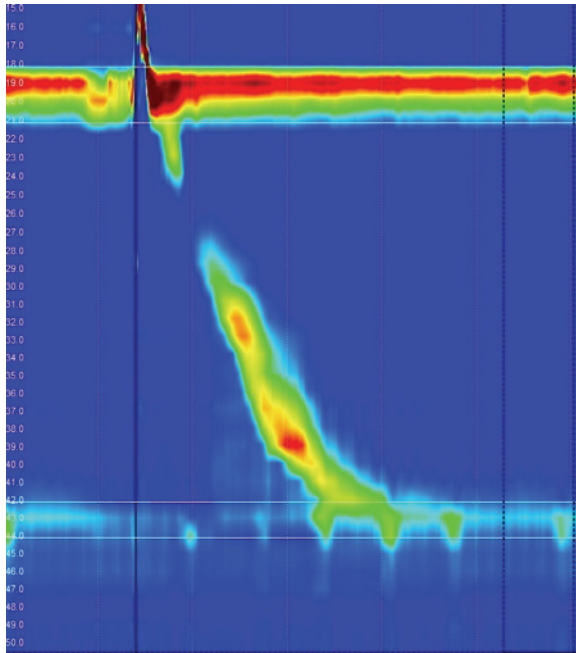
Für die Diagnostik der hyperkontraktilen Motilitätsstörungen des Ösophagus sind drei Verfahren entscheidend:

1. die hochauflösende Ösophagusmanometrie
2. die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)
3. die radiologische Ösophagusbreischluckuntersuchung

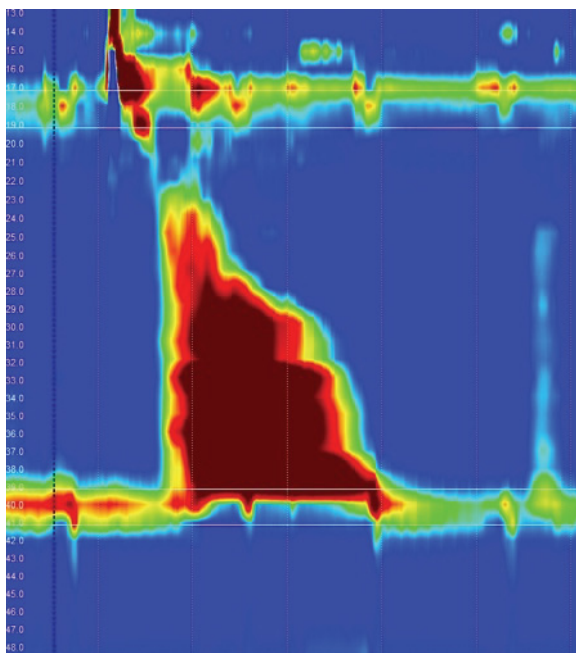
1.5.1 Manometrie und Chicago-Klassifikation

Als Goldstandard in der Evaluation ösophagealer Motilitätsstörungen ist die hochauflösende Ösophagusmanometrie zu nennen. Ein flexibler in den Ösophagus eingeführter Katheter mit multiplen zirkulär angeordneten Drucksensoren ermöglicht die topographisch und zeitlich differenzierte Darstellung der ösophagealen Druckkurven in Ruhe und beim Schluckakt. Im standardisierten Untersuchungsprotokoll hat sich die Gabe von zehn Boli von jeweils 5 ml Wasser etabliert. Diese werden im Abstand von 30 Sekunden jeweils als einzelner Schluck und ohne „Zwischenschlucke“ durchgeführt und computergestützt ausgewertet. **Abbildung 1** zeigt typische Manometriebefunde unseres Archivs.

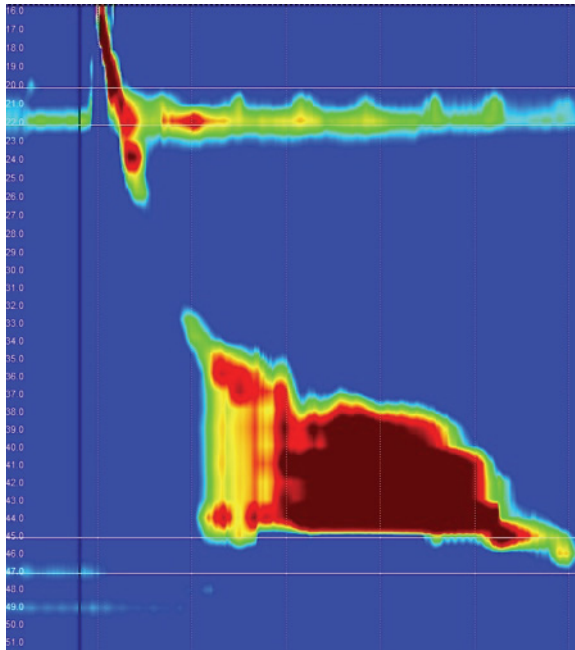
Abbildung 1: Gezeigt ist jeweils auf der x-Achse der zeitliche Verlauf und auf der y-Achse die Höhe der Messung im Ösophagus. Farblich kodiert ist dann die jeweilige Druckbelastung an dem entsprechenden Messpunkt, wobei der Farbverlauf von blau über Grün zu Gelb und Rot eine Druckzunahme bedeutet. Das obere Band entspricht dem OÖS, jeweils unterbrochen durch den Schluckakt. Das untere Band entspricht dem UÖS. Man erkennt bei 2a den Normalbefund und sieht, dass nach der Öffnung des OÖS eine Druckwelle propulsiv, also von oral nach aboral (oben nach unten) und zeitlich (links nach rechts) gerichtet verläuft. Bevor die Welle das untere Band erreicht kommt es im UÖS zu einer Druckabnahme, welche die Passage des Bolus ermöglicht. Diese Druckabnahme fehlt bei 2b, dies entspricht der fehlenden Erschlaffung des UÖS bei der Achalasie. Charakteristisch für die Achalasie Typ III und den Jackhammer-Ösophagus kann man die Druckerhöhung im Bereich der tubulären Speiseröhre in 2b und 2c gut erkennen. In 2d lässt sich keine Kontraktion der tubulären Speiseröhre darstellen.



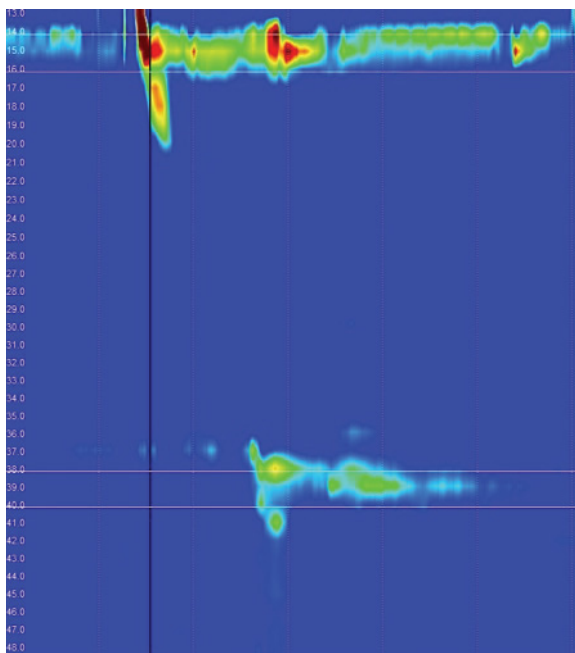
a) Normaler Befund – Propulsive Peristaltik



b) Achalasie Typ III –
Hyperkontraktiler Areal und
fehlende Relaxation des UÖS



c) Jackhammer Ösophagus –
Hyperkontraktileres Areal



d) Nach erfolgter POEM – Weder
propulsive Peristaltik noch
hyperkontraktileres Areal

Die Chicago-Klassifikation, bestehend seit 2008 und inzwischen in der dritten Version publiziert, definiert und klassifiziert die verschiedenen Ösophagusmotilitätsstörungen nach dem Befund der hochauflösenden Manometrie. Hier sind neben den Subtypen der Achalasie auch die hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen und andere Motilitätsstörungen definiert. Ziel der überarbeiteten Version war es klare Diagnosekriterien für die einzelnen Entitäten zu entwickeln. Zur Einteilung der

Ösophagusmotilitätsstörungen zieht wird zur Klassifikation die Relaxation des UÖS, sowie Stärke und Muster der Kontraktion der tubulären Speiseröhre herangezogen. Hierbei sind die drei Kenngrößen IRP, DCI und DL folgendermaßen definiert:

Der integrierte Relaxationsdruck (integrated relaxation pressure, IRP), gemessen in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) errechnet sich aus den niedrigsten Druckwerten in den zehn Sekunden nach dem Schluckakt innerhalb der zuvor definierten gastroösophagealen Übergangszone.

Das distalen Kontraktionsintegral (distal contractile intregal, DCI) wird durch Multiplikation der Länge (in cm) und Druck der Kontraktion (in mmHg) der tubulären Speiseröhre, sowie Dauer der Druckwelle berechnet.

Die distale Latenz (DL) ist das Zeitintervall zwischen Relaxation des UÖS und dem Umkehrpunkt der Druckkurve in der tubulären Speiseröhre.

Die Klassifikation nennt anhand dieser Messwerte insbesondere drei Motilitätsphänomene [33]:

1. Achalasie und ösophagogastrale Ausflussbehinderung, gekennzeichnet durch erhöhten IRP und beeinträchtigte Kontraktilität der tubulären Speiseröhre
2. Schwerwiegende Störungen der Peristaltik, gekennzeichnet durch normalen IRP und beeinträchtigte Kontraktilität der tubulären Speiseröhre
3. Leichtgradige Störungen der Peristaltik, welche ineffektive und schwache Kontraktionen beinhalten

Die drei hyperkontraktilen Motilitätsstörungen sind folgendermaßen definiert:

Der hyperkontraktiler Jackhammer Ösophagus mit peristaltischen Kontraktionen und mindestens 20 % der Kontraktionen mit einem DCI von über 8000 mmHg*s*cm, sowie unauffälliger UÖS-Relaxation bzw. IRP.

Der distalen Ösophagusspasmus mit simultanen Kontraktionen, mindestens 20 % vorzeitige Kontraktionen bzw. DL von weniger als 4,5 Sekunden und intakter UÖS-Relaxation bzw. normalem IRP.

Die Achalasie Typ III ist mit einem IRP über 15mmHg und durch ein überwiegendes Fehlen der propulsiven Peristaltik mit vorhandener Peristaltik in den distalen Segmenten bzw. frühzeitiger Kontraktion bei über 20 % der Schluckakte definiert.

1.5.2 Ösophagogastroduodenoskopie

Die ÖGD dient als zusätzliches diagnostisches Verfahren in der Differentialdiagnostik ösophagealer Erkrankungen. Für sich genommen ist die ÖGD bei ösophagealen Motilitätsstörungen wegen einer geringen Spezifität und Sensitivität nur eingeschränkt geeignet. Nur manchmal lassen sich charakteristische Veränderungen wie ein dilatierter Ösophagus, tertiäre Kontraktionen oder eine erschwerte Passage über einen zu engen gastroösophagealen Übergang. Der Stellenwert der ÖGD liegt insbesondere im Ausschluss anderer Erkrankungen wie gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Enge durch Tumoren oder Narben, sowie entzündliche Veränderungen (wie beispielsweise im Rahmen einer eosinophilen Ösophagitis). Hierbei ist entscheidend, nicht nur das makroskopische Bild zu beurteilen, sondern auch mittels Biopsien eine histologische Untersuchung anzuschließen.

1.5.3 Ösophagusbreischluck

Der Barium- oder Gastrographinbreischluck, zunächst verwendet durch Vantrappen et al. [34] stellt eine radiologische Methode zur Diagnostik ösophagealer Erkrankungen dar. Er beinhaltet das Schlucken einer röntgendichten Flüssigkeit und Durchleuchtung im anterior-posterior-Strahlengang. Bewertet werden Geschwindigkeit der Passage, Dilatation und evtl. auftretende tertiäre Kontraktionen. Der Ösophagusbreischluck wird in der Routinediagnostik der Achalasie verwendet, wobei sich hier klassischerweise

eine Retention des Kontrastmittels im dilatierten Ösophagus mit „Sektglasform“ durch den kontrahierten UÖS zeigt. Insbesondere ermöglicht der Breischluck auch die Funktionskontrolle des Ösophagus nach erfolgter Intervention, hier kann insbesondere auch eine postinterventionelle Leckage erkannt werden. In **Abbildung 2** sind typische Befunde des Ösophagusbreischluck bei hyperkontraktiler Motilitätsstörung bei Achalasie Typ III gezeigt.

Abbildung 2: Befunde des Ösophagusbreischluck bei Achalasie Typ III



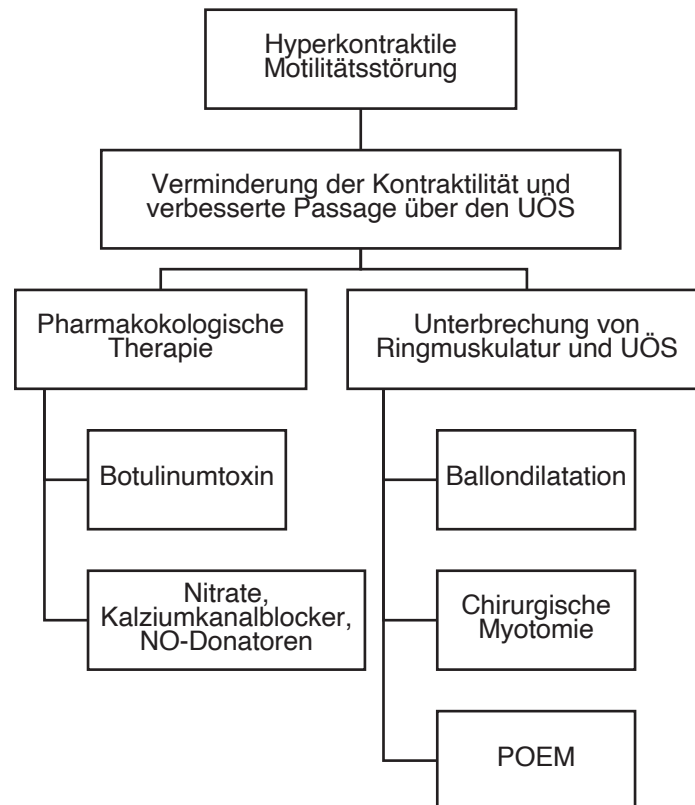
Deutlich erkennbar sind in dieser Abbildung die Flüssigkeitssäule mit multiplen Einziehungen (schwarzer Pfeil). Diese entsprechen den tertiären Kontraktionen. Nach unten anschließend ist die dünne Kontrastmittelfahne im Bereich des UÖS abgrenzbar (schwarzer Kreis). Schließlich stellt sich am unteren Bildrand das bereits in den Magen gelangte Kontrastmittel dar (weißer Pfeil).

