

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Interdisziplinäre Endoskopie

Prof. Dr. Thomas Rösch

Perorale endoskopische Myotomie (POEM) bei Nicht- Achalasie- bedingten spastischen Ösophagus-Motilitätsstörungen (NAMS)- Erfahrungen mit einer internationalen Multicenter-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Mana Witt
aus Saarbrücken

Hamburg 2023

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.04.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg:**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. med. Anna Dupprée

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Priv.-Doz. Dr. med.
Nathaniel Melling**

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung**
 - 1.1. Allgemein**
 - 1.2. Physiologie des Schluckakts**
 - 1.3. Ösophageale Motilitätsstörungen**
 - 1.4. Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen**
 - 1.4.1. Eckardt-Score
 - 1.4.2. ÖGD und Barium –Breischluck
 - 1.4.3. 24 h- pH-Metrie und DeMeester
 - 1.4.4. Hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM) und Chicago Klassifikation
 - 1.5. Achalasie**
 - 1.5.1. Diagnostik und Definition nach der Chicago Klassifikation 4.0
 - 1.6. Nicht-Achalasie-bedingte spastische Motilitätsstörungen (NAMS)**
 - 1.6.1. Hyperkontraktiler Ösophagospasmus (Jackhammer)
 - 1.6.2. Hypertensiver Ösophagussphinkter (Nussknacker)
 - 1.6.3. Distaler Ösophagospasmus (DES)
 - 1.7. Therapie ösophagealer Motilitätsstörungen**
 - 1.7.1. Konservative Therapie
 - 1.7.2. Interventionelle Therapie
 - 1.7.3. Operative Therapie
 - Myotomie nach Heller
 - POEM
- 2. Material und Methoden**
 - 2.1. Ethikvotum**
 - 2.2. Patient: innenkollektiv**
 - 2.2.1. Einschlusskriterien
 - 2.2.2. Ausschlusskriterien
 - 2.2.3. Ausschluss aufgrund fehlender Daten
 - 2.2.4. Ausschuss für Motilitätsprüfung/Jackhammer- Patient:innen
 - 2.3. Endpunkte**
 - 2.4. Präinterventionelles Procedere**

- 2.5. Perorale endoskopische Myotomie (POEM)**
- 2.6. Nachsorge und Follow Up**
 - 2.6.1. Definition eines Therapieversagens
- 2.7. Statistische Auswertung**
- 3. Ergebnisse**
 - 3.1. Patient:innenkollektiv**
 - 3.2. Diagnose- Einteilung nach der Manometrie**
 - 3.3. Präinterventionelle Therapie**
 - 3.4. Eckardt-Score**
 - 3.5. Refluxbeschwerden präinterventionell**
 - 3.6. Prozedur - POEM**
 - 3.7. Komplikationen**
 - 3.8. Follow-up**
 - 3.8.1. Follow-up nach 1-6 Monaten
 - 3.8.2. Follow-up nach 12-24 Monaten
 - 3.8.3. Follow-up nach > 24 Monaten
 - 3.8.4. Rezidive und Rezidivtherapien
 - 3.8.4.1 Übersicht über alle Patient:innen inkl. Therapie von Rezidiven („intention to treat“)
 - 3.8.4.2 Übersicht über alle Patient:innen ohne Therapie von Rezidiven („per protocol“)
- 4. Diskussion**
- 5. Zusammenfassung** (eine Seite)
- 6. Abkürzungsverzeichnis**
- 7. Literaturverzeichnis**
- 8. Danksagung**
- 9. Lebenslauf**
- 10. Eidesstattliche Erklärung**

1. Einleitung

1.1. Allgemein

Der Schluckakt wird im Durchschnitt täglich 600–2000-mal, sowohl in der Schlaf-, als auch in der Wachphase durchgeführt. Überwiegend erfolgt dieser unbewusst, um Speichel in den Magen zu transportieren oder bewusst, um die in der Mundhöhle zerkleinerte Nahrung in den Magen zu befördern (1). Dieser lebensnotwendige Schluckakt kann durch diverse Pathologien, sowohl strukturell (benigne oder maligne Strikturen) als auch funktionell (Motilitätsstörungen) gestört sein.

Die Achalasie ist hierbei die relativ häufigste und deswegen am besten untersuchte Motilitätsstörung (2), die Nicht-Achalasie-bedingten Motilitätsstörungen des Ösophagus (NAMS genannt, NAME im Englischen) sind seltener und vermutlich deswegen Inhalt einer begrenzten Zahl von Studien (3). Hierzu zählen der hyperkontraktile (distale) Ösophagospasmus, der Jackhammer- Ösophagus, der hypertensive untere Ösophagussphinkter als auch hypokontraktile Motilitätsstörungen.

Leitsymptome ösophagealer Motilitätsstörungen sind vorwiegend Dysphagie und Brustschmerzen (4). Spastische Motilitätsstörungen des Ösophagus sind zum einen die Achalasie Typ III, zum anderen unter den NAMS die ösophagogastrale Ausfluss-Obstruktion und hyperkontraktile bzw. hypertensive Motilitätsstörungen (Jackhammer/Nussknacker-Ösophagus) sowie der distale Ösophagospasmus.

