

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Typische und atypische klinische Präsentation der Achalasie -
Langzeitbeobachtungsstudie**

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

Vorgelegt von

Stefanie Förschler
aus Pforzheim

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung/Ziel der Dissertation	11
2. Literaturdiskussion	13
2.1 Der Ösophagus	13
2.1.1 <i>Anatomische Grundlagen</i>	13
2.1.2 <i>Histologie</i>	13
2.2 Der Schluckakt	14
2.2.1 <i>Physiologie des Schluckens</i>	14
2.2.2 <i>Neuroanatomie des Schluckens</i>	16
2.2.3 <i>Störung des Schluckens</i>	16
2.3 Die Achalasie	17
2.3.1 <i>Historie</i>	17
2.3.2 <i>Epidemiologie</i>	17
2.3.3 <i>Pathophysiologie</i>	18
2.3.4 <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	19
2.3.5 <i>Symptomatik</i>	21
2.3.6 <i>Über die Fehldiagnose zur Diagnose der Achalasie</i>	24
2.3.7 <i>Diagnostik</i>	26
2.3.8 <i>Therapie</i>	31
3. Material und Methoden	36
3.1 Patientenkollektiv	36
3.2 Erhebungsbogen	36
3.2.1 <i>Symptome</i>	36
3.2.2 <i>Atypische Beschwerden</i>	37

3.2.3 Fehldiagnosen	38
3.2.4 Diagnostik	38
3.3 Einschlusskriterien	41
3.4 Ausschlusskriterien	41
3.5 Statistische Auswertung	41
3.5.1 Datenverarbeitung	41
3.5.2 Statistische Analyse.....	41
3.6 Ethikkommission	42
4. Ergebnisse	43
4.1 Demografie	43
4.2 Typische klinische Präsentation der Achalasie	43
4.2.1 Typische Symptome	43
4.2.2 Eckardt Score/Stage	44
4.2.3 Symptombdauer.....	45
4.3 Atypische klinische Präsentation der Achalasie	46
4.3.1 Atypische Beschwerden.....	46
4.3.2 Verdachtsdiagnosen oder initiale Fehldiagnosen.....	48
4.3.3 Korrelation atypischer Beschwerden zu verschiedenen Variablen	50
4.4 Ergebnisse der Diagnostik	58
4.4.1 Manometrie	59
4.4.2 Ösophagusbreischluck.....	63
4.4.3 Gastroskopie.....	67
5. Diskussion	68
5.1 Klinische Präsentation.....	68
5.1.1 Beschwerdebeginn	70
5.2 Diagnostische Verzögerung	71
5.2.1 Initiale Fehldiagnosen.....	71

5.2.2 Reflux.....	72
5.2.3 Eosinophile Ösophagitis	73
5.3 Einflussfaktoren in der Diagnosestellung	74
5.3.1 Atypische Beschwerden.....	74
5.3.2 Sodbrennen und Übelkeit als relevante Faktoren	75
5.3.3 Adaptation des Patienten.....	76
5.3.4 Missinterpretation.....	76
5.4 Wegweisung in der Diagnostik	77
5.4.1 Vergleich der Standarddiagnostik	77
5.4.2 Manometrie	78
5.4.3 Atypische Präsentation in der Manometrie	79
5.4.4 Die typische und atypische Präsentation im Röntgenbreischluck	80
5.4.5 Endoskopie	82
6. Zusammenfassung	83
7. Literaturverzeichnis	86
8. Anhang	104
8.1 Erhebungsbogen.....	104
Danksagung	107
Tabellarischer Lebenslauf	108

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
DKD	DKD HELIOS Klinik Wiesbaden
etc.	et cetera
GERD	gastroösophagealen Refluxkrankheit
GFF	Gesellschaft zur Förderung der Forschung
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRM	hochauflösende Ösophagusmanometrie
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICC-IM	intramuskuläre interstitielle Cajal-Zellen
ICC-MY	intermuskuläre interstitielle Cajal-Zellen
IL	Interleukin
IRP	integrated relaxation pressure
LHM	laparoskopische Myotomie nach Heller
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
NO	Stickstoffmonoxid
OÖS	oberer Ösophagussphinkter
PD	pneumatische Dilatation
POEM	perorale endoskopische Myotomie
s	Sekunde
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UÖS	unterer Ösophagussphinkter
v.a.	vor allem
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

vs.

versus

z.B.

zum Beispiel

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz der Achalasie im Verlauf der letzten Jahre; modifiziert nach (53).....	18
Abbildung 2: Aktuelle Hypothese der Ätiologie der Achalasie; modifiziert nach (74).....	19
Abbildung 3: Typische endoskopische Befund einer Achalasie; die Bilder wurden freundlicherweise von _____, DKD Helios Klinik Wiesbaden, zur Verfügung gestellt	27
Abbildung 4: Röntgenbreischluck mit typischer sektglasförmiger Engstellung des gastroösophagealen Übergangs und hochstehender Kontrastmittelsäule; das Bild wurde freundlicherweise von _____, DKD Helios Klinik Wiesbaden, zur Verfügung gestellt	28
Abbildung 5: Manometriebefunde der HRM; die Bilder wurden freundlicherweise von _____, DKD Helios Klinik Wiesbaden, zur Verfügung gestellt.....	29
Abbildung 6: aktuelle Expertenmeinung zur Behandlung der Achalasie; modifiziert nach (70, 155).....	34
Abbildung 7: Alter bei Diagnosestellung	43
Abbildung 8: Ausprägung der typischen Symptome Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternaler Schmerz.....	44
Abbildung 9: Eckardt Score und Stage	45
Abbildung 10: Verteilung (Boxplot) der Dauer von Symptombeginn bis Diagnose in Jahren	45
Abbildung 11: Unterteilung atypischer Beschwerden	46
Abbildung 12: Fehldiagnosen aller Patienten in Untergruppen	48
Abbildung 13: Darstellung typischer und atypischer Beschwerden in Abhängigkeit der Diagnosen	51
Abbildung 14: Atypische gastroenterologische Beschwerden in Abhängigkeit der Diagnosen	52
Abbildung 15: Sodbrennen in Abhängigkeit der Diagnosen	53
Abbildung 16: Übelkeit in Abhängigkeit der Diagnosen	53

Abbildung 17: Atypische gastroenterologische Beschwerden in Abhängigkeit der gastroenterologischen Diagnosen.....	54
Abbildung 18: Vergleich der Symptombdauer zwischen typischen und atypischen Beschwerden	56
Abbildung 19: Atypische Beschwerden und Fehldiagnosen in Abhängigkeit des Eckardt Stages.....	58
Abbildung 20: Typische Untersuchungsbefunde einer Achalasie im Vergleich: Manometrie, Radiologie und Endoskopie.....	58
Abbildung 21: Manometrisch gemessener Druck im unteren Ösophagussphinkter in mmHg	59
Abbildung 22: Abhängigkeit von Sodbrennen und manometrischem Befund	61
Abbildung 23: Vergleich (Boxplot) zwischen atypischen Beschwerden und dem Druck im unteren Ösophagussphinkter bzw. dem Mittelwert der Kontraktionsamplitude in mmHg	62
Abbildung 24: Tertiäre Kontraktionen im Vergleich mit der Fehldiagnose Raumforderung	64
Abbildung 25: Zusammenhang zwischen radiologischen Befunden und kardialen Fehldiagnosen.....	65
Abbildung 26: Vergleich (Boxsplot) zwischen atypischen Beschwerden und der radiologisch gemessenen Ösophagusweite in cm	66
Abbildung 27: Vergleich (Boxsplot) zwischen atypischen Beschwerden und der radiologisch gemessenen Kardiaweite in mm	66
Abbildung 28: Vergleich (Boxsplot) zwischen atypischen Beschwerden und der radiologisch gemessenen Kontrastmittelsäule in cm.....	67
Tabelle 1: Die typischen und anderen, "atypischen" Symptome der Achalasie.....	24
Tabelle 2: Eckardt Score, nach (98, 99)	37
Tabelle 3: Übersicht der atypischen Beschwerden aller Patienten.....	47
Tabelle 4: Kreuztabelle: atypische Beschwerden im Vergleich mit den Fehldiagnosen	50
Tabelle 5: Kreuztabelle: Geschlecht in Abhängigkeit atypischer Beschwerden	55
Tabelle 6: Kreuztabelle: Geschlecht in Abhängigkeit der Fehldiagnosen.....	55

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zwischen dem Vorkommen typischer und atypischer Beschwerden und der Symptombdauer	56
Tabelle 8: Deskriptive Statistik zwischen dem Vorkommen von Fehldiagnosen und der Symptombdauer	57
Tabelle 9: Kreuztabelle: Manometriebefund einer Achalasie in Korrelation mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden	60
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Messwerte des Ösophagusbreischlucks	63

1. Einleitung/Ziel der Dissertation

5 Jahre – das ist das gesamte Leben einer Bienenkönigin (1), es entspricht der Länge des Theoriestudiums der Humanmedizin und 5 Jahre lang haben manche Menschen eine reduzierte Lebensqualität durch Probleme beim Essen und Trinken. Denn so lange dauert es durchschnittlich vom Auftreten der Symptome, bis zur Diagnosestellung einer Achalasie.

Die idiopathische Achalasie ist eine seltene Motilitätsstörung des Ösophagus, die sich mit verschiedensten Symptomen manifestieren kann. Während die Ätiologie noch immer unbekannt ist, zeigt sich pathophysiologisch eine Schädigung des Plexus myentericus. Daraus resultieren während des Schluckaktes eine unkoordinierte Peristaltik sowie eine fehlende oder unzureichende Relaxation des unteren Ösophagussphinkters. Infolgedessen kommt es zu Schluckbeschwerden und einem Nahrungsaufstau. In der Regel wird die Verdachtsdiagnose der Achalasie durch die Klinik und durch die weitere Diagnostik mit Ösophagusmanometrie, Ösophagusbreischluck und Gastroskopie gestellt. Bei den meisten Patienten¹ bestehen Symptome schon lange vor der Diagnosestellung. In der letzten Dekade liegt die diagnostische Verzögerung bei etwa 5 Jahren (2, 3).

Diese Dissertation stellt eine retrospektive Langzeitstudie zur Erfassung atypischer Präsentationen der Achalasie und deren Inzidenz bei der Erstdiagnose der Erkrankung dar. Daraus resultierende Fehldiagnosen werden aufgezeigt. Das Ziel der Studie bestand darin, zu beurteilen, inwieweit typische und atypische klinische Präsentationen sowie manometrische, radiologische und endoskopische Befunde die Diagnosestellung beeinflussen, um so möglicherweise diagnostische Verzögerungen in Zukunft zu vermeiden.

Dabei wurden typische Symptome (Dysphagie, Regurgitation, retrosternale Schmerzen und Gewichtsabnahme nach dem Eckardt Score) sowie atypische Beschwerden beschrieben. Bei der Vielzahl der Beschreibungen der atypischen

¹ Es sind Personen aller Geschlechter gleichermaßen gemeint. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet.

Beschwerden wurden diese in klinische Subgruppen (gastrointestinal, pulmonal, kardial, andersartige Schmerzen, Ausstrahlung und andere) unterteilt.

Bei der vorbekannten diagnostischen Verzögerung beschrieben die Patienten ebenfalls häufig eine lange Anamnese mit einer Reihe andersartiger Fehldiagnosen (gastrointestinal, pulmonal, kardial, HNO, neurologisch, psychiatrisch, Raumforderungen, Schilddrüsenerkrankungen und andere).

Diagnostisch erfolgte die Erhebung typischer manometrischer Veränderungen (Aperistaltik, hypertensiver unterer Ösophagussphinkter, fehlende Schluckrelaxation), typischer radiologischer Befunde (Ösophagusdilatation, Enge der Kardial, Kontrastmittelsäule) und typischer endoskopischer Befunde (Dilatation des tubulären Ösophagus, Speiseretention im Ösophagus oder enggestellter ösophagogastraler Übergang, der mit leichtem Druck überwunden wird).

2. Literaturdiskussion

2.1 Der Ösophagus

Nach der vierten Entwicklungswoche entsteht die Speiseröhre (Ösophagus) aus dem Vorderdarm. Ventral davon befindet sich die zuvor aus der Wand des Vorderdarms gebildete Lungenanlage. Mit Tiefertreten des Herzens und der Lungen kommt der Ösophagus nach Abschluss der siebten Entwicklungswoche bereits zu seiner Endlänge (4).

2.1.1 Anatomische Grundlagen

Die Speiseröhre verläuft konvex gebogen dorsal der Trachea und ventral der Wirbelsäule. Sie liegt zwischen dem 6. Halswirbelkörper und dem 11.-12. Brustwirbelkörper. Auf deren Höhe geht sie in den Magen über. Es werden drei Teile unterschieden, die Pars cervicalis, thoracica und abdominalis. In ihrem Verlauf existieren drei anatomische Engstellen. Der Ösophagusmund stellt zu Beginn die erste Engstelle dar. Durch das Überkreuzen des linken Hauptbronchus auf Höhe des 4./5. Brustwirbelkörpers und die Begrenzung des Aortenbogens von links wird die mittlere Enge gebildet. Im Bereich des Hiatus oesophageus, dem Durchtritt durch das Zwerchfell, entsteht durch Kontraktionen der dicken Ringmuskulatur die untere Engstelle (4).

2.1.2 Histologie

Entsprechend des Ursprungs stammt das Epithel der Schleimhaut aus dem Entoderm. Mikroskopisch besteht der Ösophagus als muskuläres Hohlorgan aus einer Tunica mucosa, submucosa, muscularis und adventitia.

Ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel, eine Lamina propria als Bindegewebsschicht und eine Lamina muscularis mucosae, die mit ihren glatten Muskelzellen für eine Weit- und Engstellung des Lumens sorgen, bilden die innen liegende Tunica mucosa.

Neben Lymph- und Blutgefäßen beinhaltet die Tela submucosa den Plexus submucosus (Meissner-Plexus). Der Plexus submucosus stellt ein Nervengeflecht dar, welches u.a. für die Motorik der Lamina muscularis mucosae verantwortlich ist

und die Schleimdrüsen parasymphatisch innerviert. Das Sekret dieser submukösen Schleimdrüsen sorgt für ein verbessertes Gleiten der Speisen, dient der Reinigung, neutralisiert die Säure und schützt somit die Schleimhaut (5). Insgesamt ist die Tela submucosa für die Verschieblichkeit der Tunica muscularis mucosa gegen die Schleimhaut ausschlaggebend.

Die Tunica muscularis enthält eine innere Ring- und eine äußere Längsmuskelschicht. Zwischen den Muskelschichten liegt der Plexus myentericus (Auerbach-Plexus), welcher für den Tonus der Muskulatur zuständig ist.

Das obere Drittel des Ösophagus besteht aus quergestreifter Muskulatur, während das untere Drittel ausschließlich glatte Muskulatur aufweist. Bereits vor der Bifurkation der Trachea findet man in der Ringschicht eine zunehmende Menge an glatten Muskelzellen.

Abschließend setzt sich die äußere Schicht, die Tunica adventitia, aus lockerem Bindegewebe zusammen (4).

2.2 Der Schluckakt

Da es sich bei der Achalasie um eine Störung des Schluckaktes handelt, ist es notwendig den normalen Ablauf des Schluckaktes zu verstehen. Der Schluckakt hat die Funktion, Speichel, Flüssigkeit und Nahrung aus dem Mund über den Rachenraum und die Speiseröhre in den Magen zu transportieren (6).

2.2.1 Physiologie des Schluckens

Der Schluckakt wird nach Logemann in vier Phasen untergliedert (7). Es wird zwischen einer oralen Vorbereitungsphase, einer oralen, pharyngealen und ösophagealen Phase unterschieden.

Nach Aufnahme der Nahrung in den Mund wird während der Vorbereitungsphase durch Kauen und Zufuhr von Speichel ein Bolus auf der Zunge präpariert. Anschließend wird der Bolus in der oralen Phase in der Mundhöhle in Richtung Oropharynx befördert. Dabei wird in der Zungenmitte eine Furche geformt und durch Kontraktionen der extrinsischen und intrinsischen Zungenmuskulatur wird der Bolus schließlich durch eine Sog- und Stoßbewegung nach hinten bewegt (8–10). Die Hinterzunge senkt sich zum richtigen Zeitpunkt wie eine Rampe, damit der Bolus in

den Oropharynx gelangt. Während die ersten beiden Phasen willkürlich gesteuert werden können, wird die pharyngeale Phase reflektorisch (6, 11, 12) u.a. durch eine Aktivierung der submentalen Muskulatur ausgelöst (13). Unter Schutz der Atemwege durch Glottisschluss, Verengung des supraglottischen Raums und Epiglottisschluss sowie Abdichten des Nasenraums durch Hebung des Gaumensegels und Kontraktion der Rachenwand (10, 14, 15) wird der Bolus wellenartig (propulsiv) durch den Pharynx in den Ösophagus transportiert. Zusätzlich erfolgt eine Kehlkopfbewegung nach superior und anterior u.a. durch Kontraktion der suprahyoidalen Muskulatur (16), sodass der Rachenraum für eine ungehinderte Boluspassage erweitert und verkürzt wird (6, 8). Es folgen fünf Phasen der Öffnung des oberen Ösophagussphinkters (17), welcher aus dem Musculus cricopharyngeus besteht. Der Ruhedruck des Sphinkters beträgt 30-110 mmHg (18). Der Sphinkter relaxiert etwa 0,1 s vor der Kehlkopfhebung. Durch die Kehlkopfbewegung nach superior-anterior wird er geöffnet (19). Je nach Bolusdruck wird die Öffnung dann erweitert (20). Der pharyngeale Bolusdruck wird sowohl von der Zungenschubkraft bei Boluseintritt, der Sogwirkung durch die Raumerweiterung der Kehlkopfbewegung während der Passage, als auch der Kontraktion im Pharynx und der Schwerkraft bei der Austreibung beeinflusst. Schließlich kollabiert der Sphinkter nach der Boluspassage und erneuter Kehlkopfsenkung. Sobald die pharyngeale Kontraktion den oberen Ösophagussphinkter erreicht, wird dieser verschlossen. Der Verschluss des Nasenrachenraums und der Schutz der Atemwege werden wieder aufgehoben. Die pharyngeale Phase dauert maximal 1 s (15). Nach Verschluss des oberen Ösophagussphinkters beginnt die ösophageale Phase. Mit Hilfe peristaltischer Wellen wird nun der Bolus weiter in den Magen bewegt. Eine primäre Welle, ausgelöst vom Schluckreflex, transportiert den Bolus kontinuierlich 3-4 cm/s (21) zum unteren Ösophagussphinkter in den Magen. Der untere Ösophagussphinkter öffnet sich schluckreflektorisch vor der primären Welle etwa 0,5 – 1,4 s nach dem Spitzendruck im Hypopharynx (22). Dieser hat einen Ruhedruck von 15-35 mmHg (23). Eine sekundäre peristaltische Welle dient der Reinigung und wird durch einen lokalen Dehnungsreiz in der Speiseröhre verursacht (24). Die ösophageale Phase dauert 4-20 s (6).

Zwischen den Schlucken wird durch Tonus des oberen und unteren Ösophagussphinkters der Rückfluss von Magensaft und Nahrungsbestandteilen in den Pharynx und Ösophagus verhindert (25, 26).

Insgesamt kann die Dauer des Schluckakts je nach Substanz, Menge, Geschlecht und Alter des Individuums variieren (13, 15, 27–29).

2.2.2 Neuroanatomie des Schluckens

Beim Schluckakt sind mehr als 30 Muskeln und 6 Hirnnerven (V, VII, IX, X, XI und XII) sowie mehrere periphere Nerven (C1-3) beteiligt (8, 11), welche über ein Schluckzentrum (30) reguliert werden. Dieses Schluckzentrum befindet sich in der Medulla oblongata. Es steuert durch ein Netzwerk aus afferenten und efferenten Neuronen und Interneuronen, hauptsächlich über den Nucleus tractus solitarii, die Formatio reticularis und den Nucleus ambiguus, die Abläufe (31). Des Weiteren sorgt eine Rückmeldung an Cortex und Subcortex für Nachkorrekturen (32).

Der Ösophagus wird über den Parasympathikus, Sympathikus und das enterische Nervensystem innerviert. Die Peristaltik wird durch den Parasympathikus (Nervus vagus) gefördert und durch den Sympathikus gehemmt und führt zu einer Tonuserhöhung der Sphinkter (33).

Exzitatorische Neurone werden dafür über den Transmitter Acetylcholin innerviert. Die Transmitter Stickstoffmonoxid (NO) und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) sorgen hingegen für eine Inhibition (34, 35).

Der Plexus myentericus und submucosus bilden das enterische Nervensystem. Interstitielle Cajal-Zellen wirken als Schrittmacherzellen und sorgen für eine Übertragung der neuronalen Erregung zwischen dem Plexus und der glatten Muskulatur (36, 37). Die Cajal Zellen stehen über Zellkontakte (gap junctions) mit der glatten Muskulatur in Verbindung. Intra- (ICC-IM) und intermuskulär (ICC-MY) entsteht so ein neuronales Netzwerk (38).

Beispielsweise werden für die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters postsynaptisch inhibitorische Neurone im Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) innerviert. Dabei übertragen die Neurotransmitter NO und VIP das Signal weiter auf die Cajal-Zellen. Diese wiederum leiten via gap junctions das Signal an die glatten Muskelzellen weiter. Der untere Ösophagussphinkter relaxiert (36, 39–41).

2.2.3 Störung des Schluckens

Schwierigkeiten oder eine Störung des Schluckaktes wird Dysphagie genannt. Es existieren zwei Arten der Dysphagie. Die oropharyngeale Dysphagie liegt bei

Schwierigkeiten des Schluckens in der initialen Phase vor. Das Gefühl des Steckenbleibens von Essen oder Trinken auf dem Weg in den Magen wird als ösophageale Dysphagie beschrieben (42).

2.3 Die Achalasie

2.3.1 Historie

Das Wort Achalasie kommt ursprünglich aus dem Griechischen („A-“, „chhalasis“) und kann wörtlich mit „nicht-erschaffen“ übersetzt werden (43).

Der englische Anatom Sir Thomas Willis berichtete 1674 als Erster über einen Patienten mit einer dilatierten Speiseröhre. Er behandelte den Patienten mit einem Dilatator aus Walfischknochen mit einem Schwamm an dessen Ende, mit dem der Patient nach den Mahlzeiten das Essen in den Magen schieben konnte (41, 44, 45).

Ende des 19. Jahrhunderts benutzte Mikulicz den Ausdruck Kardiospasmus als Erklärung für die Erkrankung. Über dies vermuteten Kraus 1902 und Heyrovsky 1911 erstmals eine Läsion des N. vagus als ursächlich für diesen Kardiospasmus (46, 47).

Erst Hurst (43) stellte 1927 fest, dass ein fehlendes Erschlaffen des unteren Ösophagusphinkters die Erkrankung erklärte und benannte diese Achalasie.

Zusammen mit Rake (48, 49) entdeckte er die Degeneration des Auerbach-Plexus.

Entsprechend wurde das heutige Verständnis der Achalasie als eine primäre Motilitätsstörung der Speiseröhre geprägt.

2.3.2 Epidemiologie

Die Achalasie ist eine seltene Erkrankung. Einer neuen Studie aus den Niederlanden zufolge, beträgt die jährliche Inzidenz 2,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (50). Die Prävalenz liegt bei 15,3:100.000. Insgesamt zeigt sich eine steigende Tendenz der Zahlen (Abb. 1) (51–55). Hingegen weisen Arbeiten aus Entwicklungsländer eine Inzidenz von nur 0,03-0,27 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (56, 57) auf.

Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen (50, 53, 57, 58). Die Erkrankung kann in jedem Alter vorkommen, wobei sie hauptsächlich jedoch zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auftritt (53).

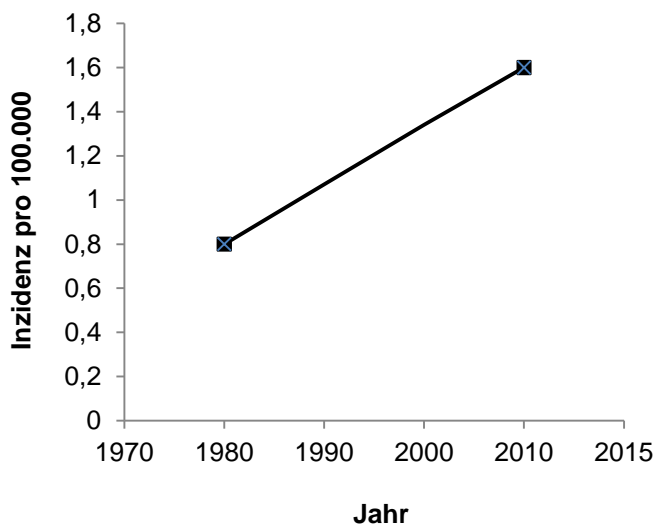


Abbildung 1: Inzidenz der Achalasie im Verlauf der letzten Jahre; modifiziert nach (53)

2.3.3 Pathophysiologie

Entsprechend des heutigen Verständnisses ist die Achalasie eine primäre Motilitätsstörung der Speiseröhre. Gekennzeichnet wird sie durch eine fehlende oder inkomplette Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters und einer Störung der glatten Muskulatur des Ösophagus mit fehlender propulsiver Peristaltik (41, 59, 60). Sie wird verursacht durch eine Degeneration des Auerbach Plexus (Plexus myentericus) (61). Histopathologisch zeigt sich vom kompletten Verlust der Neurone, über vorhandene lymphozytäre Infiltrate, bis hin zu einer normalen Histopathologie eine Heterogenität der Pathogenese (62).

Eine Studie von Goldblum wies morphologisch die Reduktion oder den Verlust von myenterischen Ganglienzellen nach (63). In diesen Fällen ging eine Entzündungsreaktion mit einher und in schweren Fällen sogar ein kollagener Umbau. Eine weitere tragende Rolle spielt der Verlust der NO und VIP vermittelten inhibitorischen, postsynaptischen Neuronen im Auerbach Plexus (41). So ist die Konzentration von NO und VIP im unteren Ösophagus bei der Achalasie vermindert (64, 65).

Zudem wiesen Achalasiepatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine statistisch signifikant reduzierte Anzahl an interstitiellen Cajal-Zellen und enterischen Neuronen auf (66). Eine weitere Arbeit zeigte, dass die Reduktion der neuronalen NO-Synthetase mit der Reduktion der interstitiellen Cajal-Zellen zusammenhing (67). Außerdem geht man neben der Zerstörung der Neuronen davon aus, dass auch ein Funktionsverlust der glatten Muskelzellen des Ösophagus, entsprechend einer viszeralen Myopathie, von Bedeutung ist (68).

Letztlich liegt aufgrund der fehlenden inhibitorischen Innervation im Auerbach Plexus ein Ungleichgewicht in der Signalübertragung vor. Es überwiegen die exzitatorischen Effekte. Daraus resultiert ein erhöhter Tonus des unteren Ösophagussphinkters. Er relaxiert während des Schluckaktes nicht, was zu einem Hypertonus und Abflusshindernis führt. Außerdem kommt es zu einer unkoordinierten Peristaltik im Ösophagus. Dies resultiert in einer Dilatation und ösophagealer Speiseretention (69).

2.3.4 Ätiologie und Pathogenese

Die auslösende Ursache der primären Achalasie ist bislang weiterhin unklar (41, 45, 70, 71). Es bestehen verschiedene Theorien. Vermutet wird, dass es sich um eine genetische Prädisposition für eine Autoimmunreaktion handelt, die durch einen Trigger, z.B. eine Virusinfektion, ausgelöst wird (50, 61, 72, 73) (Abb. 2).

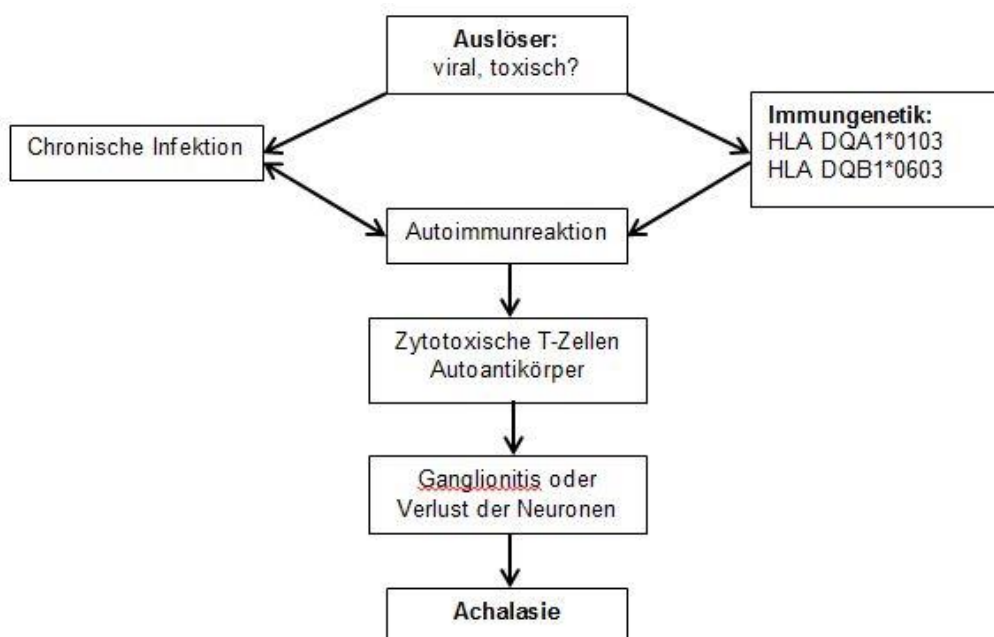


Abbildung 2: Aktuelle Hypothese der Ätiologie der Achalasie: eine Autoimmunreaktion ausgelöst durch ein Virusinfekt, welche zu einer Ganglionitis oder Verlust der Neuronen führt; modifiziert nach (74)

Für eine genetische Ursache spricht das Vorhandensein von familiären Fällen (75), vor allem in der Pädiatrie. Nachweislich steht die Achalasie mit dem Allgrove (Triple-A) Syndrom, dem Down Syndrom und dem kongenitalen zentralen Hypoventilationssyndrom (76) in Verbindung. Bei Kindern ist die Mutation des ALADIN 12q13 Gens eine häufige Ursache der Achalasie (77). Des Weiteren haben aktuelle Arbeiten eine Verbindung von Genmutationen des Stickstoffmonoxid-Synthetase 1 Gens (NOS1), VIP Rezeptor 1, IL23R, IL 10 Promotor, IL33 und des Proteintyrosinphosphatase Nichtrezeptor Typ 22 (PTPN22) und der Achalasie erbracht (71, 78–83). Andere Arbeiten wiederum ergaben keinen Nachweis von genetischen Varianten der Neurotransmitter NO und VIP zwischen Achalasiepatienten und einer Kontrollgruppe (79, 84). Deshalb wird vermutet, dass eine genetische Veranlagung die Anfälligkeit an einer Achalasie zu erkranken steigert und durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (71).

