

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

Functional Outflow Obstruction – Diagnostik, Einteilung und Entwicklung einer
befundadaptierten Therapie

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

Vorgelegt von

Vivien Justine Greif, geb. Bibow
aus Kiel

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. August 2023

Für meine geliebte Familie.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 6 -
ABBILDUNGSVERZEICHNIS:	- 7 -
TABELLENVERZEICHNIS:	- 8 -
ANHANG:	- 8 -
1. EINLEITUNG:	- 9 -
1.1 HINTERGRUND	- 9 -
1.2 FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION	- 9 -
1.3 ZIEL DIESER ARBEIT	- 10 -
2. LITERATURDISKUSSION MANOMETRIE	- 11 -
2.1 MANOMETRIE ALLGEMEIN	- 11 -
2.2 AUSWERTUNG	- 12 -
2.3 IMPEDANZ	- 15 -
2.4 MULTIPLE RAPID SWALLOW	- 16 -
2.5 CHICAGO KLASSIFIKATION	- 17 -
2.6 KRANKHEITSBILDER NACH DER CHICAGO KLASSIFIKATION CHARAKTERISIERT	- 18 -
2.6.1 ALLGEMEIN	- 18 -
2.6.2 FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION	- 19 -
2.6.3 ACHALASIE TYP I (HYPOMOTILE BZW. KLASSISCHE FORM)	- 19 -
2.6.4 ACHALASIE TYP II (MIT PANÖSOPHAGEALER KOMPRESSION)	- 19 -
2.6.5 ACHALASIE TYP III (MIT SPASTIK)	- 20 -
2.6.6 ÖSOPHAGUSSPASMUS	- 20 -
2.6.7 HYPERKONTRAKTILER (JACKHAMMER) ÖSOPHAGUS	- 20 -
2.6.8 HYPOMOTILER ÖSOPHAGUS	- 20 -
3. LITERATURDISKUSSION FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION	- 22 -
3.1 ALLGEMEIN	- 22 -
3.2 ÄTIOLOGIE	- 23 -
3.3 SYMPTOME	- 26 -
3.4 DIAGNOSTIK	- 27 -
3.5 MANOMETRIE-BEFUND	- 28 -
3.6 DIFFERENZIERUNG PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER FOO	- 31 -
3.7 THERAPIEN UND PROGNOSE	- 32 -
4. MATERIAL UND METHODEN	- 34 -
4.1 PATIENTEN-AKQUISITION	- 34 -
4.2 ANAMNESE UND FRAGEBÖGEN	- 34 -
4.3 DIE MANOMETRIE	- 36 -
4.4 ABLAUF DER UNTERSUCHUNG	- 37 -
4.5 DESINFEKTION	- 39 -
4.6 AUSWERTUNG	- 39 -
4.7 DATENAUSWERTUNG	- 40 -
5. ERGEBNISSE	- 41 -
5.1 EPIDEMIOLOGIE	- 41 -
5.2 GESCHLECHTSVERTEILUNG – GESAMTES KOLLEKTIV	- 41 -

5.3 ALTERSVERTEILUNG	- 41 -
5.4 DIAGNOSEN-VERTEILUNG	- 41 -
5.5 FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION	- 44 -
5.6 MANOMETRISCHE KOINZIDENZ VON FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION UND HIATUSHERNIEN	- 46 -
5.7 SYMPTOME DER PATIENTEN MIT EINER FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION	- 47 -
5.8 DYSPHAGIE	- 50 -
5.9 REGURGITATION	- 52 -
5.10 AUSWERTUNG DER DRUCKVERHÄLTNISSE	- 55 -
5.10.1 INTEGRATED RELAXATION PRESSURE	- 55 -
5.10.2 INTRABOLUS PRESSURE	- 57 -
5.10.3 DISTAL CONTRACTILE INTEGRAL	- 61 -
5.11 VORBEFUNDE UND VOROPERATIONEN AM HIATUS	- 65 -
5.12 ÖSOPHAGOGASTRODUODENOSKOPIE	- 66 -
5.12 RÖNTGENBREISCHLUCK	- 69 -
5.13 ANATOMISCHE VERSUS FUNKTIONELLE FOO	- 69 -
5.14 THERAPIEN UND VERLAUFSBEOBACHTUNGEN	- 75 -
5.14.1 OPERATIONEN	- 75 -
5.14.2 VERLAUFSKONTROLLEN	- 75 -
5.14.3 INTERVENTIONEN	- 76 -
5.15 ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	- 77 -
6. DISKUSSION	- 78 -
6.1 EINLEITUNG	- 78 -
6.2 DISKUSSION DER METHODEN	- 78 -
6.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	- 81 -
6.3.1 INZIDENZEN	- 81 -
6.3.2 GESCHLECHTSVERTEILUNG	- 82 -
6.3.3 ALTERSVERTEILUNG	- 83 -
6.4 DISKUSSION DER DIAGNOSTIK	- 84 -
6.4.1 HIATUSHERNIEN	- 84 -
6.4.2 INTRABOLUS PRESSURE UND DISTAL CONTRACTILE INTEGRAL	- 87 -
6.4.3 INTEGRATED RELAXATION PRESSURE	- 90 -
6.4.4 FUNKTIONELLE VERSUS ANATOMISCHE FUNCTIONAL OUTFLOW OBSTRUCTION	- 92 -
6.5 DISKUSSION DER SYMPTOME:	- 98 -
6.6 DISKUSSION DER THERAPIERGEBNISSE UND VERLAUFSBEOBACHTUNGEN	- 101 -
7. ZUSAMMENFASSUNG	- 108 -
LITERATURVERZEICHNIS:	- 110 -
DANKSAGUNG:	- 115 -
LEBENS LAUF:	- 116 -
ANHANG:	- 117 -

Abkürzungsverzeichnis

a. e.	Am ehesten
Bspw.	Beispielsweise
Bzgl.	Bezüglich
CBT	Complete Bolus Transit
CC	Chicago Classification
DCI	Distal Contractil Integral
CDP	Contractile Deceleration Point
DDW	Digestive Disease Week
DL	Distal latency
Dr.	Doktor
EJOO	Esophagogastric Junction Outflow Obstruction
EndoFlip	Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe
ETP	Esophageal Pressure Topography Plots
FC	Functional Clearance
FOO	Functional Outflow Obstruction
HRM	High Resolution Manometry
HRIM	High Resolution Impedance Manometry
HRQOL	Health Related Quality Of Life
Hrsg.	Herausgeber
HTLES	Hypertensiv lower esophagus sphincter
HWK	Halswirbelkörper
i. S.	Im Sinne
IBP	Intrabolus Pressure
IRP	Integrated Relaxation Pressure
Lat.	Lateinisch
LES	Lower esophageal sphincter
LHM	Laparoskopische Heller Myotomie
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PD	Pneumatische Dilatation
POEM	Perorale endoskopische Myotomie
Prof.	Professor
Resp.	Respektive
Sog.	Sogenannt
TZ	Transitionalzone
UES	Upper esophageal sphincter
Vollst.	Vollständig

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 2.1: Clouse-Plot eines Normalbefundes

Abb. 3.1: Clouse-Plot einer Functional Outflow Obstruction

Abb. 5.1: Diagnosenverteilung der ersten Manometrischen Diagnose

Abb. 5.2: Diagnosenverteilung der zweiten Manometrischen Diagnose

Abb. 5.3: Diagnosenverteilung der dritten Manometrischen Diagnose

Abb. 5.4: Altersverteilung der FOO Patienten

Abb. 5.5: Primäres Symptom der FOO Patienten

Abb. 5.6: Sekundäres Symptom der FOO Patienten

Abb. 5.7: Tertiäres Symptom der FOO Patienten

Abb. 5.8: Intensität der Dysphagie der FOO Patienten

Abb. 5.9: Häufigkeit der Dysphagie der FOO Patienten

Abb. 5.10: Lokalisation der Dysphagie der FOO Patienten

Abb. 5.11: Intensität der Regurgitation der FOO Patienten

Abb. 5.12: Häufigkeit der Regurgitation der FOO Patienten

Abb. 5.13: Art der Regurgitation der FOO Patienten

Abb. 5.14: Korrelation des IRP mit dem Symptom Dysphagie

Abb. 5.15: Korrelation des IRP mit dem Symptom Dysphagie

Abb. 5.16: IBP bei FOO Patienten und Patienten mit Normalbefund

Abb. 5.17: Korrelation des IBP mit dem Symptom Dysphagie

Abb. 5.18: Korrelation des IBP mit dem Symptom Regurgitation

Abb. 5.19: Korrelation von IBP und IRP bei FOO Patienten

Abb. 5.20: DCI bei FOO Patienten und Patienten mit Normalbefund

Abb. 5.21: Korrelation des DCI mit dem Symptom Dysphagie

Abb. 5.22: Korrelation des DCI mit dem Symptom Regurgitation

Abb. 5.23: Korrelation von DCI und IRP bei FOO Patienten

Abb. 5.24: IRP bei Patienten mit anatomischer und funktioneller FOO

Abb. 5.25: DCI bei Patienten mit anatomischer und funktioneller FOO

Abb. 5.26: IBP bei Patienten mit anatomischer und funktioneller FOO

Tabellenverzeichnis:

Tab. 5.1: Inzidenz von Hiatushernien bei den FOO Patienten

Tab. 5.2: Operationsarten

Tab. 5.3: Diagnosen der ÖGD vor der manometrischen FOO-Diagnose

Tab. 5.4: Diagnosen der ÖGD nach der manometrischen FOO-Diagnose

Tab. 5.5: Kreuztabelle. Primäre Symptome bei struktureller oder funktioneller FOO

Tab. 5.6: Kreuztabelle. Reflux-Symptome bei struktureller oder funktioneller FOO

Tab. 5.7 Kreuztabelle. Brustschmerzen bei struktureller oder funktioneller FOO

Tab. 5.8 Kreuztabelle. Dysphagie bei struktureller oder funktioneller FOO

Tab. 5.9 Kreuztabelle. Regurgitation bei struktureller oder funktioneller FOO

Tab. 5.10 Zufriedenheit und Erfolgsrate der operativen Versorgung.

Tab. 5.11 Ergebnis der Interventionen

Tab. 5.12 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Anhang:

Fragebogen Manometrie

1. Einleitung:

1.1 Hintergrund

Motilitätsstörungen der Speiseröhre sind häufige Erkrankungen, die Menschen jeden Alters betreffen und sich in einer Vielzahl von Symptomen äußern können.

Mit der „Chicago Klassifikation“ erschien 2007 erstmals eine geeignete systematische Krankheitseinteilung, um die verschiedenen Krankheitsbilder zu definieren und kategorisieren [1]. Sie beruht auf der standardisierten Untersuchung der Speiseröhre mittels manometrischem Messverfahren, das seither den Goldstandard in der Diagnostik von Motilitätsstörungen der Speiseröhre darstellt und insbesondere in Grenzfällen der standardisierten Differentialdiagnostik dient [2].

In der aktuellen Version (Chicago Classification v4.0) wird zwischen den obstruktiven Erkrankungen (Achalasie Grad I-II und Functional Outflow Obstruction) und den Motilitätsstörungen, also Bewegungsstörungen ohne Obstruktion, unterschieden. Die Functional Outflow Obstruction, zu dt. Funktionelle Ausfluss Obstruktion, ist dabei ein neues und bisher wenig erforschtes Krankheitsbild. Es beschreibt eine Funktionsstörung der Speiseröhre mit diversen fakultativ auftretenden Symptomen und einer Vielzahl potentieller Ätiologien.

1.2 Functional Outflow Obstruction

Die Functional Outflow Obstruction versteht sich nicht als ein einzelnes definiertes Krankheitsbild, sondern eher als ein Überbegriff für eine heterogene Gruppe von Einzelerkrankungen, die durch eine Vielzahl von Ursachen ausgelöst wird und sich in einer Reihe verschiedener Symptome widerspiegelt. Dabei ist ausschlaggebend, dass es zu einer Durchtritts- bzw. Abflussbehinderung der Nahrungsmittel während der Nahrungsaufnahme im Bereich des unteren Ösophagussphinkters (Lower Esophageal Sphincter, LES) kommt, die sich manometrisch in Form einer pathologischen Erhöhung des lokalen Druckes widerspiegelt. Eine solche Druckerhöhung kann auch im Rahmen einer anderen Bewegungsstörung der Speiseröhre auftreten, der Achalasie. Differentialdiagnostisch ist daher eine genauere Betrachtung der einzelnen manometrisch erhobenen Parameter obligat (siehe Krankheitsbilder, Achalasie).

Wie oben bereits erwähnt, werden Abflussbehinderungen verschiedener Ätiologien im Bereich des LES unter dem Begriff FOO zusammengefasst. Dabei wird unterschieden zwischen den idiopathischen und anatomisch bedingten Abflussstörungen. Eine der wichtigsten Ursachen der anatomisch bedingten Fälle stellt dabei die paraoesophageale Hiatushernie dar. Aber auch andere Ursachen, wie Raumforderungen innerhalb der Speiseröhre selbst, in der Bauch- oder der Brusthöhle oder iatrogene postoperative Obstruktionen sind denkbar. Bei einem großen Teil der Fälle sind jedoch trotz intensiver Diagnostik keine strukturellen Anomalien feststellbar, sodass die Erkrankung als idiopathisch klassifiziert wird [3]. Die Hauptsymptome stellen dabei der retrosternale Schmerz, die Schluckbeschwerden und die Regurgitation dar. Der Verlauf der Symptome ist sehr individuell. So kann es durchaus zu spontanen Remissionen aller Symptome kommen, aber auch zu einer Progression zum Krankheitsbild der Achalasie [4, 5].

1.3 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das Krankheitsbild der Functional Outflow Obstruction genauer zu betrachten und zu charakterisieren. Die diagnostischen Grenzwerte der Erkrankungen sollen genau analysiert und im Kontext der aktuellen Literaturgrundlagen diskutiert und bewertet werden. Dafür wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 539 Patienten mittels manometrischer und teilweise zusätzlich anderer Messverfahren untersucht und mit Hilfe detaillierter Fragebögen anamnestiziert.

Das Ergebnis der Analyse der Symptomkonstellation und der Betrachtung der Krankheitsverläufe bei Anwendung verschiedener Therapien soll dem Untersucher helfen, schon frühzeitig die Verdachtsdiagnose der FOO stellen zu können, bei besserer Symptomzuordnung eine Abgrenzung der verschiedenen Ätiologien ermöglichen und dadurch helfen, eine optimale individuelle Therapiestrategie zu wählen.

2. Literaturdiskussion Manometrie

2.1 Manometrie allgemein

Bei der Manometrie handelt es sich um ein physikalisches Messverfahren, bei dem Drücke in Hohlsystemen abgeleitet werden. In der Medizin wird es in der Speiseröhre und im Enddarm, aber bspw. auch in der Urologie im Rahmen von Zystometrien angewandt. Mithilfe der Messwerte können Spasmen, Atonien sowie Pathologien bei funktionellen Bewegungsabläufen sehr genau diagnostiziert und verlaufsbeurteilt werden. Es gibt Wasser-perfundierte und solide Systeme [6].

Mit Einführung der High-Resolution Manometry, kurz HRM, eröffneten sich neue Wege zur Diagnostik funktioneller Beschwerden der Speiseröhre. Bei der Auswertung der herkömmlichen Manometrien wurde der gemessene intraösophageale Druck an wenigen einzelnen Lokalisationen in Pharynx und Ösophagus (in der Regel 3-6 Messpunkte, [2]) gemessen und in einzelnen Graphen gegen die Zeit aufgetragen. Das neue System produziert eine dynamische, visuelle Darstellung des Schluckaktes entlang der gesamten Speiseröhre, ebenfalls aufgetragen gegen die Zeit [7, 8]. Diese Abbildung, die als ETP (Esophageal Pressure Topography Plots) oder „Clouse-Plot“ (benannt nach dem Erfinder Ray Eugene Clouse (1951-2007)) bezeichnet wird, verfügt über eine farbcodierte Amplitudendarstellung, die optisch den Höhenlinien eines Gebirgs-Topogramms nahekommt. Anders als die herkömmliche Darstellung gibt es hierbei also nur *einen* Graphen, der Druckamplituden, Zeit und Topographie vereint. Der englische Begriff „spatiotemporal contour plot“ erfasst alle Eigenschaften des Clouse-Plots [9]. Mit diesen Clouse-Plots ist die Darstellung sehr intuitiv gestalten. Der Untersucher kann in Echtzeit die Bewegung der Speiseröhre während des Schluckaktes nachvollziehen und kann viele Pathologien wie bspw. eine Spastik oder eine Aperistaltik sofort erkennen [10].

Außerdem lassen sich funktionelle Einschränkungen oder anatomische Anomalien mit der HRM dank der hohen Auflösung sehr genau auf den betroffenen Abschnitt der Speiseröhre lokalisieren [5]. Diese hohe Auflösung ist den 36 Druckableitungen mit insgesamt 432 Druckmesspunkten geschuldet, die in den neuen Geräten Verwendung finden. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, eine Pathologie zwischen den wenigen Messpunkten der konventionellen Manometrie zu übersehen, minimiert [9].

Die HRM stellt aktuell den Goldstandard in der Diagnostik von Motilitätsstörungen der Speiseröhre dar und sollte nach endoskopischem Ausschluss struktureller Anomalien

bei jedem Patienten mit der entsprechenden klinischen Fragenstellung durchgeführt werden [2].

2.2 Auswertung

Die Darstellung der Manometrie erfolgt wie bereits erwähnt in den sog. Clouse-Plot. Hierbei ist der Beginn eines Schluckes durch das Öffnen des oberen Ösophagussphinkters (Upper Esophageal Sphincter, UES) gekennzeichnet. Der obere Teil der Speiseröhre besteht aus willkürlich ansteuerbarer, quergestreifter Skelettmuskulatur. Der restliche Teil besteht aus vegetativ gesteuerter, glatter Muskulatur. Der Übergang dieser beiden Zonen wird als Transitionalzone bezeichnet. Die aktuelle Klassifikation von Speiseröhrenbewegungsstörungen, die Chicago Classification (s. Kap. 2.5), betrachtet zur Differenzierung verschiedener Krankheitsbilder vor allem das distale kontraktile Integral (Distal Contractile Integral, DCI), also den Druck, den die Speiseröhre bei der Peristaltik aufbaut, die distale Latenz (Distal Latency, DL), also die Geschwindigkeit, mit der die Peristaltik abläuft, und das Integral des LES-Druckes in Relaxation (Integrated Relaxation Pressure, IRP), also den geringsten Druck, der während des Schluckaktes innerhalb einer Zeitspanne von insgesamt vier Sekunden im unteren Schließmuskel herrscht. [11-13]

Das DCI beschreibt das Produkt aus der Druckamplitude der peristaltischen Welle in Millimeter-Quecksilbersäule, der Dauer der Kontraktion in Sekunden und der Länge des unteren Speiseröhrensegments in Zentimeter. Eine Kontraktion gilt gemäß der Chicago Klassifikation (s. Kap 2.5) als gescheitert, wenn das DCI $<100 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}$ beträgt, als schwach, wenn es $100-450 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}$ beträgt (diese beiden Formen zusammen werden als „ineffektiv“ kategorisiert) und als normal, wenn der Wert zwischen $450-8000 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}$ liegt. In dem Fall, dass das DCI höher als normal ist, entsp. $>8000 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}$, so ist die peristaltische Welle als hyperkontraktile zu bezeichnen.

Die DL beschreibt die Zeit zwischen der Öffnung des UES und des sog. „Distal Deceleration Point“, kurz DCP [2]. Dies ist der Punkt, an dem die Peristaltik an Geschwindigkeit verliert. Er ist im Clouse-Plot durch einen Achsenknick der Peristaltik im distalen Drittel des Ösophagus zu erkennen (s. Abb. 2.1).

Die normale DL beträgt $>4,5$ s und ist der entscheidende Parameter zur Diagnostik des Ösophagusspasmus.

Um den IRP zu ermitteln, betrachtet man den LES in den ersten 10 Sekunden nach Initiation des Schluckaktes. Innerhalb dieser 10 Sekunden wird der minimale Druck in Relaxation für 4 nicht zwangsläufig zusammenhängende Sekunden gemessen. Bei der Ermittlung dieses Druckes ist streng darauf zu achten, diese 4 Sekunden so zu fenstern, dass die Zwerchfellkontraktionen nicht in die Berechnung miteinbezogen werden, um falsch hohe Werte zu vermeiden [5]. Der IRP gibt Aufschluss über die Funktion des unteren Ösophagussphinkters bzw. demaskiert eine eventuelle Obstruktion im Bereich des LES [11].

Es gibt noch weitere Parameter, die bei der HRM ermittelt werden können. Dazu zählt beispielsweise der Intrabolus Pressure (IBP). Das ist der Druck, der im Nahrungsbolus während der Passage herrscht. Im Clouse-Plot ist er kaudal der Peristaltik dargestellt. Er muss i.d.R. größer sein als der IRP, damit der Bolus den unteren Ösophagusphinkter überqueren kann [11]. Hierbei wird zwischen dem durchschnittlichen IBP und dem maximalen IBP, also den Spitzenwerten, unterschieden.

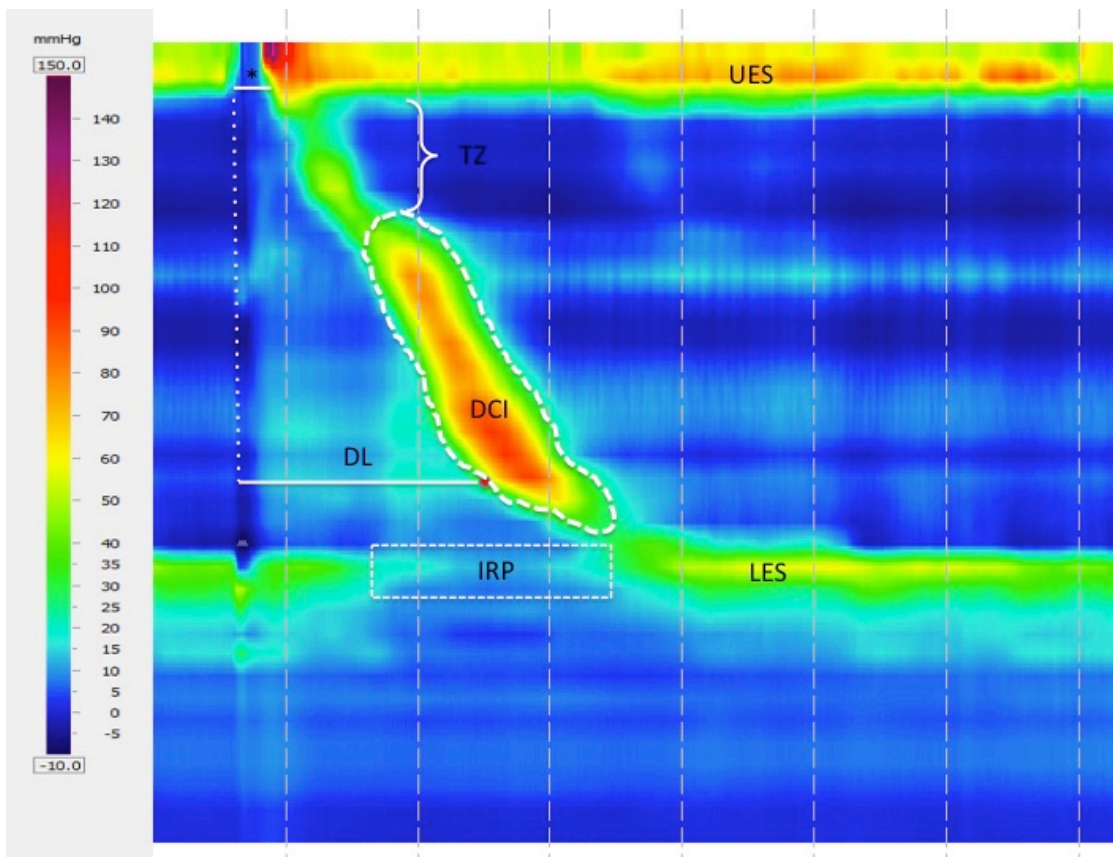


Abb. 2.1: Clouse-Plot eines Normalbefundes, UES= Upper Esophageal Sphincter, TZ= Transitionalzone, DCI =Distal Contractile Integral, DL= Distal Latency, IRP= Integrated Relaxation Pressure, LES= Lower Esophagus Sphincter (Quelle: Benigne Ösophaguserkrankungen, Gockel/Corvinus)

2.3 Impedanz

Die modernen Manometrie-Geräte können nicht nur die Druckverhältnisse in der Speiseröhre messen, sondern auch die Leitfähigkeit des Organes bzw. seines Inhaltes, die Impedanz. In diesem Fall wird von einer High-Resolution Impedance Manometry, kurz HRIM, gesprochen. Nimmt ein Patient ein Nahrungsmittel zu sich, ändert sich die Leitfähigkeit innerhalb der Speiseröhre. Diese Veränderung wird mittels kleiner Impedanzsonden gemessen und farbcodiert in den Clouse-Plots dargestellt. Das bei der Untersuchung verwendete Wasser ist leicht gesalzen (vgl. Kap. 4.4), sodass eine erhöhte Leitfähigkeit bei Ingestion des Wassers gemessen werden kann. Verbleiben nach Ablauf der Peristaltik noch Reste dieses gesalzene Wassers in der Speiseröhre, so kann dies mit Hilfe der Impedanzmessung auch in solchen Fällen festgestellt werden, bei denen ansonsten normale manometrische Parameter wie der IRP oder der DCI eine uneingeschränkte Funktion der Speiseröhre vermuten lassen. Mit anderen Worten wird die Effizienz des Nahrungstransportes, des sog. Bolus Transits, innerhalb der Speiseröhre gemessen. Im Normalfall ist der Bolus Transit in >80% der Schlucke vollständig und es verbleiben keine Rückstände innerhalb der Speiseröhre.

Außerdem ist die Impedanzmessung geeignet, die klinische Relevanz zuvor festgestellter Pathologie wie beispielsweise einer Functional Outflow Obstruction (s. Kap. 3) zu eruieren [14-17].

2.4 Multiple Rapid Swallow

Die konventionelle, standardisierte Manometrie erfolgt mit einzelnen Schlucken. Allerdings entspricht der einzelne Schluck nicht dem physiologischen Bewegungsbild bei der Nahrungsaufnahme. Diese besteht vielmehr aus einer schnellen Abfolge von Schlucken und damit einer schnell hintereinander ablaufenden Peristaltik. Um diese Situation zu simulieren, kann eine sog. Multiple Rapid Swallow Untersuchung, kurz MRS (teilweise auch als Rapid Drink Challenge, RDC, bezeichnet), durchgeführt werden. Dabei schluckt der Patient mehrere Male direkt hintereinander. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur optimalen Häufigkeit der Wiederholungsschlucke. Bei der Auswertung der MRS wird insbesondere ein Augenmerk auf das Verhalten des LES sowie die Koordination der Peristaltik gelegt. Physiologischer Weise sollte bei erneuter Initiation eines Schluckes die Peristaltik des vorhergehenden Schluckes gehemmt resp. abgebrochen werden. Am LES sollte es nicht zu einem Anstieg des IRP im Vergleich zu den Einzelschlucken kommen [18, 19]. Zudem findet eine Kumulation der Kraft der Peristaltik statt, sodass am Ende der Schluckreihe eine kräftige, singuläre peristaltische Welle folgen soll. Dies passiert ggf. auch bei Patienten, die zuvor eine Aperistaltik gezeigt haben und demaskiert eine intakte Peristaltik.

Die MRS werden insb. zur Differenzierung verschiedener Krankheitsbilder genutzt. Beispielsweise kann unter Umständen bei Patienten, die bei einzelnen Schlucken keine oder eine inkomplette Peristaltik zeigen, bei den Mehrfachschlucken doch noch eine ordnungsgemäße Peristaltik evoziert und damit nachgewiesen werden. Dadurch können im Umkehrschluss Krankheiten, die obligat mit einer pathologischen Peristaltik einhergehen, ausgeschlossen werden und bspw. zwischen einer FOO und einer Achalasie unterschieden werden (s. Kapp. 2.6.3 und 3) [20].

2.5 Chicago Klassifikation

Die „High Resolution Manometry“ (HRM) bietet im Vergleich zur herkömmlichen Manometrie ein erweitertes diagnostisches Spektrum. Es gibt viele verschiedene Arten von Bewegungsanomalien, die die Speiseröhre betreffen.

Besonders in Bezug auf die Diagnostik und die Subtypisierung der Achalasie (s. Kapp. 2.6.3-5) zeigt sich die HRM deutlich sensitiver als die herkömmliche Manometrie. Auf der anderen Seite ist die HRM zudem spezifischer und führt zu einer insgesamt niedrigeren Anzahl an Patienten mit pathologischem Befund (weniger *falsch-positive* Befunde), dafür aber zu einer Umverteilung der Ergebnisse zugunsten der klinisch relevanten Diagnosen [2]. Vor dem Hintergrund, dass diese dank der HRM im Vergleich zur konventionellen Manometrie besser diagnostiziert und voneinander abgegrenzt werden können, wurde im Jahre 2007 die Chicago Klassifikation (Chicago Classification, CC) von der internationalen HRM Arbeitsgruppe in San Diego während der Digestive Disease Week, kurz DDW, veröffentlicht [1, 21]. Mit der Chicago Klassifikation wurde die zuvor genutzte „Classification of esophageal motility abnormalities“ von Spechler et al. abgelöst [22, 23]. 2012 wurde die CC dem aktuellen Stand der Forschung entsprechend aktualisiert (Version 2.0), 2014 wurde sie erneut aktualisiert [24] und schließlich 2020 ein weiteres Mal, sodass aktuell mit der Version 4.0 [25] gearbeitet wird. Die letzte Aktualisierung hat damit nach der Erhebung und primären Auswertung der Daten dieser Doktorarbeit stattgefunden. Die Kriterien der Auswertung orientieren sich an der vorherigen Version 3.0. In der Diskussion wird auf die verschiedenen Änderungen der aktuellen Klassifikation eingegangen.

Nach wie vor stellt die Analyse der Druckverhältnisse im LES den ersten Schritt zur Diagnostik bzw. Klassifizierung einer Motilitätsstörung und damit das zentrale Element der Diagnostik dar [26, 27]. Seit der 3. Version der CC wird die Achalasie in 3 Subtypen unterteilt (s. Kapp. 2.6.3-5) und ein neues Krankheitsbild -die Functional Outflow Obstruction- wurde als eigenständige Entität definiert [1, 23]. In der 4. Version wird jedoch insbesondere ein Augenmerk auf die klinische Relevanz der pathologischen manometrischen Befunde gelegt. Das Protokoll wurde hierfür ergänzt, sodass die Schluckuntersuchungen bspw. in verschiedenen Untersuchungspositionen durchgeführt werden mit dem Ziel, Zufallsbefunde ohne Krankheitswert zu identifizieren und invasive Therapien zu vermeiden [73].

2.6 Krankheitsbilder nach der Chicago Klassifikation charakterisiert

2.6.1 Allgemein

Die Chicago Klassifikation grenzt die verschiedenen Motilitätsstörungen anhand des IRP und des Peristaltik-Musters voneinander ab.

Dabei unterteilt sie diese in die Gruppe der Obstruktionen am LES und in die Gruppe der Motilitätsstörungen. Von den zuvor verwendeten Begriffen der Minoren und Majoren Motilitätsstörung wird in der aktuellen Klassifikation Abstand genommen.

Zu den Erkrankungen mit einer Obstruktion des LES zählen die Achalasie und die Functional Outflow Obstruction, die beide dadurch charakterisiert sind, dass der IRP >15 mmHg beträgt.

Die Achalasie wird anhand ihrer Kontraktionsmuster wiederum in 3 Subtypen untergliedert:

- Typ I: IRP > 15mmHg und Aperistaltik oder Hypomotilität,
- Typ II: IRP > 15mmHg und Aperistaltik + panösophageale Kontraktionen in $\geq 20\%$ der Schlucke
- Typ III: IRP > 15mmHg und Spastik mit einer DL von <4,5 s und einem DCI von < 450 mmHg*s*cm in $\geq 20\%$ der Schlucke. Kein Nachweis normaler Peristaltik [73]

Beträgt der IRP <15 mmHg, liegt also im physiologischen Bereich, findet sich jedoch ein pathologischer Befund in der Peristaltik, so besteht eine Motilitätsstörung.

Weiter unterschieden wird in den distalen Ösophagusspasmus, die Aperistaltik, die ineffektive Peristaltik und den hyperkontraktilen Ösophagus.

- Beim distalen Ösophagusspasmus (Distal Esophageal Spasm, DES) weisen $>20\%$ der Schlucke eine DL von <4,5 s auf.
- Der Jackhammer Ösophagus, auch hyperkontraktiler Ösophagus genannt, ist charakterisiert durch einen DCI von >8000 mmHg*cm*s.
- Die Aperistaltik ist durch eine vollständige Abwesenheit von Kontraktilität gekennzeichnet.
- Bei der ineffektiven Peristaltik (Ineffective Motility, IEM), weisen über die Hälfte der Schlucke einen DCI von <450 mmHg auf

- Bei der fragmentierten Peristaltik (fragmented peristalsis) weisen über die Hälfte der Schlucke eine Unterbrechung der Kontraktion von >5 cm der Ösophaguslänge auf [24].

2.6.2 Functional Outflow Obstruction

Siehe 3.5 Functional Outflow Obstruction – Manometrie-Befund.

2.6.3 Achalasie Typ I (Hypomotile bzw. klassische Form)

Wie oben bereits erwähnt, haben alle 3 Typen der Achalasie definitionsgemäß einen IRP >15 mmHg. Der Typ I ist zudem durch das Nichtvorhandensein oder die sehr schwache Ausprägung jeglicher Kontraktionsbewegungen, also einer Aperistaltik in 100% der Schlucke charakterisiert. Eine Aperistaltik entspricht einem DCI von <100 mmHg x cm x s [24].

2.6.4 Achalasie Typ II (mit panösophagealer Kompression)

Der Typ II beschreibt die Form der Achalasie, bei der es direkt nach Initiation des Schluckes zu einer Kontraktion des kompletten Ösophagus kommt. Dies ist bildmorphologisch durch eine zeitgleiche Druckerhöhung auf der gesamten Strecke zwischen UES und LES gekennzeichnet und wird auch als panösophageale Kompression (pansophageal pressurerisation) bezeichnet. Diese Kontraktionen müssen in mindestens 20% der Schlucke nachweisbar sein und es dürfen keine Teile der normalen Peristaltik nachweisbar sein (Aperistaltik). Der LES zeigt einen IRP von >15 mmHg, wobei in der 3.Version der CC bereits angemerkt wird, dass auch eine alleinige panösophageale Kompression in mindestens 20% der Schlucke in Kombination mit einer Aperistaltik auch ohne erhöhte Werte für den IRP pathognomonisch für die Achalasie Typ II sind. Außerdem findet sich in der Literatur immer wieder die Anmerkung, dass bereits ab einem IRP > 10mmHg an die Möglichkeit einer Achalasie gedacht werden soll [24].

2.6.5 Achalasie Typ III (mit Spastik)

Die Achalasie Typ III ist durch eine spastische Kontraktur des Ösophagus gekennzeichnet. Das bedeutet, dass die Kontraktion vorzeitig erfolgt, entsprechend einer Distal Latency von $<4,5$ s. Das DCI muss in mindestens 20% der Schlucke >450 mmHg*cm*s betragen. Der IRP beträgt obligat >15 mmHg [24]. Mischformen aus normaler Peristaltik und Spasmen werden je nach Ausprägungsform als FOO mit spastischem Charakter oder als Achalasie Typ III gewertet [73].

2.6.6 Ösophagusspasmus

Der Ösophagusspasmus gehört wie der Jackhammer Ösophagus zu den Motilitätsstörungen. Er ist, wie die Achalasie Typ III, von einer DL von $<4,5$ s gekennzeichnet. In Abgrenzung zur Achalasie beträgt allerdings der IRP <15 mmHg. Die Spasmen müssen in mindestens 20% der Schlucke auftreten [73].

2.6.7 Hyperkontraktiler (Jackhammer) Ösophagus

Unter einem hyperkontraktilen Ösophagus versteht man eine zu starke Kontraktion des Ösophagus (betont im distalen Bereich). Dabei steigt das DCI definitionsgemäß auf Werte >8000 mmHg*cm*s an. Diese hypertensive Peristaltik muss sich in mindestens 20% der Schlucke finden lassen. Der IRP ist <15 mmHg [24]. Seit der Version 4 der CC muss zur Diagnosestellung zusätzlich eine Dysphagie oder ein nicht cardial bedingter Brustschmerz als klinische Korrelation vorliegen. Ferner wird der hyperkontraktiler Ösophagus nun in Einzelfällen bei Vorliegen repetitiver prolongierter Kontraktionen, Einzelpeak-Hyperkontraktionen oder bei hyperkontraktilen Schlucken mit kräftigen Nachschlucken als „Jackhammer“ subtypisiert. In der Version 3 wurden die Begriffe synonym verwendet. [73]

2.6.8 Hypomotiler Ösophagus

Unter „Hypomotilität des Ösophagus“ werden die ineffektive Peristaltik mit einem DCI $>100<450$ mmHg*cm*s in mindestens 70% der Schlucke und die Aperistaltik mit einem DCI von <100 mmHg*cm*s zusammengefasst. Die Aperistaltik wird bei gleichzeitigem

Vorliegen eines IRP >15 mmHg zur Achalasie Typ I oder Typ II bei zusätzlichen Zeichen von panösophagealen Kompressionen gezählt.

Die in der vorherigen Version pathologisierten fragmentierten Kontraktionen werden in der Version 4 der CC nicht mehr als Krankheitsbild definiert. [73]

3. Literaturdiskussion Functional Outflow Obstruction

3.1 Allgemein

Die Functional Outflow Obstruction ist eine neue, durch die Chicago Klassifikation ins Leben gerufene Diagnose. Sie beschreibt eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich in ihrer Ätiologie, ihrer klinischen Apparenz, ihrem Verlauf sowie ihrer Therapie und Prognose unterscheiden. Allen gemein ist –wie der Name verrät– die Obstruktion des LES. Dabei beträgt der IRP definitionsgemäß $> 15\text{mmHg}$, die Peristaltik ist erhalten und die Kriterien einer Achalasie Typ I-II werden nicht erfüllt (s. Kap. 2.6.1).

Bis zur 3. Version der CC war die FOO eine rein manometrische Diagnose. Seit der aktuellen Version sind weitere diagnostische Kriterien von Nöten (s. Kap. 3.4) Trotzdem ist die Manometrie für die Diagnosestellung weiterhin essentiell. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Inzidenz der FOO angesichts der begrenzten Verfügbarkeit der Untersuchung vermutlich deutlich höher ist als sie in den bis dato veröffentlichten Publikationen angegeben wurde, nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass die betroffenen Patienten bei anderen Untersuchungen wie der ÖGD in den meisten Fällen keine pathologischen Befunde wie Stase, LES-Passage-Störung oder Ösophagus-Dilatationen zeigen [20]. Zudem bieten die Patienten ein breites Spektrum an Symptomen, die häufig mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet sind und ohne Manometrie leicht fehlinterpretiert werden können (s. Kap. 3.3).