Zur Objektivierung der o.g. Symptome bzw. zur endgültigen Einteilung dieser spezifischen Motilitätsstörungen wird die Hochauflösende Ösophagusmanometrie, auch „High-Resolution – Manometry“ (HRM) genannt, angewandt (5). Hierbei wird der Innendruck in der Speiseröhre an verschiedenen Stellen in Ruhe und während des Schluckaktes gemessen. Auch die klassische Endoskopie und der Barium-Breischluck sind diagnostisch angewandte Methoden, diese dienen aber ergänzend dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, wie neoplastischen Veränderungen oder entzündlichen Veränderungen (6). Der Breischluck wird auch zur Ergänzung der Manometrie v.a. bei der postinterventionellen Beurteilung angewandt.

Liegt eine Motilitätsstörung der Speiseröhre vor, gibt es neben konservativen, medikamentösen Strategien (v.a. mit Kalziumkanal-Blockern), verschiedene endoskopische Methoden (Botulinumtoxin-Injektion und endoskopische Ballondilatation) bis hin zur Myotomie, bislang auf laparoskopischem Weg (Operation nach Heller) und seit etwa 10 Jahren auch endoluminal, genannt perorale endoskopische Myotomie (POEM).

In der Klinik und Poliklinik für interdisziplinäre Endoskopie werden seit 2010 perorale endoskopische Myotomien durchgeführt und in mehreren Publikationen über die Achalasie veröffentlicht (7-11). Bis dato wurden seit 2010 etwa 1000 POEM-Prozeduren durchgeführt; Ende 2018 (Ende des Studienzeitraums dieser Arbeit) waren es ca. 530 bei allen Formen von Achalasie und spastischen Motilitätsstörungen durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Langzeit- Ergebnisse (>2 Jahre) von Patient:innen mit nicht- Achalasie- bedingter spastischer Motilitätsstörung, die mittels POEM behandelt wurden. Das vorliegende Projekt ist Teilprojekt einer großen multizentrischen Studie zur peroralen endoskopischen Myotomie bei Patient:innen mit Ösophagusmotilitätsstörungen. Zu den 28 Patient:innen, die im UKE behandelt wurden, kommen ergänzend die Daten 55 weiterer NAMS-Patient:innen aus beteiligten internationalen Zentren (Elisabeth Krankenhaus Essen, Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Humanitas Research Hospital Mailand, Universitätsklinikum Augsburg, IKEM Prag).

1.2. Physiologie des Schluckaktes

Der Schluckakt wird in drei verschiedene Phasen eingeteilt: die orale, die pharyngeale und letztlich die ösophageale Phase (12). Am Schluckakt sind insgesamt mehr als 30 willkürlich und reflektorisch innerviert Muskeln, sowie fünf Hirnnerven N. Trigeminus (V), N. Glossopharyngeus (IX), N. Vagus (X), N. Hypoglossus (XII) beteiligt (13). Die nachfolgenden Ausführungen sind von Wendler, J., W. Seidner, U. Eysoldt: Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie übernommen.