Überdies zeigten verschiedene Arbeiten einen Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen und der Achalasie. Im Serum der erkrankten Patienten waren Virus-Antikörper, z.B. von Masern, Varizella-Zoster und humanen Papillomaviren (72, 85, 86), nachweisbar. Andere Studien jedoch widerlegten diese Nachweise (87). Eine weitere Theorie ist eine ätiologische Beteiligung des Herpesvirus HSV-1. Da sich bei Achalasiepatienten Infiltrate von Lymphozyten innerhalb des unteren Ösophagusphinkters finden lassen, wird von einem immunvermittelten Mechanismus ausgegangen. Als Reaktion auf das HSV-1 Antigen kommt es zu einer gesteigerten Proliferation der T-Lymphozyten, sowie einer vermehrten Ausschüttung der Zytokine der T-Helferzellen Typ 1. Diese Zytokine könnten zu einer neuronalen Schädigung beitragen (88). Gleichfalls wird vermutet, dass eine Infektion des HSV-1 bei genetisch prädisponierten Personen eine andauernde Entzündungsreaktion auslösen und zu einer neuronalen Destruktion der ösophagealen Neuronen führen könnte (89).

Eine Autoimmungenese wird durch weitere Theorien gestützt. Ein vermehrtes Vorkommen von Autoantikörpern gegen den Plexus myentericus ist nachweisbar (90). Dies erweist sich eher als Epiphänomen denn als die Ursache (91). Jedoch kommen anti-neurale Antikörper signifikant häufiger bei Achalasieerkrankten als bei Gesunden vor (92). Genauso zeigen Furuzawa-Carballeda et al. eine Verbindung zwischen dem Auftreten von spezifischen anti-myenterischen Autoantikörpern sowie einer HSV-1 Infektion und einer Achalasie (93). Auch der immunhistochemische

Nachweis von CD3+/CD8+ zytotoxischen T-Lymphozyten (88, 94) unterstützt die Theorie der autoimmunen Ursache. Des Weiteren findet man einen Zusammenhang zwischen Patienten mit einer Achalasie und dem Vorkommen anderer Autoimmunerkrankungen, z.B. Sjögren-Syndrom, systemischen Lupus erythematodes, Diabetes mellitus Typ I und Hypothyreose (95). Als statistisch relevant zeigt sich auch das Vorhandensein von HLA Klasse II Antigenen, sowie dem häufigeren Vorkommen von HLA Allelen mit zirkulierenden Autoantikörpern gegen den Plexus myentericus (96). Eine internationale Studie mit einem Patientenkollektiv von 1.068 Achalasieerkrankten und 4.242 Kontrollpatienten wies auf Chromosom 6 signifikante Risikovarianten des HLA-DQ-Heterodimers in der MHC-Region (Major Histocompatibility Complex) bei Achalasieerkrankten auf (97).

Zusammenfassend kann man die Ätiologie der Achalasie als multifaktoriell bezeichnen und bedarf weiterer Nachforschungen (71).

2.3.5 Symptomatik

Aufgrund der fehlenden Relaxation des unteren Ösophagussphinkters und der fehlenden Peristaltik im tubulären Ösophagus ist der Schluckakt beeinträchtigt. Typischerweise kommt es zu einer Dysphagie (70). Insgesamt kennzeichnen vier Kardinalsymptome die Achalasie. Neben der Dysphagie treten eine Regurgitation unverdauter Speisen oder Speichel, retrosternale Schmerzen bzw. Krämpfe und ein Gewichtsverlust auf. Ein mittlerweile validiertes Scoring System nach Eckardt summiert jeweils von 0 (kein Auftreten) bis 3 (stärkste Ausprägung) die Symptome und erhebt damit den Schweregrad der Achalasie. Es wird vor allem dazu genutzt, vor und nach der Therapie den Behandlungserfolg zu beurteilen (68, 70, 98–100).

Am häufigsten liegen die Dysphagie und die Regurgitation vor (101, 102). Die Dysphagie kann sowohl für feste, als auch für flüssige Nahrung vorkommen. Es ist das erste Symptom, welches bei der Achalasie auftritt (71). Eine Dysphagie besteht bei 94-100% der Patienten, Regurgitation bei 59-64%, retrosternale Schmerzen bei 17-95% und eine Gewichtsabnahme bei 30-91% (98, 102–104). Die Angaben in der Literatur über das Auftreten der Symptome variieren stark. Eine Studie von Blam et al. wies das Vorhandensein einer Dysphagie bei nur 39% der Patienten nach. Ebenso konnte die Regurgitation nur bei 24% der Patienten beobachtet werden (105). Die Ursache der enormen Schwankungsbreite der Inzidenz der Symptome ist

unklar, könnte aber mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, Studiendesign oder der Erinnerungsfähigkeit der Patienten (sogenannter „recall bias“) zusammenhängen. Retrosternale Schmerzen bzw. Krämpfe zeigten in einer Studie von Mikaeli et al. ein statistisch signifikanteres Vorkommen entsprechend des Geschlechts und des Alters. Frauen sowie Patienten, die jünger als 56 Jahre waren, litten häufiger unter retrosternalen Schmerzen (106). Daneben fand sich jedoch keine Korrelation zur Schwere der Dysphagie oder dem Druck im unteren Ösophagussphinkter (107). Eine Gewichtsabnahme wird von vielen, aber nicht allen Patienten beschrieben. Der Gewichtsverlust liegt in der Regel zwischen 5 und 10 kg (71).

Einige Patienten mit Achalasie beschreiben ebenfalls Sodbrennen, obwohl es das Kardinalsymptom der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist und häufig zu deren Fehldiagnose führt (70, 103). Das Gefühl des Sodbrennens lässt sich durch die Retention von Speiseresten und Vergärungsprozessen durch Milchsäurebakterien innerhalb des Ösophagus erklären (108). Es ist der gastroösophagealen Refluxkrankheit ähnlich, lässt sich jedoch nicht durch säureblockierende Medikamente therapieren (68). Sodbrennen tritt bei Achalasiepatienten in 27-42% der Fälle auf (71). Vor allem jüngere Patienten scheinen häufiger betroffen zu sein (109). Bei Achalasiepatienten, die über ein Sodbrennen klagen, ist der durchschnittliche Druck des unteren Ösophagussphinkters deutlich geringer, als bei Patienten ohne Sodbrennen (110).

Des Weiteren wird beschrieben, dass 85% der Patienten Schwierigkeiten haben, aufzustoßen. Erklärt wird dieses Phänomen durch die unzureichende Relaxation des oberen Ösophagussphinkters (71, 111). Achalasiepatienten, die seit längerer Zeit Symptome aufweisen, berichten gelegentlich außerdem über Schluckauf. Dieser tritt üblicherweise während den Mahlzeiten auf und verschwindet nach Flüssigkeitszufuhr oder forcierter Regurgitation (98). Es wird vermutet, dass es sich beim Schluckauf um eine Reaktion auf die ösophageale Dehnung und Stimulation von afferenten Vagusfasern handelt (112).

Sekundär kann es zu respiratorischen Komplikationen kommen. Hierbei werden häufig nächtlicher Husten (11-46%) (103) und Aspiration (8%) (74) erwähnt. Dies wird vor allem bei Patienten mit einem beträchtlichem Aufstau des Ösophagus mit Speiseresten beobachtet (101). Aspirationen können wiederum Pneumonien (68)

sowie Abszessformationen in der Lunge (113) verursachen. Respiratorische Symptome sind deutlich häufiger als bislang angenommen. 40% aller Achalasiepatienten berichten über ein tägliches Auftreten von mindestens einem respiratorischen Symptom. Diese respiratorischen Beschwerden enthalten Husten (37%), Heiserkeit (21%), pfeifenden Atem (15%), Kurzatmigkeit (10%) und Halsschmerzen (12%) (114). Sie kommen deutlich häufiger vor, wenn der Ösophagus dilatiert ist und treten 3,4 mal häufiger bei Patienten mit Regurgitation auf, als bei Patienten, die dieses Symptom nicht aufweisen (109).

Aufgrund des dilatierten Ösophagus (Megaösophagus) kann es außerdem zu einer Einengung der Trachea mit einhergehender pulmonaler Symptomatik führen. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Achalasie haben eine strukturelle und/oder funktionelle Einschränkung der Lunge (115).

In Fällen von ausgeprägter Dilatation des cervicalen Ösophagus entsteht ein sogenannter „Bullfrog neck“. Dieser führt typischerweise durch eine Obstruktion der Trachea kranial des Larynx zu einem Stridor und zu schwerer Dysphagie. Diese Patienten weisen erweiterte Jugularvenen und eine Schwellung des Nackens auf (98).

In seltenen Fällen wird in der Literatur über ein spontanes Pneumomediastinum in Zusammenhang mit einer Achalasie berichtet. Eine forcierte Regurgitation oder der Versuch von Patienten, ein Erbrechen zu provozieren, kann den intrabronchialen und intraalveolären Druck erhöhen, sodass ab einem gewissen Druck eine Ruptur der Alveolen auftritt. Luft entweicht nach peribronchial und verursacht so ein Pneumomediastinum (116).

Es existieren Fallberichte über Schlucksynkopen bei Patienten mit Achalasie. Beispielsweise wurde von einem Patienten berichtet, bei dem es zu einer schluckinduzierten Sinusbradykardie mit nachfolgender Synkope kam. Die Implantation eines Schrittmachers brachte keine Besserung. Erst die Behandlung der Achalasie führte zu einem Verschwinden der Bradykardie und Synkope. Die Erklärung liegt in der Nachbarschaftsbeziehung von Speiseröhre und Nervus vagus. Durch den Schluckvorgang kann ein abnormaler vagaler Reiz ausgelöst werden. Es kommt zu einer Dilatation peripherer Gefäße, Hypotension und einer Sinusbradykardie oder einem AV-Block mit daraus resultierender Synkope (117).

Bei einem langjährigen Verlauf der Achalasie ist auch eine karzinomatöse Entartung möglich (68). Das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist deutlich erhöht, weshalb eine engmaschige endoskopische Vorsorge, insbesondere nach langjähriger Erkrankungsdauer, von Experten empfohlen wird (118).

Symptome der Achalasie	
Leitsymptome	Anderen, „atypische“ Symptome
Dysphagie Regurgitation Gewichtsverlust Retrosternale Schmerzen (68, 70, 98–100)	Sodbrennen (70, 71, 103) Schluckauf (98) Unfähig aufzustoßen (71, 111) Aspiration (74) Pneumonie (68) Abszesse der Lunge (113) Husten (103, 114) Dyspnoe (114) Heiserkeit (114) Pfeifender Atem (114) Halsschmerzen (114) Bullfrog neck, Stridor (98) Pneumomediastinum (116) Schlucksynkopen (117)

Tabelle 1: Die typischen und anderen, "atypischen" Symptome der Achalasie

Blam et al. beschreiben die Achalasie als eine Erkrankung mit vielen atypischen und subtilen Symptomen, sowohl anfänglich als auch im Laufe der Zeit (105). Insgesamt ist in der Literatur eine große Menge an verschiedenen Symptomen (Tab. 1) zu finden. Die Lebensqualität der Patienten ist jedenfalls deutlich reduziert (68).

2.3.6 Über die Fehldiagnose zur Diagnose der Achalasie

Die Konstellation all dieser Symptome sorgt dafür, dass zahlreiche andere mögliche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden können. Initial wird die Diagnose einer Achalasie daher in bis zu 20-50% der Fälle übersehen (119).

Eine häufige Differentialdiagnose stellt, wie bereits oben erwähnt, die gastroösophageale Refluxkrankheit dar (120). Die hypokontraktilen und

hyperkontraktilen (diffuser Ösophagusspasmus, Nussknacker- und Jackhammer-Ösophagus) Motilitätsstörungen gehören ebenfalls zu den Differentialdiagnosen (68). Bei anderen Patienten werden fälschlicherweise ein Presbyösophagus, Allergien oder psychische Erkrankungen diagnostiziert (121).

Fehldiagnosen von Essstörungen, wie die einer Anorexia nervosa oder einer Bulimie, sind nicht ungewöhnlich. Vor allem bei jungen Frauen deuten ein unerklärbarer Gewichtsverlust und Erbrechen auf diese psychischen Erkrankungen hin. Es existieren Fälle, bei denen sich erst nach Jahren eine primäre Achalasie herausgestellt hat (122). Eine Publikation berichtet davon, dass eine Patientin deshalb sogar zwei Monate in einer psychiatrischen Einrichtung behandelt wurde, bevor die richtige Diagnose einer Achalasie gestellt wurde (123).

Des Weiteren muss eine sekundäre Achalasie (Pseudoachalasie) als mechanische Obstruktion des gastroösophagealen Übergangs, beispielsweise ein maligner Tumor oder nach einer vorangegangenen Antireflux Operation, ausgeschlossen werden (124). Eine Studie von Ponds et al. wies ein fortgeschrittenes Alter, eine kurze Symptombdauer und einen beträchtlichen Gewichtsverlust als Risikofaktoren für eine maligne Pseudoachalasie nach (125). Auch die Chagas Krankheit (*Trypanosoma cruzi* infection) kann identische Symptome und Ösophagusveränderungen, wie die einer Achalasie, hervorrufen (69). Diese Erkrankung kommt aber vor allem in Süd- und Mittelamerika vor.

Infolge der unspezifischen Symptome weist die Achalasie eine lange Verzögerung in der Diagnosestellung auf (101). Die Zeit der Symptombdauer bis zum Beginn einer Therapie liegt im Durchschnitt entsprechend der Literatur zwischen 4,5 und 7,6 Jahren (103). In einer Arbeit scheint die Kardiaweite (2), in einer anderen Arbeit die Ösophagusweite (109) ein Risikofaktor für eine diagnostische Verzögerung zu sein. Genauso korreliert die Symptombdauer mit der Anzahl der Arztbesuche, die bis zur Diagnosestellung stattgefunden haben, signifikant. Fast die Hälfte aller Patienten mit Achalasie haben in einer Arbeit von Eckardt drei verschiedene Ärzte gesehen, bis eine Motilitätsstörung des Ösophagus in Betracht gezogen wurde. Manche Patienten hatten sogar mehr als 10 erfolglose Konsultationen bei Ärzten. Diagnostische Verzögerungen scheinen daher eher eine Missinterpretation von typischen Befunden zu sein, als das Vorhandensein atypischer Präsentationen (2, 109).

Aufgrund der Symptome werden die Patienten mit Achalasie vorwiegend vom Gastroenterologen behandelt. Wobei die meisten Gastroenterologen in der Praxis nur etwa einen Fall von Achalasie im Jahr sehen (119). Wegen der respiratorischen Symptome stellt sich ein Teil der Patienten auch zunächst beim Pulmologen vor (126). Es werden aber auch Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte, Kardiologen und Allgemeinchirurgen aufgesucht. In einer indischen Studie von Jain zeigte sich, dass durch die Erstvorstellung bei einem Gastroenterologen, ebenso wie durch einen städtischen Wohnsitz und stärkerer Symptome (höherer Eckardt Score), die Diagnose deutlich früher gestellt wurde (127).

2.3.7 Diagnostik

Es ist schwierig, eine Achalasie frühzeitig zu diagnostizieren (70). Die Verdachtsdiagnose einer Achalasie wird in der Regel durch die Klinik gestellt. Zur Diagnostik der Achalasie können die Manometrie, die radiologische Breischluckuntersuchung des Ösophagus und die Endoskopie herangezogen werden (60).

2.3.7.1 Endoskopie

Die Endoskopie dient vor allem dazu, eine sekundäre Achalasie (Pseudoachalasie) und andere Erkrankungen des Ösophagus (Eosinophile Ösophagitis etc.) auszuschließen (128, 129). Die Endoskopie zeigt bei etwa 40% der Patienten normale Befunde (70). Andererseits kann sich ein dilatierter Ösophagus mit Speiseresten oder Speichelretention offenbaren (Abb. 3). Ein Widerstand des gastroösophagealen Übergangs bzw. des unteren Ösophagussphinkters, welcher für das Endoskop nur mit leichtem bis moderatem Druck zu passieren ist, kann vorliegen. Aufgrund der Stase von Speiseresten werden häufig Zeichen einer Ösophagitis mit Erosionen oder auch eine Candidose des Ösophagus beschrieben (60, 70, 71, 128).

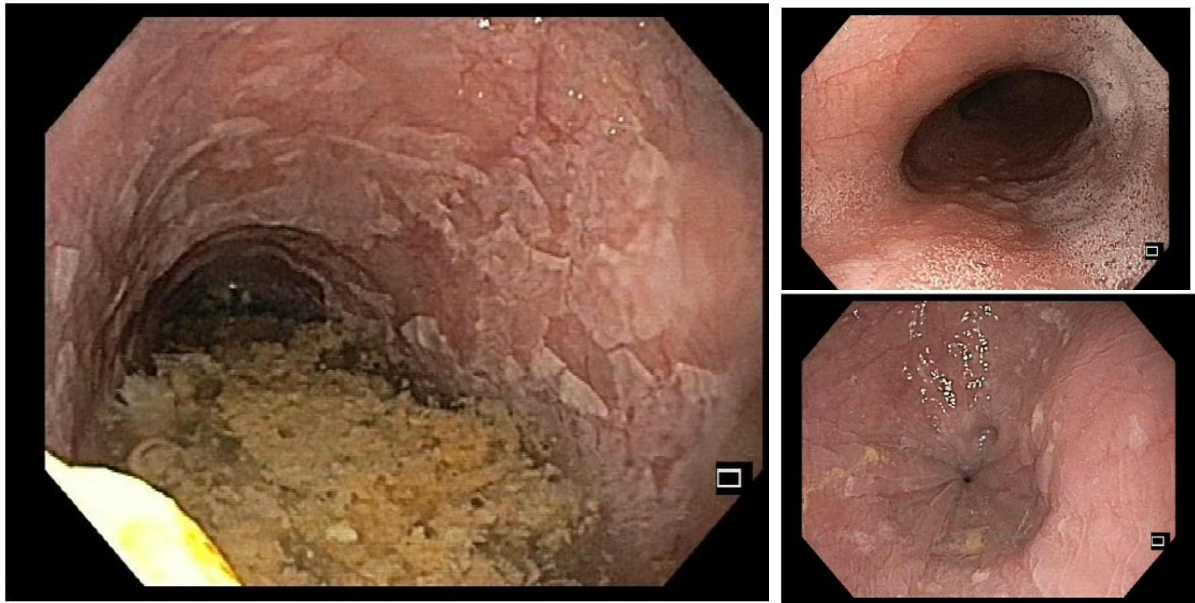


Abbildung 3: Typische endoskopische Befunde einer fortgeschrittenen Achalasie mit Speiseresten, Dilatation und stasebedingten Schleimhautveränderungen im Ösophagus (*links*); frühe Achalasie mit Speichelretention im Ösophagus (*rechts oben*); Achalasie mit enggestelltem unteren Ösophagussphinkter (*rechts unten*); die Bilder wurden freundlicherweise von , DKD Helios Klinik Wiesbaden, zur Verfügung gestellt

2.3.7.2 Röntgenösophagus

Bei der Achalasie zeigt sich im Röntgenbreischluck klassischerweise ein Vogelschnabel-Zeichen („bird’s beak“) bzw. eine sektglasförmige Engstellung des gastroösophagealen Übergangs mit einer Dilatation des Ösophagus proximal davon (Abb. 4) (53). Gleichzeitig kann eine verzögerte Entleerung des Kontrastmittels aus der Speiseröhre in den Magen und eine Aperistaltik bestehen (129). In fortgeschrittenen Fällen kann es zur Entstehung eines Megaösophagus und sigmoidaler Konfiguration, einer hochstehenden Kontrastmittelsäule, bis hin zum Fehlen der Luftsichel im Magen kommen (70, 71).

Die Schwere der Erkrankung korreliert jedoch nicht unbedingt mit der Schwere der radiologischen Befunde (105). Ein unauffälliger Breischluck schließt letztlich die Diagnose einer Achalasie nicht aus (53). Die Schnelligkeit der Speiseröhrentleerung („timed barium swallow“) hat eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 86% (130) und ist damit dem Standard Bariumbreischluck vorzuziehen (131).



Abbildung 4: Röntgenbreischluck mit typischer sektglasförmiger Engstellung des gastroösophagealen Übergangs und hochstehender Kontrastmittelsäule; das Bild wurde freundlicherweise von DKD Helios Klinik Wiesbaden, zur Verfügung gestellt

2.3.7.3 Manometrie

Die Ösophagusmanometrie ist der heutige Goldstandard in der Diagnostik der Achalasie (70). Aufgrund der Sensitivität von 98% und Spezifität von 96% ist sie der Endoskopie und der Röntgenuntersuchung in der Diagnostik überlegen (132). Bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Achalasie und vorliegenden unauffälligen Befunden in der Endoskopie und im Röntgenösophagus, sollte daher unbedingt eine Manometrie durchgeführt werden (129).

Der Verlust der neuronalen Inhibition lässt sich in der Manometrie als fehlende Relaxation des unteren Ösophagussphinkters und dem Fehlen einer propulsiven Peristaltik erkennen (41). In den letzten Jahren wurde die konventionelle Durchzugsmanometrie zunehmend von der hochauflösenden Ösophagusmanometrie (HRM) abgelöst. Durch den Einsatz einer Sonde mit multiplen Drucksensoren (bis 36) im Abstand von 1-2 cm ist eine kontinuierliche Darstellung der Druckmesswerte der gesamten Speiseröhre während des Schluckaktes möglich, was zu einer höheren Aussagekraft und Benutzerfreundlichkeit geführt hat (70, 133).

Mit dem sogenannten integrated relaxation pressure (IRP) wird die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters gemessen. Dieser ist bei der Achalasie erhöht (>15 mmHg) (134). Der untere Ösophagussphinkter kann einen erhöhten Ruhedruck

aufweisen, jedoch konnte bei bis zu 40% der Patienten mit Achalasie ein normaler Ruhedruck nachgewiesen werden (10-40 mmHg) (71).

Für die HRM gilt die Chicago-Klassifikation als Grundlage für die Auswertung (70).

Die Daten weisen einen Vorteil der High Resolution Manometrie gegenüber der konventionellen Manometrie auf. Die Sensitivität in der Diagnosestellung der Achalasie ist mit der HRM höher, 93 vs. 78% (131, 135, 136). Mit der High Resolution Manometrie wird der ganze Ösophagus analysiert. Damit kann eine Voraussage über das Vorhandensein einer Achalasie und das Ansprechen auf die Behandlung besser getroffen werden (70).

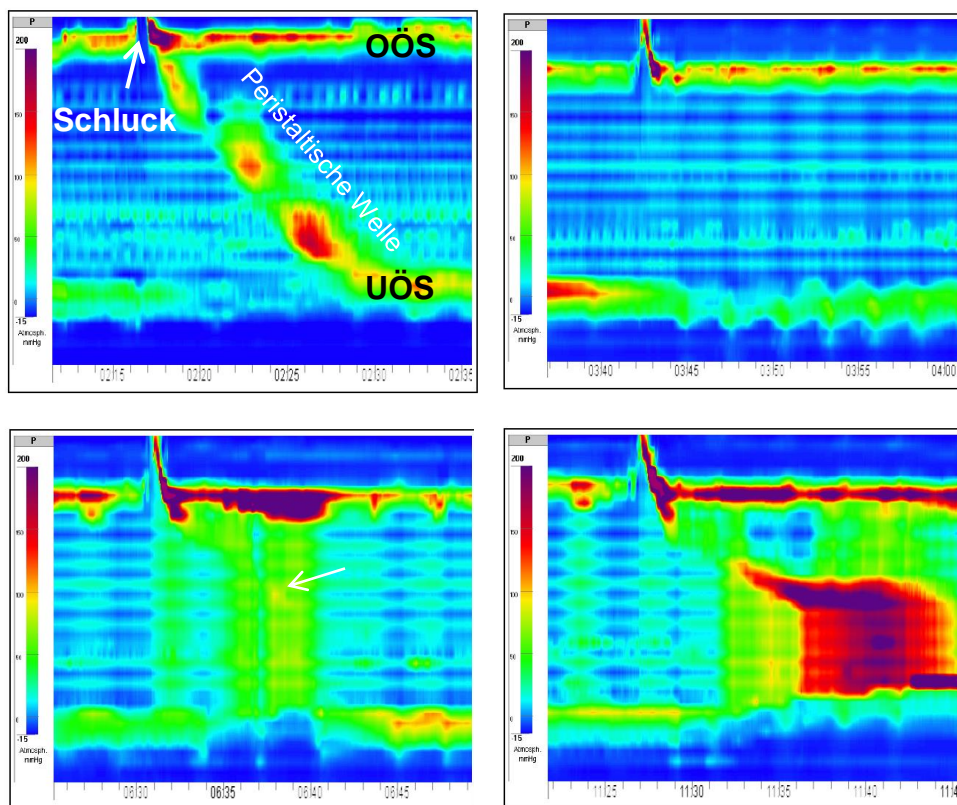


Abbildung 5: Manometriebefunde der HRM; *links oben*: Normalbefund mit regelrechter Peristaltik zwischen dem oberen Ösophagussphinkter (OÖS) und dem unteren Ösophagussphinkter (UÖS); entsprechend der Chicago Klassifikation: *rechts oben*: Typ I Achalasie ohne ösophageale Kontraktion; *links unten*: Typ II Achalasie mit panösophagealer Druckerhöhung (Pfeil) und Fehlen einer Peristaltik; *rechts unten*: Typ III Achalasie als spastische, hyperkontraktile Form; die Bilder wurden freundlicherweise von [Name], DKD Helios Klinik Wiesbaden, zur Verfügung gestellt

Man geht von einem Vorliegen von drei verschiedenen Achalasie-Phänotypen aus. Diese werden in der Chicago Klassifikation unterschieden. Die Typ I Achalasie (Abb. 5) stellt die klassische Achalasie dar. Diese weist eine Aperistaltik der tubulären

Speiseröhre ohne wesentliche Kontraktionen der longitudinalen Muskulatur auf. Typischerweise findet sich dieser Typ bei einem späten Stadium der Achalasie mit Verlust des Muskeltonus und Dilatation des Ösophagus. Bei dem Typ II handelt es sich um eine Achalasie mit (pan-)ösophagealer Kompression, verursacht durch starke longitudinale Muskelkontraktion. Er ist der verbreitetste Typus. Die Typ III Achalasie ist eine spastische, hyperkontraktile Form der Achalasie und kommt am seltensten vor. Hier kontrahieren sowohl die Ring-, als auch die Längsmuskulatur, aber mit deutlich unkoordinierten Bewegungen zwischen den zwei Muskelschichten (61, 68, 70, 133, 134, 137).

Eine Untersuchung der Degeneration der Ganglienzellen lässt vermuten, dass die Typ I Achalasie ein Fortschreiten der Typ II Achalasie ist. Einzig die Verengung des ösophagogastralen Übergangs haben alle Patienten gemeinsam (62). Die Typ III Achalasie zeigt nachweislich am schwersten einhergehende Entzündungsreaktionen gegenüber den anderen Typen (93).

Die High Resolution Manometrie weist ebenfalls eine Gruppe von Patienten auf, mit beeinträchtigter Relaxation, aber erhaltener Peristaltik des tubulären Ösophagus, welche die Diagnosekriterien einer Achalasie nicht erfüllen. Gemessen wird ein erhöhter Bolusdruck. Dieses Phänomen wird als ösophagogastrale Ausflussobstruktion („outflow obstruction“) beschrieben und könnte eine Variante oder eine frühe Form der Achalasie darstellen (133). Außerdem scheinen Varianten der Achalasie zu bestehen, welche unpassende Ergebnisse in der Manometrie aufweisen, aber in Kombination mit der Klinik die Diagnose der Achalasie unterstützen. Varianten wie eine beeinträchtigte Relaxation mit normaler/hypertensiver Peristaltik, grenzwertige Relaxation mit gemischter Peristaltik/simultanen Kontraktionen oder beeinträchtigter/normaler Relaxation und Aperistaltik mit gelegentlicher, kurzsegmentiger Peristaltik tauchen auf (138, 139).

2.3.7.4 Weitere Diagnostik

Weitere diagnostische Methoden können die drei oben genannten diagnostischen Verfahren ergänzen. Die Endosonografie oder Computertomografie kann zum Ausschluss einer malignen Raumforderung nützlich sein (131). Eine Studie von Ponds et al. empfiehlt aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, die zusätzliche

Diagnostik beim Vorhandensein von zwei oder mehr Risikofaktoren für eine maligne Pseudoachalasie durchzuführen. Als Risikofaktoren zählen ein fortgeschrittenes Alter, eine kurze Symptombdauer, ein beträchtlicher Gewichtsverlust oder deutliche Schwierigkeiten beim Verschieben des Endoskops über den unteren Ösophagussphinkter (125).

Ein Hochfrequenzultraschall bietet die Möglichkeit, die Funktion und Funktionsstörung der Ring- und Längsmuskulatur zu untersuchen. Jedoch hat dies derzeit noch keinen klinischen Nutzen (69). Studien zur Impedanz-Planimetrie mittels EndoFLIP (Endoscopic Functional Luminal Imaging Probe) demonstrieren, dass der untere Ösophagussphinkter eine reduzierte Dehnbarkeit bei unbehandelten Achalasiepatienten aufweist (140). Allerdings existieren derzeit noch keine Studien, welche die Impedanz-Planimetrie mit dem Goldstandard der High Resolution Manometrie vergleichen. Daher wird empfohlen, dass die Diagnose einer Achalasie nicht anhand der Impedanz-Planimetrie gestellt werden sollte. Es kann als ergänzendes diagnostisches Mittel bei Patienten mit nicht eindeutigem manometrischen Befund eventuell herangezogen werden (131, 141).

