

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Epidemiologische Untersuchungen autoimmuner Komorbiditäten der Achalasie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tobias Waltgenbach
aus Kirchheimbolanden

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturdiskussion.....	3
2.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	3
2.1.1	Anatomie des Ösophagus.....	3
2.1.2	Physiologie des Schluckakts und der ösophagealen Peristaltik	7
2.2	Geschichte der Achalasie	10
2.3	Epidemiologie	11
2.4	Krankheitsentstehung	15
2.4.1	Pathophysiologie	15
2.4.2	Ätiologie.....	20
2.5	Klinik.....	31
2.6	Diagnostik.....	37
2.6.1	Ösophagusbreischluck	37
2.6.2	Endoskopie.....	38
2.6.3	Manometrie	38
2.7	Therapie	40
2.7.1	Medikamentöse Therapie	40
2.7.2	Endoskopische Verfahren.....	41
2.7.3	Operative Verfahren	42
2.7.4	Vergleich endoskopischer und operativer Verfahren.....	43
3	Material und Methoden	46
3.1	Material.....	46
3.1.1	Fragebogen Achalasiepatienten	46
3.1.2	Fragebogen Kontrollpersonen	47
3.1.3	REDCap	48
3.2	Methoden	48
3.2.1	Rekrutierung der Achalasiepatienten und Kontrollpersonen.....	48
3.2.2	Studie, Studienkollektiv und Einschlusskriterien	49
3.2.3	Durchführung der Anamneseerhebung	50
3.3	Statistische Auswertung.....	51
3.3.1	Datenverarbeitung und Datenanalyse.....	51
4	Ergebnisse.....	52
4.1	Patienten- und Kontrollgruppe	52
4.1.1	Geschlechtsspezifische Zusammensetzung	53

4.1.2	Altersstruktur	53
4.1.3	Körpergröße	54
4.1.4	Familienstruktur	54
4.1.5	Bildungsgrad.....	55
4.1.6	Manifestationsalter der Achalasie	56
4.2	Immunologische Krankheiten.....	57
4.2.1	Vergleich Patienten und Kontrollpersonen	58
4.2.2	Vergleich der Familienangehörigen	67
5	Diskussion	70
5.1	Patienten- und Kontrollgruppe	70
5.1.1	Demographische Daten	70
5.1.2	Manifestationsalter der Achalasie	74
5.2	Immunologische Krankheiten.....	77
5.2.1	Vergleich Patienten und Kontrollpersonen	77
5.2.2	Vergleich der Familienangehörigen	94
5.3	Limitationen der Arbeit.....	96
6	Zusammenfassung	97
7	Literaturverzeichnis.....	100
8	Anhang.....	111
8.1	Fragebogen Achalasie-Betroffene	111
	Danksagung	118

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
AECG:	American-European Consensus Group
Ak:	Antikörper
BWK:	Brustwirbelkörper
CD:	Cluster of differentiation
CMV:	Zytomegalievirus
CO:	Kohlenmonoxid
DMN:	Dorsal motor nucleus
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EBTI:	Endoskopische Botulinumtoxininjektion
FoxP3:	Forkhead-Box-Protein P3
GDNF:	Glial cell line-derived neurotrophic factor
GERD:	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GWAS:	Genomweite Assoziationsstudie
HLA:	Humanes Leukozytenantigen
HRM:	High-Resolution Manometrie
HSV:	Herpes-simplex-Virus
HWK:	Halswirbelkörper
ICAM:	Intercellular adhesion molecule
ICC:	Interstitielle Zellen von Cajal
ICC-IM:	Intramuskuläre interstitielle Zellen von Cajal

IFN:	Interferon
Ig:	Immunglobulin
IL:	Interleukin
kDa:	Kilodalton
KI:	Konfidenzintervall
LHM:	Laparoskopische Heller-Myotomie
L-NAME:	N ω -Nitro-L-Arginin-Methylester
M.:	Morbus
MEN2:	Multiple endokrine Neoplasie Typ 2
MHC:	Major histocompatibility complex
MRNA:	Messenger RNA
NANC:	Nicht-adrenerge nicht-cholinerge
NO:	Stickstoffmonoxid
NOS:	NO-Synthase
nNOS:	Neuronale NO-Synthase
NOTES:	Natural orifice transluminal endoscopic surgery
ÖGD:	Ösophagogastroduodenoskopie
OÖS:	Oberer Ösophagussphinkter
OR:	Odds ratio
P53:	TP53 (Tumor Protein 53)
PCR:	Polymerase-Kettenreaktion
PD:	Pneumatische Dilatation
POEM:	Perorale endoskopische Myotomie
Rassf1a:	Ras association domain family 1 isoform A

RbAp48:	Retinoblastoma-associated protein 48
REDCap:	Research Electronic Data Capture
RET:	Rearranged during transfection
RNA:	Ribonukleinsäure
RR:	Relatives Risiko
RT-PCR:	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SD:	Standard deviation
SEMS:	Selbstexpandierender Metallstent
SLE:	Systemischer Lupus erythematoses
T _C -Lymphozyten:	Zytotoxische T-Lymphozyten
Tg:	Transgen
TGF:	Transforming growth factor
T _H -Zellen:	T-Helferzellen
UÖS:	Unterer Ösophagussphinkter
VIP:	Vasoaktives intestinales Peptid
VZV:	Varicella-Zoster-Virus
%AET:	Percentage acid exposure time

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Plexus myentericus und Plexus submucosus des Ösophagus. Nach: (1).....	6
Abbildung 2: High-Resolution Manometrie (HRM) der Achalasie-Subtypen I-III. Typ I zeichnet sich durch eine fehlende Peristaltik aus. Typ II ist mit einer (pan-)ösophagealen Kompression assoziiert. Bei Typ III lässt sich eine Hyperkontraktilität bzw. Spastik nachweisen. Nach: (1)	39
Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Studienkollektive	53
Abbildung 4: Altersstruktur der Studienkollektive	54
Abbildung 5: Schulischer und beruflicher Werdegang der Studienkollektive	56
Abbildung 6: Verteilung des Manifestationsalters der Achalasie	57
Abbildung 7: Relative Manifestationshäufigkeit der Autoimmunerkrankungen insgesamt.....	58
Abbildung 8: Relative Manifestationshäufigkeit der Psoriasis.....	59
Abbildung 9: Relative Manifestationshäufigkeit des Sjögren-Syndroms	59
Abbildung 10: Relative Manifestationshäufigkeit des atopischen Ekzems	60
Abbildung 11: Relative Manifestationshäufigkeiten ausgewählter immunologischer Erkrankungen	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eckardt-Score	36
Tabelle 2: Kenngrößen der Patienten- und Kontrollgruppe	55
Tabelle 3: Resultate der Analyse organspezifischer autoimmuner Erkrankungsgruppen und autoimmuner Erkrankungen insgesamt.....	61
Tabelle 4: Resultate der Analyse spezifischer autoimmuner Erkrankungen zwischen Achalasiepatienten und Kontrollpersonen	66
Tabelle 5: Resultate der Familienanalyse autoimmuner Erkrankungen zwischen Angehörigen von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen	69
Tabelle 6: Vergleich der Prävalenzen ausgewählter (auto-)immunologischer Erkrankungen	89

1 Einleitung

Die Achalasie ist eine primäre Motilitätsstörung des Ösophagus mit einer Prävalenz von 1/10.000, welche bei den betroffenen Patienten und Patientinnen über eine Reduktion inhibitorischer Neurone des enterischen Plexus myentericus der Speiseröhre zu einer gestörten schluckinduzierten Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (UÖS), einer gestörten Peristaltik des Ösophaguskörpers sowie gelegentlich einem verstärkten Ruhetonus des UÖS führt (2, 3). Die hieraus resultierende Passagestörung der Speiseröhre für Nahrungsboli äußert sich klinisch häufig in Form von Dysphagie, einem konsekutiven Gewichtsverlust, Regurgitation als auch Brustschmerzen (2).

Trotz adäquater apparativer Verfahren im Sinne einer High-Resolution Manometrie (HRM), eines Ösophagusbreischlusses als auch einer entsprechenden Endoskopie erfolgt die Sicherung der Diagnose, aufgrund deren Seltenheit und dem damit verbundenen häufig mangelnden Bewusstsein für diese Erkrankung, in den meisten Fällen erst zeitverzögert (2, 4).

Therapeutisch zeigen sowohl die pneumatische Dilatation (PD) als auch die im Laufe der Zeit modifizierte (laparoskopische) Myotomie nach Heller (LHM) mit entsprechender Antirefluxplastik gute, nicht signifikant voneinander abweichende, Ergebnisse (5).

Eine per orale medikamentöse Herangehensweise als auch die endoskopische Botulinumtoxininjektion, die ösophageale Stentimplantation oder die Ösophagektomie sind hingegen an spezielle Indikationen geknüpft (2, 6).

Bei dem neuesten Therapieverfahren der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM) handelt es sich um eine endoskopisch durchgeführte Myotomie. Als operativer Zugangsweg dient hierbei die natürliche Körperhöhle des oberen Gastrointestinaltraktes. Auch wenn größere randomisierte Studien derzeit noch ausstehen und Daten zu Langzeitergebnissen noch fehlen, scheinen erste Resultate hinsichtlich der Verbesserung der Dysphagie bei Achalasiepatienten erfolgversprechend (2, 7, 8).

Trotz aller Fortschritte ist jedoch die Ätiopathogenese, welche zur Reduktion der inhibitorischen Neurone im Plexus myentericus des Ösophagus führt und deren Entschlüsselung gegebenenfalls neue diagnostische und therapeutische Ansätze erlauben würde, bis zum heutigen Tage nur unvollständig verstanden (2, 3).

Im Rahmen verschiedenster Studien konnten Hinweise unter anderem auf eine infektiologische, genetische und auch (auto-)immunologische Genese der Erkrankung gefunden werden, woraus sich teilweise konkurrierende Theorien der Krankheitsentstehung ableiteten (2, 3).

Es besteht somit ein Spannungsfeld zwischen einer ungeklärten Ätiopathogenese der Achalasie einerseits und einem, unter anderem der geringen Prävalenz der Erkrankung geschuldeten, Mangel an großen hochqualitativen Studien, welche zur Klärung der Krankheitsentstehung beitragen könnten, andererseits.

Ziel dieser Dissertation und der ihr zugrunde liegenden epidemiologischen Studie mit 696 partizipierenden Achalasiepatienten/-patientinnen und 410 Kontrollpersonen ist es, einen Beitrag zur Lösung dieses Spannungsfeldes zu leisten.

Zudem wurden die epidemiologischen Untersuchungen von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen um eine Familienanalyse mit Angaben zu 2543 erstgradig verwandten Familienangehörigen (1392 Eltern und 1151 Geschwister) der Achalasiepatienten und zu 1497 entsprechend erstgradigen Familienangehörigen (820 Eltern und 677 Geschwister) der Kontrollpersonen ergänzt.

Mittels strukturierter Fragebögen und telefonischer Interviews wurden die Angaben von Achalasiepatienten, den teilnehmenden Kontrollpersonen sowie indirekt von deren jeweils erstgradigen Verwandten unter anderem hinsichtlich bestehender Komorbiditäten erhoben und ausgewertet.

Im Zentrum dieser Dissertation stehen die epidemiologischen Untersuchungen (auto-)immuner Komorbiditäten bei Achalasiepatienten und die sich hieraus ergebenden Hinweise auf die Ätiopathogenese der Erkrankung.

2 Literaturdiskussion

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Die Kenntnis anatomischer und physiologischer Grundlagen über Aufbau und Funktion des Ösophagus stellt die Voraussetzung zum Verständnis sowohl der in dieser Dissertation behandelten Problemstellungen bezüglich der Ätiopathogenese der Achalasie als auch der Ergebnisdiskussion der dieser Dissertation zugrunde liegenden epidemiologischen Studie dar. Darüber hinaus ergeben sich aus der anatomischen und physiologischen Grundlagenforschung immer wieder neue Ansätze zur Erklärung und Vervollständigung der ätiopathogenetischen Mechanismen der Achalasie (9). Deshalb ist es unerlässlich im Folgenden zunächst die Grundlagen der ösophagealen Anatomie und Physiologie darzustellen.

2.1.1 Anatomie des Ösophagus

Bei dem Ösophagus handelt es sich, als ersten Teil des menschlichen Rumpfdarms, um ein vorwiegend muskuläres Hohlorgan, welches bei Erwachsenen eine Länge von etwa 25 cm erreicht (10). Der Ösophagus wird entsprechend seines Verlaufs in 3 Teile untergliedert. Die sich dem Pharynx anschließende und ventral der Halswirbelsäule verlaufende Pars cervicalis erstreckt sich über eine Länge von ungefähr 8 cm bevor der Ösophagus in den Thorax eintritt und als Pars thoracalis in den folgenden 16 cm oberes und unteres hinteres Mediastinum durchläuft (10). Nach der Passage des Zwerchfells durch den Hiatus oesophageus und dadurch dem Abdomen zugehörig (Pars abdominalis) mündet das aborale Ende des Ösophagus nach 1-2 cm in die Kardia des Magens (10). Der Beginn des Ösophagus wird durch den auf einer Höhe von Halswirbelkörper (HWK) VI-VII liegenden, sich etwa 15 cm kaudal der Zahnreihe befindlichen oberen Ösophagussphinkter (OÖS) markiert (10). Bei dem UÖS, welcher sich auf Höhe Brustwirbelkörper (BWK) X-XI befindet, handelt es sich nicht um einen rein muskulären Schließmuskel sondern um einen Komplex an Mechanismen, welche zusammen einen funktionellen Sphinkter bilden (10). Hierzu gehören unter anderem: spiralg angeordnete Muskelzüge, welche durch eine elastische Längsverspannung des Ösophagus zu einer Lumeneinengung des selbigen führen, eine spitzwink-

lige Einmündung des Ösophagus in die Kardia des Magens (His-Winkel) von circa 60-65°, Venenplexus in der Lamina propria und der Tela submucosa und eine Kompression des Ösophagus von außen durch die Zwerchfellschenkel (10).

Histologisch gesehen zeigt sich ein für den Rumpfdarm typischer Wandaufbau, welcher sich jedoch in einigen, der Funktion des Ösophagus geschuldeten, Punkten strukturell von anderen Darmabschnitten unterscheidet (11). Die Tunica mucosa, aus Lamina epithelialis mucosae, Lamina propria und Lamina muscularis mucosae bestehend, bildet die innerste luminalwärts gelegene Schicht der Ösophaguswand (11). Die Lamina epithelialis mucosae weist entsprechend den mechanischen Anforderungen in der Regel ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel auf (11). Die Lamina propria besteht aus lockerem Bindegewebe, in welchem neben Endverzweigungen der versorgenden Gefäße und Lymphkapillaren auch Nervenfasern, vereinzelte Lymphfollikel und freie Bindegewebszellen zu finden sind (11). Im unteren Ösophagus durchziehen darüber hinaus ein gut ausgebildetes Venengeflecht, welches, wie bereits erwähnt, eine Komponente der funktionellen Abdichtung des Ösophagus gegenüber dem Magen darstellt und vereinzelte Schleimdrüsen, welche histologisch stark den Kardiadrüsen des Magens ähneln, die Lamina propria (10, 11). Die sich anschließende Lamina muscularis mucosae besteht aus glatten Muskelzellen (11). Diese Schicht der Mukosa dient der Eigenmotilität der Schleimhaut und verbessert durch ihre Kontraktionen den Abtransport der Lymphe im Sinne einer „Zottenpumpe“ (10). Der Tunica mucosa liegt nach außen die Tela submucosa an. Auch diese Bindegewebsschicht besteht aus lockerem Bindegewebe und weist freie Bindegewebszellen, Blutgefäßverzweigungen und Lymphgefäße auf (11). Der in dieser Gewebsschicht zu findende Venenplexus dient neben der Ableitung des venösen Blutes in Richtung des Herzens, analog dem in der Lamina propria gelegenen Venengeflecht, der funktionellen Abdichtung zwischen Ösophagus und Magen (10, 11). Die hier lokalisierten Glandulae oesophageae sind rein muzinösen Charakters und dienen der Verbesserung der Gleitfähigkeit der, die Speiseröhre passierenden, Nahrungsboli (11). Ein Teil des enterischen Nervensystems in Form des Plexus submucosus (Meissner-Plexus) ist ebenfalls in der Tela submucosa zu finden (11). Auf die Tela submucosa folgt die Tunica muscularis. Diese ist aus einer inneren zirkulären (Stratum circulare) und einer äußeren längsverlaufenden (Stratum longitudinale) Muskelschicht aufgebaut (11). Diese strikte Orientierung geht im kaudalen Bereich des Ösophagus verloren (11). Wie bereits erwähnt tragen im distalen Teil der Speiseröh-

re (Pars abdominalis) spiralg verlaufende Muskelzüge zu einem großen Teil zur funktionellen Suffizienz des UÖS bei (10, 11). Die Tunica muscularis besteht im oberen Viertel des Ösophagus aus quergestreifter Muskulatur (11). In dem sich aboral anschließenden muskulären Übergangsbereich findet sich sowohl quergestreifte, vor allem jedoch glatte und in der zweiten Hälfte des Ösophagus ausschließlich glatte Muskulatur (11). Zwischen innerer Ring- und äußerer Längsmuskulatur der Tunica muscularis sind die Neurone des Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) gelegen, welche mit den Neuronen des Plexus submucosus kommunizieren (10, 11). Unter anderem im Bereich zwischen Tunica muscularis und Tela submucosa finden sich zudem die sogenannten interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) (10). Diesen spindel- bis sternförmigen spezialisierten Fibroblasten werden neben zahlreichen weiteren Funktionen hauptsächlich Aufgaben im Sinne einer Schrittmacherfunktion der ösophagealen Peristaltik zugeschrieben (10). Als äußerste Schicht des ösophagealen Wandaufbaus schließt sich aufgrund der extraperitonealen Lage der Pars cervicalis und der Pars thoracalis des Ösophagus die Adventitia der Tunica muscularis an (11). In dieser lockeren Bindegewebsschicht verlaufen größere, die Speiseröhre versorgende, Blut- und selbige drainierende Lymphgefäße sowie Nervenfaserbündel in Form der Trunci vagales, welche sowohl in den Ösophagus inserieren als auch zur abdominalen nervalen Versorgung mit diesem zusammen das Zwerchfell durchtreten (10, 11). Anstelle einer Adventitia weist die Pars abdominalis eine bindegewebige, die entsprechenden Versorgungsstrukturen enthaltende, Tela subserosa sowie eine diese umgebende Tunica serosa auf (10).

Die arterielle, venöse und lymphatische Versorgung des Ösophagus ist abhängig von der konkreten anatomischen Lage (10). Während die Pars cervicalis über Arteria subclavia und Truncus thyrocervicalis beidseits aus der Arteria thyroidea inferior versorgt wird, erfolgt selbige im Bereich der Pars thoracalis aus Rami oesophageales der Aorta und der Arteriae intercostales sowie im Bereich der Pars abdominalis aus Rami oesophageales, welche der Arteria gastrica sinistra entspringen (10). Die venöse Drainage erfolgt hauptsächlich über die Venae oesophageales in die Vena azygos bzw. hemiazygos und über diese in die Vena cava superior (10). Neben dieser Verbindung zum kavalen System besteht im kaudalen Bereich der Speiseröhre über eine venöse Drainage in die Vena gastrica sinistra und von hier in die Vena portae jedoch auch eine Verbindung zum Portalvenensystem (10). Die lymphatische Drainage der Pars cervicalis erfolgt in die tiefen Halslymphknoten, während paratrachea-

le, tracheobronchiale und juxtaoesophageale Lymphknoten hingegen die Pars thoracalis drainieren (10). Die Lymphe der Pars abdominalis erreicht entsprechend der arteriellen Versorgung dieses Bereiches hauptsächlich zunächst Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra und des Truncus coeliacus (10).

Der Ösophagus besitzt analog den aboral von ihm gelegenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes ein autonom agierendes intramurales Nervensystem (enterisches Nervensystem), dessen Funktion durch die, in die Speiseröhre einstrahlenden, sympathischen und parasympathischen Nervenfasern moduliert werden kann (10, 11).

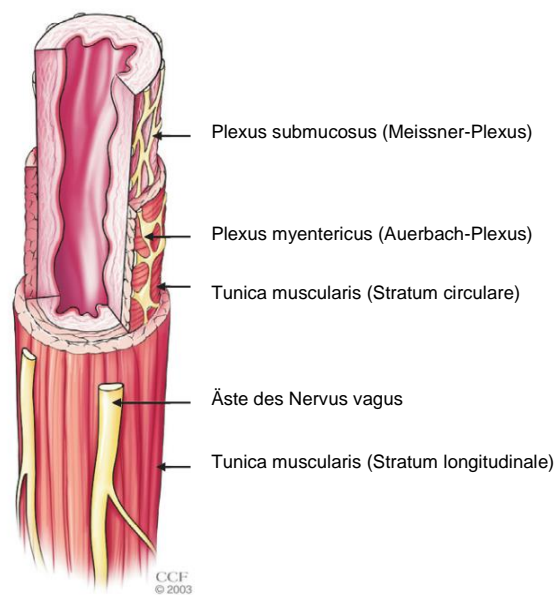


Abbildung 1: Plexus myentericus und Plexus submucosus des Ösophagus. Nach: (1)

Das enterische Nervensystem gliedert sich in einen zwischen dem Stratum longitudinale und dem Stratum circulare der Tunica muscularis gelegenen Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) und einen in der Tela submucosa gelegenen Plexus submucosus (Meissner-Plexus) (Abbildung 1) (1, 11). Während ersterer über die Innervation der Tunica muscularis vorwiegend der Koordination der ösophagealen Peristaltik sowie der Regulation des Tonus und Rhythmus der Kontraktionen dient, liegt die Aufgabe des Plexus submucosus einerseits in der Ermöglichung einer Eigenmotilität der Mucosa über die Innervation der Lamina muscularis mucosae, andererseits in der Regulation der Sekretionsrate der Glundulae oesophageales, welche ebenfalls durch den Meissner-Plexus innerviert werden (10, 11). Präganglionäre parasympathische Fasern, welche ihren Ursprung in Neuronen des Nucleus dorsalis nervi vagi des Hirnstammes nehmen und beidseitig über den Nervus vagus bzw. in kranialen Teilen des Ösophagus über einen seiner Äste, den Nervus laryngeus recurrens, verlaufen,

inserteren im Plexus oesophageus der Speiseröhrenwand und modulieren das enterische Nervensystem hin zu einer gesteigerten Peristaltik und einer erhöhten Sekretionsrate der Glandulae oesophageales (10, 11). Das anatomische Korrelat des sympathischen Nervensystems sind präganglionäre Nervenfasern, welche Neuronen des Cornu laterale des thorakalen Rückenmarks entspringen und in thorakalen bzw. thorakozervikalen Grenzstrangganglien umgeschaltet werden (10, 11). Die postganglionären Fasern ziehen zur ösophagealen Wand und strahlen in den Plexus oesophageus ein (10). Eine sympathische Modulation des enterischen Nervensystems resultiert über die Hemmung exzitatorischer cholinergischer Neurone in einer Verminderung der ösophagealen Peristaltik und einer reduzierten Sekretionsrate der Glandulae oesophageales (10). Eine Einschränkung der Durchblutung der Speiseröhre und ein erhöhter Tonus der ösophagealen Sphinkteren wird vorwiegend durch direkte α -adrenerge Wirkungen an den Effektorzellen hervorgerufen (10). Viszerale Afferenzen, ausgehend von ösophagealen Mechano- und Chemosensoren, ziehen sowohl in die Plexus des Ösophagus und bilden dort über ihre synaptischen Verbindungen die Voraussetzung für geschlossene regionale Regelkreise und der autonomen Arbeit des enterischen Nervensystems, als auch über den Nervus vagus und den Nucleus tractus solitarii zum Nucleus dorsalis nervi vagi, Nucleus ambiguus und höheren integrativen Zentren des ZNS (10). Diese Fasern komplettieren große extraenterische Reflexbögen, durch welche die Ösophagusperistaltik reguliert und koordiniert werden (10).

2.1.2 Physiologie des Schluckakts und der ösophagealen Peristaltik

Der Schluckakt des Menschen lässt sich in drei Phasen untergliedern (12). Bei der ersten Phase, auch orale Phase genannt, unterstehen die Abläufe der Willkürmotorik (12). Das Zusammenspiel von Wangen und Zungenmuskulatur ermöglicht die Separation eines umschriebenen Nahrungsbolus vom restlichen zerkleinerten Speisebrei (12). Nach dem Zentrieren des Bolus über der Zunge erfolgt mittels Kontraktion der Zungenmuskulatur deren Anpressen an den harten Gaumen (12). Durch diesen Bewegungsablauf wird die separierte Nahrungseinheit in Richtung des Pharynx geschoben (10). Mechanorezeptoren registrieren die Ankunft des Speisebreis im Oropharynx und leiten diese Information über den N. glossopharyngeus an das in Pons und Medulla oblongata gelegene Schluckzentrum weiter (12, 13). Dieses koor-

diniert und reguliert vor allem über Fasern des Nervus glossopharyngeus und des Nervus vagus die sich anschließenden unwillkürlich ablaufenden Mechanismen der zweiten pharyngealen und dritten ösophagealen Phase des Schluckaktes (12, 13). In der pharyngealen Phase wird der weiche Gaumen angehoben und dadurch Naso- und Oropharynx voneinander getrennt (13). Darüber hinaus wird die Stimmritze kurz verschlossen, die Atmung reflektorisch pausiert, der Larynx angehoben und dieser von der Epiglottis, welche wiederum durch die über sie hinweggleitende Nahrung heruntergedrückt wird, abgedeckt (12). Diese Schritte ermöglichen einerseits durch die Begrenzung des dem Speisebreis zur Verfügung stehenden Ausbreitungsvolumens den Aufbau eines pharyngealen Druckgradienten durch die Peristaltik der Rachenmuskulatur (13). Andererseits dienen sie der Vermeidung eines Abweichens des Nahrungsbolus über unphysiologische Wege in Nasopharynx und Trachea und Kanalisieren diesen in Richtung Speiseröhre (13). Der OÖS relaxiert reflektorisch und die Nahrung gelangt in die Speiseröhre (12). Die im Pharynx initiierten peristaltischen Wellen laufen als sogenannte primäre Peristaltik in der ösophagealen Phase des Schluckaktes über selbigen hinweg und transportieren den Nahrungsbolus in Richtung Kardie des Magens (12). Mit Beginn des Schluckreflexes relaxiert zeitverzögert ebenfalls der UÖS wodurch sich sein Verschlussdruck von circa 20 mmHg auf annähernd 0 mmHg reduziert und die Passage der Nahrung ermöglicht wird (13). Sollten Nahrungsreste im Zuge der primären Peristaltik nicht den Magen erreichen, lösen diese vorwiegend über eine lokale Dehnung der Speiseröhre (über einen vago-vagalen Reflex) schluckreflexunabhängige sekundäre peristaltische Wellen aus, welche den Transport in den Magen vollenden (13).

Dieser propulsiven Peristaltik liegen zelluläre Mechanismen zugrunde, welche in erster Linie über enterische Reflexbögen koordiniert werden (13). Unter anderem lokale Dehnungen der ösophagealen Wand und Scherkräfte entlang der Tunica mucosa werden durch sensorische Neurone der enterischen Plexus erfasst und das generierte Aktionspotential über inhibitorische Interneurone in oral bzw. vorwiegend exzitatorische Interneurone in aboral gelegene Ösophagusabschnitte weitergeleitet (13). Die Interneurone wiederum bilden sowohl oralwärts als auch aboralwärts Synapsen mit an dem Stratum longitudinale angreifenden exzitatorischen und an dem Stratum circulare angreifenden inhibitorischen nicht-adrenergen nicht-cholinergen (NANC-) Neuronen (12, 13). Aus dieser Kombination an hintereinandergeschalteten exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen resultiert eine proximal des Nahrungsbolus ge-

legene Kontraktion des Stratum circulare der Tunica muscularis und eine distal des Bolus gelegene Relaxation der Ringmuskelschicht bzw. eine Kontraktion der Längsmuskelschicht (13). Hierdurch stülpt sich der aboral lokalisierte Ösophagusanteil über den Nahrungsbolus während dieser durch die sich kontrahierende Ringmuskelschicht in den proximaleren Anteilen Richtung Magen vorangetrieben wird (13). Wie vorangehend bereits erwähnt, wird die Arbeit des enterischen Nervensystems durch die, in die Plexus einstrahlenden, parasympathischen und sympathischen Nervenfasern moduliert (13). Bei der funktionellen Modulation über das sympathische Nervensystem handelt es sich vorwiegend um inhibitorische noradrenerge Einflüsse auf die Neurone der enterischen Plexus (13). Weit seltener sind direkte Einflüsse des Sympathikus auf ösophageale Effektorzellen in Form von glatter Gefäß- und Sphinktermuskulatur (13). Letztgenannte führen zu einer Reduktion der Durchblutung und der ösophagealen Sekretion, zu einer Abnahme der Motilität und zu einem zunehmenden Tonus der Sphinkteren (12, 13). Die präganglionären parasympathischen Neurone hingegen führen nach dem Umschalten auf postsynaptische exzitatorische cholinerge oder inhibitorische NANC-Neurone (Neurotransmitter vorwiegend: Stickstoffmonoxid (NO) und vasoaktives intestinales Peptid (VIP)) der enterischen Plexus in der Ösophaguswand zu einer erhöhten Sekretionsrate, einer gesteigerten Motilität und einem reduzierten Sphinkertonus (12, 13).

Eine weitere wichtige Rolle in der Physiologie der ösophagealen Motilität und der Regulation des UÖS spielen die ICC. Sie befinden sich unter anderem zwischen Tunica muscularis und Tela submucosa (10). Diese spezifischen Fibroblasten übernehmen zahlreiche differenzierte Funktionen innerhalb des Gastrointestinaltraktes. Es wird ihnen hauptsächlich eine Funktion als Schrittmacherzellen der gastrointestinalen Motilität zugeschrieben (13, 14). Die ICC führen über spontane v.a. kalziumgetragene Depolarisationen, welche über Gap Junctions auch auf die umgebenden glatten Muskelzellen übertragen werden, zu entsprechenden rhythmischen Membranpotenzialschwankungen („slow waves“) (13). Diese alleine liegen jedoch unter dem Schwellenpotenzial von -40mV und führen erst nach Überlagerung mit weiteren Depolarisationen, beispielsweise im Zuge einer ösophagealen Dehnung, zu einer Entladung von Aktionspotenzialen (13). Liegen nur die Wellengipfel der Membranpotenzialschwankungen über dem Schwellenpotenzial, resultiert dies in einer kurzphasischen Kontraktion der glatten Muskelzellen (13). Liegen sowohl Wellengipfel als auch -täler über dem Schwellenpotenzial führt dies zu einer tonischen Kontraktion

(13). Letztgenannte ist physiologischer Weise hauptsächlich im Bereich der Sphinkteren von Bedeutung (13).

Andere Arbeiten postulieren Funktionen der ICC als Bildungsstätte des, die glatte Muskulatur relaxierenden, Faktors Kohlenmonoxid (CO) (15), als Mechanosensoren des Gastrointestinaltraktes unterstützende Zellen (16) oder als Mediator der neuronalen Transmission (14, 17).

2.2 Geschichte der Achalasie

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes reicht zurück in das Jahr 1674 und erfolgte durch Sir Thomas Willis (18). Der englische Arzt beschrieb einen aus Oxford stammenden 38-jährigen Patienten, welcher, unabhängig dessen, was er aß, erbrechen musste. Darüber hinaus befand sich der Betroffene in einem guten Gesundheitszustand (9). Auch erste therapeutische Maßnahmen gehen auf Sir Thomas Willis zurück (19). Er behandelte den Patienten mithilfe eines Walknochens und einem darauf angebrachten Schwamm, indem er diesen in die Speiseröhre des Patienten einbrachte und selbige damit dilatierte (20). Von Mikulicz etablierte 1882 den Begriff des Kardiospasmus für das von Willis beschriebene Krankheitsbild (19) in der Vermutung einer ätiologisch zugrundeliegenden ösophagealen Spastik (18). Für einen enormen Fortschritt im Bereich der Therapie des bis dahin als Kardiospasmus bekannten Krankheitsbildes sorgten Russel im Jahr 1898 mit dem ersten erfolgreichen Einsatz eines pneumatischen Dilatators und Heller im Jahr 1914 mit der Entwicklung einer adäquaten chirurgischen Behandlungstechnik. Der in Leipzig tätige Chirurg fühlte sich beim Anblick des distalen Ösophagus und der Kardia eines Patienten an das pädiatrische Krankheitsbild der Pylorusstenose erinnert und etablierte in Analogie zur Pyloromyotomie die operative Technik der extramukösen ösophagealen Myotomie (18). Der Begriff Achalasie (griech.: „chhalasis“ - Erschlaffung), wurde hingegen erst im Jahr 1929 durch Hurst und Rake geprägt, welche aufgrund der mechanisch leichten Bougiebarkeit des unteren Ösophagus bei den Betroffenen die ätiologische Ursache einer Spastik in Frage stellten (18) und die Ursache des sich entwickelnden Megaösophagus in einer pathologisch verminderten Relaxation des UÖS sahen (19). Unterstützt wurde diese Hypothese durch Lendrum im Jahr 1937, welcher bei der histologischen Untersuchung von 13, im Rahmen von Autopsien gewonnenen, Spei-

seröhren von Achalasiepatienten eine Reduktion der Ganglienzellen im Plexus myentericus beobachtete und damit die Bezeichnung Achalasie entsprechend des neu gewonnen Modells der Pathogenese festigte (19). Nicht nur das ätiopathogenetische Modell und die Nomenklatur sondern auch das therapeutische Vorgehen unterlag im Laufe der Zeit einem ständigen Wandel. Während die von Heller 1914 beschriebene Myotomie auf einer Thorakotomie als Zugangsweg basierte und sowohl eine anteriore als auch eine posteriore Inzision des gastroösophagealen Übergangs empfahl, erfuhr diese Technik im Verlauf zahlreiche Modifikationen. Hierzu gehörten neben dem Verlassen der posterioren Inzision und einer Verkürzung der anterioren Inzision auch das Erreichen des Operationsgebietes über den Zugangsweg einer Laparotomie, einer Thorakoskopie sowie einer Laparoskopie (21). Die erste laparoskopische Myotomie wurde im Jahr 1991 von Cuschieri beschrieben und hat sich bis heute als Standard hinsichtlich des operativen Zugangsweges etabliert (22). Im Jahr 1992 publizierte Pellegrini dagegen erstmalig eine Arbeit über eine thorakoskopische Myotomie, welche jedoch die laparoskopische Technik im klinischen Einsatz nicht verdrängen konnte (22). Die POEM markiert den derzeit aktuellsten Meilenstein in der Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren und wurde erstmals im Jahr 2010 von Haruhiro Inoue beschrieben (7).

Auch wenn erste klinische Studien bezüglich der Verbesserung der Dysphagie exzellente Ergebnisse lieferten, sind weitere hochqualitative Arbeiten mit längeren Nachbeobachtungsintervallen notwendig, um die Rolle dieser neuen Technik in der Therapie der Achalasie zu ermitteln (7).

2.3 Epidemiologie

Die Auswertung der derzeitigen epidemiologischen Studienlage zeigt, dass es sich bei der Achalasie um ein relativ seltenes Krankheitsbild handelt, dessen Inzidenz in den meisten Studien zwischen 0,5-1,2/100.000/Jahr angegeben wird (23). Die Prävalenz liegt hingegen vorwiegend zwischen 7-12/100.000 (23). Sowohl bezüglich Inzidenz als auch Prävalenz zeigt sich zwischen den verschiedenen Studien jedoch eine erhebliche Variabilität. So fanden Stein et al. in einer zwischen 1974 und 1983 durchgeführten epidemiologische Erhebung unter der dunkelhäutigen Bevölkerung Simbabwe eine Inzidenz von 0,03/100.000/Jahr (24), während Sadowski et al. bei

ihren Untersuchungen in der Provinz Alberta in Kanada zwischen 1996 und 2007 eine Inzidenz von 1,63/100.000/Jahr erhoben (25). Die Prävalenz schwankt hingegen seit den 50er Jahren zwischen Werten von 1,77/100.000 (Ho et al. Singapur 1989-1996 (26)) und 13,4/100.000 (Mayberry et al. Irland 1976-1983 (27)). Diese erhebliche Bandbreite an Daten verdeutlicht die Schwierigkeiten, welche bei der Durchführung der epidemiologischen Untersuchungen unter anderem der Seltenheit der Erkrankung geschuldet sind. Neben überwiegend geringen Fallzahlen der Studien, der meist eingeschränkten Erfahrung und Expertise mit der Erkrankung außerhalb von spezialisierten Zentren und einem damit einhergehenden relativ hohen Anteil an fehlerhaften Diagnosen und ICD Kodierungen, sind dies vor allem ein unterschiedlich hoher Grad an definitionsbezogener Aufweitung der Einschlusskriterien in Abhängigkeit von z.B. der Verfügbarkeit diagnostisch-technischer Möglichkeiten (28, 29). Weitere Faktoren, welche die Aussagekraft der entsprechenden Studien limitieren oder die Vergleichbarkeit dieser untereinander erschweren, sind ein retrospektives Studiendesign (24, 25, 27, 29-38) und die Identifikation der Studienteilnehmer über deren Hospitalisierung, wodurch ambulant behandelte Achalasiepatienten unberücksichtigt bleiben (24, 26, 27, 30, 32-36, 39). Auch eine fehlende Definition der zum Einschluss in die entsprechende Studie führenden Achalasiediagnosen sowie ein unterschiedlicher Grad an diagnostischer Abklärung der Studienteilnehmer (Manometrie vs. Bariumbreischluck vs. Endoskopie) sind an dieser Stelle zu nennen (24, 27, 35, 37, 38). Zu diesen Faktoren gehören des Weiteren neben einem eingeschränkten Zugang zur Gesundheitsversorgung für Subgruppen der Bevölkerung einer untersuchten Population unter anderem auch eine eingeschränkte Verfügbarkeit von Gastroenterologen oder entsprechenden Chirurgen im Untersuchungsgebiet (24).

Uneinigkeit herrscht darüber hinaus innerhalb der heterogenen Studienlandschaft über die zeitliche Entwicklung der Inzidenz- und Prävalenzraten. Während eine Arbeit signifikant steigende Inzidenzraten im Verlauf der Jahre fand (36), zeigten andere nicht signifikant steigende (30, 31, 34) oder zeitlich konstante Verläufe (25, 35). Ob es sich bei den teils steigenden Inzidenzen jedoch tatsächlich um einen realen Effekt, basierend auf einer zeitlichen Zunahme der Erkrankungshäufigkeit handelt, oder dies lediglich Ausdruck eines gesteigerten Krankheitsbewusstseins oder verbesserter diagnostischer Möglichkeiten ist, ist zur Zeit unklar. Die Entwicklung der Prävalenz betreffend, berichten einige Studien über eine signifikante Erhöhung im

Verlauf der Zeit (25, 31, 34) und begründen dies überwiegend mit der geringen krankheitsspezifischen Sterblichkeit der Achalasie (31).