1.6 Therapie

Zur Behandlung der hyperkontraktilen Motilitätsstörungen des Ösophagus steht bisher keine kurative Therapie zur Verfügung. Die bisher angewandten Therapieverfahren zielen daher auf eine Symptomkontrolle/-reduktion ab. Unterscheiden muss man grundsätzlich zwischen den Verfahren. Die existierende medikamentöse Therapie hat zum Ziel die Relaxation des UÖS zu fördern und die Kontraktilität der hyperkontraktilen Segmente zu mindern. Hier stehen als Medikamente entweder systemisch Nitrate und NO-Donatoren und lokal in die überaktiven Segmente injiziert Botulinumtoxin zur Verfügung. Die

anderen Verfahren beinhalten eine mehr oder weniger gezielte Unterbrechung der Ringmuskulatur des UÖS und der tubulären Speiseröhre. Hier stehen die Ballondilatation, sowie die chirurgische und endoskopische Myotomie zur Verfügung. **Abbildung 3** zeigt die verschiedenen Therapieoptionen:

Abbildung 3:



1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der hyperkontraktilen Motilitätsstörungen stand insbesondere in den Anfängen der Therapie, auch in Ermangelung alternativer Methoden, im Vordergrund der Untersuchungen. Sie zielt auf ein Erschlaffen der glatten Muskulatur des Ösophagus ab. Bei der Behandlung der Achalasie wurden zahlreiche Medikamente wie Nitrate, Kalziumkanalblocker und NO-Donatoren untersucht, jedoch wurden diese nur in kleinen, heterogenen Kohorten untersucht und zeigten sich als therapeutisch nicht zufriedenstellend [35, 36], sodass die aktuellen Empfehlungen von der medikamentösen Therapie abraten. In der Literatur finden sich nur wenige Studien, welche die Effekte der verschiedenen Therapieverfahren bei hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen untersuchten. Der klinische Erfolg dieser

Therapieverfahren ist eher gering. So konnte Pfefferminzöl, zehn Minuten vor der Ösophagusmanometrie eingenommen in einer kleinen Gruppe von zehn Patienten mit diffusem Ösophagusspasmus die ösophagealen Druckparameter signifikant reduzieren, bei zwei von zehn war sogar der Brustschmerz nicht mehr nachweisbar [37]. Hier fehlen größere kontrollierte Fallserien und ein Langzeitverlauf. Nifedipin als Kalziumantagonist ist breiter untersucht und konnte sowohl in einer randomisierten Crossover-Doppelblindstudie bei Patienten mit Jackhammer Ösophagus, als auch in einer kleinen Placebostudie bei Patienten mit Ösophagusspasmus und bei relevanten Nebenwirkungen wie Schwindel und Kopfschmerzen keinen signifikanten Erfolg erbringen [38, 39]. Auch Diltiazem konnte in kleinen Fallserien bei geringen Nebenwirkungen in einem Kollektiv mit Jackhammer Ösophagus und distalem Ösophagusspasmus keine statistisch signifikante Symptomlinderung im Vergleich Placebo erbringen [40, 41]. Die Therapie mit Nitraten, wie auch mit Sildenafil, zeigte in nur kleinen Studienkollektiven von Patienten mit distalem Ösophagusspasmus und Jackhammer Ösophagus allenfalls geringe Wirkungen [42-44]. Zusammenfassend zeigen die Studien, dass die medikamentöse Therapie von hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen wegen der fehlenden bis geringen Wirkung bei teilweise deutlichen Nebenwirkungen keine sinnvolle Behandlungsoption für hyperkontraktile Ösophagusmotilitätsstörungen ist.

1.6.2 Ösophageale Botulinumtoxininjektion

Die ösophageale Botulinumtoxininjektion verfolgt das Prinzip der reversiblen Lähmung der hyperkontraktilen Segmente durch Injektion des Nervengiftes, welches die Signalübertragung an der neuromuskulären Synapse durch irreversible Hemmung der präsynaptischen Vesikelfreisetzung von Acetylcholin hemmt [45]. Botulinumtoxin kann endoskopisch sowohl in die Muskulatur des UÖS und in die tubuläre Speiseröhre injiziert werden, das Verfahren wurde 1993 zum ersten Mal durchgeführt [46]. Durch die reversible Hemmung der Sphinkterstimulation am UÖS und im Bereich der tubulären Speiseröhre sinken dort Kontraktilität und Ruhedruck. Die Passage durch die behandelten Abschnitte, durch Schwerkraft und Peristaltik unterstützt, wird erleichtert.

In einer Gruppe von 22 Patienten mit distalem Ösophagusspasmus und Jackhammer-Ösophagus konnte eine signifikante Symptomlinderung von 50 % nach einem Monat erreicht werden [47]. Eine Untersuchung von 45 Patienten mit hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen (u.a. 22 Patienten mit Achalasie Typ III, 8 Patienten mit Jackhammer Ösophagus und 7 mit distalem Ösophagusspasmus) zur Behandlung mit Botulinumtoxin ergab eine Reduktion der Beschwerden bei 71 % nach zwei Monaten und 57 % nach sechs Monaten [48]. Eine Untersuchung von 22 Patienten mit Brustschmerz auf dem Boden einer nicht durch Achalasie bedingten hyperkontraktilen Motilitätsstörung des Ösophagus eine klinische Erfolgsrate von 72 % mit einer Beschwerdelinderung von durchschnittlich 7,2 Monaten [49]. Hierbei ist zu beachten, dass die Wirkung des Botulinumtoxins selbst bei klinischem Erfolg meist nur wenige Monate anhält. Außerdem ist die Therapie zwar relativ sicher aber nicht immer komplikationslos, neben leichten Komplikationen werden in den Studien werden einzelne letale Verläufe bei Mediastinitis beschrieben [48, 50]. Die Injektion von Botulinumtoxin wird daher in der Regel nur bei Patienten erwogen, deren Komorbiditäten eine Therapie durch perorale endoskopische oder chirurgische Myotomie zu risikoreich erscheinen lassen.

1.6.3 Endoskopische Ballondilatation

Eine weitere Therapiemöglichkeit der hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen ist die pneumatische Ballondilatation der Kardia und der tubulären Speiseröhre, wobei das Ziel hier das Zerreißen der Ringmuskulatur ist. Genutzt werden endoskopisch eingebrachte Ballons mit einem Durchmesser von 30-40 mm. Die Ballondilatation ist bei der klassischen Achalasie das endoskopische Standardverfahren und gut untersucht. So zeigte sich die Ballondilatation in einer großen prospektiven Untersuchung im Langzeitergebnis über 5 Jahre vergleichbar mit der Heller-Myotomie (82 % gegen 84 %), wobei bei einem Viertel der Patienten eine erneute Ballondilatation notwendig war [51]. Eine andere Arbeit beschreibt einen kurzfristige Therapieerfolg von bis zu 90 %, mit Abnahme des therapeutischen

Effektes nach der einmaligen Dilatation auf 62 % nach 6 Monaten und auf 28 % nach 6 Jahren [52]. In einer großen Metaanalyse mit 7855 Patienten war Ballondilatation der Botulinumtoxininjektion überlegen (68,2 % gegen 40,6 %) mit der Notwendigkeit einer Reintervention von 25 % [53]. Für die hyperkontraktilen Motilitätsstörungen liegen weniger Daten vor. In einer Studie bei acht Patienten mit Jackhammer Ösophagus wurde im Vergleich zu Placebo die Ösophagusbougie mit einem 54 F-Bougie untersucht. Hier zeigte sich zwar ein geringer Therapieerfolg, der sich jedoch nicht von der Placebo-Gruppe unterschied [54]. Eine weitere Studie zur Untersuchung der Effektivität einer Ballondilatation an einer Serie von 20 Patienten mit distalem Ösophagusspasmus ergab eine Erfolgsrate von 70 % (8 Patienten waren postinterventionell beschwerdefrei, 6 waren beschwerdegelindert), jedoch geht aus der Veröffentlichung keine genaue Angabe zum follow-up hervor [55]. In der Subgruppenanalyse des European Achalasia Trials zeigte sich der klinische Erfolg der Ballondilatation bei der Achalasie Typ III mit 48 % nicht überzeugend [51], während neuere Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Studie eine Überlegenheit der POEM gegenüber der Ballondilatation in der Symptomlinderung (92 vs. 54 %) bei vergleichbarer Nebenwirkungs- und Komplikationsrate zeigen [56]. Das Hauptrisiko der Ballondilatation ist die Perforation, welche mit 1,9 % vergleichbar häufig wie bei der chirurgischen Myotomie auftritt [57]. Weiterhin zeigten bis zu 33 % der Patienten einen pathologischen gastroösophagealen Reflux [53]. Zusammengefasst lässt sich daher sagen, dass die Ballondilatation als schnell, günstig und effektiv durchführbarer Eingriff seinen Platz in der Behandlung der Achalasie hat, bei den hyperkontraktilen Motilitätsstörungen jedoch keinen ausreichenden Erfolg bietet.

1.6.4 Chirurgische Myotomie

Als weitere Option sind die verschiedenen Operationsverfahren zu nennen. Hier ist zunächst die klassische Myotomie zu nennen, welche 1913 durch Ernst Heller zum ersten Mal zur Behandlung der Achalasie durchgeführt wurde und

welche mittlerweile in der Regel laparoskopisch und erweitert um eine Fundoplicatio als eine Standardbehandlung der Achalasie erfolgreich eingesetzt wird. Sie wird in der Behandlung der hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen teilweise als erweiterte „long myotomy“ durchgeführt. Die klinischen Erfolgsraten scheinen vielversprechend, teils bei über 80 %, wenngleich bei verschiedenen Operationsmethoden, kleinen Fallzahlen in den Untersuchungen und verschiedenen Endpunkten, die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Eine Übersicht über den historischen Verlauf der Behandlung des distalen Ösophagusspasmus mittels Myotomie gibt Almansa [58]. In einer Arbeit von Ellis, in welcher er die über 5 Jahre erhobenen Ergebnisse einer Ösophagomyotomie mit Einschluss des UÖS in bei über 50 % in einer heterogenen Gruppe von 42 Patienten mit Dysphagie und Thoraxschmerz bei hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen beschrieb, konnte er 70 % der Patienten die Symptome langfristig lindern [59]. Im European Achalasia trial wurden 105 Patienten mit einer Achalasie mittels laparoskopischer Heller-Myotomie behandelt, die Erfolgsrate, definiert als Eckardt Score ≤ 3 betrug nach fünf Jahren 84 % im Gesamtkollektiv und 86% bei der Achalasie Typ III [51]. Leconte berichtet über eine Gruppe von 20 Patienten mit distalem Ösophagusspasmus, welche mit erweiterter Heller-Myotomie und Dor-Funduplicatio behandelt wurden und zu 80 % nach 5-jährigem Beobachtungsintervall erfolgreich behandelt waren [60]. Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie 2011 hatten sich Heller-Myotomie und Ballondilatation als Therapieoption bei der Achalasie als über einen Zeitraum von 2 Jahren gesehen als vergleichbar gezeigt [61]. Weitere Untersuchungen beschreiben bei der Ballondilatation eine Abnahme des Therapieerfolges und teilweise Notwendigkeit einer Reintervention [61, 62]. In der Metaanalyse von Campos war die Heller-Myotomie mit Fundoplicatio das Mittel der Wahl zur Behandlung der Achalasie mit einer Rate der Symptomkontrolle von 90 %, einer Refluxrate von 8,8% und eine Nebenwirkungsrate von 6,1 % [53]. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Überlegenheit der chirurgischen Myotomie gegenüber der Ballondilatation, welche in einer sechs Jahre später durch Schoenberg veröffentlichten Metaanalyse beschrieben wurde [63].

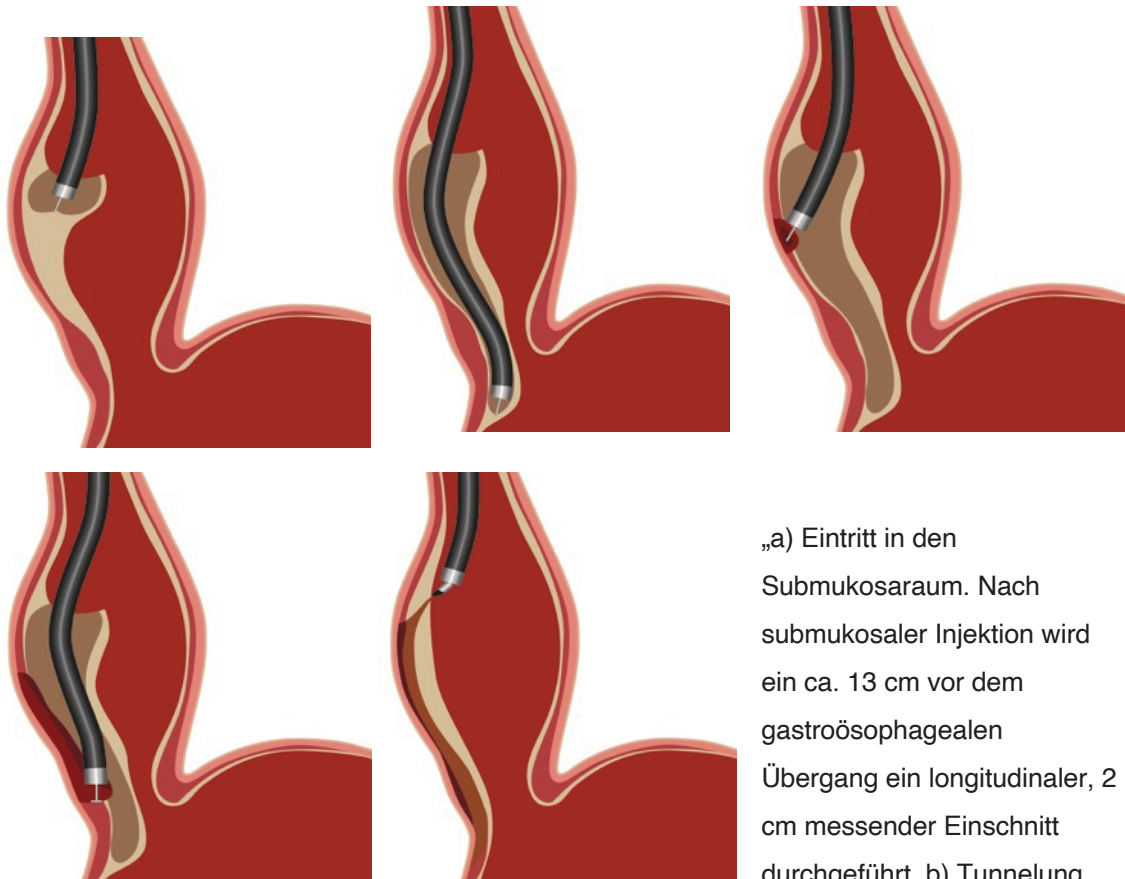
Zusammenfassend kann die chirurgische Myotomie als ernsthafte, meist laparoskopisch durchführbare Therapieoption gesehen werden. Sowohl Therapieerfolg als auch Komplikationsraten sind vertretbar, dennoch ist das Verfahren recht aufwändig.

1.6.5 Perorale Endoskopische Myotomie

Erstbeschreiber der endoskopischen Myotomie war Ortega 1980, der die endoskopische Durchtrennung der Mukosa und der Muskulatur des UÖS mittels von ihm entwickelten elektrochirurgischen Messers an Patienten mit Achalasie durchführte [64].

Die endoskopische Myotomie wurde dann 2007 durch Pasricha et al. am Tiermodell zur submukosalen Myotomie verfeinert und schließlich durch Inoue als perorale endoskopische Myotomie (POEM) 2010 zur Behandlung der Achalasie etabliert. Das Verfahren beinhaltet die submuköse Durchtrennung der ösophagealen Ringmuskulatur auf endoskopischem Weg. Die hier durch Inoue beschriebene Herangehensweise beinhaltet eine in Intubationsnarkose durchgeführte Inzision der ösophagealen Mukosa, eine submuköse Tunnelung und Durchtrennung der Ringmuskulatur über den UÖS hinaus und anschließend den Verschluss des Tunnels mittels Clips und ist in **Abbildung 4** schematisch dargestellt [65, 66].