2.3.8 Therapie

Die Achalasie kann nicht geheilt werden (101). Das Ziel der Therapie liegt daher darin, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Hierfür muss durch eine Erweiterung der Engstelle im distalen Ösophagus die Nahrungspassage verbessert werden. Es besteht außerdem die Absicht, den Druck des unteren Ösophagussphinkters zu reduzieren und die ösophageale Entleerung zu erleichtern. Obwohl die Achalasie nicht geheilt werden kann, werden bei über 90% der Patienten gute Ergebnisse mit den bestehenden Therapiemöglichkeiten erzielt. Denn unbehandelt führt die Erkrankung zu einem Gewichtsverlust, Mangelernährung und einem erhöhten Risiko der Aspiration, aufgrund des dilatierten Ösophagus und des resultierenden Nahrungsaufstaus (71).

Aktuell stehen als langfristig wirksame Therapiemöglichkeiten die pneumatische Dilatation und die endoskopische oder chirurgische Myotomie zur Wahl.

Die pneumatische Dilatation wird bei unbehandelten Achalasiepatienten in der Regel mit einer Ballongröße von 30 mm begonnen. Gefolgt von einer zweiten Dilatation mit

einem Ballon von 35 mm und eventuell 40 mm, ist dies die erfolgversprechendste und sicherste Methode der Dilatation (142).

Bei der chirurgischen Myotomie wird die Muskulatur des spastischen unteren Ösophagus sphinkters und der Kardia gespalten. Typischerweise wird die Myotomie nach Heller mittlerweile laparoskopisch und in Kombination mit einer Antireflux Operation (Semifunduplicatio nach Dor) durchgeführt (69, 71, 131).

Vergleicht man die pneumatische Dilatation und die Myotomie nach Heller in Kombination mit einer Antireflux Operation, haben beide Verfahren ähnliche Erfolgsraten (74). Den Ergebnissen einer Langzeitstudie über fünf Jahren zufolge, haben die pneumatische Dilatation und die laparoskopische Myotomie ebenfalls einen vergleichbaren Behandlungserfolg. Allerdings benötigen etwa 25% der Patienten mit einer pneumatischen Dilatation in Folge wiederkehrender Symptome eine Re-Dilatation (143). Der Behandlungserfolg sinkt allerdings bei beiden Verfahren im Verlauf. Nach sechs Monaten betrug einer Studie entsprechend der Erfolg bei der pneumatischen Dilatation 90% und der Myotomie 89%, wohingegen nach sechs Jahren das Ergebnis 44% vs. 57% betrug (144). In einer Studie von Hulselmans und Vanuytsel et al. zeigten sich gute Langzeitergebnisse von über 70%, wenn die Patienten zunächst mit einer Dilatation und im Anschluss bei den Nonrespondern mit einer Operation behandelt wurden (145). Des Weiteren erwies sich die Dilatation bei Patienten, bei welchen die Myotomie keine Verbesserung erbrachte, als effektiv (146, 147).

Die perorale endoskopische Myotomie (POEM) ist eine vielversprechende, minimalinvasive neue Technik, welche seit 2010 angewendet wird (148). Es ist in erfahrenen Händen ein sicheres Verfahren ohne größere Komplikationen (131, 148–150). In einer multizentrischen Studie mit einem „follow-up“ über zwei Jahre war der Behandlungserfolg bei unbehandelten Achalasiepatienten mit einer POEM deutlich höher, als mit einer pneumatischen Dilatation (149). Eine Studie von Werner et al. zeigte, dass die POEM nach zwei Jahren im Hinblick auf die Symptomkontrolle gegenüber der laparoskopischen Myotomie nicht unterlegen ist (150). In den Studien trat allerdings ein gastroösophagealer Reflux häufiger bei Patienten nach einer POEM auf (149–151). Die POEM kann entsprechend der Literatur auch erfolgreich nach ineffektiver pneumatischer Dilatation oder laparoskopischer Myotomie eingesetzt werden. Dennoch müssen Daten zu Langzeitergebnissen bezüglich weiterer Empfehlungen abgewartet werden (70, 131).

Darüber hinaus hilft die Unterteilung der Achalasesubtypen bei der Therapiewahl und Prognosebeurteilung (135). Studienergebnisse zeigen, dass Typ II Achalasiepatienten im Vergleich mit Typ I und III am besten auf alle Therapieoptionen ansprechen. Sowohl die pneumatische Dilatation, als auch die Myotomie nach Heller können beide als Primärtherapie bei Typ I und Typ II bei gutem Outcome in Betracht gezogen werden. Jedoch ist die pneumatische Dilatation bei der Typ II Achalasia erfolgreicher, wohingegen Typ III Achalasiepatienten besser auf die Myotomie als Primärtherapie ansprechen. Wie auch bei der Typ I Achalasia ist hier die POEM etwas erfolgsversprechender als die laparoskopische Myotomie. Insgesamt zeigt die Typ III Achalasia jedoch aufgrund der spastischen Kontraktionen eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens auf (70, 128, 152–154). Der Erfolg der Behandlung einer Achalasia scheint nach der aktuellen Studienlage neben dem manometrischem Subtyp auch vom Alter abhängig zu sein. Patienten über 40 Jahre haben bei der pneumatischen Dilatation einen deutlich höheren Therapieerfolg als jüngere Patienten. Die Symptome, das Geschlecht oder der Druck im unteren Ösophagussphinkter korrelieren nicht eindeutig mit dem Therapieerfolg. Ebenso spricht der thorakale Schmerz häufig unzureichend auf eine Behandlung an. Dies könnte daran liegen, dass der Brustschmerz vor allem bei Typ III Achalasiepatienten auftritt und das Therapieversagen eher an der Typ III Achalasia liegt, als an dem Symptom Brustschmerz. Überdies besteht ein geringerer Erfolg bei der Behandlung eines Megaösophagus durch eine Myotomie nach Heller. Unklar verbleibt, ob hierfür nicht eher die fortgeschrittene Erkrankung ursächlich ist (155, 156).

Weitere kurzfristig wirksame Therapieoptionen umfassen orale pharmakologische Substanzen und die Injektion von Botulinum Toxin. In den europäischen Guidelines wird vom Einsatz von Muskelrelaxantien, wie Calciumkanalblockern, Phosphodiesterase Inhibitoren oder Nitraten, zur Behandlung einer Achalasia abgeraten. Es gibt keine hochqualitativen Studien, die eine Symptomverbesserung bei Achalasiepatienten nachweisen. Außerdem können Muskelrelaxantien Nebenwirkungen verursachen, die nicht zu unterschätzen sind (131). Sie können höchstens als Reserve bei Patienten, deren klinischer Zustand zu schlecht für eine endoskopische oder chirurgische Therapie ist, in Betracht gezogen werden (70, 129).

Bei der Therapie mit Botulinum Toxin wird endoskopisch Botulinum Toxin in den Sphinkter injiziert. Dies dient der chemischen Denervierung der Nervenbahnen und führt zu einer Reduktion des Drucks im unteren Ösophagussphinkter, einer Reduktion der Stase und der Symptome. Zur kurzzeitigen Symptomverbesserung oder zur Behandlung von Patienten, für die eine invasive Therapie nicht zumutbar ist, kann eine Botulinum Toxin Therapie in Betracht gezogen werden (71, 131). Im Vergleich ist eine Botulinum Toxin Therapie kurzfristig genauso effektiv, wie eine Behandlung mit pneumatischer Dilatation oder laparoskopischer Myotomie nach Heller. Aber diese Studien zeigen, dass langfristig, über einen Zeitraum von über sechs Monaten, die pneumatische Dilatation oder die Myotomie der Botulinum Toxin Therapie überlegen sind (157, 158). Zu beachten ist ebenfalls, dass nach Botox Injektionen das chirurgische Ergebnis aufgrund von Narbenbildung eingeschränkt sein könnte (146).

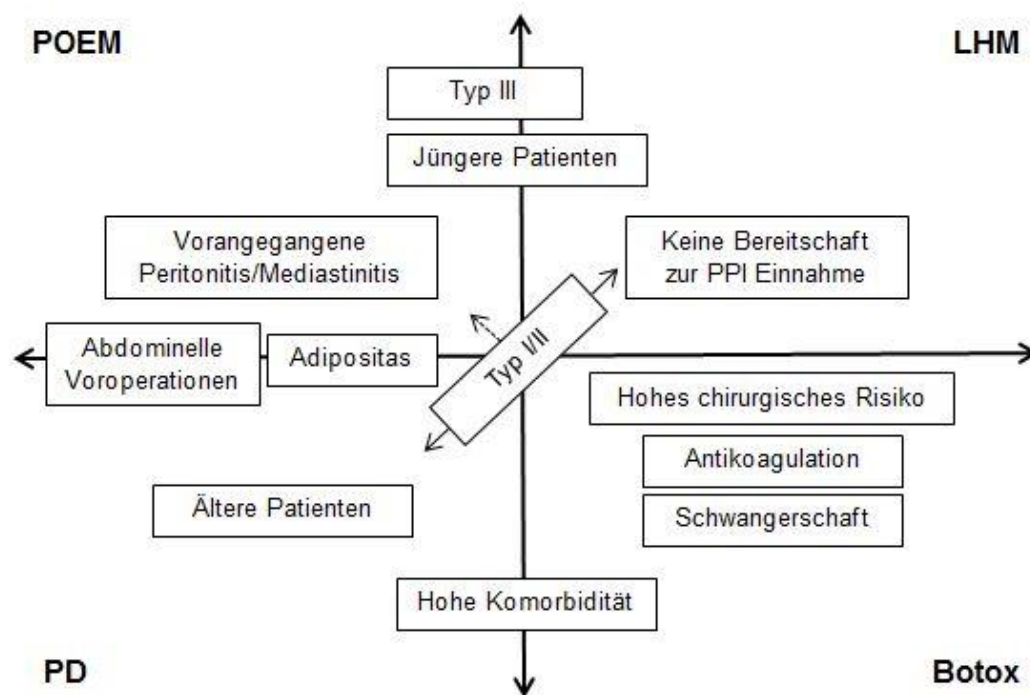


Abbildung 6: aktuelle Expertenmeinung zur Behandlung der Achalasie: Es werden vier Therapieoptionen empfohlen, abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren. LHM: laparoskopische Myotomie nach Heller; PD: pneumatische Dilatation; POEM: perorale endoskopische Myotomie; modifiziert nach (70, 155)

Letztendlich ist die Therapieentscheidung neben der Effektivität und Sicherheit, auch von den patientenabhängigen Merkmalen, Präferenz des Patienten, möglichen Komplikationen und der Expertise der Behandler abhängig (Abb. 6). Insgesamt

haben wiederholte pneumatische Dilatationen, die laparoskopische Myotomie nach Heller und die POEM vergleichbare Erfolge. Im Falle eines Therapieversagens kann das jeweilige Verfahren wiederholt oder auf eines der anderen zurückgegriffen werden (131).

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von 1983 bis 2013 wurden Arztbriefe und Untersuchungsbefunde von Patienten mit der Diagnose einer Achalasie archiviert und eine Datenbank erstellt. Diese schließt neben eigenem Patientengut auch auswärts diagnostizierte Patienten ein, welche in die DKD überwiesen und dort nachbetreut wurden. Bis 2013 wurde 425 Patienten in die Datenbank aufgenommen. Davon konnten 300 in die Studie eingeschlossen werden.

3.2 Erhebungsbogen

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mittels eines standardisierten Erhebungsbogens. Es wurden Basisdaten der Patienten eruiert. Diese beinhalteten das Geburts- und Untersuchungsdatum, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht. Des Weiteren wurden die Anamnese zur Symptombeschreibung, sowie die durchgeführte Diagnostik und Therapie erfasst. Im Falle unvollständiger Informationen, wurden die vollständigen Patientenakten aus dem Archiv durchforscht.

Die ursprüngliche prospektive Datenerhebung der Langzeitstudie (seit 1983), aus der zahlreiche vorherige Publikationen über die Jahre hinweg erfolgten, wurde stets nach einem systematischen, strukturierten Interview mit Fokus auf das Erkrankungsbild der Achalasie durchgeführt. Der aktuelle Erhebungsbogen diente der zusätzlichen Komplettierung durch weitere objektive und apparative Daten und handschriftlich vermerkter Zusatzinformationen.

3.2.1 Symptome

Aus den typischen Symptomen Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternale Schmerzen wurde der Eckardt Score (98, 99) berechnet. Jedes der vier Symptome wurde je nach Häufigkeit zwischen 0 und 3 Punkten gewertet (Tab. 2). Diese Symptome wurden insbesondere im strukturierten Interview bei allen Patienten erfasst.

Score	Symptom			
	Dysphagie	Regurgitation	Gewichtsverlust	Retrosternaler Schmerz
0	Keine	keine	Kein	kein
1	gelegentlich	gelegentlich	< 5 kg	gelegentlich
2	Täglich	täglich	5-10 kg	täglich
3	jede Mahlzeit	jede Mahlzeit	> 10 kg	jede Mahlzeit

Tabelle 2: Eckardt Score, nach (98, 99)

Ein komplett asymptomatischer Patient hatte entsprechend einen Score von 0, wohingegen ein schwer symptomatischer Patient einen Punktwert von 12 erreichte. Aus den Punktwerten wurde der Eckardt Stage berechnet. Ein Punktescore von 0-1 wurde als Eckardt Stage 0, ein Score von 2-3 Punkten als Stage 1, ein Score von 4-6 Punkten als Stage 2 und ein Score über 6 Punkten als Eckardt Stage 3 festgelegt. Des Weiteren wurde die Zeit von Beginn des ersten Symptoms bis zum Datum der Erstdiagnose, die Symptombdauer, ermittelt. Konnte keine genaue Zeitangabe eruiert werden, wurde von einem halben Jahr Symptombdauer ausgegangen. Nach Beginn der Symptome bis zum ersten Arztbesuch und der Durchführung weiterer Untersuchungen vergeht eine gewisse Zeit. Erfahrungsgemäß liegt diese idealerweise bei circa einem halben Jahr.

3.2.2 Atypische Beschwerden

Andere Symptombeschreibungen, als die oben erwähnten typischen Symptome, wurden als atypische Beschwerden klassifiziert. In den Patientenakten wurden verschiedene atypische Beschwerden, z.B. Husten, Sodbrennen, Aufstoßen etc. beschrieben. Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte in Zusammenschau aller Beschreibungen eine Einteilung in Subgruppen nach atypischen gastroenterologischen, pulmonalen, kardialen Beschwerden, andersartigen Schmerzäußerungen, Schmerzausstrahlungen und anderen Beschwerden. Bei Nachweis von nur einer atypischen Beschreibung galt diese Konstellation als Vorliegen atypischer Beschwerden.

3.2.3 Fehldiagnosen

Ebenso wurde bei der Beschreibung der Fehldiagnosen vorgegangen. Patienten äußerten in der Anamnese häufig vorangegangene Arztkonsultationen mit andersartigen Verdachtsdiagnosen oder gar Fehldiagnosen, beispielsweise eine Refluxösophagitis, Koronarischämie oder auch eine Anorexie. Diese wurden in verschiedene Kategorien (gastroenterologisch, pulmonal, kardial, psychiatrisch, neurologisch, HNO, Schilddrüsenerkrankungen, Raumforderungen oder anderen Fehldiagnosen) eingeteilt. Mindestens eine nachgewiesene andere Diagnose als die der Achalasie, wurde als Vorhandensein von Fehldiagnosen festgelegt.

3.2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik der Achalasie wurden beim vorliegenden Patientengut die Manometrie, die Endoskopie und der Ösophagusbreischluck angewendet.

Es erfolgte zur Diagnosesicherung mindestens je eine der genannten Untersuchungen. Zur Auswertung wurden die Befunde in jeweils typisch und atypisch eingeteilt.

3.2.4.1 Manometrische Untersuchung des Ösophagus

Bei der Manometrie handelt es sich um ein standardisiertes Verfahren. Die Untersuchung wird in halbliegender Position (45° Oberkörperhochlagerung) durchgeführt. Dabei wird transnasal eine Messsonde bis in den Magen vorgeschoben. Während der Patient gebeten wird Wasser zu schlucken, finden über die Sonde die Messungen statt.

Es kann zwischen der High Resolution Manometrie und der konventionellen Manometrie unterschieden werden. Die konventionelle Manometrie kann sowohl mit einer wasserperfundierten Sonde, als auch mit einem solid-state Katheter durchgeführt werden. Durch die begrenzte Anzahl an Druckmesspunkten (4-8) muss der Katheter während der Untersuchung verlagert werden, um die verschiedenen Bereiche des Ösophagus darzustellen. Bei der High Resolution Manometrie hingegen besitzt die Messsonde 36 Drucksensoren im Abstand von 1 cm. Die Sonde muss nur einmal eingeführt werden. Über die gesamte Länge der Sonde werden die Messungen durchgeführt. Die Druckmessungen werden anschließend in eine

farbliche Topografie zur Vereinfachung der Interpretation umgewandelt. Insgesamt werden 10 Nassschlucke untersucht (133).

Die High Resolution Manometrie wird entsprechend der Chicago Klassifikation ausgewertet. Die Chicago Klassifikation unterscheidet drei Subtypen der Achalasie. Bei allen Subtypen findet sich ein erhöhter IRP (> 15 mmHg). Die Typ I Achalasie stellt die klassische Achalasie mit einer Aperistaltik im tubulären Ösophagus dar. Bei der Typ II Achalasie handelt es sich um eine Achalasie mit (pan-)ösophagealer Kompression. Die Typ III Achalasie ist eine spastische, hyperkontraktile Form der Achalasie (134).

In der vorliegenden Arbeit lagen hauptsächlich Befunde der konventionellen Manometrie vor. Die Daten der Schluckuntersuchungen wurden nach folgenden Kriterien analysiert. Eine klassische Achalasie wurde bei Vorhandensein einer Aperistaltik (simultane oder fehlende Kontraktionen), eines hypertensiven unteren Ösophagussphinkters (≥ 30 mmHg) und fehlender Schluckrelaxation diagnostiziert. Die Kontraktionsamplituden bei 5 und 10 cm wurden ausgemessen und der Mittelwert berechnet. Bei Beschreibungen von Kontraktionen geringer Amplitude oder einer hypomotilen Form wurde ein Mittelwert entsprechend der Erfahrung angenommen.

Um diese manometrischen Befunde zu spezifizieren, erfolgte eine Einteilung nach typischen und atypischen Befunden. Bei Vorhandensein einer Schluckrelaxation von über 80% und/oder einer propulsiven Peristaltik oder einer Schluckrelaxation von 50-80% in Kombination mit einer gemischten oder amotilen Peristaltik, wurde der Untersuchungsbefund als atypisch eingeordnet. Lag eine simultane Kontraktion als einzige Beurteilung vor, konnte von einem typischen Befund einer Achalasie ausgegangen werden.

3.2.4.2 Radiologische Untersuchung des Ösophagus

Ösophagusbreischluck-Untersuchungen wurden sowohl in der DKD, als auch extern durchgeführt. Es wurden dabei 250 ml bariumhaltiges Kontrastmittel in aufrechter Position getrunken. In den darauffolgenden radiologischen Abbildungen wurden die maximale Weite des Ösophagus, die Weite der Kardia und die Kontrastmittelsäure ausgemessen sowie tertiäre Kontraktionen detektiert.

Bei einer Weite des Ösophagus ≥ 3 cm bestand eine Dilatation. Eine Stenose der Kardia lag ab einer Weite der Kardia ≤ 5 mm vor. Wurde die Stenose als spindelförmig, konisch oder filiform verengt oder ähnlichem beschrieben, wurde von einer Weite der Kardia von 2 mm ausgegangen. Das Entstehen einer Kontrastmittelsäule größer als 2-3 cm galt als auffällig. Bei einer Kontrastmittelsäule in Höhe bzw. oberhalb des Aortenbogens wurde eine Höhe von 12-13 cm angenommen. Konnte das Kontrastmittel gar nicht abfließen, ging man von etwa 20 cm aus.

Diese Merkmale stellten typische radiologische Befunde der Achalasie dar. Bei einem Vorliegen von mindestens zwei der drei Merkmale konnte von einem typischen Befund der Achalasie ausgegangen werden. Ein Befund galt als atypisch, wenn mindestens zwei Merkmale unauffällige Untersuchungsergebnisse ergaben. Lag nur ein Merkmal vor, wurde der Befund nicht gewertet. Ebenso wurden Befunde mit typischer Weite des Ösophagus und der Kardia, in Kombination ohne das Bestehen einer Kontrastmittelsäule ausgeschlossen.

3.2.4.3 Endoskopische Untersuchung des Ösophagus

Eine Gastroskopie wurde sowohl zum Teil extern, als auch im Rahmen der Therapie durchgeführt.

Endoskopisch ergab sich entweder die eindeutige Diagnose einer Achalasie oder kein pathologischer Befund. Ließ sich die Kardia nur durch geringen Druck des Endoskops passieren, zeigten sich weißliche Beläge oder tertiäre Kontraktionen, wurde der Verdacht auf eine Achalasie geäußert. Darüber hinaus wurden in einigen Fällen zusätzlich die Diagnosen einer Refluxösophagitis oder einer Hernie gestellt.

Das Vorliegen einer Achalasie sowie der bloße Verdacht auf eine Achalasie wurden einem typischen endoskopischen Befund zugeordnet. Eine unauffällige Endoskopie ohne Hinweis auf eine Achalasie zählte als atypischer Befund. Im Falle eines Vorhandenseins einer Achalasie oder dem Verdacht auf eine Achalasie mit einer zeitgleich diagnostizierten „Refluxösophagitis“, wurde diese Konstellation weder als typisch, noch als atypisch gewertet. Da dieses Bild auch mit einer stasebedingten Ösophagitis zu erklären war. Das Bestehen einer Hernie spielte keine Rolle in der Zuordnung der typischen oder atypischen Befunde.

3.3 Einschlusskriterien

Es wurden für die Auswertung nur die Daten von Patienten mit einer gesicherten Diagnose einer primären idiopathischen Achalasie benutzt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen anamnestisch vollständige Informationen bezüglich der typischen Symptome Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternalen Schmerzen vorlagen. Patienten mit einer Vorbehandlung mit Botulinumtoxin oder eine auf Verdacht durchgeführte pneumatische Dilatation wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen.

3.4 Ausschlusskriterien

Patienten mit unzureichenden Informationen bezüglich typischen Symptomen, fehlenden Untersuchungen oder Jahresangaben wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Untersuchungsbefunde erst nach der Erstdiagnose und Therapie vorlagen. Eine Ausnahme waren hierbei der radiologische Befund, da sich kurzfristig keine großen Befundänderungen ergaben, oder ein unveränderter Befund der Manometrie postinterventionell. Des Weiteren stellten eine sekundäre Achalasie sowie eine Voroperation am Ösophagus ein Ausschlusskriterium dar.

3.5 Statistische Auswertung

3.5.1 Datenverarbeitung

Für jeden Patienten in der Studie wurde ein detaillierter, systematischer Fragebogen erhoben. Die Erfassung der Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel 2010.

3.5.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics Version 23.0 durchgeführt. Die Ergebnisse ließen sich in einer deskriptiven und vergleichenden Statistik erfassen.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung veranschaulicht. Durch Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der zu vergleichenden kategorialen Merkmale bivariat abgebildet und mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unabhängigkeit getestet. Lag beim Chi-Quadrat-Test ein Wert kleiner 5 vor, erfolgte der exakte Test nach

Fisher. Um stetige, nicht normalverteilte oder ordinale Variablen mit kategorialen Variablen zu vergleichen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Bei einer annähernden Normalverteilung der stetigen Variablen wurde ANOVA, Analysis of Variance, durchgeführt.

Das Signifikanzniveau der Ergebnisse wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Wenn dann der p-Wert $< \alpha$ war, konnte dieses Ergebnis als signifikant angesehen werden.

3.6 Ethikkommission

Die vorliegende Studie „Typische und atypische klinische Präsentation der Achalasie – Langzeitbeobachtungsstudie“ wurde von den Mitgliedern des „Institutional Review Boards“ der GFF an der DKD Helios Klinik Wiesbaden begutachtet und für geeignet erklärt. Die Durchführung der Studie an der DKD wurde genehmigt.

4. Ergebnisse

4.1 Demografie

In die Kohortenstudie wurden insgesamt 300 Patienten eingeschlossen. Davon 135 (45%) Frauen und 165 (55%) Männer. Die Diagnose wurde im Median mit 48 Jahren gestellt, wobei der jüngste Patient 0 Jahre (7 Monate) und der älteste Patient 88 Jahre alt war (Abb.7).

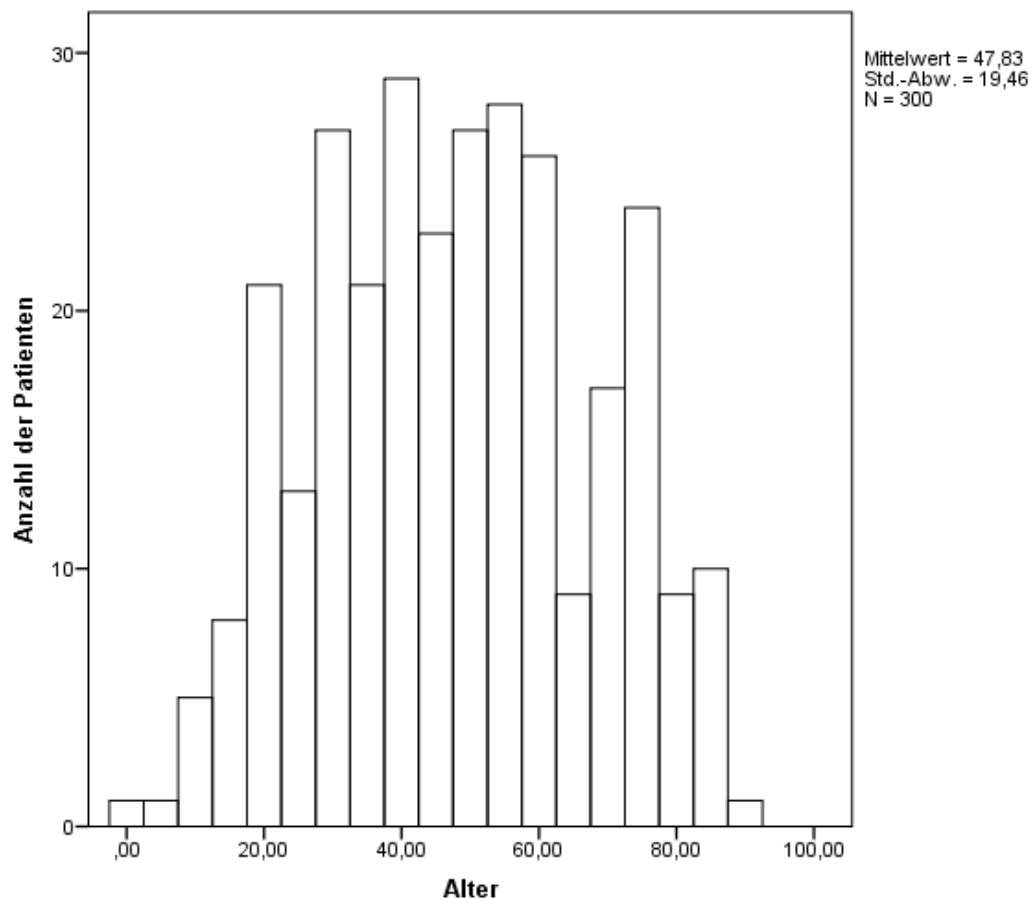


Abbildung 7: Alter bei Diagnosestellung

4.2 Typische klinische Präsentation der Achalasie

4.2.1 Typische Symptome

Bei 296 (98,7%) Patienten bestand eine Dysphagie in unterschiedlicher Ausprägung (Abb. 8). Dabei trat in 214 (71,3%) der Fälle die Dysphagie für feste und flüssige Kost auf. Eine Dysphagie für nur feste Kost beklagten 60 (20,0%) Patienten. Bei lediglich 3 (1,0%) Patienten kam es nur bei flüssiger Kost zu einer Dysphagie.

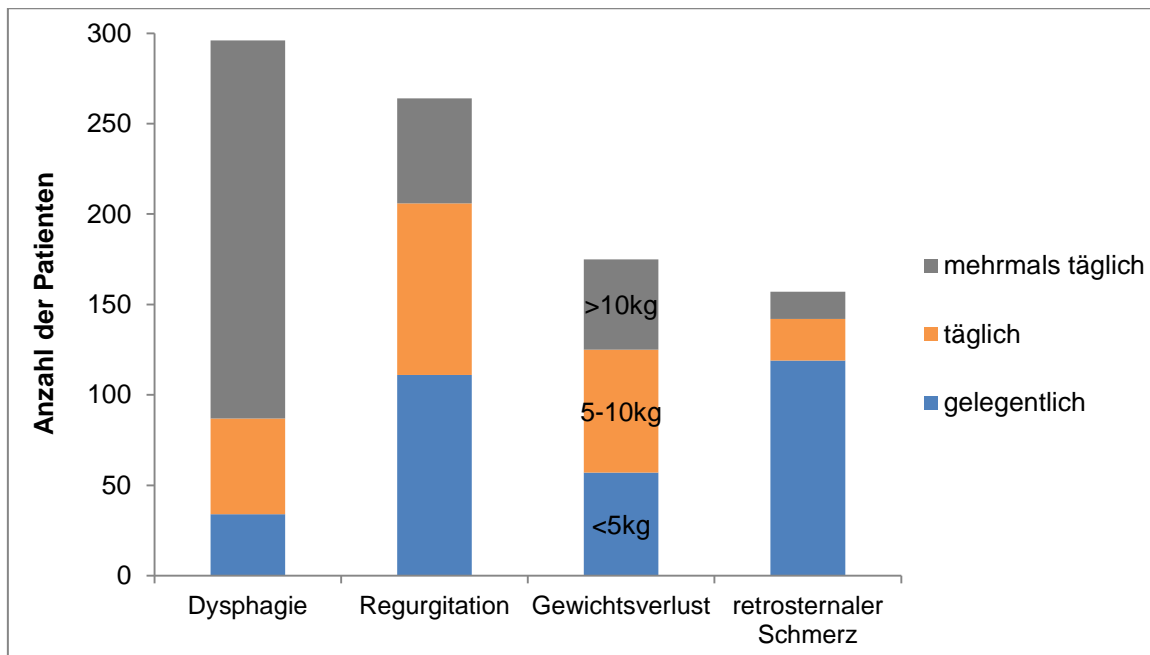


Abbildung 8: Ausprägung der typischen Symptome Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternaler Schmerz

Regurgitation wurde von 264 (88%), Gewichtsverlust von 175 (58,4%) und retrosternale Schmerzen von 157 (52,4%) Patienten in unterschiedlicher Schwere beschrieben (Abb. 8).