Weitere Fragestellungen, welche in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten mit Hilfe epidemiologischer Studien untersucht wurden, sind solche nach ethnischen und geographischen Unterschieden bezüglich Inzidenz und Prävalenz. Ho et al. konnten in einer in Singapur durchgeführten prospektiven Studie zwischen 1989 und 1996 signifikante Inzidenzunterschiede zwischen den ethnischen Gruppen des Landes nachweisen (Malaysier: 0,09/100.000/Jahr, Chinesen: 0,28/100.000/Jahr, Inder: 0,78/100.000/Jahr) (26). Zuvor gelang es Arber et al. zu Beginn einer israelischen epidemiologischen Studie 1973 signifikante Prävalenzunterschiede zwischen Juden unterschiedlicher Herkunft aufzuzeigen (Juden afrikanischer und asiatischer Herkunft: 9,6/100.000, Juden europäischer und amerikanischer Herkunft: 6,3/100.000 und israelische Juden: 6,1/100.000), welche jedoch bis zum Ende der Studie 1983 nicht mehr nachweisbar waren (34). In Übereinstimmung dazu zeigten Farrukh et al., dass keine Inzidenzunterschiede zwischen Imigranten aus Südasien und der einheimischen Bevölkerung aus Leicester (Vereinigtes Königreich) bestehen (30). Eine Studie bezüglich geographischer Unterschiede erfolgte zwischen 1972 und 1983 durch Mayberry et al. in Großbritannien und Irland. Trotz der vermeintlich gleichen ethnischen Abstammung ergaben sich signifikante Unterschiede in der Prävalenz der Achalasie. Die Achalasie war signifikant häufiger in Irland (13,4/100.000) als in Schottland (11,2/100.000), England (10,8/100.000), Nordirland (9,8/100.000) und Wales (7,1/100.000) (27). In einer 2016 durch Becker et al. publizierten Arbeit konnte wiederum gezeigt werden, dass die Frequenz bestimmter humaner Leukozytenantigen (HLA-)Risikoallele, das damit einhergehende attributable Risiko und wohl auch die Prävalenz der Achalasie innerhalb der untersuchten Populationen von Norden nach Süden in Europa steigt (40).

Hinsichtlich des Alters ergibt die Auswertung der demographischen Daten ein mittleres Alter bei Symptombeginn zwischen 37 und 48 Jahren (26, 33, 34, 39), obwohl Menschen in jedem Lebensalter betroffen sein können (24-26, 29, 32-35, 39). Etwas heterogener zeigt sich die Studienlage bei der Analyse der altersspezifischen Inzidenzraten. Einige Arbeiten betonen eine bimodale Verteilung der altersspezifischen Inzidenzraten, welche in beiden Geschlechtern zu finden ist und Inzidenzpeaks im mittleren Lebensalter und zwischen 65 und 74 Jahren aufweisen (26, 39). Darüber hinaus entsteht der Eindruck, dass der erste Inzidenzgipfel bei Frauen um einige

Jahre früher erscheint als der des männlichen Geschlechts (26, 39). Hingegen deuten zahlreiche andere Studien auf mit dem Alter generell steigende Inzidenzraten ohne Ausbildung isolierter Peaks hin (27, 30, 32, 35). Auffällig ist, dass es gerade die beiden prospektiven Arbeiten in dem ausgewerteten Studienkollektiv sind, die eine bimodale Verteilung der altersspezifischen Inzidenzraten zeigen.

Die Auswertung der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur ergab zudem eine mittlere Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung von 1,5 bis 4,7 Jahren (4, 26).

Einzelne Studien beobachteten eine signifikante geschlechterspezifische Häufung von Achalasiefällen. Während Stein et al. über eine signifikante Häufung unter Männern berichten (24), verweisen O'Neill et al. in ihrem Reviewartikel auf eine von Mayberry erstellte Arbeit über das Vorkommen der Achalasie in Cardiff, welche eine signifikante Häufung unter Frauen zeigen soll (23). Diese Trends konnten durch den überwiegenden Großteil der Studien jedoch nicht bestätigt werden (26, 27, 30-35, 39).

Diese erhobenen epidemiologischen Daten stehen nicht nur unter dem Einfluss der Natur der Krankheit selbst, sondern werden ebenfalls durch diagnostisch-technische Innovationen beeinflusst. Aktuelle Arbeiten, welche auf der Analyse von HRM-Befunden basieren, legen nahe, dass es sich bei einigen nicht allzu seltenen ösophagealen Motilitätsstörungen um atypische Varianten der derzeit eng definierten klassischen Achalasie handeln könnte (41, 42). Sollte diese Annahme zukünftig durch weitere Erkenntnisse untermauert und ein pathophysiologischer Zusammenhang plausibel belegt werden können, müssten die Definitionskriterien der Achalasie aufgeweitet und auch diese Fälle in die epidemiologischen Untersuchungen mit aufgenommen werden. Eine Untersuchung von Galey et al. aus dem Jahr 2011 konnte zeigen, dass die fraglichen atypischen Achalasievarianten signifikant häufiger bei jüngeren (53 Jahre vs. 62 Jahre bei der klassischen Achalasie) und weiblichen Patienten (71% vs. 41% weibliche Patienten bei der klassischen Achalasie) auftreten (41). Entsprechend würden sich nicht nur Prävalenz- und Inzidenzraten erhöhen, sondern auch mittleres Alter bei Symptombeginn bzw. Diagnose und Geschlechtsverteilung in Richtung obiger Erkenntnisse verschieben.

2.4 Krankheitsentstehung

Bei der Achalasie handelt es sich um eine primäre Motilitätsstörung des Ösophagus, welche charakterisiert ist durch eine verminderte bzw. aufgehobene schluckinduzierte Relaxation des UÖS und eine Aperistaltik des distalen Ösophaguskörpers (3). Häufig ist darüber hinaus ein gesteigerter Ruhetonus des UÖS bei den Patienten zu finden (9). Die diesen Charakteristika zugrunde liegende Ätiopathogenese ist, trotz des Einsatzes neuer moderner Technologien und den daraus resultierenden stetig wachsenden Erkenntnissen bezüglich zellulärer und molekularer Mechanismen, derzeit jedoch nur unvollständig verstanden (3).

2.4.1 Pathophysiologie

Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Strukturen des menschlichen Körpers verdächtig an der Pathogenese der Achalasie beteiligt zu sein. Entsprechend der Beteiligung von extrinsischen und intrinsischen neuronalen Strukturen, den ICC und den glattmuskulären Zellen des Ösophagus an dessen physiologischer Funktion, sind es auch diese Strukturen, welche eine potentielle pathogenetische Bedeutung besitzen (9). So beziehen sich Park et al. (3) auf eine Publikation von Kimura, in welcher histologische Schnitte des Hirnstamms von 3 verstorbenen Achalasiepatienten untersucht und eine Degeneration von Neuronen im Kerngebiet des N. vagus (Dorsal motor nucleus (DMN)) gefunden wurden. Basierend auf diesen Erkenntnissen, war die Arbeit von Kimura die erste, die eine Beteiligung des ZNS an der Entstehung der Achalasie vermutete (3). Laut Park et al. erhielt diese Hypothese nicht nur durch weitere, im Verlauf folgende, histologische Studien, sondern auch durch eine von Higgs et al. durchgeführte Arbeit, welche durch eine induzierte Destruktion beider DMN in Katzen einen achalasieähnlichen Phänotyp bei 69% von diesen hervorrufen konnte, Unterstützung (3). Pathologische Funde im Sinne einer Wallerschen Degeneration des außerhalb des ZNS verlaufenden N. vagus fanden hingegen unter anderem Cassella et al. bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen (43). Im Gegensatz dazu konnten Atkinson et al. in einer Studie mit 28 Achalasiepatienten und 24 alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollen zeigen, dass es hinsichtlich der vagalen Funktion keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt (44). Neben

den bereits angesprochenen extrinsischen neuronalen Strukturen, wäre eine pathogenetische Beteiligung der glatten Ösophagusmuskulatur theoretisch denkbar. Sowohl Friesen et al. im Jahr 1983 mit einer ultrastrukturellen Untersuchung der ösophagealen Myozyten als auch Mearin et al. im Jahr 1993 mit einer in vitro Studie an Muskelproben von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen, welche beide auf exogen zugeführtes Natrium-Nitroprussid mit einer Relaxation antworteten, lassen eine primäre Myopathie als pathogenetischen Mechanismus unwahrscheinlich erscheinen (45, 46). Diese Funde müssen jedoch nach den Ergebnissen jüngerer Studien hinterfragt werden. So konnten Gockel et al. in einer histopathologischen bzw. immunhistochemischen Untersuchung an ösophagealen Gewebeproben von 17 Achalasiepatienten in 7/17 Fällen eine viszerale Myopathie identifizieren (47). Inwieweit diese Myopathie als primärer Ausgangspunkt der Pathogenese angesehen werden kann oder ob es sich beispielsweise um sekundäre Veränderungen in Folge eines chronisch einwirkenden Effektes oder einer spastischen Kontraktion handelt (47), sollte zukünftig weiter abgeklärt werden und Gegenstand weiterer Studien sein.

Die größte Evidenz für einen Zusammenhang mit den klinischen und manometrischen Erscheinungen bei der Achalasie existiert jedoch bezüglich einer veränderten intrinsischen Innervation des Ösophagus. Diese besteht in einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorisch wirkenden cholinergen und inhibitorisch wirkenden nitrengen und peptidergen neuronalen Einflüssen innerhalb des Plexus myentericus (3). Sowohl funktionelle als auch histopathologische, ultrastrukturelle und immunhistochemische Studien haben im Laufe der Zeit versucht dieses neuronale Ungleichgewicht näher zu charakterisieren. Im Zentrum einer Vielzahl an histologischen, immunhistochemischen und ultrastrukturellen Arbeiten steht der Nachweis einer deutlich reduzierten Anzahl an myenterischen Ganglienzellen bzw. deren kompletter Verlust in ösophagealen Gewebeproben von Achalasiepatienten verglichen mit Kontrollpersonen (47-52). Eine weitere typische Beobachtung sind Zeichen einer signifikanten Entzündungsreaktion (47-51, 53, 54). Neben einem inflammatorischen Infiltrat sind auch fibrotische Herde in der Tunica muscularis von Achalasiepatienten zu finden (47-49). Das entzündliche Infiltrat besteht aus T-Lymphozyten (vorwiegend: Cluster of differentiation (CD)3+, CD8+), eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und Plasmazellen (47-49, 53, 54). Während der Großteil der immunhistochemischen Studien ein überwiegend durch zytotoxische T-Lymphozyten (T_C-Lymphozyten) geprägtes Infiltrat beschreiben (48, 53, 54), fanden Gockel et al. hingegen ein vorwiegend B-

lymphozytär geprägtes Bild (47). Zudem zeigte eine 2010 veröffentlichte elektronenmikroskopische Auswertung ösophagealer Gewebeproben von Achalasiepatienten eine außergewöhnlich hohe Zahl an Mastzellen (51). In einer von Furuzawa-Carballeda et al. im Jahr 2015 veröffentlichten Arbeit wurden signifikant erhöhte relative Anteile Interleukin (IL)-22+ und IL-17A+ Zellen in Bezug auf die Gesamtheit immunreaktiver Zellen im Rahmen immunhistochemischer Untersuchungen ösophagealer Gewebeproben von Achalasiepatienten gegenüber OP-Präparaten von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom gefunden (55). Eine weitere Anfärbung zur exakten Bestimmung der IL-17A und IL-22 enthaltenden Zellen erfolgte jedoch nicht. Neben diesen, konnten auch signifikant erhöhte Anteile sowohl an CD4+/Forkhead-Box-Protein P3 (FoxP3)+ und CD20+/IL-10+ Zellen als auch an Zellen, welche generell antiinflammatorisch bzw. profibrotisch wirkende Mediatoren (Transforming growth factor (TGF)- β 1, IL-4, IL-13) exprimieren im ösophagealen Gewebe von Achalasiepatienten angefärbt werden (55). Bei einer Immunphänotypisierung mittels durchflusszytometrischer Untersuchung von Blutproben zeigten sich darüber hinaus signifikant erhöhte relative Anteile zirkulierender T-Helferzellen (T_H)22- und T_H 17-Zellen bei Achalasiepatienten gegenüber gesunden Kontrollen (55). Hinsichtlich zirkulierender T_H 2- und T_H 1-Zellen zeigte sich lediglich unter den Achalasietypen II und III, in Bezug auf zirkulierende regulatorische T-Zellen lediglich unter den Patienten mit Typ III Achalasie ein signifikant gesteigerter relativer Anteil gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv (55). Angesichts der deutlich von der in die Studie eingeschlossenen Anzahl an Achalasiepatienten abweichenden und zwischen verschiedenen Fragestellungen variierenden Anzahl an entsprechend untersuchten Blutproben sowie diesbezüglich fehlender Erläuterungen müssen diese Ergebnisse jedoch kritisch hinterfragt werden.

Bezüglich der Entwicklungsdynamik der Fibroseherde finden sich in der derzeitigen Literatur unterschiedliche Auffassungen. Goldblum et al. publizierten 1996 Ergebnisse, welche belegen, dass sich die Fibrose unabhängig von der Krankheitsdauer manifestiert, jedoch invers zur Anzahl der vorhandenen Ganglienzellen korreliert (48). Gockel et al. fanden in einer 2006 veröffentlichten Studie dagegen, eine schwerere Fibrose in Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 10 Jahren gegenüber denen mit einer Krankheitsdauer von unter 10 Jahren (47).

Generell reicht das Spektrum von Entzündungsinfiltraten ohne Ganglienzellverlust und ohne Fibrose bis zu variablen Zellinfiltraten bei fortgeschrittenem bzw. komplet-

tem Ganglienzellverlust und vorhandener Fibrose (3). Ob diese histologischen Phänotypen tatsächlich, wie in einigen Studien postuliert, ein pathogenetisches Kontinuum bilden und im ersten Fall mit dem klinischen Bild einer „vigorous“ (siehe Kapitel 2.6.3 Manometrie) Achalasie bzw. im zweiten mit dem einer klassischen Achalasie assoziiert sind (3, 47, 48), bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungsanstrengungen. Unklar ist darüber hinaus auch, ob der Ganglienzellverlust als Folge der Entzündungsreaktion auftritt oder umgekehrt ein primärer Ganglienzellverlust zu einer sich anschließenden Entzündungsreaktion führt (47).

Die bereits erwähnten Bemühungen einer näheren Charakterisierung des intrinsischen neuronalen Ungleichgewichtes lieferten Ergebnisse, welche hauptsächlich auf eine gestörte inhibitorische Innervation, bei erhaltener exzitatorischer Innervation, hinwiesen (3, 46, 56-64). So konnten beispielsweise Holloway et al. im Jahr 1986 in einer Studie zeigen, dass die cholinerge Innervation des ösophagealen Plexus myentericus intakt ist (56). Paterson et al. untersuchten 1992 hingegen die Auswirkungen von N^w-Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME), einem NO-Synthaseinhibitor, auf die Relaxationsfähigkeit des UÖS eines Opossums. Aufgrund der hierunter deutlich eingeschränkten Relaxationsfähigkeit, schlossen die Autoren auf eine Abhängigkeit selbiger von NO und dessen potentieller Rolle in der Pathogenese (57). Guelrud et al. belegten ebenfalls 1992, dass die Relaxation des UÖS jedoch nicht ausschließlich durch NO reguliert wird, indem eine Applikation von VIP bei Achalasiepatienten zu einer signifikanten Entspannung des UÖS führte (58). Unterstützt wurden diese Annahmen durch Versuche von Tottrup et al., welche bereits 1990 veröffentlicht wurden (59). In vitro konnte gezeigt werden, dass Gewebeproben der zirkulären Muskulatur des Ösophagus bei Kontrollpersonen auf die Stimulation eines angelegten elektrischen Feldes mit einer Relaxation antworten (59). Diese ist vermutlich das Resultat einer Überlagerung der exzitatorischen durch die inhibitorische neuronale Transmitterausschüttung (59). Entsprechend dieser Vermutung ergab sich bei analogen Proben von Achalasiepatienten als Zeichen einer ungehinderten und nicht überlagerten cholinergen Antwort, eine Kontraktion der Ringmuskulatur, welche durch die Zugabe von Atropin inhibiert werden konnte (59).

Neben diesen pharmakologischen Arbeiten sind es vor allem immunhistochemische Studien, welche zur wachsenden Evidenz einer geschädigten inhibitorischen Innervation beigetragen haben. Während eine Großzahl an Arbeiten eine deutliche Reduktion bzw. den kompletten Verlust an NO-Synthase (NOS) enthaltenden Neurone

im Plexus myentericus beschrieben (46, 60-63), existieren analoge Ergebnisse auch für andere im myenterischen Plexus vorhandene inhibitorische Neurotransmitter (wie z.B. VIP) enthaltende Neuronen (63, 64). Dass einer gestörten Transmission von NO jedoch wahrscheinlich eine gewichtigere Rolle in der Pathogenese der Achalasie zukommt, zeigen zudem Ergebnisse tierexperimenteller Arbeiten. So reproduzierten Sivarao et al. die achalasietypischen manometrischen Charakteristika in neuronale NO-Synthase (nNOS)-defizienten Mäusen im Vergleich zu gesunden Kontrollmäusen (65). Während letztere unter normalen Umständen eine ungestörte Ösophagusfunktion aufwiesen, reduzierte sich nach der Applikation von L-NAME die schluckinduzierte Relaxation des UÖS signifikant und das manometrische und funktionelle Bild glich sich dem der nNOS-defizienten Mäusen an (65).

Neue Erkenntnisse lieferte zudem eine Studie von Bruley des Varannes et al., welche in einer ex vivo Studie mit humanen Gewebeproben des Magenfundus belegen konnten, dass eine Inkubation der Proben für 16-18 Stunden mit Serum von Achalasiepatienten zu einer neurochemischen Umkodierung der myenterischen Neurone führt (66). Während histologisch keine Ganglienzellschäden zu beobachten waren, zeigte die immunhistochemische Anfärbung der Neurone eine signifikante Reduktion NOS ($p=0,016$)- und VIP ($p=0,09$)- enthaltender inhibitorischer Neurone sowie einen Zuwachs an cholinergen Nervenzellen ($p=0,001$) (66). Einhergehend mit den gefundenen Veränderungen nahm die Relaxation des Fundusgewebes auf eine externe Stimulation mittels eines elektrischen Feldes entsprechend ab ($p=0,036$) (66). Eine analoge Inkubation mit Serum von Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) oder gesunden Kontrollpersonen führte hingegen nicht zu den oben geschilderten Veränderungen (66). Sowohl der verantwortliche Faktor im Serum der Achalasiepatienten, der dazugehörige Mechanismus der Umkodierung als auch die Konsequenzen für die Suche nach der Ätiologie der Achalasie sind derzeit noch ungewiss (66, 67).

Welche Rolle die intramuskulären interstitiellen Zellen von Cajal (ICC-IM) in Bezug auf die Depletion der inhibitorischen Neurone des ösophagealen Plexus myentericus spielen bzw. inwieweit diese Zellen einen Beitrag zur Pathogenese der Achalasie leisten, wird in der derzeitigen Literatur kontrovers diskutiert. Während Watanabe et al. in einer immunhistochemischen Studie an ösophagealem Muskelgewebe von zwei an Achalasie leidenden Kindern keine Abnahme der ICC-IM registrieren konnte (62), zeigten Kilic et al. eine signifikant größere Anzahl an ICC-IM unter Achalasiepa-

tienten (68). Hingegen existieren jedoch auch einige Arbeiten, welche wiederum eine signifikant reduzierte Anfärbung von ICC-IM bei Achalasiepatienten gegenüber Kontrollpersonen demonstrieren konnten (50, 69). Doch unabhängig von der immunhistochemischen Anfärbung zeigte eine von Zarate et al. durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchung eine ultrastrukturelle Schädigung der ICC-IM und ein Verlust des bei Gesunden vorhandenen engen Kontaktes zu den angrenzenden terminalen Nervenendigungen und den glatten Muskelzellen (69). Ob diese Schädigungen und ein eventueller Kontaktverlust zu den umgebenden Zellen der, unter anderem als neuromodulatorisch wirkenden, ICC-IM einen Beitrag zur Pathogenese leisten, ist derzeit nicht geklärt und bedarf weiterer Forschung.

2.4.2 Ätiologie

Auf der Suche nach der Ursache für die, die Pathogenese dominierende, inflammatorische Reaktion und damit nach der Ätiologie der Achalasie rückten im Laufe vergangener und derzeitiger Studien vor allem drei potentielle krankheitsauslösende Faktoren in das Zentrum der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit. Diskutiert werden neben genetischen vor allem infektiologische und autoimmunologische Mechanismen der Krankheitsentstehung (2, 3, 9, 70). Für eine genetische Ursache der Achalasie, zumindest in einem Teilkollektiv der Patienten, sprechen neben den selten auftretenden doch beobachteten familiären Häufungen (71-74), dem Auftreten der Achalasie bei Kindern in einem frühen Lebensalter (73) und der bei betroffenen monozygoten Zwillingen beobachteten Konkordanz (73, 75) auch die Assoziation zu verschiedenen genetischen Syndromen wie beispielsweise dem Down-Syndrom (73, 76-78), dem Allgrove-Syndrom (73, 78-81), der Familiären Viszeralen Neuropathie (78) oder dem Achalasie-Mikrozephalie-Syndrom (78, 82). Eine weitaus größere horizontale als vertikale Transmission bei mehrfach betroffenen Familien und eine vermehrte familiäre Häufung unter konsanguinen Eltern bei erkrankten Kindern beider Geschlechts sprechen für einen monogenetischen autosomal rezessiven Vererbungsgang (74, 83). Jedoch konnten Mayberry et al. in einer bereits 1985 durchgeführten Befragung von erwachsenen Achalasiepatienten bezüglich einer Manifestation von Schluckbeschwerden bei 1012 erstgradigen Verwandten kein erhöhtes Risiko für letztgenannte nachweisen (84). Nach Vergleich mit der, unter einer potentiell autosomal rezessiven Vererbung erwarteten, Zahl an betroffenen Geschwistern, konnte eine solche als al-

leiniger ätiologischer Faktor nahezu ausgeschlossen werden (84). Denkbar wäre jedoch die Möglichkeit, dass eine Unterform der Achalasie mit früher Krankheitsmanifestation bei einem Teilkollektiv der Betroffenen durch eine monogenetische autosomal rezessive Vererbung hervorgerufen wird (78).

Wahrscheinlicher im Hinblick auf die Ätiologie der Mehrzahl der idiopathischen, nicht-syndromalen Fälle der Achalasie scheint jedoch ein multifaktorielles Geschehen mit einer genetischen Beteiligung zu sein (78). Auf der Suche nach involvierten Kandidatengen fand sich unter anderem eine signifikante Assoziation zwischen der Achalasie und dem Protein-Tyrosin-Phosphatase N22 1858T Allel bei spanischen Frauen, welches für eine leistungsfähigere Isoform der lymphoid-spezifischen Phosphatase in T-Zellen kodiert und deren Aktivität dadurch herunterreguliert (85). Über diesen Mechanismus wäre eine fehlerhafte Apoptose autoreaktiver T-Zellen im Thymus und eine insuffiziente Aktivität regulatorischer T-Zellen mit konsekutiver Prädisposition für die Achalasie und zahlreiche etablierte Autoimmunerkrankungen möglich (85). Eine entsprechende Assoziation konnte zudem bereits für die rheumatoide Arthritis und den Diabetes mellitus Typ I nachgewiesen werden (78). Ein weiteres Kandidatengen ist Ras association domain family 1 isoform A (Rassf1a). Im Tiermodell zeigte sich bei Rassf1a deletierten Mäusen eine chronische ösophageale Inflammation mit achalasieähnlichen histopathologischen Charakteristika. Es wird vermutet, dass Rassf1a ähnlich wie andere Mitglieder der RASSF1-Familie eine immunmodulatorische Wirkung besitzt (86). Weitere Kandidatengene betreffen die inhibitorische Neurotransmission. Während sich im Tierversuch bei NOS1 defizienten Mäusen achalasietyppische manometrische Befunde zeigten und damit die pathogenetische Rolle des NO untermauerten (65), konnte in humanen Studien keine gesteigerte Suszeptibilität gegenüber Achalasie in Abhängigkeit eines bestimmten NOS-Polymorphismus belegt werden (78, 87, 88). Aufgrund der bereits erwähnten Rolle der ICC als Modulator der ösophagealen Neurotransmission erscheinen genetische Veränderungen, welche die Funktion dieser Zellen beeinflussen, ebenfalls als ein interessanter Ansatzpunkt hinsichtlich eines Beitrages zu einer veränderten Suszeptibilität. Entgegen den Erwartungen zeigte sich in tierexperimentellen Versuchen mit ICC-IM defizienten Mäusen jedoch ein hypotensiver UÖS mit normaler schluckinduzierter Relaxation (65). Das Stammzellfaktor-Rezeptor-Gen KIT spielt für die Entwicklung und den Erhalt der ICC eine fundamentale Rolle. Bei KIT-defizienten Mäusen zeigte sich zwar eine Reduktion der NO abhängigen Neurotransmission; ein Megaösophagus sowie eine achala-

sieähnliche Reaktion bei tierexperimentellen Schluckversuchen traten jedoch nicht auf (78). Eine Doppelfunktion des VIP/VIP-Rezeptor1-Signalweges als Vermittler einer glattmuskulären Relaxation und als endogenes antiinflammatorisches System (89) lässt die Beteiligung dieses Transduktionsweges in der Entstehung der Achalasie ebenfalls plausibel erscheinen. Während in immunkompetenten Zellen nach deren Aktivierung die Menge an exprimiertem VIPR1 herunterreguliert und so der antiinflammatorische Einfluss von VIP auf diese reduziert wird, konnte in Studien an menschlichem Gewebe nachgewiesen werden, dass ein protektiver Effekt bestimmter VIPR1 Allele, deren Produkt in einem geringeren Ausmaß auf einen entzündlichen Trigger mit einer Herunterregulation reagiert, gegenüber der Entwicklung einer Achalasie besteht (90). Ein weiteres Kandidatengen, welches bei seiner Defizienz zu einer achalasieähnlichen Klinik bei Mäusen führt, ist Sprouty 2. Sprouty 2 wirkt als negativer Regulator des Signalweges von Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) und dessen Rezeptor, das Genprodukt von rearranged during transfection (RET). Dieser Signalweg hat wichtige Funktionen bei der Migration und Kolonisation von Zellen der Neuralleiste während der Entwicklung und bei dem Überleben von Zellen des enterischen Nervensystems (91). Zudem konnte beispielsweise eine Assoziation des RET-Gens zu gastrointestinalen Erkrankungen wie dem Morbus (M.) Hirschsprung sowie dem multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)-Syndrom nachgewiesen werden (78). Entsprechend der Funktion des GDNF ergeben sich trotz einer achalasieähnlichen Klinik einige überaus wichtige histopathologische und biochemische Unterschiede. So zeigen die Sprouty 2 defizienten Mäuse eine enterische Nervenhyperplasie und eine konsekutiv damit einhergehende cholinerg getragene Hypertonie des UÖS (91). Diese, dem Phänotyp zugrunde liegenden und deutlich von der Achalasie abweichenden, Veränderungen sollten jedoch zu einer Hinterfragung der Relevanz des Sprouty 2 als Kandidatengen hinsichtlich der Ätiologie der Achalasie führen. Neben weiteren Genen, welche einen potentiellen Beitrag zur Ätiologie leisten könnten (92), sind es vor allem die in zahlreichen humanen Studien signifikant mit dem Auftreten der Achalasie assoziierten HLA-Klasse-II-Allele, welche möglicherweise einen immungenetischen Beitrag zur vermuteten multifaktoriellen Genese der Achalasie vermitteln (93-97). Die Rolle der HLA-Klasse-II-Allele wird in einem späteren Abschnitt dargelegt.

Kontrovers diskutiert wird darüber hinaus auch die Rolle infektiologischer Faktoren in der Ätiologie der Achalasie. Nicht nur die manometrischen und klinischen Ähnlichkei-

ten zwischen Patienten mit idiopathischer Achalasie und Betroffenen der Chagas Krankheit (3, 98), eine durch den Parasiten *Trypanosoma Cruzi* vermittelte sekundäre Form der Achalasie, welche vor allem in Lateinamerika endemisch ist, sondern auch signifikante Assoziationen zu Viren bzw. zu deren Bestandteile oder deren immunologische Einflüsse (z.B. Antikörper (Ak)) belegen in mehreren Studien eine potentielle Relevanz verschiedener Erreger auf der Suche nach den auslösenden Faktoren der Achalasie (53, 99-102). So zeigten Jones et al. in einer 1983 durchgeführten serologischen Studie an 18 Achalasiepatienten und 12 Kontrollpersonen einen signifikant häufiger vorhandenen Masern-Ak-Titer über 1/32 bei erstgenannten ($p < 0,005$) (99). Signifikante Assoziationen zu *Chlamydia psittaci*-, *Coxiella burnetii*-, Influenza A und B-, Parainfluenza-, Adenovirus-, Mumps-, Respiratory-Syncytial-Virus-, Röteln-, Varicella-Zoster-Virus (VZV)-, Herpes-simplex-Virus (HSV)- und Zytomegalievirus (CMV)-Ak-Titer konnten nicht nachgewiesen werden (99). Robertson et al. fanden hingegen im Jahr 1993 an 58 Patienten und 40 Kontrollpersonen signifikant häufiger Serum-Ak-Titer des VZV bei Achalasiepatienten ($p < 0,05$) (100). Analoge serologische Untersuchungen bezüglich HSV-1 und CMV lieferten keine entsprechenden Ergebnisse (100). Darüber hinaus konnte durch Anwendung einer in situ Desoxyribonukleinsäure (DNA) Hybridisierung das genetische Material des VZV signifikant häufiger in ösophagealem Gewebe von Achalasiepatienten verglichen mit dem der Kontrollpersonen nachgewiesen werden ($p < 0,02$) (100). Die unter Robertson et al. gefundene Seroprävalenz der VZV-Ak von 2,5% innerhalb der Kontrollgruppe sollte jedoch zwangsläufig zu einer Hinterfragung der gewonnenen Studienergebnisse führen. Eine 1991 ebenfalls in England durchgeführte Studie an 8000 Blutproben erhob bei den Studienteilnehmern bis zum 40. Lebensjahr eine Seroprävalenz von >97% (103). Ebenfalls zu einer kritischen Reevaluation der bereits beschriebenen Studien führen Arbeiten, welche diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. So konnten beispielsweise Birgisson et al. zeigen, dass weder in 13 Gewebeproben von Achalasiepatienten mit einem breiten klinischen Spektrum noch in den Gewebeproben von 9 Kontrollpersonen DNA bzw. Ribonukleinsäure (RNA) von Herpesviren, Masern und Humane-Papilloma-Viren (HPV) durch den Einsatz einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachzuweisen waren (104). Doch auch unabhängig eines direkten Erregernachweises in ösophagealem Gewebe halten die Autoren eine virale Ätiologie der Achalasie für plausibel (104). Diese Plausibilität begründet sich unter anderem in den spezifischen Eigenschaften vor allem der Herpesviren (104). HSV und VZV stellen beispielsweise neurotrope Viren dar, welche den im Abschnitt

Pathogenese beschriebenen Ganglienzellverlust durch eine direkte oder indirekte Schädigung erklären könnten (101, 104). Darüber hinaus besteht eine Prädisposition für den Befall von Plattenepithelien, eine Eigenschaft, welche sich gut mit dem Bild eines bei Achalasiepatienten im Gastrointestinaltrakt isoliert betroffenen Ösophagus vereinen lässt (101, 104). Des Weiteren besitzen sie die Fähigkeit in einem latenten Zustand über längere Zeiträume in Neuronen zu persistieren und eine starke humorale und zelluläre Immunreaktion auszulösen (101). Vor allem die beiden letztgenannten Punkte konnten in jüngerer Vergangenheit durch Studien gestützt werden. In einer von Facco et al. veröffentlichten Arbeit aus dem Jahr 2008 konnte unter Anwendung einer Real-time PCR bei 63% der Achalasiepatienten und 68% der Kontrollpersonen HSV-1 Genom aus dem Gewebe der Speiseröhre isoliert werden (53). Die Untersuchung des inflammatorischen Infiltrates führte darüber hinaus sowohl bei Castagliuolo et al. als auch bei Facco et al. in in vitro Versuchen mit isolierten ösophagealen Entzündungszellen von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen zu einem signifikant erhöhten Proliferationsindex unter Stimulation mit HSV-1 Antigenen bei Achalasiepatienten (53, 101). Zusätzlich konnten Facco et al. durch eine Spektralanalyse der T-Zell-Rezeptoren belegen, dass es sich bei dem ösophagealen Infiltrat der Achalasiepatienten um eines oligoklonaler Herkunft handelt und dieses unter der bereits angesprochenen HSV-1 Antigenstimulation eine signifikant stärkere Zytokinfreisetzung von Interferon (IFN)- γ und IL-2 gegenüber dem Infiltrat der Kontrollpersonen aufweist (53). Eine Antigenstimulation der isolierten Entzündungszellen mit inaktivierten Zytomegalie-, Adeno- und Enteroviren führte dagegen weder bei Achalasiepatienten noch bei Kontrollpersonen zu signifikant erhöhten Proliferationsindizes oder gesteigerten Zytokinfreisetzungen (53). Es ist bis zum aktuellen Zeitpunkt jedoch keiner Studie gelungen, eine Kausalität zwischen einer viralen Infektion und dem Auftreten der Achalasie zu belegen (3). Des Weiteren wäre eine alleinige virale bzw. herpesbedingte Ätiologie der Achalasie angesichts des ebenfalls hohen Prozentsatzes an HSV-1 enthaltenden ösophagealen Gewebeproben der Kontrollpersonen (68%) in der Arbeit von Facco et al. (53) sehr unwahrscheinlich. Und auch wenn die Argumente für einen fehlenden Nachweis genetischen Materials von Erregern in Gewebeproben der Speiseröhre von Achalasiepatienten, wie es in einigen Studien der Fall war (101, 104), plausibel sind (z.B. Viruslast des Gewebes unter der Nachweisgrenze oder Ganglienzellen in Proben von „endstage“ Achalasiepatienten, welche die Viren enthalten würden, bereits vollkommen zerstört (101)), lässt dies die

Frage entstehen, warum eine potentiell ursächliche Infektion nicht bei all diesen Patienten zu einer serologisch nachweisbaren Antikörperbildung geführt hat (100, 101).

Neben einer ätiologischen Rolle eines bis zu diesem Zeitpunkt noch unbekanntes Erregers, könnte das von Facco et al. nachgewiesene oligoklonale mononukleäre Infiltrat des Ösophagus von Betroffenen auch autoimmuner Genese sein (53).

Weitere Hinweise, welche für eine autoimmune bzw. immunologische Ätiologie der Achalasie sprechen, sind die in mehreren Studien gefundenen signifikanten Assoziationen zu HLA-Klasse-II-Allelen und antineuralen myenterischen Auto-Ak (93-97, 105-107). Der überwiegende Teil der Studien zu potentiellen Assoziationen von HLA-Merkmalen mit der Achalasie konzentrierte sich auf HLA-DQ. Hierbei konnten in den verschiedenen Arbeiten unter anderem signifikante Assoziationen zwischen dem vermehrten Auftreten der Achalasie und HLA-DQw1 (94), HLA-DQA1*0101 (96), HLA-DQA1*0103 (97, 108, 109), HLA-DQB1*0301 (109), HLA-DQB1*0304 (109), HLA-DQB1*0502 (93), HLA-DQB1*0503 (109), HLA-DQB1*0601 (93, 109), HLA-DQB1*0602 (95) sowie HLA-DQB1*0603 (97, 108) gefunden werden (78). Eine signifikante Assoziation von HLA-Allelen mit geringerem Auftreten der Achalasie zeigte sich hingegen unter anderem für HLA-DQB1*0201 (93) und HLA-DQB1*0602 (108).

Die spezifischen Assoziationen konnten jedoch oftmals in den jeweils anderen Arbeiten nicht bestätigt werden. Teilweise zeigten sich sogar gegensätzliche Ergebnisse (95, 108). Diese Tatsache könnte unter anderem der uneinheitlichen Ethnizität und innerhalb dieser der unterschiedlichen geographischen Herkunft der Patientenkollektive, mit entsprechend differierenden genetischen Hintergründen, geschuldet sein (93, 97).

Ruiz-de-León et al. schafften es hingegen in ihrer in dem Jahr 2002 publizierten Arbeit neben einer statistisch signifikanten Assoziation der Achalasie zu den HLA-Klasse-II-Allelen HLA-DQA1*0103 ($p < 0,027$, Odds Ratio (OR)=2,4, OR 95% Konfidenzintervall (KI): 1,4-4,3) und HLA-DQB1*0603 ($p = 0,05$, OR=2,40, OR 95% KI: 1,4-4,4) sowie dem Heterodimer HLA-DQA1*0103-HLA-DQB1*0603 ($p = 0,013$, OR=2,57, OR 95% KI: 1,4-4,7), eine solche auch zwischen den vorangehend genannten HLA-Allelen und dem Auftreten von antimyenterischen Auto-Ak (bzgl. HLA-DQA1*0103: $p = 0,04$, OR=3,17, OR 95% KI: 1,04-9,7; bzgl. HLA-DQB1*0603: $p = 0,001$, OR=5,82, OR 95% KI: 1,79-18,91) nachzuweisen (97). Auf die Rolle der antimyenterischen Auto-Ak wird zu einem späteren Zeitpunkt weiter eingegangen.

Herauszuheben aus dem Kollektiv an Arbeiten, welche sich um die Identifizierung von Risikogenen innerhalb der HLA-Regionen bemühen, ist an dieser Stelle auch eine von Gockel et al. durchgeführte genomweite Assoziationsstudie (GWAS) an 1068 Achalasiepatienten und 4242 Kontrollpersonen aus dem Jahr 2014 (109). Hierbei gelang der Nachweis mehrerer Risikoallele (109). Die stärkste Assoziation bestand für die HLA-Klasse-II-Allele: HLA-DQB1*05:03 sowie HLA-DQB1*06:01 ($p=1,73 \times 10^{-19}$), welche für eine 8 Aminosäuren-lange Insertion an Position 227-234 von HLA-DQ β 1 kodieren (109). Diese Insertion liegt im zytoplasmatischen Anteil des major histocompatibility complex (MHC)-Rezeptors (109). Bei den weiteren gefundenen genetischen Risikovarianten handelt es sich einerseits um HLA-DQA1*01:03 ($p=5,60 \times 10^{-10}$), welche für eine Aminosäuresubstitution an Position 41 von HLA-DQ α 1 kodiert und angesichts des Vergleichs mit der Kristallstruktur in der Bindungsstelle zu dem Peptid-Austausch-Chaperon HLA-DM liegt, andererseits um HLA-DQB1*03:01 und HLA-DQB1*03:04 ($p=1,20 \times 10^{-9}$), welche sich auf einem Haplotypen befinden und für eine Aminosäuresubstitution an Position 45 von HLA-DQ β 1 kodieren (109). Diese liegt laut Kristallstruktur in unmittelbarer Nähe zur Peptid-Bindungsstelle (109).

Die zuvor geschilderte Risikoerhöhung für eine Erkrankung an Achalasie bei Bestehen der HLA-Allele, welche für die 8 Aminosäuren-lange Insertion kodieren, konnte auch in nachfolgenden Untersuchungen an Patientenkollektiven aus Schweden und Polen bestätigt werden (40). Es zeigte sich darüber hinaus hinsichtlich der Allelfrequenz innerhalb der untersuchten Populationen in Europa eine steigende Häufigkeit von Norden nach Süden (6,1% der Patientenallele in Schweden vs. 16,1% der Patientenallele in Italien; 2,2% der Allele der Kontrollen in Schweden vs. 8,0% der Allele der Kontrollen in Italien) (40). Weitere Berechnungen ergaben, dass das attributable Risiko und somit wohl auch die Prävalenz der Achalasie von Norden nach Süden in Europa steigt (40). Auch dieser Aspekt könnte hinsichtlich der Ätiologie der Achalasie hinweisgebend auf eine Autoimmunerkrankung mit immungenetischer Prädisposition sein, sind solche sich an den Breitengraden orientierenden Frequenzgradienten doch auch bereits für etablierte Autoimmunerkrankungen bekannt (Diabetes mellitus Typ I und Immunglobulin (Ig)A-Nephropathie zunehmend häufiger von Süd nach Nord). Die Genese dieser Gradienten ist am ehesten auf evolutionäre Mechanismen wie genetischer Drift und natürliche Selektion im Kontext verschiedener Umwelteinflüsse zu sehen (40).

Aufbauend auf den Ergebnissen der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie veröffentlichten Becker et al. 2016 eine Genotyp-Phänotyp Analyse der idiopathischen Achalasie (110). Hierbei wurden die unsererseits erhobenen Patientenangaben (siehe Kapitel 3 Material und Methoden, Kapitel 4 Ergebnisse und Kapitel 5 Diskussion) mit dem Genotyp der Achalasiepatienten verglichen.