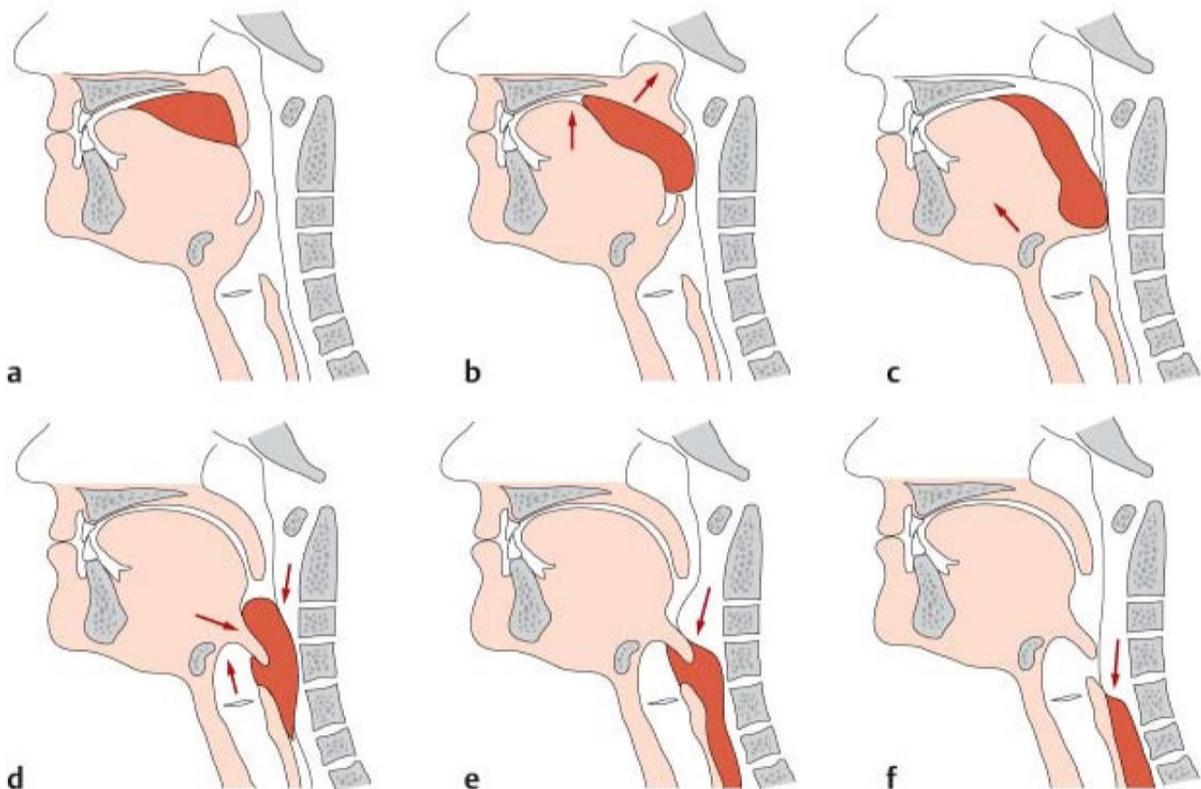


Abb. 1.a-f, Schematische Darstellung des Schluckablaufs

a Orale Phase, b Ende der oralen Phase, Beginn der pharyngealen Phase, c Pharyngeale Phase, d Rückwärtsbewegung des Zungengrunds, e späte pharyngeale Phase, f Übertritt Bolus in tubulären Ösophagus (Aus (14)).

Orale Phase:

Diese wird unterteilt in eine orale Vorbereitungsphase, die willkürlich abläuft und somit auch von individueller Dauer ist, und eine orale Transportphase, die ca. 1-2,5 s andauert. Hierbei wird die Flüssigkeit zunächst aufgenommen bzw. die Speise zerkleinert, mit Speichel durchmischt und in die notwendige Position gebracht. Die Zungenspitze legt sich an den oberen harten Gaumen und schließlich wird der Pharynx

durch das angehobene Gaumensegel verschlossen und es kommt zu einer Auslösung des Schluckreflexes.

Pharyngeale Phase:

Diese Phase kann nicht mehr willentlich unterbrochen werden, da es sich um den reflektorischen Teil des Schluckvorgangs handelt; er dauert ca. 0,7 Sekunden.

Der Bolus muss hier den Kehlkopf passieren, hierzu wandert das Os hyoideum (Zungenbein) nach vorne oben, was zum Verschluss des Kehlkopfs führt. Währenddessen sistiert die Atmung. Nun rutscht der Speisebrei in Richtung des oberen Ösophagussphinkters.

Ösophageale Phase:

Die ösophageale Phase beginnt mit dem Eintritt des Bolus in den oberen Ösophagussphinkter und endet mit der Passage durch den unteren Ösophagussphinkter in die Kardie. Auch diese Phase ist reflektorisch und kann willentlich nicht mehr beeinflusst werden. Sie dauert ca. 4-8 Sekunden.

Die Bolusbeförderung geschieht durch Kontraktion der Ösophaguskulatur. Die primäre peristaltische Welle wird durch den Schluckakt ausgelöst und läuft nach aboral zum unteren Ösophagussphinkter. Die sekundäre peristaltische Welle wird durch die Dehnung der Ösophaguskulatur durch den Bolus ausgelöst. Es kommt reflektorisch zur Tonussenkung des unteren Ösophagussphinkters und der Bolus gelangt in die Kardie, was den Schluckakt beendet.

1.3. Ösophageale Motilitätsstörungen

Eine Störung der Ösophagusmotilität kann durch neurale, muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen verursacht werden. Man unterscheidet zunächst primäre und sekundäre Motilitätsstörungen. Bei den primären Motilitätsstörungen ist die Pathologie auf den Ösophagus selbst zurückzuführen, bei den sekundären Motilitätsstörungen handelt es sich meist um systemische Erkrankungen oder Erkrankungen, die auf Basis einer Entzündung oder von Neoplasien entstehen.

Primäre ösophageale Motilitätsstörungen sind die Achalasie, die hyperkontraktilen Motilitätsstörungen, der distale Ösophagospasmus und der hypertensive sowie – auf

der anderen Seite des Spektrums und nicht Gegenstand dieser Ausführungen – der hypotensive unterer Ösophagussphinkter (15).

Sekundäre Motilitätsstörungen sind Folgen anderer Erkrankungen wie bspw. Entzündungen oder Neoplasien, Reflux- assoziierte Motilitätsstörungen, Diabetes mellitus, Kollagenosen, Myasthenie etc.

1.4. Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen

1.4.1. Eckardt-Score bei Achalasie und NAMS

Der Eckardt-Score setzt sich wie in Tabelle 1 zusammen und fasst die subjektiven klinischen Hauptsymptome einer spastischen Motilitätsstörung zusammen. Hierbei kann es zu maximal 12 Punkten kommen.