177 (59%) Patienten konnten benennen, mit welchen Beschwerden die Krankengeschichte begonnen hatte. Bei 53 (17,7%) Patienten bestand zuerst eine Dysphagie. Eine Regurgitation oder ein retrosternaler Schmerz trat bei 45 (15,0%) Patienten anfangs auf. 55 (18,3%) Patienten beschrieben, dass zeitgleich eine Dysphagie und Regurgitation vorlagen. Ein Beginn der Beschwerden mit einem anderen Symptom, als den typischen Symptomen, erwähnten 24 (8,0%) aller Patienten.

4.2.2 Eckardt Score/Stage

Der Symptom Score nach Eckardt wurde durch die typischen Symptome Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternaler Schmerz klassifiziert. Der Eckardt Score bei Erstdiagnose betrug im Mittelwert $5,98 \pm 2,17$ Punkte. Etwa die Hälfte des Patientenguts (N=148, 49,3%) hatte einen Eckardt Stage von 2, d.h. einen Score von 4 bis 6 Punkten (Abb. 9). Außerdem zeigte sich, dass nur 37 (12,3 %) Patienten in einem frühen, symptomarmen Stadium (Eckardt Stage 0 und 1) diagnostiziert werden konnten.

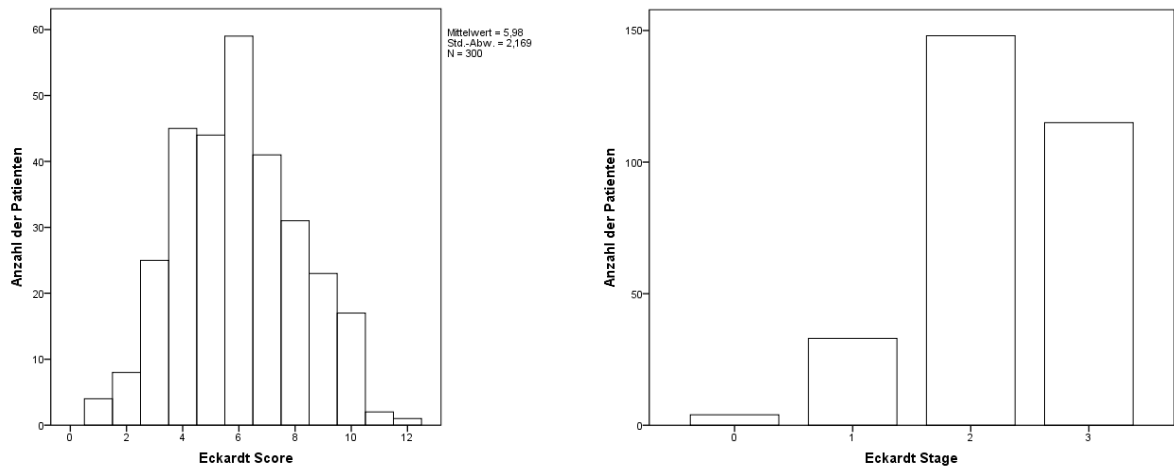


Abbildung 9: Eckardt Score und Stage

4.2.3 Symptombdauer

Vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnosestellung dauerte es durchschnittlich $4,74 \pm 6,87$ Jahre (Abb. 10). Dabei zeigte sich eine große zeitliche Spannbreite von 0,1 bis 48,0 Jahren Symptombdauer.

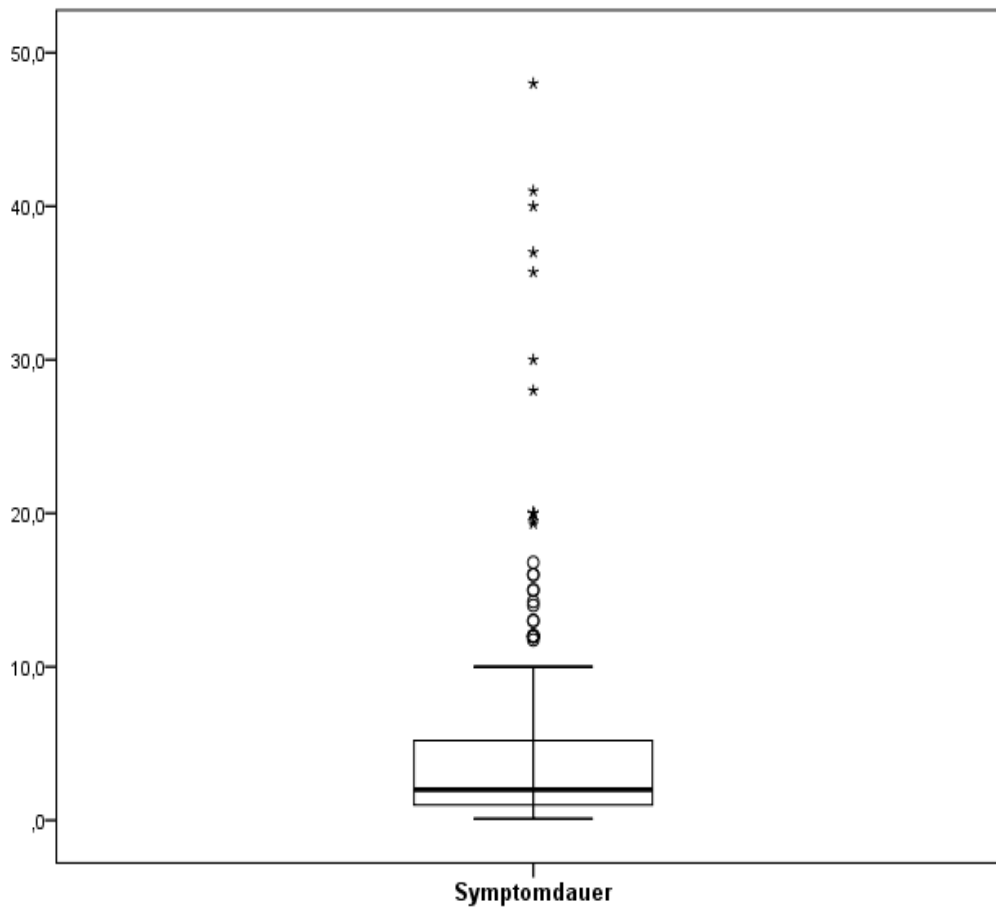


Abbildung 10: Verteilung (Boxplot) der Dauer von Symptombeginn bis Diagnose in Jahren

4.3 Atypische klinische Präsentation der Achalasie

Rein typische Symptome der Achalasie traten bei nur 115 (38,3%) aller Patienten auf. Insgesamt klagten 185 (61,7%) Patienten über weitere, andersartige Symptome oder Veränderungen. Diese wurden als atypische Beschwerden klassifiziert.

4.3.1 Atypische Beschwerden

Die atypischen Beschwerden konnten in gastroenterologische, pulmonale und kardiale Beschwerden, sowie andersartige Schmerzäußerungen, Schmerzausstrahlungen und andere Beschwerden eingeteilt werden (Abb. 11). Am häufigsten kam es zu einem Auftreten atypischer gastroenterologischer Beschwerden (N=129, 43,0%). Hier klagten die Patienten vor allem über Sodbrennen (N=49, 16,3%) und Erbrechen (N=46, 15,3%) (Tab. 3). Symptome, die retrospektiv eher auf Stase und saurer Fermentierung oder Regurgitation beruhten, aber möglicherweise von Patienten nicht anders verbalisiert wurden.

Die Fähigkeit, Aufstoßen zu können, lag bei 23 (7,7%), die Unfähigkeit bei 4 (1,3%) Patienten vor. Bei den anderen Patienten gab es hierzu keine Daten. Weitere atypische gastroenterologische Beschwerden stellten das Globusgefühl (N=22, 7,4%) und die Übelkeit (N=8, 2,7%) dar.

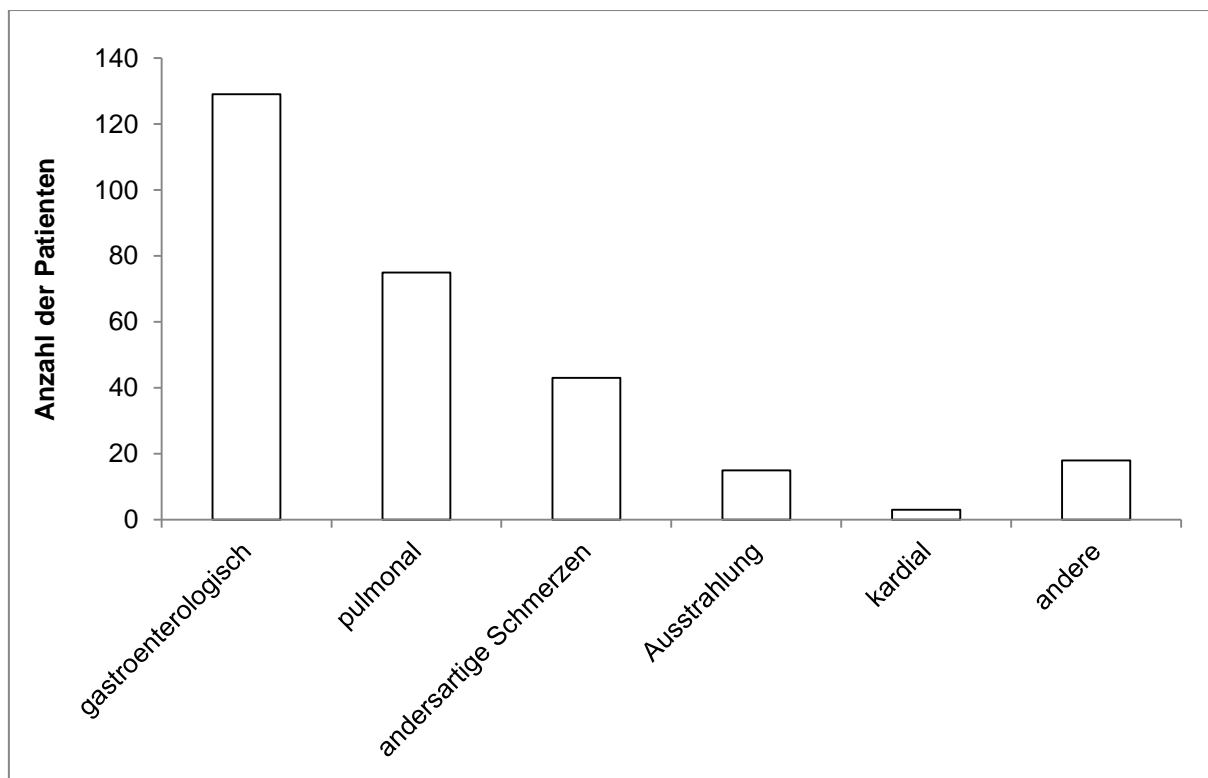


Abbildung 11: Unterteilung atypischer Beschwerden

Atypische Beschwerden	N	%
gastroenterologisch		
Sodbrennen	49	16,3
Erbrechen	46	15,3
Aufstoßen	23	7,7
Globusgefühl	22	7,3
Appetitlosigkeit	19	6,3
Schluckauf	8	2,7
Übelkeit	8	2,7
pulmonal		
Aspiration	55	18,3
Husten	31	10,3
Pneumonie	10	3,3
Dyspnoe	9	3,0
kardial		
Synkope	2	0,7
Brustschmerz	1	0,3
andersartige Schmerzen		
Oberbauch	27	9,0
Hals	3	1,0
Andere: thorakal, Rücken, Unterbauch u.a.	13	4,3
Ausstrahlung	15	5,0
andere		
psychisch	1	0,3
Medikamenten induziert	2	0,7
...		

Tabelle 3: Übersicht der atypischen Beschwerden aller Patienten

Pulmonale Beschwerden wie Husten, Aspiration, Pneumonie und/oder Dyspnoe wurden von 75 (25%) Patienten beschrieben. Ein zeitgleiches Auftreten gastroenterologischer und pulmonaler Beschwerden schilderten 41 (13,7%) Patienten.

Des Weiteren wurde eine schluckinduzierte Synkope von 2 (0,7%) Patienten berichtet. Viele Patienten erwähnten neben den typischen retrosternalen Schmerzen auch noch andere atypische Schmerzäußerungen (N=43, 14,3%). Es konnten unter anderem zwischen Oberbauchschmerzen (N=27, 9,0%), Halsschmerzen (N=3, 1,0%) oder Schmerzen zwischen den Schulterblättern, im Bereich der LWS, im Unterbauch unterschieden werden. Teilweise kam es zu einer Schmerzausstrahlung (N=15, 5,0%) in den Kiefer (v.a. Unterkiefer), ins Abdomen, in den Rücken, in den Thorax oder in die Brust.

Außerdem wurden noch verschiedene andere atypische, unspezifische Symptombeschreibungen genannt. Einzelne Patienten schilderten häufiges

Verschlucken, langsames Essen, Entzündungen im Mund-/Rachenraum, Heiserkeit, rezidivierendes Fieber, vermehrtes Schwitzen, innere Unruhe, Muskelzuckungen oder Müdigkeit. Eine verzögerte Nahrungsaufnahme bereits als Kleinkind wurde von einem Patienten erwähnt. Ein weiterer Patient sprach davon, dass gar keine Nahrungsaufnahme mehr möglich war.

Eine psychische Belastung äußerte nur ein Patient (N=1, 0,3%). In zwei Fällen (0,7%) wurde eine medikamentöse Beeinflussung beschrieben, ein Bestehen der Symptome nach einer nicht näher bezeichneten Medikamenteneinnahme. Ein in der Literatur beschriebener „Bullfrog neck“ trat in unserem Patientengut nicht auf.

4.3.2 Verdachtsdiagnosen oder initiale Fehldiagnosen

Bei der vorbekannten diagnostischen Verzögerung beschrieben 126 (42,0%) Patienten eine Reihe anderer gestellter Verdachts- oder Fehldiagnosen. Insgesamt bekamen initial 48 (16%) Patienten mehr als eine andere Fehldiagnose genannt, wohingegen bei 78 Patienten (26%) genau eine andere Diagnose gestellt wurde.

Hier zeigten sich bei 93 (31,0%) Patienten vermehrt gastroenterologische Fehleinschätzungen (Abb. 12).

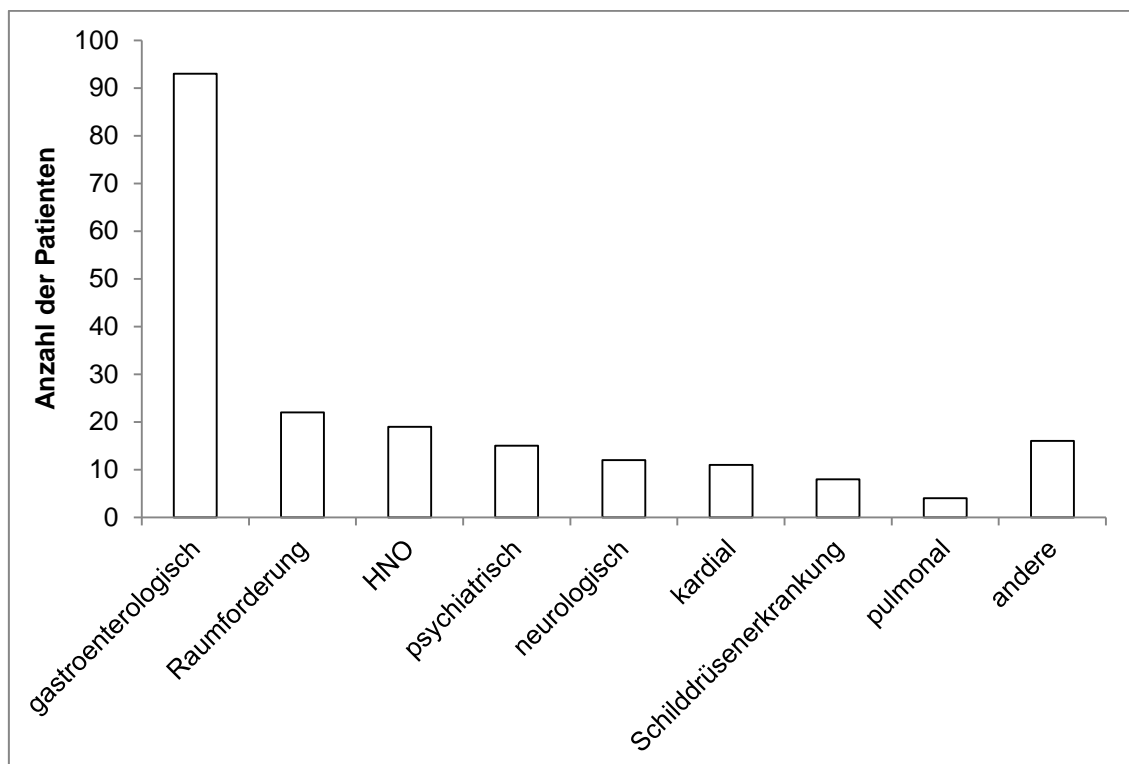


Abbildung 12: Fehldiagnosen aller Patienten in Untergruppen

Es wurde differentialdiagnostisch häufig die Diagnose Refluxösophagitis (N=50, 16,7%) oder eosinophile Ösophagitis (N=12, 4,0%) gestellt. Darüber hinaus kamen die Diagnosen Ösophagusspasmus, Ösophagusfistel, Soorösophagitis, Kardiaspasmus, funktionelle Stenose der Kardia, Kardiainsuffizienz, Hypermotilitätssyndrom, nicht klassifizierbare Motilitätsstörung, Hiatushernie, Divertikel, Gastroparese, Magenentleerungsstörung, Magenausgangsstenose, Upside-Down-Magen mit Brachyösophagus und Mallory-Weiss-Syndrom vor. Einige dieser Diagnosen können natürlich Teil der Achalasie oder mit der Erkrankung assoziiert sein. Da sie jedoch initial nicht im Kontext einer Achalasie identifiziert wurden, wurden sie als Fehldiagnosen gewertet.

Pulmonale Fehldiagnosen erhielten 4 (1,3%) Patienten. Zur Weiterbehandlung erfolgte einmal eine Überweisung zu einem Pneumologen. Zum Ausschluss einer Aspirationspneumonie wurde bei einem Patienten beispielsweise eine Tracheobronchoskopie durchgeführt. Ein anderer Patient bekam einen Reizhusten diagnostiziert.

Bei 11 (3,7%) Patienten ging man von kardialen Ursachen aus. Es wurde eine koronare Herzkrankheit oder Myokardinfarkt vermutet. Bei einem Patienten wurde sogar ein Stent implantiert, aber die Symptome persistierten nach der Stentimplantation. Es bestand ebenso der Verdacht auf ein Vitium cordis oder ein Tietze-Syndrom. Eine Synkope wurde auf eine neurokardiogene Ursache zurückgeführt.

Außerdem wurde häufig die Verdachtsdiagnose auf einen neoplastischen Prozess oder eine Raumforderung (N=22, 7,3%) gestellt. Dazu gehörte die zervikale Raumforderung, der Larynx- oder Hypopharynxprozess, Mediastinalprozess, das Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Kardiakarzinom, Lymphom, die Raumforderung an der Sternumspitze oder die Pseudoachalasie bei zum Beispiel vorbekanntem Bronchialkarzinom.

Im Bereich der HNO erhielten 19 (6,3%) Patienten die Differentialdiagnose Pharyngitis, Laryngitis oder Tumorerkrankung. Außerdem erfolgten Überweisungen zur konsiliarischen Vorstellung. Bei zwei Patienten wurde daraufhin eine Tonsillektomie durchgeführt.

Einige Patienten befanden sich sogar in psychiatrischer Behandlung. Es wurde eine Depression, psychosomatische Genese, Anorexie, Bulimie, „Nervosität“ oder andere

psychische Probleme als Ursache der Beschwerden vermutet. Psychiatrische Fehldiagnosen bekamen insgesamt 15 (5,0%) Patienten gestellt.

Der Verdacht auf eine neurologische Erkrankung wurde bei 12 (4,0%) Patienten geäußert. Dabei konnte zwischen einem Morbus Parkinson, einer Myasthenie, beginnenden Hirnstammsymptomatik, neuromuskulären Dysphagie oder neuromuskulären Erkrankung, einer Funktionsstörung des Sympathikus, myotonen Dystrophie, einem vorausgegangenem Schädelhirntrauma sowie einer Intercostalneuralgie unterschieden werden.

Eine Abklärung einer möglichen Schilddrüsenerkrankung, z.B. einer Struma, wurde 8 (2,7%) Patienten empfohlen.

Ansonsten bestand der Verdacht auf eine Medikamentennebenwirkung bei 1 (0,3%), eine Sklerodermie bei 8 (2,7%), funktionelle Beschwerden bei 6 (2,0%) und eine Aortendissektion bei 1 (0,3%) Patienten.

4.3.3 Korrelation atypischer Beschwerden zu verschiedenen Variablen

4.3.3.1 Korrelation zwischen atypischen Beschwerden und Diagnosen

Um die atypische Präsentation der Achalasie besser zu identifizieren, wurden die atypischen Beschwerden in Abhängigkeit verschiedener Variablen untersucht.

			Fehldiagnosen		Gesamt
			nein	ja	
atypische Beschwerden	nein	Anzahl	87	28	115
		% innerhalb von atypischen Beschwerden	75,7%	24,3%	100,0%
		% innerhalb von Fehldiagnosen	50,0%	22,2%	38,3%
	ja	Anzahl	87	98	185
		% innerhalb von typischen Beschwerden	47,0%	53,0%	100,0%
		% innerhalb von Fehldiagnosen	50,0%	77,8%	61,7%
Gesamt	Anzahl	174	126	300	
	% innerhalb von atypischen Beschwerden	58,0%	42,0%	100,0%	
	% innerhalb von Fehldiagnosen	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4: Kreuztabelle: atypische Beschwerden im Vergleich mit den Fehldiagnosen; in den Zeilen werden jeweils die (a)typischen Beschwerden mit dem Vorliegen von Fehldiagnosen und der Diagnose Achalasie verglichen; in den Spalten wird die jeweilige Diagnose mit dem Vorkommen von atypischen und typischen Beschwerden erfasst

So zeigte sich, dass ein Vorliegen von atypischen Beschwerden die Diagnosestellung wesentlich beeinflusst und erschwert. Im direkten Vergleich bestanden dreieinhalb Mal mehr Fehldiagnosen beim Vorliegen atypischer Beschwerden (77,8%), als beim Vorliegen von typischen Beschwerden (22,2%) (Tab. 4). Bei Patienten mit atypischen Beschwerden wurde beinahe gleich oft die Diagnose Achalasie (47,0%) sowie eine Fehldiagnose (53,0%) gestellt (Abb. 13). Im Unterschied hierzu erhielten nur 24,3% der Patienten mit typischen Beschwerden eine Fehldiagnose. Dies bedeutete, dass bei Patienten mit typischen Beschwerden dreimal so häufig eine Achalasie richtig diagnostiziert wurde (75,7% vs. 24,3%). Dieser Zusammenhang war im exakten Test nach Fisher statistisch signifikant (p-Wert = 0,000001).

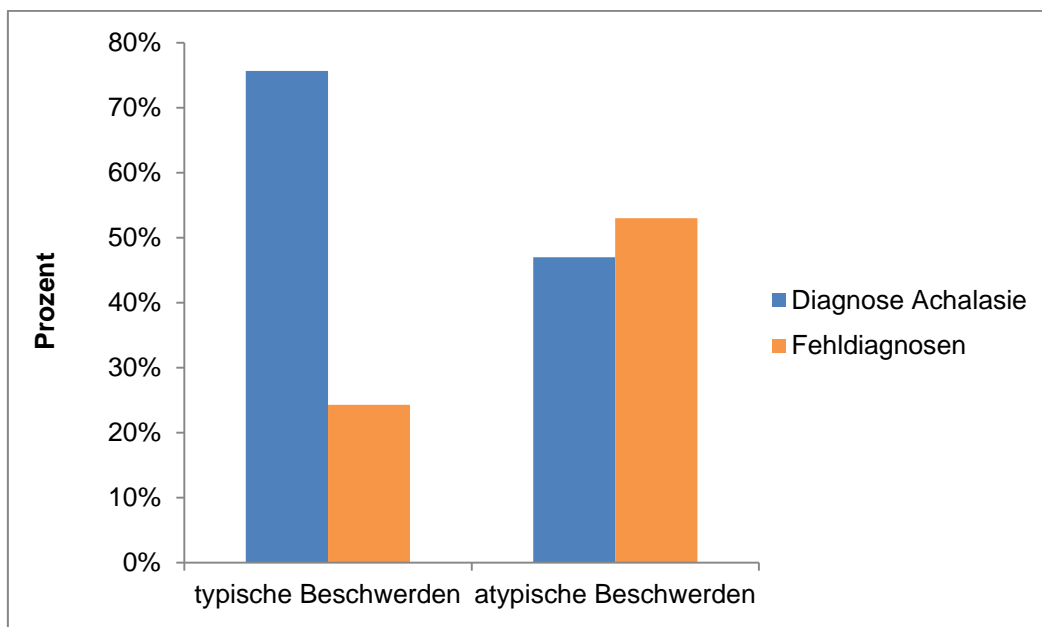


Abbildung 13: Darstellung typischer und atypischer Beschwerden in Abhängigkeit der Diagnosen (in % innerhalb der Beschwerden)

4.3.3.2 Abhängigkeit atypischer gastroenterologischer Beschwerden

Folgend zeigte sich im exakten Test nach Fisher ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang (p-Wert = 0,000011) zwischen dem Vorliegen atypischer gastroenterologischer Beschwerden und dem Vorkommen von Fehldiagnosen (Abb. 14). Patienten ohne atypische gastroenterologische Beschwerden bekamen in 69,0% der Fälle, mehr als doppelt so häufig, die richtige Diagnose einer Achalasie, als eine Fehldiagnose (31,0%) gestellt. Indessen gestaltete sich die Diagnosestellung bei

Patienten mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden als schwierig. Bei 56,6% der Patienten mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden wurde initial eine andere Diagnose vermutet, bei 43,4% dieser Patienten wurde eine Achalasie erkannt. Ferner zeigte sich, dass Fehldiagnosen tendenziell häufiger bei Patienten mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden (57,9%), verglichen mit der Gruppe ohne atypische gastroenterologische Beschwerden (42,1%), auftraten.

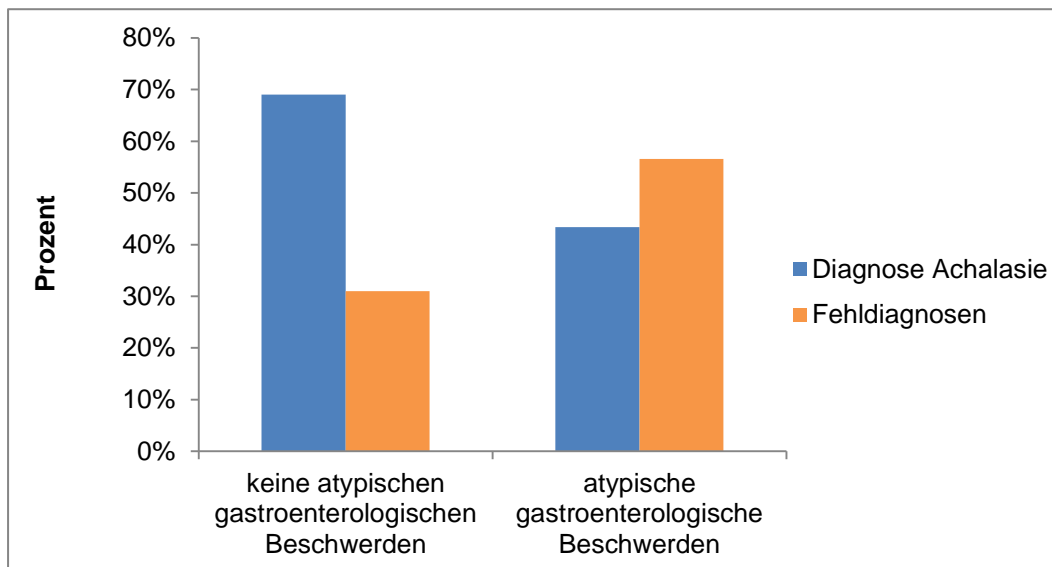


Abbildung 14: Atypische gastroenterologische Beschwerden in Abhängigkeit der Diagnosen (in % innerhalb der Beschwerden)

Als entscheidende Faktoren hierfür ergaben sich das Vorliegen von Sodbrennen und Übelkeit (Abb. 15 und 16). Der p-Wert war im exakten Test nach Fisher in beiden Fällen kleiner als 0,05.

Patienten mit Sodbrennen erhielten 1,5 Mal häufiger Fehldiagnosen (59,2%) als die Diagnose einer Achalasie (40,8%). Dagegen wurde bei 64,1% der Patienten ohne das Vorliegen von Sodbrennen sofort eine Achalasie diagnostiziert. Allerdings traten im Vergleich mehr Fehldiagnosen bei Patienten ohne Sodbrennen (N=70, 70,7%), als mit Sodbrennen (N=29, 29,3%) auf (Abb. 15). Dies war vor allem der niedrigen Gesamtanzahl von Patienten mit Sodbrennen (N=49) geschuldet. Trotzdem war der Unterschied in der Gruppe der Achalasiadiagnose deutlich größer. Patienten ohne Sodbrennen erhielten sechsmal häufiger (86,2%) eine Achalasie diagnostiziert, als Patienten mit Sodbrennen (13,8%). Der p-Wert lag bei 0,004. Insgesamt schien das Symptom Sodbrennen also zunächst atypisch. Allerdings trat es häufig auch bei Patienten, die korrekt diagnostiziert wurden, auf. Dies lässt vermuten, dass andere

klassische Symptome meist vorhanden sind, auch wenn ein „Sodbrennen“ besteht. Das ist insofern verständlich, da erst eine signifikante Stase erfolgen muss, bevor dies zur Entzündung und Fermentation führt. Dennoch kann der Ausdruck „Sodbrennen“ bei einer Minderheit der Patienten den Eindruck erwecken, es handle sich um einen gastroösophagealen Reflux.

Auffällig war (p -Wert = 0,000382), dass bei Auftreten von Übelkeit ausschließlich andere Diagnosen als die der Achalasie ($N=8$, 100%) gestellt wurden (Abb. 16). Dies entsprach allen Patienten mit Übelkeit der Studienpopulation. Folgend wurde eine Achalasie nie diagnostiziert, wenn die Patienten Übelkeit angaben.