Im Rahmen dessen konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass Trägerinnen der oben genannten HLA-DQ β 1-Insertion unter den Achalasiepatientinnen zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation signifikant häufiger schwanger waren, als Achalasiepatientinnen die dieses Risikoallel nicht tragen ($p=0,031$, $OR=3,26$) (110). Hinsichtlich dem Anteil an Frauen mit Kindern ergab sich zwischen den Insertionsträgerinnen und den Nicht-Insertionsträgerinnen unter den Achalasiepatientinnen kein signifikanter Unterschied ($p=0,75$, $OR=1,09$). Differenzen zwischen den Studiengruppen bezüglich anderen schwangerschaftsbezogenen Fragen konnten ebenfalls nicht beobachtet werden (110).

Somit besteht der Verdacht, dass hormonelle oder immunsupprimierende Einflüsse während der Schwangerschaft die Entwicklung der Achalasie in Patientinnen, welche die vorangehend beschriebene HLA-DQ β 1-Insertion tragen, triggern (110).

Eine epidemiologische Studie von Jørgensen et al. aus dem Jahr 2012 legte bereits einen Zusammenhang zwischen einer Schwangerschaft und der Entwicklung von anderen, bereits etablierten, Autoimmunerkrankungen nahe (111). So konnte in dieser Arbeit eine Erhöhung der Erkrankungsraten während der Schwangerschaft für die Hashimoto-Thyreoiditis, den M. Basedow, das Erythema nodosum, die Psoriasis und die Sarkoidose gezeigt werden (111). Niedrigere Erkrankungsraten wurden hingegen für den systemischen Lupus erythematoses in der Schwangerschaft beobachtet (111).

Darüber hinaus konnte in Studien belegt werden, dass eine Schwangerschaft Auswirkungen auf den Verlauf einer bereits manifesten immunologischen Erkrankung haben kann (112, 113). Diesbezüglich konnte in Studien eine signifikante Reduktion von Schüben einer bestehenden multiplen Sklerose unter schwangeren Patientinnen nachgewiesen werden (112, 113). Diese Resultate unterstreichen die modifizierende Wirkung einer Schwangerschaft auf das Immunsystem und immunologische Erkrankungen.

Entsprechend könnte es sich bei dem von Becker et al. (110) gefundenen Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und erhöhter Rate an Achalasiemanifestationen bei HLA-DQ β 1-Insertionsträgerinnen um einen Aspekt handeln, der auf eine autoimmun Komponente in der Ätiologie der Achalasie hindeutet.

Auch das vorangehend bereits erwähnte entzündliche Infiltrat innerhalb des Plexus myentericus von Achalasiepatienten liefert Hinweise bezüglich der Ätiologie der Achalasie.

Die in immunhistochemischen Analysen gefundenen T-Zell-Infiltrate (54) könnten einerseits Beleg einer (auto-)immun vermittelten Reaktion gegen Antigene bzw. Epitope auf HLA-Molekülen selbst oder gegen solche auf den durch diese präsentierten prozessierten Peptiden sein (95), andererseits lassen sie die Theorie immunogenetisch prädisponierender HLA-Allele in der Ätiologie der Achalasie plausibel erscheinen, da unter anderem die CD4⁺-T-Zellen des Infiltrates mit ihren T-Zell-Rezeptoren im Rahmen der Antigenpräsentation und -erkennung mit MHC- bzw. HLA-Molekülen interagieren und weitere immunvermittelte Reaktionen auslösen können (3).

Der Theorie, dass es sich bei den entsprechenden HLA-Merkmalen um Risikogene für eine Achalasieerkrankung handelt, wird zudem durch bereits bekannte Assoziationen von HLA-Klasse-II-Allelen zu bereits wissenschaftlich etablierten Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise dem systemischen Lupus erythematodes oder dem Sjögren-Syndrom weiter Vorschub geleistet (3). Die Annahme, dass der Achalasie eine autoimmune Ätiologie zugrunde liegt, erhält durch diese Zusammenhänge ebenfalls weitere Unterstützung.

Die in verschiedenen Studien gefundenen unterschiedlichen Assoziationen zwischen HLA-Allelen und dem Auftreten der Achalasie könnten, sofern sich methodische Gründe ausschließen ließen, unter anderem auch Ausdruck verschieden exprimierter Proteinisoformen, einer unterschiedlichen Prozessierung der Proteine, eines durch die HLA-Moleküle voneinander abweichenden Repertoire an präsentierbaren Peptiden sowie einer unterschiedlichen HLA-Allelfrequenz innerhalb verschiedener Subpopulationen mit entsprechendem ethnischen Hintergrund und geographischer Herkunft sein (95).

Die Theorie einer autoimmunen Ätiopathogenese ist somit durch die bisher gefundenen uneinheitlichen Assoziationen zwischen HLA-Allelen und dem Auftreten der Achalasie nicht nachhaltig beeinträchtigt.

Weitere Indizien, welche die Theorie einer autoimmunen bzw. immunologischen Genese der Achalasie untermauern, liefern die vielfach in Studien gefundenen signifikant häufiger bei Achalasiepatienten auftretenden Ak mit Bindung am Plexus myentericus (55, 97, 106, 114, 115). Einige Arbeiten konnten zeigen, dass die Ak in den meisten Fällen sowohl an NOS-positive als auch -negative Neurone innerhalb des enterischen Nervensystems des Gastrointestinaltraktes binden (107, 114).

Dass es sich bei diesen Ak um spezifisch antimyenterische Ak handelt, wird jedoch durch verschiedene Arbeiten in Frage gestellt (105, 114).

Der Versuch von Moses et al. die Zielstruktur der Ak mittels Immunoblot näher zu charakterisieren, lieferte keine eindeutigen Ergebnisse, sondern führte zu einer Anfärbung von Proteinbanden verschiedener Größe (114). Moses et al. deuteten diese Ergebnisse zusammen mit den von ihnen auch bei GERD-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen signifikant häufiger gefundenen Ak als ein sekundär durch die Inflammation entstehendes Epiphänomen ohne ätiopathogenetische Relevanz (114).

Kritisch an dieser Studie zu erwähnen ist jedoch das methodische Vorgehen, welches zu einer Relativierung der in der Arbeit erzielten Ergebnisse und getroffenen Aussagen führen sollte. So wurden Ak von Patienten und Kontrollen zunächst durch eine indirekte Immunfluoreszenz an Ileum von Meerschweinchen identifiziert und erst bei positiven Befunden geprüft, ob diese auch an ösophageales Gewebe binden (114). In der Folge würden alle potentiell selektiv an den myenterischen Plexus des Ösophagus bindende Ig durch diesen Versuchsaufbau und -ablauf nicht gefunden werden.

Dieses Vorgehen, nach welchem primär Gewebeproben anderer Regionen des Gastrointestinaltraktes und nicht solche des Ösophagus als Substrat bei Immunfluoreszenz-Untersuchungen hinsichtlich Fragestellungen zur Achalasie herangezogen werden, lässt sich jedoch auch in anderen Studien belegen (93, 105, 115).

Zwei weitere Studien, welche sich mit der Identifikation der Zielstrukturen antimyenterischer Ak beschäftigten, wurden im Jahr 2013 von Kallel-Sellami et al. (115) und im Jahr 2015 von Furuzawa-Carballeda et al. (55) publiziert. Hierbei wiesen die Studien

jedoch uneinheitliche Ergebnisse oder deutliche qualitative Mängel auf. Belastbare Resultate hinsichtlich der genauen Zielstruktur der antimyenterischen Ak von Achalasiepatienten stehen derzeit noch aus.

Insgesamt mangelt es den existierenden Studien, welche das Ziel verfolgen, eine Aussage über das Vorkommen von antimyenterischen Ak beziehungsweise über deren Zielstruktur bei Achalasiepatienten zu treffen, zudem an Standardisierung. Kallel-Sellami et al. zeigen diese methodischen Unterschiede kritisch auf (115). Es bestehen weitreichende Differenzen zwischen den bestehenden Arbeiten bezüglich der Definition eines positiven Bindungsmusters der Ak (nukleär vs. zytoplasmatisch), dem Grad der Verdünnung des zu testenden Serums, einer der Inkubation mittels Serum vorangestellten Adsorption vermeintlich unspezifischer Ak mit Lebersubstrat sowie der Inkubationszeit (115). In der 2013 publizierte Studie von Kallel-Sellami et al. wurden zudem sowohl nukleäre als auch zytoplasmatische Bindungsmuster von Ak der Achalasiepatienten und Kontrollpersonen untersucht und miteinander verglichen. Hierbei ergab sich eine deutlich größere Spezifität des nukleären Fluoreszenzmusters gegenüber dem zytoplasmatischen (78% vs. 59%) (115).

Voranehend genannte Sachverhalte sollten beispielsweise im Hinblick auf die Interpretation der Studienergebnisse von Moses et al. (114) und Kraichely et al. (105) berücksichtigt werden. So nutzten Kraichely et al., welche keine spezifisch antimyenterischen Ak nachweisen konnten, unter anderem höhere Verdünnungen der Seren als vergleichbare Studien (105, 115). Moses et al. hingegen, welche Ak gegen den Plexus myentericus signifikant häufiger sowohl bei Achalasiepatienten als auch bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit gegenüber den Kontrollpersonen nachweisen konnten, betrachteten das, wie voranehend bereits dargelegt, unspezifischere zytoplasmatische Immunfluoreszenzmuster (114, 115).

Entgegen den Ergebnissen von Moses et al. fand eine Arbeit von Verne et al. aus dem Jahr 1997 zudem keine antimyenterischen Ak bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (107).

Es sind auch Verne et al., welche eine Erklärung für die in der Regel auf den Ösophagus beschränkten Symptome der Achalasiepatienten trotz der potentiell am Plexus myentericus des gesamten Gastrointestinaltraktes bindenden Ak liefern (107). Unter Bezug auf eine Arbeit von Gabella et al. postulieren sie eine niedrigere Effektschwelle für inhibitorische Neurone des ösophagealen Plexus myentericus hinsicht-

lich einer potentiell unselektiven antimyenterischen Schädigung durch entsprechende Ak, da die Dichte myenterischer Neurone im Ösophagus verglichen mit anderen intestinalen Abschnitten geringer ausgeprägt sei und inhibitorische Neurone hiervon wiederum nur einen kleineren Anteil repräsentieren würden (107).

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Aufklärung der Ätiologie der Achalasie gelang, wie bereits vorangehend angedeutet, Ruiz-de-Léon et al. 2002 (97). Sie konnten in ihrer Studie an 92 Achalasiepatienten und 275 gesunden Kontrollpersonen erstmals eine Assoziation zwischen immungenetischer Prädisposition und einem signifikant häufigeren Auftreten von antimyenterischen Ak belegen (97). So fanden sich im Genom der Achalasiepatienten nicht nur die HLA-Typ-II-Allele DQA1*0103 und DQB1*0603 signifikant häufiger, sondern die Patienten mit diesen Allelen gingen gegenüber Achalasiepatienten mit anderen HLA-Allelen auch mit einer höheren Prävalenz an antimyenterischen Ak einher (DQA1*0103: $p=0,04$, $OR=3,17$; DQB1*0603: $p=0,001$ $OR=5,82$) (97).

Zudem deuten in diesem Kontext sekundäre Fälle von Achalasie im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms darauf, dass Ak prinzipiell in der Lage sind, zu einem ösophagealen Ganglienzellverlust und zu achalasietytischen Folgen zu führen (105, 116).

Jedoch konnte auch bezüglich einer potentiell autoimmunen Ätiologie der Achalasie, ungeachtet vorangehend angeführter Indizien, bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Kausalität zwischen HLA-Allelen oder antimyenterischen Ak und der Genese der Krankheit nachgewiesen werden. Weitere Studien sind in der Folge notwendig um das wissenschaftliche Bild der Entstehung der Achalasie zu vervollständigen und die Ätiologie abschließend zu klären.

2.5 Klinik

Das klinische Bild der Achalasie weist zahlreiche für die Krankheit typische, jedoch nicht spezifische Symptome auf. Zudem besteht eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität bezüglich der sich manifestierenden Erstsymptome und des sich zeitlich entwickelnden klinischen Verlaufs. Aus diesen Gründen ergibt sich bei der Zusammenschau der aktuellen Studienlage ein teilweise uneinheitliches Bild der relativen

Häufigkeiten einzelner Symptome. Das häufigste und zumeist auch erste unter Achalasiepatienten auftretende Symptom ist die Dysphagie, welche sich bei 76-100% der Patienten bei Ingestion fester Nahrungsmittel und etwas seltener bei Ingestion flüssiger Nahrungsmittel bzw. Aufnahme von Flüssigkeiten manifestiert (26, 33, 39, 70, 117-120). Die Schluckbeschwerden sind oftmals abhängig von der Konsistenz und dem Zerkleinerungsgrad der aufgenommenen Nahrung. Aus diesem Grund kauen Achalasiepatienten in der Regel ihre Speisen lange und trinken dabei häufig (21, 70). Die aufgenommene Flüssigkeit erhöht darüber hinaus den hydrostatischen Druck, welcher auf den UÖS einwirkt und öffnet diesen passiv bei Übersteigen des von ihm aufgebrauchten Verschlussdruckes (121). Analog wirkt sich das Einnehmen einer möglichst senkrechten Körperhaltung während des Verzehrs von Lebensmitteln aus (121). Bei 30-90% der Betroffenen resultiert unter anderem aus der Retention der Lebensmittel im Ösophagus ein Gewichtsverlust von circa 5-10kg (26, 33, 39, 70, 117, 119). Ein weiteres für die Achalasie typisches Symptom, welches sich in einer ähnlich variablen Größenordnung wie der Gewichtsverlust in den verfügbaren wissenschaftlichen Studien präsentiert (30-90%), ist die Regurgitation unverdauter Nahrung (26, 33, 70, 117, 119, 120). Dieser Bandbreite an relativen Häufigkeiten könnte jedoch eine gewisse Trennungsunschärfe zum Symptom des Erbrechens zugrunde liegen, da einige Patienten ihre Beschwerden missdeuten und entsprechendes in den Studien angeben (33). Somit könnte begründet angenommen werden, dass trotz ähnlichem Spektrum an relativer Häufigkeit zwischen Gewichtsverlust und Regurgitation in den verschiedenen publizierten Arbeiten, das Vorhandensein der Regurgitation in Wirklichkeit häufiger ist. Diese Vermutung wird durch die Erhebungen einiger Studien unterstützt, in welchen Regurgitation deutlich öfter als Symptom der Betroffenen zu finden war als ein Gewichtsverlust (26, 119). Ein weiteres typisches Symptom sind Brustschmerzen. Auch hier zeigt sich eine große Bandbreite in den Ergebnissen verschiedener Studien, wonach zwischen 17% und 95% der Patienten von Brustschmerzen betroffen sind (26, 39, 70, 117, 119, 120, 122). Der Großteil der Arbeiten präsentiert jedoch Ergebnisse, welche zwischen 40% und 63% der Achalasiepatienten, als unter Schmerzen leidend, angeben (119, 120, 122). Unter diesen Patienten klagen die meisten über retrosternale Schmerzen (71%), welche für gewöhnlich kürzer als 10 Minuten andauern (75%) und nicht ausstrahlen (71%) (39). Die Qualität der Schmerzen wird von 53,5% als lediglich unbequem, von 18% als brennend, von 14% als scharf, von 11% als stechend und von 3,5% als windend beschrieben (39). Das Schmerzgeschehen manifestiert sich bei 64% der Patienten häu-

figer als einmal pro Woche (122). Uneinigkeit herrscht in der Literatur über die Rolle der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit den Brustschmerzen. Während in einer Studie von Howard et al. 68% der untersuchten Patienten diese als aggravierenden Faktor beschrieben, schildern Eckardt et al. keinen Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Brustschmerzen (39, 122). Bei einer genaueren Untersuchung des Symptoms Brustschmerz fanden Eckardt et al. zudem, dass Achalasiepatienten mit Brustschmerzen signifikant jünger sind als solche ohne Brustschmerzen ($p=0,0001$) und eine signifikant kürzere Symptombdauer aufweisen ($p=0,0116$) (122). Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass es sich hierbei nicht um tatsächlich vorhandene Charakteristika einer Subgruppe der Achalasiepatienten handelt, sondern um das Resultat, eines durch den höheren Leidensdruck bedingten, schnelleren und konsequenteren diagnostischen Vorgehens (122). Des Weiteren könnten diese Erkenntnisse auf einer mit dem Alter reduzierten Schmerzempfindlichkeit innerhalb des Ösophagus basieren (122). Ein Effekt, welcher auch bei gesunden Individuen nachweisbar ist (123). In Einklang hiermit veröffentlichten Eckardt et al. Ergebnisse, welche zeigen, dass eine therapeutische Intervention die Brustschmerzen im Durchschnitt nur wenig verbessern konnte, es jedoch im Verlaufe der Zeit zu einer spontanen Reduktion der Schmerzintensität kommt (122). Bezüglich der weiteren demographischen Verteilung des Symptomes Schmerz unter den Achalasiebetroffenen konnte eine Studie von Mikaeli et al. aus dem Jahr 2006 an einem iranischen Patientenkollektiv belegen, dass dieses signifikant häufiger bei Frauen im Vergleich zu Männern auftritt ($p=0,03$) (118). Kritisch zu erwähnen ist an dieser Stelle jedoch, dass unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten die Rate an vorbehandelten Männern um 7,1% höher lag als an vorbehandelten Frauen (118). Da diese potentielle Fehlerquelle in der entsprechenden Publikation unkommentiert bleibt, stellt sich die Frage, inwieweit sich dieser Fakt auf die gefundenen Ergebnisse einer signifikant höheren Rate an unter Brustschmerzen leidenden Frauen im Vergleich zu Männern auswirkt. Für alle anderen Symptome der Achalasie konnte eine solche geschlechtsbezogene signifikante Ungleichverteilung nicht nachgewiesen werden (118). Mikaeli et al. konnten darüber hinaus den von Eckardt et al. beschriebenen Trend eines signifikant jüngeren Patientenkollektivs, welches unter Brustschmerzen leidet, bestätigen (<56 Jahre alt vs. >56 Jahre alt; $p<0,05$) (118). Während Eckardt et al. in der vorangehend beschriebenen Publikation lediglich eine geringe Verbesserungstendenz durch eine therapeutische Intervention detektierten und auf die Signifikanz der gefundenen Ergebnisse nicht eingegangen wird, zeigten Mikaeli et al., dass sich die

Brustschmerzen ihrer Patienten in beiden Geschlechtern und unabhängig von der Art der Therapie (PD oder Injektion von Botulinumtoxin) nach 6 Monaten signifikant reduzierten ($p=0,0001$) (118, 122). Ein weiteres Symptom der Achalasie kann Sodbrennen sein, welches sich bei 13% bis 52% der Patienten manifestiert (26, 39, 70, 119, 120). Obwohl eine Studie von Spechler et al. aus dem Jahr 1995 zeigen konnte, dass Achalasiepatienten, welche unter Sodbrennen leiden, im Durchschnitt (\pm SD) einen signifikant geringeren Verschlussdruck des UÖS aufweisen als solche Patienten, die dieses Symptom nicht zeigen (38 (\pm 16) mmHg vs. 52 (\pm 26) mmHg; $p<0,05$) (124), sind diese Befunde im Hinblick auf ihre pathogenetische Relevanz bezüglich des Entstehens von Sodbrennen bei Achalasiepatienten kritisch zu hinterfragen. Unter Berücksichtigung des physiologischen Verschlussdruckes des UÖS von 18 mmHg bis 24 mmHg, lässt sich eine pathogenetische Konsequenz der vorangehend erwähnten Ergebnisse nicht ohne Weiteres erkennen. Smart et al. konnten unter dem Einsatz der pH-Metrie hingegen zeigen, dass Achalasiepatienten, bei welchen endoskopisch Nahrungsmittelresiduen in der Speiseröhre zu finden waren, eine signifikant größere „percentage acid exposure time“ (%AET: prozentualer Anteil der Zeit innerhalb von 24 Stunden, in welcher ein pH Wert <4 bzw. <5 in der Speiseröhre gemessen wurde) aufweisen (121). Darüber hinaus verringert sich die %AET nach einer PD, wodurch während des Tages keine Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe, welche zu keinem Zeitpunkt Residuen im Ösophagus enthielt, mehr erreicht wurde (121). Dieses Ergebnis in Kombination mit einer laborchemischen Untersuchung der Speisereste aus dem Ösophagus legt nahe, dass eine bakterielle Fermentation der Nahrungsmittelresiduen zu vor allem Milchsäure bzw. eine Retention saurer Nahrungsmittel im Ösophagus Ursache des von einigen Achalasiepatienten empfundenen Sodbrennens sein könnte (121). Auch wenn dieser Mechanismus plausibel erscheint und aus diesem Grund in einigen Publikationen als Ursache des Sodbrennens aufgeführt wird (70, 119), sollte dies jedoch nicht auf Grundlage der angeführten Arbeit von Smart et al. (121) geschehen. Diese Studie basiert auf einem Patientenkollektiv von 17 Achalasiebetroffenen, von welchen gerade einmal 2 Patienten klinisch unter Sodbrennen leiden (121). Zu welcher Untergruppe (Residuen in Speiseröhre bzw. keine Residuen in Speiseröhre) diese beiden Patienten gehören und ob das Ausmaß der %AET überhaupt mit dem klinischen Auftreten des Sodbrennens korreliert, wird nicht beschrieben und bleibt unklar.

Eine Komplikation, welche sich häufig im Verlauf einer Achalasieerkrankung manifestiert ist die, durch Retention und Stase ingestierter Lebensmittel verursachte, Dilatation der Speiseröhre. Makharia et al. berichten in einer 2009 veröffentlichten Studie an 30 Achalasiepatienten mit einer mittleren Symptombdauer (\pm SD) von 28,1 (\pm 27,3) Monaten von einer Rate an ösophagealen Dilatationen, welche durch Endoskopie oder Bariumbreischluck gefunden wurden, von 86,6% der Patienten (120). Neben der Gefahr, dass eine solche Erweiterung zur Kompression umliegender anatomischer Strukturen wie zum Beispiel des Nervus laryngeus recurrens, der Vena cava superior, der Trachea oder der Hauptbronchien führen könnte, konnte ebenfalls durch Makharia et al. belegt werden, dass eine signifikante Assoziation zwischen ösophagealer Dilatation und Regurgitation besteht (120). Diese Regurgitation wiederum stellt einen prädisponierenden Faktor für das Auftreten von rezidivierenden Mikroaspirationen und die dadurch verursachten sekundären pulmonalen Symptome dar. Hierzu gehören neben einem trockenen Husten, welcher vorwiegend nachts und in Rückenlage auftritt, eine Hyperreaktivität des respiratorischen Systems sowie seltener die typischen Merkmale einer Bronchiolitis, einer Pneumonie oder einer Mediastinitis, sollte es zur Manifestation einer solchen kommen (120). Eine weitere Komplikation, welche im Langzeitverlauf der Achalasie auftreten und zu klinischen Symptomen führen kann, ist die Entstehung eines ösophagealen Karzinoms. Als Mechanismus, der diesem Geschehen zugrunde liegt, wird die ausgeprägte Retention von Nahrungsmitteln und ingestierten exogenen Noxen angesehen, welche konsekutiv zu einer Entzündung der Speiseröhre führt (125). Während es sich bei der Mehrzahl der resultierenden Krebserkrankungen um Plattenepithelkarzinome handelt, wurde vereinzelt jedoch auch von Adenokarzinomen auf dem Boden, eines durch die Entzündung in seiner Entstehung getriggerten, Barrett-Ösophagus berichtet (125). Brücher et al. verdeutlichen in ihrer im Jahr 2001 publizierten Arbeit, wie heterogen die Studienlage bezüglich dem relativen Risiko für eine Karzinomentstehung unter Achalasieerkrankten ist (125). Die Spanne reicht von einem relativem Risiko von 0, beobachtet in einer Studie von Chuong et al. aus dem Jahr 1984 bis zu einem 140fach erhöhten Risiko gegenüber dem der Normalbevölkerung in der von Brücher et al. selbst durchgeführten Arbeit (125). Eine Studie aus Singapur von Ho et al. aus dem Jahr 1999 fand zudem bei 10% der Achalasiepatienten benigne, vorwiegend autoimmun verursachte, Schilddrüsenerkrankungen (26). Bezüglich der Häufigkeit dieses Befundes in der Normalbevölkerung Singapurs und einer Signifikanz gegenüber dem Kontrollkollektiv wurden jedoch keine Angaben gemacht, wodurch die daraus resul-

tierende Relevanz dieser Ergebnisse hinterfragt werden sollte. Abschließend sollte an dieser Stelle noch erwähnt werden, dass im Rahmen einiger klinischer Studien die Funktionen extraösophagealer Abschnitte des Gastrointestinaltraktes untersucht wurden. Neben einer signifikant schnelleren Entleerung des Magens bei Instillation flüssiger Nahrung ($p < 0,01$) (126), konnte eine signifikant reduzierte Ejektionsfraktion ($p = 0,007$) und eine signifikant verlangsamte Entleerung der Gallenblase ($p = 0,02$) (127) in Studien mit kleineren Patientenzahlen gefunden werden. Allerdings zeigten die teilnehmenden Achalasiepatienten neben einer Dysphagie keine Symptome, welche in Zusammenhang mit den gefundenen pathologischen gastrointestinalen Funktionen stehen könnten (127). Potentiell ursächliche Epiphänomene konnten in diesem Zusammenhang nicht vollständig ausgeschlossen werden (126).

Um das Ausmaß der klinischen Beschwerden von Achalasiepatienten abschätzen und miteinander vergleichen zu können, wird in Studien häufig der Eckardt-Score herangezogen. Im Rahmen der Erhebung dieses Scores werden die Symptome Dysphagie, Regurgitation und Thoraxschmerz in Abhängigkeit der Häufigkeit ihres Auftretens sowie das Symptom des Gewichtsverlustes in Abhängigkeit des Ausmaßes mit Punkten zwischen 0 und 3 bewertet (5). Bei dem Eckardt-Score handelt es sich um die Gesamtsumme der vorangehend aufgeführten Symptom-Scores (Tabelle 1) (5). Entsprechend kann der Eckardt-Score, im Rahmen der Evaluation der Symptomschwere bei Achalasiepatienten, Werte zwischen 0 (geringste Ausprägung) und 12 Punkten (maximale Ausprägung) annehmen. Darüber hinaus wird der Eckardt-Score zur Verlaufsbeurteilung der klinischen Beschwerden von Achalasiepatienten als auch zur Bewertung des Therapieerfolges eingesetzt (5).

Tabelle 1: Eckardt-Score

Punkte	Dysphagie	Regurgitation	Thoraxschmerz	Gewichtsverlust
0	keine	keine	keine	kein
1	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	<5kg
2	täglich	täglich	täglich	5-10kg
3	Bei jeder Mahlzeit	Bei jeder Mahlzeit	Bei jeder Mahlzeit	>10kg
Nach: (5)				

2.6 Diagnostik

In der Diagnostik der Achalasie spielen neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung der Patienten, unter Berücksichtigung der im vorhergehenden Kapitel genannten Aspekte, vor allem 3 apparative Verfahren eine bedeutende Rolle (117, 128).

2.6.1 Ösophagusbreischluck

Die Durchführung eines Barium-Ösophagogramms ist häufig eine der initialen apparativen diagnostischen Methoden der Wahl (117, 129). Der besondere Wert dieses Verfahrens liegt dabei in der Detektion sowohl struktureller als auch funktioneller Auffälligkeiten der Achalasie. Dabei handelt es sich um eine Verengung des gastroösophagealen Übergangs („bird beak“), eine Dilatation des Ösophaguskörpers, eine Aperistaltik oder eine verzögerte bis aufgehobene Bariumentleerung von der Speiseröhre in den Magen (130). Der limitierende Faktor dieser Methode liegt jedoch in einer eingeschränkten Sensitivität. Während Ott et al. eine Sensitivität des Bariumbreischlucks zum Nachweis der Achalasie von 95% in ihrer Studie aufzeigten, gelang eine Reproduktion dieser Daten in nachfolgenden Arbeiten nicht mehr (39, 131, 132). So fanden beispielsweise Howard et al. lediglich eine entsprechende Sensitivität von 64% und El-Takli et al. von 58% (39, 132). Hinsichtlich nicht diagnostizierter Achalasiefälle konnte im Rahmen einer retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass von 3 röntgenologischen Kriterien der Achalasie (Verengung des gastroösophagealen Übergangs, Dilatation des Ösophaguskörpers und Nachweis einer ösophagealen Stase) in 41,7% der initial nicht erkannten Fälle alle 3 Kriterien, in 16,6% der Fälle 2 der 3 Kriterien und in 41,7% der Fälle weniger als 2 Kriterien nachgewiesen werden konnten (132). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass, neben den technischen Limitationen des Bariumbreischlucks auch die Expertise der beurteilenden Radiologen von zentraler Bedeutung in der Diagnostik der Achalasie ist.

Durch den Ösophagusbreischluck können zudem Hinweise auf das Vorliegen gewisser Formen der sekundären Achalasie (z.B. Kardiakarzinom, Ösophaguskarzinom oder Metastasen maligner Tumore in Mediastinum oder dem gastrointestinalen

Übergang) gewonnen und therapierelevante Zusatzbefunde (z.B. Megaösophagus mit Siphonbildung, epiphrenisches Divertikel) erhoben werden (2, 128, 133).

2.6.2 Endoskopie

Auch die Endoskopie weist eine deutlich eingeschränkte Sensitivität in der Diagnostik der Achalasie auf. Howard et al. fanden lediglich in 29,4% der untersuchten Achalasiepatienten Befunde, welche direkt auf eine entsprechende Erkrankung hinwiesen und in 8,8% der Fälle eine Ösophagitis, welche sekundär durch die Achalasie auf dem Boden einer Stase entstanden sein könnte (39). Hinweisgebend auf eine Achalasie wäre in diesem Zusammenhang ein dilatierter Ösophagus, schwache simultane Kontraktionen der Ösophagusmuskulatur, ein verengter gastroösophagealer Übergang und die Retention von Nahrungsmitteln im Lumen der Speiseröhre (129). Die primäre Rolle der Endoskopie liegt hingegen im Ausschluss mechanischer Obstruktionen bzw. einer Pseudoachalasie im Rahmen einer neoplastischen Erkrankung, deren klinische als auch manometrische Befunde denen einer idiopathischen Achalasie gleichen können (130).

2.6.3 Manometrie

Die Manometrie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der Achalasie dar (70). Dieses Verfahren erlaubt die differenzierte Beurteilung der ösophagealen Motilität (129) und weist unter den apparativen diagnostischen Methoden die höchste Sensitivität im Nachweis der Achalasie auf (117). Die für eine Diagnose relevanten manometrischen Aspekte sind eine fehlende propulsive Peristaltik in den glattmuskulären Bereichen des distalen Ösophagus und eine gestörte schluckinduzierte Relaxation des UÖS (130). Die gestörte Peristaltik kann sich sowohl in simultanen als auch fehlenden Kontraktionen äußern (130). Entsprechend der Höhe der Amplitude der simultanen Kontraktionen des Ösophaguskörpers unterscheidet sich in der konventionellen Ösophagusmanometrie die klassische (keine Kontraktionen oder simultane Kontraktionen <40 mmHg) von der „vigorous“ (simultane Kontraktionen >40 mmHg) Achalasie (130). In 43% der Fälle tritt ein hypertensiver Ruhetonus des UÖS hinzu, welcher jedoch aufgrund des unregelmäßigen Vorkommens zwar die Diagnose un-

terstützt, jedoch nicht für diese benötigt wird (119, 130). Selbiges gilt auch für eine schluckinduzierte komplette Relaxation des UÖS, welche kürzer als 6 Sekunden anhält und somit ebenfalls Ausdruck einer gestörten ösophagealen Entleerung ist (130).

Weitere und detailliertere manometrische Informationen liefert die HRM mit ösophagealer Drucktopographie.

Hierbei handelt es sich um eine detaillierte Darstellung der Druckverhältnisse entlang des gesamten Ösophagus in Ruhe und während des Schluckaktes. Diese Darstellung erfolgt über einen Katheter mit einer Vielzahl an Drucksensoren, welcher nach entsprechender Kalibrierung transnasal vom Hypopharynx bis zum Magen platziert wird (134). Die Sensoren befinden sich für gewöhnlich in einem Abstand von 1 cm entlang des Katheters und registrieren allseitig Druckveränderungen bis ca. 1 mmHg (134). In aufrechter Position werden definierte Volumina Wasser vom Patienten geschluckt und die Druckverhältnisse währenddessen registriert (134).

Anhand der HRM wird die Achalasie in 3 Subtypen unterteilt. Hierbei handelt es sich um: Typ I (klassische Achalasie), Typ II (Achalasie mit (pan-)ösophagealer Kompression) und Typ III (spastische Form der Achalasie) (Abbildung 2) (1, 134).

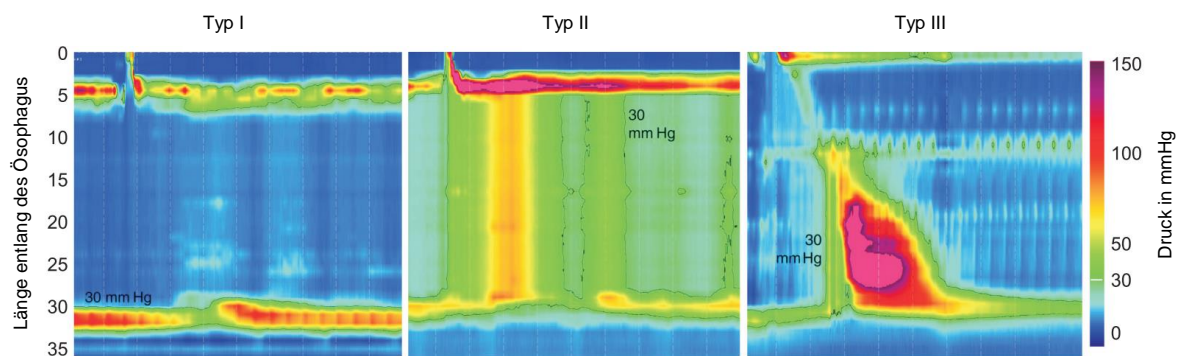


Abbildung 2: High-Resolution Manometrie (HRM) der Achalasie-Subtypen I-III. Typ I zeichnet sich durch eine fehlende Peristaltik aus. Typ II ist mit einer (pan-)ösophagealen Kompression assoziiert. Bei Typ III lässt sich eine Hyperkontraktilität bzw. Spastik nachweisen. Nach: (1)

Diese Einteilung besitzt darüber hinaus auch prognostische Implikationen. Typ II-Achalasiepatienten zeigten in einer Studie von Pandolfino et al. aus dem Jahr 2008 ein signifikant häufigeres Therapieansprechen auf die zuletzt durchgeführte Intervention (96%) als Typ I-Achalasiepatienten (56%) und Typ III-Achalasiepatienten (29%) (134).

Die anhand von Charakteristika der HRM erfolgte Einteilung in die Typen I bis III der Achalasie findet sich in der Chicago-Klassifikation ösophagealer Motilitätsstörungen wider (135).

2.7 Therapie

Unter anderem aufgrund des unvollständigen Verständnisses der Ätiopathogenese der Achalasie, sind kurative Therapiemethoden, welche die Ursache der Erkrankung beheben der derzeitigen modernen Medizin vorenthalten. Die Ziele der heute verfügbaren Therapieoptionen sind dagegen die Minimierung der im Rahmen der Achalasie auftretenden Symptome als auch das Verhindern von Komplikationen und Folgezuständen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Der gemeinsame Ansatz nachfolgend dargelegter Therapieoptionen zur Realisierung dieser Ziele besteht in der Reduktion des Druckes des UÖS und der damit oftmals einhergehenden Verbesserung der ösophagealen Entleerung (6).

2.7.1 Medikamentöse Therapie

Im Fokus der medikamentösen Behandlung der Achalasia-symptome stehen vor allem Nitrate und Kalziumkanalblocker (6).

Nitrate führen durch die Freisetzung von NO zu einer Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und in der Folge zu einer Dephosphorylierung der Myosin-leichte-Ketten, wodurch der Tonus der glatten Ösophagusmuskulatur reduziert und der erniedrigte inhibitorische Einfluss durch verminderte nitreger Neurone im Plexus myentericus kompensiert wird (2, 6).

Kalziumkanalblocker hingegen vermitteln ihre Tonus-reduzierende Wirkung über die Inhibition spannungsabhängiger Kalziumkanäle in der glattmuskulären Plasmamembran und über die damit einhergehende Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration (2, 6).

Limitierende Faktoren bezüglich des Einsatzes der medikamentösen Therapeutika zur Behandlung der Achalasie sind neben der Möglichkeit einer Toleranzentwicklung

auf Nitrate oder Kalziumkanalblocker auch zahlreiche Nebenwirkungen wie Hypotension, Kopfschmerzen und Schwindel (2, 6). Boeckxstaens et al. verweisen beispielsweise in einem veröffentlichten Review auf Studien, welche diese Nebenwirkungen bei bis zu 30% der behandelten Patienten fanden (2).

Aufgrund dessen beschränkt sich aktuell der Einsatz oben genannter Medikamente auf kurzzeitige Gaben zur zeitlichen Überbrückung bis zu einer definitiven Versorgung oder auf Patienten, für welche eine PD oder eine Operation aufgrund von Komorbiditäten keine Behandlungsoption darstellen und eine Botulinumtoxininjektion keine Wirkung zeigt (2).

2.7.2 Endoskopische Verfahren

Bezüglich der Gruppe der endoskopischen Verfahren zur Therapie der Achalasie unterscheidet man zwischen der endoskopischen Botulinumtoxininjektion (EBTI), der endoskopischen Stentimplantation, der pneumatischen Dilatation und der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM).

Die Durchführung der Botulinumtoxininjektion in den UÖS erfolgt im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung der Speiseröhre in der Regel unter Analgosedierung. Nach dem Aufsuchen des gastroösophagealen Überganges werden jeweils 20-25 Einheiten Botulinumtoxin mit Hilfe einer Sklerotherapienadel in alle 4 Quadranten des UÖS injiziert (136).

Ebenfalls in Analgosedierung erfolgt gewöhnlich die PD. Im Verlauf einer endoskopischen Untersuchung des Ösophagus wird ein Führungsdraht bis in den Magen vorgeschoben (2). Über diesen wird im Anschluss unter Durchleuchtung der auf einem Katheter befindliche Ballon auf Höhe des UÖS platziert und entfaltet (2). Art und Größe des Ballons, Entfaltungsdruck und -dauer variieren zwischen den Protokollen verschiedener Zentren. Die Durchführung erfolgt häufig in Form eines stufenförmigen Dilatationsprotokolls, bei welcher, in Fällen eines Nicht-ansprechens der Therapie, gestaffelt mehrere Dilatationen mittels aufsteigender Ballongrößen in Intervallen von 2-4 Wochen durchgeführt werden (2).

Das aktuellste endoskopische Verfahren zur Therapie der Achalasie ist die POEM. Bei dieser handelt es sich um ein natural orifice transluminal endoscopic surgery

(NOTES)-Verfahren (137). Mithilfe eines Endoskops wird die Myotomie über einen transösophagealen Zugang angestrebt. 10-15 cm proximal des gastroösophagealen Übergangs erfolgt der Eintritt in die Submukosa (137). Ausgehend von dieser Gewebeschicht folgt die Präparation in aborale Richtung bis zur Kardia und die Durchtrennung des UÖS distal der Eintrittsstelle in die Submukosa (8, 137). Die Eintrittsstelle in die Submukosa wird vor Beendigung der Intervention mittels Clips verschlossen (8). Voraussetzung für die Anwendung dieser Technik ist die Vollnarkose des Patienten (137).