Tabelle 1: Eckardt-Score

	Dysphagie	Regurgitation	Brustschmerz	Gewichtsverlust (kg)
0= keine				
1= gelegentlich				
2= täglich				
3= bei jedem Essen				

1.4.2. ÖGD und Barium – Breischluck

Die Ösophagoduodenoskopie dient zunächst dem Ausschluss einer sekundären Motilitätsstörung auf der Basis von primären Ösophaguserkrankungen bzw. deren Folgen (Refluxösophagitis, peptischen Strikturen, eosinophile Ösophagitis, Malignom etc.) (16).

Mittels Röntgen-Breischlucks, als radiologisches Messinstrument, können bei bestimmten Motilitätsstörungen pathognomonische Befunde detektiert werden, als Beispiel die „Sektglaskonfiguration“ bei der Achalasie (17). Bei der Achalasie gilt das sog. Time-Barium-Esophagogramm (TBE) als Standard und eine Kontrastmittelsäule von 5 cm 5 min nach Kontrastmittelschluck gilt als pathologisch.

1.4.3. 24 h pH-Metrie und Demeester Score

In der 1974 erstmalig von Johnson und Demeester beschriebenen pH-Metrie wird über eine ösophageal platzierte Sonde der intraösophageale pH-Wert gemessen und aufgezeichnet (18). Ergänzend protokolliert die Patientin/der Patient ergänzende Informationen wie Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, Schlaf-/Wach-Zeiten etc. Mittels des sogenannten Demeester-Scores wird die ösophageale Säureexposition quantifiziert. Als pathologisch gelten Werte ab 14,72 (19). Diese Messungen werden bei Achalasie/NMAS-Patienten:innen bedarfsweise bei Beschwerden nach Myotomie durchgeführt.

1.4.4. Hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM) und Chicago-Klassifikation

Die hochauflösende Ösophagusmanometrie ist der Goldstandard der Diagnostik der ösophagealen Motilitätsstörungen (20). Sie wurde erstmalig in den 90er Jahren von Ray Clouse und Geoff Hebbard entwickelt und bis zum heutigen Stand stetig weiterentwickelt (21).

Zur Durchführung der Messung wird eine Sonde durch die Nase in die Speiseröhre eingeführt. Entlang dieser Sonde befinden sich > 30 Drucksensoren in kleinen Abständen, so dass Hochdruckzonen, die Position des unteren (LES) und oberen Ösophagussphinkters (UES), der Ruhedruck, sowie Amplituden, zeitlicher Verlauf und Fortleitungsgeschwindigkeit von Kontraktionen des Ösophagus simultan erfasst und abgebildet werden können(22). Je nach Hersteller gelten dabei stets spezifische Referenzwerte für die einzelnen Messungen abhängig von Körperposition.

Mittels der HRM lässt sich somit ein Druckprofil der gesamten Speiseröhre mitsamt Differenzierung in normo-, hypo-, hyper- und amotiler Form erstellen (23). Zur Veranschaulichung der Druckverläufe entwickelten R.E. Clouse und A. Staiano die Esophageal Pressure Topography (EPT) (24). Hier werden die Druckverläufe in sog. Clouse-Plots abgebildet, wobei die Zeit auf der X-Achse und die Position der Sonde im Ösophagus auf der y-Achse dargestellt ist. Wärmere Farben zeigen hohe Drücke und kältere Farben niedrige Drücke (24).

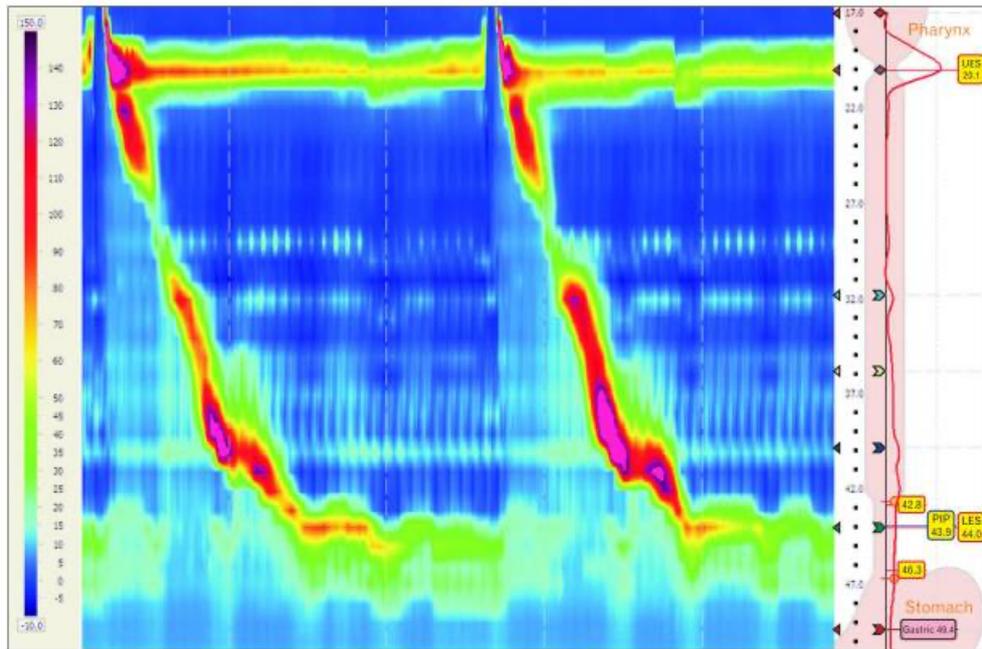


Abb. 2 aus (21)