Abbildung 4: Durchführung der POEM nach Inoue et al. [66]



„a) Eintritt in den Submukosaraum. Nach submukosaler Injektion wird ein ca. 13 cm vor dem gastroösophagealen Übergang ein longitudinaler, 2 cm messender Einschnitt durchgeführt. b) Tunnelung

der Submukosa. Eine langer Submukosatunnel wird bis 3 cm hinter dem gastroösophagealen Übergang angefertigt. c) Endoskopische Myotomie von 3 cm hinter dem mukosalen Eintrittspunkt über eine Länge von 10 cm. d) Die lange endoskopische Myotomie der Ringmuskulatur ist beendet und die Längsmuskulatur intakt. Der erwartete Endpunkt der Myotomie liegt 2 cm unter dem gastroösophagealen Übergang. e) Verschluss des Eintritts: Der Mukosaeinschnitt wird mit Standardclips verschlossen.“ [66]

Mittlerweile ist die POEM ein etabliertes Therapieverfahren in der Behandlung der Achalasie, wobei immer noch die Diskussion besteht für welche Form der Ösophagusmotilitätsstörung bei welcher Patientengruppe, welches der Therapieverfahren optimal ist. Einen direkten Vergleich zwischen laparoskopischer Myotomie und POEM publizierten Awaiz et al 2017 im Rahmen einer Metaanalyse von 483 Patienten, wobei zwei vergleichbare Gruppen von Patienten mit Achalasie entweder POEM oder Heller-Myotomie erhielten. Er konnte bei vergleichbaren Komplikations- und Refluxraten eine bessere klinische Erfolgsrate der POEM im kurzfristigen Verlauf herausarbeiten. Diese Ergebnisse sind jedoch durch die fehlende Langzeitbeobachtung limitiert

[67]. Interessant ist, dass inzwischen die POEM grundsätzlich aufgrund der geringen Komplikationsrate in Einzelfällen sogar ambulant durchgeführt wird. Während die Gesamtkomplikationsrate bei ca. 6,7 % liegt, sind schwere Komplikationen mit etwa 1 % selten, werden insbesondere symptomatischer Kapno-/Pneumotorax, Blutungen und Hämatome, Risse der Mukosa bzw. ösophageale Leckagen und (Aspirations-) Pneumonien beschrieben [68-70]. Khan et al untersuchten im Rahmen einer Subgruppen-Metaanalyse von 179 Patienten mit hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen aus 8 Studien. Hier zeigte sich in eine kumulative Erfolgsrate von 87 % bei einer Rate unerwünschter Nebenwirkungen von 14 % [71]. Eine prospektive Studie durch Werner et al. zeigte 2019 bei einem Follow-up von zwei Jahren eine Nichtunterlegenheit bezüglich einer Symptomverbesserung der POEM gegenüber der Heller-Myotomie bei 221 behandelten Patienten mit Achalasie mit Erfolgsraten von 83 % bei der POEM und 81,7 % bei der Heller-Myotomie [72]. Eine andere Metaanalyse durch Schlottmann et al. zeigte im direkten Vergleich der Achalasiebehandlung zwischen laparoskopischer Heller-Myotomie und POEM einen Vorteil bezüglich Dysphagie für die POEM (92,7 gegen 90 %) bei erhöhtem Reflux in der pH-Metrie (OR 4,3) nach POEM [73]. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass POEM innerhalb kurzer Zeit ein in vielen Zentren sicher durchgeführtes Therapieverfahren zu Behandlung der Achalasie ist.

1.7 POEM und Reflux

Gastroösophagealer Reflux ist eine häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von bis zu 15 % [74]. Reflux und seine Begleit-/Folgeerkrankungen werden unter GERD zusammengefasst. Neben Sodbrennen und saurem Aufstoßen ist GERD die häufigste gastroenterologische Ursache für NCCP [28]. Schon das Wort „heart burn“, welches im Englischen für Sodbrennen steht, verdeutlicht dies. Die Ursachen für GERD sind vielfältig und lassen sich zusammenfassen als Versagen der Barriere am gastroösophagealen Übergang. Hierfür können anatomische, sowie krankheits- und verhaltensbedingte Faktoren ursächlich

sein. Neben den störenden Symptomen begünstigt GERD auch Ösophagusmetaplasie und -karzinom. Eine Kernaufgabe in der Behandlung der ösophagealen Funktionsstörungen besteht daher in der konsequenten Diagnostik, Verhinderung und ggf. Behandlung von GERD. Hierbei ist zu beachten, dass GERD und seine Symptome volatil und situationsabhängig sind. Es bietet sich daher als Standarduntersuchung die 24 h-pH-Metrie/Impedanzmessung an. Hierbei wird ein dünner und flexibler Katheter über die Nase in den Ösophagus eingeführt um dort die Exposition des Ösophagus mit saurem und nicht-saurem Reflux aus dem Magen zu erfassen. Die Sonde verbleibt mindestens 24 h, um auch Aussagen zum Reflux bei verschiedenen Tätigkeiten und Körperpositionen zu erlauben. Zur Quantifizierung des Refluxes und Vergleichbarkeit hat sich der DeMeester-Score etabliert. Er wurde 1974 von Johnson und Demeester entwickelt und erlaubt mittels verschiedene Parameter wie Frequenz und Dauer der Refluxes zu vergleichen [75]. Ein DeMeester-Score von über 14,72 bedeutet einen pathologischen gastroösophagealen Reflux.

Das Auftreten von pathologischem gastroösophagealen Reflux nach Therapie ist kontrovers diskutiert und ein entscheidendes Kriterium in der Auswahl der Therapiemaßnahme. Die Grundannahme ist, dass nach Manipulation des UÖS im Rahmen der Behandlung einer ösophagealen Motilitätsstörung GERD begünstigt und man wie bei der Fundoplicatio nach Möglichkeit nach eine Refluxbarriere schaffen sollte. Die Daten hierzu sind nicht einheitlich und werden beispielhaft in **Tabelle 2** beschrieben.

Tabelle 2: Auftretenswahrscheinlichkeit von pathologischem gastroösophagealem Reflux:

	POEM	Heller Myotomie	Ballondilatation
Werner et al. 2019	44 %	29 %	
Ponds et al. 2019	41 %		7 %
Rawlings et al. 2012		21-42 %	
Popoff et al. 2012		Bis 65 %	
Bhayani et al. 2014	39 %	32 %	
Campos et al. 2009			33 %

Eine zuvor schon zitierte Studie durch Werner et al. zeigte 2019 bei der POEM erhöhte Refluxrate von 44 % gegen 29 % [72]. Popoff et al. konnten in einer über zwei Jahre gehenden Nachverfolgung von Patienten mit verschiedenen Formen der chirurgischen Myotomie einen pathologischen Reflux bei bis zu 65 % der Patienten zeigen [76]. In der 2014 publizierte Arbeit von Bhayani wurden 101 Achalasiepatienten (64 Heller-Myotomie und Funduplicatio und 37 POEM) verglichen. Hier zeigte sich bei geringerer Eingriffszeit und Verweilzeit im Krankenhaus sowohl der postinterventionelle Eckardt-Score (1,7 gegen 1,2), als auch die Rate von pathologischem Reflux (39 gegen 32 %) vergleichbar [77]. Diese Zahlen decken sich mit den Zahlen von Rawlings, der bei unterschiedlichen Varianten der Funduplicatio zwischen 21 und 42 % pathologischen gastroösophagealen Reflux festgestellt hatte [78]. In einer zuvor schon zitierten randomisiert-kontrollierten Studie konnte eine höhere Wahrscheinlichkeit eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes bei POEM gegenüber der Ballondilatation gezeigt werden [56]. In einer anderen Untersuchung hatte die Ballondilatation 33 % pathologischen gastroösophagealen Reflux [53]). Es lässt sich schlussfolgern, dass die Zerstörung des UÖS immer mit einem deutlich erhöhten Risiko für GERD einhergeht und auch die Funduplicatio nur eingeschränkt hilft.

1.8 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist die systematische Untersuchung der Sicherheit und Effektivität der POEM bei Patienten mit hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen. Dies soll das neue Erkenntnisse in der Behandlung der hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen ergeben und die Therapieoptionen für die betroffenen Patienten erweitern. Vorläufige Ergebnisse der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden bereits in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht [79]

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

Es wurden zwischen Januar 2015 und September 2019 27 Patienten mit hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen in die Studie eingeschlossen, bei denen eine kardiale Ursache der Brustschmerzen und andere gastroenterologische Erkrankungen als potentielle Ursache ihrer Beschwerden ausgeschlossen waren.

Bei allen Patienten wurde ein standardisierter Untersuchungsablauf durchgeführt. Dieser bestand aus einem validierten Symptomfragebogen, einer Ösophagogastroduodenoskopie mit ösophagealer Biopsieentnahmen zum Ausschluss einer eosinophilen Ösophagitis, einer hochauflösender Ösophagusmanometrie, einer 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung und einem fraktionierten Bariumbreischluck.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie

Einschlusskriterien für die Studie waren neben einer mittels hochauflösender Ösophagusmanometrie diagnostizierten hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörung und einem Eckardt-Score von mehr als drei Punkten ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren und ein ASA Score von 1 oder 2. Ausschlusskriterien waren neben der Schwangerschaft, einer fehlenden Einwilligung und einer Gerinnungsstörung insbesondere andere ösophageale Erkrankungen wie die eosinophile Ösophagitis, Barrett-Ösophagus, maligne Ösophaguserkrankungen sowie eine ausgeprägte ösophageale Dilatation (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie

Einschlusskriterien

- Alle zur Abklärung von Achalasie Typ III bzw. symptomatischen hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen (nach der Chicago-Klassifikation) vorgestellten Patienten
- Eckardt-Score >3
- Lebensalter 18-80 Jahre
- ASA-Klassifikation 1 und 2

Ausschlusskriterien

- Patienten mit einem Lebensalter unter 18 Jahren
- Patienten mit fehlender Einwilligungserklärung
- Patienten mit Gerinnungsstörungen (Quick <50%, Thrombozyten <50000/ μ l)
- Bestehende Schwangerschaft
- Voroperationen im Bereich von Speiseröhre und Magen
- Leberzirrhose und/oder Ösophagusvarizen
- Eosinophile Ösophagitis
- Barrett-Ösophagus
- Ösophagusstrikturen
- Prämaligne und/oder maligne Ösophagusveränderungen
- Extrem dilatierter Ösophagus (>6cm)
- Achalasie Typ I und II nach der Chicago-Klassifikation

Abbruchkriterien

- Zurücknahme der Einwilligungserklärung

Der Schweregrad auftretender Komplikationen wurde nach dem ASGE-Lexikon für Komplikationen in der Endoskopie eingeteilt [80]

Hochauflösende Ösophagusmanometrie

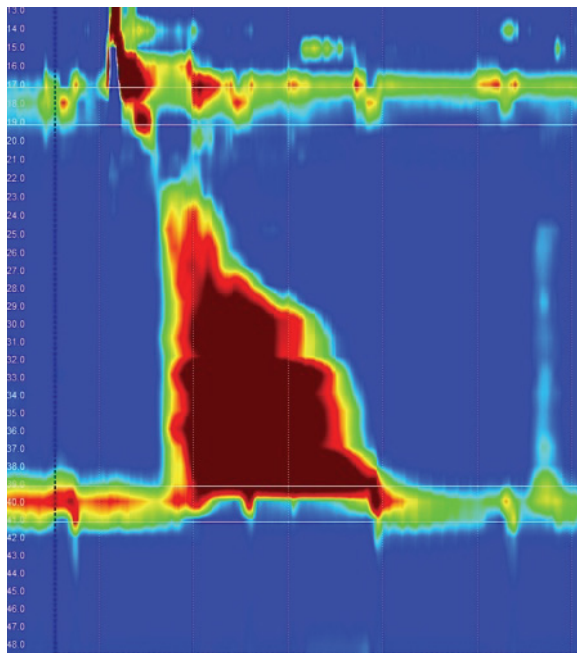
Die hochauflösende Ösophagusmanometrie ist der Goldstandard und eine Standarduntersuchung zur Diagnose und Differenzierung von Ösophagusmotilitätsstörungen. Ein Manometriekatheter mit 36 zirkulär

messenden, jeweils 1 cm auseinanderliegenden Messelektroden, wurde, nach Druckkalibration an der Raumluft, entweder unter Sicht im Rahmen einer ÖGD oder bei wachem Patienten transnasal bis in den Magen eingeführt.

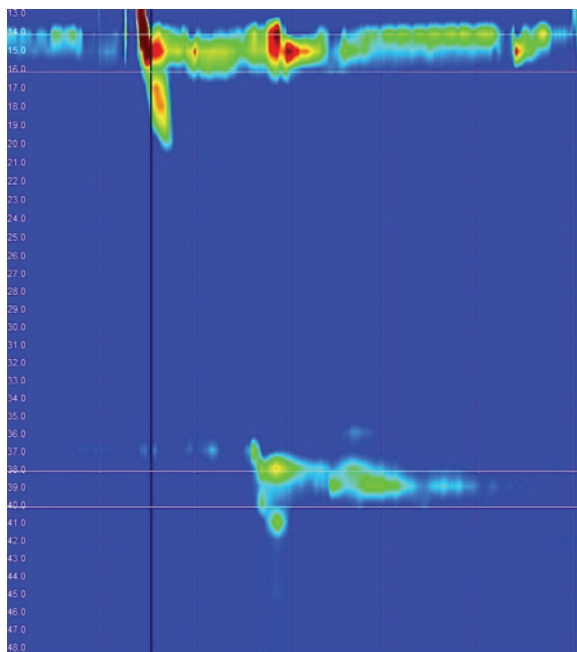
Anschließend wurde die Lage des Katheters mittels EDV-gestützter Druckmessung korreliert, korrigiert und fixiert, um sicher OÖS und UÖS zu erfassen. Nun erfolgte in sitzender Position die Durchführung von zehn Schluckakten in 30-sekündigem Abstand ohne Zwischenschlucke mit jeweils 5ml oralem Wasserbolus. Die Motilität der tubulären Speiseröhre und das Verhalten des UÖS wurden aufgezeichnet. Nach semiautomatischer Markierung der Sphinkteren und der Schlucke, sowie EDV-gestützter Auswertung der Schluckakte wurden die hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen nach der aktuellen Chicago-Klassifikation [33] charakterisiert.

Das verwendete System vom Hersteller Standard Instruments (Karlsruhe, Deutschland) setzt sich zusammen aus der Hardware ISOLAB HR und den HR Ösophagusmanometriesonden. Die Software, mit der die Auswertung durchgeführt wurde, ist, ebenfalls von Standard Instruments vertrieben, ViMeDat in der Version 5.0.0.2823. **Abbildung 5** zeigt den Vergleich der Manometrieaufnahme einer Achalasie Typ III vor und nach POEM.