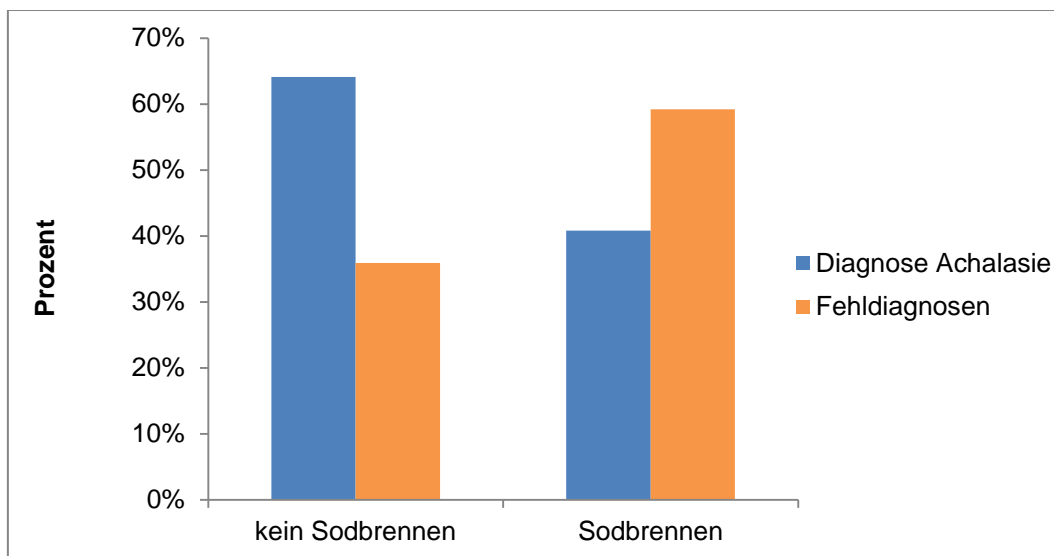


Abbildung 15: Sodbrennen in Abhängigkeit der Diagnosen (in % innerhalb des Auftretens von Sodbrennen)

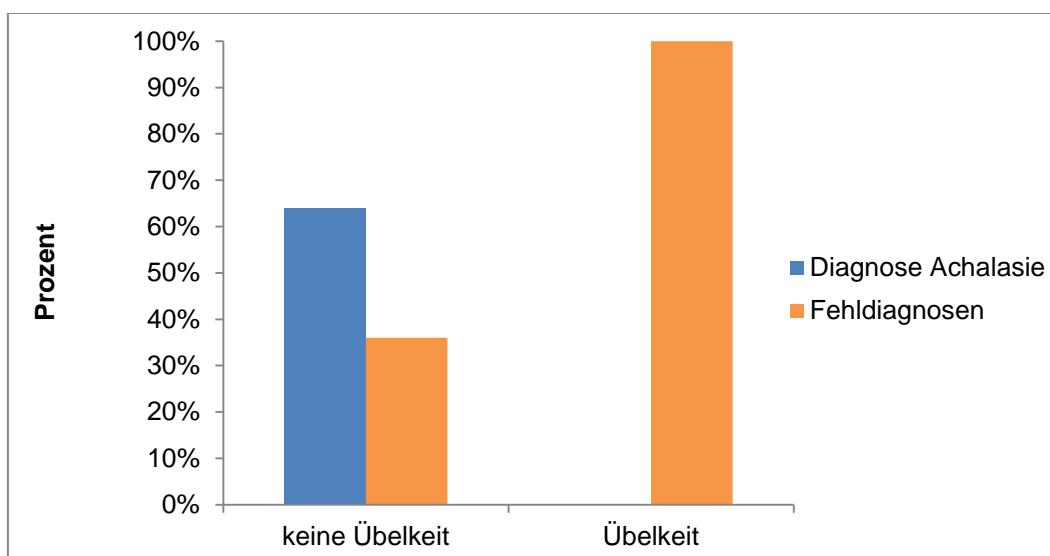


Abbildung 16: Übelkeit in Abhängigkeit der Diagnosen (in % innerhalb des Auftretens von Übelkeit)

4.3.3.3 Zusammenhang zwischen atypischen gastroenterologischen Beschwerden und gastroenterologischen Fehldiagnosen

Weiterhin zeigte sich, dass ein Vorkommen von atypischen gastroenterologischen Beschwerden 1,5 Mal (60,2%) häufiger gastroenterologische Fehldiagnosen verursachten, als beim Fehlen atypischer gastroenterologischer Beschwerden (39,8%). Insgesamt kam es beim Vorhandensein von atypischen gastroenterologischen Beschwerden zu fast genauso vielen gastroenterologischen wie auch keinen gastroenterologischen Fehldiagnosen (43,4% vs. 56,6%). Das heißt die Diagnosestellung wurde durch das Vorkommen atypischer gastroenterologischer Beschwerden erschwert. Lagen keine atypischen gastroenterologischen Beschwerden vor, so zeigte sich eine 3,6 Mal geringere Wahrscheinlichkeit (78,4% vs. 21,6%) eine gastroenterologische Fehldiagnose zu erhalten. Mit einem p-Wert = 0,000083 im exakten Test nach Fisher galt dieser Vergleich als statistisch relevant (Abb. 17).

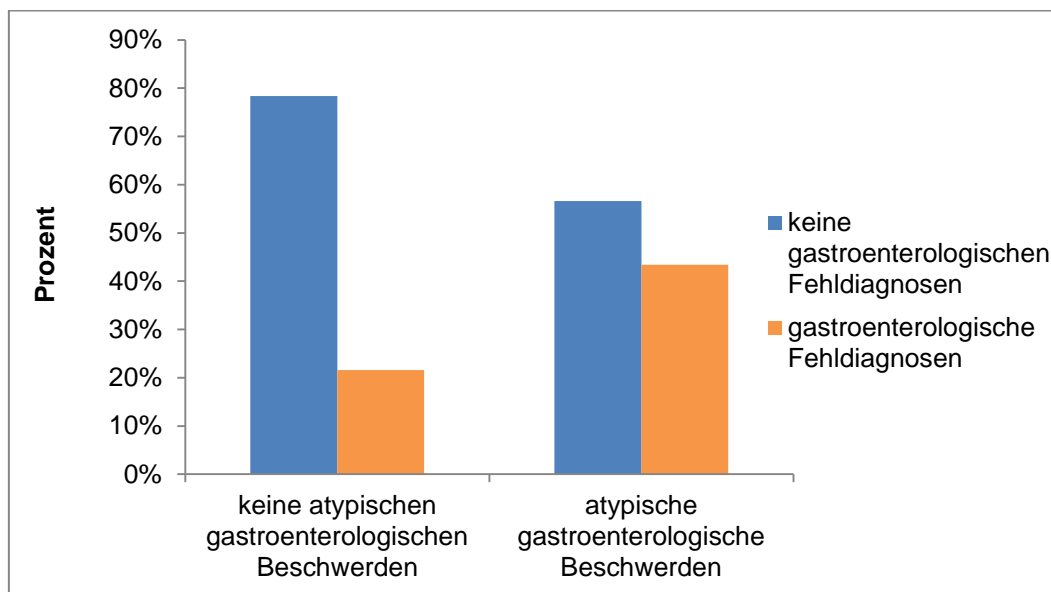


Abbildung 17: Atypische gastroenterologische Beschwerden in Abhängigkeit der gastroenterologischen Diagnosen (in % innerhalb der Beschwerden)

4.3.3.4 Vergleich der Geschlechter

Ohne wesentliche Bedeutung zeigte sich das Geschlecht in Korrelation mit den atypischen Beschwerden oder den Fehldiagnosen (Tab. 5 und 6). Zwei Drittel aller Frauen gaben atypische Beschwerden an. Im Vergleich zwischen Frauen und

Männern waren atypische Beschwerden gleichermaßen vorhanden. Bei Männern ließen sich allerdings prozentual mehr typische Beschwerden (61,7% vs. 38,3%) und häufiger die Diagnose Achalasie (56,3% vs. 43,7%) nachweisen als bei Frauen. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei den Männern wurden allerdings auch etwas häufiger Fehldiagnosen als bei den Frauen (53,2% vs. 46,8%) gestellt. Diese Tatsache ließ sich auf die höhere Anzahl an Männern in der Studie zurückführen.

			atypische Beschwerden		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	44	91	135
		% innerhalb von Geschlecht	32,6%	67,4%	100,0%
		% innerhalb von atypische Beschwerden	38,3%	49,2%	45,0%
	männlich	Anzahl	71	94	165
		% innerhalb von Geschlecht	43,0%	57,0%	100,0%
		% innerhalb von atypische Beschwerden	61,7%	50,8%	55,0%
Gesamt		Anzahl	115	185	300
		% innerhalb von Geschlecht	38,3%	61,7%	100,0%
		% innerhalb von atypische Beschwerden	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 5: Kreuztabelle: Geschlecht in Abhängigkeit atypischer Beschwerden; in den Zeilen wird das jeweilige Geschlecht mit den Beschwerden verglichen; in den Spalten werden die (a)typischen Beschwerden zwischen den Geschlechtern verglichen

			Fehldiagnosen		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	76	59	135
		% innerhalb von Geschlecht	56,3%	43,7%	100,0%
		% innerhalb von Fehldiagnosen	43,7%	46,8%	45,0%
	männlich	Anzahl	98	67	165
		% innerhalb von Geschlecht	59,4%	40,6%	100,0%
		% innerhalb von Fehldiagnosen	56,3%	53,2%	55,0%
Gesamt		Anzahl	174	126	300
		% innerhalb von Geschlecht	58,0%	42,0%	100,0%
		% innerhalb von Fehldiagnosen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 6: Kreuztabelle: Geschlecht in Abhängigkeit der Fehldiagnosen; in den Zeilen wird das jeweilige Geschlecht und dem Vorliegen der Fehldiagnose und der Diagnose Achalasie verglichen; in den Spalten werden die jeweiligen Diagnosen zwischen den Geschlechtern verglichen

4.3.3.5 Abhängigkeit der Symptombdauer

Während der Median sowohl bei Patienten mit atypischen, als auch bei Patienten mit typischen Beschwerden bei 2 Jahren lag (Abb. 18), unterschied sich der Mittelwert. Patienten mit atypischen Beschwerden erhielten im Mittel nach $4,9 \pm 7,1$ Jahren die Diagnose einer Achalasie gestellt. Das war im Durchschnitt ein halbes Jahr später als bei Patienten mit typischen Beschwerden (Tab. 7). Es konnte trotzdem keine Signifikanz nachgewiesen werden.

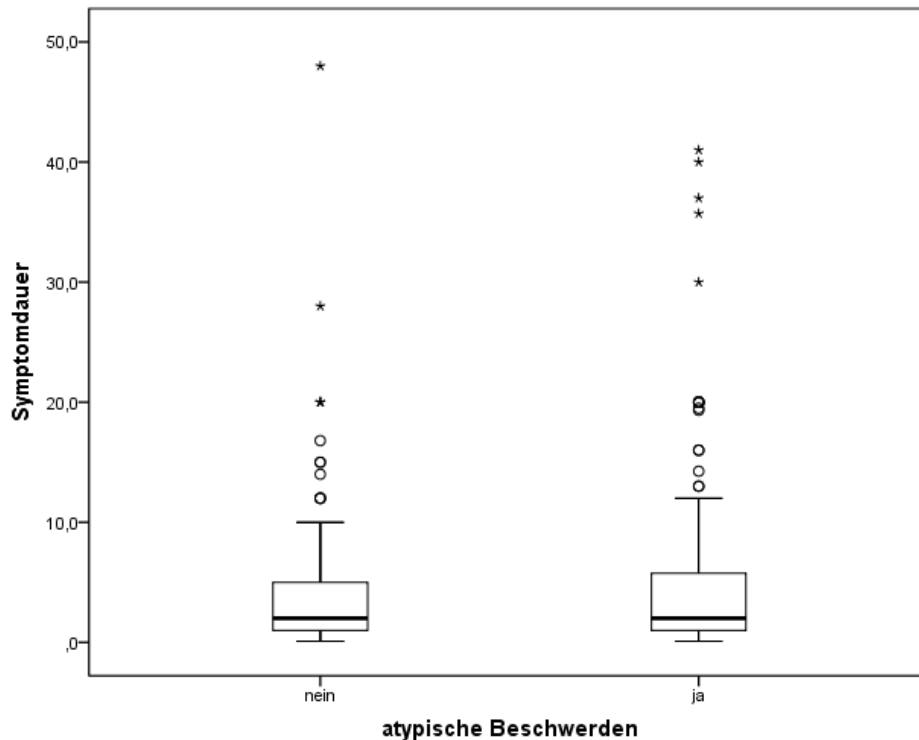


Abbildung 18: Vergleich der Symptombdauer zwischen typischen und atypischen Beschwerden

		Typische Beschwerden	Atypische Beschwerden
N	Gültig	115	185
	Fehlend	0	0
Mittelwert		4,442	4,934
Median		2,000	2,000
Standardabweichung		6,5561	7,0644
Schiefe		3,550	2,998
Standardfehler der Schiefe		,226	,179
Minimum		,1	,1
Maximum		48,0	41,0
Perzentile	25	1,000	1,000
	50	2,000	2,000
	75	5,000	5,875

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zwischen dem Vorkommen typischer und atypischer Beschwerden und der Symptombdauer

Ebenso zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den Fehldiagnosen und der Symptombdauer. Die Mittelwerte unterschieden sich nur marginal (Tab. 8).

		Keine Fehldiagnosen	Fehldiagnosen
N	Gültig	174	126
	Fehlend	0	0
Mittelwert		4,805	4,664
Median		2,000	2,000
Standardabweichung		7,1034	6,5537
Schiefe		3,375	2,831
Standardfehler der Schiefe		,184	,216
Minimum		,1	,2
Maximum		48,0	37,0
Perzentile	25	1,000	1,000
	50	2,000	2,000
	75	6,000	5,000

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zwischen dem Vorkommen von Fehldiagnosen und der Symptombdauer

4.3.3.6 Zusammenhang mit dem Eckardt Stage

Innerhalb der Eckardt Stages 2 und 3 zeigte sich ein wesentlich häufigeres Vorkommen von zusätzlich atypischen Beschwerden (Abb. 19). Diese Tatsache unterstreicht, dass die atypischen Beschwerden oft erst bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftreten. Ein statistisch relevanter Zusammenhang bestand jedoch nicht.

In allen Stages war häufiger die Achalasiediagnose als eine Fehldiagnose zu finden. Am deutlichsten war der Unterschied bei einer gering ausgeprägten Symptomatik, dem Eckardt Stage 0. Hier konnte dreimal so häufig (75%) die richtige Diagnose einer Achalasie gestellt werden. Allerdings gab es insgesamt nur 4 Patienten mit einem Eckardt Stage 0, so dass die kleine Fallzahl dieser Subgruppe die Aussagekraft deutlich limitierte.

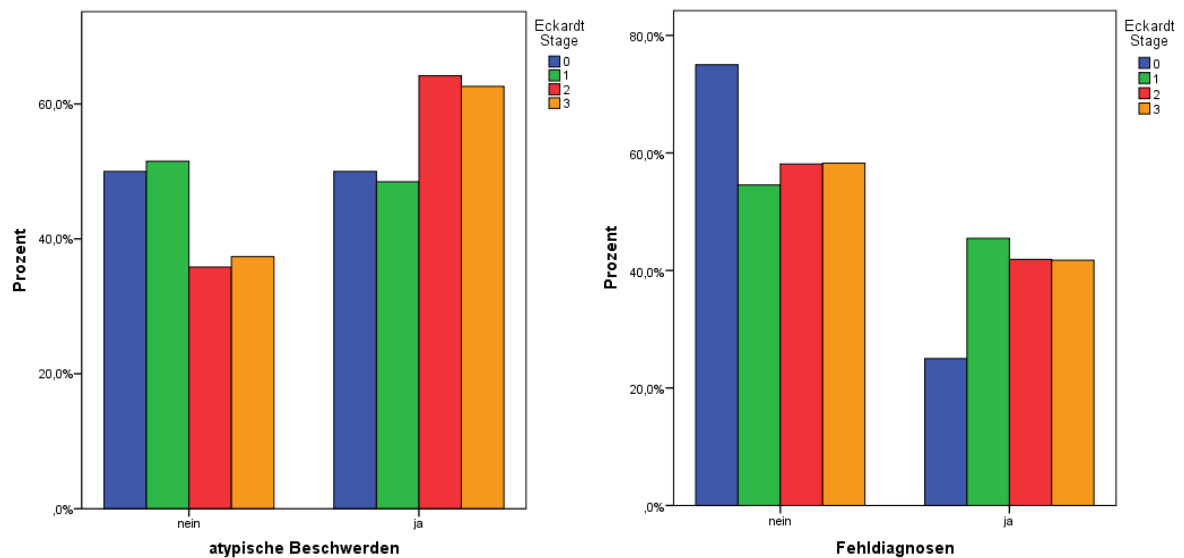


Abbildung 19: Atypische Beschwerden und Fehldiagnosen in Abhängigkeit des Eckardt Stages

4.4 Ergebnisse der Diagnostik

Im Vergleich der diagnostischen Maßnahmen zeigte sich, dass die Manometrie die sensitivste Untersuchungsmethode war (Abb. 20). Während bei der Endoskopie nur bei 167 (55,7%) Patienten und bei einem Röntgenbreischluck bei 232 (77,3%) Patienten eine Achalasie erkannt wurde, waren bei der Manometrie bei 273 (91,0%) Patienten typische Untersuchungsbefunde nachweisbar.

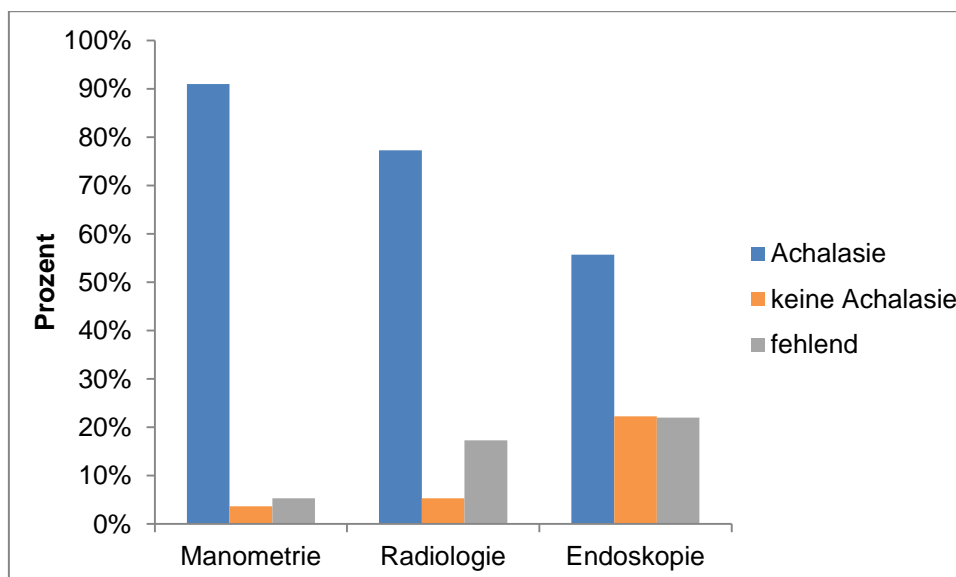


Abbildung 20: Typische Untersuchungsbefunde einer Achalasie im Vergleich: Manometrie, Radiologie und Endoskopie

4.4.1 Manometrie

Der gemessene Druck im unteren Ösophagussphinkter lag bei $33,05 \pm 13,9$ mmHg. Der Minimalwert war 7 mmHg. Der Maximalwert betrug 115 mmHg, wobei dieser Wert keinen realistisch gemessenen Druck im unteren Ösophagussphinkter abbildete. Hierbei musste es sich entweder um einen Dokumentationsfehler handeln oder eine Fehlmessung bei zeitgleich abgelaufener Kontraktion. Entsprechend wurde diese Messung nicht berücksichtigt. Danach ergab sich ein Mitteldruck im unteren Ösophagussphinkter von $32,7 \pm 12,91$ mmHg (Abb. 21). Das gemessene Maximum lag 82 mmHg.

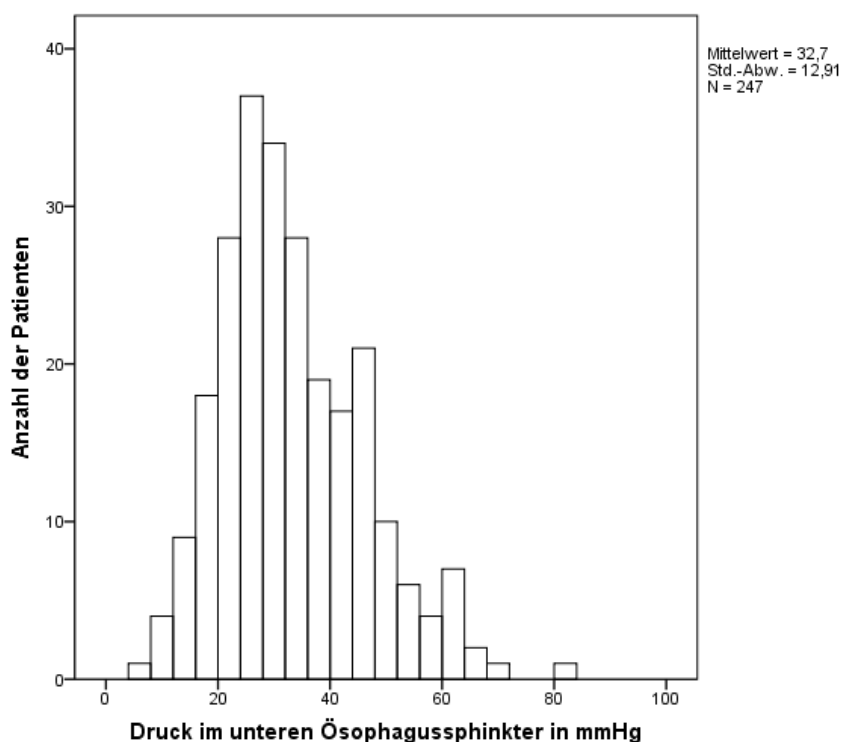


Abbildung 21: Manometrisch gemessener Druck im unteren Ösophagussphinkter in mmHg

Bei 183 (61,0%) Patienten war keine Schluckrelaxation des unteren Ösophagussphinkters nachweisbar. Eine Relaxation von 50-80% lag bei 51 (17,0%) Patienten vor. Erstaunlicherweise trat eine Schluckrelaxation von >80% noch bei 9 (3,0%) Patienten auf. Bei 57 (19,0%) Patienten war diese Variable komplett fehlend. Es konnten verschiedene Arten der tubulären Kontraktion nachgewiesen werden. Typischerweise kam am häufigsten eine Aperistaltik, d.h. ein Vorhandensein von 100% simultanen Kontraktionen, vor. 269 (89,7%) Patienten erhielten diesen Befund. Des Weiteren wurde bei 2 (0,7%) Patienten initial noch eine propulsive Peristaltik, bei

6 (2,0%) eine gemischte propulsive und simultane tubuläre Peristaltik sowie bei 8 (2,7%) Patienten eine Amotilität gesehen. Zu 15 (5,0%) Patienten gab es keine Angaben.

Nach Messungen der Kontraktionsamplitude bei 5 cm (distaler Abschnitt) und bei 10 cm (mittlerer Abschnitt) wurde der Mittelwert errechnet. Die Kontraktionsamplitude betrug im Median 28 mmHg, das arithmetische Mittel 32,64 mmHg mit einer Standardabweichung von $\pm 24,56$, wobei das Minimum bei 0 und das Maximum bei 240 mmHg lag.

4.4.1.1 Abhängigkeit atypischer Beschwerden

			atypische gastroenterologische Beschwerden		Gesamt
			nein	ja	
manometrisch typischer Befund einer Achalasie	nein	Anzahl	1	10	11
		% innerhalb von manometrisch atypischen Befunden einer Achalasie	9,1%	90,9%	100,0%
	ja	% innerhalb von atypischen gastroenterologischen Beschwerden	0,6%	8,2%	3,9%
		Anzahl	161	112	273
Gesamt	% innerhalb von manometrisch typischen Befunden einer Achalasie	59,0%	41,0%	100,0%	
	% innerhalb von atypischen gastroenterologischen Beschwerden	99,4%	91,8%	96,1%	
Gesamt	Anzahl	162	122	284	
	% innerhalb von manometrisch typischen Befunden einer Achalasie	57,0%	43,0%	100,0%	
	% innerhalb von atypischen gastroenterologischen Beschwerden	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 9: Kreuztabelle: Manometriebefund einer Achalasie in Korrelation mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden; in den Zeilen werden die jeweiligen (a)typischen manometrischen Befunde mit dem Vorkommen von atypischen gastroenterologischen Beschwerden verglichen; in den Spalten vergleicht man die jeweiligen Beschwerden zwischen den manometrischen Befunden

Ein Vergleich zwischen anderen Variablen und den typischen und atypischen manometrischen Befunden erschien bei nur insgesamt 11 (3,7%) Patienten mit initial atypischen manometrischen Befunden wenig sinnvoll. Allerdings zeigte sich bei

einem Vorliegen von atypischen manometrischen Befunden zu 90,9% ein Vorhandensein atypischer Beschwerden. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem Vorkommen von atypischen gastroenterologischen Beschwerden (Tab. 9). Dies konnte mit einem p-Wert von 0,001 im exakten Test nach Fisher gezeigt werden. Zusätzlich konnte man sehen, dass bei typischen manometrischen Befunden, eine 1,5 Mal geringere Wahrscheinlichkeit von atypischen gastroenterologischen Beschwerden (59,0% vs. 41,0%) existierte.

Ferner wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den manometrischen Befunden und dem Vorkommen von Sodbrennen beobachtet. Der p-Wert betrug 0,01 im exakten Test nach Fisher. Während Patienten mit manometrisch atypischen Befunden zu 62,5% (N=5) über Sodbrennen klagten, trat bei 37,5% (N=3) kein Sodbrennen auf (Abb. 22). Dies könnte zumindest zum Teil auch mit einer intermittierend vorhandenen Relaxation des unteren Ösophagussphinkters zusammenhängen, welche in Einzelfällen demonstriert werden konnte.

Umgekehrt stellte sich die Situation innerhalb der Patientengruppe mit typischen manometrischen Befunden dar. Hier kam es zu einem deutlich selteneren Vorkommen von Sodbrennen mit 18,9% (N=43).

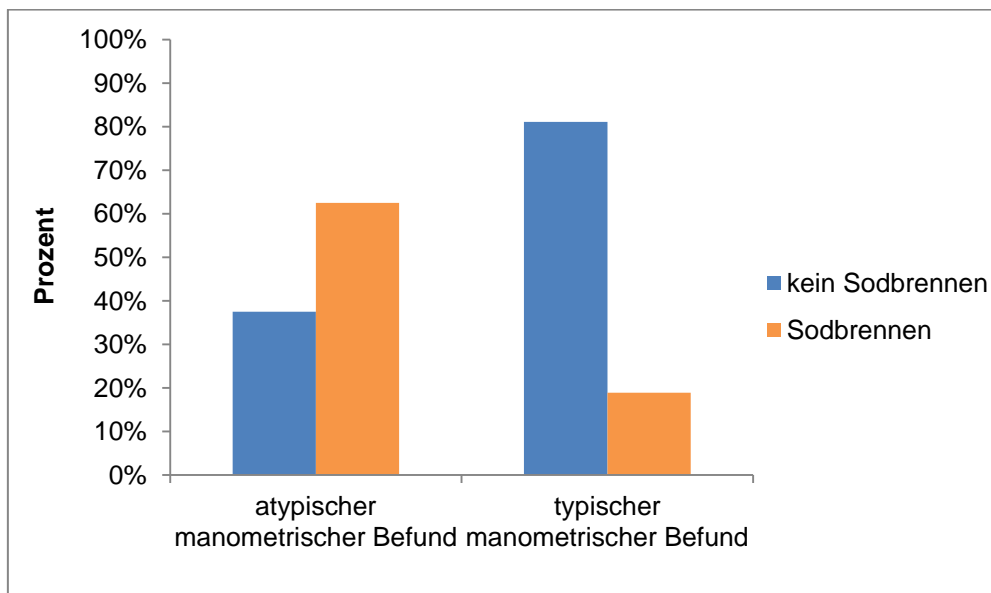


Abbildung 22: Abhängigkeit von Sodbrennen und manometrischem Befund

Zwischen den atypischen und typischen Beschwerden konnte im Vergleich mit dem Druck im unteren Ösophagussphinkter oder der Kontraktionsamplitude kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden (Abb. 23). Der Median war, bei der Druckmessung um 1 mmHg und bei der Kontraktionsamplitude um 0,5 mmHg, bei den Patienten mit atypischen Beschwerden nur unwesentlich höher.