Zu den endoskopischen Verfahren zählt auch die Versorgung von Achalasiepatienten mittels Metallstents. Besondere Beachtung haben in diesem Zusammenhang die teilweise beschichteten und sich selbst expandierenden Metallstents (SEMS) erhalten, welche am gastroösophagealen Übergang platziert werden (138). Aufgrund von fehlenden randomisierten Studien, uneinheitlichen Studienprotokollen, niedrigen, mit Stents versorgten, Patientenzahlen, partiell sehr hohen Komplikationsraten und einem hauptsächlich auf Asien eingeschränkten Studiengebiet, ist der zukünftige Stellenwert der SEMS, trotz teilweise guten klinischen Kurz- und Langzeitergebnissen, in der Behandlung der Achalasie derzeit fraglich (138).

2.7.3 Operative Verfahren

Die operative Therapie der Wahl zur Behandlung der Achalasie ist die laparoskopische Heller-Myotomie (130). Diese ist das Resultat einer ständigen Weiterentwicklung der von Ernst Heller 1914 erstmals durchgeführten offenen Kardiomyotomie. Die Modifikationen der Technik im Laufe der Zeit umfassten neben der Reduktion der Myotomie auf eine anteriore Inzision der Muskelschicht des gastroösophagealen Übergangs, der Verkürzung selbiger verglichen mit der ursprünglich beschriebenen Methode und dem operativen Zugangsweg im Rahmen einer Laparoskopie auch die Kombination des Eingriffes mit einer Funduplicatio zur Minimierung postoperativer Refluxbeschwerden (21). Bezüglich des Hinzufügens einer Antirefluxplastik zur laparoskopischen Myotomie konnten Richards et al. in einer 2004 veröffentlichten randomisierten und kontrollierten Studie an 43 Achalasiepatienten zeigen, dass eine partielle Funduplicatio nach Dor die Inzidenz eines postoperativen gastroösophagealen Refluxes signifikant senken kann ($p=0,005$). Das operative Ergebnis hinsichtlich

der Verbesserung der klinischen Symptome und des Druckes des UÖS wurde durch die Antirefluxplastik nicht beeinträchtigt (139). Rebecchi et al. belegten hingegen 2008 in einer ebenfalls randomisierten und kontrollierten Studie an 144 Patienten den negativen Einfluss einer totalen Nissen Fundoplicatio auf das postoperative Dysphagieoutcome verglichen mit einer Dor Fundoplicatio (140). Aus diesem Grund gilt die Fundoplicatio nach Dor heute weitestgehend als Standard unter den antirefluxiven Verfahren, welche mit der LHM kombiniert werden (140, 141).

Trotz einer adäquaten initialen Therapie in Form einer PD oder einer LHM zeigen 10-15% der Achalasiepatienten eine fortschreitende Verschlechterung ihrer ösophagealen Funktion und bis zu 5% die Entwicklung einer Achalasie im Endstadium (142). Für das Endstadium der Erkrankung existieren verschiedene Definitionen. Zusammengefasst sind dies: ein massiv dilatierter Ösophagus mit Nahrungsmittelretention, mit einer nicht ansprechenden Refluxerkrankung oder mit dem Vorhandensein von präneoplastischen Läsionen (2). In diesen Fällen kann zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten oder zur Verhinderung eines invasiven Karzinoms eine Ösophagektomie notwendig werden (2).

2.7.4 Vergleich endoskopischer und operativer Verfahren

Sowohl der Vergleich zwischen verschiedenen Therapieansätzen innerhalb einer Studie als auch der gleicher Therapieansätze zwischen verschiedenen Studien gestaltet sich in der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur aus vielerlei Gründen sehr schwierig. Zum einen ist an dieser Stelle die relativ geringe Anzahl an qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien zu nennen, zum anderen die in diesen hochwertigen Arbeiten untersuchten verhältnismäßig kleinen Patientenkollektive. Beide Punkte sind auf die vorangehend bereits beschriebene geringe Inzidenzrate der Achalasie zurückzuführen. Des Weiteren zeigt sich eine gewisse Heterogenität in der Definition des Therapieerfolges zwischen verschiedenen Studien, wodurch die Vergleichbarkeit deutlich eingeschränkt wird. Die Vergleichbarkeit wird darüber hinaus durch unterschiedliche Studienprotokolle ein und derselben Therapieoption zwischen verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten weiter reduziert. Jedoch bleibt es im Rahmen einer evidenzbasierten Medizin unverzichtbar, die ver-

schiedenen Therapieansätze an dieser Stelle miteinander zu vergleichen um die wissenschaftliche Basis des heute aktuellen therapeutischen Vorgehens darzulegen.

Als Therapiemodalitäten der ersten Wahl bei Patienten, deren gesundheitlicher Zustand auch eine Operation erlauben würde, zählen die LHM mit kombinierter Fundoplicatio und die PD mit stufenförmigem Dilatationsprotokoll (130). In einer randomisierten kontrollierten Multizenterstudie an mehr als 200 Patienten verglichen Boeckxstaens et al. im Jahr 2011 den Therapieerfolg der beiden vorangehend genannten Verfahren (5). Während die LHM zu einem klinischen Therapieerfolg bei 93% der Patienten nach 12 Monaten und 90% der Patienten nach 24 Monaten führte, konnte ein solcher bei Durchführung der PD in den gleichen Zeiträumen für 90% und 86% der Achalasiepatienten erhoben werden (5). Da ein signifikanter Unterschied weder bezüglich des klinischen therapeutischen Outcomes noch bezüglich der UÖS-Druckreduktion und der ösophagealen Entleerung belegt werden konnte, sind beide Verfahren als gleichwertig erfolgreich anzusehen (5). Zu einer potentiellen Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der PD könnte jedoch der Studienausschluss von 13 Patienten mit ösophagealer Perforation nach initialer Dilatation und der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum geführt haben (143). Unterschiede bestehen dagegen hinsichtlich einiger Subkollektive an Patienten und den möglichen Komplikationen. Einer Übersichtsarbeit von Ghoshal et al. aus dem Jahr 2011 zufolge gelten ein Alter >45 Jahre als günstiger und ein männliches Geschlecht als ungünstiger prognostischer Faktor bezüglich des Therapieerfolges der PD (144). Entsprechend würde einem jungen männlichen Patienten, wenn dies die institutionelle regionale Expertise erlaubt, eher eine LHM empfohlen werden (2). Hohe, sich jedoch nicht signifikant unterscheidende, Raten an abnormer Säureexposition fanden Boeckxstaens et al. sowohl nach Durchführung einer PD als auch nach einer LHM mit Dor Fundoplicatio (15% vs. 23% $p=0,28$) (5). Die schwerste Komplikation der PD ist die ösophageale Perforation. Die erhobenen Inzidenzraten liegen in Abhängigkeit vom verwendeten Protokoll zumeist zwischen 1,6% und 5% (5, 141, 145-147). Eine ernste Komplikation der LHM besteht in der inzidentiellen mukosalen Perforation während der muskulären Durchtrennung. Campos et al. beobachteten in einer großen Meta-Analyse aus dem Jahr 2009 ein solches Ereignis bei 6,9% der 3086 mit LHM behandelten Patienten (141). Der operative Verschluss der perforierten Mukosa erfolgte in allen Fällen innerhalb der Indexoperation und führte lediglich bei 0,7% der Patienten zu postoperativen klinischen Manifestationen (141). Alles in allem handelt es sich bei

der LHM mit kombinierter Fundoplicatio und der PD mit stufenförmigem Dilatationsprotokoll um sichere und effektive Therapiemethoden zur symptomatischen Behandlung der Achalasie (6).

Die Rolle der EBTI im Rahmen der Therapie der Achalasie ergibt sich aus der geringen Invasivität des Verfahrens und der niedrigen Komplikationsrate (6). Empfohlen wird dieses Verfahren entsprechend Patienten, deren Alter oder Komorbiditäten eine definitivere Versorgung nicht möglich erscheinen lassen (2, 130). Eine weitere Indikation zur Nutzung der EBTI stellt die Symptomkontrolle bei erfolgloser LHM und PD dar (2, 6). Nachteil dieser Therapiemethode ist die stark eingeschränkte Wirkdauer und der in einigen Studien nicht nachweisbare Effekt auf den Druck des UÖS sowie auf die ösophageale Entleerung (145). Pasricha et al. belegten in ihrer bereits 1995 veröffentlichten Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit der Botulinumtoxininjektion, welche bei 82% der Patienten zu einer initialen Symptombesserung führte (136). Vaezi et al. fanden in einer 1999 publizierten randomisierten und kontrollierten Studie ebenfalls eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome nach einer EBTI (145). Darüber hinaus zeigten diese Daten jedoch auch, dass der Effekt der EBTI vergleichsweise schnell im Laufe der Zeit schwand (145). Die Rate des Therapieerfolgs lag 12 Monate nach Botulinumtoxininjektion bei 32% und war damit signifikant niedriger als die der PD (70%) im gleichen Zeitraum innerhalb der Studie ($p=0,02$) (145).

Welche Rolle die POEM in der zukünftigen Therapie der Achalasie spielen wird, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Obwohl Studien bereits exzellente Kurzeitergebnisse belegten, fehlt es derzeit noch an größeren kontrollierten und randomisierten Arbeiten und vor allem an Langzeitergebnissen (7).

Im Rahmen einer Meta-Analyse von Schlottmann et al., welche 5834 mittels LHM behandelte Achalasiepatienten und 1958 mittels POEM therapierte Betroffene umfasste, fanden sich hinsichtlich des Therapieerfolges zwischen der LHM und der POEM nicht nur vergleichbare Daten, sondern sogar eine statistisch signifikante Überlegenheit letztgenannter (nach 12 Monaten Nachbeobachtung: POEM: 93,5% vs. LHM: 91%, $p=0,01$; nach 24 Monaten Nachbeobachtung: POEM: 92,7% vs. LHM: 90,0%; $p=0,01$) (7). Hierbei wurde jedoch lediglich dichotom zwischen Therapieerfolg und -misserfolg, ohne quantitative Abstufungen, unterschieden (7).

Darüber hinaus weisen die bereits zur Verfügung stehenden Studienergebnisse auf deutlich höhere Refluxraten unter den Betroffenen nach erfolgter POEM verglichen mit erfolgter LHM inklusive Fundoplicatio hin (Refluxsymptome: 18,5% vs. 17,5%, $p < 0,0001$, OR=1,69, OR 95% KI: 1,33-2,14; endoskopisch nachgewiesene GERD: 22,4% vs. 11,5%, $p < 0,0001$, OR=9,31, OR 95% KI: 4,71-18,85; pathologische pH-Metrie: 47,5% vs. 11,1%, $p < 0,0001$, OR=4,30, OR 95% KI: 2,96-6,27) (7). Auch wenn sich der nach POEM auftretende Reflux konservativ gut behandeln lässt und nur in ca. 2% der Fälle eine nachgeschaltete Dor-Fundoplicatio notwendig macht, äußern manche Autoren Sorge bezüglich der Folgen des Refluxes (7, 8).

Bis zur Publikation hochqualitativer Arbeiten mit längerem Nachbeobachtungsintervall, wird es unklar bleiben, ob der Vorteil einer etwas größeren Therapieerfolgsrate der POEM die potentiell mit ihr einhergehenden Nachteile überwiegt und ausreicht, die derzeit vorhandenen und bereits etablierten Verfahren wie die PD und die LHM langfristig zu verdrängen (2, 7).

3 Material und Methoden

3.1 Material

Im Nachfolgenden werden die zur Datenerhebung genutzten, und im Vorfeld des telefonisch durchgeführten Interviews den Patienten und deren Kontrollpersonen zugeschickten, Fragebögen näher erläutert. Erstellt wurden diese durch Herrn Prof. Dr. Johannes Schumacher und Frau Prof. Dr. Ines Gockel.

3.1.1 Fragebogen Achalasiepatienten

Die zu Beginn des Fragebogens erhobenen Angaben zur Person dienen neben der Identifikation der Probanden zur Vermeidung einer multiplen Teilnahme an der Studie, vor allem der Ermittlung demographischer Größen um das Patienten- und Kontrollkollektiv nachfolgend näher charakterisieren zu können. Neben Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße in cm, Angaben zu Kindern und Geschwistern so-

wie Ausbildung und Beruf, wird die Herkunft der Großeltern abgefragt, um den genetischen Hintergrund, der an der Studie teilnehmenden Personen, einschätzen zu können (siehe Kapitel 8.1 Fragebogen Achalasie-Betroffene). Ab Seite 4 des Fragebogens werden Angaben zu Krankheiten der Probanden bzw. deren erstgradigen Angehörigen erhoben. Im Zentrum dieser Dissertation steht dabei die Analyse der unter I aufgeführten und erhobenen immunologischen Erkrankungen bei Achalasiepatienten, deren Kontrollpersonen sowie den jeweiligen erstgradigen Familienangehörigen. Unter II bis IX erfolgte die Erfragung weiterer allgemein internistischer, allergischer, neurologischer, onkologischer und infektiöser Erkrankungen sowie die Aufnahme erhaltener Impfungen, deren Auswertung aber nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Ab Seite 11 des Fragebogens geht es um konkrete Angaben zur Achalasie der Betroffenen. Neben dem Manifestationsalter sind auch die Ausprägungen der achalasietypischen Symptome bei Beginn sowie deren zeitliche Dynamik im Verlauf der Erkrankung von Interesse. Abschließend wurden im Kapitel „Lebens- und Ernährungsgewohnheiten bei/vor Beginn der Achalasie“ selbige erfragt um potentielle, noch nicht bekannte, Risikofaktoren für das Auftreten der Erkrankung aus dem Bereich des täglichen Lebens identifizieren zu können.

3.1.2 Fragebogen Kontrollpersonen

Um systemische Fehler zu vermeiden und die Vergleichbarkeit zu wahren, ist der Fragebogen für das Kontrollkollektiv analog dem der Achalasiepatienten aufgebaut und formuliert. Lediglich Angaben, die sich konkret auf die individuelle Achalasieerkrankung oder die Lebens- und Ernährungsgewohnheiten bei/vor Beginn der Achalasie beziehen, wurden in diesem ausgespart. Analog zu den Achalasiepatienten machten die Kontrollpersonen neben den eigenen Angaben, auch Angaben über ihre erstgradigen Verwandten.

3.1.3 REDCap

Die in den telefonischen Interviews anhand der Fragebögen erhobenen Daten zu Achalasiepatienten und Kontrollpersonen sowie deren erstgradigen Verwandten wurden mit Hilfe der Onlineanwendung Research Electronic Data Capture (REDCap) (Version 4.8.13, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) gesammelt, verwaltet und mit den Kooperationspartnern der Universität Bonn geteilt. Der Zugang zu dieser Anwendung wurde von dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie Bonn zur Verfügung gestellt und erfolgte unter folgendem Link (148).

3.2 Methoden

3.2.1 Rekrutierung der Achalasiepatienten und Kontrollpersonen

Die Kontaktdaten der an dieser Studie teilnehmenden Patienten stammen aus dem Kollektiv einer genetischen Assoziationsstudie zur Identifikation von Risikogenen der Achalasie (109). Diese Studie erfolgte unter Zusammenarbeit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz mit den Kooperationspartnern des Instituts für Humangenetik der Universitätsklinik Bonn und des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Bonn (109). Die initiale Rekrutierung der Achalasiepatienten erfolgte mit Hilfe des „achalasia risk consortium“, einer europäischen Initiative unter Leitung von Frau Prof. Dr. Ines Gockel, welche das Ziel verfolgt, die zellbiologischen Ursachen der Achalasie aufzuklären und durch die gewonnenen Erkenntnisse langfristig einen Beitrag zur Entwicklung eines verbesserten präventiven Vorgehens und kausal wirkender Therapieansätze zu leisten (149). Die Kontaktaufnahme mit den Achalasiepatienten zum Zwecke der Datenerhebung erfolgte, unter Zustimmung der Probanden, durch das Zusenden eines Anschreibens, welches die Bitte zur Teilnahme und zur Bearbeitung des beiliegenden Fragebogens beinhaltete. Einige Werkzeuge nach dem kalkulierten Eintreffen des Anschreibens erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme. Dieses Gespräch diente vornehmlich der Erteilung des Einverständnisses bezüglich der Teilnahme an dem telefonisch durchgeführten Interview, der Beantwortung verfahrensbezogener Fragen und der Vereinbarung eines neuen Termins zur

gemeinsamen Durcharbeit und Besprechung des Fragebogens. In der Regel erfolgte die Erhebung der personen- und krankheitsbezogenen Daten also erst beim dritten Kontakt mit dem Patienten, wenn dieser den Fragebogen zum besseren Verständnis vor sich liegen und genügend Zeit zur Bearbeitung hatte.

Zur Generierung eines adäquaten altersadaptierten Kontrollkollektivs, welches durch vergleichbare Lebens- und Umweltbedingungen wie die Patienten geprägt wurde, wurden letztgenannte gebeten ihre Ehe- bzw. Lebenspartner bezüglich einer Teilnahme an der Studie zu fragen. Im Falle einer Zustimmung der Ehe- bzw. Lebenspartner wurde analog zu dem Vorgehen bei den Patienten verfahren.

3.2.2 Studie, Studienkollektiv und Einschlusskriterien

Auf Grundlage dieses Vorgehens konnten nach Kontrolle der Einschlusskriterien 696 Achalasiepatienten und 410 Kontrollpersonen in die Fall-Kontroll-Studie aufgenommen werden. Der Einschluss der Lebenspartner als Kontrollpersonen diente dem Ziel einer statistischen Vergleichbarkeit zwischen Erkrankten und Kontrollpersonen hinsichtlich Alter, Bildungsgrad und Herkunft. Zudem bringt dieses Vorgehen auch eine über eine gewisse Zeit bestehende, weitgehende Vergleichbarkeit hinsichtlich den auf Patienten und Kontrollpersonen einwirkenden Lebensbedingungen und Umweltfaktoren mit sich. Ein weiterer Faktor, der für die Wahl der Lebenspartner als Kontrollpersonen sprach, war die Annahme, dass deren Verbundenheit zu den Patienten zu einer Maximierung der Teilnehmerrate als auch der Qualität der getroffenen Aussagen unter den Kontrollpersonen führe. Neben den Angaben über die Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen selbst, konnten auf diese Weise Informationen von 2543 erstgradig verwandten Familienangehörigen (1392 Eltern und 1151 Geschwister) auf Seiten der Achalasiepatienten und von 1497 entsprechend erstgradigen Familienangehörigen (820 Eltern und 677 Geschwister) auf Seiten der Kontrollpersonen erhoben werden. Aufgrund des gewählten Studiendesigns wurde die Anzahl der Kinder der teilnehmenden Patienten und Kontrollpersonen zwar erhoben, da sich diese in den meisten Fällen jedoch entsprachen, wurde die Anzahl der Kinder und deren Krankheitsanamnese im Rahmen der Familienanalyse nicht weiter ausgewertet.

Bezüglich der vorangehend bereits erwähnten Einschlusskriterien zur Studienteilnahme galt neben der Volljährigkeit der Probanden auch die gesicherte Diagnose der

Achalasie unter den Betroffenen als Voraussetzung. Die Diagnosestellung erfolgte im Vorfeld mittels Ösophagusmanometrie und/oder Ösophagusbreischluck. Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung erfolgte eine Endoskopie. Das Vorliegen der gesicherten Diagnose „Achalasie“ wurde bei den Betroffenen im Rahmen der bereits vorangehend erwähnten GWAS geprüft und entsprechend sichergestellt (109). Ein weiteres Einschlusskriterium war die zentraleuropäische (Nord-, West- und Mitteleuropa) Herkunft der Studienteilnehmer. Hierunter wurden folgende Länder subsumiert:

- Nordeuropa: Dänemark, Island, Norwegen, Schweden
- Westeuropa: Belgien, Frankreich, Großbritannien, Irland, Monaco, Niederlande, Nordirland
- Mitteleuropa: Deutschland, Liechtenstein, Luxemburg, Österreich, Polen, Schweiz, Slowakische Republik, Tschechische Republik

Von einer entsprechenden zentraleuropäischen Herkunft wurde ausgegangen, wenn 3 der 4 Großeltern der Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus o.g. Ländern stammten. Dieses Einschlusskriterium diente dazu, den ethnischen/genetischen Geltungsbereich der in dieser Dissertation nachfolgend dargelegten Ergebnisse zu definieren.

Die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erteilte die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie (Bearbeitungsnummer: 837.023.09(6528)).

3.2.3 Durchführung der Anamneseerhebung

Die Anamneseerhebung erfolgte zwischen September 2012 und Oktober 2013 als strukturiertes telefonisches Interview durch einen von insgesamt 4 Doktoranden der Universitätsmedizin Mainz. Die Patienten und Kontrollpersonen teilten dabei die Ergebnisse der im Vorfeld stattgefundenen Bearbeitung der Fragebögen mit. Es bestand für die Interviewten zu jeder Zeit die Möglichkeit Fragen zu Inhalt der abgehandelten Themengebiete und Bedeutung der verwendeten Fachbegriffe zu stellen. Um von qualitativen Schwankungen der Internetverbindung unabhängig zu sein und die Daten offline passwortgeschützt zu sichern, erfolgte die Aufnahme der Daten während des Gespräches in ein analog zu den Fragebögen gestaltetes PDF-

Formular, dessen Inhalt im Anschluss nach dem Interview in die Onlineanwendung REDCap übertragen wurde.

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Datenverarbeitung und Datenanalyse

Das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie Bonn unter Leitung des Instituts für Humangenetik Bonn übernahm mittels SAS 8.02® (SAS 8.02, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) sowohl die statistische Analyse der Daten von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen im Rahmen dieser Studie, als auch die Auswertung der Angaben der jeweils erstgradigen Verwandten im Sinne der Familienanalyse.

Zudem wurde die statistische Auswertung der Daten von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen im Rahmen dieser Fall-Kontroll-Studie eigenständig mittels IBM SPSS Statistics 22® (IBM Corp., Armonk, NY, USA) nachvollzogen und darüber hinaus um die Analyse der Angaben hinsichtlich des atopischen Ekzems innerhalb der Freitexteingaben erweitert.

Die Diagramme, welche zur Darstellung, der in dieser Arbeit erhobenen Daten, verwendet wurden, wurden ebenfalls eigenständig erstellt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik erfolgt die Darstellung kategorialer oder ordinaler Variablen in Form von absoluten (N) und relativen (%) Häufigkeiten. Die Lage stetiger Variablen wird hingegen in Abhängigkeit ihrer Verteilung als Mittelwert (normalverteilt) oder Median (nicht normalverteilt) angegeben. Als Maß der Streuung dient die Standardabweichung (SD).

Die verwendeten Testmethoden im Rahmen der konfirmatorischen Statistik unterscheiden sich ebenso in Abhängigkeit von der Art der untersuchten Variablen. Für kategoriale oder ordinale Variablen erfolgte die Auswertung mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher oder des Chi-Quadrat-Tests. Normalverteilte stetige Variablen wurden durch Anwendung des T-Tests statistisch untersucht, deren nicht-normalverteiltes Pendant hingegen mittels Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test.

Die verwendeten OR und die OR 95% KI resultierten aus erstellten Vierfeldertafeln.

Zur Analyse der Daten der erstgradigen Verwandten wurde eine logistische Regression verwendet (110).

Die durchgeführte statistische Testung geschah stets zweiseitig. Die Auswertung basierte auf einem Signifikanzniveau von 5%. Auf eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wurde aufgrund der explorativen Ausrichtung dieser Fall-Kontroll-Studie verzichtet.

4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Befragungen von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen sowie deren statistische Auswertung vorgestellt. Zunächst werden die Resultate der demographischen Größen der befragten Studienkollektive dargelegt. Im Anschluss folgen die Ergebnisse der Analyse der Häufigkeiten (auto-)immunologischer Erkrankungen sowohl von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen als auch von den jeweiligen erstgradig verwandten Angehörigen. Sowohl im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse von Indexpatienten und Lebenspartner als auch innerhalb der Familienanalyse werden die statistisch signifikanten Resultate den entsprechend nicht signifikanten vorangestellt. Hinsichtlich der Analyse der Angaben nicht-(auto-)immunologischer Erkrankungen im Rahmen dieser Studie, wird an dieser Stelle auf die Arbeiten von Gavin Lehmann, Anette Schafft und Eva Jasmin Schaich verwiesen (150-152).

4.1 Patienten- und Kontrollgruppe

Wie vorangehend bereits erwähnt, konnten im Rahmen dieser Fall-Kontroll-Studie 696 Achalasiepatienten und 410 Kontrollpersonen in selbige eingeschlossen werden.

4.1.1 Geschlechtsspezifische Zusammensetzung

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Verteilung innerhalb der Studienkollektive setzt sich die Gruppe der 696 Achalasiepatienten zu 51,9% (n=361) aus Frauen und zu 48,1% (n=335) aus Männern zusammen. Die Gruppe der Kontrollpersonen besteht zu 48,0% (n=197) aus Frauen und 52,0% (n=213) aus Männern. Die geschlechtsspezifische Zusammensetzung zwischen der Gruppe der Achalasiepatienten und der Gruppe der Kontrollpersonen weicht im Rahmen der statistischen Auswertung nicht signifikant voneinander ab ($p=0,237$). Abbildung 3 veranschaulicht die geschlechtsspezifische Verteilung innerhalb der Studienkollektive.

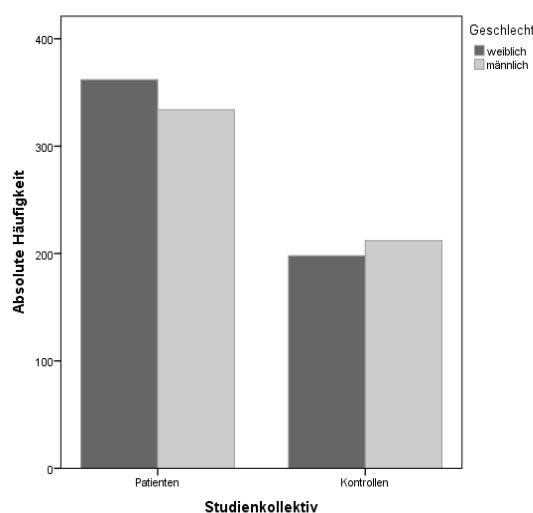


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Studienkollektive

4.1.2 Altersstruktur

Zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung sind die unter Achalasie leidenden Studienteilnehmer im Durchschnitt (\pm SD) 50,9 Jahre alt (Frauen: 50,5 (\pm 14,4) Jahre; Männer: 51,5 (\pm 16,2) Jahre). Das Durchschnittsalter (\pm SD) der Kontrollgruppe erreicht 52,4 Jahre (Frauen: 51,8 (\pm 14,2) Jahre; Männer: 53,3 (\pm 13,2) Jahre). Ein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe besteht nicht ($p=0,09$). Eine graphische Darstellung der Altersverteilung von Probandinnen und Probanden der Patienten- und Kontrollgruppe zeigt Abbildung 4.

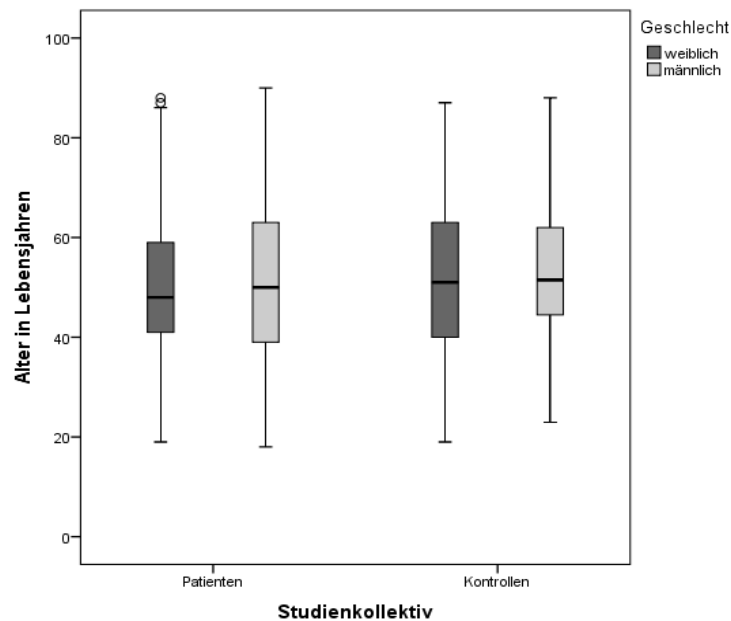


Abbildung 4: Altersstruktur der Studienkollektive

4.1.3 Körpergröße

Die durchschnittliche Körpergröße (\pm SD) der Achalasiepatienten beträgt 180,30 (\pm 6,90) cm. Die Achalasiepatientinnen sind hingegen im Mittel (\pm SD) 166,62 (\pm 6,49) cm groß. Die Größe der Kontrollprobandinnen bzw. -probanden beträgt im Durchschnitt (\pm SD) 166,71 (\pm 5,91) cm bzw. 178,95 (\pm 6,17) cm. Hieraus resultiert eine durchschnittliche Körpergröße innerhalb der jeweiligen Studiengruppe von ca. 173 cm (Tabelle 2).

4.1.4 Familienstruktur

Bezüglich der Familienstruktur besitzen nach Auswertung der getätigten Angaben sowohl die Mitglieder der Achalasie- als auch die der Kontrollgruppe im Mittel 1,65 Geschwister. Hinsichtlich der Anzahl an Kindern erfolgte keine weitere Auswertung, entsprechen sich doch in den allermeisten Fällen die Kinder der Mitglieder der Achalasie- und die der Kontrollgruppe aufgrund des gewählten Studiendesigns.

Tabelle 2: Kenngrößen der Patienten- und Kontrollgruppe

Merkmal	Patienten	Kontrollpersonen
Anzahl in N	696	410
Ø Alter in Jahren	50,9	52,4
Geschlecht in % (N)		
-Männer	48,1 (335)	52,0 (213)
-Frauen	51,9 (361)	48,0 (197)
Ø Körpergröße in cm	173,19	173,09
Ø Anzahl an Geschwistern	1,65	1,65
Schulabschluss in % (N)		
- Kein Schulabschluss	0,7 (5)	0 (0)
- Hauptschule oder Realschule mit abgeschlossener Berufsausbildung	50,9 (354)	57,1 (234)
- Abitur mit abgeschlossener Berufsausbildung	13,8 (96)	11,0 (45)
- Abitur und Hochschulbesuch	32,2 (224)	30,2 (124)
- andere	2,4 (17)	1,7 (7)

4.1.5 Bildungsgrad

Die statistische Auswertung des von den Probanden angegebenen Schulabschlusses/ beruflichen Werdeganges lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ($p=0,128$). Sowohl in der Gruppe der Betroffenen als auch in der der Kontrollen überwiegt das Vorhandensein eines Haupt- oder Real- schulabschlusses mit jeweils abgeschlossener Berufsausbildung (50,9% der Patienten; 57,1% der Kontrollen). Danach folgen mit abnehmender Häufigkeit in beiden Kollektiven: Abitur mit Hochschulbesuch (32,2% der Patienten; 30,2% der Kontrollen), Abitur mit abgeschlossener Berufsausbildung (13,8% der Patienten; 11,0% der Kontrollen) sowie kein Schulabschluss (0,7% der Patienten; 0% der Kontrollen). Einen Überblick über die relativen Häufigkeiten der verschiedenen schulischen und beruflichen Werdegänge zeigen Tabelle 2 und Abbildung 5.

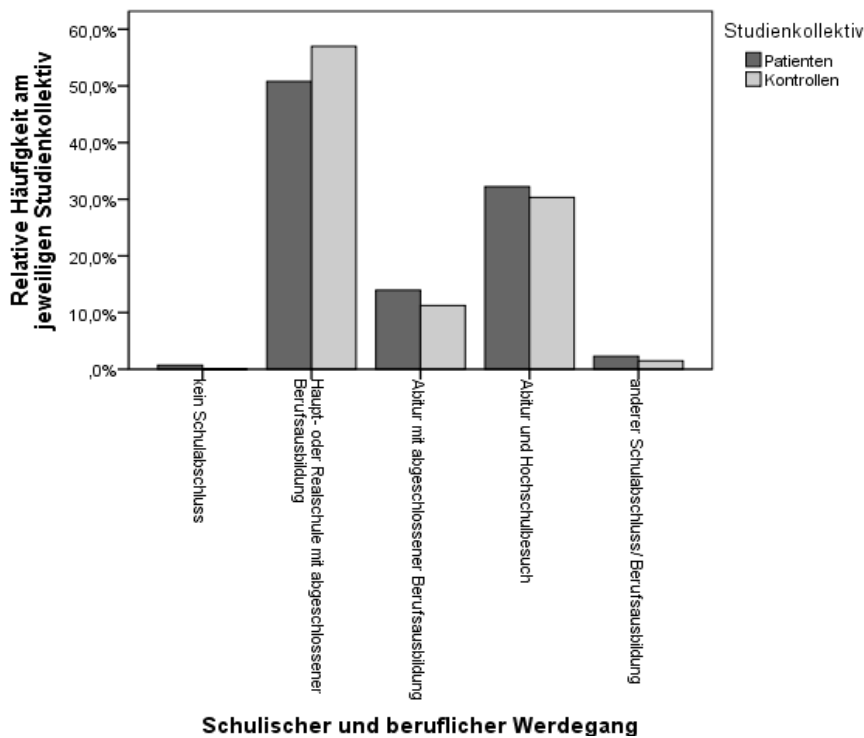


Abbildung 5: Schulischer und beruflicher Werdegang der Studienkollektive

4.1.6 Manifestationsalter der Achalasie

Das im Rahmen der telefonischen Befragungen erhobene durchschnittliche Manifestationsalter (\pm SD) der Achalasie beträgt 35,56 (\pm 16,36) Jahre. Als Minimum wurde ein Manifestationsalter von 0 Jahren, als Maximum ein Alter von 85 Jahren dokumentiert. Somit ergibt sich eine Spannweite der Verteilung von 85 Jahren. Details der in dieser Studie erhobenen Verteilung des Manifestationsalters verdeutlicht Abbildung 6.

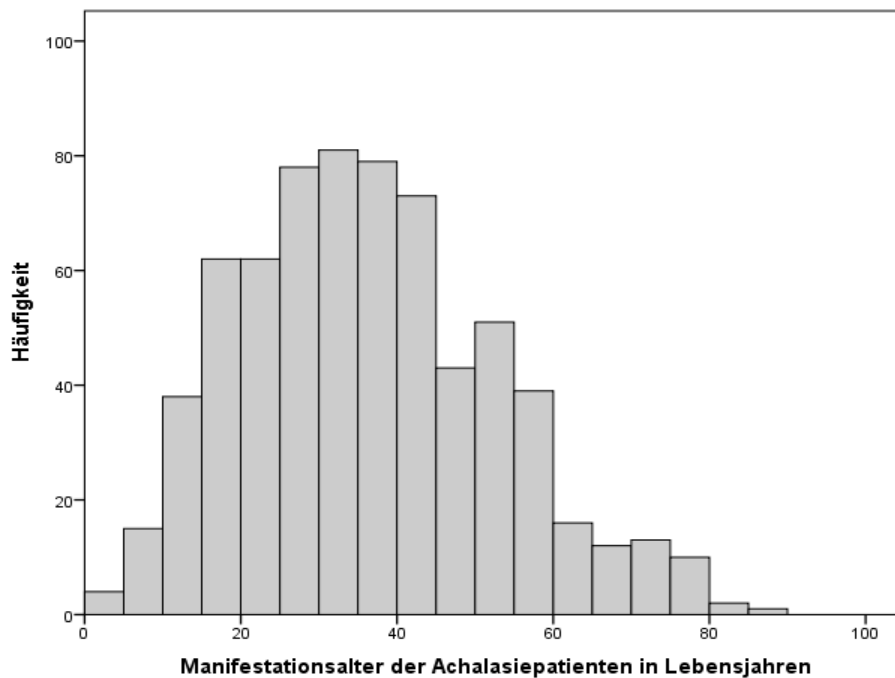


Abbildung 6: Verteilung des Manifestationsalters der Achalasie

4.2 Immunologische Krankheiten

Sowohl die Achalasiepatienten als auch die entsprechenden Kontrollpersonen wurden im Rahmen der telefonischen Interviews hinsichtlich des Vorhandenseins zahlreicher (auto-)immunologischer Erkrankungen befragt. Diese (auto-)immunologischen Erkrankungen wurden innerhalb des Fragebogens gruppiert nach den vorrangig betroffenen Organsystemen angeordnet. Analog dem strukturellen Aufbau des Fragebogens erfolgte die statistische Auswertung der erfragten Krankheitsbilder nach einem deduktiven Vorgehen. Zunächst wurde das Auftreten (auto-)immunologischer Erkrankungen im Allgemeinen zwischen Achalasiepatienten und dem Kontrollkollektiv statistisch ausgewertet. Anschließend folgte die Analyse der überwiegend organbezogenen Erkrankungsgruppen: „Magen/Darm“, „Multiple Organmanifestationen“, „Leber/Gallengänge“, „Stoffwechsel“, „Schilddrüse“, „Skelettsystem/Gelenke“, „Auge/Tränendrüse/Speicheldrüse“, „Haut“, „Nebennierenrinde“, „Niere“, „Gehirn/Nerven“, „Herz“, „Haare“ und „Andere immunologische Krankheiten“. Letztgenannte gab den Studienteilnehmern die Möglichkeit, ungeachtet der vorgefertigten Antwortmöglichkeiten, Krankheitsentitäten zu nennen, welche zuvor nicht konkret abgefragt wurden. Auf die Auswertung der organbezogenen Erkrankungsgruppen folgend,

wurde die Analyse der im Fragebogen aufgeführten spezifischen immunologischen Krankheitsbilder vorgenommen. Hierbei machten sowohl die Achalasiepatienten als auch die Kontrollpersonen einerseits Angaben zur eigenen Person, andererseits auch zu deren erstgradigen Verwandten. In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse des Vergleichs von Patienten und Kontrollpersonen als auch die der Familienanalyse getrennt voneinander dargelegt.

4.2.1 Vergleich Patienten und Kontrollpersonen

Wie vorangehend erwähnt, wurde zunächst das Vorhandensein von (auto-)immunologischen Erkrankungen im Allgemeinen untersucht. 21,3% der Achalasiepatienten und 13,2% der Kontrollpersonen gaben bei der Befragung an, unter einer solchen zu leiden (Abbildung 7).

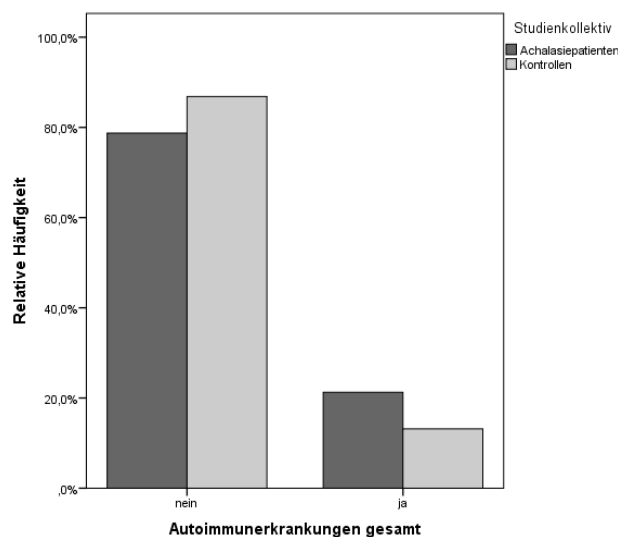


Abbildung 7: Relative Manifestationshäufigkeit der Autoimmunerkrankungen insgesamt

Im Rahmen der Auswertung durch den exakten Test nach Fisher konnte für dieses Merkmal ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen belegt werden ($p=7,02 \times 10^{-4}$). Es berechnete sich eine OR von 1,78 mit einem OR 95% KI zwischen 1,27 und 2,50.

Im Zuge der Analyse der, teilweise mehrere Krankheitsentitäten umfassenden, immunologischen organbezogenen Erkrankungsgruppen erreichte die Gruppe der Hauterkrankungen und die Gruppe der „Anderen immunologischen Krankheiten“ statistische Signifikanz. Während 7,2% der Achalasiepatienten eine der im Fragebogen an-

geführten Hauterkrankungen angaben, waren dies im Kontrollkollektiv lediglich 3,7%. Hieraus ergab sich ein p-Wert von 0,017 sowie eine OR von 2,04 (OR 95% KI: 1,13-3,68). Bezüglich der inhomogenen Gruppe der „Anderen immunologischen Krankheiten“ machten 3,6% der von Achalasie betroffenen Personen Angaben, welche in diese Kategorie fielen. Auf Seiten des Kontrollkollektivs waren dies nur 0,5%. Es errechnete sich ein p-Wert von $8,46 \times 10^{-4}$ sowie eine OR von 7,60 (OR 95% KI: 1,79-32,26).