Folgende Parameter werden erhoben:

- Der integrierte Relaxationsdruck (integrated relaxation pressure, IRP, in mmHg) beschreibt die Relaxation des unteren Ösophagussphinkters. Er errechnet sich aus dem Mittelwert der niedrigsten Druckwerte über 4 Sekunden ab Relaxation des oberen Ösophagussphinkters.
- Das distale kontraktile Integral (distal contractile integral, DCI in mmHg·s·cm) ist die Messgröße für die Kontraktilität des Ösophagus. Sie wird durch Multiplikation der Länge (in cm) und Druck der Kontraktion (in mmHg) der tubulären Speiseröhre, sowie Dauer der Druckwelle berechnet (s).
- Der kontraktile Dezelerationspunkt CDP (Contractile Deceleration Point) ist der Umkehrpunkt der Druckkurve in der tubulären Speiseröhre.
- Die kontraktile Frontengeschwindigkeit (= Contractile Front Velocity, CFV (cm/s)) ist die Geschwindigkeit, in der der Ösophagus den Bolus transportiert.
- Die distale Latenz (DL) ist das Zeitintervall zwischen Relaxation des unteren Ösophagussphinkters und dem CDP und dient zur Beschreibung der Peristaltik (25).
- Peristaltische Lücken (=Peristaltic Breaks (cm)) beschreiben Pausen der peristaltischen Kontraktion zwischen dem oberen Ösophagussphinkter und dem ösophagogastralen Übergang, große Pausen eine hypotensive Peristaltik (26).

- Der Intrabolusdruck (IBP) zeigt den Druck im Bolus während seiner Passage und ist Ausdruck der Resistenz der Boluspassage (27). Durch die Parameter CDP, CFV und DL wird das Voranschreiten der Kontraktion beschrieben.

In der Klinik hat sich etabliert während einer Messung 10 Schlucke à 5ml mittels dieser Parameter zu analysieren.

Die Chicago-Klassifikation (CC) kategorisiert Motilitätsstörungen des Ösophagus mittels der hochauflösenden Manometrie (HRM) (25). Diese Klassifikation wurde erstmals 2007 veröffentlicht sowie 2009, 2011 und 2015 modifiziert, die aktuellste Version 4.0 stammt von 2020 (28) (29). Hierdurch wird es Ärzten und Wissenschaftler weltweit ermöglicht eine Objektivierung von ösophagealen Motilitätsstörungen zu erreichen und somit die Diagnosestellung in der klinische Praxis zu vereinfachen (30). Die neuste Version der Chicago Klassifikation unterscheidet nicht mehr nur zwischen größeren und kleineren Motilitätsstörungen, sondern ermöglicht es Störungen des ösophagogastralen Übergangs (EGJ) von Störungen der Peristaltik zu unterscheiden (31) (Tabelle 2).

TABELLE 2 Chicago Klassifikation 4.0

Klassifikation	Motilitätsstörung	Definition
Störungen des ösophagogastralen Übergangs (engl. EGJ)	Achalasie Typ I	Abnormaler IRP + 100% fehlende Peristaltik
	Achalasie Typ II	Abnormaler IRP + fehlende Peristaltik + \geq 20% panösophagealer Druckbildung
	Achalasie Typ III	Abnormaler IRP + spastische Kontraktionen
	Obstruktion des ösophagogastralen Übergang (engl. EGJOO)	Anormaler IRP (in Rückenlage und aufrecht) \geq 20% erhöhter intrabolus Druck (Rückenlage), keine Kriterien für Achalasie
Störungen der Peristaltik	Keine Kontraktilität	Normaler medianer IRP (Rückenlage und aufrecht) + 100% fehlende Peristaltik
	Distaler Ösophagospasmus (engl. DES)	Normaler medianer IRP + \geq 20% Schlucke mit unvollständiger spastischer Kontraktion
	Hyperkontraktiler Ösophagus (Jackhammer)	Normaler medianer IRP + \geq 20% hyperkontraktile Schlucke
	Ineffektive Motilität	Normaler medianer IRP + $>$ 70% ineffektiver Schlucke oder \geq 50% fehlender Peristaltik

Modifiziert nach (31)

1.5. Achalasie

Das erstmal 1674 vom englischen Arzt Sir Thomas Willis beschriebene Krankheitsbild der Achalasie ist die am besten untersuchte Motilitätsstörung der Speiseröhre. Als Erstbehandler dehnte Willis die Speiseröhre mittels eines Walfischknochens und eines Schwamms, den er durch den Mund einführte (32). Der Begriff „Achalasia“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „fehlendes Erschlaffen“. 1927 wurde der Begriff erstmalig von Arthur F. Hurst geprägt, der das fehlende Erschlaffen des unteren Ösophagussphinkters (LES) beschrieb (33).