Die Tatsache, dass die manometrischen Kriterien für eine FOO nach wie vor recht einfach sind, birgt Fallstricke. Oftmals überlappen sich verschiedene Krankheitsbilder oder gehen ineinander über, weshalb sich viele Studien mit dem Versuch, weitere charakteristische Merkmale der FOO in Bezug auf Klinik und manometrischen Befund der Erkrankung zu identifizieren, befasst haben. Diese Studienergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.

3.2 Ätiologie

Die FOO kann *primär idiopathisch* ohne konkret identifizierbare Ursache entstehen oder *sekundär anatomisch* bedingt sein. Eine noch sehr neue Einteilung beschreibt noch zwei weitere Kategorien: die artifiziellen Fälle ohne klinisches Korrelat und die medikamenten-induzierten Fälle [28]. Die meisten Untersuchungen unterscheiden aber nur zwischen den funktionellen (primären) und strukturellen resp. Anatomisch bedingten (sekundären) Fällen. Die Verteilung zwischen primärer und sekundärer FOO differiert in der Literatur zwischen 13% und 68% Fälle mit anatomischem Korrelat [20, 23, 26, 29, 30]. Diese Differenz ist unter anderem dadurch zu erklären, dass die Einschlusskriterien für die Gruppe der anatomisch bedingten FOOs nicht einheitlich definiert sind und so beispielsweise Hiatushernien in einigen Studien als anatomische Ursache gewertet werden und in anderen Studien nicht [30].

Die primäre Form der FOO beruht mutmaßlich auf einer neuronalen Störung bzw. einer motorischen Überaktivität des LES oder der Zwerchfellschenkel, wobei die Ursachen hierfür noch unklar sind [20].

Zudem sind Fälle beschrieben, bei denen bei einer primären FOO im Verlauf ein Progress zur Achalasie verzeichnet werden konnte (6,4% der FOO-Fälle [20], <2% der FOO Fälle [31]), weshalb die primäre FOO in gewisser Weise auch als Vorstufe bzw. Risikofaktor für die Entwicklung einer Achalasie betrachtet werden kann [5, 29, 32, 33]. Im Umkehrschluss wäre entsprechend eine Klassifizierung dieser Fälle als Sonderform der Achalasie denkbar, womit *diese* Fälle der FOO bereits im Anfangsstadium zu den Achalاسien zu zählen wären. Fraglich ist, ob in den Fällen, bei den sich die Bewegungsstörung der Achalasie in Form einer Aperistaltik äußert, diese analog zum LES Folge einer neuronalen Störung ist, oder reaktiv nach lange bestehender Obstruktion am LES entstehen. Letztere Theorie wird dadurch unterstützt, dass in einigen Fällen eine spontane Normalisierung der Peristaltik nach operativer Versorgung der Obstruktion (Heller-Myotomie) zu beobachten ist [23, 34].

In anderen Untersuchungen werden alle FOO Fälle, die nicht durch ein mechanisches Hindernis (Hiatushernie, postoperativer Zustand, Entzündung etc.) erklärbar sind, der Vorstufe der Achalasie zugeordnet [23].

Auch der Progress zu spastischen Bewegungsstörungen wurde in der Literatur bereits in wenigen Einzelfällen beschrieben [29].

In der 4. Version der CC wird großes Augenmerk auf die klinische Relevanz und die Begleitsymptomatik der manometrischen Befunde gelegt. Ein erhöhter IRP kann exemplarisch auch reaktiv physiologisch bei einer vorbestehenden Reflux-Erkrankung verursacht sein. In diesem Falle wäre eine Therapie des erhöhten IRP bspw. durch eine operative Druckentlastung kontraproduktiv für den Patienten. [73]

Bei den sekundären Fällen der FOO steht vor allem die Hiatushernie (paraösophageale Hiatushernie oder Gleithernie) im Vordergrund. Insbesondere die paraoesophageale Hiatushernie bewirkt aufgrund des begrenzten Platzangebotes im Hiatus oesophageus des Zwerchfells eine Kompression des Ösophagus auf Höhe des LES. Die Hiatushernie wird in der Literatur wie bereits erwähnt nicht immer als primär anatomische Ursache gewertet. In diesen Fällen aber macht sie bis zu knapp drei Vierteln aller anatomisch bedingten FOOs aus (66,2% [11], 71,4% [29]). Dies ist vor allem relevant in Bezug auf die Therapie und Prognose der Erkrankung (s. Kap. 3.7). Außerdem können infiltrative bzw. raumfordernde Prozesse in der unmittelbaren Umgebung des LES eine Obstruktion bedingen. Dies kann beispielweise eine benigne oder maligne Tumorerkrankung des Ösophagus selbst sein, Metastasen eines anderen Tumors oder eine mediastinale Adenopathie. Aber auch vaskulär bedingte Kompression, beispielsweise durch eine aneurysmatische Aussackung der Aorta oder der V. azygos oder eine ausgeprägte Kardiomegalie, können mögliche Ursache einer Obstruktion sein [20, 29, 74, 75].

Eine FOO kann auch immunologischen Ursprungs sein und im Rahmen einer eosinophilen Ösophagitis (EoE) auftreten [29]. Im Rahmen einer EoE entwickeln die Betroffenen im Verlauf der Erkrankung oft eine Fibrosierung und damit eine verminderte Elastizität der Speiseröhre, die schlussendlich zur Abflussbehinderung führt [35]. Tanya et al. konnten hingegen eine Form der Ösophagitis als Folge einer FOO mit konsekutivem Abklingen der selbigen nach Behandlung der FOO nachweisen [76].

Auch beschrieben ist das Auftreten der FOO postoperativ nach einer sog. Fundoplikatio. Dabei handelt es sich um eine Operationstechnik zur Therapie von Patienten mit ausgedehntem, therapierefraktärem Reflux-Leiden oder zur operativen Versorgung einer Hiatushernie [29]. Die Pathophysiologie des Refluxes liegt oft in einer Insuffizienz des LES als Teil des funktionellen Verschlusses. Bei der Fundoplikatio wird der Magenfundus offenchirurgisch oder laparoskopisch um den distalen Teil des Ösophagus geschlungen und vernäht, um ihn damit mechanisch zu verengen. Je nachdem, ob die Schlinge komplett zirkulär oder nur partial um den

Ösophagus gezogen wird, spricht man von einer Fundoplikatio nach Toupet (270°-Schlinge um den dorsalen Teil des Ösophagus), nach Dor (180°-Schlinge um den ventralen Teil des Ösophagus) oder nach Nissen (360°-Schlinge um den gesamten Ösophagus). Ist die Kompression durch die Schlinge aber zu stark, so kann es postoperativ zu einer Obstruktion kommen, die bei erhaltener Peristaltik als iatrogene FOO zu klassifizieren ist [26].

Weiter anatomische Ursachen für eine FOO sind beispielsweise postoperative Strinkturen (z.B. nach einer Atresie-Anastomosierung) oder durch einen sog. Schatzki-Ring (ringförmige Strinktur z.B. postinflammatorisch) [20]. Auch sog. peptische Strinkturen, also Narbengewebe nach jahrelanger Säureexposition im Rahmen einer Reflux-Erkrankung, kommen als Auslöser einer FOO in Betracht. Eine FOO kann außerdem durch den Konsum Opiat-haltiger Substanzen bzw. Medikamente hervorgerufen werden. Bei bis zu 24% aller Opioid-Konsumenten konnten im Rahmen einer Studie ösophageale Dysfunktionen nachgewiesen werden [36]. Dabei war das Ausmaß der Störung sowohl von der Substanzstärke als auch von der Dosierung abhängig. Ein täglicher Opioid-Konsum sei in bis zu einem Drittel der FOO-Fälle und fast der Hälfte der Typ III Achalasie-Fälle Ursache der Erkrankung [36-38]. Analog dazu wird in der Literatur ein übermäßiger Alkoholkonsum sowie die regelmäßige Einnahme des Antiepileptikums Gabapentin als potentieller Auslöser einer gestörten LES-Funktion diskutiert [39-41].

Auch durch Übergewicht (insbesondere mit abdominellem Fettverteilungsmuster) und dem daraus resultierenden ständig erhöhten intraabdominellen Druck kann eine FOO verursacht werden [37].

Insgesamt hängt die Qualität und Sensitivität zusätzlicher Untersuchungen, wie der ÖGD zur Diagnostik obstruktiver Prozesse, unter anderem von dem jeweiligen Untersucher ab, sodass feine Veränderungen evtl. übersehen werden und die Patienten fälschlicherweise der Gruppe der funktionellen FOO zugeordnet werden können [37]. Andersherum ist es denkbar, dass ein Patient nur inzidentell eine obstruktive Komponente wie eine Hiatushernie aufweist, diese aber *nicht* ursächlich für eine eigentlich funktionelle FOO ist. Die Inzidenz von Hiatushernien ist viel höher als die der FOO (s. Kap. 5.4), was bedeutet, dass eine Hiatushernie nicht obligat eine FOO verursacht. Diese Patienten werden dann fälschlicherweise der Gruppe der anatomisch bedingten FOO zugeordnet.

Nicht zuletzt kann ein erhöhter IRP auf eine Katheter-Artefakt zurückzuführen sein bei völlig gesunden Patienten [75].

3.3 Symptome

Die von den Patienten mit einer FOO angegebenen Symptome sind analog zu den verschiedenen Ätiologien sehr heterogen. Betrachtet man alle Patienten, so wird die Dysphagie, also Schluckbeschwerden, am häufigsten als führendes Symptom genannt [31]. Zudem können Brustschmerz, Reflux oder Regurgitation (das Wiederhochbringen von Nahrung) Ausdruck einer FOO sein und werden regelmäßig von den betroffenen Patienten geschildert. Aber auch gänzlich asymptomatische Verläufe werden in der Literatur beschrieben. Hierbei handelt es sich zumeist um Zufallsbefunde im Rahmen der Abklärung anderer Beschwerden oder Erkrankungen. [26] Einige Patienten haben nur wenige Symptome, andere berichten über multiple, teils zeitgleich auftretende Symptome. Auch die Stärke der Beschwerden variiert individuell von asymptomatischen Verläufen zu stärkster Einschränkung der Lebensqualität mit teils aufgeprägtem Vermeidungsverhalten und Gewichtsverlust. In einigen Studien wurde das Verteilungsmuster dieser Symptome zwischen der idiopathischen und der anatomischen FOO analysiert mit dem Ziel, dadurch die idiopathische von der anatomischen Form der FOO besser abzugrenzen. Und in der Tat ist es in einigen Studien gelungen, signifikante Unterschiede festzustellen. So wurde die Dysphagie signifikant häufiger bei anatomisch bedingter FOO im Vergleich zu idiopathisch bedingten Fällen festgestellt (57,1%-90% anatomisch vs. 45,5%-64,6% idiopathisch) und Sodbrennen wurde gering aber nicht signifikant häufiger in der Gruppe der anatomisch bedingten FOO Fälle verzeichnet (57,1% vs. 54,5%). Bei den Patienten mit einer idiopathischen FOO dominierten dagegen signifikant die Symptome Regurgitation (19% anatomisch vs. 72,7% idiopathisch), Brustschmerz bzw. retrosternaler Schmerz, (19% anatomisch vs. 54,5% idiopathisch) und Bauchschmerzen (38,1% anatomisch vs. 45,5% idiopathisch) [20, 26, 29, 42]. Obwohl die genauen Daten nicht zuletzt wegen der geringen Fallzahlen in den genannten Studien teilweise stark differieren, sind die signifikanten Unterschiede zwischen der idiopathischen und der anatomischen Form stets erkennbar. Es ist allerdings fortwährend wichtig sich vor Augen zu führen, dass die Symptome auch oft einen anderweitigen Ursprung haben können und nicht selten spontane Remission beschrieben werden [20].

3.4 Diagnostik

Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich bei der FOO primär um eine manometrische Diagnose, bzw. um eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen, die manometrische Merkmale gemeinsam haben. Die Manometrie stellt derzeit den Goldstandard zur diagnostischen Abklärung von Dysphagien und anderen ösophagealen Motilitätsstörungen dar. Zur Differenzierung der einzelnen Entitäten der FOO werden der Manometrie in der Regel eine Reihe weiterer diagnostischer Folgeuntersuchungen angeschlossen, gemäß Version 4 der CC ist mindestens eine weitere diagnostische Entität zur Bestätigung der Obstruktion erforderlich. In der Literatur konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass die Sensitivität der Manometrie zur Detektion von Hiatushernien ungenügend ist [43]. Zu diesen Folgeuntersuchungen zählen insbesondere die Endoskopie und bildgebende Verfahren wie der Röntgen-Breischluck, die Endosonographie oder die Computertomographie [44, 45].

Die Wertigkeit dieser Folgeuntersuchungen wird in der Literatur jedoch teilweise in Frage gestellt werden [31]. Andere Arbeiten postulieren, dass die Sinnhaftigkeit des Einsatzes invasiver Folgeuntersuchungen von der Ergebniskonstellation der Manometrie abhängig ist. So konnten Hoscheit et al. einen deutlich höheren Nutzen des Timed Barium Esophagram, kurz TBE, bei Patienten mit einer Abflussstörung und zusätzlich einem erhöhten IBP im Vergleich zu den Patienten mit einer Obstruktion ohne gleichzeitige IBP-Erhöhung feststellen [45].

Eine Biopsie, die im Rahmen einer Endoskopie entnommen wurde, kann Aufschluss über maligne oder entzündliche Prozesse sowie Veränderungen der Muskel- oder Nervenstrukturen geben.

3.5 Manometrie-Befund

Bei der Functional Outflow Obstruction kommt es, wie der Name schon sagt, zu einer (funktionalen) Abflussstörung im Bereich des distalen Ösophagussphinkters. Per Definition der CC ist manometrisch der erhöhte IRP von >15 mmHg das einzig notwendige Kriterium, das den Manometrie-Befund eines FOO-Patienten von dem eines Gesunden unterscheidet. Das Bewegungsmuster darf aber nicht soweit gestört sein, dass eines der Achalasie-Kriterien erfüllt würde. Dem entsprechend darf keine Aperistaltik vorliegen, das DCI darf nicht <100 mmHg*cm*s betragen (entspricht sonst einer Achalasie Typ I). Es dürfen sich keine panösophagealen Kompressionen zeigen (entspricht sonst einer Achalasie Typ II). Ebenso dürfen die Schlucke nicht spastisch sein, die DL darf demnach nicht <4,5 s betragen (entspricht sonst einer Achalasie Typ III).

In der 4. Version der CC wurden die Diagnose-Kriterien der FOO dahingehend verschärft, dass der erhöhte IRP-Wert sowohl im Liegen als auch im Sitzen in mindestens 20% der Schlucke auftreten muss. Der Intrabolus Pressure muss in mindestens 20 % der Schlucke erhöht sein und Ferner müssen obligatorisch korrespondierende Symptome wie die Dysphagie oder nicht cardial bedingter Brustschmerz vorliegen. Ferner muss die Obstruktion durch eine weitere diagnostische Untersuchung bestätigt werden. [73]

Abseits dieser in der CC festgelegten Kriterien postulieren einige Studien, dass eine Korrektur des Cutt-off Wertes für den IRP von 15 mmHg auf 20 mmHg erhöht werden sollte, da festgestellt werden konnte, dass die klinisch relevanten FOO-Fälle durch deutlich höhere IRP-Werte gekennzeichnet sind und solche Fälle, deren IRP im Bereich des aktuellen Grenzwertes liegen, oftmals nur inzidentell, klinisch irrelevante Obstruktionen darstellen [14, 46]. Andere Publikation legen hingegen ein Herabsetzen des Cut-offs nahe. Herrodes et al haben bei allen Patienten mit dem führenden Symptom der Dysphagie (unabhängig von der finalen Diagnose) beobachtet, dass viele der Patienten einen vergleichsmäßig erhöhten aber noch normalen IRP aufwiesen [47]. Samo et Quardes haben festgestellt, dass die Höhe des IRP mit der Relevanz der Diagnose i. S. der klinischen Ausprägung korreliert und haben vorgeschlagen, dass bereits ab einem IRP von >12 mmHg von einer *möglichen*, dagegen aber erst ab einem IRP > 20mmHg von einer *relevanten* Obstruktion gesprochen werden sollte [37].

Im Rahmen einiger Studien konnten noch weitere manometrische Charakteristika der FOO postuliert werden. Insbesondere auffällig ist dabei ein im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöhter Intrabolus Pressure (IBP) [11, 20]. Der IBP ist physiologisch höher als der IRP, damit der Nahrungsbolus die Sphinkter-Enge passieren kann. In Schlussfolgerung dessen ist ein erhöhter IBP indirekt ein Hinweis darauf, dass die Speiseröhre einen höheren Druck aufbringen muss, um den Nahrungsbolus durch den Schließmuskel zu pressen, und damit ein Hinweis auf eine Obstruktion im distal gelegenen Speiseröhrenteil. In Anbetracht der Tatsache, dass der IBP bei der Gesamtheit der FOO-Patienten erhöht ist [24], liegt passend zu den neusten Kriterien der CC die These nahe, dass ein erhöhter IBP ein früher Marker für die Ausbildung einer FOO sein könnte [11].

Auch das Distal Contractile Intergral (DCI) unterscheidet sich laut einigen Studien bei Patienten mit FOO oft von der Norm. Eine Untersuchung konnte feststellen, dass das DCI in allen FOO-Fällen höher als bei der Normalbevölkerung, aber niedriger als bei der Achalasie war [26]. Durch die Obstruktion ist also nicht nur der Druck innerhalb des Bolus erhöht (IBP), sondern (kompensatorisch) auch die Kraft (das DCI), die die Speiseröhre aufwendet.

Der Complete Bolus Transit (CBT) ist entsprechend bei der FOO erniedrigt, dabei aber immer noch höher als bei Achalasie-Patienten (insb. Typ III). Genauso verhält es sich in Bezug auf die Functional Clearance (FC). Die Clearance wird bei der FOO (insbesondere bei der idiopathischen Form) als signifikant niedriger beschrieben als bei Kontrollgruppen, aber trotzdem noch höher als bei der Achalasie (Jain et al., 2017). In vielen Fällen verhält sich die FOO also als Zwischenform zwischen der Achalasie und dem Normalbefund.

Auch ein Unterschied im Verhalten des *oberen* Ösophagussphinkters (UES) konnte im Rahmen einer Studie belegt werden. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Druck im oberen Sphinkter signifikant niedriger ist im Vergleich zu Reflux-Patienten oder gesunden Patienten [48]. Es gibt also einen Hinweis darauf, dass es sich bei der FOO um eine globale Erkrankung handelt.

Die allgemeine Druckerhöhung im Bereich des LES > 15 mmHg bei der FOO beinhaltet auch ausgeprägte Fälle, wozu der sog. hypertensive untere Ösophagusphinkter (Hypertensive Lower Esophagus Sphincter, kurz HTLES) zählt. Dieser ist durch einen stark erhöhten IRP von > 45 mmHg bei erhaltener Peristaltik charakterisiert [50].

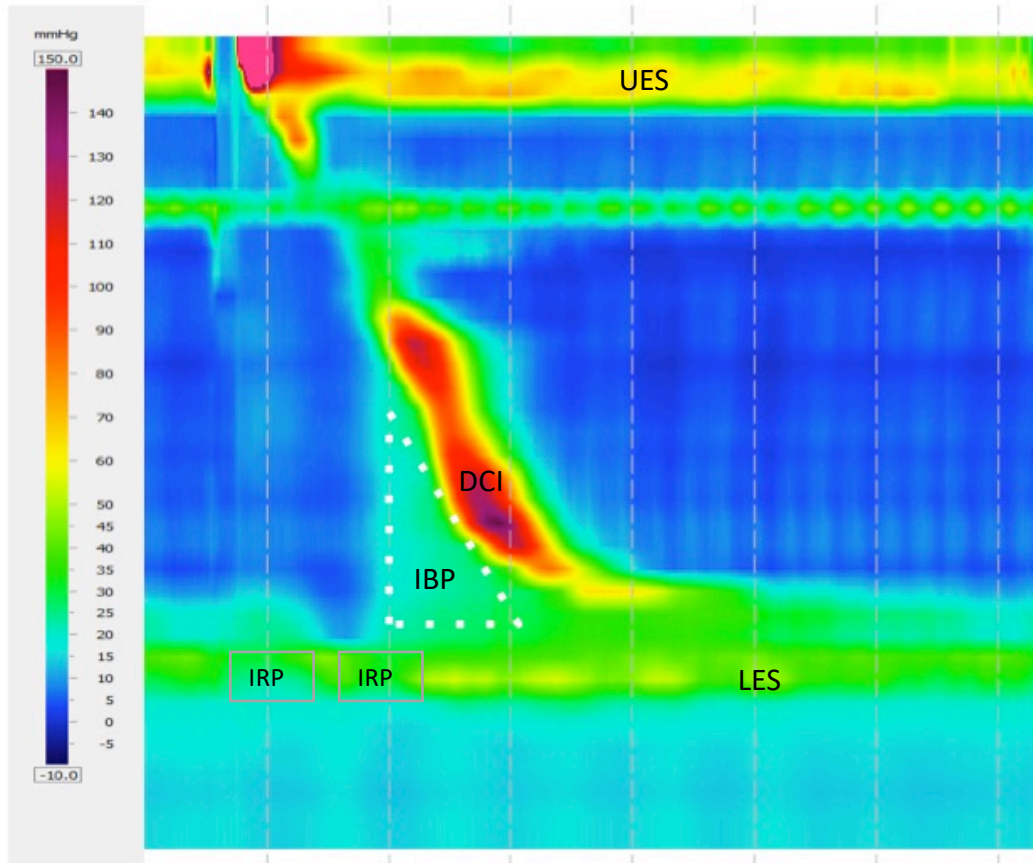


Abb. 3.1: Clouse-Plot einer Functional Outflow Obstruction; LES = Lower Esophagus Sphincter, UES= Upper Esophagus Sphincter, IRP= Integrated Relaxation Pressure, IBP (Dreieck) = Intrabolus Pressure. (Quelle: Benigne Ösophaguserkrankungen, Gockel/Corvinus)

3.6 Differenzierung primärer und sekundärer FOO

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, fasst die Diagnose der FOO eine Vielzahl verschiedener Krankheitsbilder zusammen, denen lediglich der IRP >15 mmHg und das Nichtzutreffen der Achalasie-Kriterien bei erhaltener Peristaltik und erhöhtem IBP gemein ist. Daher ist es nicht verwunderlich, dass es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass sich die primäre Form der FOO sowohl in Bezug auf die anamnestische und manometrische Befundkonstellation als auch auf die Prognose von der sekundären Form unterscheidet.

Wie oben bereits erwähnt, differieren die Angaben zum Anteil der anatomisch bedingten FOO Fälle in Bezug auf alle Fälle sehr stark (13-66%), nicht zuletzt wegen der uneinheitlichen Zuordnungskriterien (s. Kap. 3.2). Trotzdem ist es im Rahmen einiger Studien gelungen, Merkmale zu identifizieren, die signifikant der primären oder sekundären FOO zuzuordnen sind. [26, 29, 42]

So konnte in bisherigen Studien kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des IRPs oder der DL, wohl aber im DCI festgestellt werden [26, 29]. Dieses zeigte sich signifikant höherer bei den Patienten mit einer *idiopathischen* FOO als bei denen, deren FOO anatomisch bedingt war [29]. Aber auch die Assoziation der idiopathischen FOO mit einer vollausgeprägten Hyperkontraktilität (DCI >8000 mmHg*cm*s in mindestens 20% der Schlucke) war signifikant. Das erhöhte DCI ist wiederum mit einer signifikant höheren Bolus Clearance assoziiert [26]. Die Speiseröhre erhöht also den peristaltischen Druck, um den Nahrungsbolus doch noch vollständig über den funktionell verengten LES zu transportieren.

Auch die Klinik der Patienten scheint möglicherweise Aufschluss über die Ursache der Erkrankung zu geben. So zeigten bspw. in einer Studie Patienten mit einer Dysphagie als führendes Symptom einen signifikant höheren IBP, wenn die FOO anatomisch bedingte war [11]. In anderen Studien konnte aber auch dies nicht reproduziert werden [29].

Insgesamt gibt es also einzelne Hinweise darauf, dass man die primäre Form von der sekundären nicht nur mithilfe bildgebender Verfahren separieren kann, sondern auch die manometrische und klinische Befundkonstellation zur Diagnosestellung hinzuziehen kann. Angesichts der geringen Fallzahlen, der teilweise sehr speziellen Befundkonstellation und unklaren Signifikanzen muss die Manometrie jedoch auch weiterhin durch weitere diagnostische ergänzt werden. Da sich aber die

Diagnosestellung bspw. bei uneindeutigen Befunden in der Bildgebung u. U. schwierig gestaltet, könnten die genannten Merkmale ergänzend hinzugezogen werden, um in Zusammenschau aller Befunde mit höherer Wahrscheinlichkeit die richtige Diagnose zu stellen. Die Differenzierung zwischen primärer und sekundärer FOO ist nämlich sowohl therapeutisch als auch prognostisch von Relevanz (s. Kap 3.7).

3.7 Therapien und Prognose

Da die FOO ein heterogenes Gemisch verschiedenster Krankheitsbilder ist, ist eine generalisierte Prognose nicht zielführend. Denn die therapeutischen Konzepte der verschiedenen Formen sind sehr unterschiedlich.

Ziel der FOO-Therapie ist es, den Druck im LES zu senken. Die Wahl des Therapieverfahrens ist dabei abhängig von der Ursache der Obstruktion.

Bei anatomisch bedingter FOO steht die Beseitigung der Ursache im Sinne einer kausalen Therapie im Vordergrund. Wie oben bereits erwähnt, ist –je nach Definition– die Hiatushernie die häufigste Ursache der sekundären FOO. In diesem Fall besteht die Therapie in der operativen Versorgung der Hiatushernie. Die Langzeituntersuchungen präsentierten exzellente Ergebnisse mit nachhaltigen Remissionen [5]. Dementsprechend haben Patienten mit einer Hiatushernie als Ursache ihrer FOO die beste Prognose aller FOO-Patienten.

Eine Reflux-Ösophagitis wird zunächst mittels Protonenpumpen Inhibitoren (PPI), eine Eosinophile Ösophagitis mit topischen Steroiden oder Diäten und ringförmige Stenosen mittels Dilatation therapiert. Analog dazu werden auch die anderen genannten anatomischen Auslöser der FOO (s. Kap. 3.2) entsprechend der zugehörigen Leitlinie therapiert.

Anders verhält es sich bei der primären resp. idiopathischen FOO, bei der mutmaßlich eine Überaktivität der LES unterschiedlicher Genese für die Obstruktion verantwortlich ist. Hier besteht der Therapieansatz darin, den zu stark kontrahierten Muskel zu relaxieren oder mechanisch zu erweitern und damit lokal die Durchtrittsfläche der Speiseröhre zu vergrößern.

Zunächst besteht dabei die Möglichkeit, die Speiseröhre mittels pneumatischer Dilatation am LES zu erweitern. Diese Intervention kann im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden. Dabei wird ein Ballonkatheter in die Speiseröhre eingeführt. Auf Höhe der Engstelle wird der Ballon mit Luft

aufgeblasen und drückt damit das Gewebe auseinander. Nach wenigen Sekunden wird die Luft wieder abgelassen und -sofern die Intervention erfolgreich war- verbleibt das Gewebe im erweiterten Zustand.

Vermutet man eine Überaktivität der Sphinkter-Muskulatur des LES, so wird versucht, durch eine Injektion von Botulinumtoxin den Muskel zumindest partiell zu erschlaffen. Botulinumtoxin ist ein Medikament, das die Signalweiterleitung zwischen Nerven zu Muskelzelle über die Ausschüttung des Neurotransmitter Acetylcholin irreversibel inhibiert. Es zählt damit zu den Nervengiften und ist äußerst potent. Die Wirkung hält so lange an, bis das Gift vollständig abgebaut ist und die inhibierten Zielstrukturen neu synthetisiert wurden.

Das initiale Outcome dieser beiden Therapieansätze wird in der Literatur zwar als erfolgreich im Sinne einer schnellen Symptomverbesserung beschrieben, leider ist der Erfolg aber oftmals nur kurzlebig, weshalb die Therapieverfahren als auf lange Sicht frustan beschrieben werden [4].

Das invasivste Verfahren zur Therapie der primären FOO besteht in der chirurgischen Spaltung der Muskulatur auf Höhe des LES. Dieser Eingriff wird als Heller-Myotomie bezeichnet. Er kann sowohl laparoskopisch (laparoskopische Heller Myotomy, LHM), als auch im Rahmen einer ÖGD (perorale endoskopische Myotomie, POEM) durchgeführt werden [4]. Diese Therapie hat sich im Rahmen verschiedener Studien als sehr effektiv zur Therapie der Achalasie gezeigt. Interessanterweise war ein weiteres Ergebnis einer Studie, dass vorige Therapieversuche mittels Pneumatischer Dilatation zu einer signifikant höheren intraoperativen Komplikationsrate geführt hat [51].

In der Literatur werden aber auch viele Fälle beschrieben, bei denen sich sowohl die Symptome als auch das manometrische Korrelat der FOO im Verlauf ohne Therapie vollständig zurückbildeten, die Patienten also Spontanremissionen zeigten (bis zu 73% der nachweislich idiopathischen FOO-Fälle) [42]. Vor diesem Hintergrund wird zu einer Zurückhaltung in Bezug auf operative Verfahren zugunsten eines abwartenden Verhaltens geraten [5, 52]. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Patienten inzidentell die Diagnose einer FOO erhalten haben, bspw. im Rahmen einer präoperativen Kontroll-Manometrie, ohne korrelierende Symptome zu beschreiben [37].

4. Material und Methoden

4.1 Patienten-Akquisition

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde in der Ösophagus-Sprechstunde des Universitätsklinikums der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung des Prof. Dr. Grimminger akquiriert. Im Rahmen dieser Studie wurden dort im Zeitraum vom 03.09.2012 bis 22.02.2018 insgesamt 539 Manometrien an 448 Patienten durchgeführt und ausgewertet.

4.2 Anamnese und Fragebögen

Vor jeder Untersuchung wurden die Patienten von ärztlicher Seite im Rahmen eines Vorgesprächs ausführlich anamnestiziert. Hier wurde anhand der geschilderten Symptome die Indikation für die Manometrie als diagnostisches Mittel gestellt. Im Anschluss daran erhielt jeder Patient einen fünfseitigen Fragebogen. Dieser erfasste zunächst Größe und Gewicht der Patienten, um eine mögliche Adipositas-Erkrankung als Ursache der Beschwerden zu bestätigen oder auszuschließen. Im Rahmen der Medikamentenanamnese wurde explizit die Einnahme oder das Pausieren von sog. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erfragt, um den Schweregrad der aktuellen Symptomatik entsprechend einschätzen zu können. Denn die Einnahme von Medikamenten, die die Säureproduktion im Magen herabsetzten, bewirkt unter Umständen beispielsweise eine Abschwächung von Reflux-Symptomen und maskiert damit die Schwere einer Erkrankung.

Die Antwort auf die Frage nach Voroperationen in der Speiseröhre oder im Bereich des Magens gab ein Hinweis auf eine iatrogene Ursache der Symptomatik und bot dem Untersuchenden die Möglichkeit, eine eventuelle postoperative Veränderung der Symptomatik zur Erfolgskontrolle und Evaluation des Therapieverfahrens zu erfragen. Des Weiteren wurden die Patienten nach vorangegangenen Interventionen wie der Injektion von Botulinumtoxin, einem Medikament zur langfristigen lokalen Muskelrelaxation des unteren Speiseröhrenschließmuskels, oder einer endoskopischen Dilatation der Speiseröhre zur Aufweitung etwaiger Engstellen im Verlauf der Speiseröhre befragt. Auch diese Aspekte dienten zum einen dem Informationsgewinn, der Abschätzung der Schwere der Erkrankung, der Abschätzung

des Benefits weiterer interventioneller Therapieansätze und nicht zuletzt der retrospektiven Vergleichbarkeit der Interventionen. Dazu wurde explizit nach der Häufigkeit und der Dauer einer etwaigen Symptomverbesserung gefragt.

Im Fragebogen wurde sehr ausführlich nach Reflux-Symptomatik gefragt. Um die Relevanz der Erkrankung für die Patienten zu erfassen, wurde auch auf Aspekte wie die Beeinflussung des täglichen Lebens durch die Erkrankung in dem Fragebogen eingegangen.

Es wurden ferner weitere typische Beschwerden aufgeführt. Dazu zählen Brustschmerzen, Bauchschmerzen, Regurgitationen (das Wiederhochbringen von Nahrung), Übelkeit, Dysphagien (Schwierigkeiten beim Schlucken), und Atemwegssymptome wie Husten, Heiserkeit oder Asthma. Die Patienten hatten die Möglichkeit, jedes einzelne Symptom in Schweregrad und Häufigkeit zu charakterisieren und eine Abstufung in der individuellen Relevanz zu treffen. Auch Gewichtsverlust, vermehrtem Aufstoßen, Flatulenz und der Stuhlunregelmäßigkeiten wurde erfragt, um mögliche funktionelle Folgeerscheinung der Erkrankungen zu erfassen.

Für Patienten, die sich bereits einer Operation oder Intervention unterzogen hatten, bestand es am Ende des Fragebogens die Möglichkeit, eine Evaluation des Therapieerfolgs und den aktuellen Zufriedenheitsgrad anzugeben.

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Fragebögen kontrolliert, vervollständigt, mit den Patienten besprochen und eventuelle Unklarheiten wurden geklärt.

4.3 Die Manometrie

Die Manometrien wurden mit dem hochauflösenden Manometrie-Gerät ManoScan mit hochauflösender Impedanz-Sonde (High-Resolution Impedance Manometry HRIM) von der Firma Medtronic durchgeführt. Die generierten Daten wurden mit der ManoView-Software des gleichen Herstellers verarbeitet und im Anschluss der Untersuchung händisch ausgewertet.

Das System misst die Druckverhältnisse der gesamten Speiseröhre über eine 2 m lange Sonde mit einer Skalierung bis 175 cm. Sie verfügt auf Höhe der ersten 36 cm über 36 Druckkanäle mit jeweils 1 cm Abstand. Jeder Kanal verfügt wiederum über 12 radiäre angeordnete Druckmesspunkte, sodass mit insgesamt 432 Druckmesspunkten eine hochauflösende Erfassung der Druckverhältnisse in Echtzeit getätigt werden kann. Des Weiteren verfügt die Sonde über 18 Impedanz-Kanäle. Diese spiegeln die Effizienz der Speiseröhrenperistaltik wider, indem sie Speisereste detektiert [14, 16, 17, 53]. Dazu messen die Impedanz-Elemente die aktuelle Leitfähigkeit bzw. den Widerstand innerhalb der Speiseröhre. Befindet sich Nahrung an der Sonde, so ändert sich der Widerstand an der Stelle. Anhand des gemessenen Widerstandes kann die Impedanz-Sonde dann zwischen Luft, Speiseröhrenwand und Bolus genau unterscheiden [53]. Um auch geringe Nahrungsreste detektieren zu können, wurden die Schluckuntersuchungen mit einer 1:1 mit Wasser verdünnten 0,9%-igen Natrium-Chlorid-Lösung durchgeführt.

Es wurden insgesamt 13 Sonden für die Untersuchungen verwendet, 6 davon nur je 1-2-mal im Rahmen von Reparations- und Wartungsarbeiten der zuvor genutzten Sonden.

4.4 Ablauf der Untersuchung

Der Ablauf der Untersuchung erfolgte nach einem standardisierten Protokoll. Die Untersuchungen fanden unter Raumtemperatur statt. Zu Beginn jeder Untersuchung wurde die Sonde kalibriert. Dazu wurde sie bis zu einer vom Hersteller festgelegten Markierung in eine Druckkammer am Gerät eingeführt und luftdicht verschlossen. In dieser Druckkammer wurde der Druck durch das System zunächst maximal erhöht und dann sukzessive auf den Umgebungsdruck erniedrigt. Dabei wurden von jedem Element die Druckveränderungen gemessen und zur Generation eines Nullwertes verarbeitet.

Vor Einführung der Sonde wurde jeder Patient nach einer eventuell vorbekannten Allergie gegen Lokalanästhetika befragt. Wurde diese Frage verneint, so wurde dem Patienten zunächst der Rachenraum durch eine Xylocain-haltiges Lokalanästhetikum in Form eines Sprays lokal betäubt. Zusätzlich wurde die Spitze der Sonde mit Xylocain-Gel befeuchtet. Dieses Gel diente zum einen der Schmerzreduktion innerhalb des Nasenraumes und erleichterte zum anderen das Einlegen der Sonde. Bestand eine Allergie, so wurde stattdessen als Gleitmittel Vaseline verwendet und auf eine Betäubung des Rachens verzichtet.

Zum Einlegen der Sonde saß der Patient mit dem Kopf in Neutralposition. Die Sonde wurde transnasal eingeführt, dabei wurde bei wiederholter Messung nach Möglichkeit dasselbe Nasenloch wiederverwendet. Zunächst wurde die Sonde waagrecht durch den Nasenraum bis zum Erreichen der Rachenhinterwand eingeführt. Wenn diese erreicht war, neigten die Patienten den Kopf nach unten mit dem Kinn in Richtung Brust, um das Einführen der Sonde in die Speiseröhre zu vereinfachen. Ab diesem Zeitpunkt haben die Patienten Wasser mit Hilfe eines Strohhalmes zu trinken bekommen und haben so mit den peristaltischen Kontraktionswellen der Speiseröhre den Weg der Sonde in den Magen gebahnt.

Auf dem Bildschirm wurden noch während des Einlegens die Kontraktionen der Speiseröhre sichtbar. Richtig positioniert war die Sonde, wenn sowohl eine Bande im oberen Teil des Bildes als Korrelat für den annähernd dauerhaft kontrahierten oberen Speiseröhrenschließmuskel, als auch im unteren Teil des Bildes als Korrelat für die zyklischen Zwerchfellkontraktionen zu sehen war. Letztere war sicher als Zwerchfellbande zu identifizieren, wenn die Druckintensität bei Inspiration des Patienten stieg und sich die Bande entsprechend der Zwerchfellbewegung bei

Inspiration nach kaudal also im Bild nach unten bewegt. Die Sonde wurde fixiert und die Katheter-Position dokumentiert.

Die eigentliche Untersuchung begann mit einer Aufzeichnung im Liegen. Dafür legten sich die Patienten auf den Rücken, der Oberkörper wurde um maximal 30 Grad erhöht. In dieser Position wurde zum einen der Einfluss der Gravitationskraft auf ein mögliches Reflux-Geschehen auf ein Minimum reduziert und zum anderen wurde eine nächtliche Situation simuliert.

Zunächst wurde eine 30-sekündige Ruhephase aufgezeichnet, in der der Patient weder Sprechen noch Husten, sich räuspern und allem voran nicht schlucken durfte. Hierbei wurde der Ruhetonus der Muskulatur aufgezeichnet. Der Wert dieses Ruhetonus wurde dann ins Verhältnis zu den Druckverhältnissen während des Schluckaktes gesetzt. So konnten Aussagen über das Relaxationsverhalten des LES getroffen werden.

