

Ines Gockel *Hrsg.*

Benigne Ösophagus- erkrankungen

Operative und
endoskopische Therapie

Benigne Ösophaguserkrankungen

Ines Gockel
(Hrsg.)

Benigne Ösophagus- erkrankungen

Operative und endoskopische
Therapie

 Springer

Hrsg.
Ines Gockel
Klinik und Poliklinik für Viszeral-,
Transplantations-, Thorax- und Gefäß-
chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig
Leipzig, Deutschland

ISBN 978-3-662-60454-0 ISBN 978-3-662-60455-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-60455-7>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2021
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.
Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © Univ.-Prof. Dr. Ines Gockel, Leipzig

Planung/Lektorat: Fritz Kraemer
Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Gutartige Erkrankungen des Ösophagus sind Entitäten, deren Diagnostik und Therapie von einer ganz besonderen viszeralmedizinischen Interdisziplinarität geprägt sind. Das hier dargestellte aktuellste Wissen mit neuesten Daten, sowohl zur komplexen Physiologie als auch zu den Funktionsstörungen und benignen Pathologien der Speiseröhre, ist bereichernd für den klinischen Alltag mit all seinen wichtigen Entscheidungsprozessen und Handlungsmöglichkeiten.

Besonderes Charakteristikum dieses Buchs ist die Multidisziplinarität mit Adressierung einer breiten Leserschaft im hochspezialisierten Themengebiet der benignen Ösophaguserkrankungen.

Die Systematik der hier fokussierten Krankheitsbilder unterscheidet dabei die Achalasie, die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Divertikel, gutartige Tumoren, Neoplasien, wie den Barrett-Ösophagus, sowie traumatische Veränderungen. Letztere umfassen sowohl die spontanen Perforationen (Boerhaave-Syndrom) als auch die iatrogen bedingten Läsionen.

Die Leser erhalten somit einen umfassenden Überblick über „State of the Art“ des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens sowie über die Qualitätsstandards der jeweiligen Versorgung. Das Buch beschreibt zwar die chirurgischen und endoskopisch-interventionellen Therapiemöglichkeiten, hat aber nicht den Anspruch einer technischen Operationslehre. Vielmehr soll es den Viszeralmediziner im Duktus der hier dargestellten Krankheitsbilder umfassend beraten und seinen Horizont für Behandlungsmöglichkeiten über sein Fachgebiet hinaus erweitern bzw. ihm ermöglichen, diese in seine therapeutischen Erwägungen mit einzubeziehen – im Sinne einer optimierten Patientenversorgung mit höchsten Qualitätsansprüchen.

Ich danke den namhaften Autorinnen und Autoren dieses Buchs für die Weitergabe ihrer Expertise aus den unterschiedlichen Fachgebieten.

Zudem möchte ich ganz herzlich Frau Hiltrud Wilbertz und Herrn Dr. Fritz Krämer vom Springer-Verlag sowie meiner Assistentin Frau Katrin Nitzsche danken, die die Konzipierung dieses Buchs von Beginn an begleitet und mit großem Engagement unterstützt haben.

Leipzig
im Mai 2020

Ines Gockel

Inhaltsverzeichnis

Teil I Achalasie

- 1 **Ätiopathogenese der Achalasie** 3
Ines Gockel
- 2 **Chicago-Klassifikation in der Diagnostik der Achalasie –
Bedeutung für die Wahl des Therapieverfahrens** 15
Florian Corvinus
- 3 **Manometrische Differenzialdiagnosen der Achalasie** 33
Stefan Niebisch
- 4 **Radiologische Diagnostik gutartiger
Speiseröhrenveränderungen** 45
Martina Scharitzer und Peter Pokieser
- 5 **Chirurgische Therapie der Achalasie** 61
Jessica M. Leers
- 6 **Perorale endoskopische Myotomie (POEM)** 71
Burkhard H. A. von Rahden
- 7 **Stellenwert endoskopischer Therapieverfahren der
Achalasie** 87
Michaela Müller
- 8 **Therapeutische Optionen beim „Rezidiv“ der Achalasie** 95
Hubert J. Stein

Teil II Gastroösophageale Refluxerkrankung und Hiatushernie

- 9 **Pathophysiologie der gastroösophagealen
Refluxerkrankung: Was ist wichtig für den Chirurgen?** 103
Hubertus Feußner, Suyu He, Alissa Jell, Melanie Boxberg
und Norbert Hüser
- 10 **Prätherapeutische Evaluation bei gastroösophagealer
Refluxerkrankung und Hiatushernie** 115
Peter P. Grimminger

11 Endoluminale Antirefluxverfahren	125
Andreas Wannhoff und Karel Caca	
12 Chirurgische Therapie der gastroösophagealen Refluxerkrankung und Hiatushernie	133
Rudolph Pointner	
13 Evidenz für die Netzaugmentationen bei paraösophagealer Hiatushernie und Thoraxmagen	141
Philip C. Müller und Beat P. Müller-Stich	
14 Neue chirurgische Therapieverfahren der gastroösophagealen Refluxkrankheit und Hiatushernie	151
Johannes Heimbucher	
15 Versagen nach Antirefluxchirurgie und die Revisionseingriffe	163
Karl-Hermann Fuchs, Wolfram Breithaupt, Gabor Varga und Thomas Schulz	
Teil III Divertikel der Speiseröhre	
16 Pathophysiologie und anatomische Besonderheiten von Ösophagusdivertikeln	177
Ingo Bechmann und Elke Brylla	
17 Prätherapeutische Diagnostik von Ösophagusdivertikeln: Was ist notwendig, was ist sinnvoll?	185
Alexander J. Eckardt	
18 Transzervikale Operationen beim pharyngoösophagealen Divertikel	197
Christian A. Gutschow und Henner Schmidt	
19 Endoluminale Therapie des Zenker-Divertikels aus gastroenterologischer Perspektive	209
Jennis Kandler und Horst Neuhaus	
20 Endoluminale Therapie des Zenker-Divertikels aus Perspektive der HNO	221
Susanne Wiegand und Andreas Dietz	
21 Chirurgische Therapie des epiphrenischen Divertikels	231
Paul Magnus Schneider	
Teil IV Gutartige Tumoren des Ösophagus	
22 Klassifikationen und chirurgische Indikationen gutartiger Tumoren des Ösophagus	245
Daniel Palmes und Wolfgang Hartmann	

23 Minimal-invasive Chirurgie gutartiger Tumoren des Ösophagus	257
Milena Nikolic, Ivan Kristo und Sebastian Friedrich Schoppmann	
Teil V Barrett-Metaplasie und -Dysplasie	
24 Pathophysiologie und Klassifikationen von Barrett-Metaplasie und -Dysplasie des Ösophagus	275
Michael Vieth	
25 Endoskopisches Management und interventionelle Therapie der Barrett-Metaplasie und der intraepithelialen Neoplasie des Ösophagus	287
Marcus Hollenbach und Albrecht Hoffmeister	
26 Chirurgische Therapieoptionen bei Barrett-Metaplasie und -Dysplasie des Ösophagus	305
Matthias Reeh und Jakob R. Izbicki	
Teil VI Ösophagusperforationen	
27 Endoskopische und interventionelle Therapie von Ösophagusperforationen	315
Nils Heits, Mark Ellrichmann und Clemens Schafmayer	
28 Chirurgische Therapie von Ösophagusperforationen	333
Adrian M. Seifert, Thilo Welsch und Jürgen Weitz	
Stichwortverzeichnis	341

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Ingo Bechmann Institut für Anatomie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

PD Dr. med. Melanie Boxberg Chirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland

Dr. Wolfram Breithaupt Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, St. Elisabethen-Krankenhaus Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Dr. med. Elke Brylla Institut für Anatomie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Prof. Dr. med. Karel Caca Klinik für Gastroenterologie, Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Deutschland

Dr. med. Florian Corvinus Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Prof. Dr. med. Andreas Dietz Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

PD Dr. med. Alexander J. Eckardt Fachbereich Gastroenterologie, DKD Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

PD Dr. Mark Ellrichmann Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig – Holstein, Kiel, Deutschland

Prof. Dr. Hubertus Feußner Chirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland

Prof. Dr. med. Karl-Hermann Fuchs Center for the Future of Surgery, University of California, San Diego, USA

Prof. Dr. med. Ines Gockel Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Department für Operative Medizin (DOPM), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

PD Dr. med. Peter P. Grimminger Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

Prof. Dr. med. Christian A. Gutschow Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hartmann Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Münster, Deutschland

Dr. Suyu He Chirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland

PD Dr. med. Johannes Heimbucher Allgemein- und Viszeralchirurgie, Marienkrankenhaus Kassel, Kassel, Deutschland

Dr. med. Nils Heits Praxis für Enddarmkrankheiten und Endoskopie, Kiel, Deutschland

Prof. Dr. med. Albrecht Hoffmeister Bereich Gastroenterologie der Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pulmologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Dr. Marcus Hollenbach Bereich Gastroenterologie der Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pulmologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Prof. Dr. med. Norbert Hüser Chirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jakob R. Izbicki Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Alissa Jell Chirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, München, Deutschland

Dr. med. Jennis Kandler Medizinische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Dr. med. Ivan Kristo Klinische Abteilung für Allgemein Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Prof. Dr. med. Jessica M. Leers Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

Prof. Dr. med. Beat P. Müller-Stich Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

PD Dr. med. Michaela Müller Fachbereich Gastroenterologie, Uniklinik Marburg, Wiesbaden, Deutschland

Dr. med. Philip C. Müller Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. Horst Neuhaus Medizinische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Dr. med. Stefan Niebisch Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Dr. med. Milena Nikolic Klinische Abteilung für Allgemein Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Prof. Dr. med. Daniel Palmes Abteilung für Allgemein-, Viszeralchirurgie und Proktologie, Bonifatius Hospital Lingen, Chirurgische Klinik, Lingen, Deutschland