Die Achalasie ist somit beschrieben als Unfähigkeit zur koordinierten Erschlaffung und des unteren Ösophagussphinkters (LES) bei gestörter und/oder fehlender Peristaltik des tubulären Ösophagus. Die Inzidenz liegt laut Literatur bei 1:100.000, teilweise wird die Inzidenz zwischen 2-3:100.000 geschätzt (34). Zugrunde liegt dem Krankheitsbild eine Degeneration des Plexus myentericus (Auerbach) (35). Der genaue Mechanismus der Degeneration der neuronalen Zellen ist unbekannt. Es wird eine Autoimmunreaktion nach Infektion mit einem Herpes-Simplex-Virus bei gleichzeitiger genetischer Disposition vermutet (36).

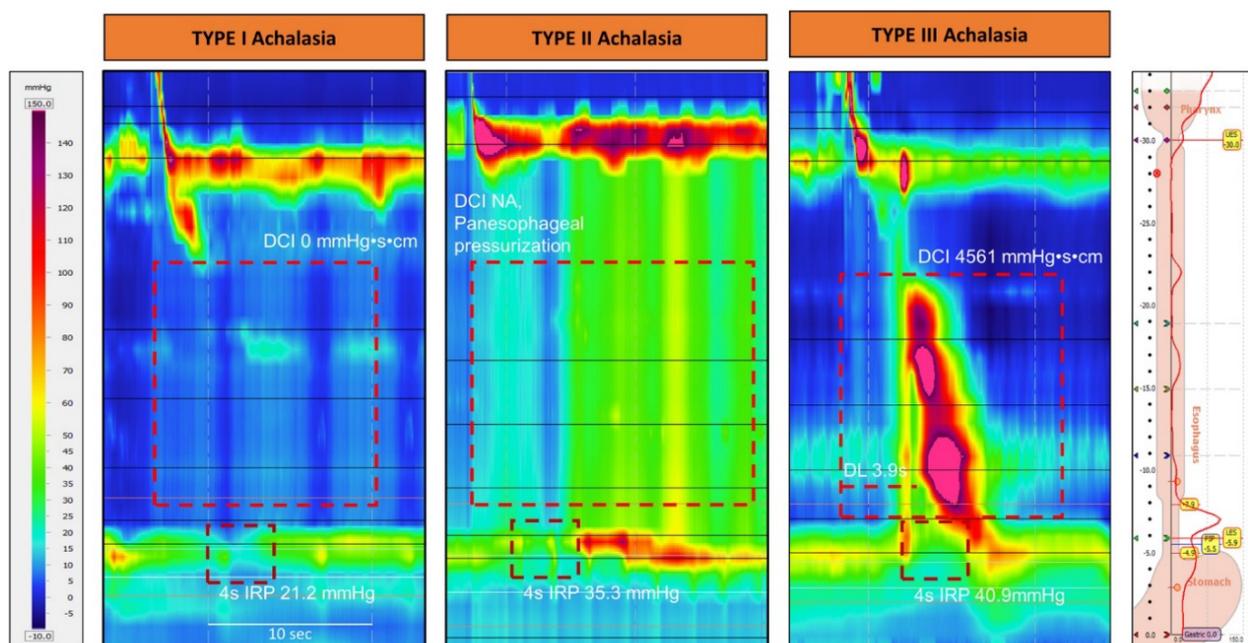
Von dieser primären idiopathischen Ätiologie ist die sekundäre Achalasie abzugrenzen. Von dieser primären idiopathischen Ätiologie ist die sekundäre Achalasie abzugrenzen, hierzu gehören u.a. die Chagas- Krankheit, der eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi* zugrunde liegt (37).

Der Transport der Nahrung in den Magen ist folglich beeinträchtigt und die Patientin/der Patient leidet typischerweise unter Dysphagie, Regurgitation und Brustschmerzen, sowie häufig auch Gewichtsverlust (38). Hierbei quantifiziert der sogenannte Eckardt-Score die vier Hauptsymptome der Achalasie (Dysphagie, Regurgitation, Brustschmerz und Gewichtsverlust) und dient neben der Einschätzung klinischer Beschwerden auch als Verlaufsparemeter und zum Therapiemonitoring.

1.5.1. Diagnostik und Definition nach der Chicago Klassifikation 4.0

Mithilfe der hochauflösenden Manometrie lassen sich nach der neusten Chicago-Klassifikation nun möglich drei verschiedene Subtypen der Achalasie unterscheiden. Allen drei Subtypen liegt ein pathologischer IRP zugrunde.