Abbildung 5 zeigt erneut den manometrischen Befund einer Achalasie Typ III mit erkennbarer Spastik und fehlender Relaxation. Im Gegensatz dazu veranschaulicht Abbildung b einen Manometriebefund nach POEM mit fehlender Kontraktion/Peristaltik nach dem Schluckakt und fehlender Druckerhöhung im Bereich des UÖS. Hier lässt sich gut erkennen, dass auch bei DES und Jackhammer-Ösophagus die Muskularis des UÖS bei der POEM durchtrennt wird, um die fehlende reflektorische Erschlaffung des UÖS zu kompensieren.



a) Achalasie Typ III –
Hyperkontraktiler Areal und
fehlende Relaxation des UÖS



b) Nach erfolgter POEM – Weder
propulsive Peristaltik noch
hyperkontraktiler Areal

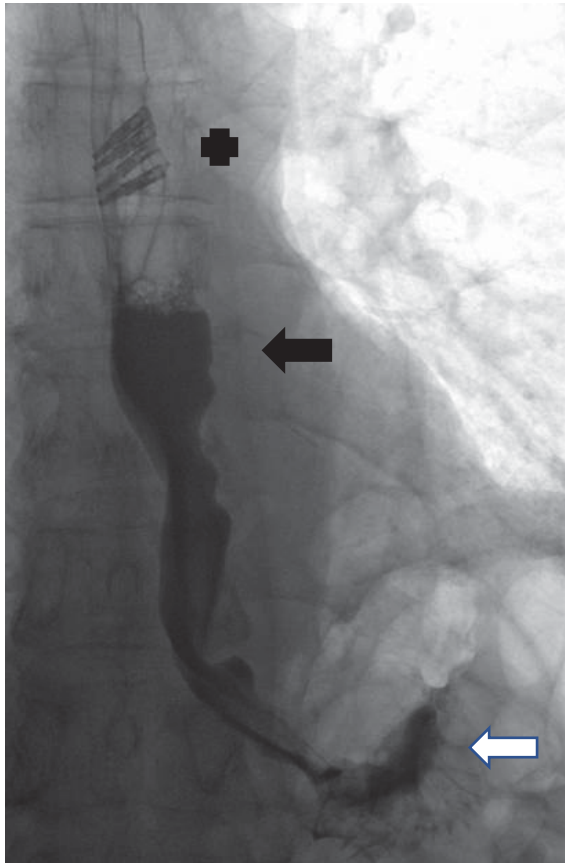
24h-pH-Metrie/Impedanzmessung

Die 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung kombiniert neben dem pH-Wert die elektronische Leitfähigkeit des Ösophaguslumens und ist eine klinische Standardmethode und Goldstandard zur Identifikation und Diagnose eines gastroösophagealen Refluxes [75]. Der Messkatheter wurde nach Kalibration bei pH 4 und pH 7 transnasal in den Ösophagus eingeführt und 5cm oberhalb des UÖS positioniert und fixiert. Die Daten wurden auf einem am Körper des Patienten getragenen Gerät erfasst und gespeichert. Der Patient wurde in die Bedienung des Gerätes eingewiesen und dokumentiert Nahrungsaufnahme, Schlaf und Schmerzereignisse mittels Knopfdrucks. Messkatheter und Speichergerät wurden nach 24 Stunden entfernt und die Daten EDV-gestützt ausgewertet. Hierbei wurden die Anzahl der sauren und nicht-sauren Refluxes und die Zeit der Säureexposition erfasst und analysiert. Der DeMeester-Score als etablierter Score für gastroösophagealen Reflux diente für die Studie als Vergleichsparameter, als pathologisch gewertet ab einem Wert von 14,7 [81]. Das System, welches für die Studie verwendet wurde, ist VIZION des Herstellers Standard Instruments (Karlsruhe, Deutschland). Die Software, mit der die Auswertung durchgeführt wurde, ist, ebenfalls von Standard Instruments vertrieben, ViMeDat in der Version 5.0.0.2823.

Fraktionierter Röntgen-Gastrographinbreischluck

Der Röntgen-Gastrographinschluck ist eine Standarduntersuchung zur Darstellung der Funktion des Ösophagus mit dem Ziel die Passage eines 100-200ml Schluckes Gastrographin in aufrechter Körperposition seitlich und im anterior-posterior-Strahlengang darzustellen. Hier lassen sich präinterventionell insbesondere die Passage über den UÖS und die Verzögerung bei Motilitätsstörungen gut diagnostizieren. Weiterhin können auch tertiäre Kontraktionen und Aussackungen wie Ösophagusdivertikel erfasst werden [82]. Am Tage nach der Intervention dient der Gastrographinbreischluck insbesondere zur Darstellung einer ungestörten Passage durch den Ösophagus, sowie zur Erkennung von Leckagen und Perforationen. **Abbildung 6** zeigt ein typisches Bild nach POEM aus unserem Archiv.

Abbildung 6: Ösophagusbreischluck nach POEM



Deutlich erkennbar sind in dieser Abbildung die Flüssigkeitssäule (schwarzer Pfeil) mit ungehinderter Passage in den Magen (weißer Pfeil). Im kranialen Bildabschnitt stellt sich das zum Verschluss des Mukosatunnels eingebrachte Clipmaterial dar (schwarzes Kreuz). Leckagen entsprechen einer Kontrastmittelfahne (nicht im Bild vorhanden).

Ösophagogastroduodenoskopie

Die ÖGD wurde standardisiert in Linksseitenlage durchgeführt. Es erfolgt die Sedierung durch fraktionierte Gabe von Propofol in 2ml-(20mg) unter kontinuierlichem Kreislaufmonitoring mittels Pulsoxymetrie und Herzfrequenzüberwachung, sowie 2-minütlicher Blutdruckmessung. Nach dem peroralen Einführen des Endoskops wurde über den Pylorus und den Bulbus duodeni bis zum Pars descendens duodeni vorgeschoben und anschließend beim Rückzug in den Magen die Angulusfalte und die Kardia in Inversion inspiziert. Hiernach erfolgte der weitere Rückzug mit Inspektion aller Anteile bis zum Pharynx mit Biopsieentnahmen aus der tubulären Speiseröhre.

Untersuchung der Biopsate

Die während der ÖGD entnommenen Biopsate wurden nach Formalinfixierung, Paraffineinbettung und Schnitten histologisch auf entzündliche und neoplastische Veränderungen untersucht. Insbesondere wurde eine eosinophile

Ösophagitis ausgeschlossen. Die Untersuchung erfolgte Prof. Dr. med. Vieth (Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth, Preuschwitzer Str. 101, 95445 Bayreuth).

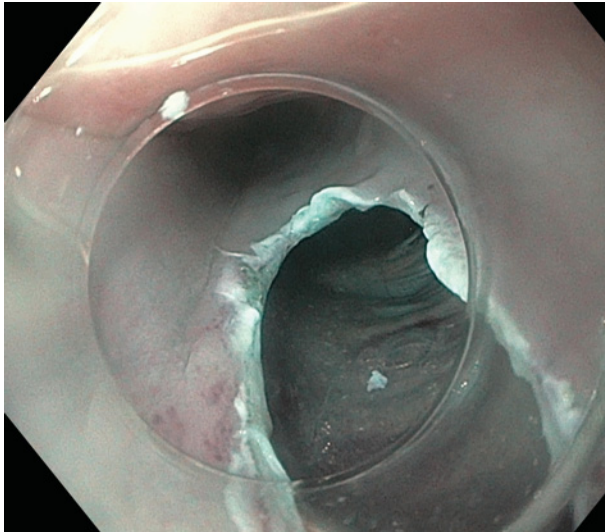
POEM

Alle POEM wurden durch eine erfahrene Untersucherin in Intubationsnarkose durchgeführt. Nach präinterventioneller Antibiotikagabe (Ceftriaxon 2 g i. v. oder Vancomycin i. v. 1 g bei Allergie) zur Infektionsprophylaxe erfolgte die Kohlenstoffdioxidinsufflation (Olympus UCR CO2-Regulationseinheit, Olympus, Tokio, Japan), da sich das bei der POEM entstehende Mediastinal- und subkutane Emphysem bei der Verwendung Kohlenstoffdioxid selbständig resorbiert. Benutzt wurde ein mit einer transparenten Abstandskappe bestücktes „high-definition“-Gastroskop (GIF-HQ-190, Olympus, Tokio, Japan) und ein Hybridmesser (Hybridknife t-type, ERBE, Tübingen, Deutschland) mit Stromgenerator (VIO 300D, ERBE, Tübingen, Deutschland). Nach submukosaler Injektion von Kochsalzlösung mit Indigokarmin (0,25 %-Lösung) erfolgte die longitudinale Inzision mit 15-20 mm Länge (Endocut Q mode, 50 Watt, Effekt 2) in den posterioren Ösophagus adaptiert an die Höhe der zuvor in der HRM identifizierten hyperkontraktilen Segmente. Nach dem Einführen des Endoskops in den submukosalen Bereich wurde dann ein Tunnel bis über die Kardia mittels repetitiver Injektion und Dissektion der Mukosa (spray coagulation mode, 50 Watt, Effekt 2) geschaffen. Anschließend erfolgte die Durchtrennung der Ringmuskulatur 2 cm unterhalb des Einganges bis 2 bis 3 cm jenseits der Kardia (Endocu Q mode, 50 Watt, Effekt 2). Eine zufriedenstellende Myotomie wurde durch eine leichte Passage des Endoskops durch die Kardia aufgezeigt. Im Falle von Blutungen wurden diese mittels der Spitze des Messers oder hot-biopsy-Zange (Cook Medical, Bloomington, USA) gestillt. Nach der Myotomie wurde vorsichtig auf Hämostase kontrolliert und anschließend der Mukosatunnel mittels Standardclips (Instinct, Cook Medical, Bloomington, USA) verschlossen. Am Folgetag der Intervention wurde mittels erneutem Röntgen-Gastrographinbreischluck der sichere Verschluss des Mukosatunnels überprüft und anschließend die orale Aufnahme von Wasser

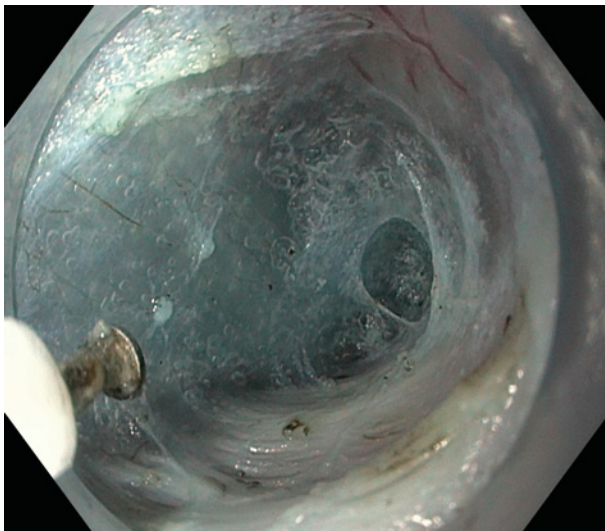
begonnen. Am zweiten postinterventionellen Tag wurde der Kostaufbau mit pürrierter Kost fortgesetzt, diese wurde für eine Woche aufrechterhalten und schließlich wieder Vollkost erlaubt.

Das endoskopische Bild der POEM ist in den folgenden Bildern aus unserer Behandlung gezeigt (**Abbildung 7**).

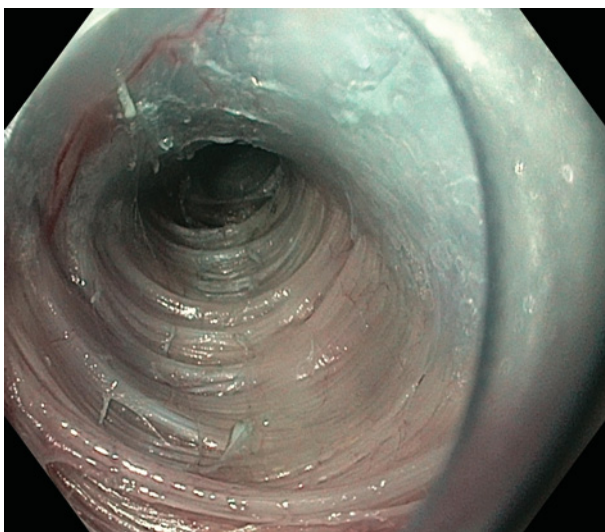
Abbildung 7: Durchführung der POEM



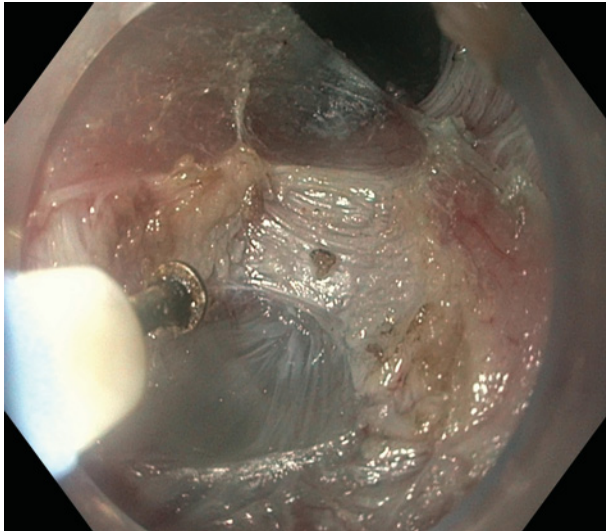
Longitudinale Inzision der
Mukosa



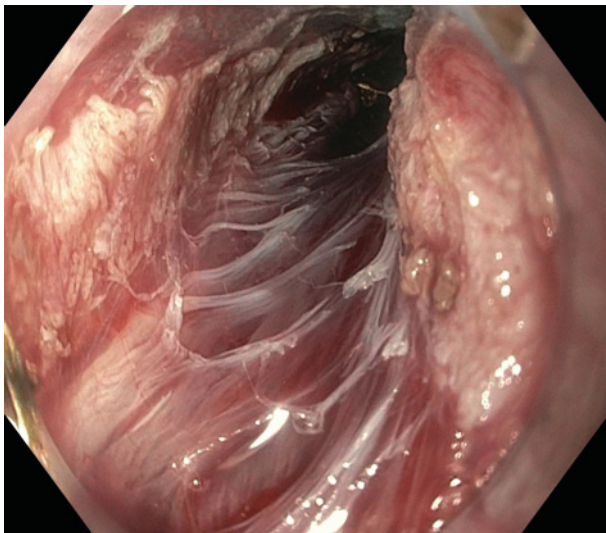
Submuköse Tunnelung



Vollständiger Tunnel



Durchtrennung der
Ringmuskulatur



erhaltene Längsmuskulatur



Verschluss des Tunnels mittels
Clips

2.1 Statistische Auswertung

Die Daten wurden jeweils als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die statistische Auswertung wurde mittels t-Test durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte softwaregestützt durch Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und SPSS in der Version 25 (IBM, Armonk, New York, USA).

2.2 Ethikvotum

Für die Studie liegt ein Ethikvotum der Universität zu Köln (DKRS 00 007 793) vor.