Univ.-Prof. Dr. Rudolph Pointner Allgemein- und Viszeralchirurgie, A.ö. Tauernklinikum GmbH Standort Zell am See, Zell am See, Österreich

Univ.-Prof. Dr. Peter Pokieser Unified Patient Project, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Prof. Dr. med. Burkhard H. A. von Rahden Salzburger Landeskrankenhaus (SALK), Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU), Salzburg, Österreich

PD Dr. med. Matthias Reeh Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Rostock, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Rostock, Deutschland

Ass. Prof. Dr. med. Martina Scharitzer Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Dr. med. Henner Schmidt Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. Paul Magnus Schneider Klinikum Hirslanden, Zentrum für Viszeral-, Thorax- und spezialisierte Tumor Chirurgie und Viszeralonkologisches Tumorzentrum, Zürich, Schweiz

Univ.-Prof. Dr. Sebastian Friedrich Schoppmann Klinische Abteilung für Allgemein Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Thomas Schulz Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, St. Elisabethen-Krankenhaus Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

PD Dr. med. Michael Hans Frank Schweigert Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Städtisches Klinikum Dresden, Dresden, Deutschland

Dr. med. Adrian M. Seifert Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Univ.-Prof. Dr. Hubert J. Stein Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Universität (PMU) Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

Dr. med. Gabor Varga Klinik für Allgemein-und Viszeralchirurgie, AGA-PLESION Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main, Deutschland

Prof. Dr. med. Michael Vieth Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth, Bayreuth, Deutschland

Dr. med. Andreas Wannhoff Klinik für Gastroenterologie, Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Deutschland

Prof. Dr. med. Jürgen Weitz Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Prof. Dr. med. Thilo Welsch Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Prof. Dr. med. Susanne Wiegand Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Teil I
Achalasie



Ätiopathogenese der Achalasie

1

Ines Gockel

Inhaltsverzeichnis

1.1	Einleitung	3
1.2	Innervation des Ösophagus	5
1.3	Ätiopathogenese	7
1.4	Pathogenese	7
1.4.1	Extrinsischer Verlust der Ganglienzellen	7
1.4.2	Intrinsischer Verlust der Ganglienzellen	8
1.4.3	Infektiöse Genese	9
1.4.4	Autoimmune Genese	10
1.4.5	Genetische Ursachen	10
1.4.6	Viszerale Myopathie	12
1.4.7	Reduktion der interstitiellen Cajal-Zellen (ICC)	12
	Literatur	12

1.1 Einleitung

Der Begriff Achalasie kommt aus dem Griechischen ($\alpha\chi\alpha\lambda\alpha\sigma\acute{\iota}\alpha$ = fehlendes Nachlassen) und wurde von Sir Arthur Hurst im Jahre 1927 geprägt. Bei der Achalasie handelt es sich um eine seltene Funktionsstörung des glattmuskulären Anteils der Speiseröhre mit bisher ungeklärter Ätiopathogenese. Sie ist durch eine fehlende oder nicht ausreichende schluckreflektorische Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (UÖS, auch LES „lower esophageal sphincter“)

sowie eine fehlende bis deutlich reduzierte propulsive Peristaltik des tubulären Ösophagus gekennzeichnet. Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung der Speiseröhre, deren Ätiologie und exakte Pathogenese weitestgehend unbekannt sind. Der Dauerspasmus des UÖS ist durch eine Funktionsstörung bzw. den kompletten Verlust der inhibitorischen Nervenzellen des Plexus myentericus mit Überwiegen der exzitatorischen Innervation bedingt. Hieraus resultiert eine Transportstörung der Nahrung vom Ösophagus in den Magen.

Mit einer Inzidenz von ca. 1–3 Neuerkrankungen und einer Prävalenz von 1:10.000 gehört die Achalasie zu den seltenen Erkrankungen. Sie betrifft Männer wie Frauen gleich häufig und manifestiert sich üblicherweise im 3.–7. Lebensjahrzehnt. Unspezifische Motilitätsstörungen des Ösophagus und sehr diskrete Sym-

I. Gockel (✉)
Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-,
Thorax- und Gefäßchirurgie, Department für
Operative Medizin (DOPM), Universitätsklinikum
Leipzig, Leipzig, Deutschland
E-Mail: Ines.gockel@medizin.uni-leipzig.de

ptome können Frühformen einer Achalasie entsprechen (Naftali et al. 2009). Die Dynamik des Krankheitsverlaufs ist eher langsam-progredient. Oftmals durchlaufen die Patienten einen langen Leidensweg bis zur korrekten Diagnosestellung. Aufgrund der klinisch im Vordergrund stehenden Schluckbeschwerden mit konsekutivem Gewichtsverlust sowie der retrosternalen Schmerzen bzw. Krämpfe und Regurgitationen ist die Lebensqualität der Patienten deutlich reduziert. Als Komplikationen können sich u. a. rezidivierende Aspirationspneumonien und – bei langjährigem Verlauf – auch selten eine karzinomatöse Entartung entwickeln. Im Spätstadium mit Progression zum Megaösophagus und siphonartiger Konfiguration der Speiseröhre (Abb. 1.1) können Kompressionserscheinungen der intrathorakalen Strukturen bis zur schlitzförmigen Einengung der Trachea beobachtet werden. Das klinische Scoring-System nach Eckardt hat sich für den klinischen Alltag als gut praktikabel erwiesen (Eckardt et al. 1992). Hierbei werden die 4 Kardinalsymptome Dysphagie, Regurgitationen, retrosternale Schmerzen und Gewichtsverlust jeweils von 0 (= nicht vorhanden) bis 3 (= stärkste Ausprägung) erfasst und summiert. Insbesondere für die prä- und posttherapeutische Verlaufsbeurteilung bietet der Eckardt-Score



Abb. 1.1 Spätstadium der Achalasie mit Progression zum Megaösophagus. (Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig)

einen validen und sehr einfach zu erhebenden Status des jeweiligen Schweregrads der Achalasie. Allerdings korrelieren aufgrund von Adaptionsvorgängen der Speiseröhre nicht immer die klinischen, radiologischen, manometrischen und histopathologischen Befunde des Ösophagus miteinander.

Die Primärdiagnostik kann die Ursachen der idiopathischen Achalasie nicht klären. Sie besteht in der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts, insbesondere um eine Pseudoachalasie auszuschließen (Gockel et al. 2005). Hierunter versteht man sekundäre Prozesse, wie maligne Tumoren des distalen Ösophagus bzw. des ösophagogastralen Übergangs mit stenosierendem Wachstum, die zum klinischen, radiologischen und auch eventuell manometrischen Bild einer Achalasie führen. Ebenso kann ein solcher Befund nach einer Fundoplikatio bei gastroösophagealer Refluxkrankheit mit zu eng angelegter oder vernarbter Manschette auftreten. Jedoch handelt es sich dann nicht um eine idiopathische, sondern um eine Pseudoachalasie, welche obligat eine endoskopische Untersuchung mit Biopsie erfordert. Das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen primärer und sekundärer Achalasie ist die komplette Reversibilität des pathologischen Motilitätsbefundes nach erfolgreicher Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung (Gockel et al. 2005). Ein achalasieähnliches Krankheitsbild kann darüber hinaus durch Stoffwechselerkrankungen (Speicherkrankheiten), entzündliche Prozesse des Magen-Darm-Trakts, Nerventumoren sowie durch Erkrankungen hervorgerufen werden, die zur Zerstörung der glatten Muskulatur oder der Nervenzellen im Auerbach-Plexus der Speiseröhre führen.

Im Gegensatz zur Pseudoachalasie kann bei der idiopathischen Achalasie endoskopisch oftmals kein wesentlicher pathologischer Befund erhoben werden, da es sich um eine funktionelle Stenose am ösophagogastralen Übergang handelt, die in aller Regel endoskopisch gut bzw. mit Druck passierbar ist. Somit kann der Weg zur korrekten Diagnose langwierig sein, wenn keine weiteren Untersuchungen folgen. Auch die verschiedenen Varianten der Rönt-

gen-Ösophagusbreischluck-Untersuchung sind nicht wegweisend hinsichtlich der Ätiopathogenese der Achalasie. Radiologisch zeigt sich im Anfangsstadium das klassische „Vogelschnabel-Zeichen“ (= „bird beak-sign“) bzw. eine sektglasförmige Konfiguration des ösophago-gastralen Übergangs. Die Clearance, d. h. die Schnelligkeit der Entleerung der Speiseröhre („timed barium swallow“), kann radiologisch bereits funktionelle Hinweise liefern, hilft aber ätiopathogenetisch nicht weiter. Die High-Resolution-Impedanz-Manometrie (HRIM) ist mit einer Sensitivität von 98 % hinsichtlich des Relaxationsmusters des unteren Ösophagus-sphinkters der endoskopischen und radiologischen Diagnostik jedoch deutlich überlegen (Ghosh et al. 2007). Sie wird derzeit als Goldstandard der Diagnostik der Achalasie und Differenzialdiagnostik anderer Funktionsstörungen der Speiseröhre angesehen – nicht aber der Ätiopathogenese der Achalasie. Zu den Differenzialdiagnosen der Achalasie gehören sowohl die hyperkontraktilen (diffuser Ösophagusspasmus, Nussknacker- und Jackhammer [= Presslufthammer]-Ösophagus) als auch die hypokontraktilen Motilitätsstörungen, deren Ursachen und Krankheitsmechanismen weniger gut verstanden sind. Die Chicago-Klassifikation unterscheidet anhand der HRIM 3 Subtypen der Achalasie:

- Typ I mit kompletter Aperistaltik der tubulären Speiseröhre
- Typ II mit (pan-)ösophagealer Kompression
- Typ III mit spastischen Kontraktionen des Ösophagus (Bredenoord et al. 2012; Pandolfino et al. 2008a, b).

Am häufigsten finden sich die Subtypen I und II. Der Typ III ist zwar mit ca. 8 % der am seltensten vorhandene Phänotyp, allerdings auch am komplexesten zu therapieren, da die spastischen Kontraktionen die gesamte Speiseröhre betreffen.