- Achalasie Typ I: anormaler mittlerer IRP und fehlende Kontraktilität (100 % fehlende Peristaltik)
- Achalasie Typ II: anormaler mittlerer IRP und fehlende Kontraktilität mit panösophagealer Druckbildung bei 20 % oder mehr Schlucken
- Achalasie Typ III: abnormaler IRP und Anzeichen von Spasmen (20 % oder mehr Schlucke mit vorzeitiger Kontraktion) (31). Dieser Subtyp gehört somit zu den spastischen Kontraktionsstörungen des Ösophagus (Tabelle 2).



Courtesy of University of California San Diego Center for Esophageal Diseases

Abb. 3 Die drei Subtypen der Achalasie (31)

Abhängig von den verschiedenen Subtypen ist das Therapieansprechen unterschiedlich. Am besten lässt sich die Achalasie Typ II behandeln, die schlechteste Prognose haben Patient:innen mit einer Achalasie Typ III (39).

1.6. Nicht- Achalasie- bedingte spastische Motilitätstörungen

Zu den nicht-Achalasie-bedingten spastischen Motilitätsstörungen (NAMS) des Ösophagus gehören die hyperkontraktilen Motilitätsstörungen (Jackhammer Ösophagus), der hypertensive Ösophagus (Nussknacker), die Ausfluss-Obstruktion und der distale Ösophagospasmus.

1.6.1. Hyperkontraktiler Ösophagospasmus (Jackhammer)

Der hyperkontraktile Ösophagus als spastische Motilitätsstörung ist gekennzeichnet durch ein DCI > 8000 mmHg/s/cm bei mindestens 20 % der Schlucke und normaler DL. Entsprechend der Chicago Klassifikation in der Version 4.0, muss für die Diagnosestellung eines hyperkontraktilen Ösophagus, also Jackhammer- Ösophagus zu den ≥ 20 % hyperkontraktilen Schlucken auch eine Dysphagie und/oder nicht-kardiale Brustschmerzen vorliegen.

1.6.2. Der hypertensive Ösophagussphinkter (Nussknacker)

Der hypertensive Ösophagussphinkter, auch Nussknacker-Ösophagus genannt, wurde erstmalig 1979 beschrieben und ist definiert über einen DCI zwischen 5000-8000 (30, 40) . Der Begriff des Nussknacker-Ösophagus als pathologische Entität wird heutzutage selten genutzt, die Bezeichnung hypertensiver Ösophagus hat sich durchgesetzt. Dies geschah, da auch bei Gesunden relativ häufig Kontraktionen vergleichbarer Stärke auftreten, mit dem Unterschied, dass Patient:innen mit dieser Diagnose häufiger zusätzlich an thorakalen Schmerzen leiden.

1.6.3. Distaler Ösophagospasmus (DES)

Distaler Ösophagospasmus (DES) ist definiert durch vorzeitige Kontraktionen (DL $< 4,5$ s) bei mindestens 20 % der Schlucke mit normalem IRP und einem DCI größer als 450 mmHg•s•cm. Die Erstbeschreibung dieses Beschwerdebilds erfolgte anhand der klinischen Symptomatik bereits 1889 durch Osgood et al. an einer Serie von 6 Patient:innen, der entsprechende manometrische Nachweis gelang Creamer et al jedoch erst 1958 (41). Man geht von einem partiellen Verlust der inhibitorischen Innervation aus, welches zu vorzeitigen Kontraktionen führt (40). In der Vergangenheit wurde der distale Ösophagospasmus als diffuser Ösophagospasmus betitelt, bis man zu der Erkenntnis kam, dass die Krämpfe auf den distalen Teil des Ösophagus beschränkt sind (42).

Wie auch bei der Diagnose des hyperkontraktilen Ösophagus ist laut der Chicago Klassifikation zur Diagnosestellung das Vorliegen von Dysphagie und/oder nichtkardialen Brustschmerz gefordert. Eine erhöhte Anzahl spastischer Schlucke

erhöht die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer DES und grenzt sie von einer Achalasie III ab.

1.7. Therapie ösophagealer Motilitätsstörungen

1.7.1. Konservative Therapie

Als konservative, medikamentöse therapeutische Optionen stehen folgende Substanzklassen zur Verfügung: Calciumantagonisten, Nitrate und Phosphodiesterase. Allen gemeinsam ist eine kurzfristige, aber nicht anhaltende Besserung der Dysphagie (43).

1.7.2. Interventionelle Therapie

Interventionell stehen vor allem die endoskopische Botulinum-Injektion und die pneumatische (meist sequentielle) Dilatation zur Verfügung. Eine mittelfristige Besserung der Dysphagie zeigte sich bei Botulinum-Toxin-Injektionen (44). Die pneumatische Dilatation zeigt sich wirksamer und zunächst der Heller-Myotomie ebenbürtig, jedoch sind Re-Therapien häufig notwendig (45).