3 Ergebnisse

Es wurden zwischen Januar 2015 und September 2019 27 Patienten in die Studie eingeschlossen. **Tabelle 3** zeigt die Eigenschaften der Studienkohorte. Dies waren zehn Patienten mit einer Achalasie Typ III, 15 Patienten mit einem Jackhammer-Ösophagus und zwei Patienten mit einem distalen Ösophagusspasmus. 11 der Patienten waren weiblich, 16 waren männlich. Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich $63,1 \pm 15,1$ Jahre (18-85 Jahre Altersspektrum). Die Patienten hatten eine durchschnittliche Körpergröße von $170,4 \pm 8,7$ cm und ein durchschnittliches Körpergewicht von $74,5 \pm 14,5$ kg. Alle Patienten klagten über Brustschmerz. Dysphagie und Regurgitation waren in 92,6 % vorhanden (n=25). 41,7 % der Patienten (n=11) klagten über Gewichtsverlust. Der durchschnittliche DeMeester-Score vor POEM betrug $3,6 \pm 4,7$ wobei bei keinem der Patienten einen pathologischen gastroösophagealen Reflux, definiert als einen DeMeester Score von $>14,72$, vorlag. Der Mittelwert des präinterventionellen Eckardt-Scores lag bei $7,4 \pm 1,7$. Sechs der Patienten hatten eine insuffiziente Vortherapie mit Botulinumtoxininjektion (n=3), Ballondilatation (n=2) und POEM (n=1). Die POEM wurde mit einer durchschnittlichen Eingriffszeit von $58,3 \pm 26,3$ Minuten durchgeführt. Hierbei wurde ein Mukosatunnel von durchschnittlich $13,4 \pm 2,5$ cm genutzt um auf einer Länge von durchschnittlich $12 \pm 2,4$ cm die Myotomie durchzuführen. Der durchschnittliche Aufenthalt in der Klinik betrug $7,4 \pm 3,1$ Tage. 22 der Patienten zeigten einen Therapieerfolg mit einer Reduktion des Eckardt-Scores auf ≤ 3 Punkte, insbesondere konnte auch der Thoraxschmerz in dieser Gruppe erfolgreich behandelt werden. Lediglich einer der erfolgreich therapierten Patienten gaben an, manchmal Thoraxschmerz zu verspüren. Wir sahen eine Refluxösophagitis bei zwei der Patienten, welche wir erfolgreich mit Protonenpumpeninhibitoren behandelten. Der DeMeester-Score in der 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung zeigte sich nach der POEM von $3,56 \pm 4,65$ in der Gesamtkohorte auf $17,4 \pm 27,3$ signifikant erhöht. Sechs der Patienten hatten einen pathologisch erhöhten gastroösophagealen Reflux von $56,2 \pm 30,4$ (22,2 %).

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Alter (Jahre \pm SD)	63,1 \pm 15,1
Weiblich / Männlich	11 / 16
Diagnose (n)	27
Jackhammer	15
Achalasie Typ III	10
Distaler ösophagusspasmus	2
Vorbehandlung (n)	6
Botulinumtoxin	3
Ballondilatation	2
POEM	1
DeMeester Score	3,6 \pm 4,7
Eckardt-Score	7,4 \pm 1,7
Symptome (n / %)	
NCCP	27 / 100 %
Dysphagie	25 / 92,6 %
Regurgitation	25 / 92,6 %
Gewichtsverlust	11 / 40,1 %

Tabelle 4: Symptomverlauf der Responder

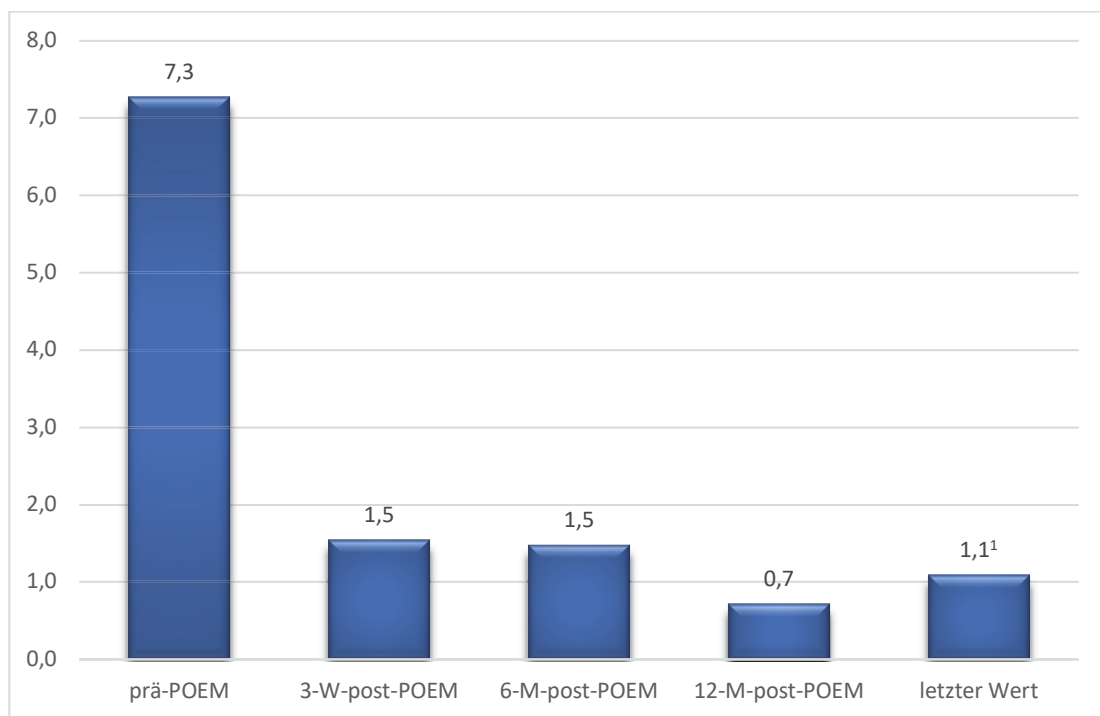
	Eckardt-Score	Brustschmerz	Dysphagie	Regurgitation	Gewichtsverlust
Prä-POEM	7,3 \pm 1,8	2,2 \pm 0,9	2,4 \pm 0,9	1,6 \pm 0,9	1 \pm 1,2
3-W-post	1,5 \pm 1,5	0,4 \pm 0,7	0,7 \pm 1	0,3 \pm 0,5	0,3 \pm 0,4
6-M-post	1,5 \pm 2,5	0,3 \pm 0,7	0,6 \pm 0,9	0,1 \pm 0,6	0
12-M-post	0,7 \pm 1,2	0,1 \pm 0,3	0,4 \pm 0,9	0,4 \pm 0,6	0,1 \pm 0,3
Letzter Zeitpunkt	1,1 \pm 1,2 ¹	0,1 \pm 0,2	0,6 \pm 0,8	0,2 \pm 0,4	0

¹= Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant.

Symptomverlauf vor POEM (prä-POEM), drei Wochen nach POEM (3-W-post), sechs Monate nach POEM (6-M-post), zwölf Monate nach POEM (12-M-post) und zum letzten Zeitpunkt von durchschnittlich 24,6 Monaten.

In **Tabelle 4** ist dargestellt, wie sich in der Gruppe der Responder sowohl die Gesamtsymptome im Sinne des Eckardt-Scores, wie auch die Symptome für sich genommen jeweils deutlich reduziert werden konnten. In **Abbildung 8** sieht man die in dieser Gruppe statistisch signifikante Reduktion des Gesamtscores von 7,3 auf zuletzt 1,1 Punkte. Hier ist insbesondere erkennbar, dass der Therapieerfolg rasch und konstant eintritt.

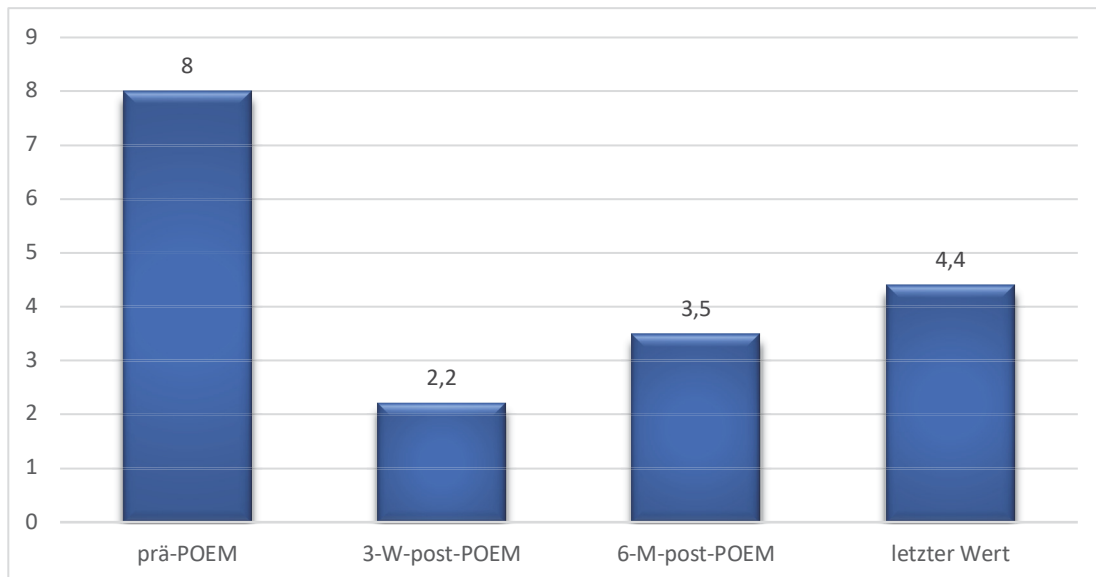
Abbildung 8: Eckardt-Score der Responder vor und nach POEM



Y-Achse: Eckardt-Score, X-Achse: prä-POEM: vor POEM; 3-W-post-POEM: drei Wochen nach der POEM; 6-M-post-POEM: sechs Monate nach der POEM; 12-M-post-POEM: 12 Monate nach der POEM; letzter Wert: zum letzten Zeitpunkt von durchschnittlich 24,6 Monaten. Der Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant.

Abbildung 9 ist die graphische Darstellung der Eckardt-Scores der non-Responder, hier sieht man deutlich den Trend der Symptomlinderung von durchschnittlich 8 auf durchschnittlich 4,4 Punkte, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war.

Abbildung 9: Eckardt-Score der non-Responder vor und nach POEM



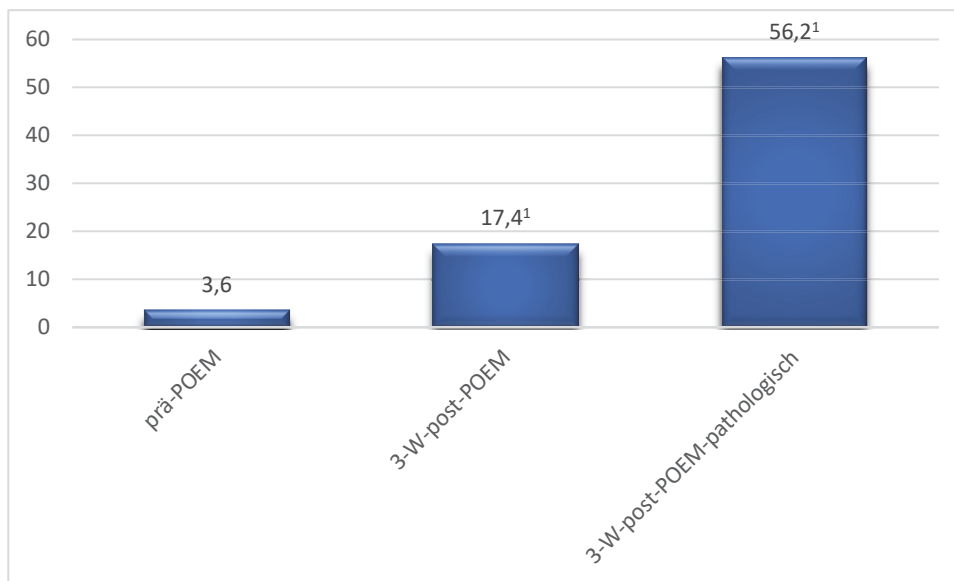
Y-Achse: Eckardt-Score, X-Achse: prä-POEM: vor POEM; 3-W-post-POEM: drei Wochen nach der POEM (p=0,0056); 6-M-post-POEM: sechs Monate nach der POEM (p=0,056); letzter Wert: zum letzten Zeitpunkt von durchschnittlich 13,6 Monaten (p=0,033).

In **Tabelle 5** finden sich die Ergebnisse der Durchschnitte der gemessenen ösophagealen pH-Metriem/Impedanzmessungen. Erkennbar ist eine statistisch signifikante Erhöhung, sowohl in der Gruppe mit pathologischem DeMeester-Score nach POEM von 3,2 auf 56,2, als auch in der Gesamtgruppe von 3,6 auf 17,4. Die Werte sind auch in **Abbildung 10** dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der ösophagealen pH-Metrie/Impedanzmessung vor und drei Wochen nach POEM

Parameter	Vor POEM	Drei Wochen nach POEM
DeMeester-Score gesamt	3,56 ± 4,65	17,4 ± 27,3 ¹
DeMeester-Score mit postinterventionell pathologischem Reflux (n=6)	3,2 ± 2,1	56,2 ± 30,4 ¹
¹ p<0,05 im Vergleich zum Wert vor POEM		

Abbildung 10: DeMeester-Score vor und nach POEM



Y-Achse: DeMeester-Score, X-Achse: prä-POEM: vor POEM; 3-W-post-POEM: drei Wochen nach der POEM ($p < 0,05$); 3-W-post-POEM-pathologisch: durchschnittlicher Wert des DeMeester-Scores 3 Wochen nach POEM in der Gruppe mit pathologischem Wert ($n=6$).
¹ = $p < 0,05$ im Vergleich zum Wert vor POEM

Tabelle 6: Ergebnisse hochauflösenden Ösophagusmanometrie der Gesamtgruppe vor und drei Wochen nach POEM

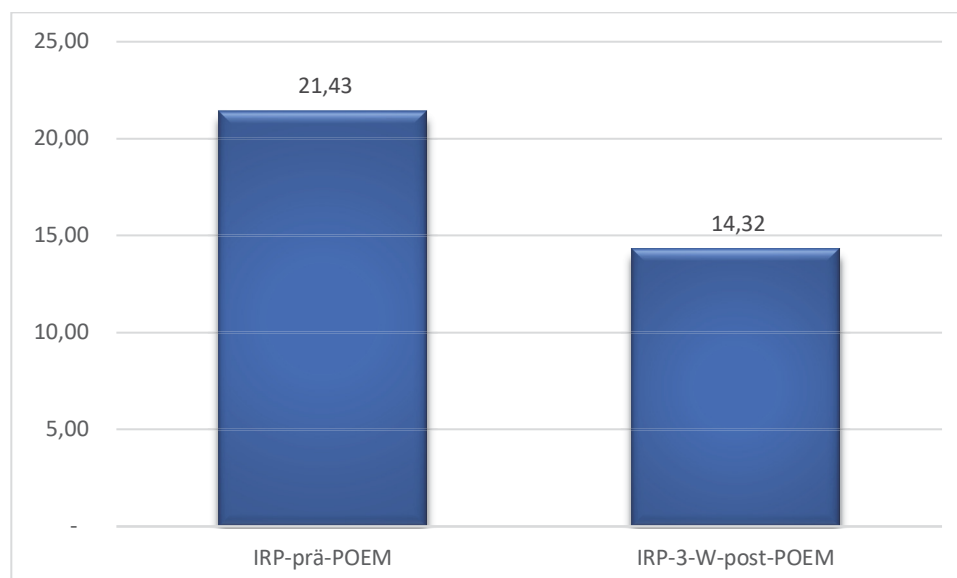
Parameter	Vor POEM	Drei Wochen nach POEM
IRP (mmHg) gesamt	21,4 ± 17,4	14,3 ± 17,5
IRP (mmHg) Achalasie Typ 3	36,6 ± 14,2	30,9 ± 21,7 ¹
IRP (mmHg) Jackhammer	12,3 ± 12,9	8,65 ± 19,3
IRP (mmHg) distaler Ösophagusspasmus	14,2 ± 0,2	17,3 ± 3,3
DCI (mmHg*s*cm) gesamt	3660,4 ± 2997,2	965,3 ± 962,9 ¹
DCI (mmHg*s*cm) Achalasie Typ III	3023 ± 3396,2	943,6 ± 905,1 ¹
DCI (mmHg*s*cm) Jackhammer	4473,4 ± 2520,8	1108,2 ± 1001 ¹
DCI (mmHg*s*cm) Distaler Ösophagusspasmus	749,5 ± 696,5	73,6 ± 49,6

¹ = $p < 0,05$ im Vergleich zum Wert vor POEM

Die Ergebnisse (**Tabelle 6**) zeigen in der Gesamtgruppe eine Reduktion des durchschnittlichen IRP von $21,4 \pm 17,4$ mmHg auf $14,3 \pm 17,5$ mmHg, wengleich dies statistisch nicht signifikant zeigte (**Abbildung 11**). In der Gruppe der Patienten mit einer Achalasie Typ 3 konnte der IRP von $36,6 \pm 14,2$ mmHg auf $30,9 \pm 21,7$ mmHg ($p=0,0092$) gesenkt werden. In der Gruppe der Jackhammer-Patienten veränderte sich der IRP von $12,3 \pm 12,9$ mmHg auf $8,65 \pm 19,3$ mmHg statistisch nicht signifikant. Die beiden Patienten mit dem distalen Ösophagusspasmus zeigten eine Veränderung von $14,2 \pm 0,2$ mmHg auf $17,3 \pm 3,3$ mmHg, auch hier statistisch nicht signifikant.