Da die Ätiopathogenese der Achalasie bis zum heutigen Zeitpunkt weitestgehend unbekannt ist, kann auch jede Therapieform lediglich symptommildernden Charakter haben, nicht

aber zielgerichtet die eigentlichen Pathomechanismen adressieren. Die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten reichen von der Medikation mit Nitropräparaten und Kalziumantagonisten zur Relaxation der Hochdruckzone des UÖS, der endoskopischen Injektion von Botulinumtoxin (Botox), über die pneumatische Dilatation (PD) bis zur laparoskopischen bzw. robotischen Heller-Myotomie (LHM/RHM). In den letzten Jahren wurde zunehmend die perorale endoskopische Myotomie (POEM) angewandt. Doch nicht jeder Patient spricht gleich gut auf die unterschiedlichen Therapieoptionen an, sodass ein differenziertes und individualisiertes Vorgehen in Kenntnis des jeweils vorliegenden HRIM-Subtyps der Achalasie erforderlich ist, um die bestmögliche und die am längsten wirksame Therapie anzubieten. Somit sind in Zukunft intensivere Erforschungen der Ursachen der Achalasie dringend notwendig, um – im Sinne einer personalisierten Medizin – therapeutisch gezielt an den Mechanismen der individuellen Pathophysiologie anzusetzen.

1.2 Innervation des Ösophagus

Die motorische Innervation des Ösophagus wird durch Äste des N. vagus über den Auerbach-Plexus (Plexus myentericus) bzw. den Meissner-Plexus (Plexus submucosus) vollzogen (Abb. 1.2).

Die neurale Versorgung unterscheidet sich im oberen und unteren Ösophagus: Die quergestreifte Muskulatur im oberen Drittel wird durch die somatischen efferenten Fasern des Vagusnervs innerviert, welcher aus dem Nucleus ambiguus stammt und direkt mit cholinergen Rezeptoren an der motorischen Endplatte mündet (Abb. 1.3) (Ates und Vaezi 2015; Park und Vaezi 2005).

Hingegen wird die glatte Muskulatur des unteren Ösophagusdrittels durch präganglionäre Vagusfasern innerviert, deren Zellkörper im dorsalen Vagus Kern lokalisiert sind (Collman et al. 1993). Die Achalasie betrifft ausschließlich die glatte Muskulatur der Speiseröhre, also überwiegend ihr distales Drittel. Präganglionäre

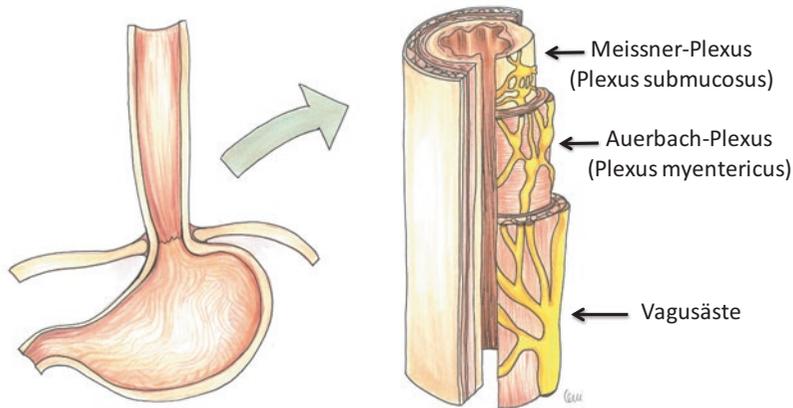


Abb. 1.2 Motorische Innervation des Ösophagus. (Zeichnung: J. Quinke)

Fasern innervieren hier zuerst den Plexus myentericus mittels cholinergischer Verzweigungen (Goyal und Rattan 1975). Die Ösophaguswand und der UÖS werden sukzessive durch postganglionäre Neurone versorgt, die wiederum aus

exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen bestehen (Abb. 1.3).

Bei exzitatorischer Aktivität der Neurone wird die glatte Muskelzelle zur Kontraktion angeregt (entsprechend einem Verschluss des

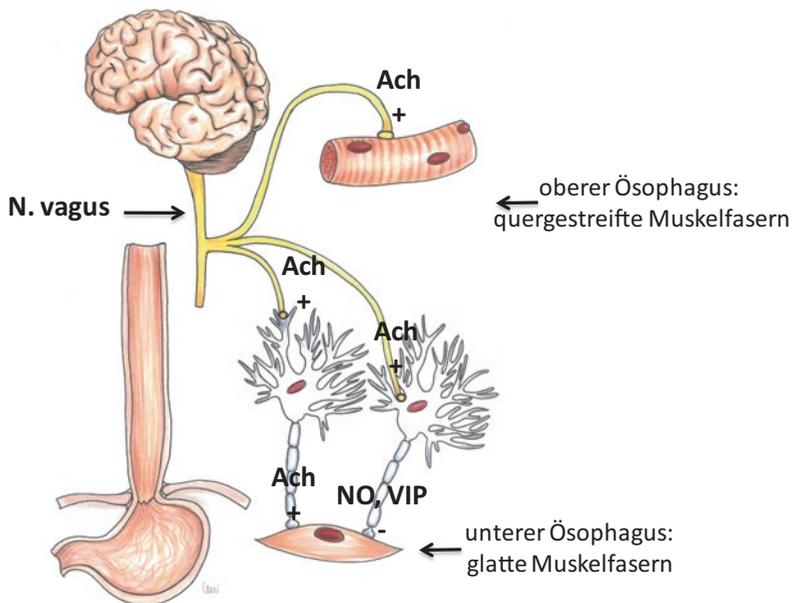


Abb. 1.3 Neuronale Versorgung des oberen und unteren Ösophagus. Ach Acetylcholin, NO Stickstoffmonoxid, VIP vasoaktives intestinales Polypeptid. (Zeichnung: J. Quinke)

UÖS), was wiederum cholinerg, also Acetylcholin (Ach)-vermittelt ist. Bei inhibitorischer Aktivität, welche durch die Botenstoffe Stickstoffmonoxid (=NO) und das vasoaktive intestinale Polypeptid (=VIP) gesteuert wird, relaxiert der UÖS und öffnet sich (Ates und Vaezi 2015; Goyal et al. 1980; Park und Vaezi 2005; Yamato et al. 1992) (Abb. 1.3).

1.3 Ätiopathogenese

Die Achalasie gehört zu denjenigen Erkrankungen, deren Ätiopathogenese auch bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht hinreichend geklärt ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist es heutzutage nur mit Hilfe von internationalen Konsortien und Forschungsnetzwerken möglich, größere Achalasiekohorten zu etablieren und diese anhand von Bioproben (sowohl „liquid biopsies“ als auch Gewebeproben aus dem Ösophagus), epidemiologischen, phänotypischen, biometrischen sowie klinischen Daten differenziert zu analysieren.

Die Achalasie betrifft die glatte Muskulatur der Speiseröhre, also überwiegend ihr distales Drittel (Abb. 1.2). Es wird eine Funktionsstörung bzw. Zerstörung mit konsekutiver Reduktion bis zum kompletten Verlust einzig der inhibitorischen Nervenzellen vermutet, mit einem Überwiegen der exzitatorischen Prozesse, welche schließlich eine Dauerkontraktion des UÖS verursachen (Ates und Vaezi 2015; Park und Vaezi 2005). Zusätzlich zur tonischen Kontraktion und Relaxation des UÖS sind die inhibitorischen Neurone essenziell für die normale Peristaltik der tubulären Speiseröhre. Der Ösophagus ist auch im Ruhezustand immer in einer kontraktilen Aktivität. Mit dem Schluckakt werden die inhibitorischen Neurone angeregt, um den Effekt der exzitatorischen Neurone zu überwiegen. Die Peristaltik ist das Netto-Resultat einer koordinierten Kontraktion und Relaxation, welche durch die oben genannten inhibitorischen und exzitatorischen Nervenzellen des Plexus myentericus (=Auerbach-Plexus) entlang der Längsachse des Ösophagus vermittelt wird (Crist et al. 1984). Die vermuteten Ursachen der

bei der Achalasie fehlenden Neurotransmission von NO und VIP durch die inhibitorischen Neurone (Aggestrup et al. 1985; Mearin et al. 1993) sind vielschichtig (s. unten). Manometrisch spiegelt sich dieser Verlust der inhibitorischen Innervation als Hypertension des UÖS mit fehlender Relaxation und Verlust der propulsiven Peristaltik der tubulären Speiseröhre wider.

1.4 Pathogenese

Der Verlust der inhibitorischen Innervation kann extrinsische und intrinsische Ursachen haben. Extrinsische Ursachen können Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) beinhalten, die den dorsalen motorischen Kern des N. vagus oder die Vagusfasern einbeziehen. Der intrinsische Verlust hingegen kann durch eine Alteration der inhibitorischen Ganglienzellen des Plexus myentericus verursacht werden.

1.4.1 Extrinsischer Verlust der Ganglienzellen

Extrinsische Ursachen einer gestörten Innervation des Ösophagus finden sich sehr selten bei Patienten mit Achalasie und entsprechen überwiegend nicht den primären Mechanismen der Erkrankung. Aus diesem Grunde soll an dieser Stelle auch nicht näher auf die Details der zugrunde liegenden neurologischen Störungen eingegangen werden. Vielmehr ist es möglich, dass die Pathologien des hinteren Vaguskerne ein sekundäres Phänomen sind, verursacht durch den Verlust des Kontakts zur Endstruktur, dem Plexus myentericus.