Es folgten 10 Schluckaufzeichnungen im Liegen. Dabei wurde den Patienten jeweils genau 5 ml einer 1:1 verdünnten Lösung aus 0,9%iger NaCl-Lösung und Wasser mit Hilfe einer Blasenspritze in den Mund gegeben. Diese wurde von den Patienten zunächst im Mund gehalten und dann in einem singulären Schluck heruntergeschluckt. Für die Auswertung war es obligat, dass der vollständige, ununterbrochene Schluckvorgang aufgezeichnet wird. Hat der Patient direkt doppelt geschluckt, oder im kurzen Verlauf erneut geschluckt, bevor die peristaltische Kontraktur abgeschlossen war, so wurde der Schluck nicht verwertet und wiederholt. Außerdem wurden nur Schlucke gewertet, wenn eine mindestens 10-sekündige Pause zum vorherigen forcierten oder spontanen Schluck eingehalten wurde.

Nach den 10 Schluckaufzeichnungen im Liegen wurde die Untersuchung inklusive der 30-sekündigen Ruhephase im Sitzen wiederholt. In dieser Situation wird die Schlucksituation bspw. beim Essen mit den Einflüssen der Gravitationskraft simuliert.

Die bisher erläuterten Untersuchungen betrachten stets den einzelnen Schluck. Um einen Einblick in die Bewegungsabläufe während des mehrfachen Schluckens wie unter physiologischen Bedingungen zu bekommen, wurde im Anschluss sog. Multiple Rapid Swallows (MRS) durchgeführt. Dazu erhielten die Patienten ein Becher mit normalem Wasser und wurden gebeten, 5-mal direkt hintereinander jeweils einen kleinen Schluck zu nehmen und direkt runterzuschlucken. Nach dem 5. Schluck durfte für eine erfolgreiche Untersuchung 10 Sekunden lang nicht nachgeschluckt werden.

Nach Beendigung der Aufnahme wurde die Sonde entfernt. Es folgte eine 3-sekündige thermale Kompensationsphase. Diese ist obligat für die Verarbeitung der Daten. Danach wurde das Programm beendet und die Sonde desinfiziert.

4.5 Desinfektion

Zur Desinfektion der Sonden wurde jede Sonde unmittelbar nach Gebrauch zunächst vorgereinigt, indem sie erst feucht abgewischt wurde und dann 3 Minuten lang unter fließendem, Bakterien-gefiltertem Wasser gespült wurden. Danach erfolgte eine enzymatische Reinigung. Dafür wurde die Sonden für 10 Minuten in eine 1%-ige Tensid-Lösung (Bordedex forte von der Firma Hartmann) gegeben. Im Anschluss wurde sie erneut 3 Minuten lang unter Bakterien-gefiltertem, fließendem Wasser gespült und dann für 30 Minuten in einem 4%-igen Instrumenten-Desinfektionsmittel (Korsolex extra von der Firma Hartmann) desinfiziert. Diese Lösung ist bakterizid, levurozid, fungizid, tuberkulozid, mykobakterizid und begrenzt viruzid. Nach einem erneuten Abwischen und 3 Minuten langen Spülen unter fließendem, Bakterien-gefiltertem Wasser wurden die Sonden dann frei hängend zur Trocknung verstaut und in dieser Position in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt. Die Aufbereitung entsprach damit der Aufbereitungsempfehlung der Firma GIVEN Imaging für Ösophaguskatheter und orientierte sich zudem an den Produktblättern von Bordedex forte und Kosolex basic (Hrsg. Bode Chemie, Hamburg).

4.6 Auswertung

Die bei der Messung generierten Daten wurden mithilfe der „ManoView Analysis Software“ verarbeitet, die ebenfalls von der Firma Medtronic stammt. Um die Korrelation der dargestellten Druckverhältnisse an den 432 Messpunkten mit dem tatsächlichen Ablauf des Schluckaktes zu verdeutlichen, wurden die Daten extrapoliert und die Höhe der Drücke farbcodiert dargestellt. Dabei entsprachen kühlere Farben wie blau und grün –ähnlich einer Wärmebildkamera- niedrigen bzw. mittleren Druckwerten und warme Farben wie gelb, orange und rot höheren Druckwerten.

Die Farbcodierung der Druckkurve erlaubt es, der eigentlich zweidimensionalen graphischen Darstellung, die auf der x-Achse die Zeit und auf der y-Achse die Topographie der Messsonde im Ösophagus dargestellt, eine dritte Dimension zu

verleihen und dadurch die Auswertung intuitiv zu gestalten. Diese Art der Darstellung wird als Esophageal Pressure Topography Plots (ETP) oder auch als „Clouse Plots“ bezeichnet [3]. Zur Interpretation der manometrischen Befunde wurden Algorithmen verwendet, die 2006 von Pandolino et al. veröffentlicht wurden [21].

4.7 Datenauswertung

Die bei der Manometrie über ManoScan ausgewerteten Daten, die Angaben der Patienten in den Fragebögen sowie die Informationen aus OP-Berichten und weiteren Befunden wurden in einer Access-Datenbank gesammelt und mittels Access, Excel und SPSS-Statistics ausgewertet. Quantitative Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Assoziationen zwischen zwei quantitativen Variablen wurden mittels Pearson-Korrelation dargestellt. Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurden t-Tests genutzt. Qualitative Merkmale wurden mittels Chi-Quadrat-Tests verglichen. Tests mit mehreren Variablen wurden mittels Regression analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1 Epidemiologie

Im Zeitraum vom 03.09.2012 bis zum 22.02.2018 wurden insgesamt 539 Manometrien an 448 Patienten durchgeführt. 34 Untersuchungen wurden wegen unvollständiger Befunde (z. B. fehlender ÖGD Befunde) ausgeschlossen, 12 weitere wegen unzureichender Manometriebedingungen (z. B. Artefakte, Zwischenschlucke etc.), sodass insgesamt 493 an 407 Patienten durchgeführte Manometrien zur Auswertung verwendet wurden.

78 Patienten wurden ein zweites Mal und 8 Patienten ein drittes Mal manometriert.

5.2 Geschlechtsverteilung – gesamtes Kollektiv

170 Patienten (41,8%) waren männlich, 237 (58,2 %) waren weiblich, $p=0,024$.

5.3 Altersverteilung

Das gesamte Kollektiv hatte ein Durchschnittsalter von 55 ± 16 Jahren.

5.4 Diagnosen-Verteilung

Bei der Befundung der Manometrien wurden bis zu drei Diagnosen in der Datenbank erfasst und entsprechend der klinischen Relevanz hierarchisch von Diagnose 1 bis 3 eingeteilt. In 409 Fällen wurde eine Diagnose, in 79 Fällen wurden zwei und in 5 Fällen wurden insgesamt 3 Diagnosen gestellt.

Erste manometrische Diagnose

142 der untersuchten Patienten resp. 28,8% hatten einen Normalbefund. In 141 Fällen wurde eine Hiatushernie festgestellt, was mit 28,6% die häufigste Diagnose war. Mit 75 Fällen stellte der Hypomotile Ösophagus die zweithäufigste Erkrankung dar und betraf 15,2% der Patienten. Bei 61 Patienten und damit 12,4% des Kollektivs wurde eine Functional Outflow Obstruction diagnostiziert. Dies entspricht der dritthäufigsten Erkrankung im Rahmen dieser Studie.

Bei 50 Patienten und damit 10,5 % des Gesamtkollektivs wurde eine Achalasie festgestellt. Die Verteilung der Achalasietypen nach der Chicago Klassifikation stellte sich wie folgt dar: Typ I 1,4% (n=7), Typ II 7,5% (n=37), Typ III 1,2% (n=6). 2 weitere Patienten litten an einer Achalasie Variante (0,4%).

Bei 15 Patienten (3%) wurde ein Hypertensiver LES diagnostiziert. Die seltensten Diagnosen waren der diffuse Ösophagusspasmus (n=3; 0,6%) und Jackhammer Ösophagus (n=4; 0,8%).

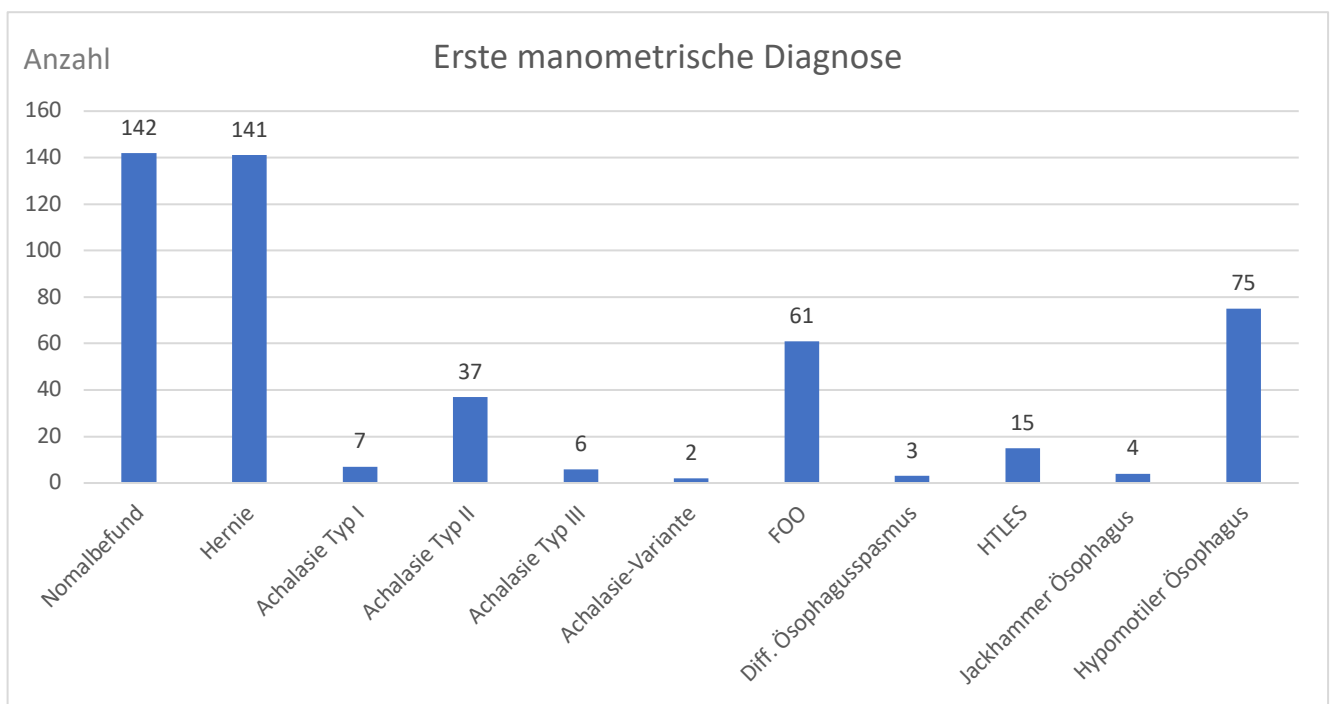


Abb. 5.1 Diagnoseverteilung der ersten manometrischen Diagnose

Zweite manometrische Diagnose

In 79 der 493 ausgewerteten Manometrien gab es eine zweite Diagnose. In 30 Fällen (6,1%) handelte es sich um eine Hiatushernie. 25 Patienten (5,1%) hatten einen Hypomotilen Ösophagus. 7 Patienten wurde eine Achalasie diagnostiziert. Die Verteilung der Achalasietypen nach der Chicago Klassifikation stellte sich wie folgt dar: Typ I 0,2% (n=1), Typ II 0,2%(n=1), Typ III 1,0% (n=5). 8 Patienten (1,6%). hatten zusätzlich eine Functional Outflow Obstruction, 7 Patienten (1,4%) einen Hypertensiven LES und 2 Patienten (0,4%) einen Hypertensiven Ösophagus (Jackhammer).

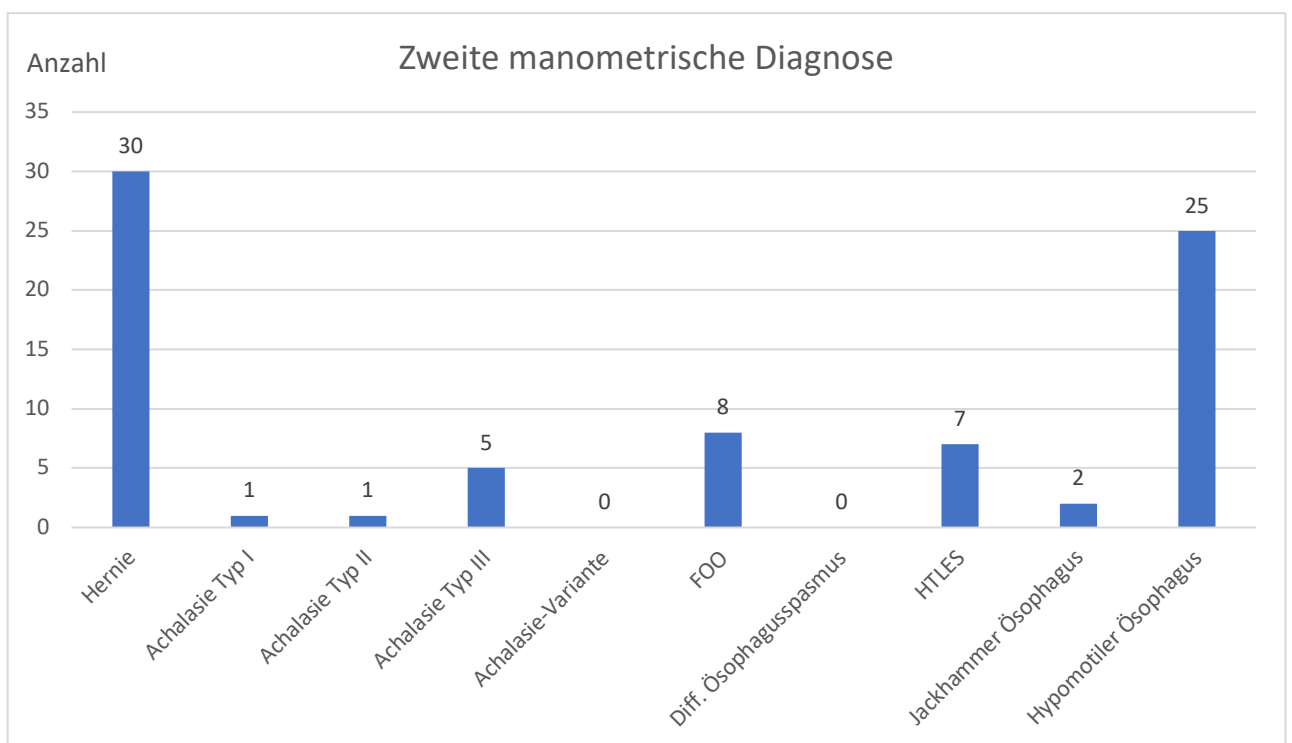


Abb. 5.2 Diagnoseverteilung der zweiten manometrischen Diagnose

Dritte manometrische Diagnose

Bei 5 Patienten wurden insgesamt 3 Diagnosen gestellt. 3 davon hatten eine Hiatushernie (0,6%), 1 hatte eine FOO (0,2%) und 1 weiterer hatte einen Hypertensiven LES (0,2%).

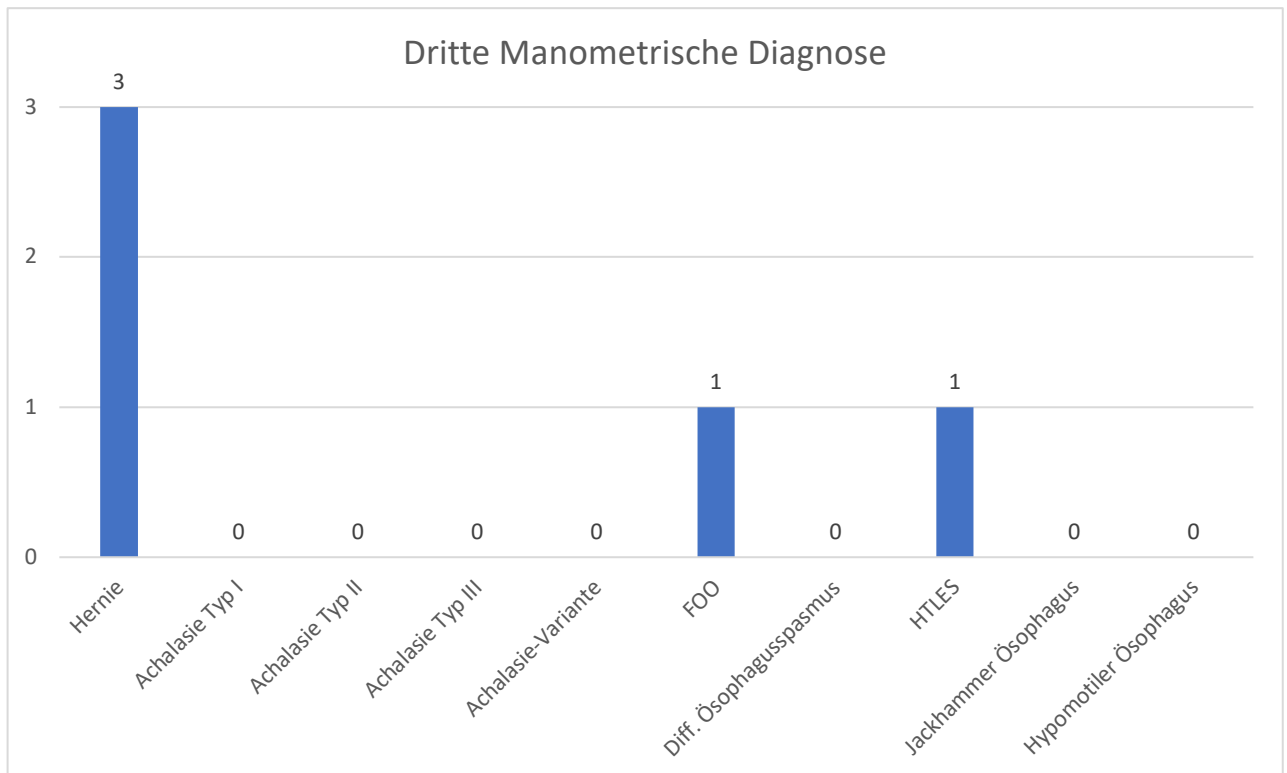


Abb. 5.3 Diagnoseverteilung der dritten manometrischen Diagnose

5.5 Functional Outflow Obstruction

Insgesamt wurde **70**-mal bei insgesamt **63** Patienten eine Functional Outflow Obstruction diagnostiziert. Dabei wurde die Diagnose in 54 Fällen bei der 1. Manometrie, in 13 Fällen in der 2. Manometrie und in 3 Fällen in der 3. Manometrie festgestellt. Nicht alle von ihnen wiesen die FOO in allen Manometrien auf (s. Kapp. 5.11, 5.14.2)

Bei 51 Patienten wurde die FOO nur in der 1. Manometrie diagnostiziert, bei 7 Patienten nur in der 2.. Bei 2 Patienten konnte in der 1. und 2. Manometrie eine FOO nachgewiesen werden. In einem Fall wurde nur bei der 2. und 3. Manometrie die FOO diagnostiziert. 2 Patienten zeigten in 3 Manometrien das Bild einer FOO.

Die FOO war 61-mal die Hauptdiagnose, 8-mal die sekundäre Diagnose und 1-mal die tertiäre Diagnose.

Geschlechtsverteilung - Functional Outflow Obstruction und Normalbefunde

Zur Evaluation einer geschlechtsspezifischen Prädominanz der Erkrankung wurde eine Analyse der Geschlechter durchgeführt. 59 Patienten mit einem Normalbefund (initial oder im Verlauf) waren männlich (43,7%) und 76 (56,3%) weiblich.

17 der 63 Patienten mit einer FOO waren männlich (27,0%) und 46 (73,0%) weiblich. Der Frauenanteil im Patientenkollektiv der FOO-Patienten ist **signifikant** größer im Vergleich zu dem Kollektiv der Patienten mit einem Normalbefund ($p=0,024$).

Altersverteilung der Patienten mit einer Functional Outflow Obstruction

Die meisten Patienten, bei denen eine FOO diagnostiziert wurde, befanden sich zum Untersuchungszeitraum in der 7. Dekade. Der jüngste Patient war 34 Jahre alt und der älteste Patient war 85 Jahre alt. Der Mittelwert liegt bei $64,1 \pm 10,7$ Jahren, der Median liegt bei 64 Jahren.

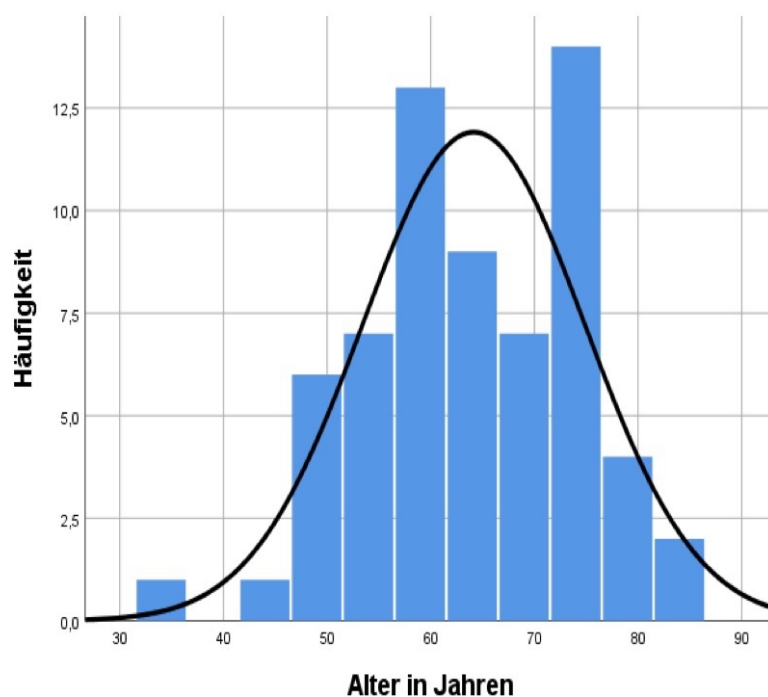


Abb. 5.4 Altersverteilung der FOO Patienten
Mittelwert 64,1 Jahre, Std.-Abweichung 10,7 Jahre, N=63

5.6 Manometrische Koinkidenz von Functional Outflow Obstruction und Hiatushernien

Diagnose	Häufigkeit	Prozent
FOO ohne Hiatushernie	53	75,7
FOO mit Hiatushernie	17	24,3

Tab. 5.1 Inzidenz von Hiatushernien bei den FOO Patienten

In 17 Fällen wurde bei Patienten mit einer Functional Outflow Obstruction im Rahmen der Manometrie, bei der auch die FOO festgestellt wurde, zeitgleich eine Hiatushernie diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 24,3% der Fälle. Dabei ist die Hiatushernie in 5 Fällen die Hauptdiagnose, in 9 Fällen die sekundäre Diagnose und in 3 Fällen die tertiäre Diagnose. Insgesamt wurden im Gesamtkollektiv in 174 Fällen eine Hiatushernie diagnostiziert. Bei 17 Fällen mit gleichzeitiger FOO entspricht die Koinkidenz mit einer FOO einem Anteil von 9,8% aller Hiatushernien-Diagnosen.

Zusätzlich wurden mit weiteren diagnostischen Verfahren (ÖGD, Röntgenbreischluck) und im Rahmen von zuvor durchgeführten Manometrien weitere Hiatushernien festgestellt (s. Kapp. 5.12 und 5.13).

5.7 Symptome der Patienten mit einer Functional Outflow Obstruction

Primäres Symptom

Bei der Auswertung der Patientenangaben wurden von den 70 Manometrien 8 Fälle wegen fehlender Fragebögen ausgeschlossen. Im Fragebogen hatten die Patienten die Möglichkeit, die Stärke bzw. die Wertigkeit ihrer Symptome anhand eines Rankings anzugeben und dabei ein primäres, sekundäres und tertiäres Symptom zu benennen. Hierbei haben 4 Patienten jeweils 2 Symptome als äquivalent stärkstes benannt und 1 Patient 3 Symptome, sodass im Folgenden von einer Fallzahl von **n=68** auszugehen ist. Mit 19 Fällen ist die Dysphagie das am häufigsten angegebene primäre Symptom (27,9%). Der Reflux war das zweithäufigste primäre Symptom (n=12, 17,6%) und die epigastrischen Schmerzen das dritthäufigste (n=10, 14,7%). Zudem litten 9 Patienten führend an Regurgitationen (13,2%), 5 Patienten führend an Übelkeit und Erbrechen (7,3%), 3 Patienten führend an Brustschmerz (4,4%) und 1 Patient führend an Husten (1,5%). 1 Patient gab sonstige Beschwerden an (1,5%) und 8 Patienten hatten keinerlei Beschwerden (11,8%). Kein Patient gab Asthma als primäres Symptom an.

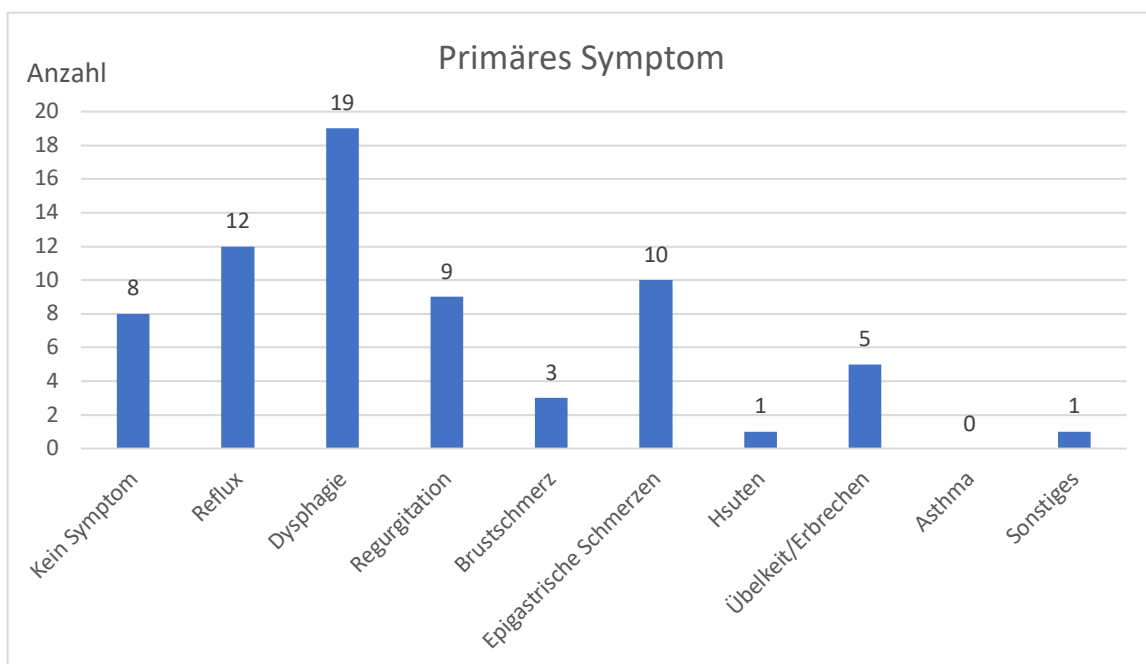


Abb. 5.5 Primäres Symptom der FOO Patienten

Sekundäres Symptom

Ein Patient hat zwei sekundäre Symptome angegeben, sodass hier von einer Fallzahl von **n=63** bei 62 ausgewerteten Fragebögen (s.o.) auszugehen ist. Insgesamt wurde in 46 Fällen ein sekundäres Symptom angegeben, 16 Patienten (25,4%) hatten kein weiteres relevantes Symptom, 8 davon hatten auch kein primäres Symptom angegeben. Am häufigsten wurde der Brustschmerz als sekundäres Symptom angegeben (n=12, 19,0%). 7 Patienten gaben epigastrische Schmerzen an (11,1%), 8 weitere klagten über Regurgitation (12,7%). 6 Patienten gaben eine Dysphagie an (9,5%) und 6 Patienten ein Reflux-Geschehen (9,5%). Jeweils 3 Patienten litten an Husten oder Übelkeit und Erbrechen (4,8%) und 2 Patienten gaben sonstige Beschwerden an (3,2%). Kein Patient gab Asthma an.

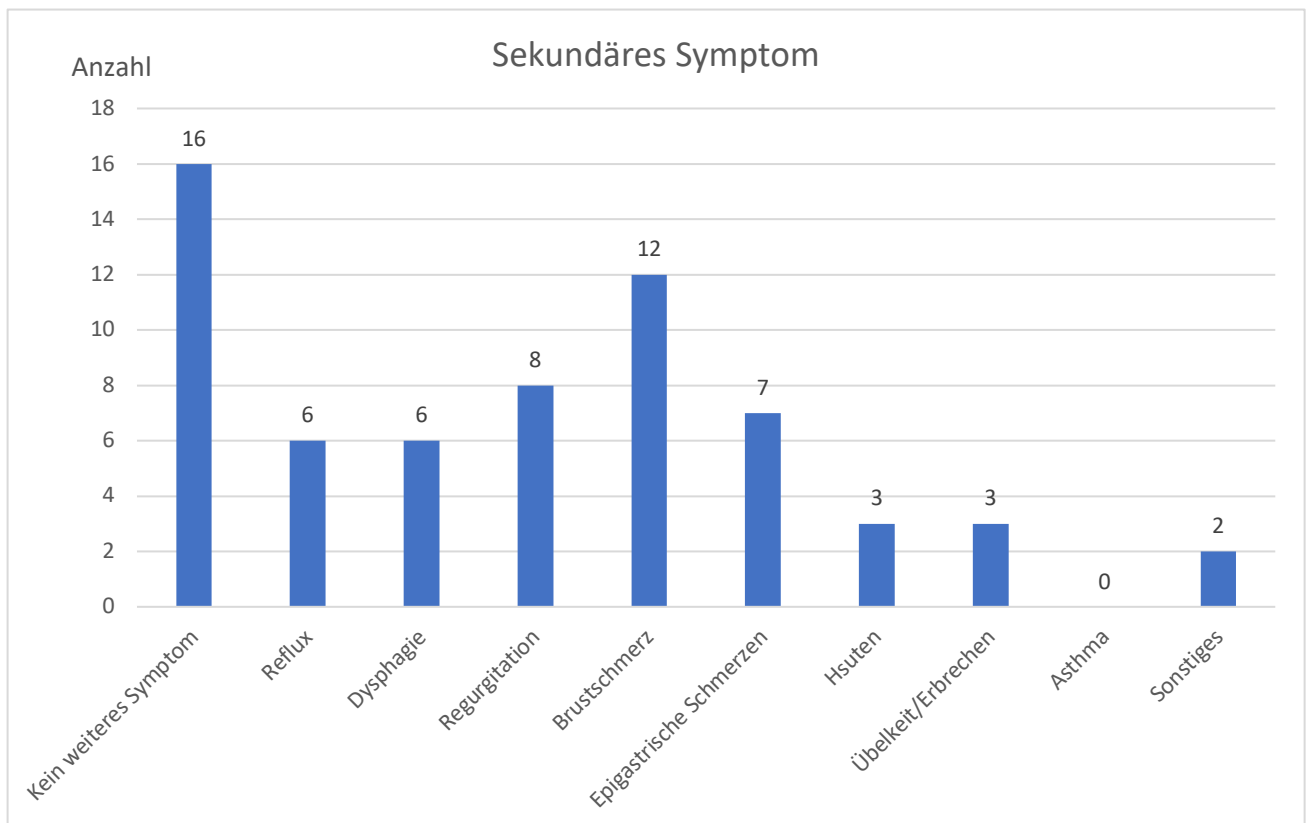


Abb. 5.6 Sekundäres Symptom der FOO Patienten

Tertiäres Symptom

Ein Patient hat zwei tertiäre Symptome angegeben, sodass hier insgesamt ein Datensatz von **n=63** bei 62 Fragebögen ausgewertet wurde. In 30 Fällen wurde ein drittes Symptom angegeben. 33 (52,4%) der Patienten gab an, an keinem tertiären Symptom zu leiden. In 8 Fällen wurde von epigastrischen Schmerzen (12,7%) und in 5 Fällen von Brustschmerz berichtet (7,9%). 6 Patienten klagten über Reflux (9,5%) und 5 Patienten gaben Übelkeit und Erbrechen als tertiäres Symptom an (7,9%). 5 Patienten litten zusätzlich an Regurgitationen (7,9%). Husten, Dysphagie oder Asthma wurde von niemandem angegeben, nur ein Patient hatte sonstige Beschwerden (1,6%).

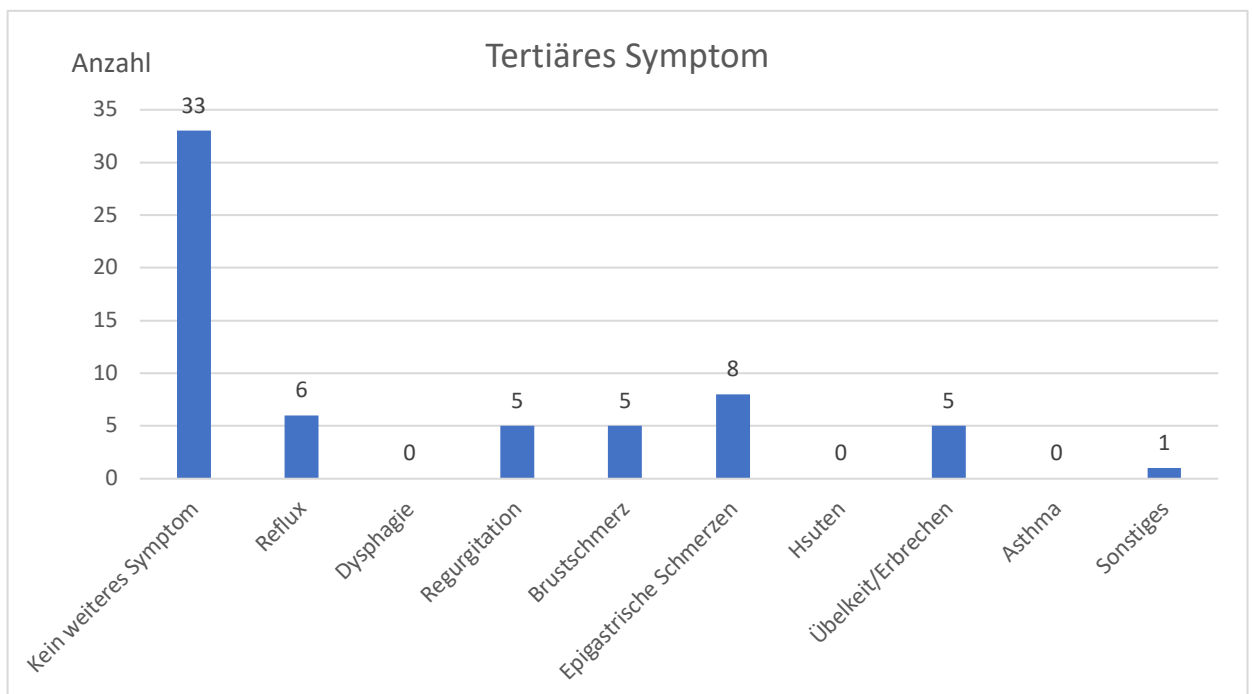


Abb. 5.7 Tertiäres Symptom der FOO Patienten

5.8 Dysphagie

Insgesamt gaben die FOO Patienten in 40 Fällen an, unter Dysphagie zu leiden. Dies entspricht bei einer Anzahl ausgewerteter Fragebögen von n=62 einem Anteil von **64,5%**. Dabei hatten 18 der Betroffenen nur minimale Beschwerden (45,0%), 10 Patienten moderate Beschwerden (25,0%) und 12 Patienten heftige Beschwerden (30,0%). Kein Patient gab an, nur flüssige Kost zu sich nehmen zu können.

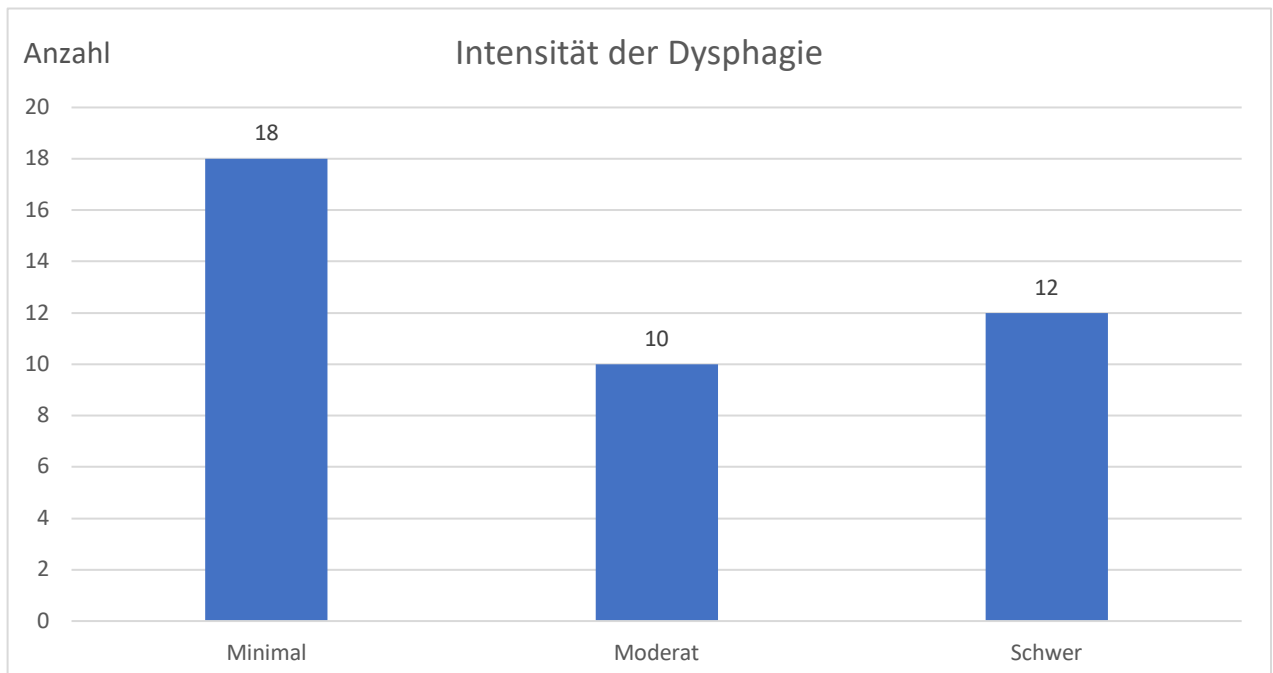


Abb. 5.8 Intensität der Dysphagie der FOO Patienten

In Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens der Dysphagie gaben die meisten der betroffenen Patienten an, jeden Tag Beschwerden zu haben (n=13, 32,5%). 10 Patienten gaben an, die Beschwerden bei jeder Mahlzeit zu haben (25%). 8 Patienten gaben wöchentlich (20%) und 5 Patienten monatliche Beschwerden an (12,5%). 4 der 40 Patienten, die zuvor angegeben hatten unter Dysphagie zu leiden, haben keine Angaben zur Häufigkeit der Symptome gemacht (10%).