Im Rahmen der weiteren statistischen Auswertung wurden zudem die in den organbezogenen Krankheitsgruppen enthaltenen (auto-)immunologischen Krankheitsentitäten einzeln auf Signifikanz, bezüglich eines gehäuften Vorkommens bei Achalasiepatienten oder Kontrollpersonen, untersucht. Hierbei erreichten sowohl die Psoriasis als auch das Sjögren-Syndrom die Marke der statistischen Signifikanz. 6,3% der Achalasiepatienten jedoch nur 2,4% der Kontrollpersonen gaben an, unter einer Psoriasis zu leiden ($p=0,004$). Es errechnete sich eine OR von 2,70 (OR 95% KI: 1,34-5,42) (Abbildung 8). Das Sjögren-Syndrom wurde auf Seiten der an Achalasie erkrankten Probanden in 1,2% der Fälle, auf Seiten des Kontrollkollektivs in keinem Fall angegeben ($p=0,029$). Eine OR konnte in diesem Zusammenhang bei fehlendem Auftreten des Sjögren-Syndroms in den Reihen der Kontrollpersonen entsprechend nicht ermittelt werden (Abbildung 9). Darüber hinaus erreichte eine dritte Krankheitsentität statistische Signifikanz. Eine nochmalige Durchsicht, manuelle Auszählung und statistische Auswertung bezüglich der Angaben eines atopischen Ekzems im Rahmen der Freitexteingaben innerhalb der Gruppe der „Anderen immunologischen

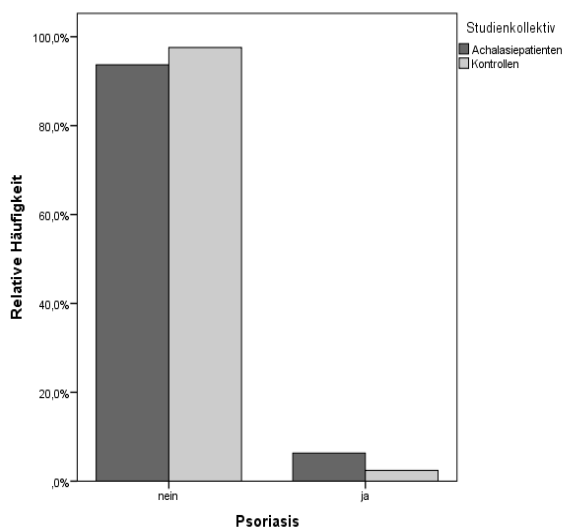


Abbildung 8: Relative Manifestationshäufigkeit der Psoriasis

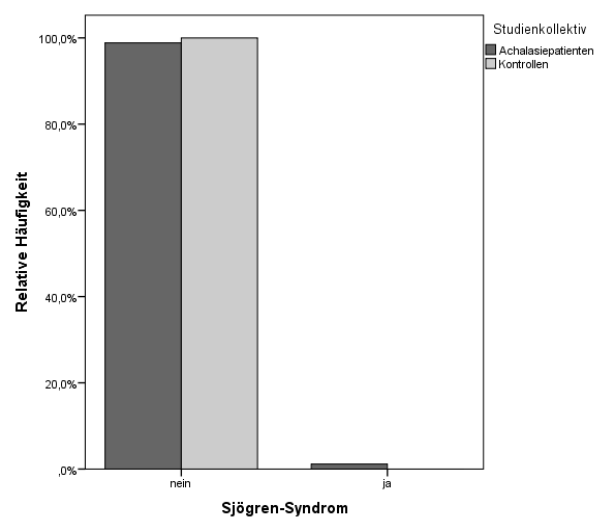


Abbildung 9: Relative Manifestationshäufigkeit des Sjögren-Syndroms

Krankheiten“ lieferte für diese Krankheitsentität einen p-Wert von 0,014. Es resultierte eine OR von 8,40 (OR 95% KI: 1,10-64,08). Diese Daten gründen auf einer Manifestation der Neurodermitis bei 2,0% der Achalasiepatienten und bei 0,2% der Kontrollpersonen (Abbildung 10).

Eine Gegenüberstellung der relativen Manifestationshäufigkeiten der statistisch signifikant mit der Achalasie assoziierten (auto-)immunen Krankheitsentitäten zeigt Abbildung 11.

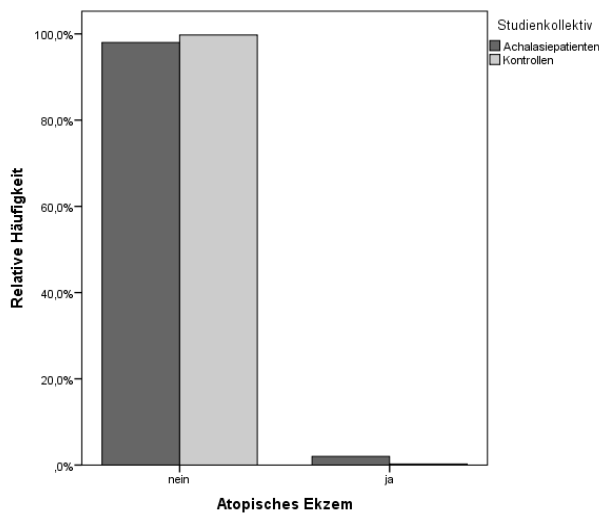


Abbildung 10: Relative Manifestationshäufigkeit des atopischen Ekzems

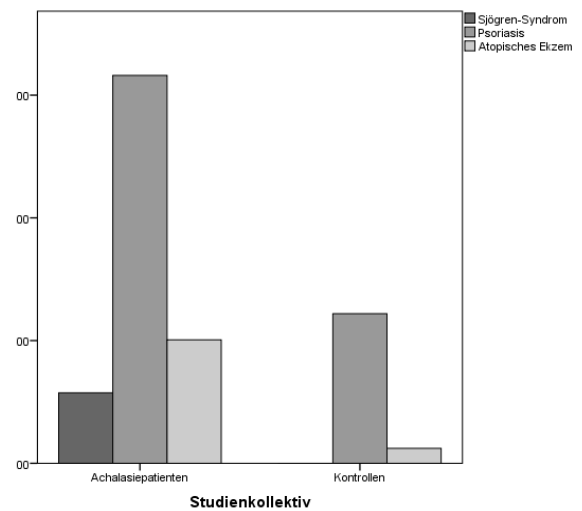


Abbildung 11: Relative Manifestationshäufigkeiten ausgewählter immunologischer Erkrankungen

Abgesehen von den organbezogenen Erkrankungsgruppen „Haut“ und „Andere immunologische Krankheiten“ konnten im Zuge dieser Arbeit keine weiteren signifikanten Häufungen bezüglich den erfragten immunologischen organbezogenen Erkrankungsgruppen „Magen/Darm“ ($p=0,281$), „Multiple Organmanifestationen“ ($p=0,478$), „Leber/Gallengänge“ ($p=1,00$), „Stoffwechsel“ ($p=0,422$), „Schilddrüse“ ($p=0,120$), „Skelettsystem/Gelenke“ ($p=0,500$), „Auge/Tränendrüse/Speicheldrüse“ ($p=0,166$), „Nebennierenrinde“ ($p=1,00$), „Niere“ ($p=0,300$), „Gehirn/Nerven“ ($p=0,657$), „Herz“ ($p=1,00$), „Haare“ ($p=0,275$) sowie „Gefäße/Blut“ ($p=1,00$) zwischen den Achalasiepatienten und den Kontrollpersonen erhoben werden.

Tabelle 3 gibt im Folgenden einen Überblick über die statistischen Größen der Auswertung der (auto-)immunologischen Erkrankungen insgesamt sowie der entsprechenden organspezifischen Erkrankungsgruppen zwischen den Achalasiepatienten und den Kontrollpersonen.

Tabelle 3: Resultate der Analyse organspezifischer autoimmuner Erkrankungsgruppen und autoimmuner Erkrankungen insgesamt zwischen Achalasiepatienten und Kontrollpersonen

Merkmal	Patienten	Kontroll- personen	p-Wert	Odds-Ratio	OR 95% KI
Immunologische Erkrankungen:					
- insgesamt in % (N)	21,3 (148)	13,2 (54)	7,02x10 ⁻⁴	1,78	(1,27-2,50)
- organbezogene Gruppen:					
-Magen/Darm in % (N)	1 (7)	2,0 (8)	0,281	0,51	(0,18-1,42)
-Multiple Organmanifestationen in % (N)	0,6 (4)	1 (4)	0,478	0,59	(0,15-2,36)
-Leber/Gallengänge in % (N)	0,4 (3)	0,2 (1)	1,00	1,77	(0,18-17,08)
-Stoffwechsel in % (N)	0,7 (5)	0,2 (1)	0,422	2,96	(0,35-25,42)
-Schilddrüse in % (N)	4,0 (28)	2,2 (9)	0,120	1,87	(0,87-4,00)
-Skelettsystem/Gelenke in % (N)	3,9 (27)	2,9 (12)	0,500	1,34	(0,67-2,67)
-Auge/Tränendrüse/Speicheldrüse in % (N)	1,1 (8)	0,2 (1)	0,166	4,76	(0,59-38,16)
-Haut in % (N)	7,2 (50)	3,7 (15)	0,017	2,04	(1,13-3,68)
-Nebennierenrinde in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
-Niere in % (N)	0,4 (3)	0,0 (0)	0,300	-	(-)
-Gehirn/Nerven in % (N)	0,6 (4)	0,2 (1)	0,657	2,36	(0,26-21,22)
-Herz in % (N)	0,4 (3)	0,2 (1)	1,00	1,77	(0,18-17,08)
-Haaren in % (N)	1,6 (11)	0,7 (3)	0,275	2,18	(0,60-7,86)
-Gefäße/Blut in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
-Andere immunologische Krankheiten in % (N)	3,6 (25)	0,5 (2)	8,46x10 ⁻⁴	7,60	(1,79-32,26)

Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte für die erfragten einzelnen Krankheitsentitäten der Gruppe der immunologischen Erkrankungen des Magens und des Darms keine Signifikanz erhoben werden. Während 0,1% der interviewten Achalasiepatienten eine Colitis ulcerosa angaben, waren dies auf Seiten der Kontrollpersonen 0,7%. Hieraus resultierte ein p-Wert von 0,147 sowie eine OR von 0,20 (OR 95% KI: 0,02-1,88). Einen diagnostizierten M. Crohn führten 0,3% der von Achalasie betroffenen Personen sowie 1,2% der Kontrollpersonen an. Der diesbezügliche p-Wert liegt mit 0,11 über dem Signifikanzniveau von 5%. Die OR beträgt 0,23 (OR 95% KI: 0,05-1,21). Darüber hinaus konnten auch hinsichtlich einer Gluten-Unverträglichkeit (Sprue/Zöliakie) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Angaben der Studienpopulationen ermittelt werden. 0,6% der Achalasiepatienten jedoch keiner aus der Gruppe der Kontrollpersonen gaben an, unter einer Gluten-Unverträglichkeit zu leiden ($p=0,30$). Eine OR konnte aufgrund der fehlenden Manifestation in der Gruppe der Kontrollpersonen nicht errechnet werden.

Für die erfragten Krankheitsentitäten aus der Gruppe der immunologischen Erkrankungen mit multiplen Organmanifestationen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem Patienten- und Kontrollkollektiv. Lupus erythematodes wurde von 0,3% der an Achalasie leidenden Personen sowie von 0,2% der Kontrollgruppe genannt. Hieraus ergaben sich ein p-Wert von 1,00, eine OR von 1,18 sowie ein OR 95% KI von 0,11-13,04. Sowohl hinsichtlich dem M. Behcet als auch hinsichtlich der Sklerodermie ließen sich weder in der Gruppe der Achalasiepatienten noch in der Gruppe der Kontrollpersonen entsprechende Krankheitsmanifestationen erheben. Folglich konnte weder für den M. Behcet noch für die Sklerodermie ein p-Wert, eine OR oder ein OR 95% KI errechnet werden. Eine Sarkoidose wurde von 0,3% der an Achalasie erkrankten Probanden sowie von 0,7% der Kontrollpersonen als manifeste Erkrankung genannt. Es konnte ein p-Wert von 0,37, eine OR von 0,39 sowie ein OR 95% KI von 0,07-2,35 ermittelt werden.

Hinsichtlich der ebenfalls unter den Probanden erfragten Autoimmunhepatitis und der primär biliären Zirrhose, aus der Gruppe der immunologischen Erkrankungen von Leber und Gallengänge, zeigten sich in unserer Erhebung ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Manifestationshäufigkeit zwischen Achalasiepatienten und Kontrollpersonen. Für die Autoimmunhepatitis konnte ein p-Wert von 1,00 sowie eine OR von 1,18 (OR 95% KI: 0,11-13,04) erhoben werden. Diese statistischen Größen basieren auf einem Vorkommen der Autoimmunhepatitis bei

0,3% der Achalasiepatienten und 0,2% der Kontrollpersonen. Die primär biliäre Zirrhose wurde als Komorbidität von 2 Achalsiebetreffenen (0,3%) jedoch von keinem der Kontrollpersonen angegeben. Hieraus resultierte ein p-Wert von 0,53. Eine OR sowie ein OR 95% KI konnte entsprechend nicht berechnet werden.

Hinsichtlich einer bestehenden Erkrankung an Diabetes mellitus Typ I gaben 0,7% der Achalasiepatienten und 0,2% der Kontrollgruppe eine entsprechende Manifestation an. Anhand des ermittelten p-Wertes von 0,42 konnte auch für den Diabetes mellitus Typ I kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens zwischen den untersuchten Studienkollektiven belegt werden. Die OR beträgt 2,96 (OR 95% KI: 0,35-25,42).

Auch im Rahmen der erhobenen Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Manifestationshäufigkeit zwischen den Mitgliedern der Achalasie- und der Kontrollgruppe. Während 3,3% der Achalasiepatienten angaben, unter einer Hashimoto Thyreoiditis zu leiden, waren dies auf Seiten der Kontrollpersonen lediglich 2,0%. Auf Grundlage dessen errechnete sich ein p-Wert von 0,26 sowie eine OR von 1,72 (OR 95% KI: 0,76-3,88). Hingegen wurde für den M. Basedow eine Häufigkeit von 0,7% bei den Achalasiepatienten und von 0,2% im Kontrollkollektiv erhoben. Die weitere Auswertung der Daten ergab für den M. Basedow einen p-Wert von 0,42 sowie eine OR von 2,96 (OR 95% KI: 0,35-25,42).

Hinsichtlich dem Skelettsystem und den Gelenken wurde das Auftreten der rheumatoiden Arthritis und des M. Bechterew in der Achalasie und Kontrollgruppe erhoben und entsprechend ausgewertet. Es konnte für die rheumatoide Arthritis ein p-Wert von 0,14 und eine OR von 1,87 (OR 95% KI: 0,84-4,19) erhoben werden. Diese Daten gründen auf einer angegebenen Manifestation der rheumatoiden Arthritis bei 3,6% der Achalasiepatienten und 2,0% der Kontrollpersonen. Das Vorkommen eines M. Bechterew wurde hingegen von 0,3% der von Achalasie betroffenen Personen und 1,0% der Mitglieder der Kontrollgruppe angegeben. Es ließ sich aus diesen Angaben ein p-Wert von 0,20 sowie eine OR von 0,29 (OR 95% KI: 0,05-1,60) ableiten. Folglich konnten weder für die rheumatoide Arthritis noch für den M. Bechterew signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens zwischen den untersuchten Gruppen gefunden werden.

Eine autoimmune Uveitis wurde von keinem der Achalasiepatienten jedoch von 0,2% der Kontrollpersonen angegeben. Der erhobene Unterschied zwischen den Manifestationshäufigkeiten der autoimmunen Uveitis in den untersuchten Studienpopulationen ist, entsprechend dem resultierenden p-Wert von 0,37, als nicht signifikant anzusehen. Eine Berechnung der OR sowie des entsprechenden OR 95% KI war aufgrund des fehlenden Vorkommens der autoimmunen Uveitis unter den Achalasiepatienten nicht möglich.

Während im Rahmen dieser Erhebung statistisch signifikante Häufungen hinsichtlich der Angaben zur übergeordneten Gruppe der Hauterkrankungen als auch zur Psoriasis und zum atopischen Ekzem innerhalb der Achalasiegruppe gefunden werden konnten, zeigte sich eine solche Signifikanz für die Vitiligo, als weitere immunologische Hauterkrankung, nicht ($p=0,55$). In der Gruppe der von Achalasie Betroffenen betrug die relative Häufigkeit der Vitiligo 0,9%. Hingegen lag die relative Häufigkeit unter den Kontrollpersonen mit 1,2% etwas höher. Für die OR errechnete sich ein Wert von 0,70 (OR 95% KI: 0,21-2,32).

Die Niere und Nebennieren betreffend zeigten sich weder für die Angabe einer Glomerulonephritis noch für die eines M. Addison signifikante Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. 0,4% der Achalasiepatienten jedoch keiner der Kontrollpersonen gaben das Vorhandensein einer Glomerulonephritis an ($p=0,30$). Ein M. Addison wurde von 0,1% der Achalasiepatienten jedoch keinem Mitglied der Kontrollgruppe angeführt ($p=1,00$). Für beide Krankheitsentitäten konnten aufgrund der fehlenden Angaben innerhalb der Kontrollgruppe keine OR oder OR 95% KI errechnet werden.

Auch für die erfragten immunologischen Krankheitsentitäten aus der Gruppe „Gehirn/Nerven“ konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Manifestationshäufigkeit zwischen den Achalasiepatienten und den Kontrollpersonen errechnet werden. Unter den Achalasiepatienten fanden sich bei 0,3% eine multiple Sklerose, bei 0,1% eine Myasthenia gravis und bei ebenfalls 0,1% eine Narkolepsie. Während keine Fälle von Myasthenia gravis oder Narkolepsie unter den Probanden der Kontrollgruppe identifiziert werden konnten, wurde eine multiple Sklerose von 0,2% der Kontrollpersonen angegeben. Hieraus resultierte für die multiple Sklerose, als auch für die Myasthenia gravis und die Narkolepsie ein p-Wert von 1,00 sowie für die multiple Sklerose eine OR von 1,18 (OR 95% KI: 0,11-13,04). Das Ableiten einer

OR und eines OR 95% KI für die Myasthenia gravis und die Narkolepsie war aufgrund der fehlenden Manifestationen unter den Kontrollpersonen nicht möglich.

Auch die untersuchten immunologischen Krankheitsentitäten der Gruppe „Herz“ lieferten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Studienpopulationen. Das Auftreten einer Autoimmunkardiomyopathie wurde von 0,1% der Achalasiepatienten jedoch keinem der Kontrollpersonen berichtet. Ein rheumatisches Fieber wurde hingegen von 0,3% der Achalasieerkrankten und 0,2% der Mitglieder der Kontrollgruppe angegeben. Hieraus ergab sich für beide Krankheitsentitäten ein p-Wert von 1,00. Während für die Autoimmunkardiomyopathie keine OR und kein OR 95% KI berechnet werden konnte, ergaben sich für das rheumatische Fieber eine OR von 1,18 und ein OR 95% KI von 0,11-13,04.

Die Alopecia areata als weitere untersuchte Krankheitsentität erreichte eine relative Häufigkeit von 1,6% unter den Achalasiepatienten sowie von 0,7% in der Gruppe der Kontrollpersonen. Die weitere Analyse ergab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied hinsichtlich der Manifestationshäufigkeit der Alopecia areata zwischen den Studienpopulationen ($p=0,28$). Es errechnete sich eine OR von 2,18 (OR 95% KI: 0,60-7,86). Die letzte der im Fragebogen konkret vorgegeben immunologischen Krankheitsentitäten war die Arteriitis temporalis. Das Vorhandensein dieser Erkrankung gaben 0,1% der Achalasiepatienten jedoch keiner aus dem Kollektiv der Kontrollpersonen an. Es konnten diesbezüglich bei einem p-Wert von 1,00 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen erhoben werden. Eine OR sowie ein OR 95% KI konnte aufgrund der fehlenden Manifestation unter den Kontrollpersonen nicht berechnet werden.

Neben dem atopischen Ekzem wurden unter anderem auch Lichen sclerosus, Lichen ruber, Polymyalgia rheumatica, Mikroskopische Kolitis sowie Autoimmungastritis in der Kategorie „Andere immunologische Krankheiten“ genannt. Abgesehen vom atopischen Ekzem, welches gehäuft angegeben wurde, wurde aufgrund der ausgeprägten Heterogenität innerhalb dieser Kategorie und der lediglich vereinzelt Nennung vorangehend aufgeführter Krankheitsentitäten von einer weiteren statistischen Analyse dieser Krankheitsentitäten abgesehen.

Ein Überblick über die erhobenen und errechneten statistischen Größen der einzelnen immunologischen Krankheitsentitäten findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Resultate der Analyse spezifischer autoimmuner Erkrankungen zwischen Achalasiepatienten und Kontrollpersonen

Merkmal	Patienten	Kontroll- personen	p-Wert	Odds-Ratio	OR 95% KI
Colitis ulcerosa in % (N)	0,1 (1)	0,7 (3)	0,147	0,20	(0,02-1,88)
Morbus Crohn in % (N)	0,3 (2)	1,2 (5)	0,109	0,23	(0,05-1,21)
Gluten-Unverträglichkeit in % (N)	0,6 (4)	0,0 (0)	0,303	-	(-)
Lupus erythematodes in % (N)	0,3 (2)	0,2 (1)	1,00	1,18	(0,11-13,04)
Morbus Behcet in % (N)	0,0 (0)	0,0 (0)	-	-	(-)
Sarkoidose in % (N)	0,3 (2)	0,7 (3)	0,366	0,39	(0,07-2,35)
Sklerodermie in % (N)	0,0 (0)	0,0 (0)	-	-	(-)
Autoimmunhepatitis in % (N)	0,3 (2)	0,2 (1)	1,00	1,18	(0,11-13,04)
Primär biliäre Zirrhose in % (N)	0,3 (2)	0,0 (0)	0,533	-	(-)
Diabetes mellitus I in % (N)	0,7 (5)	0,2 (1)	0,422	2,96	(0,35-25,42)
Hashimoto Thyreoiditis in % (N)	3,3 (23)	2,0 (8)	0,257	1,72	(0,76-3,88)
Morbus Basedow in % (N)	0,7 (5)	0,2 (1)	0,422	2,96	(0,35-25,42)
Rheumatoide Arthritis in % (N)	3,6 (25)	2,0 (8)	0,144	1,87	(0,84-4,19)
Morbus Bechterew in % (N)	0,3 (2)	1,0 (4)	0,202	0,29	(0,05 -1,60)
Sjögren-Syndrom in % (N)	1,2 (8)	0,0 (0)	0,029	-	(-)
Autoimmunuveitis in % (N)	0,0 (0)	0,2 (1)	0,371	-	(-)
Vitiligo in % (N)	0,9 (6)	1,2 (5)	0,548	0,70	(0,21-2,32)
Psoriasis in % (N)	6,3 (44)	2,4 (10)	0,004	2,70	(1,34-5,42)
Morbus Addison in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
Glomerulonephritis in % (N)	0,4 (3)	0,0 (0)	0,300	-	(-)
Multiple Sklerose in % (N)	0,3 (2)	0,2 (1)	1,00	1,18	(0,11-13,04)
Myasthenia gravis in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
Narkolepsie in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
Autoimmunkardiomyopathie in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
Rheumatisches Fieber in % (N)	0,3 (2)	0,2 (1)	1,00	1,18	(0,11-13,04)
Alopecia areata in % (N)	1,6 (11)	0,7 (3)	0,275	2,18	(0,60-7,86)
Arteriitis temporalis in % (N)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,00	-	(-)
Atopisches Ekzem in % (N)	2,0 (14)	0,2 (1)	0,014	8,40	(1,10-64,08)

4.2.2 Vergleich der Familienangehörigen

Im Rahmen der Familienanalyse konnten fremdanamnestic Daten von 2543 erstgradigen Verwandten (1392 Elternteile und 1151 Geschwister) der Achalasiepatienten sowie von 1497 erstgradigen Verwandten (820 Elternteile und 677 Geschwister) der Kontrollpersonen erhoben werden.

Aufgrund des Studiendesigns, welches die Lebenspartner der Achalasiepatienten als Kontrollpersonen vorsieht, wurde von einer statistischen Auswertung der Angaben der Kinder im Rahmen der Familienanalyse abgesehen, da sich die Nachkommen von Patienten und Kontrollpersonen in den überwiegenden Fällen entsprechen.

Das Kollektiv der vorangehend genannten Angehörigen von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen berücksichtigt, zeigte sich hinsichtlich der Gesamtheit immunologischer Erkrankungen eine Häufung unter den Familienangehörigen der Achalasiepatienten, wenngleich die Marke der Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p=0,056$). Während für die Angehörigen der Betroffenen in 9,95% der Fälle eine immunologische Erkrankung angegeben wurde, wurde eine solche für lediglich 7,95% der Familienmitglieder der Kontrollpersonen vermerkt. Hieraus resultierte eine OR von 1,28 (OR 95% KI: 0,99-1,64). In der Auswertung der einzelnen immunologischen Krankheitsentitäten innerhalb der Familienanalyse konnte einzig für die Psoriasis eine statistisch signifikante Häufung ($p=0,016$) bei den erstgradigen Verwandten der Achalasiepatienten gegenüber denen der Kontrollpersonen beobachtet werden (2,63% vs. 1,47%). Es errechnete sich eine OR von 1,82 (OR 95% KI: 1,12-2,96).

Entgegen der statistischen Auswertung der Erkrankungshäufigkeiten der Achalasiepatienten gegen die der Kontrollpersonen konnte im Rahmen der Familienanalyse kein signifikanter Unterschied bezüglich der Manifestationshäufigkeit des Sjögren-Syndroms erhoben werden ($p=0,304$). Das Sjögren-Syndrom wurde als bestehende Erkrankung für 0,16% der Familienangehörigen der Achalasiepatienten jedoch für keinen der Familienangehörigen der Kontrollgruppe angegeben. Folglich konnte keine OR und kein OR 95% KI berechnet werden.

Die Krankheitsentitäten: Colitis ulcerosa ($p=0,783$, OR=0,79 ,OR 95% KI: 0,27-2,26), M. Crohn ($p=0,131$, OR=2,63, OR 95% KI: 0,79-9,60), Gluten-Unverträglichkeit (Sprue/Zöliakie) ($p=0,167$, OR=2,47, OR 95% KI: 0,59-37,78), Lupus erythematodes ($p=0,371$), Sarkoidose ($p=0,301$), Autoimmunhepatitis ($p=0,137$), primär biliäre Zir-

rhose ($p=0,533$), Diabetes mellitus Typ I ($p=0,819$, $OR=0,88$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,36-2,16$), Hashimoto Thyreoiditis ($p=1,00$, $OR=1,05$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,46-2,61$), M. Basedow ($p=1,00$, $OR=1,39$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,29-4,71$), Rheumatoide Arthritis ($p=0,943$, $OR=0,99$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,66-1,48$), M. Bechterew ($p=0,770$, $OR=0,85$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,26-2,60$), Autoimmunuveitis ($p=0,371$), Vitiligo ($p=0,583$, $OR=0,77$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,31-1,94$), Glomerulonephritis ($p=1,00$), multiple Sklerose ($p=1,00$, $OR=1,00$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,35-2,70$), Narkolepsie ($p=1,00$), Autoimmunkardiomyopathie ($p=0,156$, $OR=0,35$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,08-1,48$) und Alopecia areata ($p=0,354$, $OR=1,81$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 0,64-4,88$) erreichten hinsichtlich der Manifestationshäufigkeit zwischen den erstgradigen Verwandten der Achalasiepatienten und denen der Kontrollpersonen ebenfalls nicht die Marke der statistischen Signifikanz.

Die im Fragebogen enthaltenen jedoch an dieser Stelle nicht angeführten Krankheitsentitäten (Myastenia gravis, M. Behcet, Sklerodermie, M. Addison, rheumatisches Fieber und Arteriitis temporalis) wurden weder für die erstgradigen Verwandten der Achalasiepatienten noch für die der Kontrollpersonen angegeben und wurden daher an dieser Stelle sowie in der nachfolgenden Tabelle 5 ausgespart.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Familienanalyse zwischen den Angehörigen der Achalasiepatienten und denen der Kontrollpersonen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Resultate der Familienanalyse autoimmuner Erkrankungen zwischen Angehörigen von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen

Merkmal	Familienangehörige von Patienten	Familienangehörige von Kontrollpersonen	p-Wert	Odds-Ratio	OR 95% KI
Immunologische Erkrankungen gesamt in % (N)	9,95 (253)	7,95 (119)	0,056	1,28	(0,99-1,64)
Psoriasis in % (N)	2,63 (67)	1,47 (22)	0,016	1,82	(1,12-2,96)
Andere immunologische Krankheiten in % (N)	0,67 (17)	0,2 (3)	0,060	3,35	(0,98-11,46)
Morbus Crohn in % (N)	0,55 (14)	0,2 (3)	0,131	2,63	(0,79-9,60)
Autoimmunhepatitis in % (N)	0 (0)	0,13 (2)	0,137	-	(-)
Autoimmunkardiomyopathie in % (N)	0,12 (3)	0,33 (5)	0,156	0,35	(0,08-1,48)
Gluten-Unverträglichkeit in % (N)	0,31 (8)	0,07 (1)	0,167	2,47	(0,59-37,78)
Sarkoidose in % (N)	0,12 (3)	0 (0)	0,301	-	(-)
Sjögren-Syndrom in % (N)	0,16 (4)	0 (0)	0,304	-	(-)
Alopecia areata in % (N)	0,59 (15)	0,33 (5)	0,354	1,81	(0,64-4,88)
Autoimmunuveitis in % (N)	0 (0)	0,07 (1)	0,371	-	(-)
Lupus erythematoses in % (N)	0 (0)	0,07 (1)	0,371	-	(-)
Primäre biliäre Zirrhose in % (N)	0,08 (2)	0 (0)	0,533	-	(-)
Vitiligo in % (N)	0,43 (11)	0,53 (8)	0,583	0,77	(0,31-1,94)
Morbus Bechterew in % (N)	0,28 (7)	0,33 (5)	0,770	0,85	(0,26-2,60)
Colitis ulcerosa in % (N)	0,31 (8)	0,4 (6)	0,783	0,79	(0,27-2,26)
Diabetes mellitus Typ 1 in % (N)	0,47 (12)	0,53 (8)	0,819	0,88	(0,36-2,16)
Morbus Basedow in % (N)	0,24 (6)	0,2 (3)	1	1,39	(0,29-4,71)
Glomerulonephritis in % (N)	0,04 (1)	0 (0)	1	-	(-)
Hashimoto-Thyreoiditis in % (N)	0,59 (15)	0,53 (8)	1	1,05	(0,46-2,61)
Multiple Sklerose in % (N)	0,39 (10)	0,4 (6)	1	1,00	(0,35-2,70)
Narkolepsie in % (N)	0,04 (1)	0 (0)	1	-	(-)
Rheumatoide Arthritis in % (N)	3,11 (79)	3,14 (47)	0,943	0,99	(0,66-1,48)

5 Diskussion

5.1 Patienten- und Kontrollgruppe

5.1.1 Demographische Daten

Grundlage für die weitere Interpretation der Ergebnisse im Sinne der Fragestellung dieser Dissertation, ist zunächst die statistische Auswertung demographischer Daten zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe um die Vergleichbarkeit der beiden genannten Kollektive zu prüfen, sowie die Grenzen der Gültigkeit der erhobenen Ergebnisse als auch etwaige Fehlerquellen zu identifizieren.

Mittels der erfolgten statistischen Analyse der demographischen Angaben konnte eine Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Studienpopulationen hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Zusammensetzung belegt werden. Diese weicht zwischen der Gruppe der Achalasiepatienten und der der Kontrollpersonen nicht signifikant voneinander ab ($p=0,237$). Während sich die Gruppe der Achalasiepatienten zu 51,9% aus Frauen und zu 48,1% aus Männern zusammensetzt, besteht die Gruppe der Kontrollpersonen zu 48,0% aus Frauen und zu 52,0% aus Männern.

Auch wenn ein Rückschluss auf die geschlechtsspezifische Verteilung der Achalasie in der Gesamtbevölkerung des Geltungsbereiches der Studie aufgrund des Studiendesigns einer Fall-Kontroll-Studie nicht gezogen werden kann, zeigen sich die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse innerhalb der Gruppe der Achalasiepatienten in Einklang mit Resultaten bereits zuvor publizierter Studien, welche ein weitgehend gleich häufiges Auftreten der Achalasie zwischen Frauen und Männern beschreiben (2, 25, 31).

Darüber hinaus zeigt die in dieser Arbeit erhobene geschlechtsspezifische Verteilung der Kontrollgruppe vergleichbare Größenordnungen bezüglich den relativen Anteilen an Männern und Frauen, wie die geschlechtsspezifische Verteilung, welche durch das Statistische Bundesamt für die Gesamtbevölkerung Deutschlands Ende 2017 angegeben wurde (50,7% Frauen und 49,3% Männer innerhalb Deutschlands) (153).

Hinsichtlich der genannten Körpergröße ergaben sich für die Gruppe der Achalasiepatienten und für die Gruppe der Kontrollpersonen sehr ähnliche Werte. Im Durchschnitt sind die Probanden beider Studiengruppen ca. 173 cm groß. Von einer Vergleichbarkeit der Studiengruppen bezüglich der Körpergröße ist somit auszugehen.

Die vom Statistischen Bundesamt im Rahmen der Auswertung des Mikrozensus 2017 veröffentlichte durchschnittliche Körpergröße der deutschen Bevölkerung liegt bei 172 cm (154). Es zeigt sich somit eine vergleichbare Größenordnung zwischen den Angaben der Studienpopulationen dieser Arbeit und den Angaben der deutschen Bevölkerung.

Auch bezüglich der Altersstruktur wiesen die Probanden der Achalasie- und die der Kontrollgruppe ähnliche durchschnittliche Angaben auf. Die Achalasieerkrankten waren zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung der Befragung durchschnittlich 50,9 Jahre alt. Die Kontrollpersonen gaben hingegen ein entsprechendes Alter von 52,4 Jahren an.

Für die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt sich nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes (Stand 31.12.2017) hingegen ein durchschnittliches Lebensalter von 44,4 Jahren (153).

Diese Abweichung hin zu einem höheren Durchschnittsalter in den Studienkollektiven dieser Arbeit ist unter anderem dadurch zu erklären, dass die Volljährigkeit der Probanden ein Einschlusskriterium dieser Studie darstellte, während in das Durchschnittsalter der Gesamtbevölkerung Personen jeden Alters eingingen. Zudem ist ein weiterer Grund für die vorangehend genannte Abweichung des Durchschnittsalters der Mitglieder der Achalasiegruppe von dem der Gesamtbevölkerung in dem mittleren Alter bei Symptombeginn der Achalasie (zwischen 37 und 48 Jahren (26, 33, 34)) sowie in der mittleren Zeitdauer von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung (zwischen 1,5 und 4,7 Jahre (4, 26)) zu sehen. Da das Kollektiv an Kontrollpersonen aus den Lebenspartnern der Achalasiepatienten bestand und sich das Lebensalter der Personen innerhalb einer Partnerschaft oftmals weitestgehend entspricht, wurde durch das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn der Achalasie und die durchschnittliche Zeitdauer bis zur Diagnosestellung indirekt auch das Durchschnittsalter des Kontrollkollektivs beeinflusst.

Aus dem Vergleich der Angaben der Achalasieerkrankten und den Angaben der Kontrollpersonen dieser Studie resultierten keine signifikant voneinander abweichenden durchschnittlichen Lebensalter ($p=0,09$). Eine Vergleichbarkeit der Studienkollektive bezüglich des durchschnittlichen Lebensalters ist entsprechend gegeben.

Hinsichtlich der Familienstruktur wurde angesichts der biologisch vorgegebenen festen Größe von zwei Elternteilen, einer sowohl in der Achalasie- als auch Kontrollgruppe bestehenden durchschnittlichen Anzahl an Geschwistern von 1,65 und der Annahme, dass sich die Kinder der an Achalasie erkrankten Probanden sowie deren jeweiliger Kontrollperson aufgrund des Studiendesigns in den meisten Fällen entsprechen, eine Vergleichbarkeit vorausgesetzt.

Die statistische Auswertung der demographischen Daten der partizipierenden Studienkollektive umfasste zudem Angaben zum schulischen und beruflichen Werdegang. Bezüglich der Häufigkeitsangaben zu den schulischen und beruflichen Werdegängen zeigt sich eine gleiche Abfolge der qualitativen Abstufungen des Items in ähnlicher Größenordnung zwischen den beiden Studienpopulationen dieser Arbeit. Es konnte hinsichtlich des Bildungsgrades kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Achalasieerkrankten und den Kontrollpersonen erhoben werden ($p=0,128$).

Während in unserer Studie 0,7% der Achalasiepatienten jedoch keiner der Kontrollpersonen angaben, keinen Schulabschluss zu besitzen, traf dies nach Information des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2018 für 4% der in Privathaushalten lebenden Bevölkerung Deutschlands zu (155). 50,9% der Achalasiepatienten sowie 57,1% der Kontrollpersonen besitzen laut Anamnese einen „Haupt- oder Realschulabschluss mit abgeschlossener Berufsausbildung“. Fasst man gegenüberstellend die Gruppen „Haupt-(Volks-)schulabschluss“, „Abschluss der polytechnischen Oberschule“ sowie „Mittlerer Abschluss“ der Auswertung des Statistischen Bundesamtes zum Bildungsstand der Bevölkerung 2018 zusammen, ergibt sich ein relativer Anteil von 59,5% an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (155). Insgesamt gaben 46% der Achalasiepatienten sowie 41,2% der Kontrollpersonen dieser Studie an, Abitur gemacht zu haben. Eine „Fachhochschul-/ Hochschulreife“ wurde durch das Statistische Bundesamt für das Jahr 2018 für 32,5% der Bevölkerung Deutschlands angegeben (155).

Entsprechend zeigt sich ein größerer relativer Anteil höher qualifizierter Schulabschlüsse in den Reihen der Achalasiepatienten und Kontrollpersonen gegenüber der Gesamtbevölkerung Deutschlands.

Ob es sich hierbei allerdings um einen statistisch signifikanten Unterschied handelt, ist unklar. Verzerrende Faktoren wie abweichende Einschlusskriterien der Befragten und eine sich unterscheidende Strukturierung der erhobenen Daten erschweren an dieser Stelle eine tiefergreifendere Interpretation der Unterschiede hinsichtlich des Bildungsgrades zwischen den Studienpopulationen dieser Arbeit und der deutschen Gesamtbevölkerung. Während die Items des Fragebogens dieser Studie teilweise die Schulausbildung mit dem weiteren Werdegang verknüpften, betrachtete das Statistische Bundesamt die Schulausbildung und den sich anschließenden Werdegang getrennt voneinander. Zudem umfasste die Erhebung des Statistischen Bundesamtes hinsichtlich der Schulausbildung Personen ab einem Alter von 15 Jahren, während diese Arbeit ein Lebensalter von 18 Jahren und älter als Einschlusskriterium vorsah.

Unabhängig von vereinzelten Unterschieden zeigt die Gegenüberstellung der in dieser Arbeit erhobenen demographischen Daten mit denen der deutschen Gesamtbevölkerung oftmals Werte in einer vergleichbaren Größenordnung. Trotzdem können aufgrund des Studiendesigns einer Fall-Kontroll-Studie verzerrende Effekte nicht endgültig ausgeschlossen und die Kontrollgruppe nicht ohne Weiteres mit der deutschen Gesamtbevölkerung gleichgesetzt werden. Vielmehr sind die gefundenen Ergebnisse Ausdruck der Qualität der anamnestisch getätigten Angaben von Achalasiepatienten und Kontrollpersonen dieser Arbeit.