Pathologische Veränderungen der Fasern des N. vagus außerhalb des ZNS bei der Achalasie wurden elektronenmikroskopisch bereits von Cassella et al. in den 1960er Jahren erstbeschrieben (Cassella et al. 1964, 1965). Die hier dargestellten Alterationen des N. vagus bei Achalasiepatienten waren ähnlich derer einer Wallerschen-Degeneration, welche eine Auflösung der **Myelinscheide** und des **Axons** sowie eine **Phagozytose** mit sich bringt. Im **proximal** vom

Ort der Schädigung liegenden und **somanahen** Anteil der Nervenzelle kommt es hierbei zur **Chromatolyse**.

1.4.2 Intrinsischer Verlust der Ganglienzellen

Viele physiologische Studien haben entweder eine fehlende oder gestörte inhibitorische Innervation bei der Achalasie gezeigt.

Eine der ersten Arbeiten hierzu geht auf die Arbeitsgruppe von Dodds et al. zurück, die eine Fall-Kontroll-Studie durchführten, welcher die Tatsache zugrunde liegt, dass sowohl die glatten Muskelzellen des UÖS als auch die inhibitorischen Neurone des Plexus myentericus über Cholezystokin-Oktapeptid (CCK-OP)-Rezeptoren verfügen (Abb. 1.4) (Dodds et al. 1981). In einer normalen Speiseröhre bewirkt die i.v.-Bolusgabe von CCK-OP eine Relaxation des UÖS, da die inhibitorischen Neurone mit direkter Aktivierung der glatten Muskulatur des UÖS überwiegen (Abb. 1.4a). Bei der Achalasie hingegen hat die glatte Muskelaktivität des UÖS keine Gegenspieler aufgrund des Verlusts der inhibitorischen Neurone des Plexus myentericus. Dies hat zur Folge, dass CCK-OP eine Kontraktion des UÖS verursacht (Abb. 1.4b).

Diese Hypothese des Verlusts der inhibitorischen Neurone als primäre Pathologie der idiopathischen Achalasie wurde weiter unterlegt durch Studien zu den inhibitorischen Neurotransmittern. Wie bereits im Unterkapitel zur „Innervation des Ösophagus“ dargelegt (Abschn. 1.2), stehen hier die Botenstoffe NO und VIP im Vordergrund, mittels derer die glatte Muskelzelle des UÖS relaxiert und der Sphinkter sich öffnet. Fundierte Analysen konnten *in vitro* und *in vivo* überzeugen.

Nitrienerge sowie VIP-Neurone existieren normalerweise im Plexus myentericus des Ösophagus nebeneinander und deren gleichzeitiger Verlust resultiert möglicherweise in den klinischen Konsequenzen der Achalasie.

Es konnte gezeigt werden, dass VIP-enthaltene Nervenfasern bei der Achalasie reduziert sind (Aggestrup et al. 1983; Sigala et al. 1995). Während jedoch die Relevanz des VIP als inhibitorischer Neurotransmitter mit Steuerung der Relaxation der glatten Muskelzellen weiter kontrovers diskutiert wird (Ates und Vaezi 2015; Müller et al. 2014; Paladini et al. 2009; Park und Vaezi 2005; Pozo und Delgado 2004; Voice et al. 2002), ist NO der wichtigste inhibitorische Mediator für die UÖS-Relaxation und sein Verlust erklärt dessen Hypertension mit der Unfähigkeit, adäquat zu relaxieren.

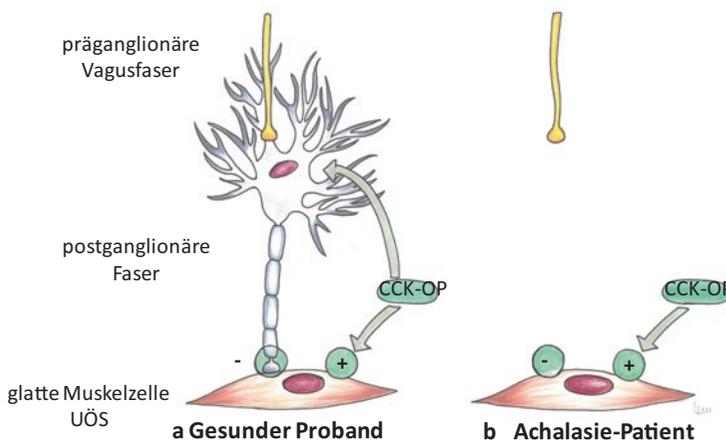


Abb. 1.4 a,b Intrinsischer Verlust der Ganglienzellen. CCK-OP Cholezystokin-Oktapeptid. (Zeichnung: J. Quinke)

Des Weiteren führt das Defizit der hemmenden Signale mit ungehinderter Aktion der exzitatorischen Neurotransmitter zu den hochamplitudigen, nicht-peristaltischen Kontraktionen der Speiseröhre, zuvor als „Vigorous Achalasia“ – und jetzt als Subtyp III nach der aktuellen Chicago-Klassifikation in der HRIM bezeichnet. Eine wichtige Landmark-Studie am Menschen konnte nachweisen, dass, wenn NO bei gesunden Probanden durch die Gabe von rekombinantem, menschlichem Hämoglobin inaktiviert wurde, manometrische Befunde ähnlich derer einer Achalasie induziert wurden (Murray et al. 1995). Genotypisierungen bei der Achalasie haben unterschiedliche Resultate ergeben, von welchen einige Polymorphismen von Genen aufwiesen, die das Enzym NO-Synthase codieren (Shteyer et al. 2015; Singh et al. 2015).

Die histopathologischen Untersuchungen eigener Ösophagektomiepräparate im Endstadium der Achalasie bzw. von Muskelstreifen aus dem UÖS, die während der Heller-Myotomie entnommen wurden, deuten darauf hin, dass es sich bei der Reduktion der intramuralen Ganglienzellen um sekundäre Veränderungen handelt, möglicherweise aufgrund einer Inflammation, getriggert durch autoimmune Mechanismen (s. unten) oder chronisch-degenerative Prozesse des zentralen und/oder peripheren Anteils des N. vagus (Gockel et al. 2006).

1.4.3 Infektiöse Genese

Es wird vermutet, dass es nach einem initialen Insult, möglicherweise einem viralen Infekt, zu einer Entzündung des Plexus myentericus der Speiseröhre kommt, welche – bei Patienten mit einer genetischen Prädisposition – durch antimyenterische Antikörper in einer Zerstörung der Nervenzellen und somit im Vollbild der Achalasie resultiert (Abb. 1.5) (Gockel et al. 2010). Als Erreger wurden Varizella-Zoster-Viren (VZV), Herpes-simplex-Virus-1 (HSV-1) sowie weitere neurotrope Viren, Masernviren und humane Papillomaviren (HPV) diskutiert, basierend auf den Befunden lymphozytärer Infiltrate im Ösophagus. Die epidemiologischen

Ergebnisse größerer Kohorten Erkrankter sind allerdings sehr inkonsistent. Während initiale Fall-Kontroll-Untersuchungen hohe Masernantikörpertiter bei Achalasiepatienten verglichen zu gesunden Probanden zeigten, konnten keine Unterschiede für VZV, HSV-1 oder andere Virusantikörpertiter nachgewiesen werden (Kraichely und Farrugia 2006). Weitere Studien wiesen erhöhte VZV-Titer im Vergleich zu Kontrollen, einhergehend mit der Evidenz viraler VZV-DNA im Ösophagus, auf (Robertson et al. 1993). Allerdings konnten Polymerasekettenreaktion (PCR)-Untersuchungen in ösophagealen Proben von Achalasiepatienten keine viralen Produkte detektieren (Birgisson et al. 1997). In keiner der Studien konnte letztendlich ein Kausalzusammenhang etabliert werden.

Abzugrenzen hiervon ist die Chagas-Krankheit, ebenso eine infektiöse Erkrankung und Parasitose, hervorgerufen durch den Einzeller *Trypanosoma cruzi*, welche überwiegend in Süd- und Mittelamerika vorkommt. Chagas wird durch blutsaugende Raubwanzen übertragen. Ihr phänotypisches Bild mit einem Megaösophagus ist allerdings nicht von der idiopathischen Achalasie zu unterscheiden. In der chronischen Phase können neben dem Megaösophagus auch eine Kardiomegalie und ein Megakolon auftreten.

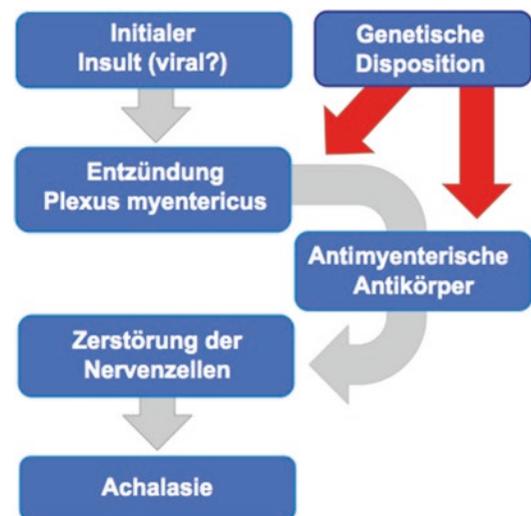


Abb. 1.5 Pathogenese der Achalasie

1.4.4 Autoimmune Genese

Die Autoimmunogenese bei Patienten mit genetischer Disposition wird durch die Tatsache gestützt, dass sich bei der Zerstörung der Nervenzellen CD3+/CD8+zytotoxische T-Lymphozyten mit dem Oberflächenantigen HLA-DQw1 finden. Im bisher weltweit größten Kollektiv von 1.068 Achalasiepatienten und 4.242 Kontrollen konnten in der ersten systematischen Assoziationsstudie signifikante Risikovarianten im Bereich der Major-Histocompatibility-Complex (MHC)-Region auf Chromosom 6 nachgewiesen werden (Gockel et al. 2014). Es ist bekannt, dass diese eine der komplexesten Regionen des menschlichen Genoms darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Tatsache, dass genetisch vermittelte Autoimmunprozesse bei der Entstehung der Achalasie eine relevante Rolle spielen. Die funktionellen Konsequenzen der Risikovarianten, möglicherweise eine veränderte Antigenpräsentation im Bereich des peptidbindenden Areals des HLA-DQ-Heterodimers, sind derzeit noch hypothetisch und Gegenstand weiterer Forschungsprojekte (Lenz et al. 2015). Zudem konnten bei Patienten mit Achalasie weitere Autoimmunerkrankungen detektiert werden (Booy et al. 2012) und anti-neuronale Antikörper fanden sich signifikant häufiger als bei gesunden Kontrollen (bis zu 25,7 % versus 4,4 %; $p > 0,0001$) (Kraichely et al. 2010). Antikörper gegen das Zytoplasma der Auerbach-Neuronen sind häufig und werden bei Achalasiepatienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung bzw. Krankheitsdauern nachgewiesen. Allerdings wurde die Spezifität dieser Autoantikörper gegen Neurone immer wieder angezweifelt, da sich ähnliche Antikörper auch bei der Ösophagitis offenbarten, was die Wahrscheinlichkeit eines unspezifischen Epiphänomens als Reaktion auf einen inflammatorischen Prozess nahelegt (Moses et al. 2003; Pressman und Behar 2017).