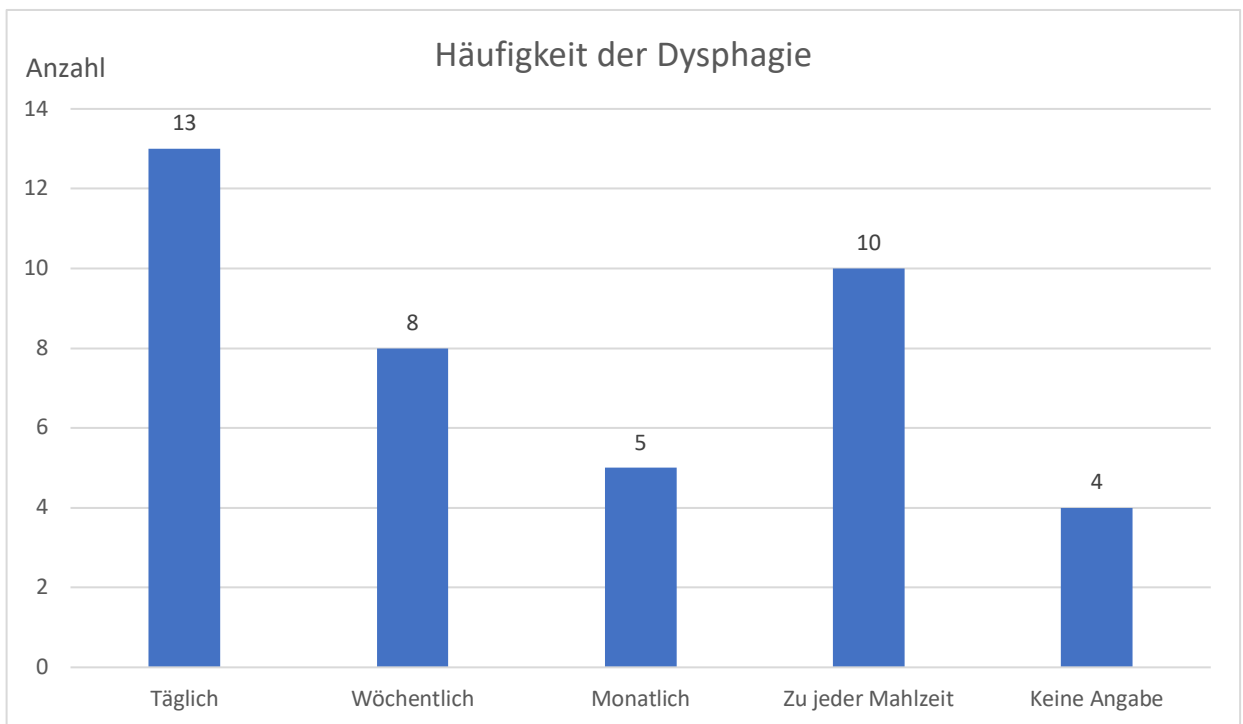


Abb. 5.9 Häufigkeit der Dysphagie der FOO Patienten

Die Mehrheit (n=27, 67,5%) der Betroffenen gab den Rachen als Lokalisation der Beschwerden an. 6 (15%) der Befragten spürten die Problematik in der Speiseröhre. 1 Patient (5%) gab an, dass es sowohl im Speiseröhren-, als auch im Rachenbereich subjektiv zu einer Passagestörung kommt. 6 Patienten (15%) haben keine Angabe zur Lokalisation ihrer Beschwerden gemacht.

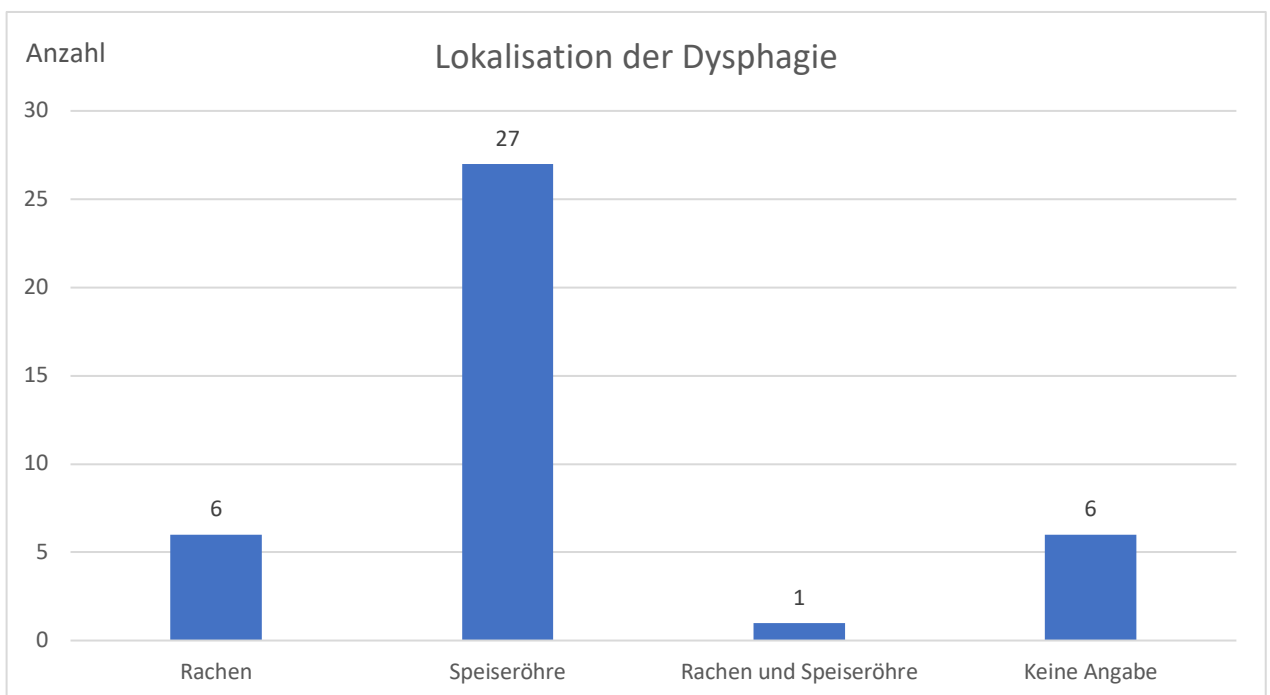


Abb. 5.10 Lokalisation der Dysphagie der FOO Patienten

5.9 Regurgitation

Insgesamt gaben 36 Patienten an, unter Regurgitationen zu leiden. Bei einer Fallzahl ausgewerteter Fragebögen von n=62 entspricht das einem Anteil von **58,1%** des ausgewerteten Kollektivs der FOO Patienten. Davon gaben 20 (55,6%) Patienten an, nur minimal an Regurgitationen zu leiden. 10 (27,8%) seien moderat und 6 (16,7%) heftig betroffen.

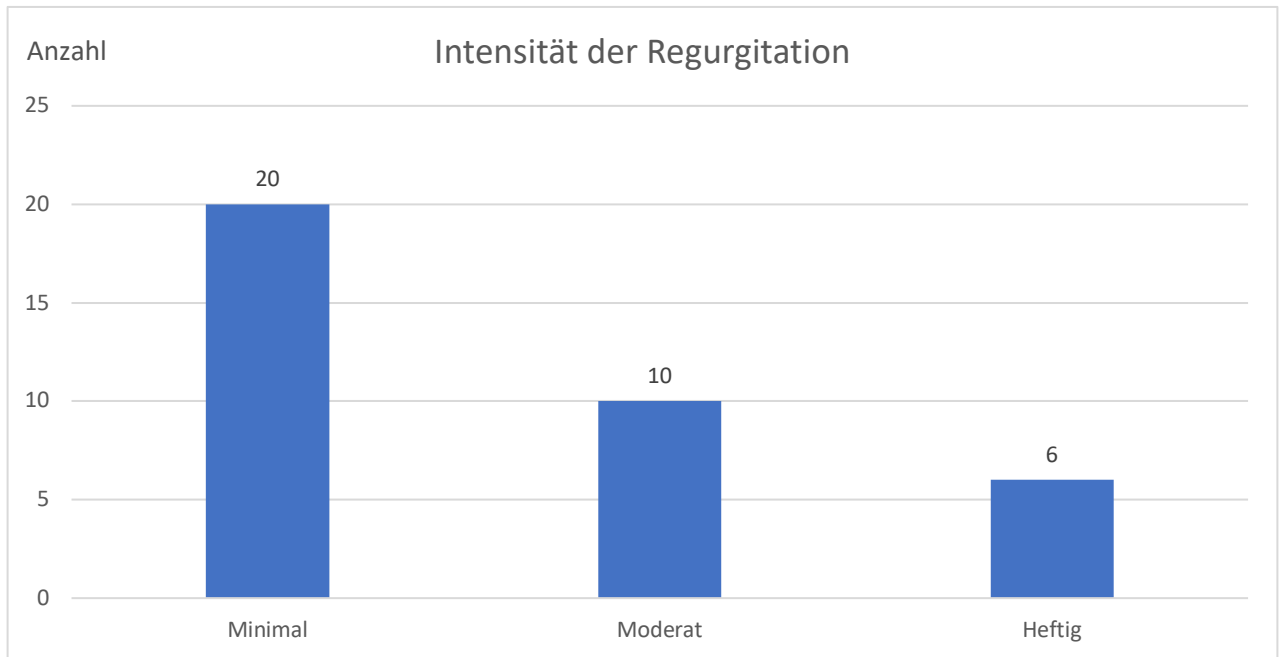


Abb. 5.11 Intensität der Regurgitation der FOO Patienten

13 der Befragten (36,1%) gaben an, täglich an Regurgitationen zu leiden. 11 Patienten (30,6%) seien wöchentlich und 4 (11,1%) nur monatlich betroffen. Weitere 4 Patienten gaben an, bei jeder Mahlzeit betroffen zu sein (11,1%). 4 Patienten haben keine Angabe zur Häufigkeit ihrer Beschwerden gemacht (11,1%).

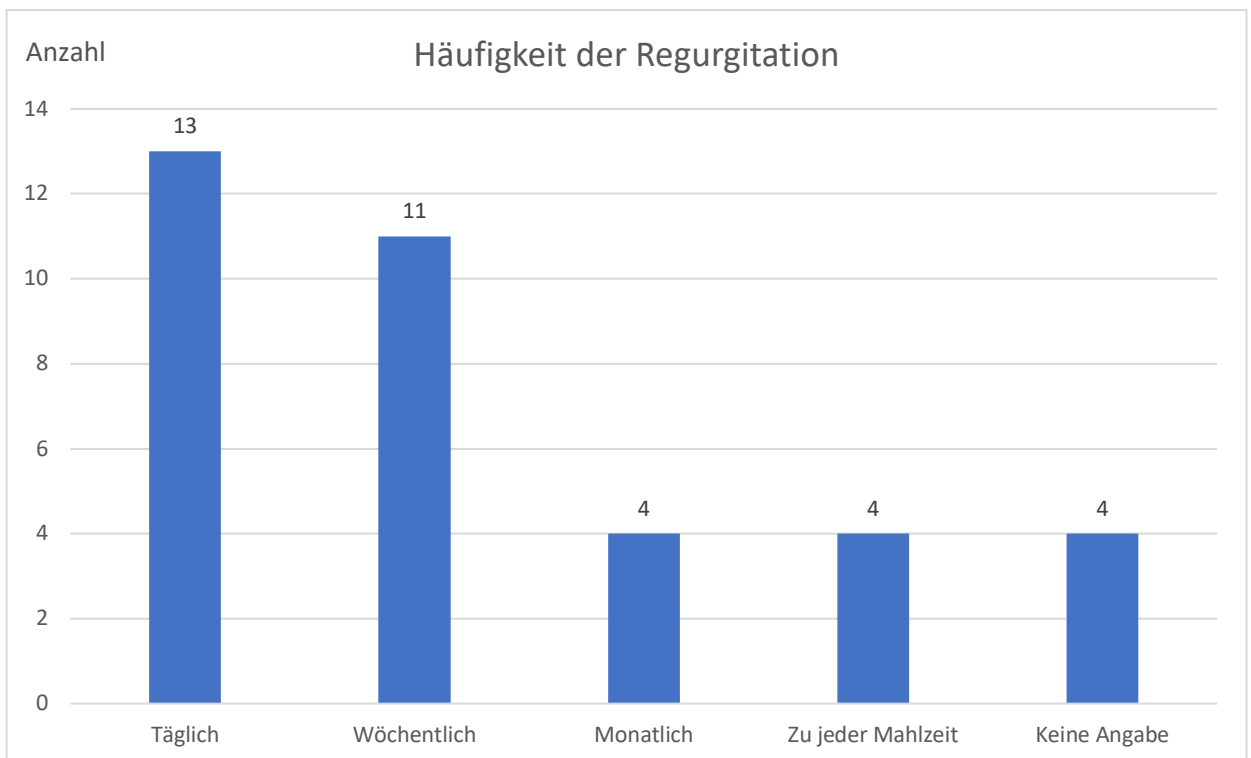


Abb. 5.12 Häufigkeit der Regurgitation der FOO Patienten

Bei der Art der Regurgitation waren Mehrfachantworten möglich. In 20 Fällen wurden eine Antwortmöglichkeit angegeben, in 14 Fällen zwei Antwortmöglichkeiten und in zwei Fällen drei Antwortmöglichkeiten. Kumuliert wurden **n=54** Angaben von 36 Patienten gemacht.

In 6 Fällen (11,1%) gaben die Patienten an, Magensäure wiederhochzubringen, in 3 Fällen Galle (5,6%), in 10 Fällen sowohl Magensäure als auch Galle (18,5%) und in 19 Fällen Nahrung (35,2%). In 12 Fällen traf keine der zuvor genannten Möglichkeiten zu (22,2%). 4 Patienten machten keine genauen Angaben zur Art der Regurgitation (0,7%).

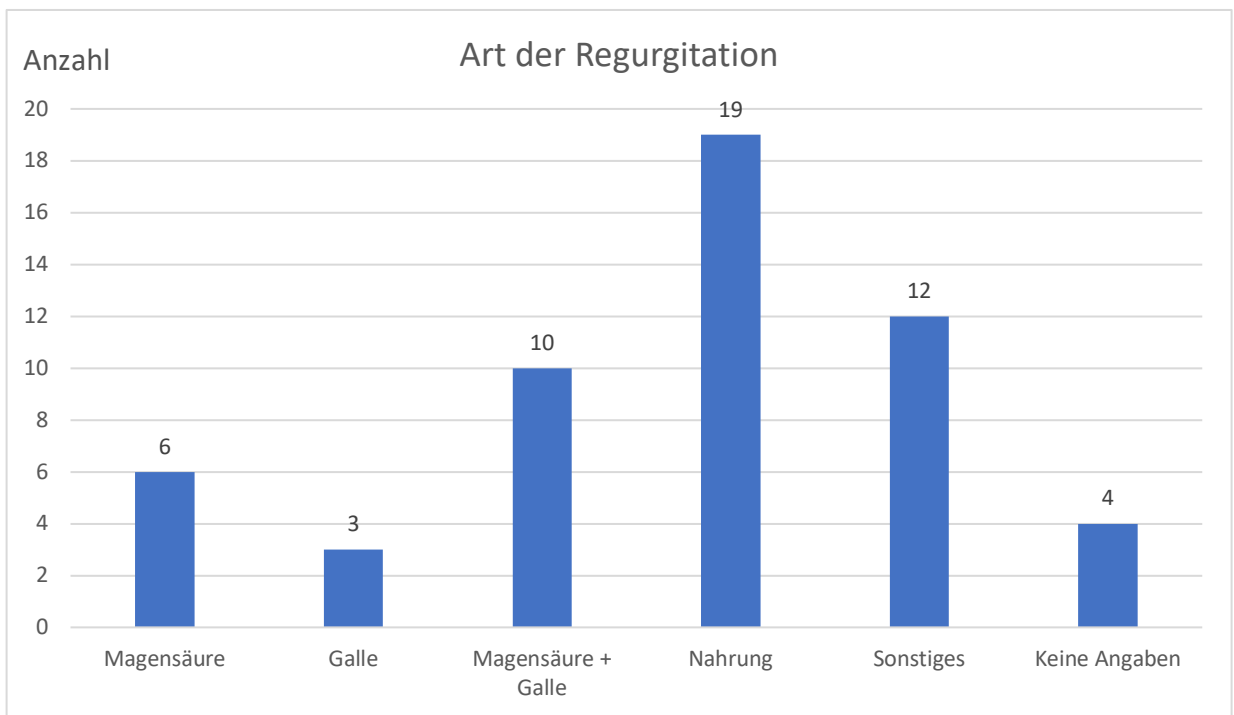


Abb. 5.13 Art der Regurgitation der FOO Patienten

5.10 Auswertung der Druckverhältnisse

5.10.1 Integrated Relaxation Pressure

Der Mittelwert des IRP aller FOO Patienten lag bei 22,6 mmHg mit einer Standardabweichung von 6,6 mmHg. Der Median lag bei 20,0 mmHg.

IRP und Dysphagie

Die Patienten, die eine Dysphagie angegeben haben, hatten einen mittleren IRP von 22,2 mmHg mit einer Standardabweichung von 5,3 mmHg. Patienten ohne Dysphagie hatten einen mittlere IRP von 22,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 7,1 mmHg.

Es konnte **kein** signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,48$).

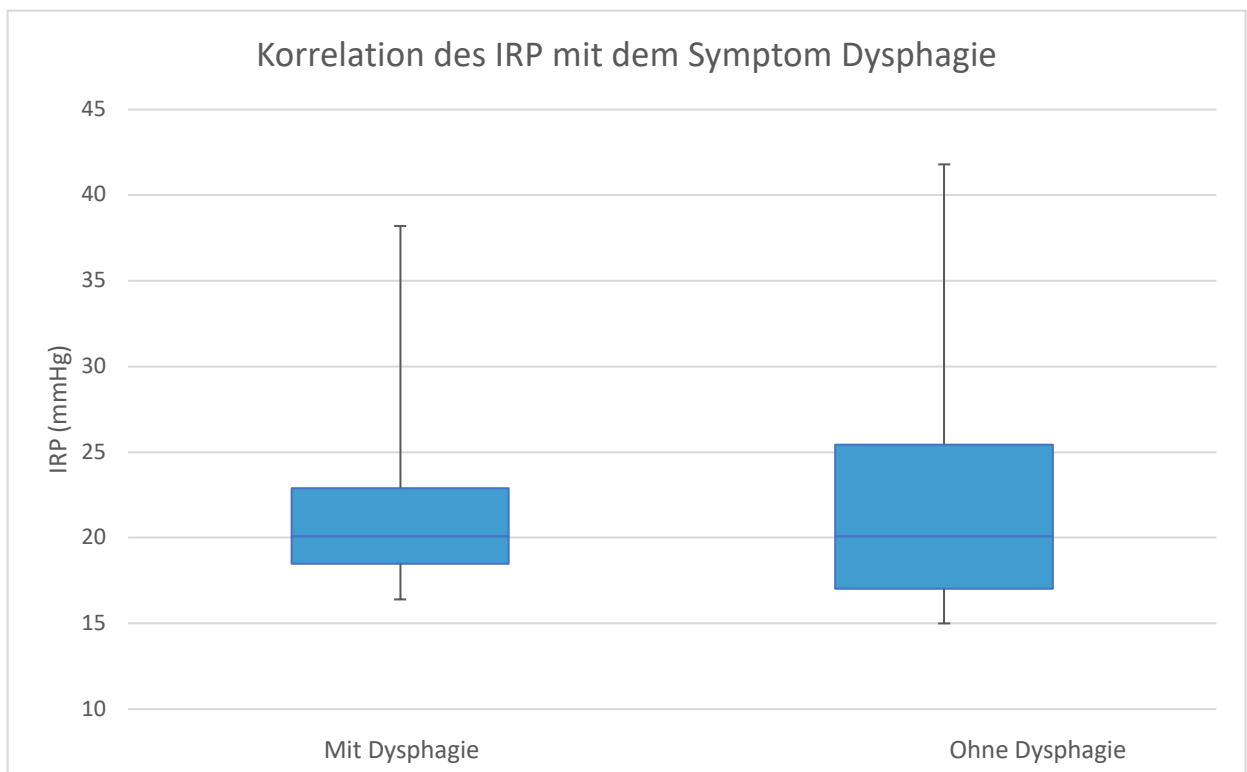


Abb. 5.14 Korrelation des IRP mit dem Symptom Dysphagie ($p=0,48$)

IRP und Regurgitation

Die Patienten, die eine Regurgitation angegeben haben, hatten einen mittleren IRP von 22,4 mmHg mit einer Standardabweichung von 7,1 mmHg. Die Patienten ohne Regurgitation hatten eine mittlere IRP von 22,0 mmHg mit einer Standardabweichung von 5,7 mmHg.

Es konnte **kein** signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,41$).

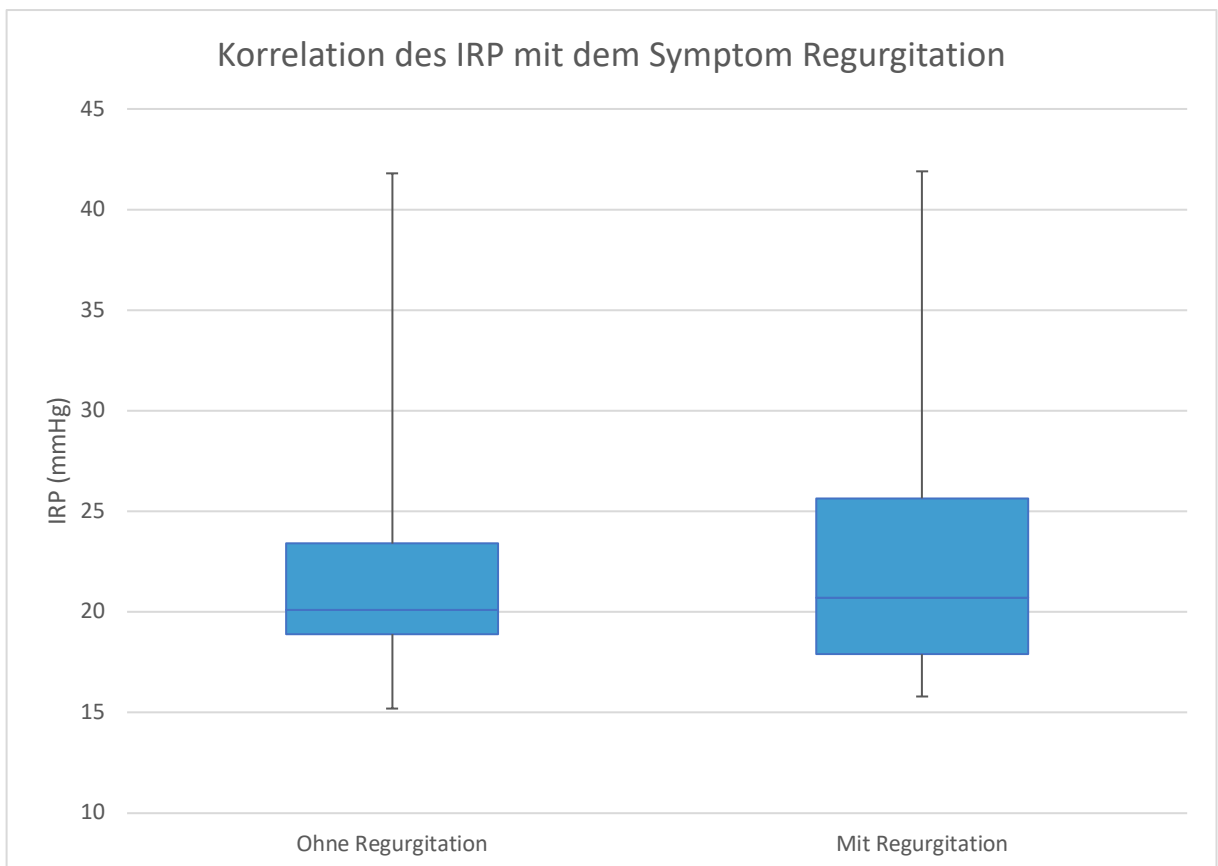


Abb. 5.15 Korrelation des IRP mit dem Symptom Regurgitation ($p=0,41$)

5.10.2 Intrabolus Pressure

Vergleich FOO und Normalbefund

Der Mittelwert des IBP bei den FOO Patienten lag bei 6,7 mmHg mit einer Standardabweichung von 6,0 mmHg. Der Mittelwert der Patienten mit einem Normalbefund lag bei 3,0 mmHg mit einer Standardabweichung von 4,9 mmHg.

Der IBP der FOO-Patienten war **signifikant** höher ($p=0,00003$)

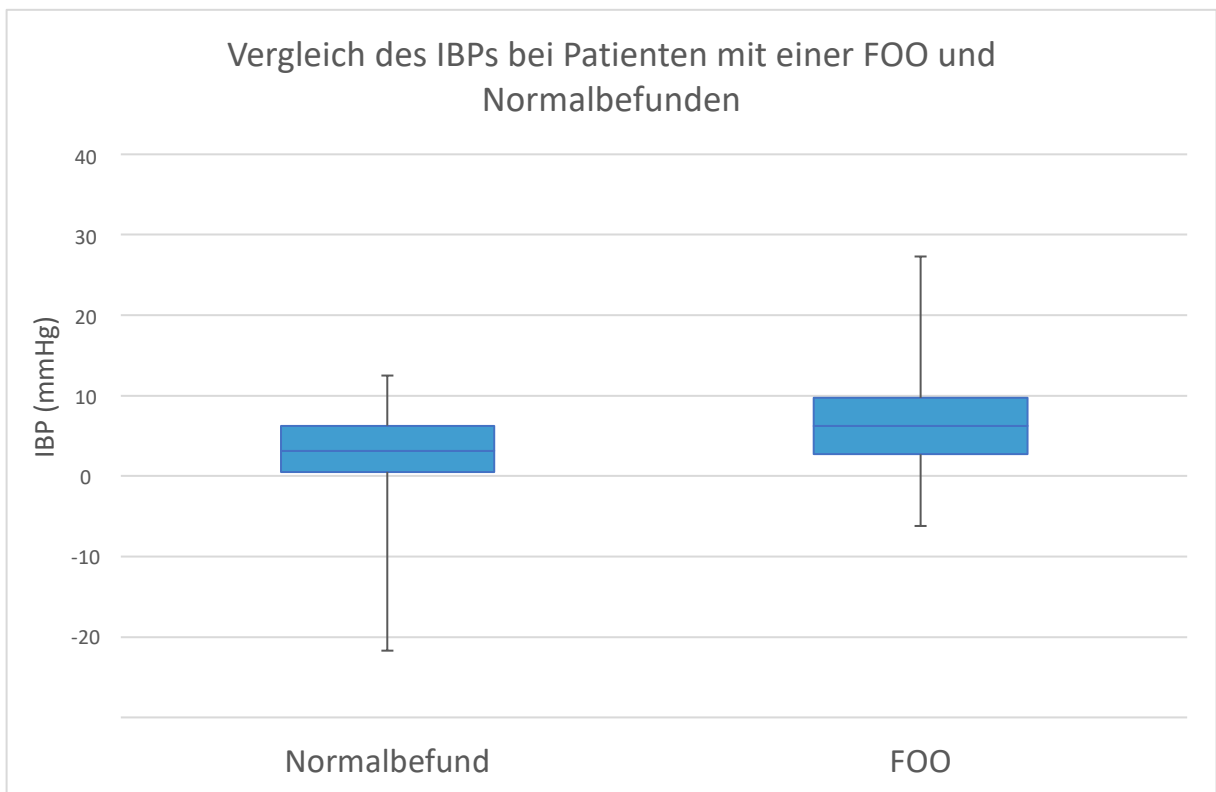


Abb. 5.16 IBP bei FOO Patienten und Patienten mit Normalbefund ($p=0,00003$)

IBP und Dysphagie

Die Patienten, die eine Dysphagie angegeben haben, hatten einen mittleren IBP von 7,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 4,1 mmHg. Die Patienten ohne Dysphagie hatten einen mittleren IBP von 6,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 8,4 mmHg.

Es konnte **kein** signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,34$).

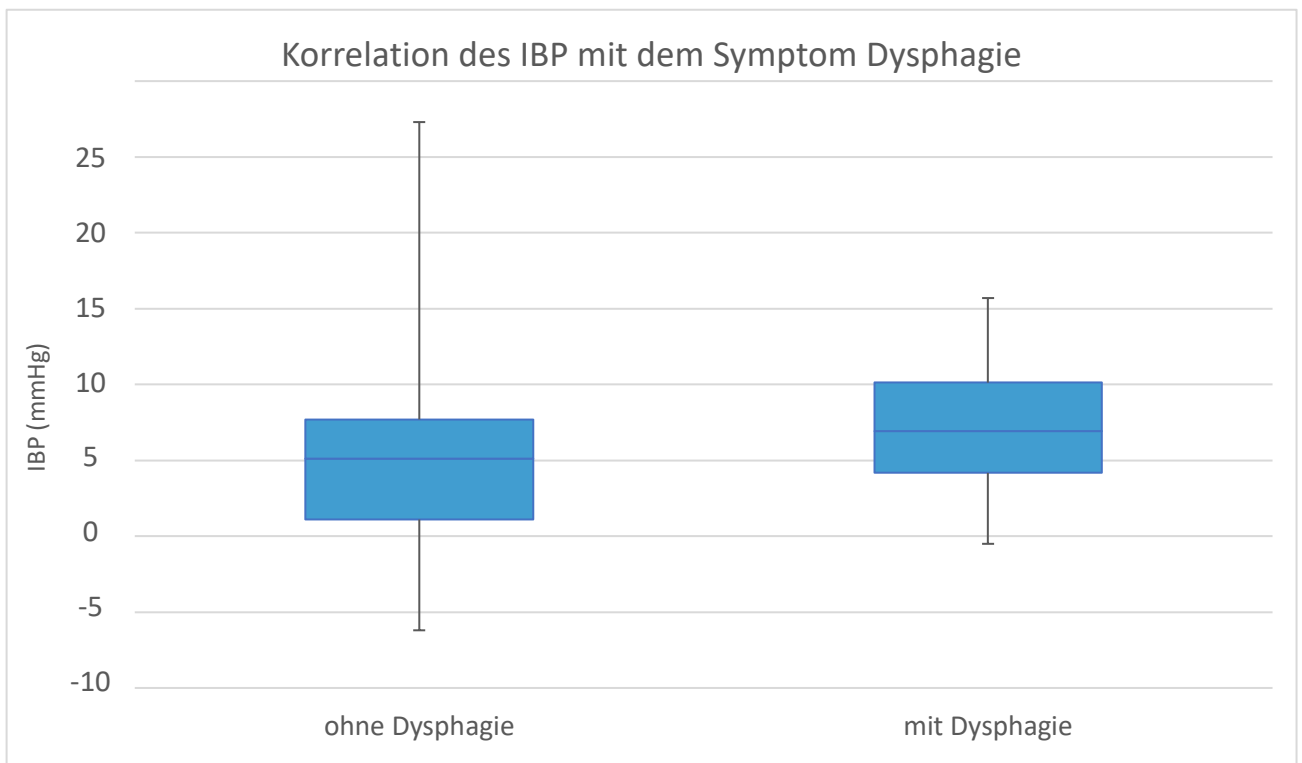


Abb. 5.17 Korrelation des IBP mit dem Symptom Dysphagie ($p=0,34$)

IBP und Regurgitation

Die Patienten, die eine Regurgitation angegeben haben, hatten einen mittleren IBP von 7,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 6,0 mmHg. Die Patienten ohne Regurgitation hatten einen mittlere IBP von 6,2 mmHg mit einer Standardabweichung von 5,9 mmHg.

Es konnte **kein** signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,25$).

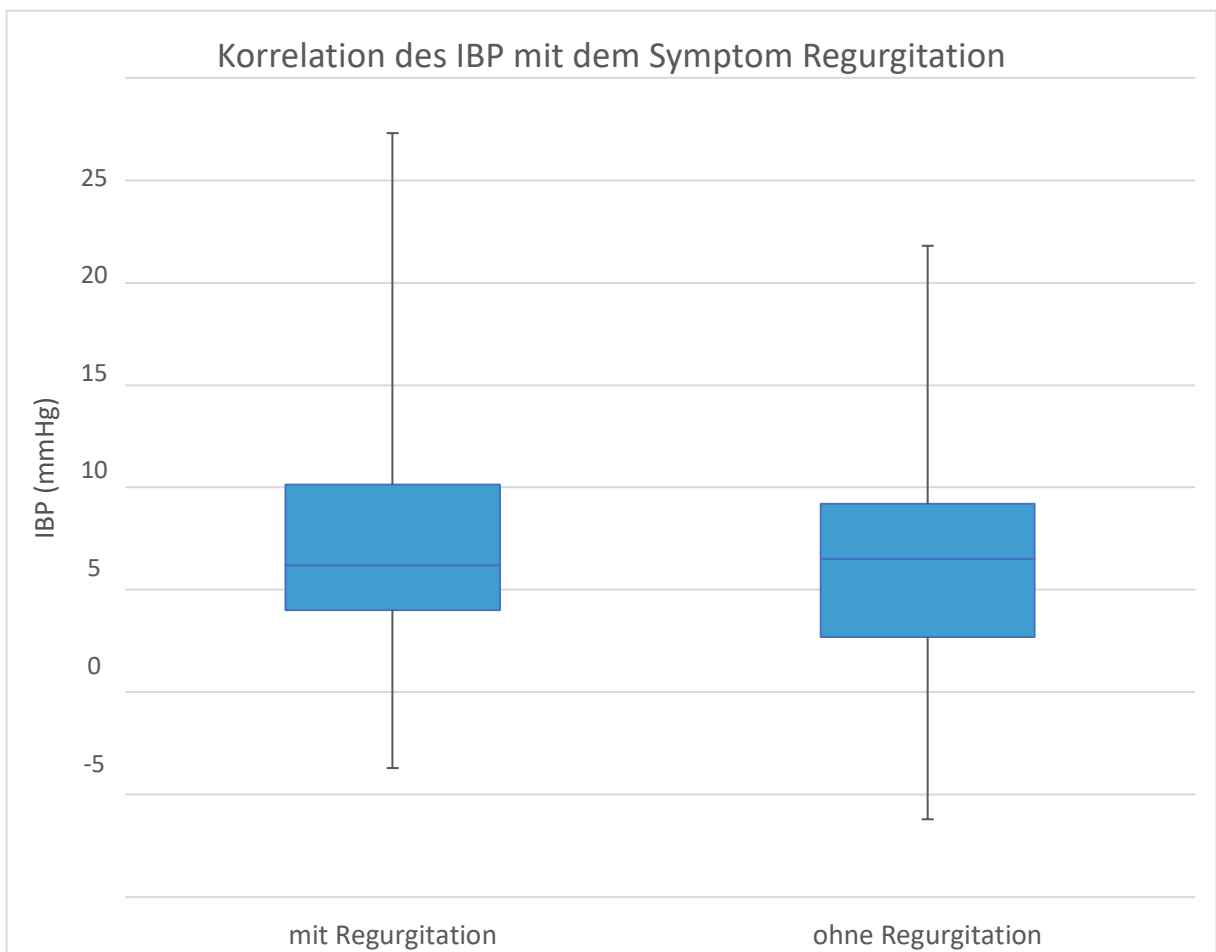


Abb. 5.18 Korrelation des IBP mit dem Symptom Regurgitation ($p=0,25$)

Korrelation von IBP und IRP

Das Signifikanzniveau der Korrelation der Höhe des DCI mit der Höhe des IRP nach Pearson beträgt 0,000079 bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,47.

Es konnte dementsprechend eine **signifikante** positiv lineare Korrelation nachgewiesen werden.

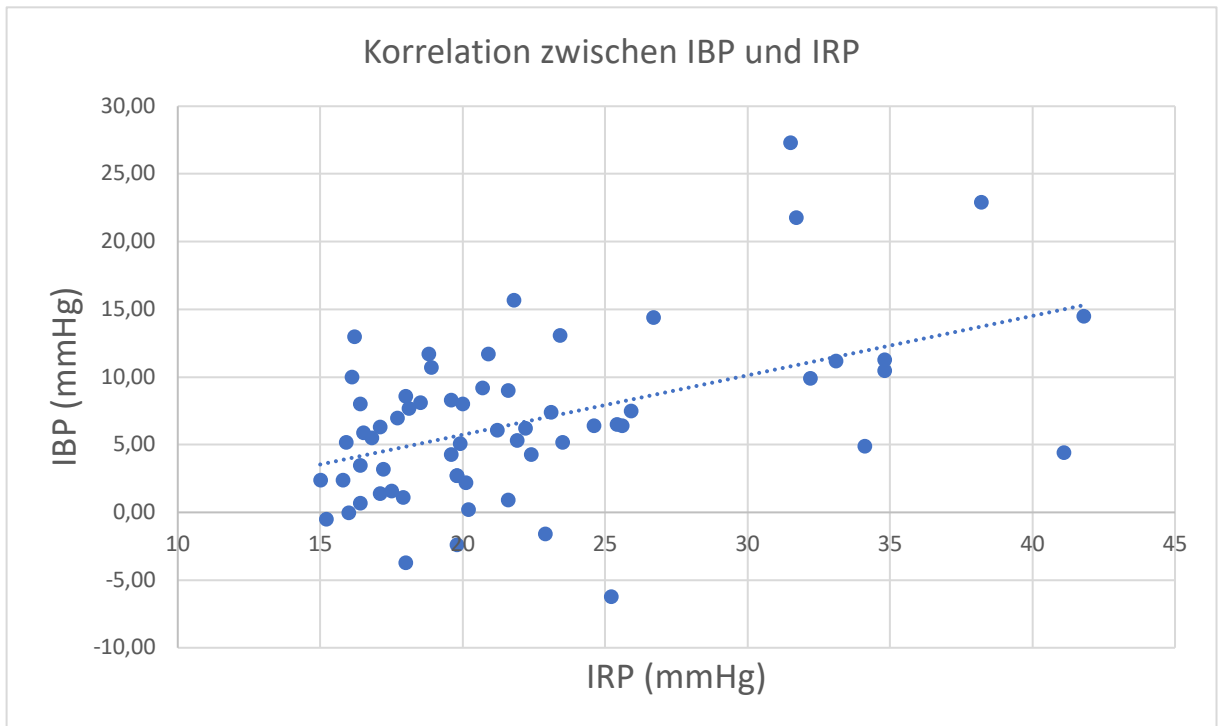


Abb. 5.19 Korrelation von IBP und IRP bei FOO Patienten ($p=0,000079$)

5.10.3 Distal Contractile Integral

Vergleich FOO und Normalbefund

Das DCI der FOO-Patienten betrug durchschnittlich 2088,5 mmHg*cm*s mit einer Standardabweichung von 1534,7 mmHg*cm*s. Die Patienten mit manometrischem Normalbefund hatten einen durchschnittliches DCI von 1484,6 mmHg*cm*s mit einer Standardabweichung von 902,4 mmHg*cm*s.

Das DCI der FOO-Patienten war **signifikant** höher ($p=0,003$) im Vergleich zu den Patienten mit Normalbefunden.