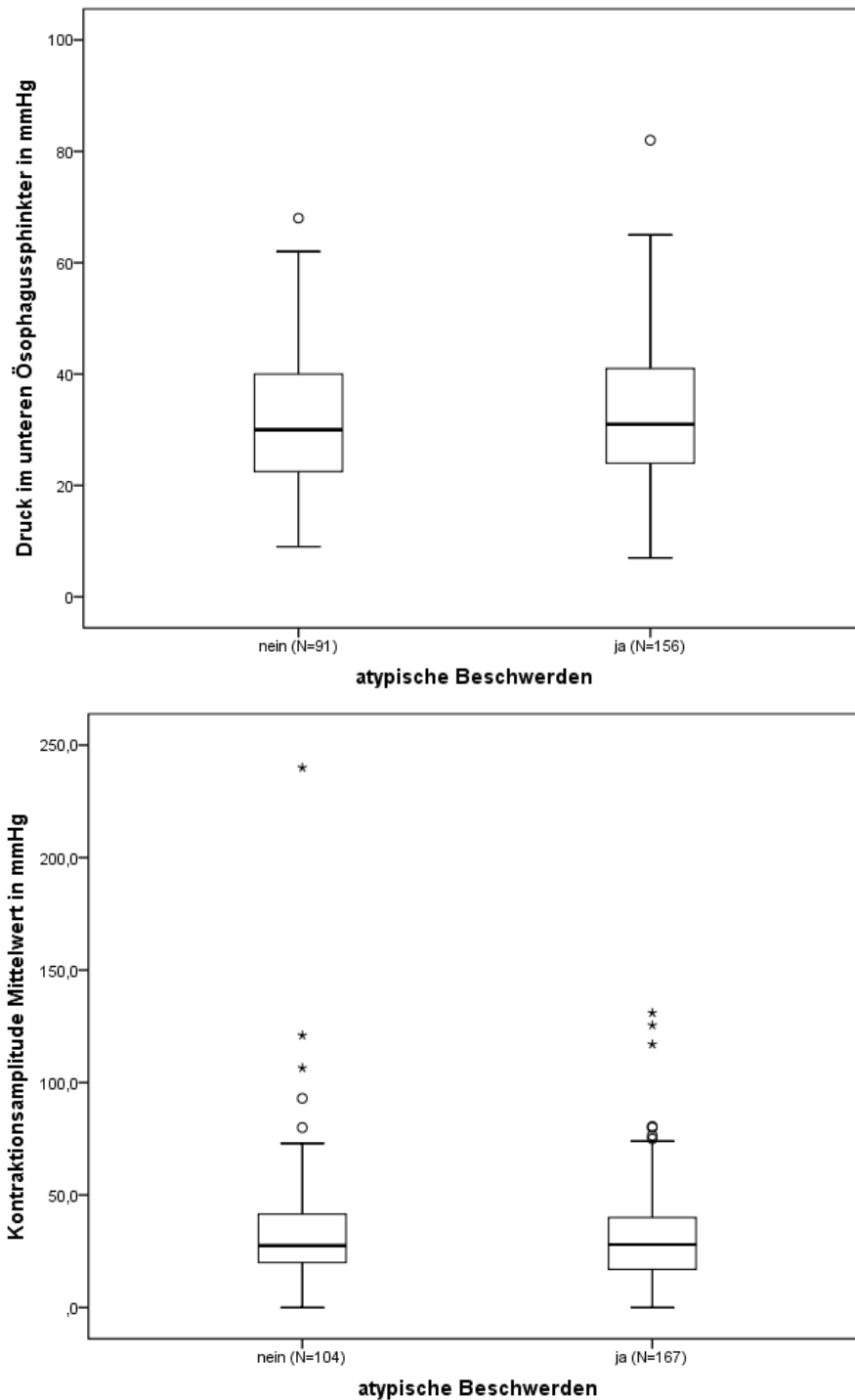


Abbildung 23: Vergleich (Boxplot) zwischen atypischen Beschwerden und dem Druck im unteren Ösophagussphinkter (*oben*) bzw. dem Mittelwert der Kontraktionsamplitude (*unten*) in mmHg

Indes war der Mittelwert des Drucks im unteren Ösophagussphinkter bei Patienten mit atypischen Beschwerden mit 33,27 mmHg um 1,54 mmHg höher als bei Patienten mit typischen Beschwerden. Umgekehrt verhielt es sich mit der Kontraktionsamplitude. Diese war bei Patienten mit atypischen Beschwerden mit 31,25 mmHg um 3,6 mmHg niedriger.

4.4.2 Ösophagusbreischluck

Im Röntgenbreischluck zeigte sich der Ösophagus bei 104 (34,7%) Patienten stark und bei 142 (47,3%) leicht dilatiert. Bei 33 (11,0%) Patienten wurde die Weite des Ösophagus als normal angegeben. Im Durchschnitt konnte eine Ösophagusweite von $4,4 \pm 1,6$ cm gemessen werden, wobei das Minimum bei 1 cm und das Maximum bei 9 cm lag (Tab. 10). Grafisch war eine annähernde Normalverteilung nachweisbar. Die Kardia war zwischen 1 und 12 mm weit. Der Mittelwert betrug $3,5 \pm 2,4$ mm. Bei 129 (43,0%) Patienten konnte eine Kontrastmittelsäule im Mittel mit $9,1 \pm 5,6$ cm ausgemessen werden.

		radiologische Weite des Ösophagus in cm	radiologische Kardiaweite in mm	Kontrastmittelsäule in cm
N	Gültig	222	272	129
	Fehlend	78	28	171
Mittelwert		4,42	3,52	9,09
Median		4,15	3,00	11,00
Standardabweichung		1,554	2,374	5,565
Schiefe		,354	1,090	-,138
Standardfehler der Schiefe		,163	,148	,213
Minimum		1	1	0
Maximum		9	12	20
Perzentile	25	3,20	2,00	5,00
	50	4,15	3,00	11,00
	75	5,50	5,00	12,00

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Messwerte des Ösophagusbreischlucks

4.4.2.1 Tertiäre Kontraktionen

Tertiäre Kontraktionen wurden in 84 (28,0%) Fällen beschrieben. Eine Korrelation zwischen dem Vorkommen von tertiären Kontraktionen und atypischen Beschwerden konnte nicht aufgezeigt werden. Ohne tertiäre Kontraktionen traten mehr als doppelt so häufig keine gastroenterologischen Fehldiagnosen (70,7%), verglichen mit

gastroenterologischen Fehldiagnosen (29,3%), auf. Jedoch kam es auch 1,5 Mal häufiger zu gastroenterologischen Fehldiagnosen ohne ein Vorliegen von tertiären Kontraktionen (59,3%) als mit tertiären Kontraktionen (40,7%).

Des Weiteren zeigte sich im exakten Test nach Fisher ein statistischer Zusammenhang (p-Wert = 0,016) zwischen dem Vorhandensein tertiärer Kontraktionen und der Fehldiagnose einer Raumforderung. Bei Patienten mit der Fehldiagnose einer Raumforderung lagen tendenziell häufiger tertiäre Kontraktionen (57,1%) als keine tertiären Kontraktionen (42,9%) vor. Hingegen wiesen Patienten ohne tertiäre Kontraktionen zu 94,8% keine Fehldiagnose einer Raumforderung auf, sondern nur 5,2% der Patienten erhielten diese Fehldiagnose. Bei jedoch nur 21 Fällen dieser Fehldiagnose waren weitere Vergleiche innerhalb der Patientengruppe mit bzw. ohne tertiäre Kontraktionen nur eingeschränkt beurteilbar und wenig aussagekräftig (Abb. 24).

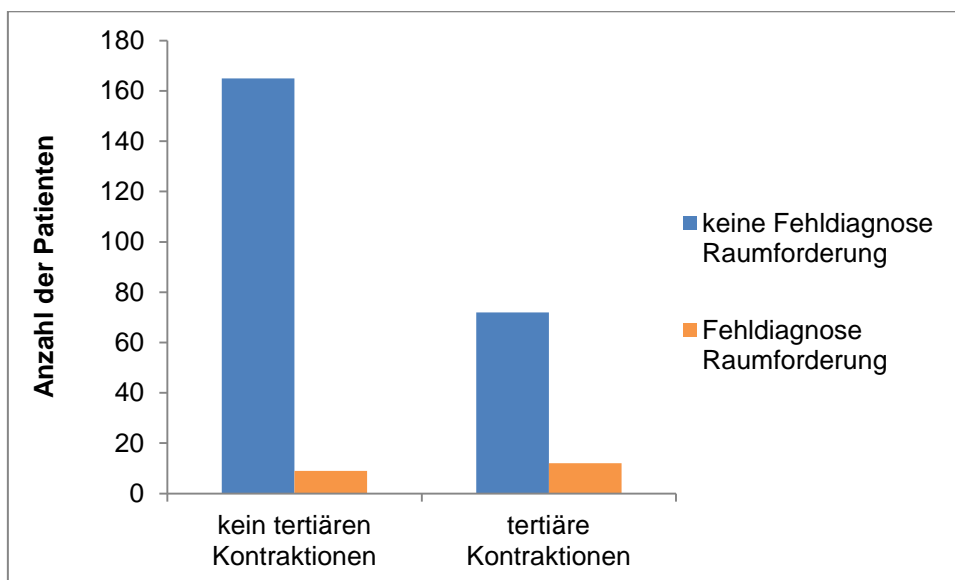


Abbildung 24: Tertiäre Kontraktionen im Vergleich mit der Fehldiagnose Raumforderung nach Anzahl der Patienten

4.4.2.2 Korrelation typischer radiologischer Befunde

Ein typischer radiologischer Befund bestand bei einem Vorkommen von zwei der drei folgenden Merkmale, einem dilatierten Ösophagus ≥ 3 cm, einer Stenose der Kardia ≤ 5 mm und einer Kontrastmittelsäule größer als 2-3 cm (siehe Kapitel 3.2.4.2). Die typischen und atypischen radiologischen Befunde zeigten keinen Zusammenhang

mit dem Vorkommen atypischer Beschwerden. Eine Relevanz (p -Wert = 0,02) konnte man allerdings im Vergleich mit den kardialen Fehldiagnosen im exakten Test nach Fisher beobachten (Abb. 25). Innerhalb der Patientengruppe mit kardialen Fehldiagnosen kam es 2,3 Mal häufiger zu einem typischen als zu einem atypischen radiologischen Befund (70,0% vs. 30,0%). Ansonsten traten bei atypischen radiologischen Befunden mehr als viermal seltener eine kardiale Fehldiagnose auf (81,2% vs. 18,8%). Die Beurteilbarkeit war jedoch auch hier bei nur 11 Fällen kardialer Fehldiagnosen eingeschränkt.

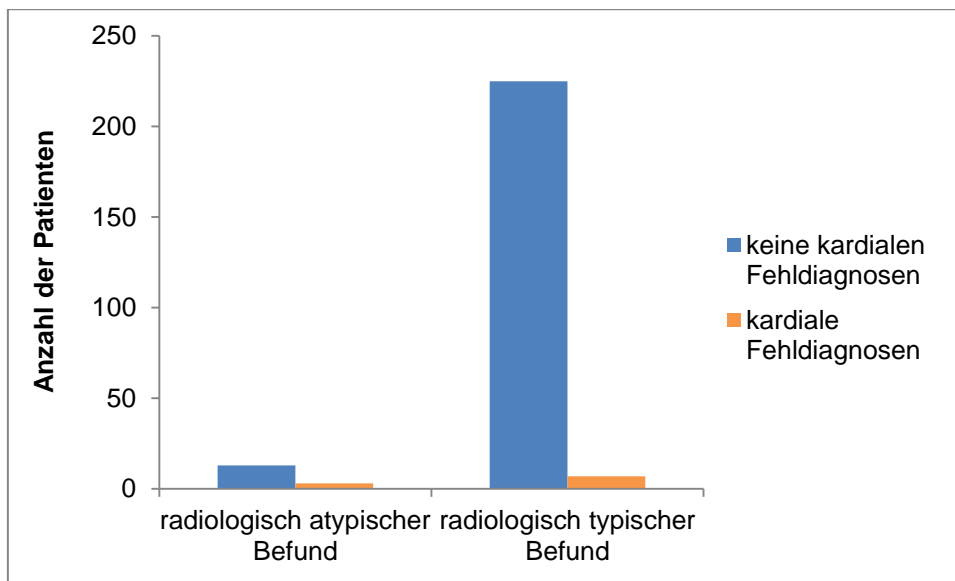


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen radiologischen Befunden und kardialen Fehldiagnosen nach Anzahl der Patienten

4.4.2.3 Vergleich atypischer und typischer Beschwerden

Im direkten Vergleich der Befunde des Ösophagusbreischlucks zeigte sich, dass Patienten mit atypischen Beschwerden mit 4,5 cm eine stärkere Dilatation des Ösophagus aufweisen als Patienten mit typischen Beschwerden (Abb. 26). Der Unterschied lag durchschnittlich bei 0,3 cm, im Median bei 0,5 cm. Allerdings war dieser marginale Unterschied klinisch eher wenig relevant.

Die Kardiastenose präsentierte sich ebenso bei Patienten mit atypischen Beschwerden mit 3,4 mm ausgeprägter als bei Patienten mit typischen Beschwerden (Abb. 27). Die Differenz betrug im Mittelwert 0,2 mm, im Median sogar 1 mm. Beide Vergleiche galten als statistisch nicht relevant.

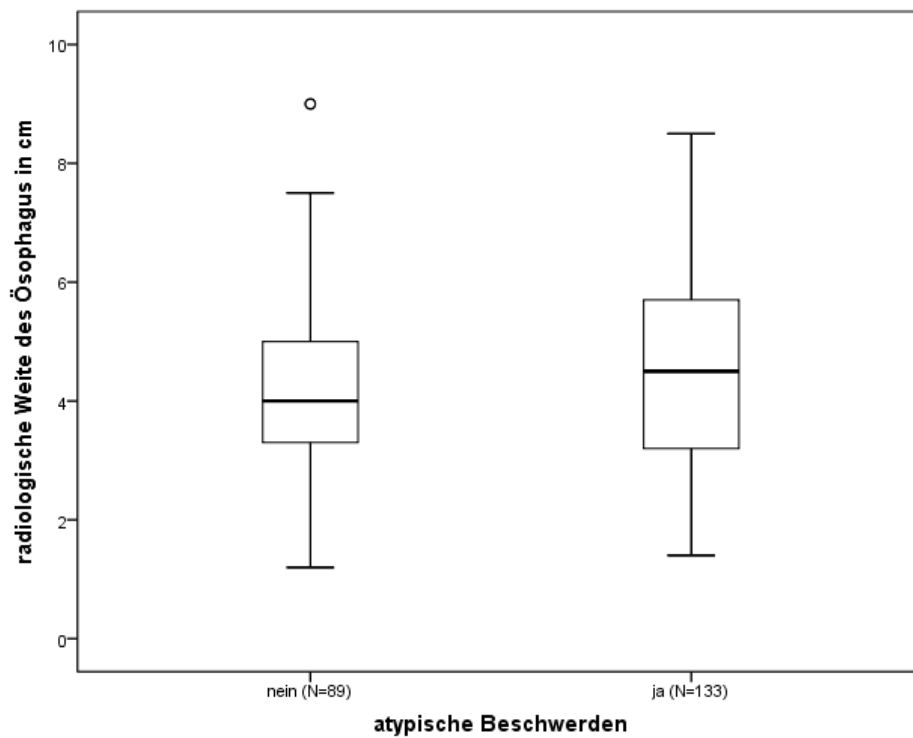


Abbildung 26: Vergleich (Boxsplot) zwischen atypischen Beschwerden und der radiologisch gemessenen Ösophagusweite in cm

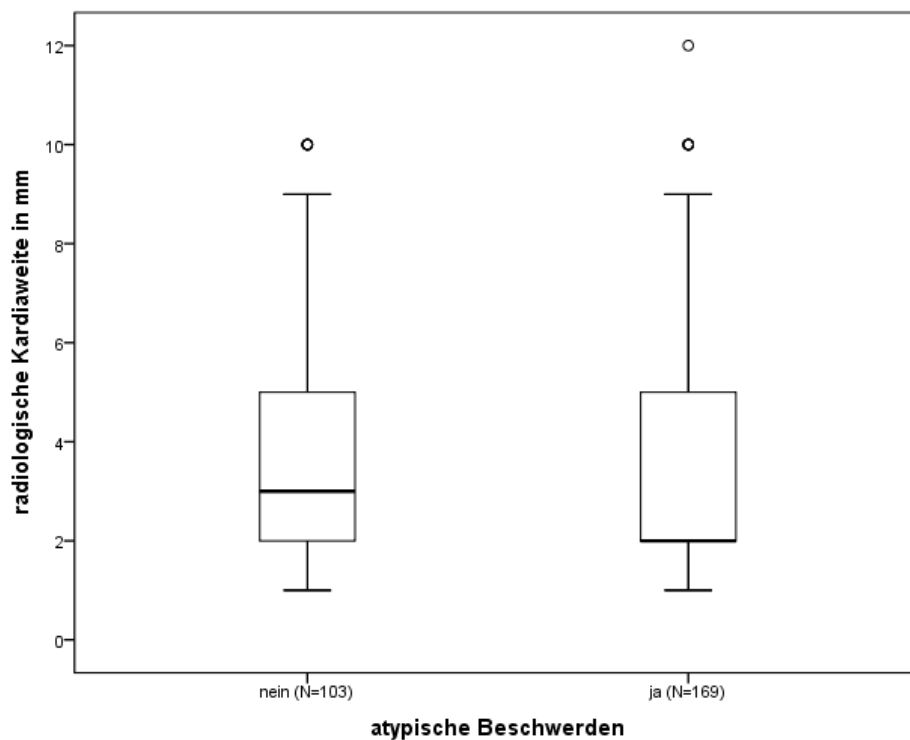


Abbildung 27: Vergleich (Boxsplot) zwischen atypischen Beschwerden und der radiologisch gemessenen Kardiaweite in mm

Charakteristischerweise stellte sich auch die Kontrastmittelsäule bei Patienten mit atypischen Beschwerden höher dar (Abb. 28). Der Mittelwert lag bei Patienten mit atypischen Beschwerden bei 9,7 cm, der Median bei 11 cm. Bei Patienten mit typischen Beschwerden betrug der Mittelwert 8,1 cm, der Median 9,5 cm. Statistisch erwies sich jedoch auch in diesem Test keine Abhängigkeit.

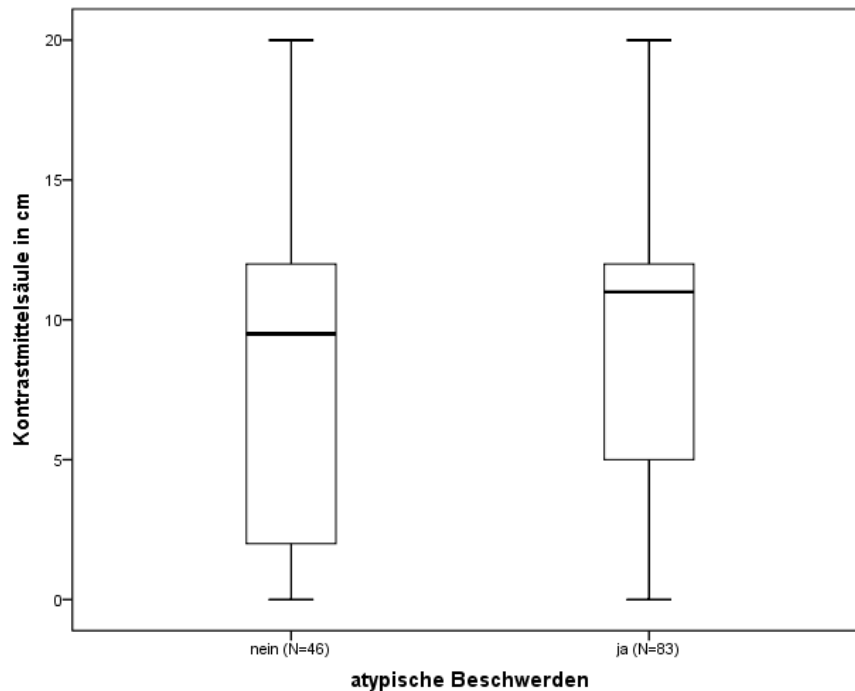


Abbildung 28: Vergleich (Boxsplot) zwischen atypischen Beschwerden und der radiologisch gemessenen Kontrastmittelsäule in cm

4.4.3 Gastroskopie

Mittels Gastroskopie wurde bei 97 (32,3%) Patienten die eindeutige Diagnose einer Achalasie und bei 72 (24,0%) Patienten der Verdacht auf eine Achalasie gestellt, wohingegen bei 66 (22,0%) Patienten ein unauffälliger Untersuchungsbefund angegeben wurde. Nebenbefundlich wurde bei 7 (2,3%) Patienten eine Refluxösophagitis diagnostiziert. Außerdem zeigte sich endoskopisch bei 14 (4,7%) Patienten der Nachweis einer Hernie, so dass die Diagnose einer Hiatushernie die Achalasie nicht ausschloss.

Eine Korrelation zwischen dem Vorkommen von typischen oder atypischen endoskopischen Befunden und atypischen Beschwerden oder Fehldiagnosen konnte nicht aufgezeigt werden.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte anhand einer Langzeitbeobachtungsstudie mit einem großen Patientenkollektiv das Vorkommen von typischen und atypischen Präsentationen der Achalasie genauer definiert werden. Die Studie zeigte, dass atypische Beschwerden bei Patienten mit Achalasie eher die Norm, als die Ausnahme sind. Wie bereits in früheren Studien lag eine deutliche diagnostische Verzögerung vor, bis die Diagnose einer Achalasie gestellt werden konnte. Währenddessen erhielten viele Patienten initial eine Reihe anderer Verdachts- oder Fehldiagnosen. Solche Verdachts- oder Fehldiagnosen waren ebenfalls keine Seltenheit, sondern kamen häufig vor. Diese bestanden hauptsächlich aus anderen gastroenterologischen Diagnosen. Einerseits zeigte sich das Vorkommen von atypischen Beschwerden, vor allem von atypischen gastroenterologischen Beschwerden, als ursächlich. Teils waren die beschriebenen atypischen Beschwerden auch Folge der für die Grunderkrankung typischen Symptome (z.B. Aspiration als Folge der Regurgitation). Exemplarisch standen hierfür Sodbrennen, stasebedingte Symptome oder Erbrechen durch eine fehlerhafte Beschreibung einer Regurgitation. Andererseits waren die gastroenterologischen Fehldiagnosen möglicherweise auch auf eine Überlappung mit bisher noch nicht vollständig definierten Erkrankungen (z.B. ösophageale eosinophile Myositis und überlappende eosinophile Ösophagitis) zurückzuführen, die das identische Bild einer Achalasie hervorrufen können. Letztlich konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der diagnostischen Verzögerung und dem Vorkommen von atypischen Beschwerden oder Fehldiagnosen nachgewiesen werden.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass entsprechend des Goldstandards die Manometrie das sensitivste diagnostische Mittel war, um die Achalasie zu diagnostizieren. Dennoch traten auch atypische manometrische Befunde auf. Diese konnten abermals mit dem Vorhandensein von atypischen gastroenterologischen Beschwerden in Verbindung gebracht werden.

5.1 Klinische Präsentation

Die Verdachtsdiagnose der Achalasie wird in der Regel durch die klinischen Beschwerden gestellt. Darum lag der Fokus der Studie vor allem auf der klinischen

Präsentation. Insgesamt konnten 300 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Rein typische Symptome traten bei 38,3% der Patienten auf. Das häufigste typische Symptom war die Dysphagie (98,7%). Eine Regurgitation lag bei 88% der Patienten vor. Ein Gewichtsverlust trat bei 58,4% und retrosternale Schmerzen bei 52,4% der Patienten auf. Etwa die Hälfte der Patienten (49,3%) hatte einen Eckardt Score von 4 bis 6 Punkten bzw. ein Eckardt Stage von 2.

Ähnlich wie in unseren Ergebnissen zeigte sich in einer Arbeit von Fisichella et al., dass die Dysphagie mit 94% und die Regurgitation mit 76% die häufigsten Symptome sind (102). Allerdings variierten die Angaben in der Literatur stark. In einer Studie von Blam et al. kam die Dysphagie nur bei 39% und die Regurgitation nur bei 24% der Patienten vor (105).

Ferner beschrieben in unserer Studie 61,7% der Patienten andere, also atypische Beschwerden. Zu diesen gehörten gastroenterologische, pulmonale und kardiale Beschwerden, sowie andersartige Schmerzäußerungen mit z.B. Oberbauchschmerzen oder Halsschmerzen, Schmerzausstrahlungen in den Kiefer, ins Abdomen, in den Rücken und andere Beschwerden. Am häufigsten traten atypische gastroenterologische Beschwerden (43,0%) auf. Vor allem klagten die Patienten über Sodbrennen (16,3%) und „Erbrechen“ (15,3%), wobei beide Symptome wohl eher einer inkorrekten Beschreibung zuzuschreiben sind und stasebedingte Fermentation und Regurgitation vermuten lassen. Zu den atypischen gastroenterologischen Beschwerden zählten ebenfalls das Vorkommen eines Globusgefühls, Appetitlosigkeit, Schluckauf, häufiges Aufstoßen und Übelkeit.

Wenig überraschend war, dass pulmonale Beschwerden wie Husten, Aspiration, Pneumonie oder Dyspnoe von 25,0% der Patienten beschrieben wurden. Denn sekundär können aufgrund der Dilatation des Ösophagus und des Nahrungsmittelaufstaus, verbunden mit der Regurgitation, respiratorische Komplikationen bei der Achalasie auftreten. Daher werden auch schon in der Literatur respiratorische Komplikationen als eines der häufigsten Symptome der Achalasie beschrieben (74, 109). Zu den kardialen Beschwerden zählten Synkopen (N=2, 0,7%) und ein Fall von Angina typischem Brustschmerz (0,3%). Dies zeigte, dass der für die Achalasie typische Brustschmerz auch als kardiales Symptom fehlinterpretiert werden kann. Es existierten Fallberichte über Schlucksynkopen, bei denen nicht die Implantation eines Herzschrittmachers, sondern erst die Behandlung der Achalasie zu einer Besserung der Symptomatik führte (117).

Darüber hinaus wurden noch verschiedene andere atypische, unspezifische Symptombeschreibungen in dem vorliegenden Patientenkollektiv genannt. Einzelne Patienten schilderten ein häufiges Verschlucken, ein langsames Essen, Entzündungen im Mund-/Rachenraum, Heiserkeit, rezidivierendes Fieber, vermehrtes Schwitzen, innere Unruhe, Muskelzuckungen oder Müdigkeit. Eine verzögerte Nahrungsaufnahme bereits als Kleinkind oder die Unmöglichkeit, überhaupt Nahrung aufzunehmen, wurden auch erwähnt. Ebenso wurde eine psychische Belastung oder ein Zusammenhang der Symptome nach einer Medikamenteneinnahme beschrieben.

Unter all diesen Gesichtspunkten kann man von einer großen Heterogenität in der klinischen Präsentation der Achalasie sprechen. Insgesamt erscheint die Achalasie als eine Erkrankung mit vier klassischen Kardinalsymptomen (Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternale Schmerzen), aber auch vielen atypischen und subtilen Symptomen.

5.1.1 Beschwerdebeginn

Retrospektiv konnten nur 59,0% der Patienten gefunden werden, die genau benennen konnten mit welchen Beschwerden die Krankengeschichte begonnen hat. Diese Tatsache war eventuell darauf zurückzuführen, dass der Beginn der Symptome schon einige Zeit zurück lag (sogenannter „recall bias“). Obwohl seit Beginn der Studie ein systematisches, strukturiertes Interview durchgeführt wurde, insbesondere mit Erfassung und Bewertung der Kardinalsymptome (Eckardt Score), konnten manche atypischen Beschwerden auch nicht a priori erfasst werden.

So beschrieben nur 17,7% der Patienten eine Dysphagie als Erstsymptom. Demgegenüber fanden sich 18,3% der Patienten, bei denen zeitgleich eine Dysphagie und eine Regurgitation vorlagen. Ebenso bestand aber auch eine Regurgitation oder ein retrosternaler Schmerz (15,0%). Diese beiden Symptome konnten anhand der Daten nicht genauer im Hinblick auf den Beschwerdebeginn unterschieden werden. Des Weiteren beschrieben 8,0% der Patienten einen Beginn der Beschwerden mit einem anderen Symptom als den typischen Symptomen.

In den Literaturergebnissen stellte sich ebenfalls die Dysphagie als erstes Symptom heraus, welches bei der Achalasie auftritt (71). Andererseits konnte in einer anderen

Arbeit aufgezeigt werden, dass die Dysphagie initial nur bei 39% der Patienten auftritt (105).

Letztlich sollte beim Vorliegen einer Dysphagie immer die Achalasie als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden (61). Es wäre darüber hinaus dringend zu empfehlen, dass beim Vorliegen einer Dysphagie die Achalasie als Differentialdiagnose diagnostisch weiter abgeklärt werden muss. Die Vermutung liegt nahe, dass Patienten ihre Symptome nicht immer konkret äußern und es deshalb umso wichtiger ist, dass behandelnde Ärzte explizit nach typischen Symptomen fragen müssen.

5.2 Diagnostische Verzögerung

In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich eine Symptombdauer von $4,74 \pm 6,87$ Jahren bis zur Diagnosestellung. Ähnliche Verzögerungen konnten in einer Arbeit von Howard et al. nachgewiesen werden (103). Hier lag die Symptombdauer zwischen 4,5 und 7,6 Jahren im Durchschnitt. In einer aktuelleren Studie hingegen konnte die Diagnose im Median nach 18 Monaten (6-36 Monate) gestellt werden (127). Es stellte sich entsprechend die Frage, warum die Diagnosestellung so lange dauerte und welche Schwierigkeiten damit verbunden waren. Mögliche Problematiken und Theorien werden in den folgenden Abschnitten dargestellt und diskutiert.

5.2.1 Initiale Fehldiagnosen

Während in der vorliegenden Arbeit 58,0% der Patienten eine Achalasie direkt diagnostiziert bekamen, erhielten 42,0% der Patienten eine Reihe anderer Verdachts- oder Fehldiagnosen. Es zeigten sich vor allem gastroenterologische Fehldiagnosen (31,0%). Am häufigsten wurde die Diagnose einer Refluxösophagitis (16,7%) oder einer eosinophilen Ösophagitis (4,0%) gestellt.

Es lagen Fehldiagnosen von neoplastischen Prozessen oder Raumforderungen (7,3%), Erkrankungen im Bereich der HNO (6,3%), psychiatrische Erkrankungen (5,0%), neurologische Erkrankungen (4,0%), kardialen Ursachen (3,7%), Schilddrüsenerkrankungen (2,7%), pulmonalen Erkrankungen (4,3%), Sklerodermie (2,7%), Aortendissektion (0,3%) und anderen Krankheiten vor.

Bereits in anderen Studien wurde beschrieben, dass die Achalasie in 20-50% der Fälle übersehen wird (103, 121). Unsere Untersuchung bestätigte, dass Verdachts-

oder Fehldiagnosen sehr häufig gestellt werden und konnte erstmals nachweisen, welche Breite an verschiedenen Diagnosen vorliegt. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass einige relevante Fehldiagnosen das Potential für eine Stigmatisierung des Patienten in sich bergen oder gar unnötige invasive Maßnahmen zur Folge haben können.