1.4.5 Genetische Ursachen

Das Vorkommen der familiären Achalasie und ihre Assoziation mit gut definierten genetischen

Syndromen legt die Beteiligung genetischer Faktoren nahe. Diverse Mausmutationsmodelle weisen gastrointestinale Störungen auf – ähnlich derer, die bei der Achalasie bekannt sind. Der Kandidatengen-Ansatz hat vielversprechende Hinweise erbracht, wenngleich bis zum heutigen Zeitpunkt noch keine schlüssige Verlinkung zu spezifischen Genen etabliert werden konnte.

Während die isolierte (oder auch nichtsyndromale) Achalasie die häufigste Form ist und es sich überwiegend um sporadische Fälle handelt, finden sich in der Literatur wiederholt Berichte über familiäre Häufungen (Gockel et al. 2010). Unter diesen sind überhäufig kindliche Zwillinge aus konsanguinen Familien dargestellt (Bosher und Shaw 1981; Kaar et al. 1991). Hierauf basierte die Vermutung, dass möglicherweise eine autosomal-rezessiv vererbte Unterform der Achalasie existiert, welche durch eine frühe Manifestation der klinischen Symptome geprägt sei. Systematische genetische Untersuchungen familiärer Fälle stehen allerdings noch aus. Ebenso, wie der aufgezeigte mögliche autosomal-rezessive Erbgang, besteht jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass die Ätiologie bei dem Großteil der Fälle mit isolierter Achalasie multifaktoriell ist, d. h. eine Kombination des kumulativen Effekts von Varianten verschiedener Risikogene und Umweltfaktoren vorliegt (Gockel et al. 2010).

Des Weiteren ist bekannt, dass die Achalasie im Kontext von komplexen genetischen Syndromen sowie anderen Erkrankungen vorkommt. Hierzu gehören das Down-Syndrom (Trisomie 21), das Allgrove (bzw. Triple A)-Syndrom, die familiäre viszerale Neuropathie (FVN) sowie das Achalasie-Mikrozephalie-Syndrom (AMZS).

Die Achalasie wird bei ca. 2 % aller Patienten mit Down-Syndrom diagnostiziert, was deutlich über der Prävalenz von ca. 0,01 % in der Normalbevölkerung (ca. 200-faches Risiko) liegt (Okawada et al. 2005; Wallace 2007).

Das Allgrove (Triple A)-Syndrom ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, welche durch die Triade Achalasie, Alakrimie (=Unfähigkeit, zu weinen) und eine adrenokortikotrophes Hormon (ACTH)-resistente adrenale Insuffizienz gekennzeichnet ist (Abb. 1.6) (Allgrove et al. 1978). Eine Vielzahl neurologischer und dermatologi-

scher Begleiterkrankungen sowie gelegentlich dysmorphe Gesichtszüge sind ebenso assoziiert (Allgrove et al. 1978; Prpic et al. 2003). Das Triple A-Syndrom wird durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen des AAAS-Gens auf Chromosom 12q13 hervorgerufen, welches das Protein Alakrimie-Achalasie-adrenale-Insuffizienz-neurologische Störung (ALADIN) codiert (Tullio-Pelet et al. 2000; Weber et al. 1996). Eine Achalasie findet sich zu ca. 75 % bei Patienten mit Allgrove-Syndrom und manifestiert sich häufig bereits in der Kindheit (Tullio-Pelet et al. 2000). Die exakte Funktion von ALADIN ist unbekannt. Die Tatsache jedoch, dass das AAAS-Gen sowohl in neuroendokrinen als auch in zerebralen Strukturen exprimiert wird, legt nahe, dass das Protein eine Rolle in der Entwicklung des peripheren und zentralen Nervensystems spielt (Tullio-Pelet et al. 2000).

Die familiäre viszerale Neuropathie (FVN) ist sehr selten, genetisch heterogen und wird durch pathologische Befunde des intestinalen Plexus myentericus hervorgerufen. Das klinische Erscheinungsbild ist variabel und kann sich, neben der Achalasie, auch mit gastroösophagealem Reflux, intestinaler Dysmotilität und Pseudoobstruktion, Dysarthrie, peripherer Neuropathie und Pupillendefekten manifestieren. Möglicherweise können sowohl autosomal-do-

minante als auch -rezessive Formen existieren (Barnett et al. 1992; Schuffler et al. 1978).

Unter den weiteren komplexen Syndromen, mit welchen die Achalasie assoziiert sein kann, ist der Morbus Hirschsprung hervorzuheben, eine angeborene Malformation des Enddarms, bei welcher die parasymphatischen intrinsischen Ganglienzellen im submukösen und myenterischen Plexus fehlen (Agangliose). Dies ist die Folge eines verfrühten Stopps der Migration vagaler Nervenkeimzellen, um das enterische Nervensystem (ENS) zu formieren. Das RET-Protoonkogen auf Chromosom 10q11 ist in diesem Zusammenhang das bedeutendste Gen (Gockel et al. 2012).

Unter den Kandidatengen-Ansätzen finden sich Mediatoren

- der Autoimmunantwort bzw. von inflammatorischen Prozessen
- der ösophagealen Motilität
- des Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor gene (GDNF)-RET-Signalwegs

Allerdings konnten hier keine eindeutigen Assoziationen zur Achalasie geschlussfolgert werden (Gockel et al. 2010; Pressman und Behar 2017), möglicherweise weil die Studien unterpowert waren.

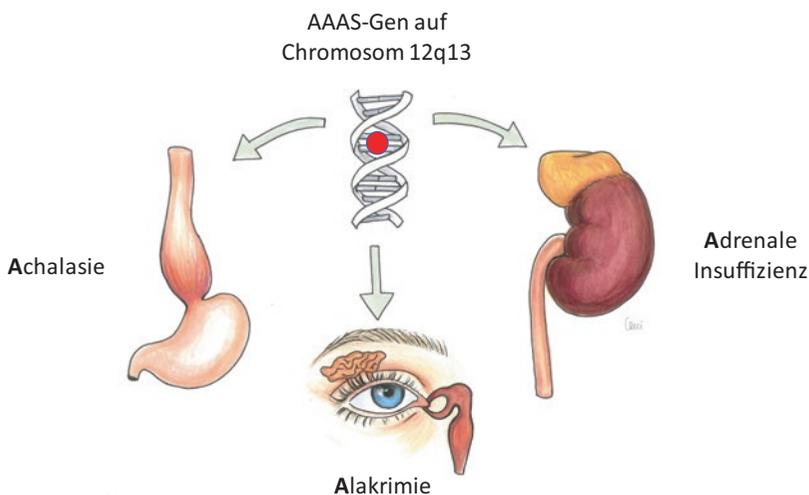


Abb. 1.6 Allgrove (Triple A)-Syndrom. (Zeichnung: J. Quinke)

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) werden zukünftig an noch größeren Kohorten hypothesenfrei und systematisch weitere Risikovarianten der Achalasie detektieren, wie auch bereits bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen erfolgreich exerziert.

1.4.6 Viszerale Myopathie

Neben der Zerstörung der Nervenzellen im Rahmen der Pathogenese der Achalasie scheint auch eine Erkrankung bzw. der Funktionsverlust der glatten Muskelzellen der Speiseröhre im Sinne einer viszeralen Myopathie eine relevante Rolle zu spielen. Myopathische Veränderungen der glatten Muskelschicht wurden in Muskelstreifen aus dem UÖS, die im Rahmen der Heller-Myotomie entnommen wurden, als irreguläre Formen der Muskelzellen widergespiegelt, teilweise atroph imponierend, verglichen mit den normalerweise polygonalen glatten Muskelzellen (Gockel et al. 2006). Zudem ist vermehrt fibröses Gewebe intramysial charakteristisch für diese Art der Myopathie (Gockel et al. 2006).

1.4.7 Reduktion der interstitiellen Cajal-Zellen (ICC)

Die interstitiellen Cajal-Zellen (ICC) – als „Schrittmacherzellen“ und Verbindungsglieder zwischen Nerven- und glatter Muskelzelle liegend – sind bei der Achalasie reduziert. Die Ursachen dieser Veränderungen des ICC-Netzwerks, die zum ENS gehören, sind dabei völlig unklar. Defiziente intramuskuläre Cajal-Zellen (ICC-IM) waren im Mausversuch unabhängige, relevante Ursachen der ösophagealen Dysfunktion, ähnlich derer einer Achalasie beim Menschen (Müller et al. 2014). Es ist letztendlich unklar, ob die Reduktion der ICC, assoziiert mit der verminderten neuronalen NO-Synthese in der Ösophaguswand bei Patienten mit Achalasie, primär durch einen erhöhten Schwund reifer Zellen – oder ihrer beeinträchtigten Regeneration bedingt ist (Gockel et al. 2008).