Die anhand der Analyse der demographischen Daten erhobene Vergleichbarkeit der Studienpopulationen dieser Arbeit bildet die Grundlage für die weitere Interpretation der statistischen Untersuchungen des Auftretens autoimmuner Erkrankungen unter den Achalasiepatienten und Kontrollpersonen.

5.1.2 Manifestationsalter der Achalasie

Grundsätzlich wird die Möglichkeit eines Auftretens der Achalasie über die gesamte Lebenszeit hinweg in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben (24-26, 29, 32-35, 39). Dieser Sachverhalt kann anhand einer Spannweite des Manifestationsalters von 85 Jahren innerhalb unserer Studie nachvollzogen werden.

Die Abbildung 6 zu entnehmende Verteilung des Manifestationsalters innerhalb unserer Studienpopulation stützt die bereits durch andere wissenschaftliche Arbeiten publizierte Annahme eines bevorzugten Auftretens der Achalasie im mittleren Lebensalter (26, 33, 34).

Das im Rahmen dieser Studie anamnestisch erhobene durchschnittliche Manifestationsalter (\pm SD) der Achalasie ist 35,56 (\pm 16,36) Jahre. Andere, bereits publizierte, Arbeiten, welche sich mit dem Manifestationsalter der Achalasie beschäftigten, fanden ein mittleres Alter bei Symptombeginn von 37 bis 48 Jahren (26, 33, 34, 39). Entsprechend liegt das innerhalb dieser Arbeit erhobene Manifestationsalter der partizipierenden Achalasiepatienten im Vergleich mit den bereits publizierten Daten in einer ähnlichen Größenordnung, weist jedoch eine Tendenz zu einem jüngeren Alter bei Symptombeginn auf.

Eine Erklärung für diese Abweichung könnte unter anderem darin begründet sein, dass die zum Vergleich herangezogenen Studien in Schottland, Israel, Singapur und Hongkong erhoben wurden. Wie bereits im Kapitel 2.3 Epidemiologie erläutert wurde, kamen einige Studien zu dem Ergebnis signifikanter statistischer Unterschiede hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz der Achalasie zwischen Populationen verschiedener Ethnizität bzw. geographischer Herkunft (26, 27, 40). Sollten in diesem Zusammenhang auch abweichende altersspezifische Inzidenzraten der Achalasie zwischen Gruppen mit verschiedener ethnischer oder geographischer Herkunft bestehen, könnten diese wie auch eine abweichende Altersstruktur der Allgemeinbevölkerung des entsprechenden Studienlandes zu den vorangehend beschriebenen Unterschieden hinsichtlich dem mittleren Alter bei Symptombeginn der Achalasie beitragen.

Ein abweichender Grad der Urbanisierung innerhalb der Einzugsbereiche vorangehend aufgeführter Studien bzw. deren Studienzentren könnte ebenfalls zu einer unterschiedlichen Altersstruktur der zugrunde liegenden Bevölkerung beitragen und

hätte dadurch ggf. Auswirkungen auf das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn der Achalasie.

Obwohl in allen vorangehend zum Vergleich herangezogenen Studien strikt zwischen dem Alter bei Symptombeginn der Achalasie und dem Alter bei Diagnosestellung unterschieden wurde, könnte es durch altersspezifische Abweichungen der Zeitspanne von Symptombeginn bis Diagnosestellung sowie durch altersabhängige Unterschiede hinsichtlich des Anteils diagnostizierter Fälle an der Gesamtheit der altersentsprechenden Achalasieerkrankungen durch das Studiendesign einer Fall-Kontroll-Studie zu Auswirkungen der Diagnosestellung auf das mittlere Manifestationsalter kommen. Eine Studie von Niebisch et al. untersuchte, neben vielen weiteren Aspekten der Achalasie, unter anderem auch die Modalitäten der Diagnostik dieser Erkrankung (156). Die Angaben von 563 Achalasiepatienten, welche in Deutschland untersucht wurden, wurden mittels Fragebogen erhoben und ausgewertet (156). Insgesamt konnte die Diagnose „Achalasie“ im Schnitt erst nach 25 Monaten gestellt werden. Eine bereits 1997 publizierte Studie von Eckardt et al., welche ebenfalls in Deutschland erfolgte, erhob hinsichtlich der Zeitspanne von Symptombeginn bis zur Diagnose der Achalasie sogar eine mittlere Dauer (\pm SD) von 4,7 (\pm 6,4) Jahren (4). Hinweise auf Schwierigkeiten in der Diagnostik der Achalasie liefert jedoch nicht nur der Zeitintervall bis zur Diagnosestellung sondern auch die Anzahl der in diesem Zeitraum erfolgten Arztbesuche, die Anzahl verschiedener aufgesuchter Spezialisten, die eingeschränkte Nutzung der zur Verfügung stehenden apparativen diagnostischen Methoden sowie die Identifikation der Person, welche bei den Patienten zuerst eine Achalasie vermutete. Niebisch et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass im Rahmen der Diagnostik der Achalasie bei 36,6% der befragten Patienten 3-5 Konsultationen, bei 23,1% der Betroffenen 6-10 Konsultationen und bei weiteren 23,1% mehr als 10 ärztliche Konsultationen erfolgten (156). Während 27,9% der Achalasiepatienten zu 1-2 verschiedenen Spezialisten überwiesen wurden, erfolgte bei 56,4% der Achalasiepatienten eine Überweisung zu 3-5 und bei 15,7% der Betroffenen eine Mitbeurteilung durch mehr als 6 verschiedene Spezialisten (156). Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die laut Erhebung von Niebisch et al. nicht ausgenutzten apparativen Kapazitäten im Rahmen der Diagnostik der Achalasie (156). Unter dem Kollektiv an befragten Achalasiepatienten gaben 94,2% der Betroffenen an, mindestens eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) erhalten zu haben (156). Bei 89,3% der Betroffenen wurde im Rahmen der Abklärung ein Ösophagogramm durchgeführt (156). Hingegen gaben

lediglich 70,5% der Patienten an, mittels einer Ösophagus-Manometrie, welche als diagnostischer Goldstandard gilt, untersucht worden zu sein (156).

Großes Potential zu einem altersspezifischen Unterschied hinsichtlich der Dauer bis zur Diagnosestellung zu führen, geht aus der Frage nach der Person, welche den Verdacht hatte, dass es sich bei den Beschwerden der Patienten um eine Achalasie handelt, hervor. Während der initiale Verdacht in 56,7% der Fälle von Gastroenterologen, in 12,1% der Fälle von Hausärzten und 6% der Fälle von Chirurgen erhoben wurde, gaben 17,5% der Patienten an, eigenständig durch eine Internetrecherche den initialen Verdacht auf das Vorliegen einer Achalasie gestellt zu haben (156).

Die Annahme, dass insbesondere Patienten jüngeren und mittleren Lebensalters und nicht Betroffene hohen Lebensalters über eine Internetrecherche entscheidend zur Diagnostik der Achalasie beitrugen und dass sich der Einfluss der Internetrecherche auf die Diagnostik der Achalasie mit der Verbreitung des Internets über die letzten Jahre ausweitete, wären Faktoren, welche altersspezifisch die Zeitspanne von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung der Achalasie verkürzen und über diesen Zusammenhang zu einer Erhöhung des Anteils an tendenziell jüngeren Patienten mit tendenziell kürzeren Zeitspannen bis zur Diagnosestellung im Studienkollektiv dieser Arbeit, im Gegensatz zu älteren Publikationen, führen könnten. Dies sowie eine durch die Internetrecherche potentielle altersspezifische Reduktion nicht diagnostizierter Achalasiefälle könnten zur Erklärung vorangehend genannter Abweichung des durchschnittlichen Manifestationsalters der Achalasie innerhalb unserer Studie beitragen.

Um den Einfluss vorangehend genannter diagnostischer Modalitäten auf die Ergebnisse der in Studien gefundenen durchschnittlichen Manifestationsalter der Achalasie genauer interpretieren zu können, bedarf es zukünftig weiterer Arbeiten, welche diese Faktoren hinsichtlich potentiell bestehender altersspezifischer Unterschiede untersuchen.

5.2 Immunologische Krankheiten

5.2.1 Vergleich Patienten und Kontrollpersonen

Im Zentrum dieser Dissertationsarbeit stehen die epidemiologischen Untersuchungen autoimmuner Komorbiditäten der Achalasie. Die diesbezüglich generierten Ergebnisse werden im folgenden Kapitel diskutiert.

Auch wenn die genauen Umstände der Ätiologie und der Pathogenese der Achalasie derzeit nicht abschließend geklärt und diese dementsprechend, wie auch im Rahmen dieser Studie, Gegenstand der aktuellen Forschung sind, konnte auf der Grundlage von Erkenntnissen bereits publizierter wissenschaftlicher Arbeiten ein Modell der Krankheitsentstehung verfasst werden (3). Park et al. gehen von einem initialen schädigenden Ereignis, am ehesten einem Umweltfaktor wie z.B. einer viralen Infektion, aus, welche zu einer Inflammation des Plexus myentericus des Ösophagus führt (3). Prädisponierte Personen mit genetischer Suszeptibilität, welche unter anderem durch Assoziationen der Achalasie zu HLA-Klasse-II-Allelen zum Ausdruck kommt, reagieren hierauf mit der Entwicklung einer autoimmunen Reaktion (3). Es kann zur Ausbildung von antimyenterischen Auto-Ak und/oder einem entsprechenden zellulären Entzündungsinfiltrat kommen (3). Angesichts dieser autoimmunen Reaktion kommt es zu einer Chronifizierung der Inflammation des Plexus myentericus, einem konsekutiven Verlust der inhibitorischen Neuronen und letztlich zur klinischen Manifestation der Achalasie (3).

Ein Indiz für das Vorhandensein einer solchen autoimmunen Erkrankung besteht nach einer Arbeit von Rose et al. aus dem Jahr 1993, in welcher Witebskys Postulate über die Feststellung einer eben solchen autoimmunen Ätiologie einer Erkrankung angesichts neuer wissenschaftlich-technischer Methoden weiterentwickelt wurden, dann, wenn unter anderem:

- ein lymphozytäres Infiltrat im betroffenen Organ besteht
- eine statistische Assoziation zu einem MHC-Haplotyp nachgewiesen werden kann
- eine erfolgreiche Therapieantwort auf Immunsuppressiva belegt werden kann

- eine Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen in dem betroffenen Individuum selbst oder in dessen Familie zu finden ist (157).

Während, wie bereits im Kapitel 2.4 Krankheitsentstehung dargelegt, sowohl lymphozytäre Infiltrate des Plexus myentericus des Ösophagus als auch eine bestehende genetische Assoziation von HLA-Allelen zur Achalasie in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnten (40, 48, 53, 54, 78, 93-97, 108, 109), sind hinsichtlich der Therapieantwort auf Immunsuppressiva lediglich Fallberichte in der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur zu finden.

Hierunter findet sich ein Fallbericht über einen 22 Jahre alten Mann, der seit 6 Monaten unter einer intermittierenden jedoch progredient verlaufenden Dysphagie bezüglich Speisen, gelegentlichen Thoraxschmerzen und einem Gewichtsverlust von 4 kg in 3 Monaten litt (158). Mittels High-Resolution Impedanz Manometrie konnte eine fehlende Peristaltik des Ösophaguskörpers und eine gestörte Relaxation des UÖS nachgewiesen werden (158). Kritisch zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass in einigen Gewebepräparaten des Ösophagus, welche im Rahmen einer Endoskopie gewonnen wurden, eine Infiltration der Mukosa durch Eosinophile beschrieben wurde. Trotz dieser mikroskopischen Befunde verwarfen Savarino et al. aufgrund fehlender Komorbiditäten des atopischen Formenkreises, fehlender typischer makroskopischer Endoskopiebefunde und aufgrund des Manometrieergebnisses die Theorie des Bestehens einer eosinophilen Ösophagitis und gingen im weiteren Verlauf von einer Achalasie aus (158). Der Patient wurde mittels Prednisolon behandelt und zeigte ein schnelles Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie (158). 6 Monate nach Therapiebeginn gab der Patient an, keinerlei Dysphagie oder Thoraxschmerzen mehr zu verspüren (158).

Ein weiterer Fallbericht über eine 27 Jahre alte Patientin mit schwerem, rezidivierendem Krankheitsverlauf einer idiopathischen Achalasie, bei welcher 10 Jahre nach Erstdiagnose der Achalasie eine autoimmune Hämophilie A auftrat, beschreibt, dass die Patientin nachdem sie mit einem ausschleichenden Prednisolonschema über 7 Monate behandelt wurde, sowohl bezüglich der autoimmunen Hämophilie A als auch bezüglich der Achalasie eine komplette Remission der Symptome über annähernd 2 Jahre hinweg hatte (bei Anfertigung des Fallberichtes weiterhin in Remission) (159).

Ziel dieser Arbeit und der ihr zugrunde liegenden epidemiologischen Studie ist es, entsprechend des letzten noch ausstehenden Punktes der vorausgehenden Auflistung von Rose et al.: „Assoziationen zu anderen Autoimmunerkrankungen in dem betroffenen Individuum selbst oder in dessen Familie“ (157), weitere Indizien zu erheben und somit die Hinweise auf eine autoimmune Ätiologie der Achalasie zu verdichten.

Im Rahmen der Literaturrecherche dieser Dissertation fanden sich lediglich 3 Studien, welche Assoziationen autoimmuner Erkrankungen zur Achalasie untersuchten (160-162).

Um die bestehenden Unterschiede zur eigenen Arbeit detaillierter hervorheben und abweichende Ergebnisse besser einordnen zu können, werden die Studien von Emami et al. (160), Booy et al. (161) und Romero-Hernández et al. (162) zunächst dargelegt.

Emami et al. untersuchten in einem Kollektiv von 30 Achalasiepatienten mittels strukturiertem Fragebogen und serologischer Blutuntersuchung das Vorhandensein von Autoimmunerkrankungen (160). Im Rahmen dieser im Iran durchgeführten Studie wurde zwar eine signifikant höhere Prävalenz von Hypothyreosen und gutartigen Schilddrüsenerkrankungen allgemein bei Achalasiepatienten gegenüber der iranischen Allgemeinbevölkerung publiziert ($p=0,025$ bzw. $p<0,001$) (160), jedoch müssen diese Ergebnisse unter dem Eindruck deutlicher Limitationen der Studie relativiert werden. Zum einen basiert diese auf einer sehr geringen Fallzahl an Achalasiepatienten (30 Betroffene). Das Kollektiv an untersuchten Personen bestand aus 20 Frauen und 10 Männern unterschiedlichster ethnischer Subgruppen (160). Angesichts einer bekannt höheren Prävalenz autoimmuner Erkrankungen bei Frauen gegenüber Männern (163), ist entsprechend der geschlechtsspezifischen Verteilung in dieser Studie von einer Verzerrung der Ergebnisse im Sinne einer Selektionsbias auszugehen. Als Kontrollgruppe bezüglich der erhobenen Prävalenzen diene ein Kollektiv an Personen, welches im Rahmen einer vorangegangenen iranischen Studie untersucht und zu welchem keine genaueren weiterführenden Informationen bereitgestellt wurde (160). Ein eigens erhobenes Kontrollkollektiv wurde nicht in die Studie eingeschlossen. Die diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion einer Achalasieerkrankung wurden durch die fehlende Möglichkeit der Durchführung einer Manometrie durch die Autoren selbst als eingeschränkt dargestellt (160). Die Achalasie-

patienten wurden zwar mittels strukturiertem Fragebogen bezüglich Autoimmunerkrankungen, gastrointestinalen Erkrankungen, Diabetes mellitus, der Einnahme von Immunsuppressiva, chronischen viralen Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen sowie Patientengewohnheiten befragt, die Patienten wurden klinisch untersucht und deren Blut laborchemisch analysiert (160), tiefgreifende Informationen insbesondere zu bestehenden autoimmunen Komorbiditäten wurden jedoch im Rahmen der Publikation nicht bereitgestellt. Es wurde lediglich die Auswertung des Vorhandenseins von Hypothyreosen, Hyperthyreosen sowie benignen Schilddrüsenerkrankungen in der Studie dargelegt (160). Da es sich hierbei entsprechend um heterogene Erkrankungsgruppen handeln könnte und diese nicht weiter differenziert wurden, kann, entgegen der Intention der Autoren, weder hinsichtlich Schilddrüsenerkrankungen noch im Allgemeinen eine Aussage über autoimmune Komorbiditäten der Achalasie in dieser Studie getroffen werden.

In einer weiteren epidemiologischen Studie, welche sich mit dem Auftreten autoimmuner Erkrankungen bei Achalasiepatienten beschäftigte, wurden von Booy et al. 193 Patienten mit primärer Achalasie in Kanada anhand der Krankenakten retrospektiv identifiziert und deren autoimmune sowie anderweitige internistische Komorbiditäten erfasst (161). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Achalasiepatienten eine signifikant höhere Prävalenz für einige autoimmune Erkrankungen gegenüber dem Kontrollkollektiv aufweisen (161). Neben der Gesamtzahl an Autoimmunerkrankungen (relatives Risiko (RR)=3,6, 95% KI: 2,5-5,3) sind dies der Diabetes mellitus Typ I (RR=5,4, 95% KI: 1,5-19), die Hypothyreose (RR=8,5, 95% KI: 5,0-14), der systemische Lupus erythematoses (SLE) (RR=43, 95% KI: 12-154), das Sjögren-Syndrom (RR=37, 95% KI: 1,9-205) und die autoimmune Uveitis (RR=259, 95% KI: 13-1438) (161). Da Grundlage dieser Auswertung ein Kollektiv an Achalasiepatienten war, dessen Durchschnittsalter 10-15 Jahre über dem der Kontrollgruppe lag und eine indirekte Standardisierung aufgrund fehlender populationsbezogener Daten, welche eine Stratifizierung bezüglich Alter und Geschlecht erlaubt hätten, nicht möglich erschien, wurden aus der Gruppe der Achalasiepatienten sukzessive die jeweils ältesten Betroffenen ausgeschlossen bis das Durchschnittsalter von Erkrankten und Kontrollgruppe vergleichbar war (161). Dieses Vorgehen reduzierte die Anzahl an den in die Studie eingeschlossenen Achalasiepatienten auf 94 (161). Bezogen auf diese nachträglich altersadaptierte Patientengruppe erreichten 4 der 5 vorangegangenen erwähnten Autoimmunerkrankungen weiterhin eine signifikant höhere Prävalenz

unter den Achalasiepatienten gegenüber dem Kontrollkollektiv (161). Neben der Gesamtzahl an Autoimmunerkrankungen (RR=3,3, 95% KI: 1,8-5,7) sind dies wiederum der Diabetes mellitus Typ I (RR=11, 95% KI: 3,0-39), die Hypothyreose (RR=5,4, 95% KI: 2,1-13), der SLE (RR=44, 95% KI: 2,3-241) und die autoimmune Uveitis (RR=532, 95% KI: 27-2891) (161). Doch auch unabhängig von der vorangehend beschriebenen nachträglichen Alterskorrektur weist die Studie von Booy et al. deutliche Limitationen auf.

So basiert die Studie auf einem Vergleich hospitalisierter Achalasiepatienten aus Kanada mit Kontrollpersonen einer 1996 veröffentlichten Meta-Analyse bereits publizierter epidemiologischer Studien aus den Vereinigten Staaten (161). Bezüglich des Hospitalisierungsgrades letztgenannter wurden jedoch keine konkreten Angaben gemacht. Dies birgt die Gefahr einer Verzerrung der gefundenen Ergebnisse im Sinne einer Selektionsbias (164). Eine Überschätzung der Prävalenzen autoimmuner Erkrankungen innerhalb der Gruppe der hospitalisierten Achalasiepatienten wäre entsprechend denkbar. Ungeachtet dessen, wiesen jedoch die Autoren der Studie selbst darauf hin, dass die Patienteninformationen, auf welche sich die Studiauswertung stützte, dazu tendierten, knapp gehalten zu sein, wodurch Booy et al. davon ausgingen, die wahren Krankheitsprävalenzen zu unterschätzen (161).

Darüber hinaus wurden trotz geographischer und potentiell ethnischer Unterschiede Kanadier mit Bürgern der Vereinigten Staaten verglichen. Wie vorangehend bereits angeführt, konnte eine Studie von Becker et al. belegen, dass es einen Gradienten zwischen den Breitengraden hinsichtlich der Frequenzen von Risikoallelen, dem attributablen Risiko und wohl auch für die Krankheitsprävalenz der Achalasie innerhalb von Europa gibt (40). Entsprechendes wäre für die Achalasie oder bereits etablierte Autoimmunerkrankungen auch für Nordamerika denkbar und würde einer Vergleichbarkeit der Kollektive im Wege stehen.

Auch bezüglich der Studie von Booy et al. muss an dieser Stelle angeführt werden, dass es sich mit 94 Patienten nach Altersadaptierung um ein kleines Studienkollektiv handelt und auch in dieser Studie signifikante Ergebnisse hinsichtlich bestehender Hypothyreosen in der Achalasiegruppe publiziert wurden. Da die erfolgte Auswertung vor dem Hintergrund autoimmuner Komorbiditäten geschah und eine Liste mit autoimmunen Krankheitsentitäten, nach welchen die Patientenakten durchsucht wurden, die Hashimoto-Thyreoiditis beinhaltete, wurde nachfolgend von dieser als Ursache

der erhobenen Hypothyreosen ausgegangen. Solche definitionsbezogenen Unklarheiten führen zu inadäquatem Interpretationsspielraum und stellen dadurch eine potentielle Fehlerquelle dar. Diese sollten entsprechend vermieden werden.

Ein weiterer limitierender Faktor der Arbeit von Booy et al. ist, dass die analysierten Probandenakten lediglich bezüglich einer Liste von 33 autoimmunen Erkrankungen hin durchsucht und diese statistisch ausgewertet wurden (161).

Romero-Hernández et al. publizierten ebenfalls eine Studie, welche das Ziel verfolgte die autoimmunen Komorbiditäten der Achalasie zu erfassen (162). Die im Jahr 2018 veröffentlichte Studie erhob und verglich die Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen zwischen 114 Patienten mit idiopathischer Achalasie und 114 alters- und geschlechtsadaptierten GERD-Patienten aus Mexiko anhand der Aufzeichnungen in Krankenhausakten (162). Zusätzlich wurden die Aufzeichnungen der Achalasiepatienten auf das Vorhandensein familiärer Fälle von Autoimmunerkrankungen hin durchsucht, sowie von den neu diagnostizierten Achalasiepatienten, welche somit noch keine Behandlung erfahren haben, Blutproben laborchemisch analysiert (162). Aufgrund der relativ geringen Fallzahl wurden jedoch letztendlich nur die Gesamtheit der Schilddrüsenerkrankungen ($p=0,04$, $OR=3,24$, OR 95% KI: 1,01-10,35), die Gesamtheit der Autoimmunerkrankungen ($p=4,8 \times 10^{-3}$, $OR=4,36$, OR 95% KI: 1,56-12,12) und die der chronisch entzündlichen Erkrankungen ($p=3,0 \times 10^{-4}$, $OR=4,05$, OR 95% KI: 1,88-8,73) statistisch ausgewertet, welche alle eine signifikante Häufung unter den Achalasiepatienten aufwiesen (162). Hinsichtlich autoimmuner Erkrankungen in den Familien von Achalasiepatienten zeigte sich eine solche in den Familien von 13 der 114 Achalasiepatienten (11,4%, 95% KI: 4,2-13,8%) (162). Hierbei handelte es sich um 6 Fälle von Hypothyreose, einem Fall von Hyperthyreose und 6 Fälle von rheumatoider Arthritis (162). Auffällig hinsichtlich Qualitätskriterien und potentiellen Fehlerquellen ist neben der geringen Fallzahl, unter anderem eine Quote von 64% an Patientinnen in der Achalasie- und der GERD-Gruppe (162). Ob es sich hierbei um ein repräsentatives Studienkollektiv der mexikanischen Bevölkerung handelt, bleibt unklar. Es erfolgte zudem eine retrospektive Datenerhebung rein über die Auswertung von Krankenakten (162). Darüber hinaus mangelt es unter anderem an detaillierten Angaben bezüglich der Auswertung von Autoimmunerkrankungen innerhalb der Gruppe der jeweiligen Familien: Erfolgte eine Familienanalyse im Vergleich zu den Familien der GERD-Kontrollpersonen (deskriptive Statistik der Familien der GERD-Kontrollpatienten und konfirmatorische statistische Ergebnisse nicht darge-

stellt)? Gibt es signifikante Unterschiede in der Größe der Familien zwischen Achalasiepatienten und GERD-Kontrollpersonen, da in der Gruppe der Achalasiepatienten die jeweiligen Patienten, deren Familien betroffen waren, jedoch nicht die entsprechenden Familienmitglieder selbst, statistisch ausgewertet wurden?

Somit handelt es sich bei den epidemiologischen Untersuchungen autoimmuner Komorbiditäten der Achalasie im Rahmen dieser Arbeit um die ersten ihrer Art, welche einerseits trotz der relativ geringen Prävalenz der Achalasie ein mit 696 Achalasiepatienten großes Kollektiv an Erkrankten einschließen und andererseits ein hinsichtlich Altersstruktur, Geschlechtsverteilung und Bildungsgrad vergleichbares Kontrollkollektiv rekrutieren konnten sowie eine Familienanalyse hinsichtlich (auto-)immunologischer Krankheitsentitäten beinhalten. Darüber hinaus zeichnet sich durch die Auswahl der Lebenspartner der Achalasiepatienten als Kontrollpersonen dieses Kollektiv durch vermeintlich vergleichbare Umwelteinflüsse aus. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ethnische oder geographische Unterschiede zwischen Achalasiepatienten und Kontrollpersonen wurde durch dieses Vorgehen ebenfalls versucht zu minimieren.

Das unter diesen Rahmenbedingungen erhobene Vorkommen der Gesamtheit an autoimmunen Erkrankungen in unserer Studie zeigt eine signifikante Häufung unter den Achalasiepatienten gegenüber den Kontrollpersonen (21,3% vs. 13,2%, $p=7,02 \times 10^{-4}$, OR=1,78, OR 95% KI: 1,27-2,50) und stützt damit die Ergebnisse von Booy et al. (10,64% (nach Alterskorrektur) vs. 3,27%, OR 95% KI: 1,8-5,7) und Romero-Hernández et al. (16,7% vs. 4,39%, $p=0,005$, OR=4,36, OR 95% KI: 1,56-12,12), welche trotz aller Limitationen der Arbeiten zu dem Schluss einer signifikant gehäuften Zahl an Autoimmunerkrankungen unter den Achalasiepatienten kamen (161, 162). Darüber hinaus zeigt sich in unserer Studie jedoch eine Tendenz zu einer häufigeren Manifestation von Autoimmunerkrankungen unter den Achalasiepatienten und Kontrollpersonen gegenüber den anderen beiden Studien (161, 162). In Übereinstimmung hierzu gingen sowohl Booy et al. als auch Romero-Hernández et al. im Rahmen der Darlegung ihrer Ergebnisse bereits selbst von einer Unterschätzung der tatsächlichen Manifestationshäufigkeiten innerhalb der Studienkollektive ihrer Arbeiten aus (161, 162). Durch die Autoren wurde diesbezüglich das Maß an Informationen in den ausgewerteten Krankenakten als Ursache angeführt (161, 162).

Im Vergleich hierzu konnte in großen Studien, welche das Ziel verfolgten, die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen, Manifestationshäufigkeiten in Sardinien und Dänemark von 5,0% und 5,29% erhoben werden (Tabelle 6) (165, 166). Obwohl es sich bei vorangehend genannten Studien um große epidemiologische Arbeiten handelt, dürfen jedoch auch die Limitationen dieser Arbeiten nicht unberücksichtigt bleiben.

Sardu et al. werteten im Rahmen einer populationsbasierten Studie die Aufzeichnungen zu Patienten von 21 Allgemeinmedizinern in Sardinien aus (165). Jeder Bewohner ist verpflichtet sich an einen Allgemeinmediziner zu binden (165). Dieser wiederum hat aufgrund von Regelungen innerhalb des italienischen Gesundheitssystems ein hohes Interesse daran, Diagnosen von chronischen Erkrankungen durch einen entsprechend spezialisierten Arzt bestätigen zu lassen (165). Es ist somit davon auszugehen, dass behandlungsbedürftige Autoimmunerkrankungen im Einzugsgebiet der 21 Allgemeinmediziner weitgehend flächendeckend erfasst wurden. Eine deutliche Limitation dieser Studie, welche auch Implikationen auf die erfasste Gesamtzahl an Autoimmunerkrankungen hat, ist, dass die Angaben der Studienpopulation lediglich auf 12 autoimmune Krankheitsentitäten hin untersucht wurden.

Eaton et al. analysierten hingegen Daten des „National Hospital Register“ Dänemarks (166). Der zeitliche Bezugspunkt war der 31.12.2001 (166). Das „National Hospital Register“ beinhaltet Informationen bezüglich den Krankenhausaufenthalten aller Bewohner Dänemarks ab dem Jahr 1977 (166). Hierdurch konnte einerseits eine große Studienpopulation eingeschlossen werden, andererseits wurden ambulante Patienten, stationäre Patienten einiger weniger privater Kliniken oder Patienten mit letztmaligem Krankenhausaufenthalt vor dem Jahr 1977 in der Auswertung nicht berücksichtigt (166).

Neben den vorangehend genannten Limitationen der Studien von Sardu et al. und Eaton et al., welche zu einer Unterschätzung der gefundenen Prävalenzen führen und damit entsprechend zu den beobachteten Unterschieden hinsichtlich der Manifestationshäufigkeit autoimmuner Erkrankungen gegenüber der Kontrollgruppe dieser Arbeit beitragen könnten, muss an dieser Stelle nochmals Erwähnung finden, dass es sich bei der Kontrollgruppe um eine Population an Personen handelt, welche vergleichbare demographische Angaben sowie einwirkende Faktoren wie die Patientengruppe aufweist. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um eine Zufallsauswahl aus der

Allgemeinbevölkerung, aus welcher unkritisch Rückschlüsse auf die Prävalenz einer Erkrankung gezogen werden können.

Entsprechend der signifikanten Häufung autoimmuner Erkrankungen in der Gruppe der Achalasiepatienten unserer Studie konnte, angesichts der von Rose et al. publizierten Arbeit, in welcher unter anderem die Assoziation einer Erkrankung mit autoimmunen Krankheitsentitäten, neben 3 weiteren Kriterien, als Indiz für deren autoimmune Ätiologie selbst gewertet wird (157), bereits ein weiterer Hinweis im Sinne dieser Theorie für eine autoimmune Ätiologie der Achalasie generiert werden.

Hinsichtlich bestehender autoimmuner Krankheitsentitäten belegten sowohl die Studien von Booy et al. als auch von Romero-Hernández et al. eine signifikante Assoziation zwischen der Achalasie und dem Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen (161, 162). Während Romero-Hernández et al. lediglich den Zusammenhang zu Thyreoidopathien im Allgemeinen statistisch untersuchten und eine signifikante Assoziation fanden ($p=0,04$, $OR=3,24$, OR 95% KI: 1,01-10,35) (162), waren es bei Booy et al. die Hypothyreosen, welche signifikant gehäuft bei Achalasiepatienten auftraten ($RR=8,5$, 95% KI: 5,0-14; nach Alterskorrektur: $RR=5,4$, 95% KI: 2,1-13) (161). Davon ausgehend, dass es sich bei Romero-Hernández et al. bei den autoimmunen Thyreoidopathien um den M. Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis handelte und bei Booy et al. unter einer Hypothyreose die Hashimoto-Thyreoiditis verstanden wurde, konnten für diese spezifischen Krankheitsentitäten im Einzelnen in unserer Studie ebenfalls Häufungen unter den Achalasiepatienten gegenüber den Kontrollpersonen beobachtet werden (Hashimoto Thyreoiditis: 3,3% vs. 2,0%; M. Basedow: 0,7% vs. 0,2%). Die Marke der statistischen Signifikanz wurde hierbei jedoch nicht erreicht (Tabelle 4). Auch die bei Booy et al. gefundenen statistisch signifikanten Häufungen von Diabetes mellitus Typ I, der autoimmunen Uveitis und dem systemischen Lupus erythematoses unter den Achalasiepatienten (161), konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden (Tabelle 4).

Ursächlich hierfür könnte eine, neben der von Booy et al. selbst vermuteten Unterschätzung der Krankheitshäufigkeiten im Allgemeinen, ebenfalls bestehende partielle Überschätzung der Manifestationshäufigkeiten einzelner Krankheitsbilder, resultierend aus dem relativ seltenen Auftreten dieser Entitäten in Zusammenhang mit der geringen Größe der Studienpopulationen in der Arbeit von Booy et al., sein (110, 161). Darüber hinaus wäre, wie bereits ausgeführt, auch eine Verzerrung der Ergeb-

nisse von Booy et al. durch eine Selektionsbias denkbar, werden doch hospitalisierte Patienten aus Kanada mit Kontrollpersonen der USA, ungeachtet geographischer und ggf. ethnischer Unterschiede zwischen den Studienkollektiven, miteinander verglichen. Konkrete Informationen zum Grad der Hospitalisierung des Kontrollkollektivs aus den USA sind in den durch Booy et al. (161) zur Verfügung gestellten Angaben nicht enthalten. Auch der uneinheitliche Zugang zur Gesundheitsversorgung einerseits innerhalb der Kontrollgruppe aus den USA selbst und andererseits zwischen dieser und dem Patientenkollektiv aus Kanada könnte zu dieser Verzerrung beitragen.

In unserer Studie zeigten sich hingegen neben der Gesamtzahl an (Auto-)Immunerkrankungen auch die Gruppe der erfragten (auto-)immunen Hauterkrankungen ($p=0,017$, $OR=2,04$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,13-3,68$) und die Gruppe „Andere immunologische Krankheiten“ ($p=8,46 \times 10^{-4}$, $OR=7,60$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,79-32,26$) signifikant unter den Achalasiepatienten gehäuft. Eine solche systematische Auswertung des Auftretens (auto-)immunologischer Erkrankungen in organbezogenen Gruppen konnte in keiner weiteren derzeit publizierten Studie gefunden werden.

Im Rahmen des weiteren deduktiven Vorgehens erfolgte die statistische Analyse der einzelnen konkret abgefragten Krankheitsentitäten dieser Studie.

Hierbei konnte ein signifikant gehäuftes Auftreten der Psoriasis in dem Kollektiv der Achalasiepatienten gegenüber dem der Kontrollpersonen erhoben werden ($p=0,004$, $OR=2,70$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,34-5,42$). In der bisherigen wissenschaftlichen Literatur konnte ein entsprechender signifikanter Zusammenhang zwischen der Psoriasis und der Achalasie bislang nicht beobachtet werden.

Hinsichtlich der Psoriasis lieferte die Studie von Booy et al. kein Ergebnis. Ursächlich könnte diesbezüglich sein, dass Booy et al. die Akten der Achalasiepatienten lediglich auf 33 autoimmune Krankheitsentitäten hin durchsuchten (161). Die Psoriasis war in dieser Gruppe der 33 Krankheitsbilder jedoch nicht enthalten (161). In der Arbeit von Romero-Hernández et al. wurden Fälle von Psoriasis weder für die Gruppe der 114 Achalasiepatienten noch für die Gruppe der 114 Kontrollpersonen berichtet, obwohl die Prävalenz der Psoriasis in Mexiko in einer Arbeit von Esquivel-Garcia et al. mit 2,9% angegeben wurde (162, 167). Die Datenerhebung im Rahmen der Studie von Romero-Hernández et al. erfolgte mittels Analyse bereits bestehender Krankenakten hospitalisierter Patienten (162). Eine individuelle persönliche Befragung

oder eine Datenerhebung mittels speziell entwickeltem Fragebogen, welcher gezielt die Manifestation autoimmuner Krankheitsentitäten abfragt, erfolgte hingegen nicht. Entsprechend steht die Qualität der erhobenen Informationen in direkter Abhängigkeit zur Vollständigkeit der Dokumentation autoimmuner Krankheitsmanifestationen in Krankenakten, welche nicht unmittelbar im Kontext dieser speziellen Fragestellung angelegt wurden. Zudem entsprechen sich in vielen Fällen die behandelnden Ärzte von Achalasiepatienten und Erkrankten anderer bereits etablierter Autoimmunerkrankungen nicht, wodurch bereits Romero-Hernández et al. selbst von einer Unterschätzung der erhobenen Fälle autoimmuner Erkrankungen innerhalb ihrer Studie ausgehen (162).

In unserer Studie wurde hingegen eine Manifestation der Psoriasis von 2,4% der Personen der Kontrollgruppe angegeben. Hiermit liegt die in unserer Studie erfragte Erkrankungshäufigkeit bezüglich der Psoriasis in der Kontrollgruppe in einer vergleichbaren Größenordnung wie dies die Resultate bereits publizierter Studien ergaben (168, 169). Während in Nordamerika und Europa von einer Prävalenz der Psoriasis von ca. 2% ausgegangen wird, lieferten Untersuchungen von Radtke et al. in einer 2017 veröffentlichten Arbeit eine Prävalenz für die Psoriasis unter der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands von 2,78% (Tabelle 6) (168, 169).

Die Tatsache einer vergleichbaren Größenordnung der Erkrankungshäufigkeiten der Psoriasis in der Kontrollgruppe unserer Studie und in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands unterstreicht die Qualität der in dieser Studie erhobenen Daten sowie deren Aussagekraft.

Im Zuge der weiteren Auswertung der Angaben autoimmuner Krankheitsentitäten innerhalb der Studienkollektive dieser Arbeit zeigte sich zudem eine statistisch signifikante Häufung des Sjögren-Syndroms unter den Achalasiepatienten ($p=0,029$).

Auch in den Studien von Booy et al. und von Romero-Hernández et al. konnten Achalasiepatienten mit manifestem Sjögren-Syndrom gefunden werden (161, 162). Während Romero-Hernández et al. das Auftreten des Sjögren-Syndroms statistisch nicht auswerteten, zeigte sich bei Booy et al. ebenfalls eine signifikante Häufung des Sjögren-Syndroms unter den Achalasiepatienten (RR=37, 95% KI: 1,9-205) (vor Anpassungen des Achalasiekollektivs an das Alter der Kontrollgruppe) (161, 162).

Das Ergebnis von Booy et al. (161) unterstreicht entsprechend den in dieser Arbeit erhobenen Befund einer statistisch signifikanten Assoziation zwischen der Achalasie und dem Sjögren-Syndrom.

Auch hinsichtlich des Sjögren-Syndroms erfolgte eine Gegenüberstellung der in dieser Arbeit gewonnenen Resultate mit bereits publizierten Daten zur Prävalenz dieser Erkrankung.

Hierbei zeigte sich beispielsweise in einer von Maldini et al. im Jahr 2014 veröffentlichten Studie, welche anhand der Amerikanisch-Europäischen Konsensus Gruppen (AECG)-Kriterien unter anderem die Häufigkeit des primären Sjögren-Syndroms unter der erwachsenen Bevölkerung im Département Seine-Saint-Denis in Frankreich für das Jahr 2007 untersuchte, eine alters- und geschlechtsstandartisierte Prävalenz von 10,2/100.000 (95% KI: 8,5/100.000-12,2/100.000) (170). Wurde ausschließlich die europäische Bevölkerung dieses Gebietes betrachtet, ergab sich eine Prävalenz von 7,1/100.000 (95% KI: 5,4/100.000-9,2/100.000) (170). Unabhängig von der von Maldini et al. selbst erhobenen Manifestationshäufigkeit des Sjögren-Syndroms wurde in deren Arbeit angesichts eines breiten Spektrums an bereits publizierten Prävalenzen von einer Manifestationshäufigkeit zwischen 10/100.000 und 90/100.000 in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen (170). Im Rahmen einer Übersichtsarbeit von Jonsson et al. wurden die variierenden publizierten Prävalenzen unter anderem auf die jeweils zur Anwendung kommenden Definitionskriterien des Sjögren-Syndroms zurückgeführt (171). Angesichts der zuletzt in Studien zur Anwendung kommenden AECG-Kriterien wurde die Manifestationshäufigkeit von Jonsson et al. mit ca. 100/100.000 angegeben (171).