5.2.2 Reflux

Die häufigste Fehldiagnose war die Refluxösophagitis (16,7%), denn 16,3% der Patienten beschrieben ein Sodbrennen. Unsere Ergebnisse standen in Übereinstimmung mit anderen Studien (119, 120, 159). In diesen Studien beschrieben 27-42% der Patienten mit Achalasie ein Sodbrennen (71). Andere Studien sprachen sogar von 38-75% (103, 160). Das Sodbrennen lässt sich durch die Retention von Speiseresten und durch Vergärungsprozesse durch Milchsäurebakterien innerhalb des Ösophagus erklären (108). Obwohl die Dysfunktion des unteren Ösophagussphinkters eigentlich eine Barriere für einen Reflux darstellen sollte, weisen manche Patienten gelegentliche Episoden einer Relaxation des Sphinkters auf, während dieser Mageninhalt in den Ösophagus gelangen kann (161). Diese Erklärung des Symptoms betrifft aber eher nur einen kleinen Teil der Achalasiepatienten, die über Sodbrennen klagen.

Erschwerend kommt hinzu, dass Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) auch gelegentlich über Dysphagie berichten. Außerdem kann eine durch stasebedingte Entzündung im distalen Ösophagus ein ähnliches endoskopisches Bild erzeugen, wie eine erosive Refluxerkrankung. Gerade bei jüngeren Patienten mit GERD tritt häufig eine Dysphagie auf. Daneben wurde berichtet, dass Patienten mit regelmäßigen Sodbrennen und saurem Aufstoßen öfter über eine Dysphagie klagen (162, 163).

Die klinische Präsentation sowie die diagnostischen Ergebnisse einer Achalasie können Überschneidungen mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit nachweisen. Durch die Durchführung einer Manometrie kann eine Fehldiagnose vermieden bzw. ausgeschlossen werden (120).

5.2.3 Eosinophile Ösophagitis

Eine weitere Erkrankung mit dem Leitsymptom der Dysphagie ist die eosinophile Ösophagitis. Eine eosinophile Ösophagitis wurde in unserer Arbeit bei 4,0% der Patienten als Fehldiagnose geäußert. Histopathologische Analysen zeigen, dass bei manchen Patienten mit einer Achalasie alle Schichten des Ösophagus, vor allem die Tunica muscularis propria, mit Eosinophilen infiltriert sind. Eine Studie von Cools-Latigue et al. (164) berichtete über Achalasiempatienten mit dem Nachweis von Eosinophilen in der Ösophagasmukosa, welche in ihrer Anzahl sogar die Kriterien einer eosinophilen Ösophagitis erfüllten. Der genaue Grund hierfür ist unklar. Mehrere potentielle Mechanismen werden als Erklärungsversuche zur Diskussion benannt. Auf der einen Seite könnte das Vorkommen der Eosinophilen auf den Nahrungsaufstau im Ösophagus zurückzuführen sein. Eine Irritation der Mukosa durch den beinhaltenen Speisebrei könnte zu einer Sekretion von Zytokinen führen, woraufhin es zu einer vermehrten Einwanderung von Eosinophilen kommt. Auf der anderen Seite könnten der Achalasie ähnliche Motilitätsstörungen durch eine Infiltration der tiefen Wandschichten durch Eosinophile entstehen. Verursacht durch eine Freisetzung von myoaktiven und neuroaktiven eosinophilen Sekretionsprodukten werden die Peristaltik und die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters gestört. Überdies könnte eine Freisetzung von eosinophilen zytotoxischen Sekretionsprodukten die ösophagealen intramuralen Neurone zerstören, welche die Peristaltik und die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters vermitteln (165).

Neuere Untersuchungen postulieren, dass möglicherweise ein eigenes Krankheitsbild, die eosinophile ösophageale Myositis, eine Erkrankung darstellt, die auch mit dem Krankheitsbild der eosinophilen Ösophagitis überlappen und durch Beteiligung der Muscularis propria zur Ausprägung ösophagealer Motilitätsstörungen, wie dem Jackhammer-Ösophagus oder gar einem achalasiemartigem Bild führen kann (166, 167).

Ob eine ausgeprägte Eosinophilie im Bereich tiefer Wandschichten des Ösophagus eine Variante der klassischen Achalasie darstellt oder ob ein eigenständiges Krankheitsbild der eosinophilen ösophagealen Myositis das klinische Bild einer „Pseudoachalasie“ hervorruft, ist nicht abschließend geklärt. In jedem Fall sollte eine solche Überlappung bei differentialdiagnostischen Erwägungen berücksichtigt werden.

5.3 Einflussfaktoren in der Diagnosestellung

5.3.1 Atypische Beschwerden

Es bestanden im Vergleich 3,5 Mal mehr Fehldiagnosen beim Vorliegen von atypischen Beschwerden (77,8%) als beim Vorliegen von typischen Beschwerden (22,2%). Das heißt ein Vorliegen von atypischen Beschwerden erschwerte die Diagnosestellung wesentlich. Folgend konnten die atypischen gastroenterologischen Beschwerden als relevanter Faktor nachgewiesen werden. Patienten ohne atypische gastroenterologische Beschwerden bekamen mehr als doppelt so häufig die richtige Diagnose einer Achalasie, als eine Fehldiagnose gestellt. Indessen gestaltete sich die Diagnosestellung bei Patienten mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden als schwierig (56,6% Fehldiagnosen vs. 43,4% Diagnose einer Achalasie).

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass das Vorkommen von atypischen gastroenterologischen Beschwerden die Ursache für das Auftauchen gastroenterologischer Fehldiagnosen darstellt. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden 1,5 Mal häufiger gastroenterologische Fehldiagnosen vorlagen, als bei Patienten, welche keine atypischen gastroenterologischen Beschwerden angaben. Außerdem bestand beim Vorliegen von atypischen gastroenterologischen Beschwerden insgesamt eine deutliche Schwierigkeit bei der Diagnosestellung. Im Vergleich erhielten 43,4% eine gastroenterologische Fehldiagnose und die übrigen 56,6% bekamen Diagnosen aus anderen Bereichen gestellt. Existierten keine atypischen gastroenterologischen Beschwerden, so zeigte sich eine 3,6 Mal geringere Wahrscheinlichkeit eine gastroenterologische Fehldiagnose zu erhalten (78,4% vs. 21,6%).

Der Median von Symptombeginn bis zur Diagnose lag sowohl bei Patienten mit atypischen, als auch bei Patienten mit typischen Beschwerden bei zwei Jahren. Im Mittel erhielten Patienten mit atypischen Beschwerden nach $4,9 \pm 7,1$ Jahren die Diagnose einer Achalasie. Das war im Durchschnitt ein halbes Jahr später als bei Patienten mit typischen Beschwerden. Obwohl atypische Beschwerden somit eher zur Fehldiagnose führen, ist es erstaunlich, dass dies die Dauer bis zur korrekten Diagnosestellung nicht wesentlich verlängert. Die Vermutung liegt nahe, dass die Verzögerung in der Diagnosestellung nicht so sehr durch das Vorkommen atypischer

Symptome entsteht, sondern eher durch das fehlende Erkennen typischer Symptome oder durch eine Adaption der Patienten an die Symptomatik.

5.3.2 Sodbrennen und Übelkeit als relevante Faktoren

Das Vorliegen von Sodbrennen und Übelkeit spielte eine entscheidende Rolle bei der Diagnosestellung. Patienten mit Sodbrennen erhielten 1,5 Mal häufiger Fehldiagnosen als die Diagnose Achalasie. Dagegen wurde bei zwei Drittel (64,1%) der Patienten ohne das Vorliegen von Sodbrennen sofort eine Achalasie diagnostiziert und keine Fehldiagnose. Der Unterschied stellte sich deutlich beim Vergleich innerhalb der Diagnose Achalasie dar. Patienten ohne Sodbrennen erhielten sechsmal häufiger initial die Diagnose einer Achalasie (86,2%), als Patienten mit Sodbrennen (13,8%). Allerdings traten auch in der Gruppe der Fehldiagnosen weniger Patienten mit Sodbrennen (N=29, 29,3%), als ohne Sodbrennen (N=70, 70,7%), auf. Dies zeigt, dass auch häufig andere Diagnosen als eine gastroösophageale Refluxerkrankung vermutet werden.

Bei einem Auftreten von Übelkeit wurden ausschließlich andere Diagnosen gestellt (N=8, 100%). Mutmaßlich denken Ärzte bei diesem Symptom eher an andere Ursachen. Folgend konnte eine Achalasie nur diagnostiziert werden, wenn keine Übelkeit vorkam. Mit jedoch insgesamt nur 8 Patientenfällen von Übelkeit, sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine Relevanz eindeutig nachzuweisen.

Bereits in anderen Studien wurde beschrieben, dass Patienten mit Achalasie über Sodbrennen klagten. Als Kardinalsymptom der gastroösophagealen Refluxkrankheit führte es, ähnlich wie in unserer Studie (Kapitel 5.2.2), häufig zu deren Fehldiagnose (70, 103).

Abschließend stellt sich die Frage, ob die als atypisch angesehene Präsentation doch eher die Regel, als die Ausnahme ist. Vielleicht müssen die klassischen Symptome Dysphagie, Regurgitation, Gewichtsverlust und retrosternale Schmerzen durch weitere Symptome, wie beispielsweise das Sodbrennen oder die Übelkeit, ergänzt werden. Zumindest sollten Ärzte die Diagnose einer Achalasie nicht kategorisch ausschließen, wenn ihre Patienten Übelkeit, Sodbrennen oder Erbrechen beschreiben.

5.3.3 Adaptation des Patienten

Es bleibt zu klären, warum eine Erkrankung erst so spät diagnostiziert wird. Einerseits besteht die Vermutung, dass frühe Stadien der Achalasie mit nur milden Beschwerden vom Patienten ignoriert werden. Man könnte ebenfalls annehmen, dass sich ein Patient im Laufe der Zeit an die Symptome gewöhnt oder sogar anpasst. Um genauere Aussagen treffen zu können, sind weitere prospektiv durchgeführten Studien bei neu diagnostizierten Achalasiepatienten notwendig.

5.3.4 Missinterpretation

Andererseits liegt der Verdacht nahe, dass ein Vorkommen von atypischen Beschwerden die Diagnosestellung durch den Arzt erschweren kann.

In unserer Arbeit ließ sich jedoch keine Verbindung zwischen der Diagnoseverzögerung und dem Vorkommen von atypischen Beschwerden oder Fehldiagnosen nachweisen. Also kein Symptom beeinflusste die Symptombdauer bis zur Erstdiagnose.

Ähnliche Resultate erbrachte eine frühere Studie unserer Arbeitsgruppe (2). Erwartungsgemäß zeigte sich dort ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der diagnostischen Verzögerung und dem Vorkommen atypischer Symptome oder klinischer Befunde. Allerdings wies diese Studie eine Korrelation zwischen der Symptombdauer und der Anzahl der Arztbesuche nach. Fast die Hälfte aller Patienten hatte drei verschiedene Ärzte gesehen, bis eine Motilitätsstörung des Ösophagus in Betracht gezogen wurde. Überdies kam es in einer anderen Studie zu einer deutlich früheren Diagnosestellung, wenn der Patient zuerst einen Gastroenterologen konsultierte (127). Achalasiepatienten werden zwar aufgrund der Symptome hauptsächlich Gastroenterologen vorgestellt, allerdings sehen die meisten Gastroenterologen in der Praxis nur etwa einen Achalasiefall pro Jahr (119).

Daraus lässt sich folgern, dass die diagnostischen Verzögerungen nicht aufgrund einer atypischen klinischen Präsentation, sondern eher durch Missinterpretationen typischer Befunde erfolgen (2, 104).

Exemplarisch für die These war in unserer Arbeit das Symptom des Erbrechens. 15,3% der Patienten berichteten über ein Erbrechen. Die Patienten konnten vermutlich den Rückfluss des Speisebreis nicht besser oder anders beschreiben. Während der Rückfluss des Speisebreis, die Regurgitation, ein typisches Symptom

darstellte, wurde aufgrund einer vorangegangenen Missinterpretation der Symptome, das beschriebene Erbrechen in unserer Studie als atypisches Symptom klassifiziert. So war rückblickend ein Symptom gar nicht atypisch, sondern vielmehr die Beschreibung inkorrekt. Es obliegt daher dem Arzt, den Unterschied bei einer genauen Anamnese zu differenzieren.

Genauso konnte man sich das wesentlich häufigere Vorkommen von atypischen Beschwerden innerhalb den Eckardt Stages 2 und 3 erklären. Eine ausgeprägte Symptomatik kann zu anderen Beschwerden führen. Beispielsweise kann es zu respiratorischen Komplikationen kommen. Dies wird vor allem bei Patienten mit einem beträchtlichem Aufstau des Ösophagus mit Speiseresten beobachtet (101). Aspirationen können Pneumonien (68) verursachen.

Ärzte sollten sich letztlich dem Spektrum der verschiedenen Symptome und Ausprägungen der Achalasie bewusst sein.

In den letzten Jahren kam es zu einem Gewinn an Erkenntnissen und Entwicklungen im Bereich der Achalasie. Hinzu kamen Publikationen von Richtlinien, welche nicht nur für Gastroenterologen, sondern auch für Radiologen, Chirurgen, Ernährungsberater und Allgemeinmediziner bestimmt sind (70). Zuletzt wurde 2020 eine European Guideline zur Achalasie (131) veröffentlicht. Diese lässt hoffen, dass hieraus eine Verbesserung im Umgang mit den Symptomen und der Diagnostik resultiert, nicht nur für uns Ärzte, sondern auch für die Patienten.

5.4 Wegweisung in der Diagnostik

5.4.1 Vergleich der Standarddiagnostik

Die Standarddiagnostik bei einem Verdacht auf eine Achalasie sind die Gastroskopie, der Röntgenbreischluck und die Manometrie (60).

In unserer Studie zeigte sich im Vergleich der diagnostischen Mittel, dass die Manometrie die sensitivste Untersuchungsmethode war. Während bei einem Röntgenbreischluck bei 77,3% der Patienten, bei der Endoskopie bei 55,7% der Patienten eine Achalasie erkannt wurde, war bei der Manometrie hingegen bei 91,0% der Patienten eine Achalasie diagnostiziert worden. Ghosh et al. wiesen eine Sensitivität der High Resolution Manometrie von 98% und eine Spezifität von 96% nach (132). Sie war damit gegenüber der Endoskopie und der Breischluckuntersuchung in der Diagnostik überlegen. Die Ursache für die etwas

niedrigere Prozentzahl in unserer Studie lag daran, dass sowohl die High Resolution Manometrie, als auch die konventionelle Manometrie zur Diagnostik bei einem Patientenkollektiv von 1983 bis 2013 herangezogen wurden. Bei der konventionellen Durchzugsmanometrie wurde häufig die Detektion einer Pseudorelaxation beschrieben, verursacht durch die Verkürzung des Ösophagus beim Schluckakt (120, 132). Auch in anderen Studien wies die konventionelle Manometrie im direkten Vergleich eine niedrigere Sensitivität gegenüber der High Resolution Manometrie auf (136). Daher führte die High Resolution Manometrie durch die weniger störanfällige Messung der Schluckrelaxation zu einer höheren Sensitivität in der Diagnostik (152). Diese Ergebnisse sollten keinesfalls den Rückschluss zulassen, dass man nur die Manometrie zur Diagnostik der Achalasie benötigt. Denn die Gastroskopie und der Breischluck werden gebraucht, um eine Pseudoachalasie und andere Erkrankungen des Ösophagus auszuschließen und auch um die Schwere der Erkrankung zu identifizieren. Es sind komplementäre Testverfahren (129). Die Manometrie aber ist und bleibt der Goldstandard.

5.4.2 Manometrie

Neben den typischen Befunden einer Achalasie mit einer Aperistaltik (simultane oder fehlende Kontraktionen), einem hypertensiven Ösophagussphinkter und einer fehlenden Schluckrelaxation lagen bei 3,7% der Patienten atypische manometrische Befunde vor. Erstaunlicherweise trat eine Schluckrelaxation von > 80% noch bei 3,0% der Patienten auf. Es konnten verschiedene Arten der tubulären Peristaltik nachgewiesen werden. Bei 0,7% der Patienten wurde initial noch eine propulsive Peristaltik, bei 2,0% eine gemischte tubuläre Peristaltik sowie bei 2,7% der Patienten eine Amotilität gesehen.

Insgesamt lag der gemessene Druck im unteren Ösophagussphinkter bei $32,7 \pm 12,91$ mmHg. Der untere Ösophagussphinkter zeigt typischerweise einen Hypertonus in Ruhe. Allerdings gibt es Berichte, in denen bis zu 40% der Patienten mit einer Achalasie einen normalen Druck (10-40 mmHg) aufwiesen (71). Entsprechend der Chicago Klassifikation kann man drei verschiedene Phänotypen der Achalasie unterscheiden (134). Die Typ I Achalasie weist keine ösophageale Kontraktion auf. Die Typ II Achalasie zeigt eine panösophageale Druckerhöhung („pressurization“) und ein Fehlen einer Peristaltik. Daneben gibt es noch eine

spastische, hyperkontraktile Form, die Typ III Achalasie. Nichtsdestotrotz wurden durch unpassende Ergebnisse in der Manometrie bereits Varianten der Achalasie vermutet. Ein Beispiel hierfür stellte die „ösophagogastrale outflow obstruction“ (EGJ outflow obstruction) dar, sie könnte eine Frühform der Achalasie sein (133). Es wurde ein erhöhter Bolusdruck gemessen. Bei beeinträchtigter Relaxation, aber erhaltener Peristaltik des tubulären Ösophagus, waren die Diagnosekriterien einer Achalasie nicht erfüllt. Außerdem wurden Varianten mit einer beeinträchtigten Relaxation in Kombination mit normaler/hypertensiver Peristaltik, eine grenzwertige Relaxation mit gemischter Peristaltik/simultanen Kontraktionen oder beeinträchtigter/normaler Relaxation und Aperistaltik mit gelegentlicher, kurzsegmentiger Peristaltik beschrieben (138, 139).

Mit Sicherheit bestehen noch weitere Phänotypen der Achalasie, die noch nicht genauer identifiziert werden konnten. Die Vermutung liegt nahe, dass weitere Formen oder eine Frühform der Achalasie existiert. Falls also unpassende Ergebnisse in der Manometrie bestehen, sollte es beim Vorliegen einer typischen Klinik schon ausreichen, die Diagnose der Achalasie zu stellen.

5.4.3 Atypische Präsentation in der Manometrie

Bei einem Vorliegen von atypischen manometrischen Befunden traten zu 90,9% atypische Beschwerden auf. Daraus ließ sich schließen, dass atypische Beschwerden auch auf atypischen manometrischen Befunden basieren könnten. Zum wiederholten Mal stellten sich die atypischen gastroenterologischen Beschwerden als relevanter Faktor dar. Allerdings lagen insgesamt nur 11 Patienten mit einem atypischen manometrischen Befund vor, so dass man vorsichtig über die Aussagekraft der Zusammenhänge sein sollte.

Zusätzlich konnte man sehen, dass bei typischen manometrischen Befunden, eine ca. 1,5 Mal geringere Wahrscheinlichkeit (59,0% vs. 41,0%) von atypischen gastroenterologischen Beschwerden existierte.

Des Weiteren konnten unsere Daten eine Verbindung zwischen den manometrischen Befunden und dem Vorkommen von Sodbrennen herstellen. Es zeigte sich, dass vermehrt Patienten mit atypischen manometrischen Befunden ein Sodbrennen als kein Sodbrennen (62,5% vs. 37,5%) beschrieben. Umgekehrt wiesen Patienten mit typischen manometrischen Befunden 4,3 Mal seltener das Vorkommen von

Sodbrennen (18,9% vs. 81,1%) auf. Abermals erschien das Sodbrennen sogar in der Diagnosestellung mit der Manometrie Probleme zu bereiten.

Zwischen den atypischen und typischen Beschwerden konnte im Vergleich mit dem Druck im unteren Ösophagussphinkter oder der Kontraktionsamplitude kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Jedoch lag der Mittelwert des Drucks im unteren Ösophagussphinkter bei Patienten mit atypischen Beschwerden mit 33,27 mmHg um 1,54 mmHg höher als bei Patienten mit typischen Beschwerden. Umgekehrt verhielt es sich mit der Kontraktionsamplitude. Diese war mit 31,25 mmHg um 3,6 mmHg niedriger bei Patienten mit atypischen Beschwerden.

Insgesamt unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Theorie, dass weitere Phänotypen der Achalasie existieren. Jedoch sind weitere detailliertere Untersuchungen mit einem größeren Kollektiv von atypischen manometrischen Befunden dafür notwendig.

5.4.4 Die typische und atypische Präsentation im Röntgenbreischluck

Im Ösophagusbreischluck fanden sich bei 77,3% der Patienten typische radiologische Befunde mit einer Dilatation des Ösophagus, einer Kardiastenose oder einer Kontrastmittelsäule. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls in der Literatur beschrieben (103). Hier wurde in zwei Dritteln der Fälle mit Hilfe der radiologischen Ergebnisse die Diagnose gestellt.

Bei 34,7% der Patienten bestand ein stark, bei 47,3% der Patienten ein leicht dilatierter Ösophagus. In 11,0% der Fälle lag eine normale Weite des Ösophagus vor. Die durchschnittliche Ösophagusweite betrug $4,4 \pm 1,6$ cm. Die Kardia war im Mittelwert $3,5 \pm 2,4$ mm weit. Vor allem zeigte sich aber eine Kontrastmittelsäule von $9,1 \pm 5,6$ cm. Obwohl fast jeder Patient Auffälligkeiten im Röntgenbreischluck vorweist, sind diese häufig unspezifisch. Vor allem in der Frühphase der Achalasie können diese typischen Befunde noch nicht ausgeprägt zu finden sein (168).

Es existierten darüber hinaus bei 28,0% der Patienten tertiäre Kontraktionen. Eine Verbindung zwischen dem Vorkommen von tertiären Kontraktionen und atypischen Beschwerden konnte nicht nachgewiesen werden. Es bestand die Tendenz, dass es ohne tertiäre Kontraktionen im Endeffekt 1,5 Mal häufiger (59,3%) gastroenterologische Fehldiagnosen gibt als mit tertiären Kontraktionen (40,7%). Mehr als doppelt so häufig traten ohne tertiäre Kontraktionen keine

gastroenterologische Fehldiagnosen (70,7%), verglichen mit gastroenterologischen Fehldiagnosen (29,3%), auf. Das heißt, dass tertiäre Kontraktionen durchaus zur Verdachtsdiagnose einer Achalasie passen und neben dem Sektglasphänomen und dem erweiterten Ösophagus mit Kontrastmittelsäule als typisches Phänomen im Ösophagusbreischluck gewertet werden können.

Die typischen und atypischen radiologischen Befunde zeigten alle keinen Zusammenhang mit dem Vorkommen atypischer Beschwerden. Patienten mit atypischen Beschwerden wiesen mit 4,53 cm eine stärkere Dilatation des Ösophagus auf, als Patienten mit typischen Beschwerden (4,26 cm). Der Unterschied im Median lag bei 0,5 cm. Genauso präsentierte sich die Kardiastenose bei Patienten mit atypischen Beschwerden mit 3,4 mm ausgeprägter, als bei Patienten mit typischen Beschwerden (3,6 mm). Der Median wies einen Unterschied von 1 mm nach. Typischerweise war ebenfalls die Kontrastmittelsäule bei Patienten mit atypischen Beschwerden höher. Der Mittelwert bei den Patienten mit atypischen Beschwerden lag bei 9,7 cm und der Median bei 11 cm. Bei den Patienten mit typischen Beschwerden betrug der Mittelwert 9,5 cm und der Median 9,5 cm. Klinisch kann man diese Zusammenhänge möglicherweise damit erklären, dass eine ausgeprägtere Erkrankung häufiger mit atypischen Symptomen einhergeht. Statistisch waren die eher geringen Unterschiede allerdings nicht signifikant. Passend dazu hatte Blam et al. zuvor beschrieben, dass weder die Schwere der Erkrankung, noch die Symptome mit den radiologischen Beschwerden korrelieren (105). Im Kontrast dazu erschien in einer Arbeit die Kardiaweite (2), in einer anderen Arbeit die Ösophagusweite (109) ein Risikofaktor für eine diagnostische Verzögerung zu sein.

Eine Relevanz konnten wir dagegen im Vergleich mit den kardialen Fehldiagnosen beobachten. Innerhalb der Patientengruppe mit kardialen Fehldiagnosen kam es 2,3 Mal häufiger zu einem typischen als zu einem atypischen radiologischen Befund (70,0% vs. 30,0%). Ansonsten trat bei atypischen radiologischen Befunden mehr als viermal seltener eine kardiale Fehldiagnose (81,2% vs. 18,8%) auf. Die Ergebnisse lassen sich sehr gut auf die Dilatation des Ösophagus zurückführen. In fortgeschrittenen Fällen kann es bekanntermaßen zur Entstehung eines Megaösophagus kommen (129). Man kann sich gut vorstellen, dass das Vorliegen eines massiv dilatierten Ösophagus zusammen mit einem Nahrungsaufstau retrosternale Schmerzen verursacht und es daher zu kardialen Fehldiagnosen

kommt. Andererseits hatten Eckardt et al. bereits in früheren Studien dieses Patientenkollektivs keine Verbindung zwischen dem Auftreten von retrosternalen Schmerzen und den radiologischen Befunden nachweisen können (107). Bei nur insgesamt 11 Fällen von kardialen Fehldiagnosen in unserer Studie verbleibt auch jetzt die Beurteilbarkeit zu diesem Gesichtspunkt eingeschränkt.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorheriger Arbeiten verbleibt, dass ein unauffälliger Breischluck letztlich die Diagnose einer Achalasie nicht ausschließt (53).

5.4.5 Endoskopie

Als eines der ersten diagnostischen Mittel wird vor allem die Endoskopie herangezogen, hauptsächlich um einen neoplastischen oder entzündlichen Prozess auszuschließen. In den frühen Stadien der Achalasie erscheint der Ösophagus eher unauffällig. Typischerweise lassen sich ein erhöhter Widerstand am gastroösophagealen Übergang und bei fortgeschrittenen Befunden ein dilatierter Ösophagus mit einer Retention von Nahrung oder größerer Mengen von Speichelresten nachweisen (60, 70, 128, 129).

Unsere Daten zeigten mit 55,7% typische endoskopische Befunde und damit eine bessere Sensitivität als in der Literatur beschrieben. In anderen Studien konnte eine Achalasie nur in einem Drittel der Fälle mit der Endoskopie nachgewiesen werden (103). Möglicherweise hängt dies auch mit der Erfahrung der Untersucher bei der Beurteilung subtiler endoskopischer Auffälligkeiten zusammen. Allerdings muss man anmerken, dass nicht alle der Endoskopien von unserer Klinik durchgeführt, jedoch zum Teil reevaluiert wurden.

Eine Verbindung zwischen dem Vorkommen von typischen oder atypischen endoskopischen Befunden und atypischen Beschwerden oder Fehldiagnosen konnte nicht aufgezeigt werden.

Bei der Endoskopie sollte das Vorliegen einer Ösophagitis oder einer Hiatushernie eine Achalasie nicht ausschließen. Denn stasebedingte Entzündungen können Refluxveränderungen ähneln und auch die Hiatushernie kann gleichzeitig vorhanden sein. Unseren Ergebnissen zufolge, sollte daher unbedingt eine weitere Diagnostik durchgeführt werden, wenn das erste diagnostische Mittel, eine Achalasie nicht eindeutig nachweisen kann, aber eine typische klinische Präsentation vorliegt.

6. Zusammenfassung

Im 21. Jahrhundert angelangt dauert es immer noch viel zu lange, bis eine Achalasie diagnostiziert wird, weil noch viele Aspekte der Erkrankungen unbekannt sind. Die Patienten leiden währenddessen an einer deutlich reduzierten Lebensqualität und erfahren eine unzureichende Behandlung.

Das Ziel der Studie war es, die atypischen Präsentationen der Achalasie zu identifizieren und deren Einfluss auf eine mögliche diagnostische Verzögerung bei der Diagnosestellung aufzuzeigen. Anhand eines großen Patientenkollektivs mit 300 Patienten wurden in einer retrospektiven Langzeitbeobachtungsstudie die gesamten Beschwerden der Patienten eruiert und deren diagnostischen Befunde der Manometrie, Gastroskopie und des Ösophagusbreischlucks durch einen standardisierten Erhebungsbogen erfasst. Es konnten typische sowie atypische Beschwerden und Befunde identifiziert und unterteilt werden. Die Studie zeigt, dass die Fehlinterpretation typischer Symptome oder die Adaptation der Patienten an ihre Symptome die diagnostische Verzögerung hervorruft, während das Auftreten atypischer Symptome den Boden für Fehldiagnosen bereitet.

Rein typische Symptome der Achalasie traten bei nur 38,3% der Patienten auf. Insgesamt bestanden bei 61,7% der Patienten andere, also atypische Beschwerden. Sowohl typische als auch atypische Beschwerden der Achalasie führten zu einer Vielzahl an Verdachts- oder Fehldiagnosen. Es ließ sich nachweisen, dass das Vorkommen von atypischen Beschwerden die Diagnosestellung wesentlich erschwerte. Im Vergleich bestanden 3,5 Mal häufiger Fehldiagnosen beim Vorliegen von atypischen Beschwerden als beim Vorliegen von typischen Beschwerden. Lagen atypische gastroenterologische Beschwerden vor, gestaltete sich die Diagnosestellung schwieriger. Nur 43,4% der Patienten mit atypischen gastroenterologischen Beschwerden erhielten die Diagnose einer Achalasie. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass das Vorkommen von atypischen gastroenterologischen Beschwerden für die Vielzahl an gastroenterologischen Fehldiagnosen ursächlich war. Insgesamt bestanden nämlich bei 31,0% der Patienten gastroenterologische Fehldiagnosen, hauptsächlich die Diagnose einer Refluxkrankheit oder einer eosinophilen Ösophagitis. Eine wesentliche Rolle spielten dabei Sodbrennen und Übelkeit. Patienten, die kein Sodbrennen beschrieben,

erhielten sechsmal häufiger die Diagnose einer Achalasie, als Patienten mit Sodbrennen. Bei einem Auftreten von Übelkeit wurden ausschließlich andere Fehldiagnosen gestellt.

Insgesamt bestand im vorliegenden Patientenkollektiv eine Symptombdauer von $4,74 \pm 6,87$ Jahren bis zur Diagnosestellung. Letztendlich ließ sich jedoch keine Verbindung zwischen der diagnostischen Verzögerung und dem Vorkommen von atypischen Beschwerden oder Fehldiagnosen nachweisen.