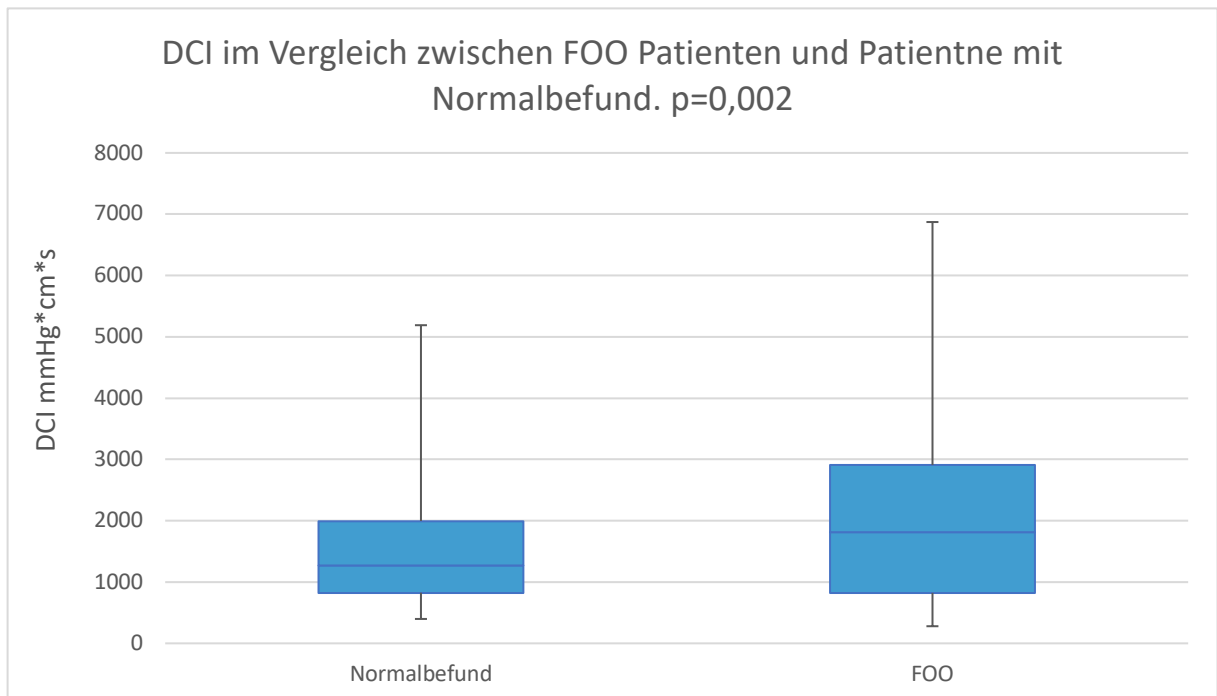


Abb. 5.20 DCI bei FOO Patienten und Patienten mit Normalbefund ($p=0,003$)

DCI und Dysphagie

Die Patienten, die eine Dysphagie angegeben haben, hatten ein mittleres DCI von 2218,4 mmHg*cm*s mit einer Standardabweichung von 1951,3 mmHg*cm*s. Die Patienten ohne Dysphagie hatten ein mittleres DCI von 1852,3 mmHg*cm*s mit einer Standardabweichung von 1015,8 mmHg*cm*s.

Es konnte **kein** signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,15$).

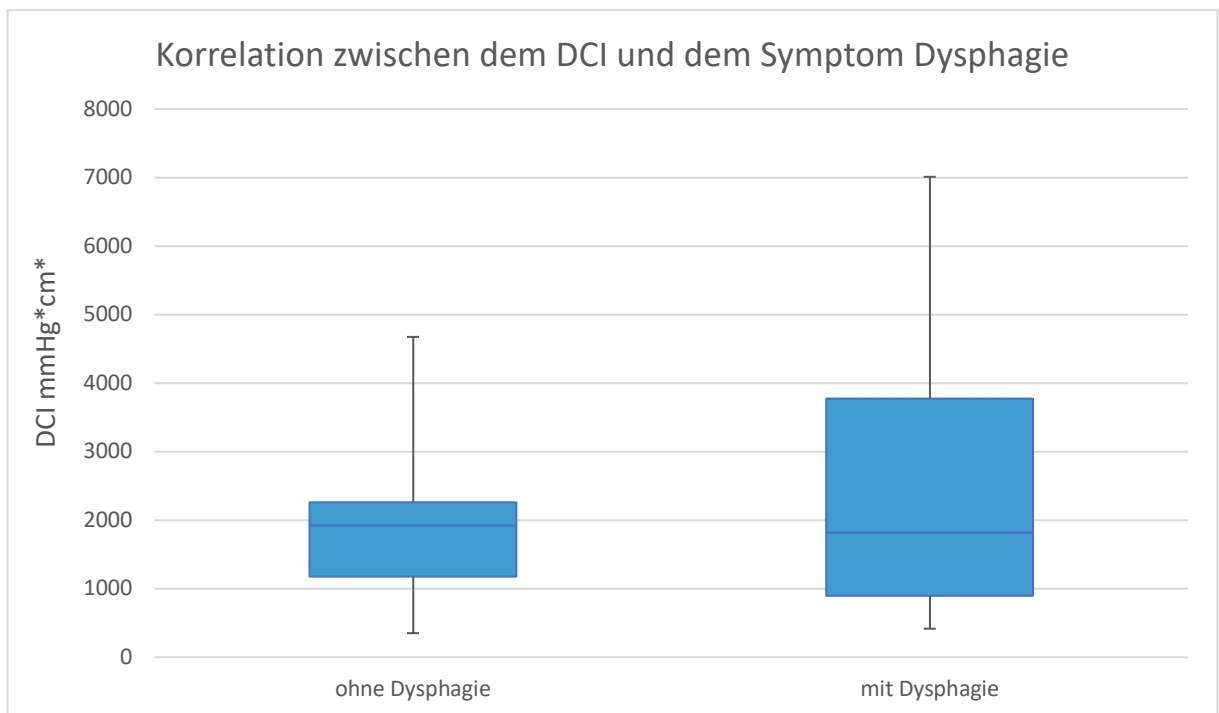


Abb. 5.21 Korrelation zwischen dem DCI und dem Symptom Dysphagie ($p=0,15$)

DCI und Regurgitation

Die Patienten, die eine Regurgitation angegeben haben, hatten ein mittleres DCI von 2148,2 mmHg*cm*s mit einer Standardabweichung von 1596,1 mmHg*cm*s.

Die Patienten ohne Regurgitation hatten ein mittleres DCI von 2005,8 mmHg*cm*s mit einer Standardabweichung von 1441,4 mmHg*cm*s.

Es konnte **kein** signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,35$).

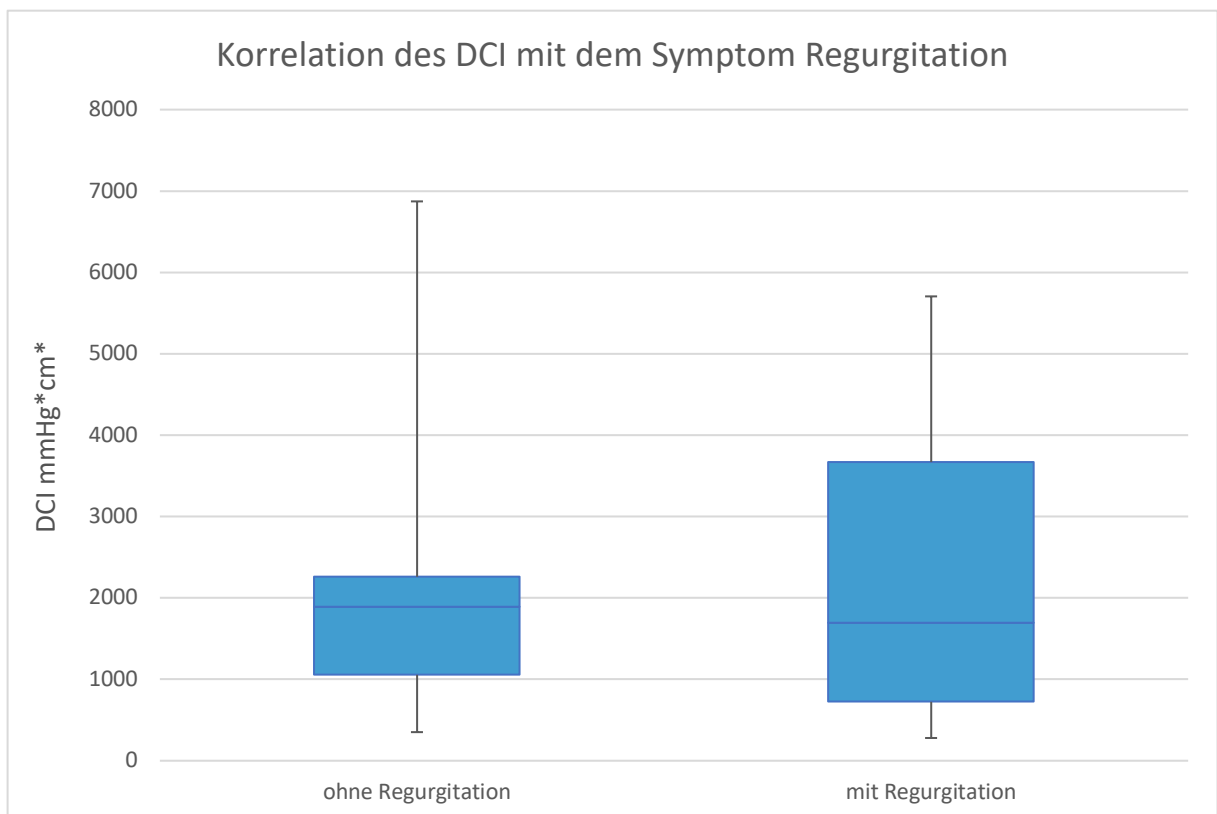


Abb. 5.22 Korrelation des DCI mit dem Symptom Regurgitation ($p=0,35$)

Korrelation von DCI und IRP

Das Signifikanzniveau der Korrelation der Höhe des DCI mit der Höhe des IRP nach Pearson beträgt 0,65 bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,06.

Es konnte dementsprechend **keine** signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

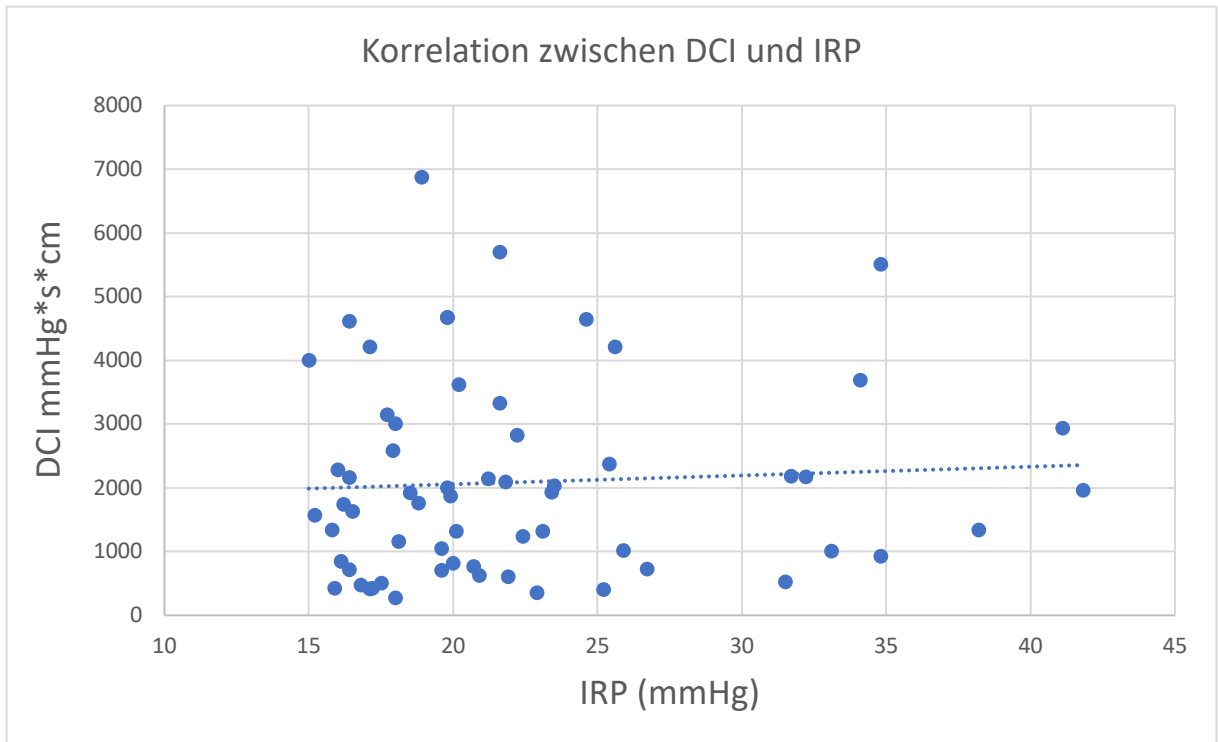


Abb. 5.23 Korrelation von DCI und IRP bei FOO Patienten ($p=0,65$)

5.11 Vorbefunde und Voroperationen am Hiatus

8 der 63 FOO-Patienten hatten zuvor bereits eine Manometrie, bei der noch keine FOO nachgewiesen werden konnte. Davon hatten 4 Patienten zuvor die Hauptdiagnose einer **Hiatushernie**, bei 2 Patienten wurde ein **Hypomotiler Ösophagus** diagnostiziert, 1 Patient hatte einen **Hypertensiven LES** und 1 Patient hatte zuvor einen **Normalbefund**.

18 Patienten waren bereits am Hiatus operiert **bevor** die Diagnose FOO gestellt wurde (darunter alle oben genannten Hiatushernien-Patienten). 2 Patienten wurden mehrfach voroperiert bevor die Diagnose der FOO gestellt wurde.

Insgesamt wurden 20 Voroperationen dokumentiert. Dabei handelt es sich in 90% der Fälle (18/20) bzw. 88,9% der Patienten (16/18) um eine Operation zur Verengung des LES.

Art der Operation	Anzahl
Fundoplikatio nach Nissen	10
Fundoplikatio nach Toupet	3
Refundoplikatio nach Toupet	2
LINX™ Implantation	2
Semifundoplikatio nach Dor	1
Nicht näher beschriebenen Hiatushernienversorgung	2

Tab. 5.2 Operationsarten

5.12 Ösophagogastroduodenoskopie

Alle Patienten erhielten vor oder nach der Manometrie eine Ösophagogastroduodenoskopie, kurz ÖGD. Bei 12 Patienten wurde die ÖGD auswärts durchgeführt und die Daten lagen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vor, sodass die Daten von **n = 51** Patienten vorlagen.

In Hinblick auf die FOO wurde insbesondere ein Augenmerk auf mechanisch obstruierende Erkrankungen gelegt (s. Kap. 4.2 Ätiologien).

44 Patienten bekamen vor der Manometrie eine ÖGD, 15 von ihnen eine zweite und 3 Patienten eine dritte ÖGD. 9 Patienten hatten initial einen Normalbefund. Bei zwei dieser 9 Patienten wurde im Verlauf eine Hiatushernie und Ösophagitis im Rahmen der 2. ÖGD diagnostiziert, bei einem wurde dies in einer 3. ÖGD erneut bestätigt. 14 Patienten zeigten eine Gastritis, einer davon zeigte zeitgleich eine Kardiainsuffizienz. Diese Diagnosen wurden in einer 2. ÖGD erneut gestellt. Zwei der Patienten zeigten in einer 2. ÖGD neben der weiterhin bestehenden Gastritis zusätzlich eine Hiatushernie und eine Ösophagitis. Ein Patient hatte bereits initial zusätzlich eine Hiatushernie und zeigte im Verlauf eine neu aufgetretene zusätzliche Ösophagitis. Ein Patient zeigte im Verlauf eine Abheilung der Gastritis aber eine neu aufgetretene Hiatushernie. 23 Patienten zeigten initial eine Hiatushernie, 15 davon hatten keine weitere Pathologie. Von diesen 15 bekamen drei Patienten eine 2. ÖGD mit demselben Befund. Ein Patient hatte eine Akanthose (eine Schleimhautverdickung) und zeitgleich eine Kardiainsuffizienz, wobei in einer 2. ÖGD konnte nur noch eine neu aufgetretene Hiatushernie festgestellt werden. 1 Patient hatte eine geringe Peristaltik. 1 Patient hatte ein Magenulcus und zeitgleich eine Hiatushernie. Eine 2. ÖGD zeigte einen Normalbefund.

Diagnose	Anzahl 1. ÖGD	Anzahl 2. ÖGD	Anzahl 3. ÖGD	Gesamt
Hiatushernie	23	9	2	34
Gastritis	14	4	0	18
Achalasie	2	0	0	2
Kardiainsuffizienz	2	1	0	3
Ösophagitis	1	5	1	7
Akanthose	1	0	0	1
Magenulcus	1	0	0	1
Geringe Peristaltik	1	0	0	1
Zenker-Divertikel	0	0	0	0
Barrett	0	0	0	0
Gesamt	45	19	3	67

Tab. 5.3 Diagnosen der ÖGD vor der manometrischen FOO Diagnose

In keinem der Fälle wurde eine eosinophile oder Soor-Ösophagitis, ein Divertikel, ein Schatzkiring, ein submuköser Tumor des Ösophagus oder ein V.a. ein Ösophagus- oder Magen-Carcinom festgestellt.

Nach der Manometrie, bei denen die FOO diagnostiziert wurde, wurden 24 Patienten erneut einer ÖGD unterzogen. Dabei erhielten 15 Patienten eine weitere, 6 Patienten 2 weitere und jeweils ein Patient 3 resp. 4 weitere ÖGDs, sodass insgesamt 48 Untersuchungen erfasst wurden. In 23 Fällen wurde ein Normalbefund festgestellt. Die Diagnosenverteilung der übrigen Untersuchungen sind in Tab. 5.4 visualisiert.

Diagnose	Anzahl 1. ÖGD	Anzahl 2. ÖGD	Anzahl 3. ÖGD	Anzahl 4. ÖGD	Gesamt
Hiatushernie	6	2	0	0	8
Gastritis	3	0	0	0	3
Achalasie	0	0	0	0	0
Kardiainsuffizienz	0	0	0	0	0
Ösophagitis	1	1	0	1	3
Akanthose	0	0	0	0	0
Magenulcus	0	0	0	0	0
Geringe Peristaltik	1	0	0	0	1
Zenker-Divertikel	1	0	0	0	1
Barrett	2	0	0	0	2
Gesamt	14	3	0	1	18

Tab. 5.4 Diagnosen der ÖGD nach der manometrischen FOO Diagnose

Es wurde in 8 Fällen im Rahmen einer erneuten ÖGD eine Hiatushernie festgestellt, die in allen Fällen bereits vorbekannt waren.

In 3 Fällen wurden zuvor nicht bekannte Ösophagitiden diagnostiziert und in 2 Fällen zuvor nicht bekannte Barrett-Metaplasien. Ebenso neu aufgetreten waren eine geringe Peristaltik und ein Zenker-Divertikel in je einem Fall.

Erneut wurde in keinem Fall eine eosinophile oder Soor-Ösophagitis, ein Schatzkiring, ein submuköser Tumor des Ösophagus diagnostiziert oder ein V.a. ein Ösophagus- oder Magen-Carcinom festgestellt.

5.12 Röntgenbreischluck

Bei 36 der 63 FOO-Patienten wurde eine Röntgenbreischluck-Aufnahme angefertigt, wovon 35 vor der manometrischen FOO Diagnose stattgefunden haben.

Bei 6 Patienten wurde im Verlauf eine weitere Aufnahme angefertigt, bei einem Patienten zwei Kontrollaufnahmen, sodass insgesamt **n=44** Untersuchungen zu Auswertung vorliegen. Hierbei konnte bei 14 Patienten eine Hiatushernie festgestellt werden, die in einem Fall noch vor und in zwei Fällen nach der FOO Diagnose bei Kontrolluntersuchungen erneut diagnostiziert wurden. Bei 9 der 14 Hiatushernien Patienten war die Hiatushernie bereits durch andere diagnostische Maßnahmen bekannt. Bei der anschließenden Manometrie wurden bei 3 Patienten eine Hiatushernie und bei 11 Patienten keine Hiatushernie festgestellt. 5 Patienten wurden zwischen dem Röntgenbreischluck und der Manometrie, bei der die FOO diagnostiziert wurden, operativ versorgt.

Bei 4 Patienten konnte und bei einem Patienten konnte nach der FOO Diagnose eine Dilatation des Ösophagus festgestellt werden. Bei jeweils 3 Patienten wurden vor der FOO Diagnose eine Sektglas-Formation resp. eine Motilitätsstörung festgestellt.

5.13 Anatomische versus funktionelle FOO

Bei **43** der 63 FOO-Patienten (68,3%) bzw. in 48 der 70 FOO-Fälle (68,7 %) wurde mindestens eine potentielle anatomische Ursache für die FOO festgestellt. Viele Patienten hatten mehrere potentielle anatomische Ursachen gleichzeitig oder im Verlauf, beispielsweise eine initiale Hiatushernie, die mittels Fundoplikatio versorgt wurde.

Bei insgesamt 27 Patienten wurde im Rahmen einer ÖGD, eines Röntgenbreischluckes oder einer Manometrie eine Hiatushernie diagnostiziert.

6 Patienten litten an Ösophagitiden. 18 Patienten erhielten vor der FOO Diagnose eine verengende Operation am Hiatus.

3 der 43 Patienten mit anatomischer Ursachen haben insgesamt 2 Manometrien mit der Diagnose einer FOO bekommen, 1 weiterer Patient hat insgesamt 2 weitere Manometrien mit der Diagnose einer FOO bekommen, sodass sich die Anzahl der potentiell anatomischen FOO-Fälle hier auf **n=48** beläuft.

Zur Berechnung der Korrelationen der Druckverhältnisse wurde erneut das Kollektiv der Patienten mit vollständigen Auswertungen und Fragebögen von **n=62** herangezogen (s.o.).

Der mittlere IRP bei Patienten, bei denen eine potentielle anatomische Ursache gefunden wurde, betrug 22,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 6,8 mmHg. Bei den Patienten ohne eine solche potentielle Ursache betrug der mittlere IRP 22,3 mmHg, mit einer Standardabweichung von 6,1 mmHg.

Es konnte **kein** signifikanter Unterschied des IRPs festgestellt werden ($p=0,47$).

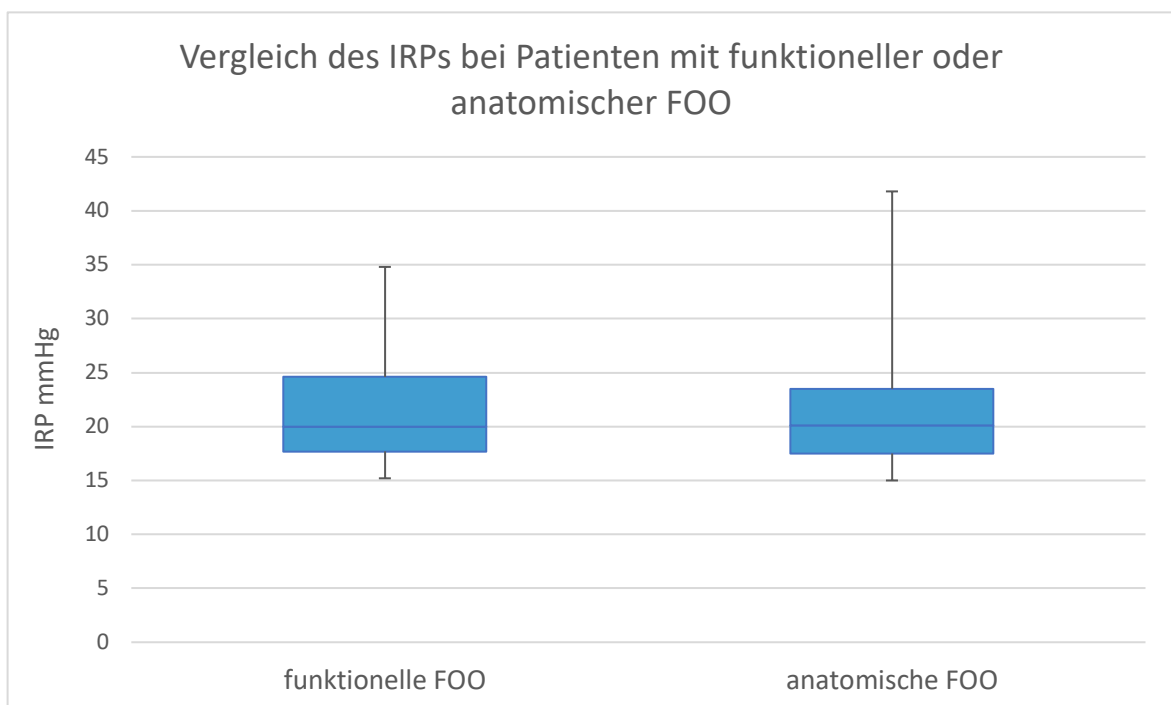


Abb. 5.24 IRP bei Patienten mit anatomischer und funktioneller FOO ($p=0,47$)

Das mittlere DCI bei Patienten, bei denen eine potentielle anatomische Ursache gefunden wurde, betrug 1913,7 mmHg*s*cm mit einer Standardabweichung von 1555,2 mmHg*s*cm. Bei den Patienten ohne eine solche potentielle Ursache betrug das mittlere DCI 2578,4 mmHg*s*cm mit einer Standardabweichung von 1409,1 mmHg*s*cm.

Es konnte ein **signifikanter** Unterschied des DCIs festgestellt werden ($p=0,05$).

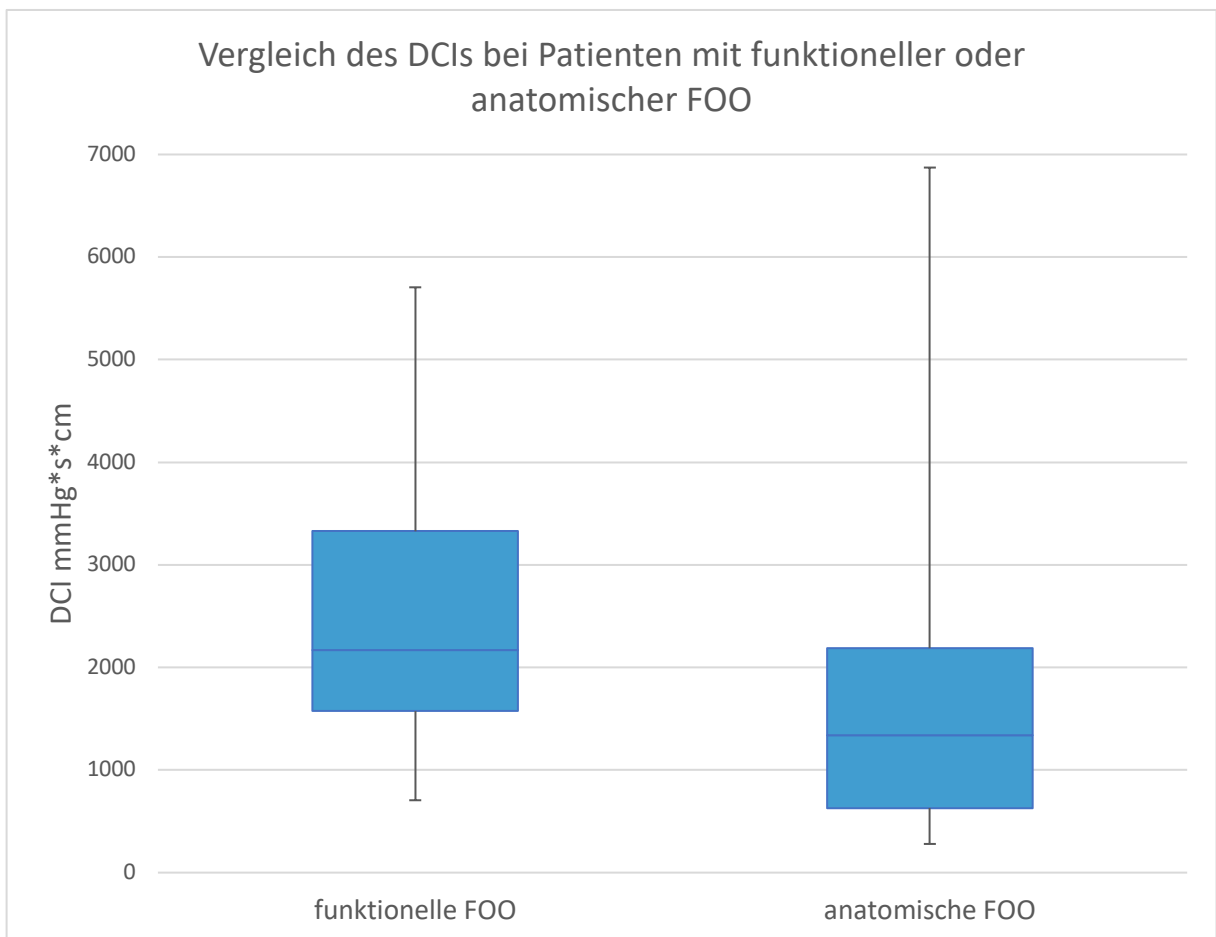


Abb. 5.25 DCI bei Patienten mit anatomischer und funktioneller FOO ($p=0,05$)

Der mittlere IBP bei Patienten, bei denen eine potentielle anatomische Ursache gefunden wurde, betrug 6,8 mmHg mit einer Standardabweichung von 6,6 mmHg. Bei den Patienten ohne eine solche potentielle Ursache betrug der mittlere IBP 6,6 mmHg mit einer Standardabweichung von 4,5 mmHg.

Es konnte **kein** signifikanter Unterschied des IBPs festgestellt werden ($p=0,45$).

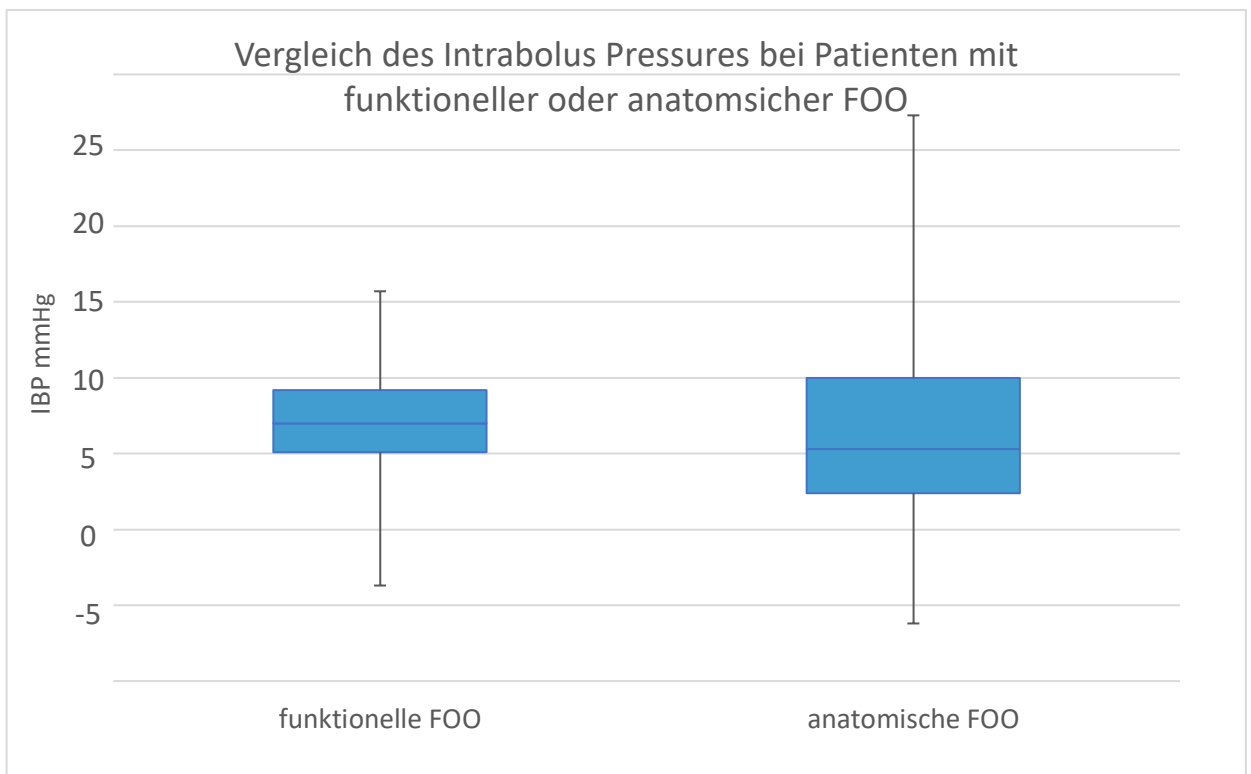


Abb. 5.26 IBP bei Patienten mit anatomischer und funktioneller FOO ($p=0,45$)

Die Gruppen der potentiell strukturell bedingten FOO und der funktionellen FOO wurden bezüglich ihrer **führenden** Symptome verglichen. Mehrfachantworten waren zulässig.

Dabei wurde ein Reflux bei 14,6% ($n=6$) der funktionellen und bei 28,6% ($n=6$) der strukturell bedingten FOO Fälle angegeben. Dysphagie wurde bei 42,9% ($n=9$) der funktionell bedingten und bei 24,4% ($n=10$) der strukturell bedingten FOO angegeben. Kein Patient mit einer funktionellen FOO gab Regurgitation als führendes Symptom an, in der Gruppe der strukturell bedingten Erkrankungen waren es 22% ($n=9$), sodass hier ein **signifikanter** Unterschied der Gruppen festgestellt werden konnte ($p=0,027$). 7,8% ($n=1$) der funktionellen und 4,9% ($n=2$) der strukturellen FOO gaben Brustschmerz an. Epigastrische Schmerzen wurden von 23,8% ($n=5$) der funktionellen und 12,2% ($n=5$) der strukturellen Erkrankungen angegeben. Kein Patient aus der Gruppe der strukturellen und 7,8% ($n=1$) aus der Gruppe der funktionellen FOO Erkrankungen gaben Husten an. Übelkeit oder Erbrechen wurde von 9,5% ($n=2$) der funktionellen und 7,3% ($n=3$) der strukturellen FOO angegeben. In beiden Gruppen gab niemand Asthma als führendes Symptom an. Ein Patient mit struktureller FOO gab „Sonstige“ Symptome an, in der Gruppe der funktionellen Erkrankungen war es keiner. Symptombfreiheit wurde von 19,5% der Patienten mit struktureller FOO

angeben, in der Gruppe der funktionellen Erkrankungen war es keiner, auch hier konnte ein **signifikanter** Unterschied beider Gruppen festgestellt werden ($p=0,039$).

Symptom	Funktionell	(%)	Strukturell	(%)	Signifikanz (p)
Kein Symptom	0	0 %	8	19,5%	0,039
Reflux	6	28,6%	6	14,6%	0,131
Dysphagie	9	42,9%	10	24,4%	0,080
Regurgitation	0	0%	9	22,0%	0,027
Brustschmerz	1	7,8	2	4,9%	0,952
Epigastrische Schmerzen	5	23,8%	5	12,2%	0,176
Husten	1	7,8%	0	0%	0,139
Übelkeit/Erbrechen	2	9,5%	3	7,3%	0,679
Asthma	0	0%	0	0%	-
Sonstiges	0	0%	1	2,4%	0,492

Tab. 5.5 Kreuztabelle. Primäre Symptome bei struktureller oder funktioneller FOO.

13 der 21 Patienten mit einer a. e. funktionellen FOO haben angegeben, unter Reflux zu leiden (62%). In der Gruppe der strukturell bedingten FOO waren es 21 der insgesamt 41 Patienten (51%).

Es konnte **keine** signifikante Häufung der Reflux Symptomatik in einer der beiden Gruppen festgestellt werden, $p=0,33$.

	Funktionell (21)	Strukturell (41)
Ohne Reflux	8	20
Mit Reflux	13	21

Tab. 5.6 Kreuztabelle. Reflux-Symptome bei struktureller oder funktioneller FOO ($p=0,33$)

15 der 21 Patienten mit einer a. e. funktionellen FOO haben angegeben, unter Brustschmerz zu leiden (71%). In der Gruppe der strukturell bedingten FOO waren es 23 der insgesamt 41 Patienten (56%).

Es konnte **keine** signifikante Häufung der Brustschmerz-Symptomatik in einer der beiden Gruppen festgestellt werden, $p=0,12$.

	Funktionell (21)	Strukturell (41)
Ohne Brustschmerz	6	18
Mit Brustschmerz	15	23

Tab. 5.7 Kreuztabelle. Brustschmerzen bei struktureller oder funktioneller FOO ($p=0,12$)

17 der 21 Patienten mit einer a. e. funktionellen FOO haben angegeben, unter Dysphagie zu leiden (81%). In der Gruppe der strukturell bedingten FOO waren es 23 der insgesamt 41 Patienten (56%).

Es konnte damit eine **signifikante** Häufung der Symptomatik in der Gruppe der a. e. funktionell bedingten FOO Fälle festgestellt werden, $p=0,05$.

	Funktionell (21)	Strukturell (41)
Ohne Dysphagie	4	18
Mit Dysphagie	17	23

Tab. 5.8 Kreuztabelle. Dysphagie bei struktureller oder funktioneller FOO ($p=0,05$)

14 der 21 Patienten mit einer a. e. funktionellen FOO haben angegeben, unter Regurgitationen zu leiden (67%).

In der Gruppe der strukturell bedingten FOO waren es 22 der insgesamt 41 Patienten (54%).

Es konnte **keine** signifikante Häufung der Symptomatik in einer der beiden Gruppen festgestellt werden, $p=0,3$.

	Funktionell (21)	Strukturell (41)
Ohne Regurgitation	7	19
Mit Regurgitation	14	22

Tab. 5.9 Kreuztabelle. Regurgitation bei struktureller oder funktioneller FOO ($p=0,3$)

5.14 Therapien und Verlaufsbeobachtungen

5.14.1 Operationen

14 Patienten wurden nach der Diagnosestellung einer FOO operiert. Hierbei erhielten 12 Patienten eine Fundoplikatio nach Nissen oder Toupet, 1 Patient davon ein LINX-System, 1 Patient einen EndoStim und 1 Patient eine Revision einer zuvor durchgeführten Fundoplikatio.

5.14.2 Verlaufskontrollen

6 Patienten, die initial oder im Verlauf eine FOO diagnostiziert bekommen haben und nach der Erstdiagnose am Hiatus operiert wurden, erhielten postoperativ eine manometrische Verlaufskontrolle. Dabei wurde bei 1 Patienten ein Hypomotiler Ösophagus und bei 4 Patienten eine weiterhin bestehende FOO diagnostiziert. 1 Patient hatte einen Normalbefund.

Diagnose in Re-Manometrie	Subjektive Zufriedenheit	Dysphagie	Regurgitation	Schmerz (Brust)	Reflux
Hypom. Ösophagus	100%	0	0	0	0
FOO	90%	0	0	0	0
FOO	95%	=	+	+	0
FOO	Unzufrieden	0	0	0	0
FOO	unzufrieden	=	0	-	+
Normalbefund	90%	0	-	0	+

Tab. 5.10 Zufriedenheit und Erfolgsrate der operativen Versorgung

0 = Symptom nicht vorhanden; + Symptom stärker/ häufiger als präoperativ; - Symptom schwächer/ weniger häufig als präoperativ

3 weitere, nicht operativ oder interventionell versorgt Patienten wurden manometrisch verlaufskontrolliert. Dabei wurde bei 2 Patienten ein Hypomotiler Ösophagus und bei 1 Patienten eine Hiatushernie diagnostiziert.

5.14.3 Interventionen

Insgesamt erhielten 12 der 63 FOO Patienten eine interventionelle Therapie. 10 Patienten erhielten eine endoskopische pneumatische Dilatation des LES, 3 davon vor der FOO-Diagnose und 7 davon danach. 2 Patienten wurden je 2 Mal dilatiert. 3 Patienten erhielten zusätzlich eine Botox-Injektion. 1 Patient davon vor der FOO Diagnose. 2 Patienten erhielten nur eine Botox-Injektion.