Die Gewichtung der hier dargestellten ätiopathogenetischen Faktoren, die zur Entstehung der Achalasie beitragen, ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht klar definiert. Bei Individuen mit genetischer Disposition scheinen inflammatorische Prozesse der Speiseröhrenwand sowie Autoimmunmechanismen eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung des Vollbilds der Achalasie zu haben. Welche Teilaspekte hierbei entscheidend für die Ausprägung des jeweiligen Phänotyps im Sinne der Subtypen der Achalasie I–III nach der Chicago-Klassifikation sind, ist bislang völlig unklar. Die weitere Erforschung dieser Mechanismen im Detail hat zum obersten Ziel die Etablierung neuer individualisierter therapeutischer Ansätze.

Moderne molekulare Analysen und Techniken werden zukünftig die entsprechenden infektiösen, inflammatorischen, autoimmunen und genetischen Faktoren der Achalasie identifizieren und die zugrunde liegende Pathophysiologie aufschlüsseln. Ein fundierteres Wissen über die Ätiologie wird dazu beitragen, eine frühere Diagnostik mit auf High-Resolution-Impedanz-Manometrie- und Molekulargenetik basierten Therapiekonzepten ermöglichen zu können.

Literatur

- Aggestrup S, Uddman R, Sundler F, Fahrenkrug J, Håkanson R, Sørensen HR, Hambraeus G (1983) Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 84:924–927
- Aggestrup S, Uddman R, Jensen SL, Sundler F, Schaffalitzky de Muckadell O, Holst JJ, Håkanson R, Ekman R, Sørensen HR (1985) Regulatory peptides in the lower esophageal sphincter of man. *Regul Pept* 10:167–178
- Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC (1978) Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* (London, England) 1:1284–1286
- Ates F, Vaezi MF (2015) The pathogenesis and management of achalasia: current status and future directions. *Gut Liver* 9:449–463
- Barnett JL, McDonnell WM, Appelman HD, Dobbins WO (1992) Familial visceral neuropathy with neuronal intranuclear inclusions: diagnosis by rectal biopsy. *Gastroenterology* 102:684–691

- Birgisson S, Galinski MS, Goldblum JR, Rice TW, Richter JE (1997) Achalasia is not associated with measles or known herpes and human papilloma viruses. *Dig Dis Sci* 42:300–306
- Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR (2012) The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus: Off J Int Soc Dis Esophagus* 25:209–213
- Bosher LP, Shaw A (1981) Achalasia in siblings. Clinical and genetic aspects. *Am J Dis Child* (1960) 135:709–710
- Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM (2012) Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil: Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 24(Suppl 1):57–65
- Cassella RR, Brown AL, SAYRE GP, Ellis FH (1964) Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. *Ann Surg* 160:474–487
- Cassella RR, Ellis FH, Brown AL (1965) Fine-structure changes in achalasia of the esophagus. I. Vagus nerves. *Am J Pathology* 46:279–288
- Collman PI, Tremblay L, Diamant NE (1993) The central vagal efferent supply to the esophagus and lower esophageal sphincter of the cat. *Gastroenterology* 104:1430–1438
- Crist J, Gidda JS, Goyal RK (1984) Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:3595–3599
- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Patel GK, Toouli J, Arndorfer RC (1981) Paradoxical lower esophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin-oc-tapeptide in patients with achalasia. *Gastroenterology* 80:327–333
- Eckardt VF, Aigherr C, Bernhard G (1992) Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 103:1732–1738
- Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ (2007) Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiology. Gastrointest Liver Physiol* 293:G878–G885
- Gockel I, Eckardt VF, Schmitt T, Junginger T (2005) Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol* 40:378–385
- Gockel I, Bohl JRE, Doostkam S, Eckardt VF, Junginger T (2006) Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies. *J Gastroenterol Hepatol* 21:727–733
- Gockel I, Bohl JRE, Eckardt VF, Junginger T (2008) Reduction of interstitial cells of Cajal (ICC) associated with neuronal nitric oxide synthase (n-NOS) in patients with achalasia. *Am J Gastroenterol* 103:856–864
- Gockel I, Becker J, Wouters MM et al (2014) Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet* 46:901–904
- Gockel HR, Schumacher J, Gockel I, Lang H, Haaf T, Nöthen MM (2010) Achalasia: will genetic studies provide insights? *Hum Genet* 128:353–364
- Gockel HR, Gockel I, Schimanski CC, Schier F, Schumacher J, Nöthen MM, Lang H, Müller M, Eckardt AJ, Eckardt VF (2012) Etiopathological aspects of achalasia: lessons learned with Hirschsprung's disease. *Dis Esophagus: Off J Int Soc Dis Esophagus* 25:566–572
- Goyal RK, Rattan S (1975) Nature of the vagal inhibitory innervation to the lower esophageal sphincter. *J Clin Invest* 55:1119–1126
- Goyal RK, Rattan S, Said SI (1980) VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature* 288:378–380
- Kaar TK, Waldron R, Ashraf MS, Watson JB, O'Neill M, Kirwan WO (1991) Familial infantile oesophageal achalasia. *Arch Dis Child* 66:1353–1354
- Kraichely RE, Farrugia G (2006) Achalasia: physiology and etiopathogenesis. *Dis Esophagus: off J Int Soc Dis Esophagus* 19:213–223
- Kraichely RE, Farrugia G, Pittcock SJ, Castell DO, Lennon VA (2010) Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci* 55:307–311
- Lenz TL, Deutsch AJ, Han B et al (2015) Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet* 47:1085–1090
- Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, Malagelada JR (1993) Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 23:724–728
- Moses PL, Ellis LM, Anees MR, Ho W, Rothstein RI, Meddings JB, Sharkey KA, Mawe GM (2003) Anti-neuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 52:629–636
- Müller M, Colcuc S, Drescher DG, Eckardt AJ, von Pein H, Taube C, Schumacher J, Gockel HR, Schimanski CC, Lang H, Gockel I (2014) Murine genetic deficiency of neuronal nitric oxide synthase (nNOS(-/-)) and interstitial cells of Cajal (W/W(v)): implications for achalasia? *J Gastroenterol Hepatol* 29:1800–1807
- Murray JA, Ledlow A, Launspach J, Evans D, Loveday M, Conklin JL (1995) The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor functions in humans. *Gastroenterology* 109:1241–1248
- Naftali T, Levit T, Pomeranz I, Benjaminov FS, Konikoff FM (2009) Nonspecific esophageal motility disorders may be an early stage of a specific disorder, particularly achalasia. *Dis Esophagus: Off J Int Soc Dis Esophagus* 22:611–615
- Okawada M, Okazaki T, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T (2005) Down's syndrome and esophageal achalasia: a rare but important clinical entity. *Pediatr Surg Int* 21:997–1000
- Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L, Alghisi F, Anzini F, Fiorillo MT, Corazziari

- E, Sorrentino R (2009) Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil: Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 21:597–602
- Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ (2008a) Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 135:1526–1533
- Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ (2008b) Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 103:27–37
- Park W, Vaezi MF (2005) Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *AM J Gastroenterol* 100:1404–1414
- Pozo D, Delgado M (2004) The many faces of VIP in neuroimmunology: a cytokine rather a neuropeptide? *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18:1325–1334
- Pressman A, Behar J (2017) Etiology and pathogenesis of idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 51:195–202
- Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M (2003) Triple A syndrome: genotype-phenotype assessment. *Clin Genet* 63:415–417
- Robertson CS, Martin BA, Atkinson M (1993) Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 34:299–302
- Schuffler MD, Bird TD, Sumi SM, Cook A (1978) A familial neuronal disease presenting as intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 75:889–898
- Shteyer E, Edvardson S, Wynia-Smith SL, Pierri CL, Zangen T, Hashavya S, Begin M, Yaacov B, Cinamon Y, Koplewitz BZ, Vromen A, Elpeleg O, Smith BC (2015) Truncating mutation in the nitric oxide synthase 1 gene is associated with infantile achalasia. *Gastroenterology* 148:533–536.e4
- Sigala S, Missale G, Missale C, Villanacci V, Cestari R, Grigolato PG, Lojacocono L, Spano PF (1995) Different neurotransmitter systems are involved in the development of esophageal achalasia. *Life Sci* 56:1311–1320
- Singh R, Ghoshal UC, Misra A, Mittal B (2015) Achalasia is associated with eNOS4a4a, iNOS22GA, and nNOS29TT genotypes: a case-control study. *J Neurogastroenterol Motil* 21:380–389
- Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet MH, Chaouachi B, Bakiri F, Brottier P, Catolico L, Penet C, Bégeot M, Naville D, Nicolino M, Chaussain JL, Weissenbach J, Munnich A, Lyonnet S (2000) Mutant WD-repeat protein in triple-a syndrome. *Nat Genet* 26:332–335
- Voice JK, Dorsam G, Chan RC, Grinninger C, Kong Y, Goetzl EJ (2002) Immuno-effector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide. *Regul Pept* 109:199–208
- Wallace RA (2007) Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil* 32:45–50
- Weber A, Wienker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C, Reis A, Clark AJ (1996) Linkage of the gene for the triple a syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 5:2061–2066
- Yamato S, Spechler SJ, Goyal RK (1992) Role of nitric oxide in esophageal peristalsis in the opossum. *Gastroenterology* 103:197–204



Chicago-Klassifikation in der Diagnostik der Achalasie – Bedeutung für die Wahl des Therapieverfahrens

Florian Corvinus

Inhaltsverzeichnis

2.1	Hintergrund	15
2.2	Grundlagen der hochauflösenden Ösophagusmanometrie	16
2.3	Chicago-Klassifikation	17
2.3.1	Obstruktionen des ösophagogastralen Übergangs	18
2.3.2	Major-Motilitätsstörungen	20
2.3.3	Minor Motilitätsstörungen	20
2.3.4	Grenzen der Klassifikation	22
2.4	Therapiestrategien in Abhängigkeit des Chicago-Phänotyps	25
2.4.1	Therapie der Typ-I-Achalasie	25
2.4.2	Therapie der Typ-II-Achalasie	26
2.4.3	Therapie der Typ-III-Achalasie	27
2.4.4	Ballondilatation – eine Kontroverse	28
2.4.5	Therapie der funktionellen Obstruktion	28
2.4.6	Major-Motilitätsstörung: Hypertensive Peristaltik und diffuser Ösophagusspasmus	28
2.4.7	Zusammenfassung der phänotypspezifischen Therapieerfolge	29
	Literatur	29

2.1 Hintergrund

Die Entwicklung der hochauflösenden Manometrie (HRM) des Ösophagus hat die Diagnostik der ösophagealen Motilität revolutioniert. Sie gilt heute als Goldstandard und hat die konventionelle Ösophagusmanometrie abgelöst. Sie er-

möglicht eine hochauflösende Darstellung der ösophagealen Druckverhältnisse während des Schluckvorgangs. Dabei entsteht ein dynamisches Bild der ösophagealen Bewegung vom oberen Ösophagussphinkter bis in den Magen.