Um eine Achalasie zu diagnostizieren, stellte die Manometrie die sensitivste Untersuchungsmethode mit 91,0%, verglichen mit der Gastroskopie (55,7%) und dem Ösophagusbreischluck, (77,3%) dar. Nichtsdestotrotz traten auch bei der Manometrie atypische manometrische Befunde auf. Tatsächlich ließ sich eine statistische Signifikanz mit den atypischen Beschwerden nachweisen. Bei einem Vorliegen von atypischen manometrischen Befunden fanden sich zu 90,9% atypische Beschwerden. Folglich korrelierten atypische gastroenterologische Beschwerden auch mit atypischen manometrischen Befunden.

Unseren Ergebnissen zufolge sollten sich Ärzte dem Spektrum der verschiedenen Symptome der Achalasie bewusst sein. Denn die diagnostischen Verzögerungen scheinen häufig Missinterpretationen typischer Befunde zu sein und können nicht durch atypische Präsentationen begründet werden. Manche Beschwerden können dabei behandelnde Ärzte zum Stellen einer Fehldiagnose verleiten. Insbesondere sollten Symptome, wie beispielsweise Sodbrennen oder Übelkeit, nicht von der Diagnose der Achalasie ablenken. Eine gründliche Anamnese muss erfolgen, da Patienten scheinbar auch das Symptom Erbrechen häufig mit der eigentlichen Regurgitation verwechseln. Entsprechend unserer Ergebnisse sollte beim Vorliegen einer typischen klinischen Präsentation unbedingt eine weitere Diagnostik durchgeführt werden, auch wenn das erste diagnostische Mittel eine Achalasie nicht eindeutig nachweisen konnte. Den Goldstandard stellt dabei weiterhin die Manometrie dar, die allerdings zumindest initial auch atypische Befunde erbringen kann. Gleichwohl konnte gezeigt werden, dass das Vorkommen von tertiären Kontraktionen im Ösophagusbreischluck als ein typisches Kriterium der Achalasie gewertet werden kann.

In den letzten Jahren kam es zu einem Gewinn an Erkenntnissen und Entwicklungen im Bereich der Achalasie. Zuletzt wurde 2020 eine European Guideline zur Achalasie veröffentlicht. Diese lässt hoffen, dass hieraus künftig eine Verbesserung im Umgang

mit den Symptomen und der Diagnostik resultiert, nicht nur für uns Ärzte, sondern auch für die Patienten.

7. Literaturverzeichnis

1. Sammataro D, Avitabile A. The beekeeper's handbook. 3rd ed. Ithaca, NY: Cornell University Press; 1998.
2. Eckardt VF, Köhne U, Junginger T, Westermeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42(3):580–5. doi: 10.1023/a:1018855327960.
3. Vantrappen G, Hellemans J, Deloof W, Valembois P, Vandembroucke J. Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. *Gut* 1971; 12(4):268–75. doi: 10.1136/gut.12.4.268.
4. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F. *Waldeyer: Anatomie des Menschen*. 17. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2009.
5. Long JD, Orlando RC. Esophageal submucosal glands: structure and function. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10):2818–24. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.1422_b.x.
6. Bartolome G, Schröter-Morasch H, Hrsg. *Schluckstörungen: Interdisziplinäre Diagnostik und Rehabilitation*. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018. (German Medical Collection; Bd. 79).
7. Logemann JA. *Evaluation and treatment of swallowing disorders*. 1. Aufl. San Diego, Calif.: College-Hill Press; 1983.
8. Dodds WJ, Stewart ET, Logemann JA. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154(5):953–63. doi: 10.2214/ajr.154.5.2108569.
9. Miller AJ. *The neuroscientific principles of swallowing and dysphagia*. San Diego, Calif.: Singular Publ; 1999. (Dysphagia series).
10. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19(4):691-707, vii. doi: 10.1016/j.pmr.2008.06.001.

11. Shaw SM, Martino R. The normal swallow: muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am* 2013; 46(6):937–56. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.006.
12. Diamant NE. Physiology of esophageal motor function. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(2):179–94.
13. Dua KS, Ren J, Bardan E, Xie P, Shaker R. Coordination of deglutitive glottal function and pharyngeal bolus transit during normal eating. *Gastroenterology* 1997; 112(1):73–83. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70221-x.
14. Shaker R, Dodds WJ, Dantas RO, Hogan WJ, Arndorfer RC. Coordination of deglutitive glottic closure with oropharyngeal swallowing. *Gastroenterology* 1990; 98(6):1478–84. doi: 10.1016/0016-5085(90)91078-k.
15. Palmer JB, Rudin NJ, Lara G, Crompton AW. Coordination of mastication and swallowing. *Dysphagia* 1992; 7(4):187–200. doi: 10.1007/bf02493469.
16. Pearson WG, Langmore SE, Yu LB, Zumwalt AC. Structural analysis of muscles elevating the hyolaryngeal complex. *Dysphagia* 2012; 27(4):445–51. doi: 10.1007/s00455-011-9392-7.
17. Jacob P, Kahrilas PJ, Logemann JA, Shah V, Ha T. Upper esophageal sphincter opening and modulation during swallowing. *Gastroenterology* 1989; 97(6):1469–78. doi: 10.1016/0016-5085(89)90391-0.
18. Castell JA, Dalton CB, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in humans. *Am J Physiol* 1990; 258(2 Pt 1):G173-8. doi: 10.1152/ajpgi.1990.258.2.G173.
19. Lang IM, Shaker R. An update on the physiology of the components of the upper esophageal sphincter. *Dysphagia* 1994; 9(4):229–32. doi: 10.1007/bf00301915.
20. McConnel FM, Cerenko D, Mendelsohn MS. Manofluorographic analysis of swallowing. *Otolaryngol Clin North Am* 1988; 21(4):625–35.
21. Humphries TJ, Castell DO. Pressure profile of esophageal peristalsis in normal humans as measured by direct intraesophageal transducers. *Am J Dig Dis* 1977; 22(7):641–5. doi: 10.1007/bf01073085.

22. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268(1 Pt 1):G128-33. doi: 10.1152/ajpgi.1995.268.1.G128.
23. Fisichella PM, Allaix ME, Morino M, Patti MG, Hrsg. *Esophageal Diseases: Evaluation and Treatment*. Cham, s.l.: Springer International Publishing; 2014.
24. Wuttge-Hannig A, Hannig C. Die Physiologie des Schluckakts. *Ther Umsch* 1991; 48(3):144–9.
25. Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29(11). doi: 10.1111/nmo.13100.
26. Sivarao DV, Goyal RK. Functional anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *The American Journal of Medicine* 2000; 108(4):27–37. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00337-x.
27. Hoffman MR, Ciucci MR, Mielens JD, Jiang JJ, McCulloch TM. Pharyngeal swallow adaptations to bolus volume measured with high-resolution manometry. *Laryngoscope* 2010; 120(12):2367–73. doi: 10.1002/lary.21150.
28. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Colangelo LA, Kahrilas PJ, Smith CH. Temporal and biomechanical characteristics of oropharyngeal swallow in younger and older men. *J Speech Lang Hear Res* 2000; 43(5):1264–74. doi: 10.1044/jslhr.4305.1264.
29. Shaker R, Belafsky PC, Postma GN, Easterling C. *Principles of Deglutition: A Multidisciplinary Text for Swallowing and its Disorders*. New York, NY: Springer; 2013.
30. Meltzer SJ. On the causes of the orderly progress of the peristaltic movements in the oesophagus. *Am J Physiol* 1899; (2):266–72.
31. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81(2):929–69. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.929.
32. Miller AJ. The search for the central swallowing pathway: the quest for clarity. *Dysphagia* 1993; 8(3):185–94. doi: 10.1007/bf01354537.

33. Kallmünzer B, Sörensen B, Neuhuber WL, Wörl J. Enteric co-innervation of striated muscle fibres in human oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(6):597–610. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01075.x.
34. Kim CD, Goyal RK, Mashimo H. Neuronal NOS provides nitrenergic inhibitory neurotransmitter in mouse lower esophageal sphincter. *Am J Physiol* 1999; 277(2):G280-4. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.2.G280.
35. Aggestrup S. Effect of regulatory polypeptides on the substance P stimulated lower esophageal sphincter pressure in pigs. *Regulatory Peptides* 1985; 12(1):1–7. doi: 10.1016/0167-0115(85)90181-8.
36. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res* 2003; 39(5):137–61. doi: 10.1540/jsmr.39.137.
37. Ward SM, Morris G, Reese L, Wang X-Y, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology* 1998; 115(2):314–29. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70198-2.
38. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol (Lond)* 2006; 576(Pt 3):653–8. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116624.
39. Ward SM, Sanders KM, Hirst GDS. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1:112–7. doi: 10.1111/j.1743-3150.2004.00485.x.
40. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334(17):1106–15. doi: 10.1056/NEJM199604253341707.
41. Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6):1404–14. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41775.x.
42. Malagelada J-R, Bazzoli F, Boeckxstaens G, Looze D de, Fried M, Kahrilas P et al. World gastroenterology organisation global guidelines: dysphagia--global guidelines and cascades update September 2014. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(5):370–8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000307.

43. Hurst AF. The treatment of achalasia of the cardia, so-called „cardiospasm“. *Lancet* 1927;618–24.
44. Cash BD, Wong RK. Historical perspective of achalasia. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2001; 11(2):221-34, v.
45. Birgisson S, Richter JE. Achalasia: what's new in diagnosis and treatment? *Dig Dis* 1997; 15 Suppl 1:1–27. doi: 10.1159/000171617.
46. Heyrovsky H. Casuistik und Therapie der idiopathischen Dilatation der Speiseröhre: Oesophagogastronanastomose. *Arch. klin. Chir.* 1913; (100):703–15.
47. Fuchs K-H, Stein HJ, Thiede A, Hrsg. *Gastrointestinale Funktionsstörungen: Diagnose, Operationsindikation, Therapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997.
48. Hurst, A.F., Rake, G.W. Achalasia of the cardia (so-called cardiospasm). *The Quarterly Journal of Medicine* 1930; (23):491–508.
49. Rake GW. On the pathology of achalasia. *Guy's Hospital Report* 1927; (77):141–50.
50. van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ, Bredenoord AJ. Incidence and costs of achalasia in The Netherlands. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30(2). doi: 10.1111/nmo.13195.
51. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(9):e256-61. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x.
52. Samo S, Carlson DA, Gregory DL, Gawel SH, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(3):366–73. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.030.
53. 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. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5806.

54. Arber N, Grossman A, Lurie B, Hoffman M, Rubinstein A, Lilos P et al. Epidemiology of achalasia in central Israel. Rarity of esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 1993; 38(10):1920–5. doi: 10.1007/bf01296119.
55. Birgisson S, Richter JE. Achalasia in Iceland, 1952-2002: an epidemiologic study. *Dig Dis Sci* 2007; 52(8):1855–60. doi: 10.1007/s10620-006-9286-y.
56. Stein CM, Gelfand M, Taylor HG. Achalasia in Zimbabwean blacks. *S Afr Med J* 1985; 67(7):261–2.
57. Tebaibia A, Boudjella MA, Boutarene D, Benmediouni F, Brahimi H, Oumnia N. Incidence, clinical features and para-clinical findings of achalasia in Algeria: Experience of 25 years. *World J Gastroenterol* 2016; 22(38):8615–23. doi: 10.3748/wjg.v22.i38.8615.
58. Kim E, Lee H, Jung H-K, Lee KJ. Achalasia in Korea: an epidemiologic study using a national healthcare database. *J Korean Med Sci* 2014; 29(4):576–80. doi: 10.3346/jkms.2014.29.4.576.
59. Cohen S. Motor disorders of the esophagus. *N Engl J Med* 1979; 301(4):184–92. doi: 10.1056/NEJM197907263010404.
60. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(8):1238-49; quiz 1250. doi: 10.1038/ajg.2013.196.
61. Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA* 2015; 313(18):1841–52. doi: 10.1001/jama.2015.2996.
62. Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB, Kahrilas PJ, Yang G-Y, Pandolfino JE. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(1):139–45. doi: 10.1111/nmo.12711.
63. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(4):327–37.
64. Aggestrup S, Uddman R, Sundler F, Fahrenkrug J, Håkanson R, Sørensen HR, Hambraeus G. Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1983; (84(5 Pt 1):924–7.

65. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, RIVEROS-MORENO V, Moncada S et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(11):724–8. doi: 10.1111/j.1365-2362.1993.tb01292.x.
66. Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, Scaramuzzi G, Santo E de et al. An Immunohistochemical Study of the Myenteric Plexus in Idiopathic Achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2015;1. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181bc9ebf.
67. 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. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01667.x.
68. Gockel I, Niebisch S, Becker J, Schumacher J, Müller M. So erkennen Sie die Achalasie. *MMW Fortschr Med* 2016; 158(21-22):80–3. doi: 10.1007/s15006-016-9110-3.
69. Gyawali CP. Achalasia: new perspectives on an old disease. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(1):4–11. doi: 10.1111/nmo.12750.
70. Jung H-K, Hong SJ, Lee OY, Pandolfino J, Park H, Miwa H et al. 2019 Seoul Consensus on Esophageal Achalasia Guidelines. *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26(2):180–203. doi: 10.5056/jnm20014.
71. Patel DA, Kim HP, Zifodya JS, Vaezi MF. Idiopathic (primary) achalasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:89. doi: 10.1186/s13023-015-0302-1.
72. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2013; 145(5):954–65. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.038.
73. Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol* 2012; 18(24):3050–7. doi: 10.3748/wjg.v18.i24.3050.
74. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *The Lancet* 2014; 383(9911):83–93. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0.
75. 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(11):1595–602. doi: 10.1136/gut.29.11.1595.

76. Hallal C, Kieling CO, Nunes DL, Ferreira CT, Peterson G, Barros SGS et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int* 2012; 28(12):1211–7. doi: 10.1007/s00383-012-3214-3.
77. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, Laet MH de, Chaouachi B et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet* 2000; 26(3):332–5. doi: 10.1038/81642.
78. Shteyer E, Edvardson S, Wynia-Smith SL, Pierri CL, Zangen T, Hashavya S et al. Truncating mutation in the nitric oxide synthase 1 gene is associated with infantile achalasia. *Gastroenterology* 2015; 148(3):533-536.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.044.
79. Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(6):597–602. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01284.x.
80. León AR de, La Serna JP de, Santiago JL, Sevilla C, Fernández-Arquero M, La Concha EG de et al. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(7):734-8, e218. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01497.x.
81. Nuñez C, García-González MA, Santiago JL, Benito MS, Mearín F, La Concha EG de et al. Association of IL10 promoter polymorphisms with idiopathic achalasia. *Hum Immunol* 2011; 72(9):749–52. doi: 10.1016/j.humimm.2011.05.017.
82. Latiano A, Palmieri O, Bossa F, Latiano T, Corritore G, Santo E de et al. Impact of genetic polymorphisms on the pathogenesis of idiopathic achalasia: Association with IL33 gene variant. *Hum Immunol* 2014; 75(4):364–9. doi: 10.1016/j.humimm.2014.01.004.
83. Santiago JL, Martínez A, Benito MS, Ruiz de León A, Mendoza JL, Fernández-Arquero M et al. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol* 2007; 68(10):867–70. doi: 10.1016/j.humimm.2007.07.005.

84. Vigo AG, Martínez A, La Concha EG de, 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. doi: 10.1038/ajg.2009.72.
85. Robertson CS, Martin BA, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993; 34(3):299–302. doi: 10.1136/gut.34.3.299.
86. Jones DB, Mayberry JF, Rhodes J, Munro J. Preliminary report of an association between measles virus and achalasia. *J Clin Pathol* 1983; 36(6):655–7. doi: 10.1136/jcp.36.6.655.
87. 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. doi: 10.1023/a:1018805600276.
88. Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A et al. 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. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01956.x.
89. Boeckxstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol* 2008; 103(7):1610–2. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01967.x.
90. Storch WB, Eckardt VF, Wienbeck M, Eberl T, Auer PG, Hecker A et al. Autoantibodies to Auerbach's plexus in achalasia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1995; 41(8):1033–8.
91. Moses PL, Ellis LM, Anees MR, Ho W, Rothstein RI, Meddings JB et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52(5):629–36. doi: 10.1136/gut.52.5.629.
92. Kraichely RE, Farrugia G, Pittock SJ, Castell DO, Lennon VA. Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci* 2010; 55(2):307–11. doi: 10.1007/s10620-009-0838-9.
93. Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Gamboa-Domínguez A, Valdovinos MA, Nuñez-Álvarez C, Martín-del-Campo LA et al. Achalasia--An Autoimmune

- Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study. *J Immunol Res* 2015; 2015:729217. doi: 10.1155/2015/729217.
94. 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. doi: 10.1097/00000478-200008000-00014.
 95. 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. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01249.x.
 96. Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002; 47(1):15–9. doi: 10.1023/a:1013242831900.
 97. Gockel I, Becker J, Wouters MM, Niebisch S, Gockel HR, Hess T et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet* 2014; 46(8):901–4. doi: 10.1038/ng.3029.
 98. Eckardt VF. Clinical Presentation and Complications of Achalasia. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2001; 11(2):281–92. doi: 10.1016/S1052-5157(18)30071-0.
 99. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992; 103(6):1732–8. doi: 10.1016/0016-5085(92)91428-7.
 100. Slone S, Kumar A, Jacobs J, Velanovich V, Richter JE. Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. *Dis Esophagus* 2020.
 101. Moonen A, Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(6):484–90. doi: 10.1097/MCG.000000000000137.
 102. 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. doi: 10.1007/s00268-008-9656-z.
 103. Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut* 1992; 33(8):1011–5. doi: 10.1136/gut.33.8.1011.

104. Eckardt AJ, Eckardt VF. Current clinical approach to achalasia. *World J Gastroenterol* 2009; 15(32):3969–75. doi: 10.3748/wjg.15.3969.
105. Blam ME, Delfyett W, Levine MS, Metz DC, Katzka DA. Achalasia: a disease of varied and subtle symptoms that do not correlate with radiographic findings. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8):1916–23. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05900.x.
106. Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F, Mahdavinia M, Malekzadeh R. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:12. doi: 10.1186/1471-230X-6-12.
107. Eckardt V, Stauf B, Bernhard G. Chest pain in achalasia: Patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999; 116(6):1300–4. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70493-2.
108. 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(7):883–7. doi: 10.1136/gut.28.7.883.
109. d'Alteroche L, Oung C, Fourquet F, Picon L, Lagasse JP, Metman EH. Evolution of clinical and radiological features at diagnosis of achalasia during a 19-year period in central France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(2):121–6. doi: 10.1097/00042737-200102000-00006.
110. Spechler SJ, Souza RF, Rosenberg SJ, Ruben RA, Goyal RK. Heartburn in patients with achalasia. *Gut* 1995; 37(3):305–8. doi: 10.1136/gut.37.3.305.
111. Massey BT, Hogan WJ, Dodds WJ, Dantas RO. Alteration of the upper esophageal sphincter belch reflex in patients with achalasia. *Gastroenterology* 1992; 103(5):1574–9. doi: 10.1016/0016-5085(92)91180-c.
112. Seeman H, Traube M. Hiccups and achalasia. *Ann Intern Med* 1991; 115(9):711–2. doi: 10.7326/0003-4819-115-9-711.
113. Bansal R, Sikder T, Aron J, Rajnish I, Walfish A. Lung Abscess: Atypical Presentation of Achalasia. *Am J Med Sci* 2016; 351(4):407. doi: 10.1016/j.amjms.2016.02.005.

114. Sinan H, Tatum RP, Soares RV, Martin AV, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Dis Esophagus* 2011; 24(4):224–8. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01126.x.
115. Makharia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, Goswami P, Aggarwal A et al. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(6):603-8, e20. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01268.x.
116. Lin Y-L, Liu Y-P, Chen P-H, Su W-K, Fan Y-K. Education and imaging. Gastrointestinal: spontaneous pneumomediastinum; an unusual presentation of achalasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(4):751. doi: 10.1111/jgh.12131.
117. Turan I, Ersoz G, Bor S. Swallow-induced syncope in a patient with achalasia. *Dysphagia* 2005; 20(3):238–40. doi: 10.1007/s00455-005-0014-0.
118. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM, Szachnowicz S, Seguro FC, Bianchi ET et al. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30(10):1–8. doi: 10.1093/dote/dox072.
119. Richter JE. The diagnosis and misdiagnosis of Achalasia: it does not have to be so difficult. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12):1010–1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.06.012.
120. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12):1020–4. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.022.
121. Rosenzweig S, Traube M. The diagnosis and misdiagnosis of achalasia. A study of 25 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(2):147–53. doi: 10.1097/00004836-198904000-00007.
122. Däbritz J, Domagk D, Monninger M, Foell D. Achalasia mistaken as eating disorders: report of two children and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(7):775–8. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283325d71.
123. Marshall JB, Russell JL. Achalasia mistakenly diagnosed as eating disorder and prompting prolonged psychiatric hospitalization. *South Med J* 1993; 86(12):1405–7. doi: 10.1097/00007611-199312000-00019.

124. Gockel I, Eckardt VF, Schmitt T, Junginger T. Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(4):378–85. doi: 10.1080/00365520510012118.
125. Ponds FA, van Raath MI, Mohamed SMM, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Diagnostic features of malignancy-associated pseudoachalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(11):1449–58. doi: 10.1111/apt.14057.
126. Obradović D, Sević BJ, Stojanović M, Ilić M, Ivanov I. "Stray" achalasia: From gastroenterologist to pulmonologist and back. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144(1-2):85–9. doi: 10.2298/sarh1602085o.
127. Jain M. Achalasia cardia: A diagnosis often delayed! *Indian J Gastroenterol* 2019; 38(2):183–4. doi: 10.1007/s12664-019-00942-x.
128. Dimitriu A, Gheorghe C. High Resolution Manometry - A Mandatory Examination in the Pre and Postoperative Assessment of Patients with Achalasia. *Chirurgia (Bucur)* 2018; 113(1):61–9. doi: 10.21614/chirurgia.113.1.61.
129. Vaezi MF, Felix VN, Penagini R, Mauro A, Moura EGH de, Pu LZCT et al. Achalasia: from diagnosis to management. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1381(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.13176.
130. Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(2):196–203. doi: 10.1038/ajg.2017.370.
131. Oude Nijhuis R, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(1):13–33. doi: 10.1177/2050640620903213.
132. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(4):G878-85. doi: 10.1152/ajpgi.00252.2007.

133. Müller M. Impact of high-resolution manometry on achalasia diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* 2015; 28(1):3–9.
134. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(2):160–74. doi: 10.1111/nmo.12477.
135. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1):27–37. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01532.x.
136. Roman S, Huot L, Zerbib F, Des Bruley Varannes S, Gourcerol G, Coffin B et al. High-Resolution Manometry Improves the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders in Patients With Dysphagia: A Randomized Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(3):372–80. doi: 10.1038/ajg.2016.1.
137. Hong SJ, Bhargava V, Jiang Y, Denboer D, Mittal RK. A unique esophageal motor pattern that involves longitudinal muscles is responsible for emptying in achalasia esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139(1):102–11. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.058.
138. Galey KM, Wilshire CL, Niebisch S, Jones CE, Raymond DP, Litle VR et al. 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; discussion 162-3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.008.
139. 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. doi: 10.1053/gast.2001.22539.
140. Smeets FGM, Masclee AAM, Keszthelyi D, Tjwa ETTL, Conchillo JM. Esophagogastric junction distensibility in the management of achalasia patients: relation to treatment outcome. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(10):1495–503. doi: 10.1111/nmo.12651.
141. Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical

- Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(3):325–34. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.022.
142. van Hoeij FB, Prins LI, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Efficacy and safety of pneumatic dilation in achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31(7):e13548. doi: 10.1111/nmo.13548.
143. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Des Bruley Varannes S, Costantini M et al. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut* 2016; 65(5):732–9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310602.
144. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, Baker ME et al. The Long-term Efficacy of Pneumatic Dilatation and Heller Myotomy for the Treatment of Achalasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4(5):580–7. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00986-9.
145. Hulselmans M, Vanuytsel T, Degreef T, Sifrim D, Coosemans W, Lerut T et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(1):30–5. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.020.
146. Portale G, Costantini M, Rizzetto C, Guirroli E, Ceolin M, Salvador R et al. Long-term outcome of laparoscopic Heller-Dor surgery for esophageal achalasia: possible detrimental role of previous endoscopic treatment. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(9):1332–9. doi: 10.1016/j.gassur.2005.10.001.
147. Stewart RD, Hawel J, French D, Bethune D, Ellsmere J. S093: pneumatic balloon dilation for palliation of recurrent symptoms of achalasia after esophagomyotomy. *Surg Endosc* 2018; 32(9):4017–21. doi: 10.1007/s00464-018-6271-4.
148. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42(4):265–71. doi: 10.1055/s-0029-1244080.
149. Ponds FA, Fockens P, Lei A, Neuhaus H, Beyna T, Kandler J et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A

- Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(2):134–44. doi: 10.1001/jama.2019.8859.
150. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, Repici A, Rahden BHA von, Bredenoord AJ et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med* 2019; 381(23):2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa1905380.
151. 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. doi: 10.1097/SLA.0000000000002311.
152. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.022.
153. Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg* 2019; 106(4):332–41. doi: 10.1002/bjs.11049.
154. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Des Bruley Varannes S, Chaussade S, Costantini M et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144(4):718-25; quiz e13-4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.027.
155. Oude Nijhuis RAB, Prins LI, Mostafavi N, van Etten-Jamaludin FS, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Factors Associated With Achalasia Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(7):1442–53. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.008.
156. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut* 2004; 53(5):629–33. doi: 10.1136/gut.2003.029298.
157. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12):CD005046. doi: 10.1002/14651858.CD005046.pub3.

158. Zaninotto G, Annese V, Costantini M, Del Genio A, Costantino M, Epifani M et al. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia. *Ann Surg* 2004; 239(3):364–70. doi: 10.1097/01.sla.0000114217.52941.c5.
159. Ates F, Vaezi MF. The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. *Gut and liver* 2015; 9(4):449–63.
160. Ponce J, Ortiz V, Maroto N, Ponce M, Bustamante M, Garrigues V. High prevalence of heartburn and low acid sensitivity in patients with idiopathic achalasia. *Dig Dis Sci* 2011; 56(3):773–6. doi: 10.1007/s10620-010-1343-x.
161. Katz PO, Richter JE, Cowan R, Castell DO. Apparent complete lower esophageal sphincter relaxation in achalasia. *Gastroenterology* 1986; 90(4):978–83. doi: 10.1016/0016-5085(86)90876-0.
162. Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10):971–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03664.x.
163. Philpott H, Garg M, Tomic D, Balasubramanian S, Sweis R. Dysphagia: Thinking outside the box. *World J Gastroenterol* 2017; 23(38):6942–51. doi: 10.3748/wjg.v23.i38.6942.
164. Cools-Lartigue J, Chang S-Y, Mckendy K, Mayrand S, Marcus V, Fried GM et al. Pattern of esophageal eosinophilic infiltration in patients with achalasia and response to Heller myotomy and Dor fundoplication. *Dis Esophagus* 2013; 26(8):766–75.
165. Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: novel concepts regarding pathogenesis and clinical manifestations. *Journal of gastroenterology* 2019; 54(10):837–44.
166. Sato H, Nakajima N, Takahashi K, Hasegawa G, Mizuno K-I, Hashimoto S et al. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(13):2414–23.
167. Sato H, Terai S. Eosinophilic Esophageal Myositis (EoEM) Causes Jackhammer Esophagus, Rarely Posing a Problem in the Differential Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(8):1263–4.

168. Pohl D, Tutuian R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16(3):297–303.

8. Anhang

8.1 Erhebungsbogen

Erhebungsbogen: Achalasie und atypical presentation

Patientencode (Initialen und Geburtsdatum): _____ /

Basisdaten

Geburtsdatum (TT/MM/JJ) _____ . .

Untersuchungsdatum (TT/MM/JJ) _____ . .

Geschlecht (1=weiblich, 2=männlich) _____

Größe (cm) _____

Gewicht (kg) _____

Symptome

Dysphagie (0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3=mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Regurgitation (0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Gewichtsverlust (0=nein, 1<5kg, 2=5-10kg, 3>10kg) _____

Eckardt Score (Stage 0=0-1, Stage 1=2-3, Stage 2=4-6, Stage 3=>6) _____ **Stage**

Retrosternale Krämpfe/Schmerzen (0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten)

Husten 0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Aufstoßen 0=nein, 1=ja _____

Sodbrennen (0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Sodbrennen (seit wann in Jahren) _____

Zeit von Symptom bis ED (in Jahren) _____

Atypische Symptome

Freitext _____

Übelkeit (0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Globusgefühl (0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Atemnot/Husten: 0=nein, 1=gelegentlich, 2= täglich, 3= mehrmals täglich bei Mahlzeiten) _____

Fehldiagnosen/Verdachtsdiagnosen: _____

Manometrie

Druck im UÖS mmHg _____

Schluckrelaxation des UÖS (0=nein, 1=50-80%, 2=>80% _____

Tubuläre Peristaltik (0= 100% simultane Kontraktionen, 1= propulsive Peristaltik, 2=gemischt _____

Kontraktionsamplitude mmHg__5cm/mittlerer Abschnitt _____

Kontraktionsamplitude mmHg__10cm/distaler Abschnitt _____

Kontraktionsamplitude mmHg__Mittelwert _____

Radiologische Befunde

Ösophagusweite (0=normal, 1=leicht dilatiert, 2= stark dilatiert (>= 5cm) _____

Weite des Ösophagus cm _____

Kardiaweite mm _____

KM-Säule cm _____

Tertiäre Kontraktionen (0=nein, 1=ja), _____

Andere radiologische Befunde (z.B. Röntgen-Thorax, CT etc.): _____

Endoskopische Befunde

Achalasie (0=nein, 1=ja, 2= V.a.) _____

Refluxösophagitis (0=nein, 1=I°, 2= II°, 3=III°,4=IV°) _____

Hernie (0=nein, 1=klein, 2= groß) _____

Fragen zur Person und Gesundheit

Vorausgegangene Behandlung der Achalasie _____

Nachfolgende Behandlung der Achalasie _____

Vorerkrankungen (Freitext) _____

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn _____, der jahrzehntelang akribisch eine Datenbank von Achalasiepatienten erstellt hat. Ebenfalls möchte ich Frau _____ und Herrn _____ für die tatkräftige und jahrelange Unterstützung bedanken. Sie haben sich stets Zeit genommen, um Fragen zu der Ausarbeitung der Promotion zu besprechen und zu diskutieren. Genauso bedanke ich mich bei Herrn _____ aus dem Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) für seine engagierte Betreuung. Zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Geduld, Motivation und die Gebete.

Tabellarischer Lebenslauf