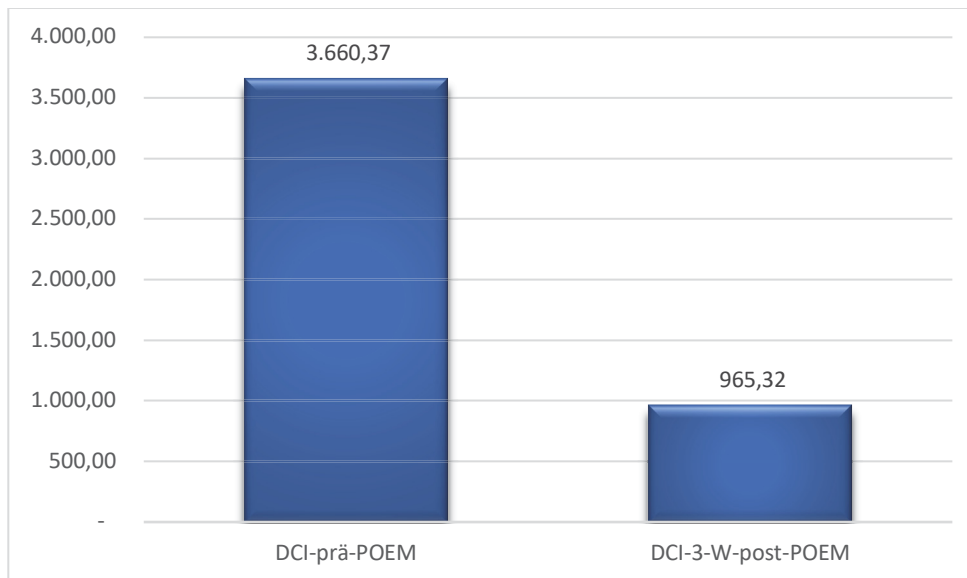
Der DCI sank in der Gesamtgruppe von $3660,4 \pm 2997,2$ mmHg*s*cm auf $965,3 \pm 962,9$ mmHg*s*cm signifikant ($p<0,0001$) (**Abbildung 12**), wobei dieser Effekt in den Untergruppen Achalasie Typ 3 von $3023 \pm 3396,2$ mmHg*s*cm auf $943,6 \pm 905,1$ mmHg*s*cm ($p=0,0475$) und Jackhammer Ösophagus mit $4473,4 \pm 2520,8$ mmHg*s*cm auf $1108,2 \pm 1001$ mmHg*s*cm ($p=0,024$) signifikant war. Bei den beiden Patienten mit einem distalen Ösophagusspasmus veränderte sich der DCI von $749,5 \pm 696,5$ mmHg*s*cm auf $73,6 \pm 49,6$ mmHg*s*m nicht signifikant.

Abbildung 11: Verlauf des IRP in der Gesamtgruppe vor und nach POEM



Y-Achse: IRP (mmHg), X-Achse: IRP-prä-POEM: durchschnittlicher IRP vor POEM; 3-W-post-POEM: durchschnittlicher IRP drei Wochen nach POEM.

Abbildung 12: Verlauf des DCI in der Gesamtgruppe vor und nach POEM



Y-Achse: DCI (mmHg*s*cm), X-Achse: DCI-prä-POEM: durchschnittlicher DCI vor POEM; 3-W-post-POEM: DCI drei Wochen nach der POEM, der Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant.

Bei einer Patientin mit einem Jackhammer-Ösophagus erfolgte wegen eines hyperkontraktilen Restsegments zwölf Monate nach der initialen POEM eine erneute POEM mit einem postinterventionellen Eckardt-Score von 1 bei intermittierender Dysphagie ohne Thoraxschmerz, der sich jedoch im Verlauf auf 4 erhöhte. Bei einem weiteren Patienten mit Jackhammer-Ösophagus stellte sich auch nach einer zweiten POEM kein Therapieerfolg ein. Bei einem der Patienten konnte trotz persistierender Beschwerden wegen einer Achsabweichung keine weitere POEM erfolgen. Zwei weitere hatten hyperkontraktile Restareale, die zunächst mit einer Ballondilatation behandelt wurden, bei einer der beiden erfolgte schließlich eine chirurgische Myotomie. Diese fünf Patienten wurden als Therapieversager gewertet.

Die Parameter der ösophagealen Funktionsmessung und einiger anderer Parameter der erfolgreich therapierten Patienten (=Responder) zu den Therapieversagern (=non-Responder) sind im Folgenden (**Tabelle 7**, **Abbildung 13** und **Abbildung 14**) aufgeschlüsselt.

Es zeigt sich, dass die Gruppen vor der POEM zunächst in IRP ($21,8 \pm 18,9$ mmHg vs. $19,8 \pm 7,6$ mmHg) und DCI ($3603,4 \pm 3133,7$ mmHg*s*cm vs. $3910,8 \pm 2285,9$ mmHg*s*cm) vergleichbar waren. Nur in der Gruppe der Responder

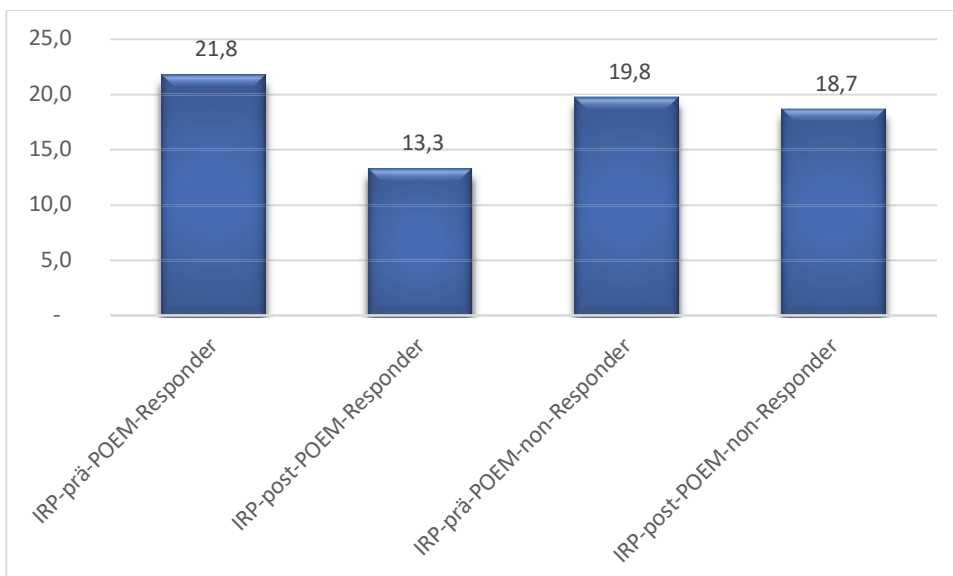
sahen wir eine nicht signifikante Reduktion des IRP auf $13,3 \pm 18,6$ mmHg, in der Gruppe der non-Responder fand sich postinterventionell ein IRP von $18,7 \pm 10,5$ mmHg. In beiden Gruppen sank der DCI signifikant ($918,4 \pm 994,4$ mmHg*s*cm bzw. $1162,6 \pm 787,7$ mmHg*s*cm) bei vergleichbarer Tunnel- ($13,6 \pm 2,4$ cm vs. $13,2 \pm 2,1$ cm) und Myotomielänge ($12 \pm 2,5$ cm vs. $11,6 \pm 2$ cm). Bei der Untersuchungszeit erkannten wir einen statistisch nicht signifikanten Trend zu kürzeren Untersuchungszeit bei den non-Respondern ($60,6 \pm 28,5$ min vs. $11,6 \pm 2$ min).

Tabelle 7: Ergebnisse hochauflösenden Ösophagusmanometrie vor und drei Wochen nach POEM und Charakteristika der Responder im Vergleich zu den non-Respondern

Parameter	Responder	Non-Responder
IRP (mmHg) vor POEM	$21,8 \pm 18,9$	$19,8 \pm 7,6$
IRP (mmHg) nach POEM	$13,3 \pm 18,6$	$18,7 \pm 10,5$
DCI (mmHg*s*cm) vor POEM	$3603,4 \pm 3133,7$	$3910,8 \pm 2285,9$
DCI (mmHg*s*cm) nach POEM	$918,4 \pm 994,4^1$	$1162,6 \pm 787,7^1$
Untersuchungszeit (min)	$60,6 \pm 28,5$	$47,6 \pm 6,4$
Tunnellänge (cm)	$13,6 \pm 2,4$	$13,2 \pm 2,1$
Myotomielänge (cm)	$12 \pm 2,5$	$11,6 \pm 2$

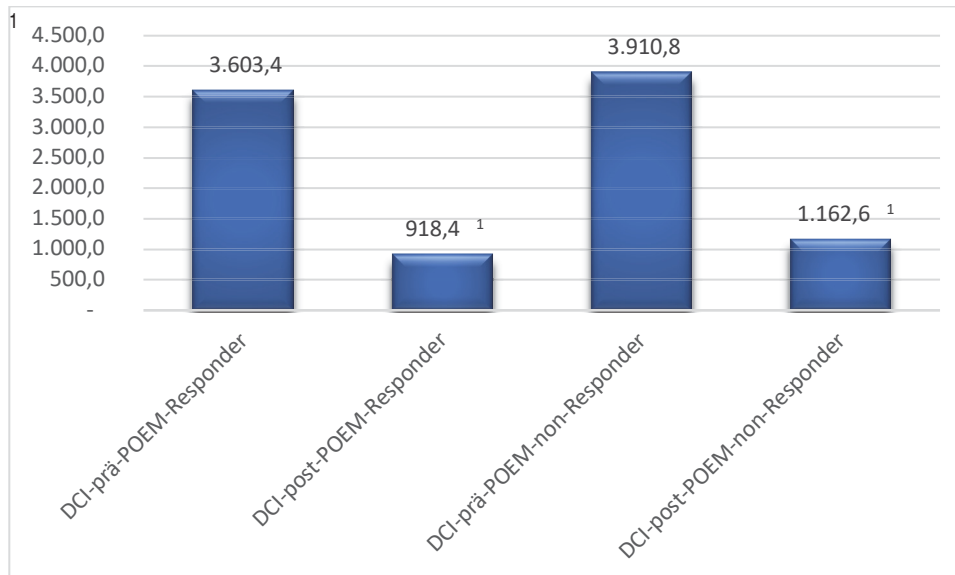
¹=statistisch signifikant unterschiedlich zum Vorwert mit $p < 0,05$.

Abbildung 13: IRP der Responder und non-Responder vor und nach POEM



Y-Achse: IRP (mmHg), X-Achse: IRP-prä-POEM-Responder: durchschnittlicher IRP vor POEM in der Gruppe der Responder; IRP-post-POEM-Responder: durchschnittlicher IRP nach POEM in der Gruppe der Responder; IRP-prä-POEM-non-Responder: durchschnittlicher IRP vor POEM in der Gruppe der Therapieversager; IRP-post-POEM-non-Responder: durchschnittlicher IRP nach POEM in der Gruppe der Therapieversager.

Abbildung 14: DCI der Responder und non-Responder vor und nach POEM



X-Achse: DCI (mmHg*s*cm), Y-Achse: DCI-prä-POEM-Responder: durchschnittlicher DCI vor POEM in der Gruppe der Responder; DCI-post-POEM-Responder: durchschnittlicher DCI nach POEM in der Gruppe der Responder; DCI-prä-POEM-non-Responder: durchschnittlicher DCI vor POEM in der Gruppe der Therapieversager; DCI-post-POEM-non-Responder: durchschnittlicher DCI nach POEM in der Gruppe der Therapieversager.

¹= statistisch signifikant zum Vorwert mit $p < 0,05$.

Es kam zu keinen schweren Komplikationen. Bei einer Patientin sahen wir postinterventionell einen Pneumothorax, welchen wir konservativ behandelten. Bei einem Patienten kam es zu einem Einriss des Mukosatunnels, welcher mit Hemoclips (Olympus, Tokio, Japan) erfolgreich verschlossen wurde. Ein weiterer Patient zeigte eine Nahtdehiszenz nach Verschluss des Mukosatunnels, auch er wurde mit Hemoclips (Olympus, Tokio, Japan) erfolgreich behandelt.

Insgesamt betrug die klinische Erfolgsrate der Studie 81,5 %, definiert als ein Eckardt-Score von ≤ 3 . Von den verbleibenden Patienten waren 95,5 % frei von Brustschmerz.

4 Diskussion

Die hyperkontraktilen Motilitätsstörungen des Ösophagus sind eine Gruppe seltener Erkrankungen, wobei von einer gewissen Dunkelziffer auszugehen ist. So ist beispielsweise die Inzidenz der Achalasie mit 1-2/100.000 niedrig, hat sich aber in den letzten 30 Jahren mehr als verdoppelt, was neben einer verbesserten Diagnostik durch Bekanntwerden der Erkrankung und die hochauflösende Ösophagusmanometrie auch mit einem realen Anstieg der Erkrankungszahlen erklärt werden kann [83]. Die Ursache der Erkrankungen ist unbekannt, es wird von einer inflammatorisch begünstigten, neuromotorischen Degeneration im Bereich des Plexus myentericus bei genetischer Prädisposition und peripherer wie zentraler Schmerzmodulation ausgegangen. Gemeinsam ist den hyperkontraktilen Motilitätsstörungen die Hyperkontraktibilität der tubulären Speiseröhre, teils unter Beteiligung des UÖS. Kennzeichnend ist die Heterogenität der Symptome, charakterisiert durch den Symptomkomplex aus Brustschmerz, Dysphagie, Regurgitation und schließlich Gewichtsverlust. Durch die fehlende Spezifität der Beschwerden kann der diagnostische Prozess erschwert werden. Dies ist beispielsweise bei Brustschmerzen der Fall, deren Untergruppe der NCCP bildet. In großen epidemiologischen Untersuchungen konnte für verschiedene Länder ein mit 20-30 % vergleichbar hoher Anteil von Patienten mit NCCP in der Allgemeinbevölkerung festgestellt werden [84]. Dieser Anteil verteilt sich auf alle Ebenen des Gesundheitssystems, selbst in spezialisierten Notaufnahmen und „Chest Pain Units“ [85-89] ist der Anteil an Patienten mit NCCP mit 20- 30 % sehr hoch [25]. Die Behandlung der Patienten mit NCCP stellt das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen durch wechselnde Arztbesuche, hohe Behandlungskosten und Arbeitsausfallzeiten [90, 91]. Die Betroffenen sind oft stärker kompromittiert als Patienten mit kardialen Brustschmerzen, die NCCP sorgen für eine hohe Einschränkung der Lebensqualität [23]. Hier ist insbesondere das Persistieren der Beschwerden zu nennen, welches bei einem hohen Teil der Patienten zu mehrfachen Arztbesuchen und zu einer Unterbrechung der beruflichen Tätigkeit führt. Darüber hinaus besteht durch mangelnde Versorgung und interdisziplinäre Zusammenarbeit große Unsicherheit, sowie mangels alternativer Diagnosen der

weiterhin bestehende Verdacht einer unerkannten kardiologischen Erkrankung [21, 92]. Nur die Hälfte der Patienten wird nach der kardiologischen Untersuchung und dem Ausschluss einer kardialen Genese einem anderen Fachbereich zugewiesen. [21, 93].