Die Methode wurde in den 1990er Jahren durch Clouse und Staiano entwickelt. Dabei wurde der damals übliche Wasserperfusionskatheter mit 5–8 Kanälen durch einen Katheter mit zunächst 21, dann 36 festen Druckableitungen ersetzt. Für eine bessere Übersicht wurden die abgeleiteten Drücke extrapoliert und farblich in den „esophageal pressure topography plots“

F. Corvinus (✉)
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin
Mainz, Mainz, Deutschland
E-Mail: florian.corvinus@unimedizin-mainz.de

(EPT) – „Clouse-Plots“ – dargestellt (Abb. 2.1). Vergleichbar mit Höhenlinien einer Landkarte werden Druckverläufe als isobare Linien in diesen Plots dargestellt. Die notwendigen Algorithmen für die Interpretation der manometrischen Befunde wurden von Pandolfino et al. im Jahr 2008 in der Chicago-Klassifikation zusammengefasst (Pandolfino und Sifrim 2012). Seither gilt die HR-Manometrie als Goldstandard für Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen (Rohof und Bredenoord 2017). In einem aktuellen Vergleich können Roman et al. 2016 bei 245 untersuchten Patienten mit einer Dysphagie eine eindeutige Überlegenheit der hochauflösenden gegenüber der konventionellen Manometrie hinsichtlich der Diagnose einer Achalasie zeigen (26 % vs. 12 %, $p < 0,05$) (Roman et al. 2016).

2.2 Grundlagen der hochauflösenden Ösophagusmanometrie

Die Untersuchung wird nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Dabei wird transnasal eine kalibrierte Manometriesonde eingelegt. Es folgt eine Ruhephase über 30 s. In dieser werden der obere und der untere Ösophagussphinkter und das Zwerchfell identifiziert. Der liegende Patient erhält insgesamt 10-mal hintereinander einen 5-ml-Schluck.

Ein Schluck beginnt mit der Öffnung des oberen Ösophagussphinkters (Abb. 2.1). Der Übergang des Bolus von der quergestreiften Muskulatur des oberen Sphinkters zur glatten Muskulatur der Speiseröhre wird als Transitionzone

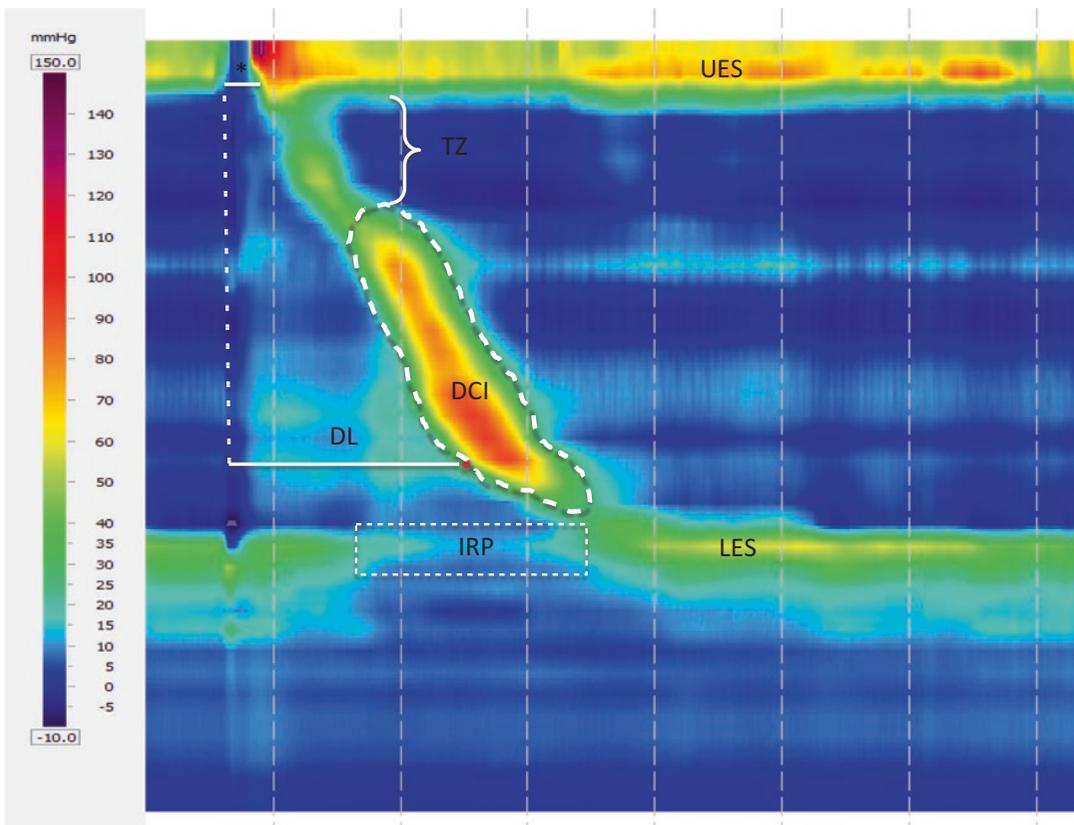


Abb. 2.1 Manometrischer Normalbefund, dargestellt in einem Clouse-Plot. UES Oberer Ösophagussphinkter, LES unterer Ösophagussphinkter, Stern Öffnung des oberen Ösophagussphinkters, TZ Übergangszone der quergestreiften zur glatten Muskulatur, DCI Kontraktionsintegral, IRP Residualtonus, roter Punkt „deceleration point“ (DCP), DL „distal latency“

Tab. 2.1 Die wichtigsten Parameter der Chicago-Klassifikation mit entsprechenden Grenzwerten. LES unterer Ösophagusphinkter

Parameter	Beschreibung	Grenzwerte	Einheit
IRP (Residualtonus)	LES-Druck bei maximaler Relaxation	<15 normal ≥15 Obstruktion	mmHg
DCI (distales Kontraktionsintegral)	Kontraktionskraft der peristaltischen Welle	450–8000 normal >8000 hypertensiv <450 hypomotil <100 failed	mmHg × cm × s
CDP („contractile deceleration point“)	Verlangsamung am Übergang zum LES		
DL („distal latency“)	Intervall zwischen Schluckbeginn und CDP	≤4,5 spastisch >4,5 normal	s

beschrieben und geht mit einem vorübergehenden Druckabfall einher. Es folgt die peristaltische Welle, die distal in den unteren Ösophagusphinkter (LES) übergeht. An diesem Übergang verlangsamt sich die Kontraktion. Es entsteht ein Knick in der peristaltischen Welle, der als „contractile deceleration point“ (CDP) bezeichnet wird.

Aus 10 Nassschlucken werden Parameter abgeleitet, die sowohl die Funktion des unteren Ösophagusphinkters als auch die Motilität der tubulären Speiseröhre charakterisieren (Tab. 2.1). Die Relaxation des unteren Ösophagusphinkters wird durch den Residualtonus IRP („integrated residual oder relaxation pressure“) beschrieben. Dabei werden in einem Zeitraum von 10 s ab dem Beginn des Schlucks die niedrigsten Drücke des unteren Ösophagusphinkters von einer Software erkannt und über 4 s (4 s-Sleeve) gemittelt (Abb. 2.1). Der Residualtonus wird somit aus den niedrigsten Druckverhältnissen innerhalb der maximalen Relaxation des unteren Ösophagusphinkters in einem Zeitfenster von 4 s gemessen und als Median aus den 10 Nassschlucken berechnet. Ein erhöhter Residualtonus über 15 mmHg kennzeichnet eine Obstruktion im Bereich des unteren Ösophagusphinkters.

Die Kontraktionskraft der Speiseröhre wird anhand des distalen Kontraktionsintegrals DCI („distal contractile integral“) charakterisiert. Dabei werden die Länge, die Kraft und die Dauer der ösophagealen Kontraktion zwischen dem oberen und dem unteren Ösophagusphinkter integriert (Abb. 2.1). Um den Einfluss von kontraktionsunabhängigen Artefakten zu minimieren,

wird das DCI innerhalb der 20-mmHg-Isobaren gemessen. Es wird in mmHg × cm × s angegeben. Ein unauffälliges Kontraktionsintegral liegt zwischen 450 und 8000 mmHg × cm × s. Unter 450 mmHg × cm × s handelt es sich um eine Hypomotilität und oberhalb 8000 mmHg × cm × s um eine hypertensive Störung der Motilität.

Der Verlauf und die Geschwindigkeit einer Kontraktion wird durch die distale Latenz – DL („distal latency“) – charakterisiert. Sie wird als Zeitspanne zwischen dem Schluckbeginn und dem „distal deceleration point“ definiert. Eine Distal Latency unterhalb 4,5 s beschreibt eine spastische Kontraktion (Pandolfino et al. 2008a, b).