Therapie	Anzahl	Erneute Befragung	Ansprechrate, subjektiv (%)	Erneute Manometrie	Erneute FOO Diagnose
Dilatation	10	5	5 (100%)	4	4 (100%)
Botox	5	3	3 (100%)	3	2 (66,7%)

Tab. 5.11 Ergebnis der Interventionen

5 der 10 dilatierten Patienten haben im Zeitraum dieser Arbeit eine Follow-up Untersuchung oder Befragung erhalten. Alle fünf haben bei der Befragung eine anhaltende Symptomverbesserung (bis 95% Zufriedenheit) angegeben. Bei einem Patienten ist es bei der Dilatation zu einer Ruptur des Ösophagus gekommen, die im weiteren Verlauf unter der endoskopischen Therapie (Stent) folgenlos ausheilte. Bei der nachfolgenden Kontrolluntersuchung wurde in diesem Fall eine Symptombefreiung angegeben. 4 Patienten haben eine Kontrollmanometrie bekommen. In allen Fällen wurde weiterhin einer FOO diagnostiziert.

Von den 5 Patienten, die eine Botox-Therapie erhalten haben, wurden 3 Patienten nachkontrolliert und befragt. Alle drei Patienten gaben bei der Befragung (1, 11 und 24 Monate postinterventionell) eine anhaltende deutliche Symptomreduktion an (bis 100% Zufriedenheit). Bei 2 Patienten wurde in einer darauffolgenden Manometrie erneut eine FOO festgestellt, einer davon hatte zusätzlich eine Hiatushernie. Der dritte Patient zeigte ein neu aufgetretenen diffusen Ösophagusspasmus, aber keine FOO mehr. Dieser Patient gab bei der Befragung zusätzlich eine neu aufgetretene Reflux-Symptomatik an.

5.15 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Kapitel	Überschrift	Test	Signifikanz
5.5	Geschlechtsverteilung FOO und Normalbefunde	Chi-Quadrat	P=0,024
5.10.1	Korrelation von IRP und Dysphagie	Welch-Test	P=0,48
5.10.1	Korrelation von IRP und Regurgitation	Welch-Test	P=0,47
5.10.2	Vergleich des IBP von Gesunden mit FOO-Patienten	Welch-Test	P=0,00003
5.10.2	Korrelation von IBP und Dysphagie	Welch-Test	P=0,34
5.10.2	Korrelation von IBP und Regurgitation	Welch-Test	P=0,25
5.10.2	Korrelation von IBP und IRP	Korrelation nach Pearson	P=0,00008
5.10.3	Vergleich des DCI von Gesunden mit FOO-Patienten	Welch-Test	P=0,003
5.10.3	Korrelation von DCI und Dysphagie	Welch-Test	P=0,15
5.10.3	Korrelation von DCI und Regurgitation	Welch-Test	P=0,36
5.10.3	Korrelation von DCI und IRP	Korrelation nach Pearson	P=0,65
5.13	Vergleich des IRP bei Patienten mit funktioneller oder anatomischer FOO	Welch-Test	P=0,47
5.13	Vergleich des DCI bei Patienten mit funktioneller oder anatomischer FOO	Welch-Test	P=0,05
5.13	Vergleich des IBP bei Patienten mit funktioneller oder anatomischer FOO	Welch-Test	P=0,45
5.13	Primäre Symptome bei struktureller oder funktioneller FOO -Kein Symptom -Reflux -Dysphagie -Regurgitation -Brustschmerz -Epig. Schmerz -Husten -Übelkeit/Erbrechen -Asthma -Sonstiges	Chi-Quadrat	P=0,039 P=0,131 P=0,080 P=0,027 P=0,952 P=0,176 P=0,139 P=0,679 P=- P=0,492
5.13	Korrelation von Reflux bei Patienten mit funktioneller oder anatomischer FOO	Chi-Quadrat	P=0,42
5.13	Korrelation von Brustschmerz bei Patienten mit funkt. oder anat. FOO	Chi-Quadrat	P=0,12
5.13	Korrelation von Dysphagie bei Patienten mit funktioneller oder anatomischer FOO	Chi-Quadrat	P=0,05
5.13	Korrelation von Regurgitation bei Patienten mit funkt. oder anat. FOO	Chi-Quadrat	P=0,32

Tab. 5.12 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

6. Diskussion

6.1 Einleitung

In dieser prospektiven, klinischen Studie mit Einzugsgebiet des gesamten westdeutschen Raumes wurden insgesamt 539 Untersuchungen auf strukturelle oder funktionelle Beschwerden der Speiseröhrenmotilität mittels Manometrie-Untersuchungen an 448 Patienten durchgeführt. Nach Ausschluss fehlerhafter Manometrien oder solcher mit unvollständigen Befunden wurden 493 Manometrien an 407 Patienten im Rahmen dieser Arbeit analysiert.

Das Patientenkollektiv befand sich hauptsächlich im mittleren Altersabschnitt mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren. Der Anteil der Frauen war etwas höher als der der Männer (58% vs. 42%). In 351 Fällen wurde eine Pathologie festgestellt.

6.2 Diskussion der Methoden

Die Patienten, die im Rahmen der gastroenterologischen Sprechstunde einen Hinweis auf eine Pathologie im Bewegungsbild der Speiseröhre boten, wurden zur Diagnostik einer manometrischen Untersuchung unterzogen. Die Untersuchungen wurden dabei von verschiedenen Untersuchern durchgeführt und im Laufe der Zeit wurden die verwendeten Manometrie-Sonden mehrfach ersetzt. Um Fehlerquellen zu vermeiden, wurde nach einer Checkliste vorgegangen und die Sonden wurden vor jeder Untersuchung kalibriert. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Qualität und damit die Ergebnisse der Untersuchung von den genannten Faktoren beeinflusst wurden. Beispielsweise hatten einige Untersucher die zeitlichen und räumlichen Kapazitäten, solche Schlucke zu wiederholen, die den Anschein erweckten, durch äußere Einflüsse (Geräusche aus den Nebenräumen, Hustenzwang oder Würgereiz der Patienten etc.) gestört worden zu sein (fehlerhafte Schlucke wurden aber in jedem Fall wiederholt), andere Untersucher hatten diese Möglichkeit nicht. Dementsprechend ist die Qualität der Untersuchung trotz standardisiertem Vorgehen unter Umständen zumindest teilweise untersucherabhängig. Auch die Compliance der Patienten beeinträchtigt die Qualität der Untersuchung. Sie ist unter anderem abhängig von der Akzeptanz der Patienten gegenüber unangenehmen Untersuchungen. Insbesondere häufige Wiederholungen der Schlucke wegen

fehlerhafter Durchführung seitens der Patienten führten oftmals zu Stressreaktionen. Da diese mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems einhergeht, ist es denkbar, dass die daraus resultierende veränderte Innervation des Ösophagus das Ergebnis beeinflusst haben könnte. Entsprechend sollte in der Zukunft vermehrt Wert auf eine ruhige Umgebung gelegt werden und die Untersucher sollten ausreichend Zeit für die Durchführung der Untersuchung einplanen, um eventuell nötige Pausen zur Beruhigung der Patienten einzulegen.

Die Symptome der Patienten wurden mittels eines Fragebogens eruiert. Dieser Fragebogen erstreckte sich über fünf Seiten und viele Fragen waren sehr spezifisch. Im Gespräch mit den Patienten zeigte sich, dass einige Ausdrücke trotz beigefügter Erklärung unklar waren. Bspw. wussten viele Patienten nicht, was eine Regurgitation ist. Diese unklaren Begriffe wurden ggf. im persönlichen Gespräch erörtert. Unklar ist aber, ob die Patienten, die nicht explizit darum geben haben oder die Fragen nicht ausgefüllt haben und daher darauf angesprochen wurden, alle beantworteten Fragen auch wirklich verstanden und entsprechend korrekt beantwortet haben. Zudem fiel auf, dass sich viele Patienten nicht genau an die Dauer und Situation ihrer Beschwerden erinnern konnten oder die Qualität der Beschwerden nicht eruieren konnten, bspw. ob sie eher sauer oder gallig/bitter aufstoßen oder wie oft sie im Monat Bauchschmerzen verspüren. Des Weiteren ist im persönlichen Gespräch mit den Patienten aufgefallen, dass diese oft Symptome verwechseln, bspw. Sodbrennen mit Regurgitationen oder Sodbrennen mit Brustschmerz. Dies alles könnte zu Fehlern bei der Auswertung der Symptome geführt haben. Ferner fiel bei der Auswertung der Daten auf, dass einige Fragebögen fehlten. Dies ist unter anderem darauf zurück zu führen, dass einige Patienten aus Kapazitätsgründen den Fragebogen erst nach der Untersuchung bekommen und ausgefüllt haben und es hierbei wiederholt dazu kam, dass diese nicht abgegeben oder nachträglich nicht richtig ins System eingepflegt wurden.

Ähnlich verhielt es sich mit solchen Manometrien, die im Rahmen eine ÖGD durchgeführt wurden. Hier war zum einen das normale Setting nicht gegeben, zum anderen befanden sich die Patienten zum Beginn der Manometrie (direkt nach dem Erwachen nach der ÖGD) meist noch in einem diskret somnolenten Zustand. Entsprechend konnten die Fragebögen weder kontrolliert noch besprochen werden.

Es wäre für die Zukunft besser, den Fragebogen auf der Basis dieser Erkenntnisse neu zu strukturieren und das verwendete Sprachniveau anzupassen. Außerdem sollte der Fragebogen besten Falls vor jeder Untersuchung komplett mit dem Patienten besprochen werden. Ebenfalls wäre es sinnvoll, den Patienten den

Fragebogen schon bei Indikationsstellung zur Verfügung zu stellen, sodass es nicht mehr dazu kommt, dass sie nachträglich eingereicht werden.

Ein weiterer Aspekt, der im Rahmen von folgenden Studien berücksichtigt werden sollte, ist die Wahl der Position zur Beurteilung der Schlucke. Der Standard zur Diagnostik von Motilitätsstörungen war gemäß der 3. Version der CC die Analyse der Schlucke im Liegen. Auch im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Schlucke zur Analyse herangezogen, die im Liegen durchgeführt wurden. In der Literatur gab es schon vor Bekanntgabe der 4. Version der CC vermehrt Hinweise darauf, dass auch die Schlucke in aufrechter Position eine hohe Sensitivität in der Diagnostik von klinisch signifikanter FOO und Dysphagie aufweisen, hier aber teilweise bereits ab einem IRP von >12 mmHg [54]. Auf Grundlage dessen wurde in der aktuellen Version der CC die Untersuchung im Liegen und Sitzen in das Protokoll aufgenommen. Auch im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Patienten in Liegend- und Sitzendposition untersucht, vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Auswertung jedoch noch aktuellen 3. Version der CC wurden jedoch nur die Schlucke in Liegendposition zur Auswertung hinzugezogen. Für die Zukunft sollten auch die Schlucke in aufrechter Position betrachtet werden.

Eine weitere potentielle Fehlerquelle besteht in dem genutzten Auswertungsprogramm. Der in der CC beschriebene IRP Cut-off Wert für die FOO (IRP >15 mmHg) bezieht sich auf Messungen, die Mittels Sierre Design der Firma Medtronic Inc. Minnesota [37] durchgeführt wurden. Unklar ist, ob und in wie weit sich das Verwenden eines anderen Systems auf das Ergebnis der Untersuchung auswirkt. Eine Beeinflussung der Daten kann letztlich nur mit einer direkten Vergleichsuntersuchung ausgeschlossen werden [55]. In der Version 4 der CC wird daher bereits zwischen zwei Systemen, dem Medtronic system und dem Laborie/Diverstatek system, unterschieden und die Referenzwerte angepasst. Hierbei besteht für das Medtronic system weiterhin einer IRP Cut-off in Liegendposition von 15mmHg, in Sitzendposition hingegen von nur 12 mmHg. Die Grenzwerte für das Laborie/Diversatek systems liegt in Liegendposition bei 22 mmHg, in Sitzendposition bei 15 mmHg. (1)

Ähnlich verhält es sich mit der Messgenauigkeit zur Diagnostik von Hiatushernien und anderen strukturellen Veränderungen. Insbesondere die Qualität der Endoskopie zeigt eine hohe Varianz zwischen den einzelnen Untersuchern und den Geräten. Erschwerend kommt hinzu, dass es keinen einheitlichen Standard gibt, mittels welcher

diagnostischen Verfahren ein Patient bspw. bei V.a. eine Hiatushernie untersucht werden soll (s. Kap. 7.4.1).

Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass in der CC zur Beurteilung des Relaxationsverhaltens des LES der Median des IRP der 10 Schlucke genutzt wird [21]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde allerdings stets der Mittelwert und nicht der Median verwendet. Zwar wurde in der Literatur von Richter et al. eine Überlegenheit des Median in Bezug auf den Einfluss von Ausreißern postuliert [44], Rengarajan et al. konnten aber in einer speziellen Analyse verschiedener Manometrie Software Systeme zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Median und Mittelwert weder bei den FOO-Patienten noch in der Kontrollgruppe gab [56].

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Inzidenzen

Die im Rahmen dieser Studie näher betrachtete Erkrankung, die Functional Outflow Obstruction, konnte in insgesamt 70 Fällen (14,2% von n=493) an 63 Patienten gemäß den Diagnosekriterien der V 3.0 der CC diagnostiziert werden. Dieser Anteil entspricht im Wesentlichen der Inzidenz der Erkrankungen vergleichbarer Studien (11% bei einer Fallzahl von n= 291 [29], 13 % bei einer Fallzahl von n=108 [57], 14,5% bei einer Fallzahl von n=465 [58]). Andere Untersuchungen zeigen dagegen eine deutlich niedrigere Inzidenz (2,9% bei einer Fallzahl von n=962 [23], 4,1% [20]). Eine aktuelle Metaanalyse von Zikos et al. beschreibt eine Spanne von 3-21% [28]. Eine mögliche Ursache für diese Differenz ist der teils deutliche Unterschied in den Fallzahlen.

Ungünstigerweise wird zu dem im englischsprachigen Raum genutzte Begriff „EGJOO“ (=Esophagogastric Outflow Obstruction) teilweise nicht nur die FOO, sondern alle obstruktiven Erkrankungen gezählt, sodass die Inzidenzen studienübergreifend nicht vergleichbar sind. Triadafilopoulos et al. diagnostizierten beispielsweise in 24% aller Fälle eine EGFOO, diese umfassten aber auch andere Erkrankungen wie bspw. Achalasien. Der Anteil der echten FOO-Fälle beläuft sich dabei auf nur 9,2%, was wiederum den Ergebnissen dieser und anderer Untersuchungen sehr nahekommt [52]. Für eine gute Vergleichbarkeit und eine bessere Übersichtlichkeit wäre eine einheitliche Nomenklatur in Zukunft wünschenswert.

6.3.2 Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Geschlechter ist sowohl in Bezug auf das gesamte Kollektiv (58,2% weiblich, 41,8% männlich) als auch auf die Patienten mit manometrischem Normalbefund (56,3% weiblich, 43,7% männlich) relativ ausgewogen. Es lässt sich jedoch eine Tendenz abgrenzen, dass sich vermehrt Frauen in der gastrooesophagealen Sprechstunde vorstellen mit entsprechenden Symptomen (vgl. Kapp. 5.1 und 5.2).

Das Geschlechtsverteilungsmuster der gesamten Studie ähnelt damit den Ergebnissen äquivalenter Studien. Dem gegenüber wird jedoch im Rahmen weiterer Studien immer wieder ein deutlich erhöhten Frauenanteil (59,8% weiblich [58], 61,3% weiblich [43], 68,8% weiblich [59]) beschrieben.

Wir konnten im direkten Vergleich der Patienten mit Normalbefund und mit einer FOO einen signifikanten Unterschied der Geschlechtsverteilung im FOO-Kollektiv feststellen ($p=0,02$). Dabei waren 73,0% der Betroffenen FOO-Patienten weiblich und 27,0% männlich (vgl. Kap. 6.5.1). Diese Verteilung liegt zwischen den Ergebnissen anderer Studien, in denen der Frauenanteil dabei sogar teilweise noch höher mit bis zu 86% Frauen liegt (86% weiblich [23], 75% weiblich [59], 79% weiblich [20], 51-88% weiblich [28]). Andere Studien zeigen dagegen einen etwas geringeren Frauenanteil von nur 68,2% [52]. Da aber auch dieser Wert noch über dem Frauenanteil der Patienten mit Normalbefund liegt, ist von einer echten erhöhten Inzidenz der Erkrankung bei Frauen auszugehen.

Als mögliche Ursachen dieser Verteilung sind geschlechtsspezifische Differenzen im Bindegewebe, Langzeitfolgen einer Schwangerschaft oder geschlechtsspezifische Fettverteilungsmuster denkbar. Diese Ansätze sollten Bestandteil weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassend sind also insgesamt mehr Frauen als Männer von einem Problem der Speiseröhre betroffen und stellen sich entsprechend zur Diagnostik vor. Dieser Geschlechtsunterschied manifestiert sich aber insbesondere bei der FOO. Das weibliche Geschlecht stellt somit formal ein Risikofaktor für die Entwicklung dieser Erkrankung dar.

6.3.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter aller untersuchten Patienten entsprach mit $54,6 \pm 16$ Jahren (vgl. Kap. 5.3) dem Patientenkollektiv anderer Studien (54 Jahre ± 15 [58], 56 Jahre [43]). Es sind also insgesamt vor allem die Menschen in der 4.-7. Dekade, die mit Symptomen im Bereich der Speiseröhre ärztlich vorstellig werden. In anderen Studien war das Alter des gesamten Patientenkollektivs etwas niedriger ($48,2$ Jahre [59]), was die gesamte Vergleichbarkeit der Untersuchungen eingeschränkt.

Das durchschnittliche Alter der FOO-Patienten lag in unserer Studie bei $64,1 \pm 11$ Jahren, der Median bei 64 Jahren (vgl. Kap. 5.5). Das von uns untersuchte FOO-Kollektiv war damit etwa $5-10$ Jahre älter im Vergleich zu anderen Studien, wo das Durchschnittsalter bspw. $59,3$ Jahre ± 18 [23], 57 Jahre [52] oder sogar nur $52,2$ Jahre betrug [59]. Eine Metaanalyse der bisherigen Forschung von Richter et al. zeigte eine Altersverteilung der FOO-Patienten zwischen 57 und 69 Jahre, was sich mit unseren Ergebnissen deckt [44]. Auch die Metaanalyse von Zikos et al. stimmt mit einer Spanne von $56-67$ Jahren mit unseren Ergebnissen überein [28]. Problematischerweise ist in vielen Studien nur das Alter der betroffenen Patienten abgegeben, nicht aber des gesamten Kollektivs, sodass die Vergleichbarkeit wie oben erwähnt eingeschränkt ist. In jedem Falle lässt sich zum einen feststellen, dass eher ältere Menschen von der FOO betroffen sind, und zum anderen, dass in Bezug auf alle Patienten mit oesophagealen Symptomen, die FOO-Patienten zu den älteren Patienten gehören. Das Alter stellt damit ein Risikofaktor für eine FOO dar.

6.4 Diskussion der Diagnostik

6.4.1 Hiatushernien

In unserer Studie konnte im Rahmen der Manometrien in insgesamt 174 Fällen eine Hiatushernie festgestellt werden, was bei einer Gesamtfallzahl von n=493 einem prozentualen Anteil von 35,3% entspricht (s. Kap 5.4, Abb. 5.1-3). Die rein manometrische Koinzidenz von Hiatushernien und der FOO lag dabei bei 24,3% (n=17) der FOO-Fälle bzw. 25,4% der FOO-Patienten (n=16) (s. Kap 5.4). In äquivalenten Studien wurden Koinzidenzen festgestellt, die sich sowohl voneinander als auch von den Ergebnissen dieser Studie teils stark unterscheiden. Das Spektrum reicht von 11-75% der FOO-Fälle, die zeitgleich eine Hiatushernie aufweisen [29, 52]. Hier muss allerdings in Frage gestellt werden, welche Untersuchungsmethoden zur Diagnostik einer Hiatushernie genutzt wurden. Es ist möglich, dass im Rahmen anderer Studien mehr oder weniger sensitivere Methoden zur Diagnostik verwendet wurden, bspw. ÖGD oder Breischluck. Auch im Rahmen dieser Untersuchung wich die Inzidenz der Hiatushernien manometrisch stark von der Inzidenz ab, die mittels ÖGD diagnostiziert wurde. So konnte manometrisch bei 24,3% der FOO-Patienten, durch eine ÖGD aber bei 41,3% der FOO-Patienten (n=26, bzw. 37,1% der FOO-Fälle, n=34) noch vor der manometrischen FOO-Diagnose eine Hiatushernie festgestellt werden (s. Tab. 5.3). Weitere 8 Fälle (12,7% der FOO-Patienten) sind im Verlauf dazugekommen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Fallzahl der Hiatushernien bei der ÖGD unter Umständen falsch niedrig ist, da bei einigen Patienten kein ÖGD-Befund zum Zeitpunkt der Auswertung vorlag. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Untersuchung von DeLay et al., bei der manometrisch nur 10 von 15 Hiatushernien, die parallel endoskopisch festgestellt wurden, dargestellt werden konnten [29]. Ungünstigerweise weisen die Untersuchungen oft eine große zeitliche Latenz zueinander auf, sodass es zwischenzeitlich sowohl zu einem Neuauftreten einer Hiatushernie als auch zu einer operativen Versorgung der Hiatushernie gekommen sein konnte. Besonders auffällig war, dass die in unserer Studie manometrisch detektierten Hiatushernien nicht in jedem Fall denen entsprachen, die im Rahmen der ÖGD entdeckt wurden. 10 der 16 Patienten, bei denen bei einer ÖGD die Hiatushernie diagnostiziert wurde, wurden nicht operativ versorgt und trotzdem konnte bei nur 5 der Patienten die Hiatushernie im Anschluss auch manometrisch nachvollzogen werden. Die Tatsache, dass die Inzidenzen so stark voneinander abweichen, deutet insbesondere auf einen

Unterschied der Sensitivität der Methoden hin, ist aber auch der Tatsache geschuldet, dass bspw. hiatale Gleithernien lagevariant sind und zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht immer darstellbar sind. Daher können sie sich leicht einer Darstellung im Rahmen einer Manometrie oder ÖGD entziehen.

Auch die Art der Hiatushernie stellt einen weiteren problematischen Aspekt der Zuordnung der FOO dar. Denn nicht alle Hiatushernien sind relevant in Hinblick auf die Entstehung einer FOO. Oftmals wird nur von einer „Hiatushernien“ gesprochen ohne weitere Differenzierung. Diese ist aber wichtig für die Zuordnung, ob es sich ggf. um eine anatomisch bedingte oder eine funktionale FOO handelt (s. Kap. 6.4.4). Insbesondere bei den paraoesophagealen Hiatushernien, nicht aber zwangsläufig bei den hiatalen Gleithernien kommt es zu einer strukturellen Verengung im Bereich des LES, welche eine anatomisch bedingten FOO entspricht. Van Hoeij et al. beschreiben in ihrer Studie ganz klar nur die paraoesophagealen Hiatushernien als potentielle Ursache einer mechanischen Obstruktion [20]. Allerdings ist die Meinung darüber in der Literatur geteilt. Im Falle der hiatalen Gleithernien haben Pandolfino et al. eine erhöhte Kontraktion der Zwerchfellschenkel festgestellt als potentielle Ursache einer mechanischen Obstruktion [30], wodurch auch die hiatale Gleithernie eine anatomische Ursache der FOO darstellen würde. Und auch andere Untersuchungen zählen alle Fälle, in denen eine Hiatushernie festgestellt wurde, zu den potentiell anatomisch bedingten Fällen. Auch im Rahmen dieser Studie wurde dies so gehandhabt.

Die Inzidenz der Hiatushernien bei der Diagnostik mittels Röntgenbreischluck entspricht im Rahmen dieser Studie schon eher derer der Manometrie, sofern man die Anzahl der gefundenen Hiatushernien auf alle FOO-Patienten bezieht. Unglücklicherweise ist die Vergleichbarkeit auch hier eingeschränkt, da insgesamt nur 44 Untersuchungen an 36 FOO-Patienten stattgefunden haben. Dabei wurde bei 14 Patienten eine Hiatushernie detektiert (22,2% aller FOO-Patienten, aber 38,9% der untersuchten FOO-Patienten). Analog zur ÖGD fiel auch dabei auf, dass die detektierten Hiatushernien in der darauffolgenden Manometrie teilweise nicht zur Darstellung kamen (s. Kap. 5.14.2). Es besteht auch hier die Möglichkeit, dass zwischenzeitlich eine Hiatushernie neu aufgetreten ist oder operativ versorgt wurde (nur 5 Patienten wurden zwischenzeitlich operiert, bei den übrigen 11 Patienten kam die Hiatushernie manometrisch trotzdem nicht zur Darstellung). Diese Tatsache spricht dafür, dass die wahre Inzidenz der Hiatushernien im Röntgenbreischluck deutlich

höher ist als die der Manometrie und man sich eher an den 38,9% der 36 untersuchten FOO-Patienten orientieren sollte.

Ein weiterer Aspekt ist, dass im Regelfall und gemäß der 3. Version der CC insbesondere nur solche Patienten einer weiterführenden Diagnostik unterzogen wurden, deren Krankheitsbild sich uneindeutig präsentierte und noch weitergehend abgeklärt werden musste. Demnach handelt es sich in diesen Fällen eher um komplexere Krankheitsbilder, bei denen eine höhere Inzidenz an Begleiterkrankungen durchaus zu erwarten ist. Bei dem erhöhten Auftreten von Hiatushernien kann es sich demnach durchaus um einen Selection Bias handeln.

Betrachtet man alle erfassten Untersuchungsmodalitäten im gesamten Untersuchungszeitraum inklusive der Untersuchungen vor der FOO-Diagnosestellung, so wurde bei insgesamt 39 FOO-Patienten im Verlauf eine Hiatushernie diagnostiziert, bei 33 davon vor der Manometrie, bei der auch die FOO festgestellt wurde. Aufsummiert bedeutet dies eine Inzidenz von 57% aller FOO-Patienten. Mit anderen Worten wurde auch im Rahmen dieser Studie eine Reihe verschiedenen Koinzidenzen von Hiatushernien und FOO festgestellt, abhängig von der Untersuchungsmethode, dem Zeitraum und der Befundkonstellation, die man betrachtet. Diese starke Varianz deckt sich mit der oben beschriebenen deutlichen Varianz, die in der Literatur zu finden ist. Eine solche Differenz erschwert die Vergleichbarkeit der Studien sowie die Untersuchung der Ursache der FOO-Fälle. Vor diesem Hintergrund scheint es zielführend auch die Untersuchungsmethoden jenseits der Manometrie zu standardisieren. Zudem sollten die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten in engem zeitlichen Zusammenhang stehen um eine Kausalität feststellen zu können.

Die Geschlechtsverteilung aller Hiatushernien-Patienten liegt zwischen derer der gesamten Studie und der FOO-Patienten. Mit 66,7% lag der Frauenanteil aller Hiatushernien-Patienten etwas über dem des Gesamtkollektives (58,2%), aber immer noch deutlich unter dem der FOO-Patienten, die einen Frauenanteil von 73,0% aufweisen. Anders ist die Geschlechtsverteilung bei Patienten, die zeitgleich eine Hiatushernie und eine FOO diagnostiziert bekommen haben. Hier konnte ein Frauenanteil von 82,4% festgestellt werden. Frauen haben also sowohl ein erhöhtes Risiko an einer Hiatushernie zu leiden, als auch eine FOO zu entwickeln. Hat eine Frau aber eine Hiatushernie, so ist ihr Risiko zusätzlich bzw. dadurch an einer FOO zu erkranken, insgesamt deutlich erhöht. Denkbare Ursachen für die erhöhte Inzidenz beim weiblichen Geschlecht wären eine prädisponierende Bindegewebsschwäche

oder die temporäre anatomische Sondersituation am Hiatus während einer Schwangerschaft, wobei die Frauen aber durchschnittlich jenseits des gebärfähigen bzw. -typischen Alters waren. Das insgesamt gehäufte Auftreten der Hiatushernien bei Frauen trägt damit wahrscheinlich zum signifikanten Geschlechtsunterschied bei den FOO-Patienten bei, ist aber hierfür keines Falls nicht alleinig ursächlich. Dieses Ergebnis stützt sich zum einen auf die Tatsache, dass der Geschlechtsunterschied der Hiatushernien-Patienten nicht so deutlich ausgeprägt ist wie bei den FOO-Patienten und zum anderen darauf, dass die Koinzidenz mit Hiatushernien nur einen begrenzten Teil der FOO- und Hiatushernien-Patienten betrifft. Außerdem erklärt eine Hiatushernie auch nur eine anatomisch bedingte, also sekundäre FOO. Alle Fälle einer primären FOO würden damit nicht erklärt.

6.4.2 Intrabolus Pressure und Distal Contractile Integral

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Datenerhebung und –auswertung im Rahmen dieser Studie noch vor Bekanntgabe der 4. Version der CC, in der ein erhöhter IBP ein fester Bestandteil der FOO Diagnostik ist. Aber auch zuvor haben es sich bereits einige Studien zum Ziel gemacht, die Wertigkeit der Parameter jenseits des IRPs zu evaluieren und zu prüfen, ob es möglich ist anhand der Befundkonstellationen oder auch nur anhand singulärer manometrischer Werte Rückschlüsse darauf zu ziehen, ob ein Patient mit einer FOO bspw. eine spontane Remission zeigen könnte, eine Differenzierung zwischen primärer oder sekundärer Form möglich wäre [23, 29] oder ein Patient im Verlauf einen Progress zur Achalasie zeigen könnte [57]. Zizer et al. konnten dabei bspw. eine signifikante Differenz der Bolus Clearance zwischen Achalasie-Patienten und Patienten mit einer FOO feststellen, sodass postuliert werden konnte, dass dieser Wert zur Differenzierung der beiden sehr ähnlichen Krankheitsbilder hinzugezogen werden kann, bzw. dass FOO-Patienten mit einer pathologischen Bolus Clearance mit höherer Wahrscheinlichkeit im Verlauf eine Achalasie entwickeln [57].

Zizer et al. untersuchten zudem den IBP-Wert und fanden einen signifikanten Unterschied zwischen Achalasie-Patienten und der Kontrollgruppe, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen FOO- und Achalasie-Patienten und vor dem Hintergrund der jüngsten CC Aktualisierung interessanterweise auch nicht zwischen den FOO-Patienten und der Kontrollgruppe. Die FOO-Patienten nahmen in der genannten Studie in Bezug auf den IBP demnach eine Mittelstellung zwischen der

Achalasie und dem Normalbefund ein. Zwar lag der durchschnittliche IBP-Wert der FOO-Patienten in unserer Studie mit 6,7 mmHg gemessen auf Höhe des LES unter dem von Zizer et al. ermittelten Durchschnittswert von 14 mmHg (bei n=14), jedoch konnte im Rahmen unserer Studie festgestellt werden, dass der Wert signifikant höher war im Vergleich zu Patienten mit Normalbefund ($p=0,00003$), was sich wiederum gut mit den neuen Kriterien der CC deckt (s. Kap. 5.10.2, Abb. 5.16, Tab 5.12). Van Hoeij et al. stellte einen durchschnittlichen IBP-Werte fest, der mit 8,3 mmHg unseren Ergebnissen recht nahekommt [20]. Pérez-Fernández et al. hingegen stellten –ähnlich wie Zizer et al.- einen durchschnittlichen IBP-Wert von 14,6 mmHg fest. Trotz dieser Spanne könnten auch Pérez Fernández et al. einen signifikant höheren IBP bei den Patienten mit einer FOO im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen ($p=0.043$ [23]). Insgesamt korrelieren unsere Ergebnisse also mit den Ergebnissen aktueller äquivalenter Untersuchungen und stehen in Einklang mit den jüngsten Kriterien der CC Klassifikation, die den erhöhten IBP nutzt, um relevante FOO-Fälle von Zufallsbefunden zu separieren [76].

Wir konnten zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen dem IBP und dem IRP feststellen ($p=0,00008$, s. Kap. 5,10, Abb. 5.19, Tab. 5.12). Dies lässt sich durch die Annahme erklären, dass die Speiseröhre einen höheren Druck aufbauen muss, um den Nahrungsbolus über den LES zu transportieren. Diese Druckerhöhung wird auf den Nahrungsbolus übertragen und spiegelt sich insbesondere an der engsten Stelle, dem LES, wider. Wir konnten allerdings entgegen der Ergebnisse von Wand et al., die in ihrer Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des IBP und der Zuordnung der FOO in die primäre oder sekundäre Form feststellen konnten, wobei Patienten mit einer anatomischen FOO einen signifikant höheren IBP mit einer Sensitivität von 78,6% und einer Spezifität von 50,7% einer Differenz von ca. 5 mmHg aufwiesen [77] und weiteren Untersuchungen mit ähnlichen Ergebnissen [29], keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem IBP und der Zuordnung der FOO zur primären oder sekundären Form feststellen ($p=0,45$, s. Kap. 5.13, Abb. 5.26, Tab. 5.12). Damit widerspricht das Ergebnis unserer Studie der oben genannten These, dass anhand einzelner Parameter -in diesem Fall dem IBP- eine Zuordnung der FOO in primäre und sekundäre Form möglich sei. Zu diesem Ergebnis kamen auch Van Hoeij et al.. Diese haben zusätzlich festgestellt, dass es keinerlei Unterschiede in den übrigen Manometrie-Parametern, den Therapieerfolgen oder den Symptomkonstellationen bei Patienten mit und ohne erhöhten IBP gibt [20], was die klinische Relevanz dieses Wertes in Frage stellt. Insbesondere eine fehlende

Relevanz in Hinsicht auf den Therapieerfolg ist ein interessanter Aspekt vor dem Hintergrund, dass gemäß der v 4.0 der CC eine Übertherapie klinisch irrelevanter Fälle durch die konsequente diagnostische Miteinbeziehung des IBP vermieden werden soll.

Weitergehend wurde in unserer Studie das DCI näher betrachtet. Es lag bei den FOO-Patienten durchschnittlich bei 2088,5 mmHg*cm*s und damit deutlich über den Ergebnissen anderer Untersuchungen, bei denen die Werte im Bereich von 1019-1681 mmHg*cm*s lagen [20, 23]. Dabei lagen die Werte unter dem Grenzwert für eine Hyperkontraktilität (>8000 mmHg*cm*s), aber dennoch signifikant über dem der Patienten mit einem Normalbefund ($p=0,003$, s. Kap 5.10.3, Abb. 5.20, Tab 5.12). Unsere Ergebnisse widersprechen damit den Ergebnissen der Untersuchung von Pérez Fernández et al., bei der diese keine signifikante Erhöhung des DCI bei den FOO-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen konnten ($p=0,22$ [23]). Allerdings konnten wir anders als beim IBP keine signifikante Korrelation von DCI und IRP feststellen ($p=0,65$, s. Kap. 5.10.3, Abb.5.23, Tab 5.12). Das Ergebnis unserer Studie konnte jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DCI und der Zuordnung der FOO in die primäre oder sekundäre Form feststellen ($p=0,05$, s. Kap. 5.13, Abb.5.25, Tab 5.12). Hierbei zeigten Patienten mit einer a. e. funktionellen FOO einen signifikant höheres DCI von durchschnittlich 2578,4 mmHg*s*cm gegenüber 1913,7 mmHg*s*cm bei Patienten mit einer eher anatomisch bedingten FOO. Diese signifikante DCI-Erhöhung ist in Zusammenschau mit der fehlenden Korrelation zwischen dem DCI und dem IRP gut vereinbar mit dem Ergebnis, dass der IRP weder bei den Patienten mit anatomischer noch mit einer funktionellen FOO signifikant erhöht ist (s. Kap. 6.4.3). Dies würde man jedoch erwarten bei der Vorstellung, das DCI wäre reaktiv erhöht beim Versuch der Speiseröhre den Nahrungsbolus entgegen der Verengung zu transportieren. Eine Erhöhung des DCI bei Patienten mit einer funktionellen, also a. e. auf einer Überaktivität der Muskulatur beruhenden FOO unabhängig von der Ausprägung der Verengung spricht jedoch dafür, dass es sich bei der funktioneller FOO um eine komplexe Störung der Peristaltik handelt, welche sich nicht nur am LES abspielt. Die Erhebung der DCI im Rahmen der Manometrien ist also ein sehr hilfreicher Parameter zur Zuordnung der Erkrankung im gesamtklinischen Kontext.

Es konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des IBP noch des DCI mit dem Auftreten von Dysphagie oder Regurgitationen festgestellt werden

(s. Kap. 5.10.2-3, Abb. 5.17-18, Abb. 5.21-22, Tab. 5.12). Eine klinische Zuordnung ist damit nicht möglich.

Insgesamt führt uns die Inkonsistenz der aktuellen Literatur und die teils konträren, einzeln jedoch signifikanten Ergebnisse der IBP- und DCI-Analysen zu der Annahme, dass der Versuch der Zuordnung der FOO-Form zur primären oder sekundären Form mittels Analyse der manometrischen Befundkonstellation mit oder ohne Hinzunahme klinischer Parameter nicht zielführend ist. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei der FOO um eine heterogene Erkrankung mit multiplen verschiedenen Ätiologien handelt und sich die einzelnen Auslöser (bspw. Hiatushernie oder muskuläre Überaktivität) in ihrer Intensität und Ausprägung von einem Individuum zum anderen unterscheiden können sowie die Tatsache, dass diese Auslöser nicht obligat zur Ausbildung einer FOO führen, halten wir den Versuch, die Erkrankung anhand einzelner manometrischer Parameter zu kategorisieren, für nicht sinnvoll. Zudem birgt die Analyse und der Vergleich der genannten Parameter -wie in Kap. 6.2 und 6.4 beschrieben- durch die uneinheitliche Zuordnung der Ätiologien das Problem, dass die Gruppen zwischen den unterschiedlichen Studien nur eingeschränkt vergleichbar sind.

Unsere Ergebnisse unterstützen a. e. die Annahme, dass der IBP ein Marker für die Relevanz des erhöhten IRPs ist und mit diesem in einem linearen Zusammenhang steht, was im Einklang mit den in der v 4.0 CC verschärften Diagnose-Kriterien steht.

6.4.3 Integrated Relaxation Pressure

Der IRP ist im Rahmen der CC nach wie vor der wichtigste Parameter zur Kategorisierung etwaiger Speiseröhrenbewegungsstörungen. „IRP \leq 15mmHg?“ ist die initiale Frage zum Nachweis oder Ausschluss einer Obstruktion. Erst wenn diese Frage beantwortet ist, werden eventuelle Anomalitäten im Bewegungsablauf der Speiseröhre analysiert. Die hier genauer betrachtete Functional Outflow Obstruktion geht obligat mit einer Erhöhung des IRP einher.

Die FOO-Patienten zeigten im Rahmen dieser Studie einen durchschnittlichen IRP-Wert von 22,6 mmHg (s. Kap. 5.10.1). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Untersuchungen von van Hoeij et al. (18,9 mmHg) und Pérez-Fernández et al. (20,6 mmHg). Wichtig zu erwähnen ist dabei, dass im Rahmen dieser Studie zur Ermittlung des individuellen IRPs der Patienten der Mittelwert und nicht –wie in der CC

empfohlen- der Median der jeweils zehn Schluckuntersuchungen verwendet wurde (s. Kap. 6.2).