Im Rahmen der Befragungen der 410 Personen des Kontrollkollektivs unserer Studie konnte hingegen kein Fall eines Sjögren-Syndroms dokumentiert werden. Dies ist aufgrund der vorbeschriebenen geringen Prävalenz des Sjögren-Syndroms nicht überraschend. Zwar handelt es sich bei der, dieser Dissertation zugrunde liegenden, Studie um eine mit einem vergleichsweise großen Studienkollektiv bezüglich der Achalasie, für Aussagen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung seltener Erkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom in der Allgemeinbevölkerung ist die Kontrollgruppe dieser Arbeit aufgrund ihrer Größe sowie ihrer Zusammensetzung nicht geeignet. Innerhalb der Gruppe der Achalasiepatienten unserer Studie besteht mit 8 angegebenen Fällen eines Sjögren-Syndroms eine relative Häufigkeit von 1,2%, welche damit deutlich

über der vorangehend aufgeführten Prävalenz in der breiten Bevölkerung liegt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Prävalenzen ausgewählter (auto-)immunologischer Erkrankungen zwischen den Studienpopulationen und der Allgemeinbevölkerung

Erkrankung	Prävalenz unter Patienten	Prävalenz unter Kontrollpersonen	Allgemeinbevölkerung	
			Prävalenz	Quelle
Autoimmunerkrankungen gesamt in %	21,3	13,2	5,29	(166)
Psoriasis in %	6,3	2,4	2,78	(169)
Sjögren-Syndrom in %	1,2	0,0	0,1	(171)
Atopisches Ekzem in %	2,0	0,2	3,67	(169)

Des Weiteren zeigte sich nach Auszählung der Freitexteingaben des Fragebogens unter der Kategorie „Andere immunologische Krankheiten“, dass das atopische Ekzem, welches zwar eine immunologisch vermittelte Hauterkrankung darstellt, jedoch nicht als Auswahlmöglichkeit unter der Kategorie Hauterkrankungen in den Fragebogen aufgenommen wurde, signifikant häufiger als Erkrankung unter den Achalasiepatienten unserer Studie angegeben worden ist, als dies unter den Kontrollpersonen der Fall war ($p=0,014$, $OR=8,40$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,10-64,08$).

Da im Rahmen wachsender Erkenntnisse hinsichtlich der Ätiopathogenese des atopischen Ekzems Hinweise auf eine autoimmune Komponente in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung gefunden wurden, wird das atopische Ekzem auch an dieser Stelle aufgeführt und die in dieser Studie generierten Ergebnisse diskutiert (172, 173).

Eine Assoziation zwischen der Achalasie und dem atopischen Ekzem ist in der bisherigen wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben worden.

Weder in der Arbeit von Booy et al. noch in der Publikation von Romero-Hernández et al. wurde die Manifestation eines atopischen Ekzems in den Studienpopulationen erhoben (161, 162). Der zugrunde liegende Sachverhalt stellt sich analog zur fehlenden Beobachtung der Psoriasis innerhalb der Studiengruppen dieser Arbeiten dar.

Hinsichtlich der Frage nach einer Assoziation zwischen dem Auftreten bereits etablierter Autoimmunerkrankungen mit Krankheiten aus dem atopischen Formenkreis bestehen uneinheitliche Studienergebnisse. Während einige Studien zu dem Schluss einer fehlenden Assoziation oder sogar einem inversen Verhältnis bezüglich der Ma-

nifestation autoimmuner und atopischer Erkrankungen kamen, konnten andere Arbeiten ein solches widerlegen und Assoziationen hinsichtlich des Auftretens autoimmuner und atopischer Erkrankungen beschreiben (174-176).

Angesichts der gefundenen signifikanten Assoziationen zwischen dem Auftreten atopischer und autoimmuner Erkrankungen wurden in der bestehenden Literatur entsprechend gemeinsame ätiologische Faktoren vermutet (162, 176).

Durch die in dieser Studie generierten Ergebnisse konnten somit auch bezüglich der Assoziation zu atopischen Erkrankungen Parallelen zwischen der Achalasie und bereits etablierten Autoimmunerkrankungen erhoben werden.

Jedoch müssen auch die im Rahmen unserer Studie erhobenen Daten aufgrund potentiell Einfluss nehmender Störgrößen stets kritisch interpretiert werden. Eine genauere Analyse der Daten sowie ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den publizierten Prävalenzen anderer Arbeiten sollten entsprechend zur Hinterfragung der in dieser Studie gefundenen Resultate für das atopische Ekzem führen. Die bereits vorangehend aufgeführte Arbeit von Radtke et al. aus dem Jahr 2017 lieferte eine Prävalenz des atopischen Ekzems für die erwachsene Bevölkerung in Deutschland von 3,67% (169). Im Vergleich dazu liegt die eigenanamnestisch angegebene Manifestationshäufigkeit des atopischen Ekzems unter den Achalasiepatienten bei 2,0% sowie in der Kontrollgruppe bei 0,2% (Tabelle 6). Doch wie sind diese deutlichen Unterschiede der Erkrankungshäufigkeiten zwischen der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands, der Gruppe der Achalasiepatienten und der Kontrollgruppe zu erklären?

Wie Radtke et al. in ihrer Arbeit ausführten, leiden in der Kindheit bis zu 20% der Menschen an einem atopischen Ekzem (169). Mit zunehmendem Lebensalter verringert sich jedoch die altersspezifische Prävalenz der Erkrankung (169). Diesbezüglich wäre es denkbar, dass unter anderem das abweichende durchschnittliche Lebensalter der Studienpopulationen dieser Arbeit von dem der Bevölkerung Deutschlands, neben einem gewissen Datenverlust über eine überwiegend in der Kindheit eintretende Erkrankung im Rahmen einer retrospektiven anamnestischen Datenerhebung, zu den in unserer Studie erhobenen Prävalenzen innerhalb der Achalasie- und Kontrollgruppe beiträgt. Insbesondere milde Krankheitsverläufe mit wenigen Effloreszenzen und geringem Leidensdruck könnten dazu führen, dass sich die befragten Achalasiepatienten und Kontrollpersonen einer unter Umständen Jahrzehnte zuvor gestellten Diagnose nicht mehr bewusst gewesen sind und diese entsprechend im

Rahmen der telefonischen Interviews nicht angeben. Unter anderem könnten diese Faktoren die Unterschiede zwischen der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands und unseren Studienpopulationen erklären. Die Konstellation einer abnehmenden altersspezifischen Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter sowie eine retrospektive anamnestische Datenerhebung der Studienpopulationen lässt jedoch auch eine Verzerrung im Sinne einer Erinnerungsbias möglich erscheinen (siehe Kapitel 5.3 Limitationen der Arbeit) und wäre somit neben einem tatsächlichen signifikanten Unterschied eine potentielle Erklärung für die erhobene Häufigkeitsabweichung des atopischen Ekzems zwischen den Studienpopulationen innerhalb dieser Arbeit. Eine tatsächliche signifikante Häufung des atopischen Ekzems innerhalb der Gruppe der Achalasieerkrankten, wie dies der Vergleich mit der Kontrollgruppe nahelegt, ist hinsichtlich einer geringeren Prävalenz des atopischen Ekzems in den Studienpopulationen dieser Arbeit verglichen mit der Allgemeinbevölkerung Deutschlands zumindest zu hinterfragen.

Da eine signifikante Assoziation der Achalasie mit anderen (auto-)immunologischen Erkrankungen hinweisgebend auf gemeinsame ätiologische Faktoren bzw. pathogenetische Mechanismen oder andere Gemeinsamkeiten seien könnte (110, 165, 166), wird im weiteren Verlauf dieser Dissertation auf einige Erkenntnisse hinsichtlich der derzeit angenommenen Krankheitsmodelle der Psoriasis und des Sjögren-Syndroms, als typische (auto-)immunologische Erkrankungen, sowie deren potentielle Bedeutung für den Kenntnisstand zur Ätiopathogenese der Achalasie eingegangen.

Auf Darlegungen des Krankheitsmodells des atopischen Ekzems wird, angesichts vorangehend genannter Ausführungen hinsichtlich einer nicht auszuschließenden maßgeblichen Verzerrung der Ergebnisse der Manifestationshäufigkeit des atopischen Ekzems in unserer Studie, an dieser Stelle verzichtet.

Sowohl bei der Psoriasis als auch beim Sjögren-Syndrom zeigen sich, wie auch bei der Achalasie, Assoziationen zu verschiedenen Risikogenen/-allelen (78, 93-97, 108, 109, 177-179). Der Nachweis von mehreren dieser Risikogene/-allele innerhalb einer Krankheitsentität über beispielsweise einen einzelnen MHC-Lokus hinaus, muss wie die wissenschaftlichen Funde für die Psoriasis und das Sjögren-Syndrom belegen, kein Argument gegen eine Autoimmunerkrankung sein. Im Gegenteil: Der häufige Bezug gefundener krankheitsassoziierter Gene zur Körperabwehr, wie dies auch bei

der Achalasie der Fall ist, lässt eine zentrale Rolle des Immunsystems in der Ätiopathogenese der Achalasie plausibel erscheinen (178, 179).

In dem Modell von Krankheitsentstehung und -aufrechterhaltung sowohl der Psoriasis als auch des Sjögren-Syndroms scheinen selbstperpetuierende und selbstverstärkende Regelkreise eine zentrale Stellung einzunehmen (180, 181).

Unabhängig von krankheitsspezifischen pathogenetischen Unterschieden hinsichtlich der Psoriasis und dem Sjögren-Syndrom deuten Resultate verschiedener Studien neben weiteren wichtigen Zytokinen im Rahmen der pathogenetischen Kaskade unter anderem auf eine wichtige Rolle des IL-23/IL-17-Systems im Zuge der Entwicklung und Aufrechterhaltung dieser Krankheitsentitäten (168, 180, 182, 183).

So fanden unter anderem Sakai et al. neben T_H1-Zellen auch T_H17-Zellen im entzündlichen Infiltrat der Speicheldrüsen von Patienten mit Sjögren-Syndrom (182). Darüber hinaus konnten Katsifis et al. nicht nur signifikant erhöhte Konzentrationen für IL-17 sondern auch erhöhte Konzentrationen für IL-6 (signifikant erhöht), IL-23 (signifikant erhöht) und TGF- β (nicht signifikant erhöht), welche wichtige Faktoren in der Differenzierung von T-Zellen zu T_H17-Zellen darstellen, im peripheren Blut von Sjögren-Syndrom-Patienten nachweisen (183).

Zudem zeigten Analysen der messenger RNA (mRNA) Expression mittels quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) von Katsifis et al., dass die FoxP3 (Transkriptionsfaktor für regulatorische T-Zellen) mRNA Expression innerhalb der Speicheldrüsenproben von Patienten mit Sjögren-Syndrom zwar zunächst mit steigender Entzündungsaktivität zunimmt, diese jedoch ein Plateau erreicht und von intermittierender zu hoher Entzündungsaktivität stagniert (183). Unter dem Eindruck dieser Ergebnisse gehen Katsifis et al. von einem Ungleichgewicht zwischen forciertem IL-17-System und den immunmodulatorisch wirkenden regulatorischen T-Zellen bei fehlendem kompensatorischen Anstieg letztgenannter unter zunehmender Entzündungsaktivität aus, welches das pathogene Milieu fördern und ursächlich an den Manifestationen des Sjögren-Syndroms beteiligt sein könnte (183).

Hinsichtlich der Psoriasis konnten sowohl erhöhte Konzentrationen von IL-17 in der Haut und im Serum als auch eine signifikant erhöhte Anzahl an zirkulierenden und die Haut infiltrierenden IL-17-produzierenden Zellen bei betroffenen Personen beschrieben werden (180).

Hinweise auf eine Rolle der IL-23/IL-17-Achse in der Ätiopathogenese der Achalasie konnten bereits 2015 durch Furuzawa-Carballeda et al. erhoben werden (55). In immunhistochemischen und durchflusszytometrischen Untersuchungen zeigten sich unter anderem signifikant erhöhte relative Anteile IL-17A⁺ Zellen im ösophagealen Gewebe sowie eine signifikant erhöhte relative Anzahl zirkulierender T_H17-Zellen in Blutproben von Achalasiepatienten (55). Weitere Studien zur Untersuchung der pathogenetischen Bedeutung der IL-23/IL-17-Achse im Rahmen der Achalasie sind entsprechend vonnöten.

Im Zuge der weiteren Ursachenforschung hinsichtlich des Sjögren-Syndroms wurde auch über eine Schlüsselrolle des neuroendokrinen Systems spekuliert (178). Eine Studie von Johnson et al. aus dem Jahr 2006 konnte verminderte basale Spiegel von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Cortisol unter den Patienten mit Sjögren-Syndrom gegenüber gesunden Kontrollpersonen nachweisen (184).

Die Ergebnisse anderer Arbeiten haben hingegen den Verdacht auf eine pathogenetische Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bzw. eines Östrogenmangels an der Genese des Sjögren-Syndroms entstehen lassen (178, 185). So konnte die Entstehung einer Sjögren-Syndrom-ähnlichen Erkrankung in Östrogen-defizienten Mäusen nachgewiesen werden (178, 185). In einer Arbeit von Ishimaru et al. aus dem Jahr 2006 konnte gezeigt werden, dass es unter Östrogendeprivation zur Induktion von retinoblastoma-associated protein 48 (RbAp48) und im Weiteren zu einer Tumor Protein 53 (p53)-vermittelten Apoptose von Zellen exokriner Drüsen, jedoch nicht anderer Organe, kommt (186). Darüber hinaus konnte in einem Mausmodell mittels RbAp48-transgenen (tg)- Mäusen ein lymphozytäres (hauptsächlich CD4⁺ T-Zellen) Infiltrat in Speichel- und Tränendrüsen mit einer damit einhergehenden signifikant reduzierten Funktion und erhöhte Titer von Ak gegen SSA/Ro, SSB/La und 120-Kilodalton (kDa) α -Fodrin nachgewiesen werden (187).

Vorangehend dargelegte Forschungsergebnisse bzgl. des Sjögren-Syndroms zeigen einen potentiellen Einfluss hormoneller bzw. neuroendokriner Veränderungen auf die Ätiopathogenese einer bereits etablierten Autoimmunerkrankung (178, 184-187).

Insbesondere angesichts der von Becker et al. publizierten Zusammenhänge einer signifikant häufigeren Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Manifestation der Achalasie bei HLA-DQ β 1-Insertionsträgerinnen gegenüber den Nichtträgerinnen unter den an Achalasie erkrankten Frauen (110), sollte auch ein entsprechender hormoneller

bzw. neuroendokriner Einfluss im Rahmen der Ätiopathogenese der Achalasie in Zukunft weiter untersucht werden.

Die vorangehend aufgeführten Sachverhalte zur Psoriasis und zum Sjögren-Syndrom belegen unter anderem die Relevanz weiterer Grundlagenforschung hinsichtlich der an der Achalasie partizipierenden Zellentitäten, deren Funktion und Interaktion untereinander, des vorherrschenden Zytokinmilieus sowie der Identifikation von Eigenantigenen und bestehender selbstperpetuierender Regelkreise um das Modell der Krankheitsentstehung und Aufrechterhaltung der Achalasie zu ergänzen bzw. zu konkretisieren.

Bereits in dieser Arbeit konnte hingegen im Rahmen der epidemiologischen Untersuchungen autoimmuner Komorbiditäten der Achalasie durch den Nachweis einer signifikanten Häufung von Autoimmunerkrankungen unter den Achalasiepatienten gegenüber dem Kontrollkollektiv ein weiterer Hinweis für eine autoimmune Ätiopathogenese der Achalasie generiert werden.

5.2.2 Vergleich der Familienangehörigen

Im Rahmen der Familienanalyse dieser Arbeit konnte eine Häufung (auto-)immunologischer Erkrankungen insgesamt unter den Angehörigen der Achalasiepatienten gegenüber denen der Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Diese verfehlte jedoch knapp die Marke der statistischen Signifikanz ($p=0,056$, $OR=1,28$, OR 95% KI: $0,99-1,64$). Im Zuge der statistischen Untersuchung autoimmuner Krankheitsentitäten zwischen den Angehörigen der Achalasiepatienten und denen der Kontrollpersonen zeigte jedoch, wie auch schon in der statistischen Analyse der Probanden selbst, die Psoriasis ein statistisch signifikant gehäuftes Vorkommen unter erstgenannten (2,63% vs. 1,47%, $p=0,016$, $OR=1,82$, OR 95% KI: $1,12-2,96$).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass durch die retrospektive und im Fall der Familienanalyse auch fremdanamnestiche Datenerhebung mit einem gewissen Informationsverlust hinsichtlich der Manifestationshäufigkeit autoimmuner Erkrankungen innerhalb des Kollektivs der Angehörigen gerechnet werden muss. Da jedoch beide Gruppen hiervon betroffen sind und soweit beurteilbar kein Hinweis auf ausschließ-

lich einseitig einwirkende verzerrende Faktoren besteht, bleibt die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen innerhalb der Familienanalyse erhalten.

Trotz des vorangehend diskutierten vermeintlichen Datenverlustes, welcher aus dem Studiendesign resultieren könnte, liegt die fremdanamnestic erhobenen Manifestationshäufigkeit der Psoriasis von 2,63% unter den Angehörigen der Achalasiepatienten respektive 1,47% unter den Angehörigen der Kontrollgruppe in einer vergleichbaren Größenordnung zu der ebenfalls vorangehend bereits dargelegten Prävalenz der Psoriasis in Deutschland (von Radtke et al. 2017 erhoben (169)).

Zwar erfassten Romero-Hernández et al. in ihrer im Jahr 2018 publizierten Arbeit ebenfalls Autoimmunerkrankungen in den Familien von 114 Achalasiepatienten (162), abgesehen von weiteren Limitationen dieser Arbeit erfolgte jedoch weder die Darlegung einer deskriptiven Statistik hinsichtlich der Manifestation von Autoimmunerkrankungen in den Familien der GERD-Kontrollpatienten, noch die Darlegung der Ergebnisse einer schließenden statistischen Auswertung bezüglich der Gesamtheit aller Autoimmunerkrankungen oder bezüglich einzelner autoimmuner Krankheitsentitäten zwischen den Familien der Achalasiepatienten und den Angehörigen der Kontrollgruppe.

Die erhobene signifikante Assoziation der Psoriasis zu Familienangehörigen der Achalasiepatienten wurde im Rahmen unserer Studie somit erstmals beschrieben.

Bekannt hingegen sind Assoziationen (auto-)immunologischer Krankheitsentitäten zu Familienangehörigen von Betroffenen anderer, bereits etablierter, Autoimmunerkrankungen wie z.B. der rheumatoiden Arthritis oder dem Diabetes mellitus Typ I (188-190). Diese Assoziationen werden unter anderem durch die Vermutung gemeinsamer ätiologischer Faktoren begründet (110, 188, 189).

Somit würde auch die familiäre Assoziation der Psoriasis zu Angehörigen von Betroffenen der Achalasie auf eine autoimmune Ätiopathogenese letztgenannter hindeuten. Ob tatsächlich gemeinsame ätiologische Faktoren hinsichtlich der Psoriasis und der Achalasie bestehen, sollte Fragestellung weiterer zukünftiger Studien sein.

5.3 Limitationen der Arbeit

Nachfolgend werden die Limitationen dieser Arbeit dargelegt und diskutiert. Eine dieser Limitationen ist unter anderem die retrospektive Datenerhebung. Abhängig vom Zeitintervall zwischen Studienteilnahme der Achalasiepatienten sowie Kontrollpersonen und dem Einwirken potentieller Expositionen bzw. dem Auftreten potentieller (Ko-)Morbiditäten ist eine Verzerrung im Sinne einer Informationsbias möglich. Entsprechend wichtig ist ein nicht signifikant voneinander abweichendes Lebensalter der partizipierenden Studiengruppen somit auch hinsichtlich der Eindämmung des Effektes verzerrender Einflüsse. Darüber hinaus ist bekannt, dass sich Betroffene in der Regel besser an potentielle Risikofaktoren erinnern können als deren Kontrollen (Erinnerungsbias) (164, 191). Der verzerrende Einfluss einer solchen Erinnerungsbias wäre auch in dieser Studie möglich. Ein weiterer Aspekt im Sinne der Informationsbias, welcher Auswirkungen auf die Studienergebnisse gehabt haben könnte, ist der sogenannte Interviewerbias. Hiermit ist gemeint, dass der Interviewer (unbewusst) den befragten Erkrankten mit mehr Empathie gegenüber tritt als den Kontrollpersonen und somit mehr und detailliertere Informationen bekommt (164). Zwar erfolgte im Rahmen dieser Studie keine Verblindung der Interviewer vor der Datenerhebung, jedoch dienten der strukturierte Fragebogen und eine möglichst standardisierte Befragung, durch die vier an der telefonischen Datenerhebung beteiligten Doktoranden, der Minimierung dieser Auswirkungen.

Um das Risiko einer Selektionsbias innerhalb dieser Studie möglichst gering zu halten, wurde bei der Studienplanung festgelegt, dass die Gruppe der Kontrollpersonen aus den Lebenspartnern der Betroffenen besteht. Den Erfolg dieser Maßnahme zeigen die bereits vorangehend aufgeführten nicht-signifikant voneinander abweichenden Populationseigenschaften zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Eine Verzerrung durch Unterschiede in der Zusammensetzung der Studiengruppen wird somit entsprechend unwahrscheinlicher. Ungeachtet dessen muss an dieser Stelle jedoch ein Bewusstsein dafür bestehen, dass es sich bei den Studienpopulationen nicht um eine Zufallsauswahl der Zielpopulationen handelt und somit eine Selektionsbias als Fehlerquelle prinzipiell möglich ist (164).

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die Tatsache, dass der überwiegende Teil der erhobenen Informationen auf rein anamnestischen Angaben der Betroffenen und der Kontrollpersonen basiert. Insbesondere im Zusammenhang mit den im Fragebo-

gen verwendeten medizinischen Fachbegriffen oder Aussagen über Dritte im Rahmen der Familienanalyse besteht die Gefahr einer Falschangabe. Diesbezüglich sollte die Möglichkeit der Beschäftigung mit dem im Vorfeld zugeschickten Fragebogen sowie ein standardisiertes Telefoninterview, welches Rückfragen zuließ, der Reduktion dieser Fehlerquellen dienen.

Ebenfalls im Rahmen der Limitationen dieser Studie zu nennen ist, dass aufgrund der explorativen Ausrichtung hinsichtlich der Identifikation potentiell assoziierter autoimmuner Komorbiditäten der Achalasie keine Bonferroni-Korrektur im Rahmen der statistischen Analyse erfolgte.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen des vorherrschenden Spannungsfeldes zwischen einer bisher ungeklärten Ätiopathogenese der Achalasie einerseits und einem, unter anderem der geringen Prävalenz der Erkrankung geschuldeten, Mangel an großen hochqualitativen Studien, welche zur Klärung der Krankheitsentstehung beisteuern könnten, andererseits, hat diese Arbeit und die ihr zugrunde liegende Studie das Ziel, epidemiologische Hinweise hinsichtlich der Ätiopathogenese der Achalasie zu erheben und damit zur Klärung der selbigen beizutragen. Im Zentrum dieser Arbeit stehen die epidemiologischen Untersuchungen autoimmuner Komorbiditäten der Achalasie.

Das Erheben und die Analyse der Daten umfasste 696 Achalasiepatienten sowie 410 Kontrollpersonen, die sich aus den Lebenspartnern der Betroffenen rekrutierten und sich hinsichtlich ihrer epidemiologischen Charakteristika nicht signifikant vom Patientenkollektiv unterschieden. Darüber hinaus wurde mittels der Angaben zu 2543 erstgradigen Verwandten (Eltern und Geschwister) der Achalasiepatienten sowie zu 1151 entsprechenden Angehörigen der Kontrollpersonen eine Familienanalyse hinsichtlich assoziierter autoimmuner Komorbiditäten durchgeführt.

Bei der Auswertung der (auto-)immunologischen Komorbiditäten konnte innerhalb der Gruppe der Achalasiepatienten eine signifikante Häufung der autoimmunen Erkrankungen insgesamt (21,3% vs. 13,2%, $p=7,02 \times 10^{-4}$, OR=1,78, OR 95% KI: 1,27-2,50), der übergeordneten und organbezogenen Erkrankungsgruppe „Haut“ (7,2%

vs. 3,7%, $p=0,017$, $OR=2,04$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,13-3,68$), der übergeordneten Erkrankungsgruppe „Andere immunologische Krankheiten“ (3,6% vs. 0,5%, $p=8,46 \times 10^{-4}$, $OR=7,60$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,79-32,26$) sowie der Krankheitsentitäten Psoriasis (6,3% vs. 2,4%, $p=0,004$, $OR=2,70$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,34-5,42$), Sjögren-Syndrom (1,2% vs. 0%, $p=0,029$) und atopisches Ekzem (2,0% vs. 0,2%, $p=0,014$, $OR=8,40$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,10-64,08$) gegenüber der Gruppe der Kontrollpersonen erhoben werden. Insbesondere für die autoimmunen Erkrankungen insgesamt sowie für die Psoriasis und das Sjögren-Syndrom zeigen sich die Ergebnisse dieser Arbeit, durch den Vergleich der Erkrankungshäufigkeiten zwischen den Studienpopulationen einerseits sowie zwischen diesen und den bereits publizierten Krankheitsprävalenzen für die erwachsene Bevölkerung (autoimmune Erkrankungen insgesamt: 5,29% (166), Psoriasis: 2,78% (169), Sjögren-Syndrom: 0,1% (171)) andererseits, hinsichtlich der weiteren Interpretation entsprechend belastbar. Vor allem bezüglich den autoimmunen Erkrankungen insgesamt als auch der Psoriasis und dem Sjögren-Syndrom, welche mit der Achalasie assoziierte autoimmune Krankheitsentitäten darstellen, konnte somit ein weiterer Hinweis auf eine autoimmune Ätiologie der Achalasie im Sinne der durch Rose et al. weiterentwickelten Witebsky-Postulate erhoben werden (157).

Im Rahmen der Familienanalyse dieser Studie zeigt sich zudem eine Häufung der Gesamtheit autoimmuner Erkrankungen unter den Angehörigen der Achalasiepatienten, jedoch verpasste diese knapp die Marke der statistischen Signifikanz. Als einzige spezifische autoimmune Krankheitsentität konnte für die Psoriasis eine signifikante Assoziation zu den erstgradigen Verwandten der Achalasiepatienten gegenüber denen der Kontrollpersonen ($p=0,016$, $OR=1,82$, $OR\ 95\% \text{ KI: } 1,12-2,96$) nachgewiesen werden. Diese signifikante Assoziation wurde in unserer Studie erstmals beschrieben. Prinzipiell sind solche Assoziationen autoimmuner Krankheitsentitäten zu den Angehörigen von Betroffenen einer anderen Autoimmunerkrankung jedoch für verschiedene Krankheitsentitäten bereits bekannt (110, 188, 189). Die Hintergründe sind vermutete gemeinsame ätiologische Faktoren (110, 188, 189). Entsprechend ergeben sich somit nicht nur aus der Analyse der Daten der Achalasiepatienten und deren Kontrollpersonen, sondern auch aus der Familienanalyse Hinweise auf eine autoimmune Ätiologie der Achalasie.

Da signifikante Assoziationen der Achalasie zu anderen (auto-)immunologischen Erkrankungen, wie sie auch im Rahmen dieser Arbeit erhoben werden konnten, hinweisgebend auf gemeinsame ätiologische Faktoren seien könnten (110), erscheint

die Durchführung zukünftiger weiterer hochqualitativer Studien, unter dem Eindruck der aktuellsten Erkenntnisse aus der Forschung zur Psoriasis und dem Sjögren-Syndrom, mit dem Ziel der weiteren Charakterisierung des pathogenen Zytokin-/Chemokinmilieus sowie der an der Krankheitsentstehung partizipierenden Zellentitäten, der Identifikation von Autoantigenen, der Gewinnung von Erkenntnissen bezüglich weiterer Initiatoren der pathogenetischen Kaskade und der Untersuchung der Rolle hormoneller bzw. neuroendokriner Einflüsse auf dem Weg zur Vervollständigung des Krankheitsmodells und zum Nachweis einer Kausalität in Bezug auf eine autoimmune Ätiopathogenese der Achalasie von großer Bedeutung. Ein besseres Verständnis der Ätiopathogenese der Achalasie stellt einen ersten Schritt sowohl zur Entwicklung weiterer diagnostischer Verfahren mit dem Ziel einer schnelleren Diagnosefindung als auch zur Entwicklung kausaler therapeutischer Maßnahmen dar und sollte aufgrund dessen höchste Priorität besitzen.

7 Literaturverzeichnis

1. Ates F, Vaezi MF. The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015;9(4):449-63.
2. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383(9911):83-93.
3. Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1404-14.
4. Eckardt VF, Köhne U, Junginger T, Westermeier T. Risk Factors for Diagnostic Delay in Achalasia. *Dig Dis Sci*. 1997;42(3):580-5.
5. Boeckxstaens GE, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Rohof WO, Smout AJ, Tack J, Zwinderman AH, Zaninotto G, Busch OR. Pneumatic Dilation versus Laparoscopic Heller's Myotomy for Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807-16.
6. Lake JM, Wong RKH. Review article: the management of achalasia - a comparison of different treatment modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(6):909-18.
7. Schlottmann F, Lockett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;267(3):451-60.
8. von Rahden BHA. Aktuelle Therapie der Achalasie 2019. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2019;144(2):163-70.
9. Kraichely RE, Farrugia G. Achalasia: physiology and etiopathogenesis. *Dis Esophagus*. 2006;19:213-23.
10. Kirsch J, Schmitz F. Rumpfdarm - Ösophagus und Gastrointestinaltrakt. In: Bob A, Bob, K, Hrsg. *Anatomie*. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007: 660-79.
11. Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
12. Schmidt RF, Lang F, Hrsg. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007: 452-4,459-60,860-73.
13. Gekle M. Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. *Physiologie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010. 416-32.
14. Sanders KM. A Case for Interstitial Cells of Cajal as Pacemakers and Mediators of Neurotransmission in the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology*. 1996;111:492-515.
15. Szurszewski JH, Farrugia G. Carbon monoxide is an endogenous hyperpolarizing factor in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:81-5.
16. Fox EA, Phillips RJ, Martinson FA, Baronowsky EA, Powley TL. C-Kit mutant mice have a selective loss of vagal intramuscular. *Anat Embryol (Berl.)*. 2001;204:11-26.
17. Ward SM, Morris G, Reese L, Wang XY, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology*. 1998;115:314-29.
18. Castell DO, Richter JE, Eds. *The Esophagus*. 5th Edition. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012.
19. Beck WC, Sharp KW. Achalasia. *Surg Clin North Am*. 2011;91(5):1031-7.
20. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet*. 2001;358(9284):823-8.

21. Spiess AE, Kahrilas PJ. Treating Achalasia: From Whalebone to Laparoscope. *JAMA*. 1998;280:638-42.
22. von Rahden BHA. Achalasie.info: Aktuelles zu Diagnostik und Therapie [Internet]. [zitiert am 14.03.2015]. URL: http://achalasie.info/?lsvr_lore_kb=historie 2019.
23. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5806-12.
24. Stein CM, Gelfand M, Taylor HG. Achalasia in Zimbabwean blacks. *S Afr Med J*. 1985;67:261-2.
25. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):e256-61.
26. Ho K-Y, Tay H-H, Kang J-Y. A prospective study of the clinical features, manometric findings, incidence and prevalence of achalasia in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:791-5.
27. Mayberry JF, Atkinson M. Variations in the Prevalence of Achalasia in Great Britain and Ireland: An Epidemiological Study Based on Hospital Admissions. *Q J Med*. 1987;62:67-74.
28. Podas T, Eaden J, Mayberry M, Mayberry J. Achalasia: A Critical Review of Epidemiological Studies. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2345-7.
29. Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1209-14.
30. Farrukh A, DeCaestecker J, Mayberry JF. An Epidemiological Study of Achalasia Among the South Asian Population of Leicester, 1986-2005. *Dysphagia*. 2008;23(2):161-4.
31. Birgisson S, Richter JE. Achalasia in Iceland, 1952-2002: An Epidemiologic Study. *Dig Dis Sci*. 2007;52(8):1855-60.
32. Mayberry JF, Atkinson M. Studies of Incidence and Prevalence of Achalasia in the Nottingham Area. *Q J Med*. 1985;56:451-6.
33. Ng KY, Li KF, Lok KH, Lai L, Ng CH, Li KK, Szeto ML. Ten-year review of epidemiology, clinical features, and treatment outcome of achalasia in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2010;16:362-6.
34. Arber N, Grossman A, Lurie B, Hoffman M, Rubinstein A, Lilos P, Rozen P, Gilat T. Epidemiology of Achalasia in Central Israel. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1920-5.
35. Gennaro N, Portale G, Gallo C, Rocchietto S, Caruso V, Costantini M, Salvador R, Ruol A, Zaninotto G. Esophageal Achalasia in the Veneto Region: Epidemiology and Treatment. *Epidemiology and Treatment of Achalasia*. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(3):423-8.
36. Marlais M, Fishman JR, Fell JME, Haddad MJ, Rawat DJ. UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):192-4.
37. Myers NA, Jolley SG, Taylor R. Achalasia of the Cardia in Children: A Worldwide Survey. *J Pediatr Surg*. 1994;29:1375-9.
38. Mayberry JF, Mayell MJ. Epidemiological study of achalasia in children. *Gut*. 1988;29:90-3.
39. Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EWJ, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*. 1992;33:1011-5.
40. Becker J, Haas SL, Mokrowiecka A, Wasielica-Berger J, Ateeb Z, Bister J, Elbe P, Kowalski M, Gawron-Kiszka M, Majewski M, Mulak A, Janiak M, Wouters

- MM, Schwämmle T, Hess T, Veits L, Niebisch S, Santiago JL, Ruiz de León A, de la Serna JP, Urcelay E, Annese V, Latiano A, Fumagalli U, Rosati R, Laghi L, Cuomo R, Lenze F, Sarnelli G, Müller M, von Rahden, BHA, Wijmenga C, Lang H, Czene K, Hall P, de Bakker, PIW, Vieth M, Nöthen MM, Schulz HG, Adrych K, Gasiorowska A, Paradowski L, Wallner G, Boeckxstaens GE, Gockel I, Hartleb M, Kostic S, Dziurkowska-Marek A, Lindblad M, Nilsson M, Knapp M, Thorell A, Marek T, Dabrowski A, Malecka-Panas E, Schumacher J. The HLA-DQbeta1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(8):1228-31.
41. Galey KM, Wilshire CL, Niebisch S, Jones CE, Raymond DP, Litle VR, Watson TJ, Peters JH. Atypical variants of classic achalasia are common and currently under-recognized: a study of prevalence and clinical features. *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):155-61.
42. Hirano I, Tatum RP, Shi G, Sang Q, Joehl RJ, Kahrilas PJ. Manometric Heterogeneity in Patients With Idiopathic Achalasia. *Gastroenterology.* 2001;120(4):789-98.
43. Cassella RR, Ellis FH, Brown AL. Fine-Structure Changes in Achalasia of the Esophagus. I. Vagus Nerves. *Am J Pathol.* 1965;46(2):279-88.
44. Atkinson M, Ogilvie AL, Robertson CS, Smart HL. Vagal Function in Achalasia of the Cardia. *Q J Med.* 1987;63(240):297-303.
45. Friesen DL, Henderson RD, Hanna W. Ultrastructure of the esophageal muscle in achalasia and diffuse esophageal spasm (abstr.). *Am J Clin Pathol.* 1983;79:319-25.
46. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Rtvros-Moreno V, Moncada S, Malagelada JR. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction (abstr.). *Eur J Clin Invest.* 1993;23(11):724-8.
47. Gockel I, Bohl JRE, Doostkam S, Eckardt VF, Junginger T. Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(4):727-33.
48. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic Features in Esophagomyotomy Specimens From Patients With Achalasia. *Gastroenterology.* 1996;111:648-54.
49. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens (abstr.). *Am J Surg Pathol.* 1994;18(4):327-37.
50. Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, De Santo E, Corazzi N, Bassotti G. An Immunohistochemical Study of the Myenteric Plexus in Idiopathic Achalasia. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:407-10.
51. Bohl JRE, Junginger T, Eckardt VF, Lang H, Müller M, Gockel I. Electron Microscopic Studies of Esophageal Wall Structures in Patients with Achalasia: Casting More Light on Unresolved Aspects of Pathogenesis. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(99-100):507-12.
52. Csendes A, Smok G, Braghetto I, Ramirez C, Velasco N, Henriquez A. Gastroesophageal Sphincter Pressure and Histological Changes in Distal Esophagus in Patients with Achalasia of the Esophagus. *Dig Dis Sci.* 1985;30(10):941-5.
53. Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, Baldan N, Palù G, Semenzato G, Castagliuolo I, Zaninotto G. T Cells in the Myenteric Plexus of Achalasia Patients Show a Skewed TCR Repertoire and React to HSV-1 Antigens. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1598-609.
54. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. The Nature of the Myenteric Infiltrate in Achalasia: An Immunohistochemical Analysis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(8):1153-8.

55. Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Gamboa-Domínguez A, Valdovinos MA, Nuñez-Álvarez C, Martín-del-Campo LA, Enríquez AB, Coss-Adame E, Svarch AE, Flores-Nájera A, Villa-Baños A, Ceallos JC, Torres-Villalobos G. Achalasia--An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study. *J Immunol Res*. 2015;2015:1-18.
56. Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, Hogan WJ, Dent J, Arndorfer RC. Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia (abstr.). *Gastroenterology*. 1986;90(4):924-9.
57. Paterson WG, Anderson MA, Anand N. Pharmacological characterization of lower esophageal sphincter relaxation induced by swallowing, vagal efferent nerve stimulation, and esophageal distention (abstr.). *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(7):1011-5.
58. Guelrud M, Rossiter A, Souney PF, Rossiter G, Fanikos J, Mujica V. The effect of vasoactive intestinal polypeptide on the lower esophageal sphincter in achalasia (abstr.). *Gastroenterology*. 1992;103(2):377-82.
59. Tlottrup A, Forman A, Funch-Jensen P, Raundahl U, Andersson K-E. Effects of postganglionic nerve stimulation in oesophageal achalasia: an in vitro study. *Gut*. 1990;31:17-20.
60. Gockel I, Bohl JRE, Eckardt VF, Junginger T. Reduction of Interstitial Cells of Cajal (ICC) Associated With Neuronal Nitric Oxide Synthase (n-NOS) in Patients With Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):856-64.
61. De Giorgio R, Di Simone MP, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Salvioli B, Mattioli S, Corinaldesi R. Esophageal and Gastric Nitric Oxide Synthesizing Innervation in Primary Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2357-62.
62. Watanabe Y, Ando H, Seo T, Katsuno S, Marui Y, Ono Y, Torihashi S. Attenuated nitrenergic inhibitory neurotransmission to interstitial cells of Cajal in the lower esophageal sphincter with esophageal achalasia in children. *Pediatr Int*. 2002;44:145-8.
63. Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Kashiwagi H, Yanaga K. Immunohistochemical study of the muscularis externa of the esophagus in achalasia patients. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):14-21.
64. Wattchow DA, Costa M. Distribution of peptide-containing nerve fibers in achalasia of the oesophagus (abstr.). *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11(5):478-85.
65. Sivarao DV, Mashimo HL, Thatte HS, Goyal RK. Lower Esophageal Sphincter Is Achalasic in nNOS^{-/-} and Hypotensive in W/W^v Mutant Mice. *Gastroenterology*. 2001;121(1):34-42.
66. Bruley des Varannes S, Chevalier J, Pimont S, Le Neel J-C, Klotz M, Schafer K-H, Galmiche J-P, Neunlist M. Serum from achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and nitric oxide mediated motor response in normal human fundus. *Gut*. 2006;55(3):319-26.
67. Boeckstaens GE. Novel mechanism for impaired nitrenergic relaxation in achalasia. *Gut*. 2006;55(3):304-5.
68. Kilic A, Luketich JD, Landreneau RJ, Owens SR, Krasinskas AM, Schuchert MJ. Alterations in the Density of Interstitial Cells of Cajal in Achalasia. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1488-92.
69. Zarate N, Wang XY, Tougas G, Anvari M, Birch D, Mearin F, Malagelada J-R, Huizinga JD. Intramuscular interstitial cells of Cajal associated with mast cells survive nitrenergic nerves in achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(7):556-68.
70. Farrokhi F, Vaezi MF. Idiopathic (primary) achalasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:38.
71. Sachdev A, Sandhu BS, D´cruz S, Lehl SS, Agarwal V. Achalasia cardia in mother and son (abstr.). *Indian J Gastroenterol*. 2004;23(3):109.