Patienten mit NCCP können grundsätzlich und demographisch nicht von Patienten mit kardialen Brustschmerzen unterschieden werden [22, 40, 88, 94]. Alle Altersgruppen sind hierbei betroffen, wobei die Prävalenz im Alter abnimmt. Es besteht kein Unterschied zwischen Männern und Frauen [22]. Nachdem sich also aus den Risikofaktoren und der Demographie kein Ansatz zur Unterscheidung der Gruppen bietet, stellt sich die Frage nach der klinischen Unterscheidbarkeit von Patienten mit kardialem Brustschmerz gegenüber Patienten mit NCCP. Letztlich gibt es faktisch keine klinisch unterscheidbaren Charakteristika, weder Schmerzlokalisierung, -ausstrahlung oder -qualität, noch lassen die Begleitsymptome eine Differenzierung zu [91, 95-97]. Dies lässt sich pathophysiologisch durch die gemeinsamen Afferenzen der Thoraxorgane erklären und betont die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit nach Ausschluss der kardialen Genese der Beschwerden. Der Ösophagus ist ein wichtiges sensorisches Organ mit über 80 % Anteil afferenter Fasern im N. vagus, so lassen sich 2-19 % der Patienten mit Brustschmerzen der Gastroenterologie zuordnen [21, 22]. Hier ist wegen der Häufigkeit insbesondere die gastroösophageale Refluxerkrankung zu nennen, welche 50-60 % der Beschwerden ausmacht. Während weitere Ursachen 32-35 % der Erkrankungen ausmachen, folgt anschließend die Gruppe der ösophagealen Motilitätsstörungen, welche mit den drei Entitäten distaler Ösophagusspasmus, Achalasie und Jackhammer-Ösophagus immerhin für 15-18 % der gastroenterologischen Ursachen für NCCP verantwortlich ist [97].

In der vorliegenden Studie wurden 27 Patienten mit NCCP untersucht, bei denen im Vorfeld andere, insbesondere eine kardiologische Erkrankung ausgeschlossen wurden. Die Geschlechts- und Altersverteilung der untersuchten Patienten war mit etwa 41 % Frauen und einem mittleren Alter von 63,1 Jahren mit den Literaturangaben vergleichbar [68, 98]. Wir evaluierten die Beschwerdestärke der Patienten mit dem etablierten Eckardt-Score, wobei

neben den Thoraxschmerzen weitere Symptome wie Dysphagie, Regurgitation und Gewichtsverlust bei allen Patienten bestanden, die auf die Bedeutung der Speiseröhre als Ursache der Thoraxschmerzen hinwiesen [16]. Es erfolgte mittels 24h-pH-Metrie/Impedanzmessung ein Ausschluss des gastroösophagealen Refluxes als Ursache der Schmerzen, da dieser die häufigste gastroenterologische Ursache des NCCP ist und sich bei Patienten mit NCCP säurehemmende Medikamente teilweise nicht wirksam zeigen. Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte einen pathologischen DeMeester-Score. Mittels hochauflösender Ösophagusmanometrie wurde bei allen Patienten durch die Darstellung hyperkontraktiler Areale der Ösophagus als am ehesten für die Beschwerden ursächlich dargestellt. Hierbei wurde die neueste Version der Chicago-Klassifikation zur Einteilung genutzt [33] und die Motilitätsstörung als Achalasie Typ III, hyperkontraktiler Jackhammer-Ösophagus und distaler Ösophagusspasmus charakterisiert. Ein Teil der Patienten war vorbehandelt, wobei alle Patienten deutliche Symptome (definiert durch einen Eckardt-Score > 3) aufwiesen. Bei fünf Patienten waren vorhergegangene Therapieversuche mit endoskopischer Ballondilatation der Speiseröhre bzw. Botulinumtoxininjektion in die Speiseröhrenmuskulatur ohne nachhaltigen Effekt, dies bestätigt die klinische Erfahrung und die Literatur, dass die medikamentösen, endoskopischen und chirurgischen Therapien der hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen unzureichend sind [38, 40, 47-49, 54, 55, 57]. Bei einer Patientin ließ sich nach zuvor erfolgter POEM noch ein hyperkontraktiler Areal darstellen. Die Gründe für ein Therapieversagen sind daher in der fehlenden Erreichbarkeit der hyperkontraktilen tubulären Ösophagussegmente und der nach kurzer Zeit nachlassenden Wirksamkeit Botulinumtoxininjektion erklären. So fokussieren die (als Therapiekonzepte der Achalasie etablierten) Verfahren wie die Standard-Kardiomyotomie nach Heller und die pneumatische Kardiadilatation auf das Durchtrennen der Zirkulärmuskulatur des UÖS, schaffen es jedoch nicht oder nur unzureichend die hyperkontraktilen Segmente der tubulären Speiseröhre zu erreichen. Aus diesem Grunde sind die endoskopischen und chirurgischen Therapieverfahren bei der Achalasie Typ III weniger erfolgreich und erreichen nur eine Erfolgsrate

von ca. 33-40 % [20, 99, 100]. Demgegenüber ist die chirurgische Kardiomyotomie bei der Achalasie Typ III effektiver und wirkungsvoller als die pneumatische Kardiadilatation, wenn sie im Rahmen einer „long myotomy“ auf die distale tubuläre Speiseröhre erweitert wird [51, 99]. Die ist dadurch erklärt, dass neben der fehlenden Erschlaffung der UÖS bei der Achalasie Typ III auch die spastische Hyperkontraktibilität der tubulären Speiseröhre vorliegt. Ein Nachteil der erweiterten chirurgischen Myotomie ist allerdings, dass zum Erreichen oraler Anteile der tubulären Speiseröhre eine Thorakotomie notwendig ist, wobei durch den Zweihöhleneingriff ein höheres perioperatives Risiko für die Patienten besteht. In einer Studie an 20 Patienten konnten Leconte et al. [60] beim distalen Ösophagusspasmus nachweisen, dass die erweiterte Myotomie zu einer Erfolgsrate von 80 % führt, die allerdings in der Nachbeobachtung von 36 Monaten auf 60 % abfiel. Dieses Problem traf wahrscheinlich auf die Patientin in unserer Studie zu, die im Vorfeld eine ineffektive POEM erhalten hatte. Obwohl in diesem Fall die IRP von 26 mmHg auf 13,6 mmHg post-POEM sank, konnte durch die zuvor durchgeführte POEM keine Verbesserung im Eckardt-Score nachgewiesen werden. Unsere Untersuchung ergab dann ein übriggebliebenes hyperkontraktilen Segment im tubulären Ösophagus, welches wir mittels erneuter POEM behandeln konnten. Im Rahmen der unzureichenden Therapiemöglichkeiten ist POEM daher eine Technik, deren Möglichkeiten in der Anwendung bei hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen viel Potential verspricht. Es können die zuvor durch hochauflösende Manometrie in ihrer Höhe identifizierten Segmente gezielt angegangen und die POEM an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Hierbei ist die gesamte tubuläre Speiseröhre erreichbar. Unsere Studie unterstützt diese These. 81,5 % der Patienten zeigte sogar noch nach 25,8 Monaten durchschnittlicher Kontrollperiode eine deutliche und signifikante Verbesserung ihrer Beschwerden anhand des Eckardt Scores und konnte als Responder eingeteilt werden. Entsprechend hierzu konnte in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie eine signifikante Erniedrigung der Hyperkontraktibilität durch Verminderung des DCI nach POEM nachgewiesen werden. Auch der IRP aus Ausdruck der UÖS Funktion war deutlich, aber nicht

signifikant nach POEM erniedrigt. Die fehlende Signifikanz bei der Achalasie Typ III ist am ehesten durch die geringe Fallzahl zu erklären, darüber hinaus war grade der IRP bei den Patienten mit einem hyperkontraktilen Jackhammer Ösophagus und distalen Ösophagusspasmus regelrecht, sodass hier keine Änderung durch Myotomie zu erwarten ist. In Übereinstimmung mit der Literatur [68, 98] zeigt sich auch in unserer Studie, dass die POEM ein sicheres Verfahren ohne erhöhte Morbidität ist. So waren die Komplikationen, die standardisiert nach dem ASGE-Lexikon für Komplikationen in der Endoskopie [80] erfasst wurden, selten und gering. In unserer Studie waren neben einem konservativ zu behandelndem Pneumothorax nur ein Fall mit einer endoskopisch behandelbaren Muskosaläsion am ösophagogastralen Übergang und eine endoskopisch behandelbare Nahtdehiszenz zu beobachten. Die gegenüber der Literatur geringere Länge der Myotomie erklärt sich durch die vor der POEM erfolgten Identifikation der hyperkontraktilen Ösophagussegmente. So konnte die Myotomie für jeden Patienten gezielt und selektiv durchgeführt werden, musste aber bei allen Patienten hoch in der tubulären Speiseröhre (oralwärts der identifizierten hyperkontraktilen Areale) angesetzt werden. Dementsprechend war die Länge der Myotomie in unserer Studie mit 13,5 cm kürzer als in einer anderen Studie von Kashab et al. [101], die eine Myotomielänge von 16 cm bei Patienten mit hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen beschrieben. In unserer Studie wurde bei allen Patienten der gastroösophageale Übergang durch die Myotomie überschritten, wengleich dies bei hyperkontraktilen Jackhammer-Ösophagus und dem distalen Ösophagusspasmus nicht unbedingt erforderlich zu sein scheint, da hier der UÖS in seiner Funktion intakt ist. Wir führten die Myotomie dennoch über die Kardie durch, um zu verhindern, dass ein kompetenter Sphinkter hinter einem myotomierten Ösophagus liegt. Hier müssen weitere Studien zeigen, ob bei diesen Erkrankungen die Myotomie nur der spastischen tubulären Ösophagussegmente mit Auslassen der Kardie und des UÖS zu vergleichbaren guten Ergebnissen ohne negativen Einfluss auf die Barrierefunktion der Kardie und des UÖS führt. Einen Hinweis für die Notwendigkeit der Myotomie des UÖS zeigte die nach der POEM auftretende Achsabweichung des Ösophagus

im Bereich des gastroösophagealen Überganges bei einem der Therapieversager, welcher ggf. durch die fehlende Integrität der Ringmuskulatur erklären lässt.

POEM ist nicht nur effektiv, sondern auch zeitgünstig durchzuführen. Schon frühere Studien zeigten einen Zeitvorteil durch die wasserassistierte POEM [102], sodass die kürzere Dauer der durch uns durchgeführten POEM mit durchschnittlich 58,3 Minuten gegenüber den in der Literatur angegebenen Zeiten von 102 und 118 Minuten ist [98, 101, 103] am ehesten durch die Nutzung des mittlerweile entwickelten *water jet knives* (hybrid knife®, Erbe Tübingen, Germany) erklärt ist.

Ebenfalls von der Literatur abweichend ist in unserer Studie die geringe Menge an gastroösophagealem Reflux nach POEM. So kam es bei nur 22,2 % der Patienten einen erhöhten gastroösophagealen Reflux in der 24h pH-Metrie. Lediglich zwei Patienten (7,4%) entwickelten eine Refluxösophagitis Grad A und Grad B der Los Angeles-Klassifikation. In einer kürzlich Metaanalyse an 2.373 Patienten von 36 Studien konnte gezeigt werden, dass die Rate der erhöhten Säureexposition in der Speiseröhre nach POEM bei 47 % lag, ein symptomatischer Reflux bei 8,5 % der Patienten und eine Refluxösophagitis bei 13 % auftrat [62]. In einer weiteren Untersuchung mit einer Nachuntersuchungszeit von zwei und mehr Jahren konnte eine erhöhte Säureexposition von 37,5 %, Refluxbeschwerden bei 26,8 % und eine Refluxösophagitis bei 18 % nachgewiesen werden [104]. Da es wahrscheinlich scheint, dass die Länge der Myotomie die Menge des gastroösophagealen Reflux bedingt, kann der Unterschied am ehesten durch die selektive Myotomie der manometrisch identifizierten Areale erklärbar und unterstützen eine maßgeschneidert kurze Myotomie. Im Vergleich mit der chirurgischen Myotomie nach Heller mit Fundoplikatio zur Verhinderung eines Refluxes ist die Rate an erhöhtem gastroösophagealen Reflux nach POEM vergleichbar [77, 78]. Diese Ergebnisse sind dadurch zu erklären, dass bei der Heller Myotomie die ligamentären Verbindungen zwischen Ösophagus und Zwerchfell zirkumferentiell durchtrennt werden, sodass der anteriore Anteil der Speiseröhre erreicht werden kann. Demgegenüber ist POEM weniger invasiv,

da die Durchtrennung der Ringmuskulatur nur in einem begrenzten Areal stattfindet. Schließlich stellt sich die Frage, warum ein Teil der Patienten nicht von der Therapie profitiert, wenngleich sich die Gruppe der Responder nicht von der Gruppe der non-Responder abgrenzen ließ. Die geringe Fallzahl trotz erlaubt hier in unserer Kohorte leider keine genaueren Untersuchungen. Zunächst ist die adäquate Behandlung der hyperkontraktilen Restareale zu nennen, welche auch durch alternative Verfahren wie die Botulinumtoxininjektion angegangen werden könnten. Ziel wäre hier die Ausschaltung der afferenten Reize aus den hyperkontraktilen Arealen. Ein mögliches Erklärungsmodell wäre außerdem die viszerale Hypersensitivität, welche durch Rekrutierung von stillen Nozizeptoren und periphere wie auch zentrale Schmerzmodulation eine chronische Überaktivität des nozizeptiven Systems beinhaltet. Weitere Untersuchungen, beispielsweise mit Medikamenten, welche sich bei anderen Reizzuständen des Gastrointestinaltraktes bewährt haben, wären an größeren Kollektiven sinnvoll.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass POEM eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit von Patienten mit hyperkontraktilen Motilitätsstörungen des Ösophagus ist.