Wichtig ist zu unterscheiden, ob bei der Untersuchung eine solide oder Wasser-perfundierte HRM verwendet wurde, da unterschiedliche Referenzwerte existieren [6]. Ein Vergleich der IRP-Werte darf also nur zwischen Zwei Studien erfolgen, die dieselbe Methode genutzt haben.

In der Literatur wurde schon vor der jüngsten Aktualisierung der CC die Repräsentativität des Cut-off Wert des IRP von ≥ 15 mmHg (bei der soliden HRM) in Frage gestellt. Dieser wurde initial in einer großen Studie mit 400 Patienten und 75 Kontrollen bestimmt und soll repräsentativ für die Normalbefunde sein [60]. Dabei wurde die 95. Perzentile der Gaus'sche Normalverteilung bestimmt. Wie Zikos et al. bereits näher erläutert haben, bedeutet dies im Umkehrschluss, dass 5% der Bevölkerung damit einen falsch pathologischen Befund aufweisen [28], eine Tatsache die nicht zuletzt zur Übertherapie geführt hat und durch die nun strengeren Diagnose-Kriterien adressiert werden soll (5). Samo et Quardes haben festgestellt, dass die Höhe des IRP mit der Relevanz der Diagnose i.S. der klinischen Ausprägung korreliert und haben vorgeschlagen, dass bereits ab einem IRP von >12 mmHg von einer *möglichen*, dagegen aber erst ab einem IRP >20 mmHg von einer *relevanten* Obstruktion gesprochen werden sollte [37].

Genau dieser Zusammenhang wurde später in die 4. Version der CC aufgenommen. Hierin wird einem erhöhten IRP in der Liegendposition nicht mehr Genüge getan, sondern es bedarf einer Verifizierung der Obstruktion mittels IRP-Bestimmung im Sitzen, wobei hier der Cut-off auf 12 mmHg für das Medtronic system und 15 mmHg für das Laborie/Diversatek systems erhöht wurde. In Liegendposition beträgt der Cut - off für das Medtronic system weiterhin 15 mmHg, für das Laborie/Diversatek systems hingegen 22 mmHg. [73]

Bei der Analyse der Manometrien und Festlegung der Diagnose wurde im Rahmen dieser Arbeit auf die Empfehlung der CC zurückgegriffen und ab einem IRP >15 mmHg eine Obstruktion festgestellt. Es ist zu mutmaßen, dass gemäß den neuen Kriterien einige FOO-Patienten dieser Studie diese Diagnosekriterien aktuell nicht mehr erfüllen und die Analyse der übrigen Parameter verzerren.

Herrodes et al haben bei allen Patienten mit dem führenden Symptom der Dysphagie (unabhängig von der letztendlichen Diagnose) beobachtet, dass viele der Patienten einen vergleichsmäßig erhöhten, aber noch normalen IRP aufwiesen [47].

Unsere Ergebnisse können diese Theorie allerdings nicht unterstützen. Insbesondere in Bezug auf die führenden Symptome Dysphagie und Regurgitation konnte keine signifikante Korrelation mit der Höhe des IRP festgestellt werden ($p=0,48$ resp. $0,41$) und damit kein Zusammenhang zwischen der Höhe des IRP und der *klinischen Relevanz* (s. Kap. 5.10.1, Abb.5.14-15, Tab 5.12). Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund interessant, als dass sowohl die Höhe des IRP als auch die Symptome in der V. 4.0 CC einen so großen Stellenwert eingenommen haben und das Fehlen der Symptome auch innerhalb unseren Patientenkollektivs retrospektiv zu einem Ausschluss einzelner Patienten führen würde und es zu erwarten gewesen wäre, dass ein linearer Zusammenhang bestünde entgegen unserer Ergebnisse.

6.4.4 Funktionelle versus anatomische Functional Outflow Obstruction

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten mittels mehrerer verschiedener diagnostischer Verfahren untersucht. In Hinsicht auf die FOO konnten somit Begleiterkrankungen festgestellt oder ausgeschlossen werden, die eine mögliche strukturelle Ursache der FOO darstellen. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Hiatushernien. Bei den manometrischen Untersuchungen, bei denen auch die FOO festgestellt wurde, konnte dabei in 17 Fällen (24,3%) an 16 Patienten (25,4%) zeitgleich eine Hiatushernie festgestellt werden (s. Kap. 5.13). Insgesamt wurde aber bei 39 FOO-Patienten (61,9%) in mindestens einem diagnostischen Verfahren (ÖGD, Röntgenbreischluck, Vor-Manometrien) eine Hiatushernie festgestellt. Diese wurden jedoch teilweise noch vor der FOO-Diagnose operativ versorgt (s. Kap. 5.14.2). Außerdem wurden im Rahmen der ÖGD mehrere Ösophagitiden und in einem Fall eine Akanthose als potentielle anatomische Ursachen für eine FOO festgestellt. Andere potentiell ursächliche Erkrankungen wie eine Soor-Ösophagitis, ein Schatzkiring, ein submuköser Tumor des Ösophagus oder ein Ösophagus- oder Magen-Carcinom wurden nicht festgestellt (s. Tab. 5.3-5.4). Auch in anderen Studien sind diese Erkrankungen als Ursache einer FOO nur sehr selten anzutreffen.

18 Patienten waren bereits vor der FOO-Diagnose -teils mehrfach- am Hiatus voroperiert, wobei es sich bei 90% der Operationen um Eingriffe zur Verengung des LES handelte. Eine eventuell zu eng angelegte Magenmanschette im Rahmen einer Fundoplikatio oder ein zu enges Linx-System sind bekannte potentielle Auslöser einer FOO (s. Tab. 5.2).

Einzelne Patienten hatten mehrere potentielle strukturelle Ursachen. Der Anteil der anatomisch bedingten FOO-Fälle beläuft sich insgesamt auf 68,6% (n=48, Fälle) an 68,3% der Patienten (n=43, Patienten). Die Angaben zum Anteil der anatomisch bedingten FOO Fälle differieren in äquivalenten Studien sehr stark (8-68% [23, 26, 28, 29, 42]). Die mögliche Ursache dafür wird im Folgenden erörtert.

Als Hauptauslöser für die Obstruktion wurden auch in der Literatur vornehmlich die Hiatushernie (25% [23], 71% [29], 25-71% [28]) und die stenosierende Voroperation am Hiatus genannt (25% und 38% [23], 9-100% [28]).

Wie in Kap. 6.4.1 bereits erörtert, ist dabei zu beachten, dass die Zuteilung der Fälle in die jeweiligen Kategorien keinen einheitlichen Kriterien folgt und bspw. die Hiatushernien, die -unter anderem in unserer Studie- oftmals den größten Anteil an obstruierenden Begleiterkrankungen darstellen, in einigen Studien nicht den anatomisch bedingten Fällen der FOO zugewiesen werden auf Grund der Tatsache, dass Hiatushernien nicht obligat Auslöser einer FOO sind. Zizer et al. haben bspw. Untersuchungen durchgeführt, die gezeigt haben, dass die Anwesenheit einer Hiatushernie weder bei FOO-Patienten, noch bei Patienten mit sonstigem Normalbefund mit einer beeinträchtigten Bolus-Clearance assoziiert ist, was die generelle Zuteilung der Hiatushernien-Patienten zu den sekundären FOO-Fällen zu hinterfragen lässt [57]. Uneinigkeit herrscht darüber hinaus über die Frage, ob nur die paraoesophagealen Hiatushernien potentielle Auslöser einer FOO sind, oder auch hiatalen Gleithernien. Die paraoesophagealen Hiatushernien verengen den LES selbst derart, dass eine FOO entstehen kann. Im Falle der hiatalen Gleithernien haben Pandolfino et al. eine reaktiv erhöhte Kontraktion der Zwerchfellschenkel festgestellt als potentielle Ursache einer mechanischen Obstruktion [30]. Die Hiatushernien sind häufig nicht genau charakterisiert resp. nicht ausreichend differenziert. DeLay et al. stellten in ihrer Untersuchung bei 65,6% der Patienten mit einer FOO eine potentielle mechanische Obstruktion fest, von denen wiederum bei 71% eine Hiatushernie nachgewiesen werden konnte (n=15). Allerdings wird erwähnt, dass es sich in nur 3 von 15 Fällen um paraoesophageale Hiatushernien handelt, in den anderen 12 Fällen dementsprechend um hiatale Gleithernien [29]. Andere Untersuchungen haben ausschließlich paraoesophageale Hiatushernien als potentiell anatomischen Auslöser einer FOO gewertet [61]. Bei solch fundamentalen Differenzen ist ein direkter Vergleich der Verteilungsmuster (idiopathisch oder anatomisch) nicht zielführend. Es wäre für eine verbesserte Vergleichbarkeit zwingend notwendig, eine genaue

Eingrenzung solcher Erkrankungen zu machen, die ursächlich für die FOO sind und damit eine Zuordnung nach einheitlichen Standards zu schaffen.

In unserer Studie wurden alle Hiatushernien als eine potentielle strukturelle Ursache für eine FOO gewertet und die betroffenen Patienten wurden entsprechend der Gruppe der sekundären FOO zugeordnet.

Ein anderer wichtiger Aspekt ist, dass in unserer Studie nicht jeder Patient mit allen verschiedenen Modalitäten voruntersucht wurde und in wenigen Fällen die teils externen ÖGD-Befunde nicht zur Auswertung zur Verfügung standen. In anderen, vergleichbaren Studien wie bspw. von Pérez-Fernández et al. wurden hingegen alle Patienten mittels Endoskopie und/oder Röntgenbreischluck weitergehend diagnostiziert [23], wobei auch in dieser Studie bspw. nur ein Teil der Patienten zusätzlich mittels 24-h-ph-Metrie zum Ausschluss peptischer Ursachen der FOO untersucht wurde. DeLay et al. untersuchten dagegen bspw. nur 88% der Betroffenen weitergehend endoskopisch und 69% mittels Röntgenbreischluck, weitere mit anderen Methoden. Nur ein Patient erhielt dort eine Endosonographie, obwohl Krishnan et al. zuvor bereits den Benefit der Endosonographie in Bezug auf die Diagnostik mechanischer Obstruktionen festgestellt haben. [29] [62] In der o. g. Studie haben DeLay et al. beschrieben, dass nur ein Teil der endoskopisch festgestellten Hiatushernien auch manometrisch reproduziert werden konnten (10/15). Im Umkehrschluss ist nicht auszuschließen, dass eine Hiatushernie unter Umständen nicht festgestellt wird, wenn ein Patient nur mittels Manometrie untersucht wird und eine Zuordnung des Falles zur primären oder sekundären FOO mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen fehlerhaft ausfällt. Für eine genaue Analyse und eine bessere Vergleichbarkeit wäre es in Zukunft besser, alle Patienten derselben Diagnostik zu unterziehen und nach einem einheitlichen Protokoll vorzugehen. Maraday-Romero et al. schlagen dabei vor, jeden einzelnen FOO-Patienten mittels Endoskopie und bei unauffälligem Endoskopie-Ergebnis zusätzlich mittels Röntgenbreischluck zu untersuchen [63]. Auch Richter et al. nennen diese beiden diagnostischen Verfahren als sehr wichtig für die Unterscheidung der FOO in die primäre und sekundäre Form [44]. Allerdings muss man bei dieser Forderung wiederum beachten, dass es sich bei unserer Untersuchung um eine klinische Studie handelt und die Patienten nur solchen Untersuchungen unterzogen werden, die für sie persönlich (insbesondere unter Nutzen- und Risikoabwägung) notwendig sind.

Die genannten Punkte wurden letztendlich in die neue Version der CC aufgenommen. Zwar fehlt nach wie vor ein einheitliches Untersuchungsprotokoll, zur Diagnose der

FOO vermag es nun aber mindestens eine weiteren diagnostischen Entität wie Breischluck oder EndoFLIP (Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe), um die Obstruktion zu verifizieren. [73]

In der Literatur ist mehrfach beschrieben, dass sich die primäre FOO von der sekundären FOO anhand mehrerer manometrischer Einzelmerkmale signifikant unterscheidet. Bei diesen Studien konnte jedoch immer wieder kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des IRPs festgestellt werden [26, 29]. Und auch in unserer Studie konnte keine signifikante Differenz der IRP-Werte nachgewiesen werden (s. Kap. 6.14). Jüngste Untersuchungen konnten hingegen einen signifikant erhöhten IRP bei Patienten mit radiologisch gesicherter Obstruktion, entspr. anatomisch bedingten Fällen, feststellen im Rahmen der Schlucke in *aufrechter* Position [79]. Die Wiederholung der Schlucke in aufrechter Position sind gemäß der V. 4.0 CC neuerdings Teil des HIRM Standardprotokolls, wobei ein erhöhter IRP in Liegend- und Sitzendposition nun obligate Kriterien zur FOO-Diagnostik sind. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der oben genannten Studie von Triggs et al.. Die Höhe des IRP in aufrechter Position scheint also nicht nur hilfreich für die Identifikation klinische relevanter FOO-Fälle zu sein, sondern weiterführend diagnostisch hilfreich. Obwohl die Studienlage hierzu aktuell noch unzureichend ist, scheint die Erweiterung der HIRM-Protokolls gemäß V 4.0 CC vor diesem Hintergrund trotz der fehlenden Signifikanz unserer Ergebnisse sinnvoll.

In der Literatur gibt es Hinweise, dass eine Zuordnung der FOO mittels Analyse des DCI möglich sei. Dieses zeigte sich signifikant höherer bei den Patienten mit einer idiopathischen FOO als bei denen, deren FOO anatomisch bedingt ist ($p << 0,05$) [29]. Wie bereits in Kap. 6.4.1 erläutert konnte auch im Rahmen dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten DCI und der Gruppe der idiopathischen FOO-Fälle festgestellt werden. Das DCI stellt damit den einzigen manometrischen Parameter dar, der sich signifikant in beiden Gruppen unterscheidet. Wie bereits oben erwähnt, ist besonders bemerkenswert, dass die Höhe der DCI jedoch nicht mit der Höhe der IRP korreliert. Letzterer steht zudem gemäß unserer Ergebnisse in keinem Zusammenhang mit der Ätiologie der FOO. Die vom IRP unabhängige Erhöhung des DCI spricht für ein komplexes Störungsmuster der Peristaltik im Falle der idiopathischen FOO, welches sich eben nicht nur auf den LES bezieht, sondern auch die übrige Speiseröhrenmuskulatur, entsprechend einem globalen Krankheitsbild. Interessante Ansätze für zukünftige Untersuchungen wäre, inwiefern sich das DCI verändert, wenn die Obstruktion interventionell oder operativ

beobachtet wird und ob ein Zusammenhang zwischen einem inzidentell erhöhten IRP und DCI mit einem Progress zur Achalasie gibt. Zu konträren Ergebnissen kamen demgegenüber Untersuchungen von Pérez Fernández et al. [23].

In der Literatur wird des Weiteren eine signifikante Assoziation der idiopathischen FOO mit einer vollausgeprägten Hyperkontraktilität ($DCI > 8000 \text{ mmHg} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}$ in mindestens 20% der Schlucke) beschrieben sowie eine Korrelation der Höhe des DCI mit der Bolus Clearance [26]. Dieses Ergebnis konnte in unserer Studie nicht reproduziert werden (s. Kap 6.14). Zwar zeigen die Patienten mit einer idiopathischen FOO wie oben beschrieben ein -signifikant- höheres DCI, allerdings liegt dieses mit einem durchschnittlichen Wert von $2578,4 \text{ mmHg} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}$ deutlich unterhalb des Cut-off Wertes für eine Hyperkontraktilität.

Auch die Rolle des IBP in Bezug auf die Zuordnung der FOO wurde in der Literatur bereits diskutiert. So konnten Quader et al. in einer Studie eine Assoziation eines höheren IBP zur anatomisch bedingten FOO-Form, bei denen die Dysphagie das führende Symptom darstellten, feststellen [11]. Andere Untersuchungen konnten diese These jedoch nicht signifikant reproduzieren ($p = 0,48$ [29]). Und auch in unserer Studie konnte weder eine signifikante Erhöhung des IBP bei FOO-Patienten mit Dysphagie festgestellt werden, noch speziell bei Patienten mit einer anatomisch bedingten FOO ($p = 0,34$ resp. $0,45$).

Auch die in der Literatur beschriebene Assoziation der Dysphagie zu den Patienten mit einer potentiell anatomisch bedingten FOO [23, 29] konnte im Rahmen dieser Studie nicht nur nicht bestätigt werden, wir konnten sogar –gegenteilig- eine signifikante Häufung der Dysphagie bei Patienten *ohne* potentielle anatomische Auslöser feststellen ($p = 0,05$), von denen 85% die Dysphagie sogar als führendes Symptom angaben. Auch DeLay et al. hatten zuvor eine Studie veröffentlicht, bei der vor allem FOO-Patienten mit idiopathischer Erkrankung gering häufiger die Dysphagie als häufigstes Symptom beschrieben. Die Differenz war hier allerdings nicht signifikant ($p = 0,353$). Anders als die von Pérez Fernández et al. untersuchten Patienten, von denen 100% der Patienten mit potentiell strukturell bedingter FOO eine Dysphagie angaben [23], gaben im Rahmen unserer Untersuchung nur 64,5% der entsprechenden befragten Patienten an, überhaupt an Dysphagie zu leiden (s. Kap 5.8). Bei nur 28% von ihnen war es das führende Symptom (s. Abb. 5.). Im Vergleich dazu belief sich der Anteil auf 62% in der Untersuchung von Pérez Fernández et al. [23]. Auch die dort beschriebene Häufung von Brustschmerz bei Patienten mit einer potentiell anatomischen FOO (75% vs. 25%) konnte im Rahmen unserer Studie nicht

reproduziert werden. Mit 71% gaben vor allem Patienten mit einer funktionellen FOO solche Beschwerden an und deutlich weniger Patienten mit anatomischen FOO (56%), obgleich dieses Ergebnis nicht signifikant ist ($p=0,12$, s. Kap. 5.7, Tab 5.12). DeLay et al. hatten zuvor eine signifikante Häufung von Brustschmerz bei Patienten mit idiopathischer FOO festgestellt ($p=0,04$, [29]) entsprechend unserer Ergebnisse. Im Rahmen der Aktualisierung der CC wurden die Symptome Dysphagie oder nicht kardialer Brustschmerz als obligates Diagnosekriterium der FOO definiert. Da unsere Studie nach den Kriterien der V. 3.0 CC ausgewertet wurde, erfüllen nicht alle Patienten die aktuellen Kriterien. Ob sich signifikante Zusammenhänge ergeben bei Patienten, die unter den neuen Kriterien identifiziert wurden, sollte Hauptgegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Insgesamt konnten also die in der Literatur beschriebenen Ansätze, die primäre Form der FOO von der sekundären Form nicht nur mittels bildgebender Verfahren zu differenzieren, sondern auch die manometrische und klinische Befundkonstellation zur Diagnosestellung hinzuzuziehen, in dieser Studie nur partiell bestätigt werden, da sich einzig ein signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten DCI bei Patienten mit idiopathischer FOO zeigte. Dabei muss jedoch erneut erwähnt werden, dass die Zuteilung der FOO-Fälle in primäre und sekundäre Form nach uneinheitlichen Kriterien erfolgt ist und die Vergleichbarkeit dadurch sehr eingeschränkt ist. Außerdem ist, wie oben beschrieben, auch die Inkonsistenz der Untersuchungsergebnisse verschiedenerer diagnostischer Untersuchungsmethoden ein Faktor, der maßgeblich zu den unterschiedlichen Endpunkten der Studien beigetragen haben könnte. Da die Differenzierung zwischen primärer und sekundärer FOO aber sowohl therapeutisch als auch prognostisch von großer Relevanz ist, sollte die weiterführende Diagnostik gemäß eines standardisierten Protokolls erfolgen. Vor diesem Hintergrund sind die neuen Diagnosekriterien der V. 4.0 CC, gemäß derer zumindest eine weitere diagnostische Entität zur Verifizierung der Obstruktion hinzugezogen werden muss, nachvollziehbar.

6.5 Diskussion der Symptome:

Insbesondere für die Patienten sind die Symptome der wichtigste Aspekt einer Erkrankung, weshalb diese auch im Rahmen dieser Untersuchung analysiert wurden. Zur Diskussion der Symptome muss zunächst unterschieden werden zwischen der absoluten Häufigkeit des Symptoms innerhalb der untersuchten Gruppe und der Wertigkeit des Symptoms. Das Patientenkollektiv der FOO-Patienten gab überproportional häufig an, generell an Regurgitationen (58,1%) oder dysphagischen Beschwerden (64,5%) zu leiden (s. Kap. 5.8-9). Dabei war die Dysphagie in 28,2% der Fälle auch das primäre, also führende Symptom, weshalb sich die Patienten überhaupt vorgestellt haben, die Regurgitation dagegen nur in 12,7% der Fälle (s. Abb. 5.5). Häufiger wurden Reflux oder epigastrische Schmerzen als führende Symptome beklagt (16,9% resp. 14,1%). Der Reflux war dabei sogar das zweithäufigste führende Symptom nach der Dysphagie. In der Literatur werden der Reflux und die Regurgitation häufig zusammengefasst und als „typische Symptome einer Gastoösophagealen Refluxerkrankung (GERD)“ kategorisiert. In unsere Studie haben demnach insgesamt 28,6% der FOO-Patienten diese Symptome als führend beschrieben und damit mehr im Vergleich zur Dysphagie. Dem sehr ähnlich gaben die von Pérez-Fernández et al. und Richter et al. untersuchten FOO-Patienten als Hauptsymptom die Dysphagie und als zweitgravierendes Symptom typische Beschwerden einer GERD an. [23, 28, 44] Eher selten wurden hingegen asthmatische Beschwerden oder Brustschmerzen als primäres Symptom angegeben (2,8% bzw. 4,2%). Brustschmerz wurde allerdings häufig als sekundäres (19%) oder tertiäres (7,9%) Symptom angegeben und stellt damit ein wesentliches Begleitsymptom dar (s. Abb. 5.6). Nur sehr wenige Patienten stellten sich primär symptomfrei vor (8,5%), wobei es sich hierbei unter Umständen um einen Selection Bias handelt, da sich symptomfreie Patienten eher selten und a.e. im Rahmen einer Kontrolluntersuchung oder der Abklärung einer anderen Erkrankung zur Untersuchung vorstellen bzw. eine solche überhaupt indiziert ist. In unserer Studie wurden nur Patienten untersucht, die sich symptomatisch in der Sprechstunde vorgestellt haben und keine freiwilligen, gesunden Probanden als Kontrollgruppe. Interessanterweise bestand eine signifikante Häufung asymptomatischer Patienten in der Gruppe der Patienten mit einer primär strukturellen FOO ($p=0,039$, s. Tab 5.5).

Wie bereits erwähnt, gaben die FOO-Patienten in 64,5% der Fälle an, unter Dysphagie zu leiden. Ähnliche Angabe finden sich in Vergleichsstudien (75% [23], 68% [20], 50-

75% [28]). Die meisten betreffenden FOO-Patienten hatten nur eine minimale Dysphagie beschrieben (45%). Trotzdem beklagte fast jeder dritte eine heftige Dysphagie (30%) (s. Abb. 5.8). Zudem wurden die Beschwerden meist als sehr häufig (32,5% täglich, 25% zu jeder Mahlzeit) beschrieben (s. Abb. 5.9). Sehr auffällig war zudem, dass die meisten Patienten ihre Dysphagie im *Rachen* verspürt haben (67,5%) und nur sehr wenige (15%) nur in der Speiseröhre (s. Abb. 5.10). Fraglich ist, ob es sich um eine falsche Wahrnehmung der Patienten handelt oder es eine Koinzidenz verschiedener Krankheitsbilder gibt, sodass sich die Pathologie nicht nur im Bereich des LES, sondern auch des UES befindet. Auf den Aspekt der Lokalisation der Dysphagie wird bei der V. 4.0 CC unglücklicherweise nicht eingegangen.

Zwar stellte die Regurgitation allein nicht allzu oft das führende Symptom der FOO Patienten dar (s. o.), viele Patienten gaben aber an, generell darunter zu leiden (58,1% der Fälle, s. Kap. 5.9). Zudem konnte eine signifikante Häufung der Regurgitation als führendes Symptom bei Patienten mit einer strukturellen FOO nachgewiesen werden ($p=0,027$, s. Tab. 5.5). Analog zur Dysphagie hatten insgesamt die meisten Patienten nur leichte Beschwerden (55,6%), aber oft täglich (36,1%) oder sogar bei jeder Mahlzeit (11,1%, s. Abb. 5.11-12). Der größte Teil der Patienten gab dabei an, dass es sich um Nahrung handelte (35,2%, s. Abb. 5.13). Fraglich ist, ob es sich bei den Patienten, die Magensäure oder Galle (kummuliert 18,5%) angegeben haben, wirklich um eine Regurgitation handelt oder eher um ein Reflux-Geschehen. Diese Überlegung legt nahe, die Symptome Reflux und Regurgitationen analog zu den oben beschriebenen Studien zusammenzufassen. In Zukunft sollte der Manometrie ein intensiveres Gespräch mit den Patienten unter Abgleichung des Fragebogens vorausgehen, um mögliche Fehlangaben zu vermeiden. Zudem kann eine 24-h-ph-Metrie Aufschluss über die Qualität der wiederhoch gebrachten Nahrung geben. Die Differenzierung ist nämlich vor dem Hintergrund wichtig, dass einzig Dysphagie und/oder der nicht kardiale Brustschmerz als obligate Symptome zur Diagnosestellung der FOO gemäß V. 4.0 CC zulässig sind.

Wie bereits oben erwähnt gab es im Rahmen dieser Studie einzelne Patienten, die manometrisch zwar die Kriterien einer FOO erfüllten, aber keinerlei Symptome zeigten. In der Literatur wurden ebenfalls (vor allem inzidentelle) Fälle beschrieben, bei denen Patienten, die ursprünglich der gesunden Kontrollgruppe zugeordnet waren, manometrisch das Bild einer FOO boten [20, 23, 64]. Hinzu kommt die Tatsache, dass im Rahmen unserer Untersuchung bei allen interventionell mittels Dilatation therapierten Patienten sowie 2/3 der mittels Botox-therapierten FOO-Patienten, die im

Verlauf erneut manometriert wurden, erneut eine FOO festgestellt, obwohl die Patienten eine absolute Symptomreduktion beschrieben haben (s. Kap. 5.14.3). Daraus kann zum einen abgeleitet werden, dass sich nicht jedes Symptom bei gleichzeitigem Vorliegen einer FOO auch auf diese zurückführen lässt und immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden muss, dass ein Patient neben der FOO noch an einer weiteren Erkrankung leidet, die eigentlich ursächlich für die Beschwerden ist [23], zum anderen, dass nicht jede manometrisch gemäß V. 3.0 CC identifizierte FOO auch einen Krankheitswert hat. Gemäß der neusten Aktualisierung der CC erfüllen solche Patienten nicht mehr die diagnostischen Kriterien und würden nicht mehr als FOO-Patienten klassifiziert werden. Ähnlich verhält es sich mit Patienten, die ausschließlich an Reflux-Symptomen leiden, da gemäß V. 4.0 CC eine Dysphagie oder ein nicht kardialer Brustschmerz obligate Symptome zur Diagnose der FOO darstellen [73]. Dies sehen wir vor dem Hintergrund der variablen Symptome unserer Patienten gekoppelt mit den signifikanten HIRM-Anomalien insbesondere in der Hinsicht kritisch, als dass es sich im Gespräch mit den Patienten, wie in Kap. 6.2 erläutert, häufig ergab, dass die Patienten Symptome miteinander verwechseln oder sich nicht gut an Art und Ausprägung der Symptome erinnern konnten. Wir sehen den Diagnoseausschluss solcher Patienten, die andere Symptome als Dysphagie und nicht kardialen Brustschmerz ausweisen, also als kritisch. Hier sollte es in naher Zukunft weiterführende Untersuchungen geben.

Der Ausschluss asymptomatischer Patienten scheint dagegen sehr sinnvoll in Bezug auf die in der Literatur berichteten teils invasive Übertherapie der FOO, welche sich einzig auf einen manometrisch erhöhten IRP in Liegendposition bezieht.

Die verhältnismäßig hohe Anzahl an asymptomatischen Patienten mit erhöhtem IRP spricht außerdem für die in Kap. 6.4.3 beschriebenen Zweifel an der Repräsentativität des Cut-offs für den IRP bei 15 mmHg. Die Verifizierung der IRP-Erhöhung gemäß HIRM-Protokoll der V. 4.0 CC scheint und vor diesem Hintergrund besonders sinnvoll.

6.6 Diskussion der Therapieergebnisse und Verlaufsbeobachtungen

Im Rahmen dieser Studie wurden im beobachteten Zeitraum 12 FOO-Patienten interventionell behandelt, 10 davon mittels Dilatation, 3 zusätzlich mittels Botox-Injektionen und 2 nur mittels Botox-Injektion (s. Kap. 5.14.3). 8 Patienten wurden im Nachhinein zur subjektiven Zufriedenheit befragt. Alle Patienten (n=8, 100%) gaben eine Besserung der Symptome an. 7 Patienten wurden manometrisch nachkontrolliert, bei allen wurde weiterhin eine FOO gemäß der V. 3.0 CC festgestellt. Das Zeitintervall zwischen der Intervention und der erneuten Befragung bzw. der Kontroll-Manometrie lag zwischen 1 und 24 Monaten.

Die in der Literatur angegebenen Langzeit-Ergebnisse für die genannten Therapieverfahren sind insgesamt sehr inkonsistent. Die Spanne der Remissionsraten liegt hier zwischen 33-100% für Dilatation, Botox und die Operative Versorgung [20, 23, 27]. Van Hoeij et al. beschrieben bspw., dass 5 von insgesamt 34 Patienten mit einer idiopathischen FOO mit einer Botox-Injektion therapiert wurden, von denen *alle* ein „gutes aber kurzlebiges“ Ergebnis hatten [20]. Zwei dieser Patienten hätten bereits ein symptomfreies Intervall von 6-10 Monaten bis zur Erhebung der Daten angegeben. 3 Patienten wurden mittels Dilatation therapiert, wovon nur einer (33%) eine Symptomverbesserung verzeichnete [20]. DeLay et al. stellten eine initiale Symptomverbesserung bei allen interventionell behandelten Patienten fest (3 mittels Botox und 6 mittels Dilatation). In einem Falle habe ein Patient aber bereits im ersten Monat nach der Botox-Injektion erneut Symptome entwickelt [29]. Ihara et al. zitieren dieses Ergebnis in ihrer Metaanalyse und werten dieses Ergebnis als 100%igen Erfolg [27]. Zwei von insgesamt sechs im Rahmen der Studie von DeLay et al. dilatierten Patienten haben ebenfalls im Verlauf erneut Symptome entwickelt, sodass von einem langfristigen Therapieversagen von 33% der behandelten Patienten gesprochen wird [29]. Eine andere Publikation nannte eine sehr ähnliche Erfolgsrate von 60% (n=5) [65].

Richter et al. haben eine Metaanalyse von 11 Studien mit insgesamt 250 FOO-Patienten angefertigt und festgestellt, dass die Injektion von Botox die zurzeit am häufigsten angewandte Therapiemethode ist und einen durchschnittlichen Therapieerfolg von 61% verspricht. Ähnliche Ergebnisse zeigen die Pneumatischen Dilatationen mit einer Erfolgsrate von durchschnittlich 64%, noch erfolgreicher ist aber die konventionelle Bougierung mit 72% Verbesserungsrate. Nur 35% der FOO-Patienten profitierten von medikamentösen Muskelrelaxanzien [44]. Unser Ergebnis

liegt damit innerhalb der Spanne der in der Literatur beschriebenen Therapieerfolgsraten, allerdings ist die Vergleichbarkeit der Studien sehr eingeschränkt. Dies ist zum einen auf die insgesamt und in allen Studien bestehenden niedrigen Fallzahlen und damit eingeschränkte Signifikanz zurückzuführen. Zum anderen ist nicht festgelegt, ob eine Remission allein durch die subjektive Symptomverbesserung definiert ist, oder ob die entsprechende verlaufskontrollierende Manometrie obligat eine Remission der FOO hervorbringen muss, wie es in unserer Untersuchung nicht der Fall ist. Pérez Fernández et al. haben beispielsweise eine komplette Remission der Symptome, also eine subjektive Verbesserung als Ziel festgelegt [23]. Damit korrelieren die Ergebnisse der genannten Studie mit den Ergebnissen unserer Studie, die eine 100%ige Verbesserung der Symptome nach interventioneller Dilatation gezeigt hat (s. Tab. 5.10). Scherer et al. haben dagegen einen symptomfreien Zeitraum von mindestens einem Jahr als Therapieerfolg definiert [33]. Da das Follow-up dieser Studie diesen Zeitraum nicht bei jedem Patienten abdeckt, ist ein Vergleich der Untersuchungen bzw. eine Aussage des Therapieerfolges nach dem genannten Kriterium im Rahmen unserer Studie nicht möglich. Porter et al. haben dagegen einen symptomfreien Zeitraum von mindestens 6 Monaten als primären Therapieerfolg deklariert, wobei erst Zeiträume >6 Monaten als Langzeiterfolge gewertet wurden [66]. DeLay et al. haben eine allgemeine Symptomverbesserung und das Nicht-Vorhandensein bzw. –Wiederauftreten von Dysphagie als Therapieerfolg gewertet [29]. Ein einheitlicher Standard wäre für die Vergleichbarkeit sinnvoll und würde die Auswertung verschiedenen Studien im Rahmen einer Metaanalyse zur Kumulation der niedrigen Fallzahlen erleichtern.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass nicht nur der Zeitraum der Verbesserung, sondern auch der Zeitraum, nach dem ein Follow-up im Sinne einer erneuten Untersuchung oder erneuten Befragung stattfinden soll, nicht definiert ist. Das bedeutet bei nicht festgelegter Zeitspanne für einen Therapieerfolg, dass ein Patient, der vergleichsweise früh nachkontrolliert wurde, eher einen Erfolg der Maßnahme bestätigen kann, als ein Patient, der vergleichsweise spät nachkontrolliert wurde und dessen eventuell nur temporärer Erfolg bereits abgeklungen ist. Auch hierbei wäre es wichtig, einheitliche Standards zu schaffen, um eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen miteinander und der Ergebnisse verschiedener Studien zu gewährleisten. Do Carmo et al. nennen einen Follow-up Zeitraum von 30 Wochen [67], Pérez-Fernández et al. liegen mit 6 Monaten sehr ähnlich [23]. Van Hoeji et al. nennen dagegen keinen allgemeinen Zeitraum für das Follow-up, benennen aber Ergebnisse

von Folgeuntersuchungen, die 6-24 Monate nach Diagnosestellung durchgeführt wurden [20]. DeLay et al. nennen ebenfalls keinen konkreten Zeitraum, sprechen aber von einem Abklingen der Verbesserung nach einem Monat postinterventionell (Botox) bei einem Patienten [29]. Der Follow-up Zeitraum im Rahmen dieser Studie (1-24 Monate) liegt damit teils unter und teils über dem der anderen Studien.

In Hinblick auf eine Verlaufskontrolle der Therapie sollten die zwischenzeitig weitergeführten Daten dieser Studie zu einem späteren Zeitpunkt erneut analysiert werden, da damit zu rechnen ist, dass viele weitere FOO-Patienten im Verlauf eine Follow-up Untersuchung erhalten haben. Erst die vollumfängliche Analyse dieser Daten kann zuverlässige Ergebnisse liefern.

In Bezug auf die möglichen Risiken der Interventionen sind insbesondere das langfristig Neuauftreten von Reflux-Symptomen oder einer Hiatushernie sowie das direkte periinterventionelle Verletzungsrisiko zu nennen, das insbesondere bei der Dilatation besteht. Alle diese Komplikationen wurden auch von den Patienten dieser Studie beschrieben. Jeweils ein Patient hatte eine neue Hiatushernie (nach Botox), neue Reflux-Symptome (nach Botox) und einen langstreckigen Riss des Ösophagus während der Dilatation erworben (s. Kap. 5.14.3). Das Komplikationsrisiko bei einer Pneumatischen Dilatation im Sinne einer Perforation wird in der Literatur mit 1% angegeben [68]. Zwar liegt diese Komplikation im Rahmen unserer Studie mit 10 % deutlich höher, dies ist jedoch a. e. der niedrigen Fallzahl geschuldet.

Ein Patient hat zusätzlich einen neu aufgetretenen diffusen Ösophagusspasmus nach der Botox-Therapie entwickelt. Diese Entwicklung wurde zuvor bereits von Roman et al. beschrieben, in deren Untersuchungen im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen bei je einem Patienten ein diffuser Spasmus und eine Hyperkontraktilität festgestellt wurde [69].

Bei den im Rahmen unserer Studie angewandten operativen Therapien handelte es sich hauptsächlich um (Re-) Fundoplikatio nach Nissen oder Toupet zur Versorgung von Hiatushernien oder Revision einer eventuell zu eng verschlossenen Magenmanschette als Auslöser einer strukturellen Obstruktion, also einer sekundären FOO (s. Kap. 5.14.1). Ein Patient erhielt eine komplette Revision des zuvor durchgeführten Eingriffes. 6 der insgesamt 12 operativ versorgten Patienten wurden postoperativ manometrisch verlaufskontrolliert. Zwei Patienten wurden ein zweites Mal verlaufskontrolliert. Die Resultate der Verlaufsbeobachtungen der operativ versorgten Patienten sind vergleichbar mit den postinterventionellen Ergebnissen. Die meisten Patienten (3/5) zeigten manometrisch weiterhin eine FOO, einer einen Hypomotilen

Ösophagus und nur einer einen Normalbefund (s. Tab 5.10). Vor dem Hintergrund, dass in der Literatur aber insbesondere das subjektive Empfinden der Patienten und die postoperative Symptomverbesserung als primäres Outcome gezählt werden (s.u.), ist an dieser Stelle ein Augenmerk auf die Auswertung der Fragebögen zu legen. 4 der 6 erneut befragten Patienten (66,7%) waren zufrieden mit dem Therapieergebnis, obwohl nur einen von ihnen auch manometrisch einen Normalbefund zeigte. Ein Patient gab sogar eine 95%ige Zufriedenheit an, obwohl die Regurgitation und Brustschmerzen im Vergleich zur Voruntersuchung laut Fragebogen zugenommen haben und eine bereits vorbekannte Dysphagie gleichgeblieben ist. Im Gegensatz dazu haben zwei Patienten angegeben, unzufrieden mit dem Therapieergebnis zu sein, obwohl einer von beiden zeitgleich eine komplette Remission aller Symptome angegeben hat. Betrachtet man nur die manometrischen Ergebnisse, so ergibt sich eine Erfolgsrate von 33%. Wir erachten aber –analog zu den Interventionen- die subjektive Zufriedenheit der Patienten als primäres Therapieziel, entsprechend einer Rate von 66,7%. Eine vollständige Remission aller Symptome wurde allerdings nur bei 3 Patienten (50%) erzielt. Eine subjektive Quantifizierung des Therapieerfolgs bspw. mittels HRQOL (Health Related Quality Of Life) erscheint daher sinnvoll.