2.3 Chicago-Klassifikation

Um eine standardisierte Interpretation der HR-Manometrie zu ermöglichen wurde 2007 in San Diego während der Digestive Disease Week (DDW) die Chicago-Klassifikation (Abb. 2.2) von der Internationalen HRM-Arbeitsgruppe ins Leben gerufen (Pandolfino et al. 2008a). Die Klassifikation wird seitdem entsprechend der aktuellen Daten zur High-Resolution-Ösophagusmanometrie in jährlichen Treffen der Arbeitsgruppe weiterentwickelt und versteht sich als dynamischer Prozess. Es wurden seit 2007 bereits 2 Neuauflagen publiziert. Die aktuelle Chicago-Klassifikation Version 3.0 wurde während der DDW 2014 in Chicago entwickelt (Bredenoord et al. 2012; Kahrilas et al. 2014). Die Überarbeitungen der Klassifikation haben zu einer stetigen Vereinfachung

der Diagnosestellung geführt. Untersuchungen der Diagnoseraten und der klinischen Verläufe nach Einführung der aktuellen Version führten zu einem deutlichen Rückgang indeterminierter Befunde und Major-Motilitätsstörungen der Peristaltik zugunsten einer Zunahme der Minor-Motilitätsstörungen und der funktionellen Obstruktion. Es kam zu keiner Veränderung hinsichtlich der Diagnose einer Achalasie oder eines Normalbefundes (Laing et al. 2017). In einer eigenen retrospektiven Auswertung von insgesamt 500 h-Manometrien bestätigte sich diese Aussage.

Die fundamentalen Parameter der Klassifikation sind der Residualtonus IRP, das distale Kontraktionsintegral DCI und die Distal Latency DL (Kahrilas und Pandolfino 2017). Die Klassifikation ist als hierarchischer Algorithmus aufgebaut und unterscheidet im Wesentlichen 3 Kategorien (Abb. 2.2):

- Obstruktionen des ösophagogastralen Übergangs: Achalasie und funktionelle Obstruktion („functional outflow obstruction“)
- Major-Motilitätsstörungen der Peristaltik: hypertensiver Jackhammer-Ösophagus, distaler Ösophagusspasmus, fehlende Kontraktilität
- Minor-Motilitätsstörungen der Peristaltik (ineffektive Motilität und fragmentierte Peristaltik)

2.3.1 Obstruktionen des ösophagogastralen Übergangs

Die Obstruktionen des ösophagogastralen Übergangs werden durch einen Residualtonus über 15 mmHg definiert und in 4 Entitäten eingeteilt: Die Achalasie vom Typ I, II und III und die funktionelle Obstruktion des unteren Ösophagusphinkters (sogenannte Functional Outflow Obstruction). Diese Einteilung erfolgt nicht nach der Funktion des unteren Ösophagusphinkters, sondern nach dem Kontraktionsmuster der tubulären Speiseröhre.

Achalasia Typ I Die Achalasie vom Typ I wird als klassische oder auch als hypomotile Form der Achalasie bezeichnet (Abb. 2.3). Sie ist

durch ein vollständiges Fehlen oder auch schwache Kontraktionen bei 100 % der Schlucke gekennzeichnet. Dabei werden schwache Kontraktionen durch ein DCI unter $450 \text{ mmHg} \times \text{cm} \times \text{s}$ und fehlende Kontraktionen durch ein $\text{DCI} < 100 \text{ mmHg} \times \text{cm} \times \text{s}$ definiert (Abb. 2.3).

Achalasia Typ II Sie wird als Achalasie mit Kompression bezeichnet und ist durch eine vollständige, direkt nach dem Schlucken auftretende Druckerhöhung („panesophageal pressurization“) gekennzeichnet (Abb. 2.4). In der Manometrie stellt sie sich als eine durchgängige Druckerhöhung zwischen oberem und unterem Ösophagusphinkter innerhalb der 30-mmHg-Isobaren dar (Abb. 2.4). Diese panösophageale Druckerhöhung muss bei mindestens 20 % der Schlucke vorliegen. Es dürfen keinerlei peristaltische Kontraktionen nachweisbar sein.

Achalasia Typ III Die Achalasie vom spastischen Typ (Abb. 2.5): Dabei wird eine spastische Kontraktion durch eine Distal Latency $< 4,5 \text{ s}$ definiert. Es müssen bei mindestens 20 % der Schlucke spastische Kontraktionen mit einem DCI über $450 \text{ mmHg} \times \text{cm} \times \text{s}$ vorliegen. Obwohl keine normale Peristaltik nachweisbar sein sollte, finden sich bei diesem Achalasietypp oftmals peristaltische Residuen. Auch können vereinzelt panösophageale Druckerhöhungen bei diesem Typ vorkommen.

Funktionelle Obstruktion Zur Functional Outflow Obstruction werden alle Motilitätsstörungen mit einem erhöhten Residualtonus über 15 mmHg gezählt, auf welche die Kriterien der oben genannten 3 Achalasietypen nicht zutreffen. Peristaltische Kontraktionen sind meistens nachweisbar. Sie können mit einem erhöhten intraluminalen Druck während der Boluspassage („intra-bolus pressure“) einhergehen, der oft durch eine sogenannte kompartimentierte Druckerhöhung, einem Druckanstieg vor der peristaltischen Kontraktion, gekennzeichnet ist (Abb. 2.6).

Es handelt sich um eine sehr heterogene Gruppe ösophagealer Motilitätsstörungen mit einer Vielzahl möglicher Ätiologien. Sie kann sowohl eine eigene, unabhängige Störung der

Chicago-Klassifikation v3.0 Algorithmus

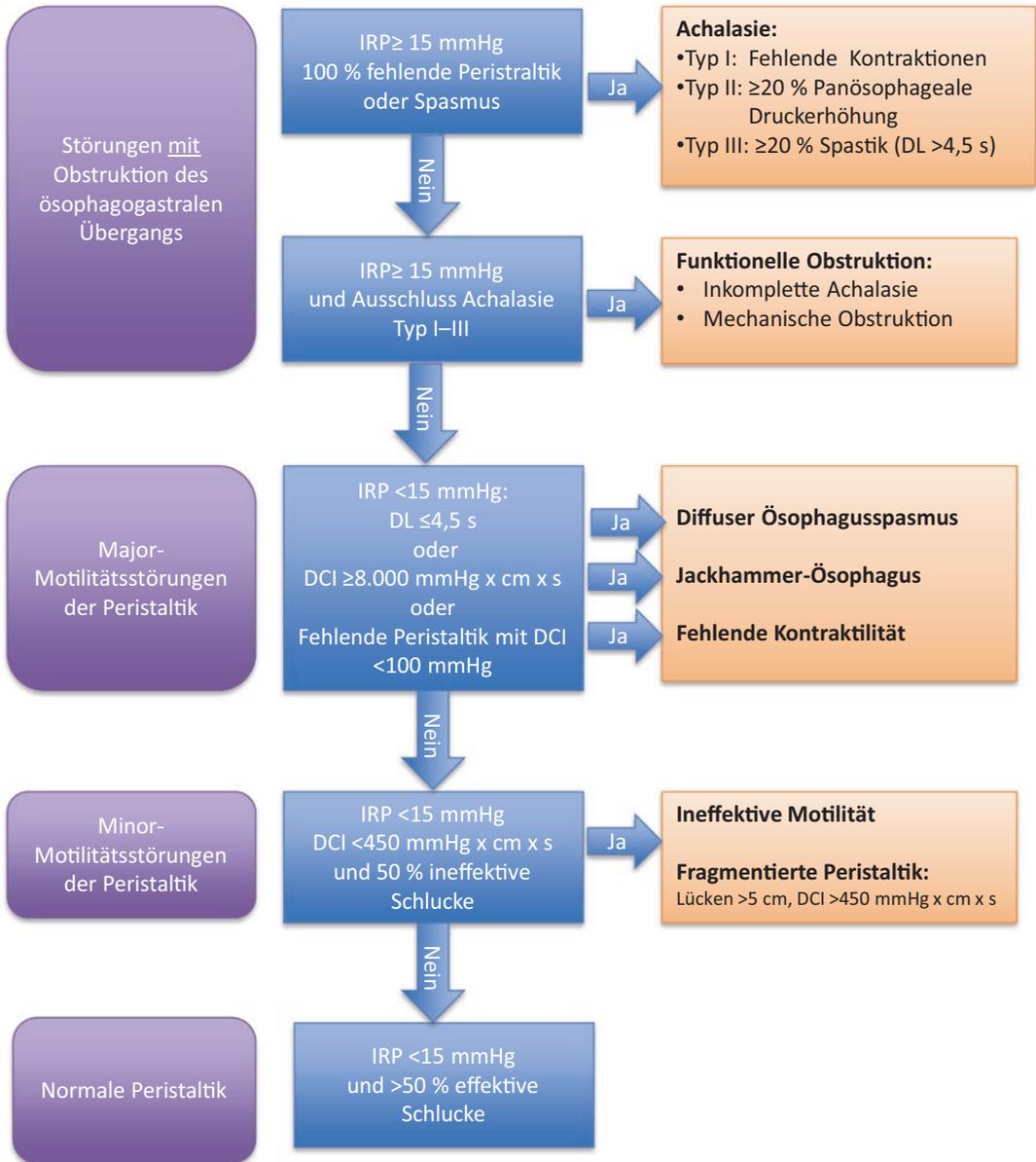


Abb. 2.2 Hierarchischer Algorithmus der Chicago-Klassifikation Version 3.0. (Mod. nach Kahrilas et al. 2014)

Motilität darstellen, als auch Ausdruck einer inkompletten oder frühen Form der Achalasie sein. Zu ihr zählt auch der hypertensive untere Ösophagussphinkter (HTLES). Sie ist aber auch oft

Ausdruck einer sekundären Motilitätsstörung als Reaktion auf eine Obstruktion durch einen infiltrierenden Prozess, eine Striktur, eine vasculäre Kompression (z. B. Aortenaneurysma)