Literaturverzeichnis

1. Barnert, J., *Schwerpunkt: Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt*. Deutsches Ärzteblatt, 1996. **93**.
2. Harvey, P.R., et al., *Incidence, morbidity and mortality of patients with achalasia in England: findings from a study of nationwide hospital and primary care data*. Gut, 2019. **68**(5): p. 790-795.
3. Vela, M.F. and M.F. Vaezi, *Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia*. Expert Opin Pharmacother, 2003. **4**(11): p. 2019-25.
4. Brand, D.L., D. Martin, and C.E. Pope, 2nd, *Esophageal manometrics in patients with angina-like chest pain*. Am J Dig Dis, 1977. **22**(4): p. 300-4.
5. Goel, S. and V. Nookala, *Diffuse Esophageal Spasm*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
6. Valdovinos, M.A., M.R. Zavala-Solares, and E. Coss-Adame, *Esophageal hypomotility and spastic motor disorders: current diagnosis and treatment*. Curr Gastroenterol Rep, 2014. **16**(11): p. 421.
7. Park, W. and M.F. Vaezi, *Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(6): p. 1404-14.
8. Crist, J., J.S. Gidda, and R.K. Goyal, *Characteristics of "on" and "off" contractions in esophageal circular muscle in vitro*. Am J Physiol, 1984. **246**(2 Pt 1): p. G137-44.
9. Goyal, R.K. and A. Chaudhury, *Physiology of normal esophageal motility*. J Clin Gastroenterol, 2008. **42**(5): p. 610-9.
10. Jung, H.Y., et al., *Asynchrony between the circular and the longitudinal muscle contraction in patients with nutcracker esophagus*. Gastroenterology, 2005. **128**(5): p. 1179-86.
11. Sengupta JN, S.R.V.a.n.s.r.i.t.G.t.I.U.B., Weinreich D, editors. *Advances in vagal afferent neurobiology*. New York: CRC Taylor & Francis. p. 379–401. 2005.
12. Wang, F.B. and T.L. Powley, *Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle*. J Comp Neurol, 2000. **421**(3): p. 302-24.
13. Sandkühler, J., *Schmerzgedächtnis: Entstehung, Vermeidung und Löschung*. 98(42): A-2725 / B-2340 / C-2172, 2001.
14. Kindt, S. and J. Tack, *Pathophysiology of noncardiac chest pain: not only acid*. Dis Mon, 2008. **54**(9): p. 615-26.

15. Tsuboi, K., et al., *Insights gained from symptom evaluation of esophageal motility disorders: a review of 4,215 patients*. *Digestion*, 2012. **85**(3): p. 236-42.
16. Eckardt, V.F., *Clinical presentations and complications of achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2001. **11**(2): p. 281-92, vi.
17. Christ, M., et al., *Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department*. *Am J Med*, 2010. **123**(12): p. 1134-42.
18. Walters, K., et al., *Socio-demographic variation in chest pain incidence and subsequent coronary heart disease in primary care in the United Kingdom*. *Eur J Prev Cardiol*, 2014. **21**(5): p. 566-75.
19. Lenfant, C., *Chest pain of cardiac and noncardiac origin*. *Metabolism*, 2010. **59 Suppl 1**: p. S41-6.
20. Roman, S. and P.J. Kahrilas, *Management of spastic disorders of the esophagus*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013. **42**(1): p. 27-43.
21. Glombiewski, J.A., et al., *The course of nonspecific chest pain in primary care: symptom persistence and health care usage*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(3): p. 251-5.
22. Bosner, S., et al., *Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities*. *Eur J Gen Pract*, 2009. **15**(3): p. 141-6.
23. Eslick, G.D. and N.J. Talley, *Non-cardiac chest pain: predictors of health care seeking, the types of health care professional consulted, work absenteeism and interruption of daily activities*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **20**(8): p. 909-15.
24. Richter, J.E., L.A. Bradley, and D.O. Castell, *Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy*. *Ann Intern Med*, 1989. **110**(1): p. 66-78.
25. Frieling, T., *[Noncardiac chest pain (NCCP) in German chest pain units]*. *Z Gastroenterol*, 2015. **53**(4): p. 335-6.
26. Tew, R., et al., *A long-term follow-up study of patients with ischaemic heart disease versus patients with nonspecific chest pain*. *J Psychosom Res*, 1995. **39**(8): p. 977-85.
27. Ruddox, V., M. Mathisen, and J.E. Otterstad, *Prevalence and prognosis of non-specific chest pain among patients hospitalized for suspected acute coronary syndrome - a systematic literature search*. *BMC Med*, 2012. **10**: p. 58.

28. Frieling, T., et al., [*Chest pain - not always the heart! Clinical impact of gastrointestinal diseases in non-cardiac chest pain*]. *Z Gastroenterol*, 2015. **53**(2): p. 120-4.
29. Latremoliere, A. and C.J. Woolf, *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. *J Pain*, 2009. **10**(9): p. 895-926.
30. Anand, P., et al., *Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man*. *Neurogastroenterol Motil*, 2007. **19**(1 Suppl): p. 29-46.
31. HD., W., *Über das antinozizeptive System zum nozifensiven System*. In: *Neurophysiologische Aspekte des Bewegungssystems. Manuelle Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-74971-1_16. 1996.
32. Karaus M, F.E., Deutscher D, Hammann J, Hampel KE, *Motorische und sensorische Störungen des Ösophagus während Ballondistension bei Patienten mit nichtkardialen Brustschmerz*. *Z Gastroenterol*, 1994. **38**: p. 55.
33. Kahrilas, P.J., et al., *The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0*. *Neurogastroenterol Motil*, 2015. **27**(2): p. 160-74.
34. Vantrappen, G., et al., *Treatment of achalasia with pneumatic dilatations*. *Gut*, 1971. **12**(4): p. 268-75.
35. Gelfond, M., P. Rozen, and T. Gilat, *Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation*. *Gastroenterology*, 1982. **83**(5): p. 963-9.
36. Bassotti, G. and V. Annese, *Review article: pharmacological options in achalasia*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999. **13**(11): p. 1391-6.
37. Pimentel, M., et al., *Peppermint oil improves the manometric findings in diffuse esophageal spasm*. *J Clin Gastroenterol*, 2001. **33**(1): p. 27-31.
38. Richter, J.E., et al., *Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus*. *Gastroenterology*, 1987. **93**(1): p. 21-8.
39. Davies, H.A., et al., *Trial of nifedipine for prevention of oesophageal spasm*. *Digestion*, 1987. **36**(2): p. 81-3.
40. Richter, J.E., et al., *Effects of oral calcium blocker, diltiazem, on esophageal contractions. Studies in volunteers and patients with nutcracker esophagus*. *Dig Dis Sci*, 1984. **29**(7): p. 649-56.

41. Drenth, J.P., L.P. Bos, and L.G. Engels, *Efficacy of diltiazem in the treatment of diffuse oesophageal spasm*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1990. **4**(4): p. 411-6.
42. Mellow, M.H., *Effect of isosorbide and hydralazine in painful primary esophageal motility disorders*. *Gastroenterology*, 1982. **83**(2): p. 364-70.
43. Swamy, N., *Esophageal spasm: clinical and manometric response to nitroglycerine and long acting nitrites*. *Gastroenterology*, 1977. **72**(1): p. 23-7.
44. Lee, J.I., et al., *The effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with nutcracker oesophagus*. *Neurogastroenterol Motil*, 2003. **15**(6): p. 617-23.
45. Figgitt, D.P. and S. Noble, *Botulinum toxin B: a review of its therapeutic potential in the management of cervical dystonia*. *Drugs*, 2002. **62**(4): p. 705-22.
46. Pasricha, P.J., W.J. Ravich, and A.N. Kalloo, *Botulinum toxin for achalasia*. *Lancet*, 1993. **341**(8839): p. 244-5.
47. Vanuytsel, T., et al., *Botulinum toxin reduces Dysphagia in patients with nonachalasia primary esophageal motility disorders*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(9): p. 1115-1121 e2.
48. Marjoux, S., et al., *Botulinum toxin injection for hypercontractile or spastic esophageal motility disorders: may high-resolution manometry help to select cases?* *Dis Esophagus*, 2015. **28**(8): p. 735-41.
49. Miller, L.S., et al., *Treatment of chest pain in patients with noncardiac, nonreflux, nonachalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction*. *Am J Gastroenterol*, 2002. **97**(7): p. 1640-6.
50. van Hoeij, F.B., et al., *Complications of botulinum toxin injections for treatment of esophageal motility disorders*. *Dis Esophagus*, 2017. **30**(3): p. 1-5.
51. Moonen, A., et al., *Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy*. *Gut*, 2016. **65**(5): p. 732-9.
52. Vela, M.F., et al., *The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(5): p. 580-7.
53. Campos, G.M., et al., *Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Surg*, 2009. **249**(1): p. 45-57.

54. Winters, C., et al., *Esophageal bougienage in symptomatic patients with the nutcracker esophagus. A primary esophageal motility disorder.* JAMA, 1984. **252**(3): p. 363-6.
55. Irving, J.D., et al., *Management of diffuse esophageal spasm with balloon dilatation.* Gastrointest Radiol, 1992. **17**(3): p. 189-92.
56. Ponds, F.A., et al., *Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2019. **322**(2): p. 134-144.
57. Lynch, K.L., et al., *Major complications of pneumatic dilation and Heller myotomy for achalasia: single-center experience and systematic review of the literature.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(12): p. 1817-25.
58. Almansa, C., et al., *A comprehensive appraisal of the surgical treatment of diffuse esophageal spasm.* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(6): p. 1133-45.
59. Ellis, F.H., Jr., *Esophagomyotomy for noncardiac chest pain resulting from diffuse esophageal spasm and related disorders.* Am J Med, 1992. **92**(5A): p. 129S-131S.
60. Leconte, M., et al., *Functional results after extended myotomy for diffuse oesophageal spasm.* Br J Surg, 2007. **94**(9): p. 1113-8.
61. Boeckxstaens, G.E., et al., *Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia.* N Engl J Med, 2011. **364**(19): p. 1807-16.
62. Akintoye, E., et al., *Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis.* Endoscopy, 2016. **48**(12): p. 1059-1068.
63. Schoenberg, M.B., et al., *Laparoscopic Heller myotomy versus endoscopic balloon dilatation for the treatment of achalasia: a network meta-analysis.* Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 943-52.
64. Ortega, J.A., V. Madureri, and L. Perez, *Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia.* Gastrointest Endosc, 1980. **26**(1): p. 8-10.
65. Pasricha, P.J., et al., *Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia.* Endoscopy, 2007. **39**(9): p. 761-4.
66. Inoue, H., et al., *Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia.* Endoscopy, 2010. **42**(4): p. 265-71.
67. Awaiz, A., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Outcomes of Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) and Laparoscopic*

Heller Myotomy (LHM) for Achalasia. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2017. **27**(3): p. 123-131.

68. Khashab, M.A., et al., *Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study*. *Endosc Int Open*, 2018. **6**(8): p. E1031-E1036.
69. Marano, L., et al., *Surgery or Peroral Esophageal Myotomy for Achalasia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(10): p. e3001.
70. Haito-Chavez, Y., et al., *Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study*. *Am J Gastroenterol*, 2017. **112**(8): p. 1267-1276.
71. Khan, M.A., et al., *Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Dig Dis Sci*, 2017. **62**(1): p. 35-44.
72. Werner, Y.B., et al., *Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(23): p. 2219-2229.
73. Schlottmann, F., et al., *Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Surg*, 2018. **267**(3): p. 451-460.
74. Albers, D., et al., *Peroral endoscopic myotomy (POEM) is effective in treatment of noncardiac chest pain caused by hypercontractile esophageal motility disorders: results of the POEM-HYPE-Study*. *Z Gastroenterol*, 2018.
75. Johnson, L.F. and T.R. Demeester, *Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux*. *Am J Gastroenterol*, 1974. **62**(4): p. 325-32.
76. Popoff, A.M., et al., *Long-term symptom relief and patient satisfaction after Heller myotomy and Toupet fundoplication for achalasia*. *Am J Surg*, 2012. **203**(3): p. 339-42; discussion 342.
77. Bhayani, N.H., et al., *A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia*. *Ann Surg*, 2014. **259**(6): p. 1098-103.
78. Rawlings, A., et al., *Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial*. *Surg Endosc*, 2012. **26**(1): p. 18-26.

79. Albers, D., et al., *Peroral endoscopic myotomy (POEM) is effective in treatment of noncardiac chest pain caused by hypercontractile esophageal motility disorders: results of the POEM-HYPE-Study*. *Z Gastroenterol*, 2018. **56**(11): p. 1337-1342.
80. Cotton, P.B., et al., *A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop*. *Gastrointest Endosc*, 2010. **71**(3): p. 446-54.
81. Sifrim, D., et al., *Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings*. *Gastroenterology*, 2001. **120**(7): p. 1588-98.
82. Robinson, C., S. Punwani, and S. Taylor, *Imaging the gastrointestinal tract in 2008*. *Clin Med (Lond)*, 2009. **9**(6): p. 609-12.
83. O'Neill, O.M., B.T. Johnston, and H.G. Coleman, *Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(35): p. 5806-12.
84. Eslick, G.D., *Classification, natural history, epidemiology, and risk factors of noncardiac chest pain*. *Dis Mon*, 2008. **54**(9): p. 593-603.
85. Donner-Banzhoff N, P.U., Muth C et al., *Differentialdiagnostik des akuten Brustschmerzes in der Hausarztpraxis. Hausarzt Handbuch. Das Handbuch zum Disease-Management-Programm (DMP) Koronare Herzkrankheit vom Deutschen Hausärzteverband und der AOK*. 2005
86. Mayou, R., et al., *Non-cardiac chest pain and benign palpitations in the cardiac clinic*. *Br Heart J*, 1994. **72**(6): p. 548-53.
87. Jain, D., et al., *One-stop chest pain clinic can identify high cardiac risk*. *J R Coll Physicians Lond*, 1997. **31**(4): p. 401-4.
88. Wong, W.M., et al., *Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization*. *World J Gastroenterol*, 2004. **10**(5): p. 707-12.
89. Stallone, F., et al., *Prevalence, characteristics and outcome of non-cardiac chest pain and elevated copeptin levels*. *Heart*, 2014. **100**(21): p. 1708-14.
90. Eslick, G.D., D.S. Coulshed, and N.J. Talley, *Review article: the burden of illness of non-cardiac chest pain*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. **16**(7): p. 1217-23.
91. Eslick, G.D., M.P. Jones, and N.J. Talley, *Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting--a population-based study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **17**(9): p. 1115-24.

92. Chambers, J., C. Bass, and R. Mayou, *Non-cardiac chest pain: assessment and management*. Heart, 1999. **82**(6): p. 656-7.
93. Wong, W.M., et al., *Noncardiac chest pain: the role of the cardiologist--a national survey*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(10): p. 858-62.
94. Williams, J.F., et al., *Non-cardiac chest pain: the long-term natural history and comparison with gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(9): p. 2145-52.
95. Cooke, R.A., N. Smeeton, and J.B. Chambers, *Comparative study of chest pain characteristics in patients with normal and abnormal coronary angiograms*. Heart, 1997. **78**(2): p. 142-6.
96. Goodacre, S., et al., *How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain?* Acad Emerg Med, 2002. **9**(3): p. 203-8.
97. Panju, A.A., et al., *The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction?* JAMA, 1998. **280**(14): p. 1256-63.
98. Kumbhari, V., et al., *Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study*. Endosc Int Open, 2015. **3**(3): p. E195-201.
99. Rohof, W.O., et al., *Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype*. Gastroenterology, 2013. **144**(4): p. 718-25; quiz e13-4.
100. Pratap, N., et al., *Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation*. J Neurogastroenterol Motil, 2011. **17**(1): p. 48-53.
101. Khashab, M.A., et al., *International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video)*. Gastrointest Endosc, 2015. **81**(5): p. 1170-7.
102. Cai, M.Y., et al., *Peroral endoscopic myotomy for idiopathic achalasia: randomized comparison of water-jet assisted versus conventional dissection technique*. Surg Endosc, 2014. **28**(4): p. 1158-65.
103. Werner, Y.B., et al., *Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years*. Gut, 2016. **65**(6): p. 899-906.
104. Ngamruengphong, S., et al., *Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy in patients with achalasia with a minimum follow-up of 2 years:*

an international multicenter study. Gastrointest Endosc, 2017. **85**(5): p. 927-933 e2.