72. Annese V, Napolitano G, Minervini MM, Perri F, Ciavarella G, Di Giorgio G, Andriulli A. Family Occurrence of Achalasia. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(4):329-50.
73. Torab FC, Hamchou M, Ionescu G, Al-Salem AH. Familial achalasia in children. *Pediatr Surg Int.* 2012;28:1229-33.
74. Kaar TK, Waldron R, Ashraf MS, Watson JB, O'Neill M, Kirwan WO. Familial infantile oesophageal achalasia. *Arch Dis Child.* 1991;66:1353-4.
75. Stein DT, Knauer CM. Achalasia in Monozygotic Twins. *Dig Dis Sci.* 1982;27(7):636-40.
76. Zárate N, Mearin F, Gil-Vernet J-M, Camarasa F, Malagelada J-R. Achalasia and Down's Syndrome: Coincidental Association or Something Else? *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1674-7.
77. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(8):873-83.
78. Gockel HR, Schumacher J, Gockel I, Lang H, Haaf T, Nöthen MM. Achalasia: will genetic studies provide insights? *Hum Genet.* 2010;128(4):353-64.
79. Weber A, Wienker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C, Reis A, Clark AJL. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet.* 1996;5(12):2061-6.
80. Houlden H, Smith S, de Carvalho M, Blake J, Mathias C, Wood NW, Reilly MM. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain.* 2002;125:2681-90.
81. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet.* 1978;1(8077):1284-6.
82. Khalifa MM. Familial Achalasia, Microcephaly, and Mental Retardation: Case Report and Review of Literature. *Clin Pediatr (Phila).* 1988;27(10):509-12.
83. Frieling T, Berges W, Borchard F, Lübke HJ, Enck P, Wienbeck M. Family occurrence of achalasia and diffuse spasm of the oesophagus. *Gut.* 1988;29:1595-602.
84. Mayberry JF, Atkinson M. A study of swallowing difficulties in first degree relatives of patients with achalasia. *Thorax.* 1985;40:391-3.
85. Santiago JL, Martínez A, Benito MS, Ruiz de León A, Mendoza JL, Fernández-Arquero M, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol.* 2007;68(10):867-70.
86. van der Weyden L, Happerfield L, Arends MJ, Adams DJ. Megaoesophagus in *Rassf1a*-null mice. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(2):101-8.
87. Mearin F, García-González MA, Strunk M, Zárate N, Malagelada J-R, Lanás A. Association Between Achalasia and Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(9):1979-84.
88. Vigo AG, Martínez A, de la Concha EG, Urcelay E, Ruiz de León A. Suggested Association of NOS2A Polymorphism in Idiopathic Achalasia: No Evidence in a Large Case-Control Study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1326-7.
89. Pozo D, Delgado M. The many faces of VIP in neuroimmunology: a cytokine rather a neuropeptide? *FASEB J.* 2004;18:1325-34.
90. Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L, Alghisi F, Anzini F, Fiorillo MT, Corazziari E, Sorrentino R. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(6):597-602.
91. Taketomi T, Yoshiga D, Taniguchi K, Kobayashi T, Nonami A, Kato R, Sasaki M, Sasaki A, Ishibashi H, Moriyama M, Nakamura K, Nishimura J, Yoshimura A. Loss

- of mammalian Sprouty2 leads to enteric neuronal hyperplasia and esophageal achalasia. *Nat Neurosci.* 2005;8(7):855-7.
92. Goyal RK, Chaudhury A. Pathogenesis of Achalasia: Lessons From Mutant Mice. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1086-90.
 93. Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, Barbara G, Mangia A, Andriulli A, Corinaldesi R, Annese V. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(7):520-5.
 94. Wong RK, Maydonovitch CL, Metz SJ, Baker JR. Significant DQw1 Association in Achalasia. *Dig Dis Sci.* 1989;34(3):349-52.
 95. Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, Wojciechowski BW, Wu WC. Association of HLA-DR and -DQ Alleles With Idiopathic Achalasia. *Gastroenterology.* 1999;117:26-31.
 96. De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Mendoza JL, Conejero L, Figueredo MA, Perez de la Serna J, Diaz-Rubio M, Ruiz de Leon A. Contribution of HLA class II genes to susceptibility in achalasia. *Tissue Antigens.* 1998;52(4):381-4.
 97. Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA, Rey E, Figueredo A, Díaz-Rubio M, De-la-Concha EG. Myenteric Antiplexus Antibodies and Class II HLA in Achalasia. *Dig Dis Sci.* 2002;47(1):15-9.
 98. Herbella FAM, Oliveira DRCF, Del Grande JC. Are Idiopathic and Chagasic Achalasia Two Different Diseases? *Dig Dis Sci.* 2004;49(3):353-60.
 99. Jones DB, Mayberry JF, Rhodes J, Munro J. Preliminary report of an association between measles virus and achalasia. *J Clin Pathol.* 1983;36:655-7.
 100. Robertson CS, Martin BA, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut.* 1993;34:299-302.
 101. Castagliuolo I, Brun P, Costantini M, Rizzetto C, Palù G, Costantino M, Baldan N, Zaninotto G. Esophageal Achalasia: Is the Herpes Simplex Virus Really Innocent? *J Gastrointest Surg.* 2004;8(1):24-30.
 102. Boeckstaens GE. Achalasia: Virus-Induced Euthanasia of Neurons? *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1610-2.
 103. Fairley CK, Miller E. Varicella-Zoster Virus Epidemiology-A Changing Scene? *J Infect Dis.* 1996;174Suppl3:S314-9.
 104. Birgisson S, Galinski MS, Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Achalasia Is Not Associated with Measles or Known Herpes and Human Papilloma Viruses. *Dig Dis Sci.* 1997;42(2):300-6.
 105. Kraichely RE, Farrugia G, Pittock SJ, Castell DO, Lennon VA. Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. *Dig Dis Sci.* 2010;55:307-11.
 106. Storch WB, Eckardt VF, Wienbeck M, Eberl T, Auer PG, Hecker A, Junginger T, Bosseckert H. Autoantibodies to Auerbach's plexus in achalasia (abstr.). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1995;41(8):1033-8.
 107. Verne GN, Sallustio JE, Eaker EY. Anti-Myenteric Neuronal Antibodies in Patients with Achalasia: A Prospective Study. *Dig Dis Sci.* 1997;42(2):307-13.
 108. De la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Conejero L, Lazaro F, Mendoza JL, Sevilla MC, Diaz-Rubio M, Ruiz de Leon A. Presence of a protective allele for achalasia on the central region of the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens.* 2000;56(2):149-53.
 109. Gockel I, Becker J, Wouters MM, Niebisch S, Gockel HR, Hess T, Ramonet D, Zimmermann J, Vigo AG, Trynka G, Ruiz de León A, de la Serna JP, Urcelay E, Kumar V, Franke L, Westra H-J, Drescher D, Kneist W, Marquardt JU, Galle PR, Mattheisen M, Annese V, Latiano A, Fumagalli U, Laghi L, Cuomo R, Sarnelli G, Müller M, Eckardt AJ, Tack J, Hoffmann P, Herms S, Mangold E, Heilmann S,

- Kiesslich R, von Rahden BHA, Allescher H-D, Schulz HG, Wijmenga C, Heneka MT, Lang H, Hopfner K-P, Nöthen MM, Boeckxstaens GE, de Bakker PIW, Knapp M, Schumacher J. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet.* 2014;46:901.
110. Becker J, Niebisch S, Ricchiuto A, Schaich EJ, Lehmann G, Waltgenbach T, Schafft A, Hess T, Lenze F, Venerito M, Hüneburg R, Lingohr P, Matthaei H, Seewald S, Scheuermann U, Kreuser N, Veits L, Wouters MM, Gockel HR, Lang H, Vieth M, Müller M, Eckardt AJ, von Rahden BHA, Knapp M, Boeckxstaens GE, Fimmers R, Nöthen MM, Schulz HG, Gockel I, Schumacher J. Comprehensive epidemiological and genotype-phenotype analyses in a large European sample with idiopathic achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(6):689-95.
111. Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Jacobsen S, Frisch M. Childbirths and risk of female predominant and other autoimmune diseases in a population-based Danish cohort. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J81-7.
112. Salemi G, Callari G, Gammino M, Battaglieri F, Cammarata E, Cuccia G, D'Amelio M, Lupo I, Ragonese P, Savettieri G. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(1):23-6.
113. Hellwig K, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, Schwödiauer V, Gold R. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(1):24-8.
114. Moses PL, Ellis LM, Anees MR, Ho W, Rothstein RI, Meddings JB, Sharkey KA, Mawe GM. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2003;52:629-36.
115. Kallel-Sellami M, Karoui S, Romdhane H, Laadhar L, Serghini M, Boubaker J, Lahmar H, Filali A, Makni S. Circulating antimyenteric autoantibodies in Tunisian patients with idiopathic achalasia. *Dis Esophagus.* 2013;26:782-7.
116. Liu W, Fackler W, Rice TW, Richter JE, Achkar E, Goldblum JR. The pathogenesis of pseudoachalasia: a clinicopathologic study of 13 cases of a rare entity. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(6):784-8.
117. Eckardt AJ, Eckardt VF. Current clinical approach to achalasia. *World J Gastroenterol.* 2009;15(32):3969-75.
118. Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F, Mahdavinia M, Malekzadeh R. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2006;6.
119. Fisichella PM, Raz D, Palazzo F, Niponmick I, Patti MG. Clinical, Radiological, and Manometric Profile in 145 Patients with Untreated Achalasia. *World J Surg.* 2008;32(9):1974-9.
120. Makharia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, Goswami P, Aggarwal A, Puri K, Sreenivas V. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:603-8, e20.
121. Smart HL, Foster PN, Evans DF, Slevin B, Atkinson M. Twenty four hour oesophageal acidity in achalasia before and after pneumatic dilatation. *Gut.* 1987;28:883-7.
122. Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chest Pain in Achalasia: Patient Characteristics and Clinical Course. *Gastroenterology.* 1999;116:1300-4.
123. Lasch H, Castell DO, Castell JA. Evidence for diminished visceral pain with aging: studies using graded intraesophageal balloon distension. *Am J Physiol.* 1997;272:G1-3.
124. Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ, Ruben RA, Goyal RK. Heartburn in patients with achalasia. *Gut.* 1995;37:305-8.

125. Brücher BLD, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR. Achalasia and Esophageal Cancer: Incidence, Prevalence, and Prognosis. *World J Surg.* 2001;25(6):745-9.
126. Eckardt VF, Krause J, Bolle D. Gastrointestinal Transit and Gastric Acid Secretion in Patients with Achalasia. *Dig Dis Sci.* 1989;34(5):665-71.
127. Annese V, Caruso N, Accadia L, Gabrielli A, Modoni S, Frusciante V, Federici T. Gallbladder Function and Gastric Liquid Emptying in Achalasia. *Dig Dis Sci.* 1991;36(8):1116-20.
128. Triadafilopoulos G, Boeckxstaens GE, Gullo R, Patti MG, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Duranceau A, Jamieson G, Zaninotto G. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Dis Esophagus.* 2012;25:337-48.
129. Bielefeldt K, Berges W. Diagnostik der funktionellen Dysphagie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989;114:1450-5.
130. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1238-49.
131. Ott DJ, Richter JE, Chen YM, Wu WC, Gelfand DW, Castell DO. Esophageal Radiography and Manometry: Correlation in 172 Patients with Dysphagia. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149:307-11.
132. El-Takli I, O'Brien P, Paterson WG. Clinical diagnosis of achalasia: How reliable is the barium x-ray? *Can J Gastroenterol.* 2006;20(5):335-7.
133. Woodfield CA, Levine MS, Rubesin SE, Langlotz CP, Laufer I. Diagnosis of Primary Versus Secondary Achalasia: Reassessment of Clinical and Radiographic Criteria. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(3):727-31.
134. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: A New Clinically Relevant Classification by High-Resolution Manometry. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1526-33.
135. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM, Conklin JL, Cook IJ, Gyawali P, Hebbard G, Holloway RH, Ke M, Keller J, Mittal RK, Peters J, Richter J, Roman S, Rommel N, Sifrim D, Tutuian R, Valdovinos M, Vela MF, Zerbib F. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:57-65.
136. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intraspincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 1995;332:774-8.
137. Friedel D, Modayil R, Stavropoulos SN. Per-oral endoscopic myotomy: Major advance in achalasia treatment and in endoscopic surgery. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17746-55.
138. Sioulas AD, Malli C, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Self-expandable metal stents for achalasia: Thinking out of the box! *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(1):45-52.
139. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, Sharp KW. Heller Myotomy Versus Heller Myotomy With Dor Fundoplication for Achalasia: A Prospective Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Surg.* 2004;240(3):405-15.
140. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Heller Myotomy Plus Dor Fundoplication Versus Nissen Fundoplication for Achalasia: Long-Term Results. *Ann Surg.* 2008;248(6):1023-30.
141. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciofica R. Endoscopic and Surgical Treatments for Achalasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg.* 2009;249(1):45-57.

142. Duranceau A, Liberman M, Martin J, Ferraro P. End-stage achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25(4):319-30.
143. Gockel I, Müller M, Schumacher J. Achalasie - eine oft zu spät diagnostizierte und ätiologisch ungeklärte Krankheit. *Dtsch Arztebl*. 2012;109(12):209-14.
144. Ghoshal UC, Rangan M. A review of factors predicting outcome of pneumatic dilation in patients with achalasia cardia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(1):9-13.
145. Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, Schroeder PL, Birgisson S, Slaughter RL, Koehler RE, Baker ME. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomised trial. *Gut*. 1999;44(2):231-9.
146. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, Baker ME, Rice TW. The Long-term Efficacy of Pneumatic Dilatation and Heller Myotomy for the Treatment of Achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):580-7.
147. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut*. 2004;53(5):629-33.
148. Universitätsklinikum Bonn. REDCap [Internet]. [zitiert am 14.03.2015]. URL:https://redcap.meb.uni-bonn.de/redcap/redcap_v4.8.13/DataEntry/index.php?pid=24&id=27-1185&page=personal_information_eafa&auto: Vanderbilt University
149. Gockel I. Arc [Internet]. [zitiert am 15.03.2015]. URL: <http://www.achalasie-konsortium.de/>
150. Lehmann G. Untersuchungen zur Ätiopathogenese der Achalasie unter spezieller Berücksichtigung infektiologischer Ursachen [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2016.
151. Schafft A. Untersuchung zum Auftreten allergischer Erkrankungen bei Patienten mit primärer Achalasie [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2016.
152. Schaich EJ. Untersuchungen zu Komorbiditäten von Patienten mit Achalasie [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2015.
153. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011, 2017 [Internet]. 24. Mai 2019, korrigiert am 10.02.2020 [zitiert am 30.05.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/bevoelkerungsfortschreibung-2010130177004.pdf?__blob=publicationFile
154. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017 [Internet]. 2 August 2018 [zitiert am 30.05.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile
155. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Jahrbuch 2019: Deutschland und Internationales [Internet]. Oktober 2019 [zitiert am 30.05.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2019-dl.pdf?__blob=publicationFile
156. Niebisch S, Hadzijusufovic E, Mehdorn M, Müller M, Scheuermann U, Lyros O, Schulz HG, Jansen-Winkel B, Lang H, Gockel I. Achalasia-an unnecessary long way to diagnosis. *Dis Esophagus*. 2017;30(5):1-6.
157. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993;14(9):426-30.

158. Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, De Bortoli N, Malesci A, Mastracci L, Fiocca R, Savarino V. Achalasia with dense eosinophilic infiltrate responds to steroid therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1104-6.
159. Al-Jafar H, Laffan M, Al-Sabah S, Elmorsi M, Habeeb M, Alnajjar F. Severe recurrent achalasia cardia responding to treatment of severe autoimmune acquired haemophilia. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6(3):618-23.
160. Emami MH, Raisi M, Amini J, Daghighzadeh H. Achalasia and thyroid disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):594-9.
161. Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25(3):209-13.
162. Romero-Hernández F, Furuzawa-Carballeda J, Hernández-Molina G, Alejandro-Medrano E, Núñez-Álvarez CA, Hernández-Ramírez DF, Azamar-Llamas D, Olivares-Martínez E, Breña B, Palacios A, Valdovinos MA, Coss-Adame E, Ramos-Ávalos B, Torres-Landa S, Hernández-Ávila AA, Flores-Nájera A, Torres-Villalobos G. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):203-8.
163. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):347-69.
164. Hammer GP, du Prel J-B, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(41):664-8.
165. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, Contu P. Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *PLoS One*. 2012;7(3):1-5.
166. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of Autoimmune Diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29(1):1-9.
167. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. Psoriasis: from basic and clinical research to the development of new treatments. *Gac Med Mex*. 2018;154:426-431.
168. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
169. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):151-7.
170. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, Delassus J-L, Falgarone G, Guillevin L, Le Guern V, Lhote F, Meyer O, Ramanoelina J, Sacré K, Uzunhan Y, Leroux J-L, Mariette X, Mahr A. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):454-63.
171. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett*. 2011;141(1):1-9.
172. Cipriani F, Ricci G, Leoni MC, Capra L, Baviera G, Longo G, Majello N, Galli E. Autoimmunity in atopic dermatitis: Biomarker or simply epiphenomenon? *J Dermatol*. 2014;41(7):569-76.
173. Holmes J, Fairclough LC, Todd I. Atopic dermatitis and autoimmunity: the occurrence of autoantibodies and their association with disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):141-62.
174. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(1):19-30.
175. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders:

- Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):131-5.
176. Simpson CR, Anderson WJA, Helms PJ, Taylor MW, Watson L, Prescott GJ, Godden DJ, Barker RN. Coincidence of immun-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized General Practice data. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:37-42.
177. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya J-M. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev.* 2012;11(4):281-7.
178. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(9):544-56.
179. Prinz JC. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):970-9.
180. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179.
181. Nordmark G, Alm GV, Rönnblom L. Mechanisms of Disease: primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(5):262-9.
182. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. Identification of IL-18 and Th17 Cells in Salivary Glands of Patients with Sjögren's Syndrome, and Amplification of IL-17-Mediated Secretion of Inflammatory Cytokines from Salivary Gland Cells by IL-18. *J Immunol.* 2008;181(4):2898-906.
183. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009;175(3):1167-77.
184. Johnson EO, Kostandi M, Moutsopoulos HM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjögren's syndrome: mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:41-51.
185. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of Autoimmune Exocrinopathy Resembling Sjögren's Syndrome in Estrogen-Deficient Mice of Healthy Background. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1481-90.
186. Ishimaru N, Arakaki R, Omotehara F, Yamada K, Mishima K, Saito I, Hayashi Y. Novel role for RbAp48 in tissue-specific, estrogen deficiency-dependent apoptosis in the exocrine glands. *Mol Cell Biol.* 2006;26(8):2924-35.
187. Ishimaru N, Arakaki R, Yoshida S, Yamada A, Noji S, Hayashi Y. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med.* 2008;205(12):2915-27.
188. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia.* 2009;52(9):1820-8.
189. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):661-8.
190. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial association of inflammatory bowel diseases with other autoimmune and related diseases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):139-47.
191. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359(9302):248-52.

8 Anhang

8.1 Fragebogen Achalasie-Betroffene

FRAGEBOGEN ZUR URSACHENAUFKLÄRUNG DER ACHALASIE

FRAGEBOGEN ACHALASIE-BETROFFENE

ANGABEN ZUR PERSON

1. Name, Vorname

2. Geburtsdatum/...../.....

3. Geschlecht weiblich
 männlich

4. Körpergröße in cm

5. Liste der eigenen Kinder nach aufsteigendem Alter

ich habe keine Kinder

Bitte verende Sie "K-1" für das älteste Kind und "K-2" für das zweitälteste Kind usw.. Bitte schreiben Sie hinter das jeweilige Kästchen das Geburtsjahr Ihres Kindes. Sollten Sie z. B. zwei Kinder haben, kreuzen Sie bitte die Kästchen "K-3", "K-4" usw. nicht an.

Bitte behalten Sie die Zuordnung "K-1" für das älteste, "K-2" für das zweitälteste Kind usw. beim Ausfüllen des gesamten Fragebogens bei.

<input type="checkbox"/> K-1 (Geburtsjahr des ältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-2 (Geburtsjahr des zweitältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-3 (Geburtsjahr des drittältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-4 (Geburtsjahr des viertältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-5 (Geburtsjahr des fünftältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-6 (Geburtsjahr des sechstältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-7 (Geburtsjahr des siebtältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-8 (Geburtsjahr des achtältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-9 (Geburtsjahr des neuntältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge
<input type="checkbox"/> K-10 (Geburtsjahr des zehntältesten Kindes)	<input type="checkbox"/> Mädchen	<input type="checkbox"/> Junge

ich habe Kinder, die eineiige Zwillinge sind. Bitte geben Sie die Nummer der Zwillinge an (z. B. K-3 und K-4):

1

FRAGEBOGEN ZUR URSACHENAUFKLÄRUNG DER ACHALASIE

6. Liste der Voll- und Halbgeschwister nach aufsteigendem Alter

ich habe keine Geschwister

Bitte gehen Sie nach dem gleichen Schema vor wie bei der Nummerierung der Kinder (s. oben), d. h. verwenden Sie "G-1" für Ihr ältestes Geschwister und "G-2" für Ihr zweitältestes Geschwister usw.. Fügen Sie handschriftlich ein "H" vor das "G", sollte es sich um ein Halbgeschwister handeln. Sollte z. B. Ihr ältestes und drittältestes Geschwister ein Halbgeschwister sein, markieren Sie ein handschriftliches "H" vor "G-1" und "G-3". Bei der weiteren Bearbeitung des Fragebogens müssen Sie die "H-Markierung" nicht mehr fortführen, sie reicht an dieser Stelle aus.

Bitte behalten Sie die Zuordnung "G-1" für das älteste, "G-2" für das zweitälteste Geschwister usw. beim Ausfüllen des gesamten Fragebogens bei.

<input type="checkbox"/> G-1 (Geburtsjahr des ältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-2 (Geburtsjahr des zweitältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-3 (Geburtsjahr des drittältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-4 (Geburtsjahr des viertältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-5 (Geburtsjahr des fünftältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-6 (Geburtsjahr des sechstältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-7 (Geburtsjahr des siebtältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-8 (Geburtsjahr des achtältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-9 (Geburtsjahr des neuntältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
<input type="checkbox"/> G-10 (Geburtsjahr des zehntältesten Geschwisters)	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich

ich habe eine/n eineiige/n Zwillingsschwester/bruder. Bitte geben Sie die Nummer Ihres Zwillingsgeschwisters an (z. B. G-3):

7. Ausbildung/Beruf

Kein Schulabschluss
 Haupt- oder Realschule, abgeschlossene Berufsausbildung
 Abitur, abgeschlossene Berufsausbildung
 Abitur, Besuch einer Hochschule
 anderer Schulabschluss/Berufsausbildung:

2

8. Herkunft der Großeltern, Angabe des Geburtslands (s. Liste)

(wichtig für die Zusammenstellung der Vergleichsgruppe bei genetischen Fall-Kontroll-Untersuchungen)

Bitte verwenden Sie die Kürzel der nebenstehenden Liste. Sollte ein Großeltern teil nicht-europäischer Herkunft sein oder das Herkunftsland nicht in der Liste stehen, schreiben Sie das Herkunftsland bitte aus (z. B. "USA" oder "Türkei"). Sollten Sie das Herkunftsland eines Ihrer Großeltern nicht kennen, schreiben Sie "unbekannt".

- Großvater väterlicherseits
- Großmutter väterlicherseits
- Großvater mütterlicherseits
- Großmutter mütterlicherseits

Land	Kürzel	Land	Kürzel
Andorra	AND	Moldawien	MD
Belgien	B	Monaco	MC
Bosnien Herzegowina	BIH	Niederlande	NL
Bulgarien	BG	Nordirland	GB
Dänemark	DK	Norwegen	N
Deutschland	D	Österreich	A
Frankreich	F	Polen	PL
Griechenland	GR	Portugal	P
Großbritannien	GB	Rumänien	RO
Irland	IRL	Schweden	S
Island	IS	Schweiz	CH
Italien	I	Slowakische Republik	SK
Jugoslawien	YU	Slowenien	SLO
Kroatien	HR	Spanien	E
Liechtenstein	FL	Tschechische Republik	CZ
Luxemburg	L	Zypern	CY

3

ANGABEN ZU EIGENEN ERKRANKUNGEN UND ERKRANKUNGEN IN DER FAMILIE

ALLGEMEIN

Lassen Sie sich durch die Fach- bzw. Krankheitsbegriffe nicht irritieren. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass Sie den Fachbegriff kennen, sollten Sie oder ein Familienmitglied von der entsprechenden Krankheit betroffen sein.

- Falls Sie selbst von einer der Krankheiten betroffen sind, kreuzen Sie das Kästchen in der Spalte "ich selbst" an.
- Falls ein erstgradig-verwandter Familienangehöriger von Ihnen von einer der Krankheiten betroffen ist, notieren Sie hinter einem Kästchen um welche Person es sich handelt; zum Beispiel "K-3", sollte Ihr **drittältestes Kind** von der Krankheit betroffen sein, oder "G-4", sollte ihr **viertältestes Geschwister** von der Krankheit betroffen sein. Sollte Ihre **Mutter** betroffen sein, notieren Sie ein "M", sollte Ihr **Vater** betroffen sein, notieren Sie ein "V".
- Bitte geben Sie hinter dem Kasten bzw. Kürzel Ihrer Familienangehörigen auch das ungefähre Alter bei Erstmanifestation oder Erstdiagnose an (**speziell die Angabe Ihres Erstmanifestationsalters ist wichtig, um einen möglichen Zusammenhang mit der Achalasie zu erkennen**).

I. IMMUNOLOGISCHE KRANKHEITEN

	ich selbst	Familienangehöriger			
Magen/Darm					
• Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Gluten-Unverträglichkeit (Sprue/Zöliakie)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Multiple Organmanifestationen					
• Lupus erythematodes (u. a. Haut, innere Organe)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Behçet (u. a. Haut, Auge)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Sarkoidose (Morbus Boeck, u. a. Lunge)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Sklerodermie (u. a. Haut, Bindegewebe)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Leber/Gallengänge					
• Autoimmunhepatitis	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

4

FRAGEBOGEN ZUR URSACHENAUFKLÄRUNG DER ACHALASIE

	ich selbst	Familienangehöriger			
• Primäre biliäre Zirrhose (Autoimmun-Cholangitis)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Stoffwechsel					
• Diabetes mellitus Typ 1 (juvenil, Insulin-abhängig)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Schilddrüse					
• Hashimoto-Thyreoiditis	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Basedow	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Skelettsystem/Gelenke					
• Rheumatoide Arthritis (Gelenkrheuma)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Auge/Tränendrüse/Speicheldrüse					
• Sjögren-Syndrom (Trockenheit Augen u. Mund)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Uveitis, autoimmun (Regenbogenhaut)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Haut (unter anderem)					
• Vitiligo (Weißfleckenkrankheit)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Psoriasis (Schuppenflechte)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Nebennierenrinde					
• Morbus Addison (Nebennierenrindeninsuffizienz)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Niere					
• Glomerulonephritis	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Gehirn/Nerven					
• Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Myasthenia Gravis	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Narkolepsie	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

5

FRAGEBOGEN ZUR URSACHENAUFKLÄRUNG DER ACHALASIE

	ich selbst	Familienangehöriger			
Herz					
• Kardiomyopathie, autoimmun	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Rheumatisches Fieber (nach Streptokokken-Infektion)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Haare					
• Alopecia areata (Haarausfall kreisförmig)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Gefäße/Blut					
• Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
Andere Immunologische Krankheiten					
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

II. SONSTIGE INTERNISTISCHE KRANKHEITEN

	ich selbst	Familienangehöriger			
• Schilddrüsen <u>unter</u> funktion (Hypothyreose), die mit Schilddrüsenhormonen behandelt wird	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Schilddrüsen <u>über</u> funktion (Hyperthyreose), die behandlungsbedürftig ist/war	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

6

III. ALLERGISCHE KRANKHEITEN

	ich selbst	Familienangehöriger			
• Hausstaub (z. B. Hausstaubmilbe)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Haare und Hautschuppen (z. B. Pferde, Rinder, Katzen, Hunde, Hamster)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Insektengift (z. B. Bienen-, Wespenstiche)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Pollen (z. B. Gräser, Bäume, Kräuter, Blüten)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Schimmelpilze (z. B. Sporen auf Brot, Käse, Erde)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Stäube (z. B. Baumwolle, Getreide, Mehl, Kleie)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Latex oder Gummi	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Nahrung (z. B. Milch, Fisch, Zitrus-, Hülsenfrüchte, Obst)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Arzneimittel (z. B. Antibiotika, Jod, Lokalanästhetika)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Kosmetika, Putz- u. Reinigungsmittel	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Metalle (z. B. Nickel, Chrom, Kupfer)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Andere Allergie	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

IV. KRANKHEITEN DES NERVENSYSTEMS

	ich selbst	Familienangehöriger			
• Epilepsie (Anfallsleiden)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Alzheimer (Alzheimer Demenz)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Parkinson (Parkinson-Erkrankung)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Polyneuropathie	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Schizophrene Störung	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Depression (nur wenn Krankenhausaufenthalt)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Manisch-depressive Krankheit (bipolar-affektiv)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Andere Nervenkrankheit	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

7

V. ONKOLOGISCHE KRANKHEITEN

	ich selbst	Familienangehöriger			
• Bösartiger Tumor Gehirn (Hirntumor)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Ösophagus (Speiseröhrenkrebs)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Schilddrüse	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Magen (Magenkrebs)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Lunge (Lungenkrebs)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Brustdrüse (Brustkrebs)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Darmtrakt (Darmkrebs)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartiger Tumor Gallewege/Bauchspeicheldrüse	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Eierstockkrebs	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Gebärmutterhalskrebs	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Prostatakrebs	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Bösartige Erkrankung des Blutsystems (z. B. Leukämie)	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Andere onkologische Krankheiten	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
.....	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

VI. MOTILITÄTS- (TRANSPORT-) STÖRUNG ODER ANDERE KRANKHEIT DES GASTROINTESTINALTRAKTS

	ich selbst	Familienangehöriger			
• Achalasie	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Morbus Hirschsprung	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Pylorusstenose	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Refluxkrankheit	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre
• Magengeschwür (Ulcus), Helicobacter pylori-Infektion	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre	<input type="checkbox"/> Jahre

8

VII. INFEKTIONSKRANKHEITEN

Ich selbst (hinter Kasten Alter bei Erstmanifestation/Erstdiagnose)

Allgemein, Erregerunspezifisch

- Meningitis (Hirnhautentzündung) Jahre
- Enzephalitis (Entzündung des Gehirns) Jahre
- Leukenzephalitis (Entzündung der weißen Hirnsubstanz) Jahre

Virusinfektion

- Herpes (z. B. als Lippenherpes bzw. Herpes labialis) Jahre
 - weniger als einmal pro Jahr
 - häufiger als einmal pro Jahr
 - häufiger als viermal pro Jahr
- Influenza (echte oder schwere Grippe) Jahre
- Masern Jahre
- Mumps Jahre
- (Varizella-)Zoster-Infektion Jahre
 - Windpocken Jahre
 - Gürtelrose (auch als Zoster ophthalmicus, Zoster genitalis u. a.) Jahre
- Drei-Tage-Fieber (Exanthema subitum) Jahre
- Röteln Jahre
- Ringelröteln Jahre
- Pfeiffersches-Drüsenfieber, Mononukleose (Epstein-Barr-Virus) Jahre
- Zytomegalie Jahre
- Hepatitis A Jahre
- Hepatitis B Jahre
- Hepatitis C Jahre
- Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) (über Zeckenstich) Jahre

Bakterielle Infektionen

- Borreliose Jahre

9

Ich selbst (hinter Kasten Alter bei Erstmanifestation/Erstdiagnose)

Sonstige Infektionen (u. a. Parasitäre, Wurm- oder Pilzinfektionen)

- Jahre
- Jahre

VIII. IMPFUNGEN

- Impfung zeitgleich mit Beginn der Achalasie-Symptome (< 1 Jahr vor/nach Achalasie) ja nein falls ja, Art der Impfung:

IX. SONSTIGE ANGABEN ZUR GESUNDHEIT

Ich selbst (hinter Kasten Alter bei Erstmanifestation/Erstdiagnose)

INNERE MEDIZIN / ALLGEMEIN-MEDIZIN

- Asthma bronchiale Jahre
- Bluthochdruck (Hypertonie) Jahre
- Herzgefäßerkrankung (u. a. Herzinfarkt) Jahre
- Zerebrovaskuläre Krankheiten (u. a. Schlaganfall) Jahre
- Erkrankungen des Gerinnungssystems (u. a. Thrombose) Jahre
- Diabetes mellitus **Typ 2 (Altersdiabetes)** Jahre
- Altersabhängige Makuladegeneration (Netzhauterkrankung des Auge) Jahre
- Störungen der Hormonproduktion, wenn Hormonsubstitution notwendig Jahre, Art der Hormonstörung:

SONSTIGES

- Bluttransfusion < 1 Jahr vor Beginn der Achalasie-Symptomatik erhalten ja nein
- Krankenhausaufenthalt < 1 Jahr vor Beginn der Achalasie-Symptomatik ja nein
 - Falls ja, Gründe des Krankenhausaufenthalts:; Vollnarkose: ja nein
 -; Vollnarkose: ja nein
- Beginn der Regelblutung (Menarche) Jahre
- Ende der Regelblutung (Menopause) Jahre
- Fehlgeburten total: davon: vor Beginn, nach Beginn der Achalasie-Symptomatik

10

ANGABEN ZUR ACHALASIE

I BEGINN UND VERLAUF DER ACHALASIE

- Erste Symptome (z. B. Schluckbeschwerden, z. B. bei Nahrungsaufnahme) Lebensalter in Jahren
 ich kann mich nicht erinnern

- Beginn der Achalasia-Symptome in Abhängigkeit zur Jahreszeit
 Beginn im Frühling
 Beginn im Sommer
 Beginn im Herbst
 Beginn im Winter
 ich kann mich nicht erinnern

- **Beginn der Achalasia (bitte Ausprägungsgrad in Skala ankreuzen)**
 - Schluckbeschwerden ohne Mahlzeit
 zu Beginn: ständig oft teilweise selten niemals
 ich kann mich nicht erinnern

 - Schluckbeschwerden bei Mahlzeiten
 zu Beginn: ständig oft teilweise selten niemals
 ich kann mich nicht erinnern

- **Verlauf der Achalasia (bitte Ausprägungsgrad in Skala ankreuzen)**
 - Schluckbeschwerden ohne Mahlzeit
 Verschlimmerung: von Tag zu Tag über Wochen über Monate über Jahre keine Verschlimmerung
 ich kann mich nicht erinnern

 - Schluckbeschwerden bei Mahlzeiten
 Verschlimmerung: von Tag zu Tag über Wochen über Monate über Jahre keine Verschlimmerung
 ich kann mich nicht erinnern

11

- Vermeiden bestimmter Nahrung
 nach Beginn: sofort nach Wochen nach Monaten nach Jahren niemals
 ich kann mich nicht erinnern

- 1 Jahr vor Beginn der ersten Achalasia-Symptome Auslandsaufenthalt in
 - ich kann mich nicht erinnern
 - keinem Ausland
 - Süd- oder Osteuropa
 - Afrika (inkl. Nordafrika)
 - Vorderasien (z. B. Türkei, Israel, Arabien)
 - Zentral- und Südostasien (z. B. Indien, China, Thailand, Japan)
 - Mittel- und Südamerika
 - andere Länder

- Medizinischer/Kosmetischer Eingriff (Operation, auch Ohring, Piercing, Tattoo) 1 Jahr vor Beginn der ersten Achalasia-Symptome
 nein ja falls ja, beschreiben

- Schwangerschaft
 während Beginn der Achalasia-Symptome
 Geburt eines Kindes 1 Jahr vor Beginn der Achalasia-Symptome
 andere Schwangerschaftsassozierte Auffälligkeiten hinsichtlich Achalasia:
 entfällt/keine

II Lebens- und Ernährungsgewohnheiten bei/vor Beginn der Achalasia

- Bei Beginn der Achalasia-Symptome war ich (Gewichtsangabe in 5 kg-Schritten, z. B. 55 kg oder 70 kg)
 - eher untergewichtig: kg
 - eher normalgewichtig: kg
 - leicht übergewichtig: kg
 - stark übergewichtig: kg
 - ich kann mich nicht erinnern

12

- Vor Beginn der Achalasie-Symptome war ich
 - Nicht-Raucher
 - Gelegenheits-Raucher
 - regelmäßiger Raucher
 - Ex-Raucher seit Jahren

- Gewichtsänderung 1 Jahr vor Beginn der ersten Achalasie-Symptome
 - bewusst und erfolgreicher Gewichtsverlust (Diät)
 - deutliche Gewichtszunahme
 - keine Änderung des Gewichts
 - ich kann mich nicht erinnern

- Änderung der Lebensgewohnheiten 1 Jahr vor Beginn der ersten Achalasie-Symptome
 - Einstellung von Nikotinkonsum ("Rauchen")
 - Neue Einnahme von Medikamenten (inkl. der Pille):
 - Aussetzen von Medikamenten (inkl. der Pille):
 - Exposition neuer Umweltfaktoren (inkl. Umzug, Arbeitsplatzwechsel, Hobbys, Haustiere).....
 - andere Änderungen der Lebensgewohnheiten
 - ich kann mich nicht erinnern

- In einem Zeitraum von 5 Jahren vor Ausbruch der Achalasie-Symptome hatte ich regelmäßig Kontakt zu folgenden Tieren:
 - Hund
 - Katze
 - Fische (Aquarium)
 - Pferd
 - Rind
 - Schwein
 - Geflügel
 - Schaf/Lamm

13

- Bevölkerungsgröße der Ortschaften, in denen ich überwiegend 5 Jahre vor Ausbruch der Achalasie-Symptome gelebt habe:
 - Kleiner als Stadt
 - < 10.000 Einwohner
 - Stadt
 - > 10.000 Einwohner
 - Großstadt
 - > 100.000 Einwohner
 - Millionenstadt
 - > 1.000.000 Einwohner

14

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir die Durchführung der Promotion und das Erstellen der Dissertationsarbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt hierbei _____ der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Uniklinik Leipzig (ehemals Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) für die Vergabe des Dissertationsthemas sowie die stets hervorragende Betreuung und Unterstützung.

Auch _____ der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Leipzig und _____ der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Leipzig (ehemals Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) gebühren für ihre beratende und unterstützende Tätigkeit großer Dank.

Danken möchte ich ebenfalls den Kooperationspartnern der dieser Dissertationsarbeit zugrunde liegenden Studie. Exemplarisch sind hier _____ des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Marburg (ehemals Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn), _____ des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn sowie _____ des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie in Bonn zu nennen.

Meinen Mitdoktoranden _____, _____ und _____ gilt für die stets kollegiale und angenehme Zusammenarbeit ein besonderer Dank.

Ich danke meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung bei all meinen Vorhaben.

Insbesondere meiner Ehefrau, meinen Kindern sowie meinen Eltern möchte ich für den grenzenlosen Rückhalt und die stets kompromisslose Unterstützung meine unschätzbare Dankbarkeit aussprechen.

Zuletzt gebührt mein Dank den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern für deren Mitarbeit und vor allem das entgegen gebrachte Vertrauen, welche damit diese Disserationsarbeit und die zugrunde liegende Studie erst ermöglicht haben.