Die aktuelle Datenlage in der Literatur ist unzureichend. In den meisten Publikationen wird lediglich darauf verwiesen, dass eine strukturelle FOO leitliniengerecht kausal therapiert werden soll. Nur wenige Publikationen haben hierzu konkrete Daten veröffentlicht. DeLay et al. konnten ein sehr gutes Ergebnis der operativ versorgten, anatomisch bedingten FOO-Fälle verzeichnen. Die Operationen beschränkten sich in ihrer Studie ähnlich unserer auf die operative Versorgung zuvor festgestellter Hiatushernien. In der erwähnte Studie hatten Patienten eine absolute Symptomverbesserung und bei keinem ist es zu einer postoperativen Dysphagie gekommen, die Fallzahl von n=3 war hierbei allerdings ebenso gering wie die unserer Studie [29]. Pérez-Fernández beschrieben einen 100%igen Erfolg (n=1) einer operativen Revision einer Refundoplikatio als kausale Therapie einer strukturellen FOO [23], auch hier ist die Fallzahl jedoch unzureichend zur Bestimmung einer Signifikanz.

In Bezug auf die in Kap. 3.2 näher erläuterte Befürchtung, eine operative Versorgung einer Hiatushernie mittels Fundoplikatio könnte zwar auf der einen Seite die Obstruktion durch die Hiatushernie versorgen aber auf der anderen Seite zeitgleich eine neue Obstruktion durch die Magenmanschette schaffen, muss erwähnt werden, dass es sich bei der FOO als Komplikation einer Fundoplikatio um ein seltenes

Ereignis handelt. Schwitzer et al. konnten nachweisen, dass es entgegen der Annahme, die FOO Patienten könnten nach einer verengenden Operation am Hiatus zur Versorgung einer Hiatushernie einen Symptomprogress haben, dass die FOO-Patienten ein vergleichbares klinisches Outcome nach einer Fundoplikatio im Vergleich zu Patienten haben, die ausschließlich an einer Hiatushernie ohne obstruktive Komponente litten. Es ist nicht zu einer signifikant erhöhten Inzidenz an Dysphagie als Indikator für eine neuaufgetretene Obstruktion gekommen. [61] Die operative Hiatushernien-Versorgung ist also in erster Linie therapeutisch wertvoll für die Patienten und nur in wenigen Fällen sekundärer Auslöser einer FOO.

Keiner der Patienten in unserer Studie wurde mittels Heller-Myotomie therapiert. Scherer et al. haben aber bereits 2009 eine Studie veröffentlicht, bei der die Heller-Myotomie die einzig wirkungsvolle Therapie der *idiopathischen* FOO darstellte und in 100% der Fälle (n=3) zum Erfolg führte [33]. Auch Ihara et al. benannten die Myotomie als eine Therapiemöglichkeit mit einer 100%igen Erfolgsrate [27]. In der Metaanalyse von Richter et al. wurde die Myotomie nur sehr selten beschrieben, zeigte aber eine 100%-ige Erfolgsrate [44]. Bei der Heller-Myotomie handelt es sich um ein offenes operatives Verfahren zur Spaltung der Muskulatur und damit zur Entlastung der Engstelle. Als alternativer Therapieansatz wird in der Literatur die perorale endoskopische Myotomie, kurz POEM, genannt, die im Vergleich zur Heller-Myotomie deutlich weniger invasiv ist. Ursprünglich wurde sie als Therapie der Achalasie entwickelt. Kashab et al. konnten hierbei aber analog zu den guten Ergebnissen der Heller-Myotomie sehr gute Erfolgsraten von 93,3% bei FOO-Patienten erzielen nach einem durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von 6-7 Monaten [70]. Der klinische Endpunkt war hierbei eine klinische Verbesserung der Symptome. Allerdings werden auch sowohl therapieassoziierte kurz- und langfristige Ereignisse beschrieben. Als Therapiekomplicationen werden unter anderem Pneumothoraces und Blutungen beschrieben (13,3% der Behandelten), als unerwünschte Langzeitfolge das Neuauftreten eines Reflux-Leidens (35,7% der Behandelten). Filicori et al. verzeichneten in einer ähnlichen Untersuchung ebenfalls sowohl eine signifikante Verbesserung der initialen Symptome (insbesondere Dysphagie, 55% Verbesserung, 45% vollständige Remission) der FOO-Patienten, als auch eine postoperativ erhöhte Inzidenz an neuaufgetretenem Reflux nach einer POEM-Behandlung von 15% der Behandelten und eine Verschlimmerung der bereits vorbestehenden Reflux-Symptome bei 12,5% der Behandelten [71]. Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind äquivalent zu denen der offen-chirurgischen Myotomie. In Hinblick auf dieses

Problem haben Pereira et al. im darauffolgenden Jahr ein Case Report veröffentlicht, in dem sie beschrieben, wie sie einem Patienten mit einer EGJOO erfolgreich mit einer Kombination aus Heller-Myotomie gegen die Obstruktion und einer anschließenden Fundoplikatio nach Dor zur Prophylaxe eines Refluxes therapiert haben [72]. Jacobs et al. konnten in ihrer Untersuchung mit 100%igem technischem und 94%igem klinischen Erfolg ebenfalls sehr gute Ergebnisse bei der Therapie der FOO mittels PEOM verzeichnen mit einem eher geringen medianen Follow-up von ca. 117 Tagen. Komplikationen wurden in 9% beschrieben.

Interessanterweise wird parallel zu den vermehrt veröffentlichten sehr guten Therapieergebnissen zunehmend von einer Übertherapie der FOO teils auch Patienten ohne relevante Symptome und weiterführender Diagnosesicherung durch invasive Eingriffe wie die POEM berichtet, deren Eindämmung insbesondere über die Verschärfung der Diagnose-Kriterien erreicht werden soll, indem die Diagnose der FOO nicht mehr rein manometrisch zu stellen ist, sondern u.a. ein klinisches Korrelat sowie eine Verifizierung der Obstruktion durch eine weitere diagnostische Entität verlangt. [79, 80] Dabei ist ein besonderes Augenmerk auf den Aspekt zu legen, dass nicht alle Patienten, mit einem erhöhten IRP und einer beliebigen Symptomkonstellation von einer Myotomie profitieren. Exemplarisch ist dringend eine sekundäre Hypertonie des LES als physiologische Reaktion auf eine Reflux-Erkrankung auszuschließen, da diese zum gegenteiligen Ergebnis führen könnte. Wichtig ist, dass im Vorfeld die Diagnose der FOO endoskopisch verifiziert wurde. [78] Dies ist ein essentieller Aspekt, der die Aktualisierung der Diagnose-Kriterien gemäß der Version 4 der CC widerspiegelt.

Da einige der genannten Eingriffe wie bereits erwähnt im Rahmen unserer Studie nicht angewandt wurden ist ein Vergleich unserer Daten mit den genannten Studien nicht möglich. Idiopathische FOO-Fälle wurden ausschließlich mittels Botox oder Dilatation therapiert (s. o.). Die genannten Publikationen sind überwiegend erst nach Abschluss des Beobachtungszeitraums dieser Studie veröffentlicht worden. In Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse sowie der aktuellen Literatur, bietet die Heller-Myotomie wie auch die POEM eine durchaus vielversprechende Therapieoption als Ultima Ratio bei ansonsten therapierefraktären Patienten mit einer FOO ohne nachweisbaren strukturellen Auslöser. Bei strenger Indikationsstellung und mannigfaltiger Diagnosesicherung sollte sie in Einzelfällen diskutiert werden.

Von den drei ebenfalls manometrisch verlaufskontrollierten Patienten, die weder eine interventionelle noch eine operative Therapie erhalten haben, sondern

lediglich beobachtet wurden, zeigten zwei Patienten einen Hypomotilen Ösophagus und ein Patient eine Hiatushernie (s. Kap. 5.14.12). Interessanterweise entwickelte kein Patient im Verlauf eine Achalasie. In vergleichbaren Studien werden Progresse zur Achalasie in 8,8% der FOO-Fälle beschrieben [20]. Außerdem zeigte im Rahmen unserer Studie kein Patient eine Spontanremission. Dieser Punkt ist in Anbetracht der aktuellen Literatur sehr interessant, da die Verschärfung der Diagnose-Kriterien der 4. Version der CC insbesondere darauf abzielt, inzidentelle Fälle zu identifizieren und eine Übertherapie zu vermeiden [80]. In der Literatur werden Spontanremissionsraten von 19-68% der Fälle nach einem Follow-up von wenigen Monaten beschrieben [23, 20, 81], was in deutlichem Kontrast zu unseren Untersuchungsergebnissen steht. Einschränkend muss jedoch erneut erwähnt werden, dass der Großteil der Patienten im beobachteten Zeitraum kein Follow-up erhalten hat und wir damit nicht ausschließen können, dass es im Verlauf zu Achalasie-Fällen oder zur Spontanremission gekommen ist. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei der Manometrie um eine von den meisten Patienten als sehr unangenehm empfundene Untersuchung handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die Patienten, die nach wenigen Wochen oder Monaten unter Umständen eine Spontanremission erfahren, sich nicht erneut der Untersuchung unterziehen wollten. Zudem ist die Indikation dieser invasiven Untersuchung streng zu stellen unter Berücksichtigung einer strengen Nutzen-/Risikoabwägung für die Patienten. In Zukunft sollten die Patienten aber zumindest zur erneuten Befragung kontaktiert werden um einen Selection Bias zu verhindern. Ähnliche Ansätze wurden auch in vergleichbaren Studien umgesetzt [23].

Zusammengefasst zeigt das Ergebnis unserer Studie eine sehr gute Erfolgsrate bei der Therapie der idiopathischen FOO mittels Botox-Injektion und Pneumatischer Dilatation. Die noch neue Therapieoption der Heller-Myotomie oder POEM wurden nicht angewandt, präsentieren sich in der aktuellen Literatur jedoch als erfolgsversprechend als Ultima ratio bei ansonsten therapierefraktären Patienten. Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, dass die sekundären FOO-Fälle ursächlich therapiert werden müssen. Der Hauptauslöser sekundärer FOOs sind Hiatushernien, deren operative Sanierung auch im Rahmen dieser Studie die Haupttherapie der sekundären FOO darstellt. Betrachtet man –wie die genannten Vergleichsstudien- die subjektive Symptomreduktion als primären Therapieendpunkt, so stimmen unsere Ergebnisse sehr gut mit denen der anderen Studien überein.

7. Zusammenfassung

Bewegungsstörungen der Speiseröhre sind häufige und sehr vielseitige Krankheitsbilder, die einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität haben können. Diese Arbeit befasst sich mit dem Krankheitsbild der „Functional Outflow Obstruction“ (FOO), bei der es zu einer funktionellen oder anatomisch bedingten Verengung im Bereich des unteren Speiseröhrenschließmuskels kommt. Im Gegensatz zur Haupt-Differentialdiagnose, der Achalasie, kommt es bei der FOO dabei nicht zu einer Veränderung bzw. Störung der Peristaltik.

Ziel dieser Arbeit ist es, dieses Krankheitsbild in Hinsicht auf Symptome, Ätiologie und Therapiemöglichkeiten genauer zu charakterisieren und zusätzlich die kürzlich modifizierten Diagnosekriterien der Chicago Klassifikation (CC) zu evaluieren.

Dafür wurden im Zeitraum 09.2012 - 02.2018 448 Patienten insgesamt 539-mal mittels Fragebogen befragt und einer Manometrie unterzogen. Nach Ausschluss unvollständiger Daten wurden 493 Manometrien an 407 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Einzelne Patienten erhielten eine erneute Manometrie nach stattgehabter Behandlung resp. zur Verlaufsbeobachtung. Die Daten wurden mit dem ManoView ausgewertet und mittels Access, SPSS und Excel ausgewertet.

Bei insgesamt 15,5 % der Patienten (n=63) konnte eine FOO festgestellt werden. Frauen waren dabei signifikant häufiger betroffen (n=46/63, 73%, p=0,024). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 64 Jahren.

Definitionsgemäß wiesen die Patienten einen erhöhten Integrated Relaxation Pressure (IRP) auf mit einem Mittelwert von 22,6 mmHg. Eine signifikante Assoziation der Höhe des IRP mit einzelnen Symptomen konnte nicht festgestellt werden.

Die FOO-Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten mit einem Normalbefund eine signifikante Erhöhung des Intrabolus Pressure (IBP) (p=0,00003) sowie eine signifikante Korrelation des IBP mit dem IRP (p=0,000079), weshalb es auch auf Basis unserer Datenauswertung nachvollziehbar ist, dass der IBP seit der neusten Aktualisierung der CC in die Diagnosekriterien der FOO eingegangen ist. Eine signifikante Korrelation des IBP mit einzelnen Symptomen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die FOO-Patienten wiesen insgesamt eine signifikante Erhöhung des Distal Contractile Integral (DCI) auf (p=0,0003). Dabei konnte eine außerdem eine signifikante Assoziation höherer DCI-Werte zu Patienten mit einer idiopathischen FOO festgestellt werden (p=0,05), ohne dass eine Korrelation mit dem IRP bestünde.

Dieses Ergebnis ist ein möglicher Hinweis darauf, dass es sich bei der idiopathischen FOO um eine komplexe Störung des Bewegungsablaufes der gesamten Speiseröhre handeln könnte und nicht -wie zunächst vermutet- einzig auf einer muskulären Überaktivität des unteren Speiseröhrenschließmuskels (LES) beruht.

Bei 68,3% der FOO-Patienten (n=43/63) konnte ein potentiell ursächliches anatomisches Korrelat gefunden werden, wobei es sich in 27 Fällen um eine Hiatushernie handelte. Entgegen einiger zuvor veröffentlichter Untersuchungen konnte einzig ein signifikant gehäuftes Auftreten der Dysphagien bei Patienten mit der idiopathischen Form der FOO festgestellt werden (p=0,05). Demgegenüber gaben signifikant mehr Patienten mit einer anatomischen FOO die Regurgitation als führendes Symptom an (p=0,027, n=9/43) oder waren primär asymptomatisch (p=0,039, n=8/43).

Therapeutisch zeigten die interventionellen Botox-Injektionen sowie die pneumatischen Dilatationen sehr gute Erfolge für funktionelle FOO-Fälle mit jeweils mindestens 90%iger subjektiver Zufriedenheitsrate (n=8/8).

Eine adäquate Versorgung einer ursächlichen Obstruktion bei anatomisch bedingten FOO-Fällen zeigte auch im Rahmen dieser Studie gute Ergebnisse. Postoperativ lag die subjektive Zufriedenheitsrate dabei bei 67% (n=4/6).

Interessanterweise trat bei 86% (n=6/7) der erneut befragten, interventionell therapierten sowie 66% der operativ versorgten Patienten (n=4/6) eine subjektive Symptomverbesserung auf, obwohl manometrisch weiterhin formell eine FOO bestand. Insgesamt entsteht daher der Eindruck, dass alle FOO-Patienten von einer Therapie profitieren, der Therapieerfolg jedoch nur subjektiv bspw. mittels HRQOL (Health Related Quality Of Life) quantifizierbar und nicht manometrisch messbar ist.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist insbesondere die Entwicklung der Erkrankung weiterhin unklar. Und obwohl das erhöhte DCI bei Patienten mit einer idiopathischen FOO eher auf ein komplexes Krankheitsgeschehen hindeutet, ist nach wie vor nicht abschließend geklärt, ob es sich bei der FOO um eine globale Erkrankung handelt oder primär nur der untere Speiseröhrenschließmuskel (Lower Esophageal Sphincter, LES) betroffen ist.

Um die FOO weiter zu charakterisieren, ist es empfehlenswert, die FOO im Rahmen einer isolierten funktionellen, prospektiven Studien weiterführend zu untersuchen mit einer Randomisierung gemäß der therapeutischen Optionen (Endoskopie, Myotomie) sowie einer Beobachtungsgruppe.

Literaturverzeichnis:

1. Bredenoord, A.J., et al., *Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography*. Neurogastroenterol Motil, 2012. **24 Suppl 1**: p. 57-65.
2. Rohof, W.O.A. and A.J. Bredenoord, *Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned*. Curr Gastroenterol Rep, 2017. **19**(8): p. 37.
3. Pandolfino, J.E. and S. Roman, *High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography*. Thorac Surg Clin, 2011. **21**(4): p. 465-75.
4. Schlottmann, F. and M.G. Patti, *Primary Esophageal Motility Disorders: Beyond Achalasia*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(7).
5. Schlottmann, F., F.A. Herbella, and M.G. Patti, *Understanding the Chicago Classification: From Tracings to Patients*. J Neurogastroenterol Motil, 2017. **23**(4): p. 487-494.
6. Kessing, B.F., et al., *Water-perfused esophageal high-resolution manometry: normal values and validation*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014. **306**(6): p. G491-5.
7. Clouse, R.E. and A. Staiano, *Topography of the esophageal peristaltic pressure wave*. Am J Physiol, 1991. **261**(4 Pt 1): p. G677-84.
8. Clouse, R.E., et al., *Application of topographical methods to clinical esophageal manometry*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(10): p. 2720-30.
9. Gyawali, C.P., *High resolution manometry: the Ray Clouse legacy*. Neurogastroenterol Motil, 2012. **24 Suppl 1**: p. 2-4.
10. Ciriza-de-Los-Rios, C. and F. Canga-Rodriguez-Valcarcel, *High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: novel techniques for the advancement of knowledge on esophageal function and their clinical role*. Rev Esp Enferm Dig, 2009. **101**(12): p. 861-9.
11. Quader, F., et al., *Elevated intrabolus pressure identifies obstructive processes when integrated relaxation pressure is normal on esophageal high-resolution manometry*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017. **313**(1): p. G73-g79.
12. Gyawali, C.P. and V.M. Kushnir, *High-resolution manometric characteristics help differentiate types of distal esophageal obstruction in patients with peristalsis*. Neurogastroenterol Motil, 2011. **23**(6): p. 502-e197.
13. Gyawali, C.P., et al., *Evaluation of esophageal motor function in clinical practice*. Neurogastroenterol Motil, 2013. **25**(2): p. 99-133.
14. Song, B.G., et al., *Combined Multichannel Intraluminal Impedance and High-resolution Manometry Improves Detection of Clinically Relevant Esophagogastric Junction Outflow Obstruction*. J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(1): p. 75-81.
15. Tutuian, R. and D.O. Castell, *Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1011-9.
16. Tutuian, R. and D.O. Castell, *Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 230-6.
17. Tutuian, R. and D.O. Castell, *Esophageal function testing: role of combined multichannel intraluminal impedance and manometry*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2005. **15**(2): p. 265-75.

18. Ang, D., et al., *Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders*. *Neurogastroenterol Motil*, 2017. **29**(1).
19. Marin, I. and J. Serra, *Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders*. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. **28**(4): p. 543-53.
20. van Hoeij, F.B., A.J. Smout, and A.J. Bredenoord, *Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction*. *Neurogastroenterol Motil*, 2015. **27**(9): p. 1310-6.
21. Pandolfino, J.E., et al., *Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(1): p. 27-37.
22. Spechler, S.J. and D.O. Castell, *Classification of oesophageal motility abnormalities*. *Gut*, 2001. **49**(1): p. 145-51.
23. Perez-Fernandez, M.T., et al., *Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry*. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. **28**(1): p. 116-26.
24. Kahrilas, P.J., et al., *The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0*. *Neurogastroenterol Motil*, 2015. **27**(2): p. 160-74.
25. Yadlapati, R., et al., *Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©)*. *Neurogastroenterol Motil*, 2021. **33**(1): p. e14058.
26. Jain, A., et al., *Bolus clearance in esophagogastric junction outflow obstruction is associated with strength of peristalsis*. *Neurogastroenterol Motil*, 2017. **29**(9).
27. Ihara, E., et al., *Diagnosis and Treatment Strategy of Achalasia Subtypes and Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Based on High-Resolution Manometry*. *Digestion*, 2017. **95**(1): p. 29-35.
28. Zikos, T.A., G. Triadafilopoulos, and J.O. Clarke, *Esophagogastric Junction Outflow Obstruction: Current Approach to Diagnosis and Management*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020. **22**(2): p. 9.
29. DeLay, K., G.L. Austin, and P. Menard-Katcher, *Anatomic abnormalities are common potential explanations of manometric esophagogastric junction outflow obstruction*. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. **28**(8): p. 1166-71.
30. Pandolfino, J.E., et al., *Unique features of esophagogastric junction pressure topography in hiatus hernia patients with dysphagia*. *Surgery*, 2010. **147**(1): p. 57-64.
31. Liu, A., et al., *Esophagogastric junction outflow obstruction on manometry: Outcomes and lack of benefit from CT and EUS*. *Neurogastroenterol Motil*, 2019. **31**(12): p. e13712.
32. Shin, I.S., Y.W. Min, and P.L. Rhee, *Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Transformed to Type II Achalasia*. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016. **22**(2): p. 344-5.
33. Scherer, J.R., et al., *Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia*. *J Gastrointest Surg*, 2009. **13**(12): p. 2219-25.
34. Ciriza de los Rios, C., et al., *Restoration of peristalsis in the esophagus of a patient diagnosed of achalasia*. *Rev Esp Enferm Dig*, 2002. **94**(11): p. 697-702.
35. Roman, S., et al., *Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography*. *Neurogastroenterol Motil*, 2011. **23**(3): p. 208-14, e111.
36. Snyder, D.L., et al., *Opioid-Induced Esophageal Dysfunction: Differential Effects of Type and Dose*. *Am J Gastroenterol*, 2019. **114**(9): p. 1464-1469.

37. Samo, S. and E. Qayed, *Esophagogastric junction outflow obstruction: Where are we now in diagnosis and management?* World J Gastroenterol, 2019. **25**(4): p. 411-417.
38. Babaei, A., et al., *Chronic daily opioid exposure is associated with dysphagia, esophageal outflow obstruction, and disordered peristalsis.* Neurogastroenterol Motil, 2019. **31**(7): p. e13601.
39. Kim, G.H. and K.W. Jung, *The Role of Opioids and Alcohol in the Development of Achalasia Type III and Esophagogastric Junction Outflow Obstruction.* J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(2): p. 177-178.
40. Schindler, V., et al., *Opioid Treatment and Excessive Alcohol Consumption Are Associated With Esophagogastric Junction Disorders.* J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(2): p. 205-211.
41. Barret, M., et al., *Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Caused by Gabapentin.* J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(2): p. 334-335.
42. Ong, A.M.L., V. Namasivayam, and Y.T. Wang, *Evaluation of symptomatic esophagogastric junction outflow obstruction.* J Gastroenterol Hepatol, 2018. **33**(10): p. 1745-1750.
43. Shah-Khan, S.M., et al., *Detection of hiatal hernias: comparison of high-resolution manometry and physician reported in an obese-predominant population.* BMJ Open Gastroenterol, 2019. **6**(1): p. e000300.
44. Richter, J.E. and S.B. Clayton, *Diagnosis and Management of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction.* Am J Gastroenterol, 2019. **114**(4): p. 544-547.
45. Hoscheit, M. and S. Gabbard, *Elevated Intrabolus Pressure Predicts Abnormal Timed Barium Esophagram in Esophagogastric Junction Outflow Obstruction.* J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(4): p. 521-524.
46. Song, B.G., et al., *Clinicomaneometric factors associated with clinically relevant esophagogastric junction outflow obstruction from the Sandhill high-resolution manometry system.* Neurogastroenterol Motil, 2018. **30**(3).
47. Herregods, T.V.K., et al., *Subtle lower esophageal sphincter relaxation abnormalities in patients with unexplained esophageal dysphagia.* Neurogastroenterol Motil, 2018. **30**(2).
48. Gerhardt, D.C., et al., *Esophageal dysfunction in esophagopharyngeal regurgitation.* Gastroenterology, 1980. **78**(5 Pt 1): p. 893-7.
49. Zheng, E., et al., *Esophagogastric junction outflow obstruction is often associated with coexistent abnormal esophageal body motility and abnormal bolus transit.* Dis Esophagus, 2017. **30**(10): p. 1-4.
50. Roman, S. and R. Tutuian, *Esophageal hypertensive peristaltic disorders.* Neurogastroenterol Motil, 2012. **24 Suppl 1**: p. 32-9.
51. Smith, C.D., et al., *Endoscopic therapy for achalasia before Heller myotomy results in worse outcomes than heller myotomy alone.* Ann Surg, 2006. **243**(5): p. 579-84; discussion 584-6.
52. Triadafilopoulos, G. and J.O. Clarke, *Clinical and manometric characteristics of patients with oesophagogastric outflow obstruction: towards a new classification.* BMJ Open Gastroenterol, 2018. **5**(1): p. e000210.
53. Tutuian, R., et al., *Esophageal function testing with combined multichannel intraluminal impedance and manometry: multicenter study in healthy volunteers.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. **1**(3): p. 174-82.
54. Triggs, J.R., et al., *Upright Integrated Relaxation Pressure Facilitates Characterization of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2019.

55. Babaei, A., et al., *Pressure exposure and catheter impingement affect the recorded pressure in the Manoscan 360 system*. Neurogastroenterol Motil, 2018.
56. Rengarajan, A., et al., *Comparison of two high-resolution manometry software systems in evaluating esophageal motor function*. Neurogastroenterol Motil, 2016. **28**(12): p. 1836-1843.
57. Zizer, E., T. Seufferlein, and M.M. Hanle, *Impaired bolus clearance in combined high-resolution esophageal manometry and impedance measurement helps to differentiate between esophagogastric junction outflow obstruction and achalasia*. Z Gastroenterol, 2017. **55**(2): p. 129-135.
58. Laing, P., et al., *Trends in diagnoses after implementation of the Chicago classification for esophageal motility disorders (V3.0) for high-resolution manometry studies*. Dis Esophagus, 2017. **30**(12): p. 1-6.
59. Wang, D., et al., *Assessment of Esophageal Motor Disorders Using High-resolution Manometry in Esophageal Dysphagia With Normal Endoscopy*. J Neurogastroenterol Motil, 2019. **25**(1): p. 61-67.
60. Ghosh, S.K., et al., *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): p. G878-85.
61. Switzer, N.J., et al., *Laparoscopic Nissen fundoplication improves disease-specific quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease and functional gastroesophageal outflow obstruction*. Surg Endosc, 2019.
62. Krishnan, K., et al., *Endoscopic ultrasound as an adjunctive evaluation in patients with esophageal motor disorders subtyped by high-resolution manometry*. Neurogastroenterol Motil, 2014. **26**(8): p. 1172-8.
63. Maradey-Romero, C., S. Gabbard, and R. Fass, *Treatment of esophageal motility disorders based on the chicago classification*. Curr Treat Options Gastroenterol, 2014. **12**(4): p. 441-55.
64. Shi, Y., et al., *Normative data of high-resolution impedance manometry in the Chinese population*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28**(10): p. 1611-5.
65. Marjoux, S., et al., *Botulinum toxin injection for hypercontractile or spastic esophageal motility disorders: may high-resolution manometry help to select cases?* Dis Esophagus, 2015. **28**(8): p. 735-41.
66. Porter, R.F. and C.P. Gyawali, *Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation*. Neurogastroenterol Motil, 2011. **23**(2): p. 139-44, e27-8.
67. do Carmo, G.C., et al., *Normal esophageal pressure topography metrics for data derived from the Sandhill-Unisensor high-resolution manometry assembly in supine and sitting positions*. Neurogastroenterol Motil, 2015. **27**(2): p. 285-92.
68. Lynch, K.L., et al., *Major complications of pneumatic dilation and Heller myotomy for achalasia: single-center experience and systematic review of the literature*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(12): p. 1817-25.
69. Roman, S. and P.J. Kahrilas, *Management of spastic disorders of the esophagus*. Gastroenterol Clin North Am, 2013. **42**(1): p. 27-43.
70. Khashab, M.A., et al., *Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study*. Endosc Int Open, 2018. **6**(8): p. E1031-e1036.
71. Filicori, F., et al., *Long-term outcomes following POEM for non-achalasia motility disorders of the esophagus*. Surg Endosc, 2019. **33**(5): p. 1632-1639.

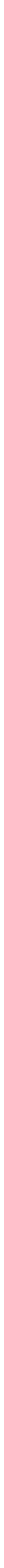
72. Pereira, P.F., et al., *Esophagogastric junction outflow obstruction successfully treated with laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication: First case report in the literature*. *World J Gastrointest Surg*, 2019. **11**(2): p. 112-116.
73. Yadlapati, Rena, et al., *What is now in Chicago Classification version 4.0?*, *Neurogastroenterology and Motility*, 2020.
74. Morton, Scott, et al. Multifactorial dysphagia: Azygos vein aneurysm (AVA) and esophagogastric junction outflow obstruction (EGJOO). *International journal of surgery case reports* 83. 26. 05 2021, S. 106017ff.
75. Tadros, M und Yodice, M. The Challenges of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, Is It Really a Diagnosis? Creating a Systematic Clinic Approach for EGJOO. *Dysphagia*. 06 2021, **36** (3), S. 430-438.
76. Olszewski, TJ, et al. Esophagitis dissecans superficialis (EDS) secondary to esophagogastric junction outflow obstruction (EGJOO): a case report and literature review. *Clinical journal of Gastroenterology*. 14. 02 2021, S. 26-31.
77. Wang, K, et al. Study of etiology and esophageal motility characteristics of esophagogastric junction outlet obstruction patients. *Journal of Peking University Health sciences*. **85**(5), 08. 10 2020, S. 828-835.
78. Jacobs, Chelasea C., et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy for Esophagogastric Junction Outflow Obstruction: A multicenter Pilot Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 08. 08 2021, **19**, S. 1717-1719.
79. Ichkhanian, Y, et al. Esophageal peroral endoscopic myotomy (POEM) for treatment of esophagogastric junction outflow obstruction: results from the first prospective trial. *Endoscopy international open*. 08. 09 2020, S. E1137-E1143.
80. Herbella, Fernando A. M., et al. Changes in the Treatment of Primary Esophageal Motility Disorders Imposed by the New Classification for Esophageal Motility Disorders on High Resolution Manometry (Chicago Classification 4.0). *ncbi.nlm.nih.gov*. [Online] 27. 05 2021. [Zitat vom: 25. 10 2021.]
81. Samo, Salih und Quayed, Emad. Esophagogastric Junction outflow obstruction: Where are we now in diagnosis and management? *World journal of Gastroenterology*. 28. 01 2019, **25** (4), S. 411-417.

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich meinen Betreuern meinen Dank aussprechen für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich meinen Eltern, meiner Oma, meinem Ehemann sowie meinem kleinen Sohn von Herzen für die unermüdliche Unterstützung. Ohne euch wäre ich nicht, wo ich heute stehe.

Lebenslauf:



Anhang:

Patientenetikett

Name, Vorname: _____

Geb. Datum: _____

Adresse: _____



UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hauke Lang, MA, FACS

Ösophagus-Funktions Labor Leitung:
 Dr. med. Florian Corvinus
 hrm-lab@unimedizin-mainz.de

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

um Ihre Beschwerden mit Ihren Untersuchungsergebnissen (Röntgen, Manometrie, pH Metrie, Endoskopie) besser Verbinden zu können, bitten wir Sie vorab den Fragebogen so genau wie möglich auszufüllen. **Alle Fragen beziehen sich auf den aktuellen Zustand – also so wie die Beschwerden sich zum heutigen Zeitpunkt äußern!**

Sollten Fragen offen bleiben, können Sie diese im späteren Gespräch mit dem Arzt ergänzen.

Datum: _____

Hausarzt: Dr. _____ Ort: _____

Gastroenterologe/ Zuweisender Arzt: Dr. _____ Ort: _____

Ihre aktuelle **Größe** _____ cm und **Gewicht** _____ kg

Nehmen Sie aktuell **Medikamente gegen Reflux** ein (z.B. Pantozol, Omeprazol)?

Ja Nein, Pause seit _____ Tagen

wenn **JA**, welche: _____; _____ mg 1x täglich 2x täglich bei Bedarf

Sind Sie bereits an der Speiseröhre/ Magen **operiert worden**? Ja Nein

Wenn **JA**, wann: _____ und Art der Operation _____

Wurde Ihnen schon einmal **BoTox** während einer Magenspiegelung in die Speiseröhre gespritzt?

Nein Ja, insgesamt _____ Mal und wann _____

Besserung der Symptome für _____ Wochen/ Monate/ Jahre

Wurde bei Ihnen schon einmal eine **Dilation** (Dehnung) der Speiseröhre durchgeführt?

Nein Ja, insgesamt _____ Mal und wann _____

Besserung der Symptome für _____ Wochen/ Monate/ Jahre



HRM
 LAB
 Ösophagus
 Funktions
 Labor
 High Resolution Manometry

GERD-HRQL*

Bitte beantworten Sie diese Fragen zu Ihrem Sodbrennen in Abhängigkeit der Intensität ihrer Beschwerden:

0 = nicht zutreffend

1 = Symptom vorhanden,
aber nicht störend

2 = Symptom vorhanden, störend, aber nicht
jeden Tag

3 = Symptom störend jeden Tag

4 = Symptom beeinträchtigend bei täglicher
Aktivität

5 = Symptome behindern bei jeglicher
Aktivität

	0	1	2	3	4	5
1. Wie schlimm ist Ihr Sodbrennen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sodbrennen im Liegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sodbrennen im Stehen/ Aufrecht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Sodbrennen nach Mahlzeiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ändert Sodbrennen ihr Essensgewohnheiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wachen Sie vom Sodbrennen auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Schwierigkeiten beim Schlucken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Fühlen Sie sich gebläht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Haben Sie Schmerzen beim Schlucken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Beeinträchtigt die Einnahme von Medikamenten Ihr tägliches Leben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Wie Zufrieden sind Sie mit Ihrem derzeitigen Zustand?	<input type="checkbox"/> Zufrieden	<input type="checkbox"/> Neutral	<input type="checkbox"/> Unzufrieden
--	------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------

* V. Velanovich. Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. J Gastrointest Surg 1998; 2: 141-5

V. Velanovich. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. Dis Esophagus 2007; 20: 130-4



Symptom-bezogener Fragebogen – Oberer GI-Trakt

Wählen Sie folgende Beschwerden, die bei Ihnen zutreffen und tragen Sie die drei wichtigsten in Abhängigkeit ihrer Intensität unten ein:

0 Kein Symptom 1 Sodbrennen 2 Schwierigkeiten beim Schlucken (Dysphagie) 3 Regurgitation (Wiederhochbringen von Nahrung/ Flüssigkeiten) 4 Brustschmerzen	5 Oberbauchschmerzen 6 Husten 7 Übelkeit 8 Asthma 9 Andere: _____
---	---

Wobei _____ das **stärkste Symptom** ist und seit _____ (Jahren) und _____ (Monaten) besteht.

Wobei _____ das **Zweit-stärkste Symptom** ist und seit _____ (Jahren) und _____ (Monaten) besteht.

Wobei _____ das **Dritt-stärkste Symptom** ist und seit _____ (Jahren) und _____ (Monaten) besteht.

Sodbrennen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Minimal – gelegentliche Episoden Moderat – <input type="checkbox"/> Störend <input type="checkbox"/> Stark – Beeinflusst tägliche Aktivität
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat
Zusammenhang mit: (kreuzen Sie alle Zutreffenden an)	<input type="checkbox"/> Nichts <input type="checkbox"/> Süßigkeiten <input type="checkbox"/> Zuckerhaltige Getränke <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Rauchen <div style="float: right; margin-top: -20px;"> Kaffee Fetthaltiges Essen an) Würziges Essen Andere _____ </div>
Brustschmerzen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Minimal – gelegentliche Episoden Moderat – <input type="checkbox"/> Störend <input type="checkbox"/> Stark – Beeinflusst tägliche Aktivität
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat <input type="checkbox"/> bei jeder Mahlzeit
Regurgitation (Wiederhochbringen von Nahrung/Flüssigkeiten)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Mild – nach Anstrengung oder großen Mahlzeiten <input type="checkbox"/> Moderat – Vorhersagbar mit Lageveränderung, Anstrengung oder beim Hinlegen <input type="checkbox"/> Stark – ständig, teilweise mit Anathmen der Flüssigkeit/ Nahrung
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat <input type="checkbox"/> bei jeder Mahlzeit
Art der Regurgitation:	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Saure Flüssigkeit <input type="checkbox"/> Bittere Flüssigkeit <div style="float: right; margin-top: -20px;"> <input type="checkbox"/> Sauer und Bitter <input type="checkbox"/> Nahrung <input type="checkbox"/> Andere _____ </div>

Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: kg in den vergangenen Monaten
Atemwegssymptome (kreuzen Sie alle Zutreffenden an)	<input type="checkbox"/> Keine Asthma <input type="checkbox"/> Wiederkehrender Husten Stimmveränderungen (Heiserkeit) <input type="checkbox"/> Nächtlicher Husten Andere _____ <input type="checkbox"/> Wiederkehrende Bronchitis
Schwierigkeiten beim Schlucken	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Gelegentlich beim Essen für wenige Sekunden <input type="checkbox"/> Benötige Wasser zum Runterspielen <input type="checkbox"/> Stark – nur weiche oder flüssige Kost sind möglich <input type="checkbox"/> Nur Flüssiges ist möglich
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat <input type="checkbox"/> Bei jeder Mahlzeit
Wo bleibt es subjektiv stecken	<input type="checkbox"/> Nirgends <input type="checkbox"/> Rachen <input type="checkbox"/> Speiseröhre (Brustkorb)
Schmerzen beim Schlucken	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat
Schmerzen (allgemein)	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Oberhalb des Magens <input type="checkbox"/> Oberbauch <input type="checkbox"/> Unterbauch <input type="checkbox"/> Diffus
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat
Abhängig von	<input type="checkbox"/> Mahlzeiten <input type="checkbox"/> Nachts (liegend) <input type="checkbox"/> Andere
Stärke	<input type="checkbox"/> Minimal <input type="checkbox"/> Moderat <input type="checkbox"/> Stark
Übelkeit/ Erbrechen	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Gelegentlich Übelkeit <input type="checkbox"/> Häufige und lange Phasen von Übelkeit, aber kein Erbrechen <input type="checkbox"/> Kontinuierliche Übelkeit und häufiges Erbrechen
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat
Fähigkeit zu Erbrechen	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Kein Grund für Erbrechen
Aufstoßen ("Rülpsen")	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Gelegentlich <input type="checkbox"/> Häufig <input type="checkbox"/> Ständig
Fähigkeit des Aufstoßens	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Gebälhtes Gefühl	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Gelegentlich <input type="checkbox"/> Häufig <input type="checkbox"/> Ständig
Blähungen	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Gelegentlich <input type="checkbox"/> Häufig <input type="checkbox"/> Ständig
Stuhlgang	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Verstopfung <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Wechsel zwischen Verstopfung und Durchfall
_____ Mal pro	<input type="checkbox"/> Tag <input type="checkbox"/> Woche <input type="checkbox"/> Monat

Folgende Fragen beziehen sich auf das unmittelbare Ergebnis nach einer Operation oder endoskopischen Therapie (z.B. Dilatation)

Zufriedenheit Operation/ Dilatation	<input type="checkbox"/> Zufrieden	<input type="checkbox"/> Neutral	<input type="checkbox"/> Unzufrieden
In Prozent:	_____ %		

Würden Sie sich wieder operieren lassen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Würden Sie einen Freund mit gleichen Symptomen die OP empfehlen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Wie haben sich Ihre Symptome nach der Operation/ Dilatation verbessert? (0% --- überhaupy keine Besserung; 100% Symptom ist komplett verschwunden)			
Sodbrennen:	_____ %	Schluckbeschwerden:	_____ %
Regurgitation:	_____ %	(Brust-) Schmerzen:	_____ %