1.7.3. Operative Therapie

Myotomie nach Heller

Diese Operationsmethode wurde 1913 erstmalig beschrieben. Hierbei wird der untere Ösophagussphinkter gespalten und zusätzlich eine Fundoplicatio zum Refluxschutz durchgeführt (46). Die Myotomie nach Heller wird überwiegend laparoskopisch durchgeführt. Sie ist der pneumatischen Dilatation überlegen (47) und war lange der alleinige Goldstandard der operativ-interventionellen Therapie der Achalasie.

POEM - Perorale endoskopische Myotomie

1980 berichteten Ortega et al. erstmals über die Behandlung von Achalasie durch endoskopische untere Sphinkterotomie des Ösophagus. Hier war das Outcome bzgl. der Symptome und der manometrischen Nachsorge vergleichbar mit der Heller-Myotomie (48).

Im Jahr 2009 haben Inoue et al. versuchte zuerst eine neue endoskopische Technik zur Behandlung von Achalasie beschrieben, die perorale endoskopische Myotomie - POEM - genannt wurde(49).

Die perorale endoskopische Myotomie stellt im Vergleich zur konventionellen laparoskopischen Myotomie ein Verfahren ohne einen Hautschnitt dar (50).

Hierbei wird ein Tunnel in der Submukosa des Ösophagus 2-3 cm in die Kardia verlängert. Die Länge der Myotomie ist dem entsprechenden Krankheitsbild angepasst. Die Erfolgsrate der POEM ist vergleichbar mit der der Heller-Myotomie(7). POEM wird sowohl zur Therapie der Achalasie, als auch der hyperkontraktilen Motilitätsstörungen und des DES angewendet (7, 51, 52).

Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine niedrige Komplikationsrate aus. Schwere Komplikationen wie Pneumothorax, Blutungen, Leckagen und Pneumonien werden in der Literatur mit etwa 1 % beschrieben(53, 54).

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Langzeit- Ergebnisse (>2 Jahre) von Patient:innen mit nicht- Achalasie-bedingter spastischer Motilitätsstörung, die mittels POEM behandelt wurden.

2. Material und Methoden

2.1. Ethikvotum

Alle 7 beteiligten Zentren haben ein positives Ethikvotum der entsprechenden zuständigen Ethikkommission. In Hamburg erfolgte dies bei der Ärztekammer Hamburg, Referenznummer: PV 5775.

2.2. Patient:innenkollektiv

Grundlage dieser Arbeit ist eine beobachtende Kohortenstudie von 86 Patient:innen mit nicht-Achalasie-bedingten spastischen Ösophagusmotilitätsstörungen (NAMS engl. NAME), die im Zeitraum von 2010 bis 2018, in einem der beteiligten 7 Zentren mittels POEM therapiert worden sind.

Die beteiligten Zentren waren:

- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Interdisziplinäre Endoskopie
- Elisabeth-Krankenhaus Essen, Abteilung für Medizin und Gastroenterologie
- Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel und Nephrologie
- Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Medizinische Klinik
- Humanitas Research Hospital, Unit for Digestive Endoscopy Milano
- Universitätsklinikum Augsburg, Medizinische Klinik, Abteilung für Gastroenterologie
- IKEM Prag, Experimental Medicine Centre

2.2.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient:innen die entsprechend der Ergebnisse der HRM und damit den Chicago-Kriterien als nicht- Achalasia-bedingte, spastischen Motilitätsstörung des Ösophagus klassifiziert wurden und mittels einer POEM behandelt worden sind.

Hierunter fielen folgende Diagnosegruppen:

- Jackhammer- Ösophagus: ≥ 20 % hyperkontraktile Schlucke mit einem distalen kontraktilem Integral (DCI) > 8000 mmHg*s*cm und einem integrierten Relaxationsdruck (IRP) von ≤ 15 mmHg.
- Nussknacker-Ösophagus: DCI zwischen 5000-8000.
- distale Ösophagospasmus: vorzeitige Kontraktionen (DL $< 4,5$ s) bei mindestens 20 % der Schlucke mit normalem IRP und einem DCI größer als 450 mmHg*s*cm

2.2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit einer Achalasie, Patient:innen mit einer chirurgischen Vor-Therapie (Myotomie oder Funduplicatio), sowie Patient:innen mit subklinischen Beschwerden, gemessen an einem Eckardt-Score ≤ 3 .

2.2.3. Ausschluss aufgrund fehlender Daten

Von den initial eingeschlossenen 86 Patient:innen, lagen von 83 Patient:innen nach Erhalt aller Daten ausreichende Befunde vor, sodass diese die Grundgesamtheit der folgenden Auswertung bilden. 4 Patient:innen wurden aufgrund fehlender wichtiger Daten ausgeschlossen.

2.2.4. Ausschuss für Motilitätsprüfung/ Jackhammer-Patient:innen

Alle initial eingeschlossenen 82 Patient:innen wurden durch zwei Experten des UKE (Yuki Werner, Thomas Rösch) und einem externen Experten (John Pandolfino) anhand ihrer HRM-Befunde re-evaluiert und diskutiert (55).

Dies erneute Begutachtung ergab, unter Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien, 42 Patient:innen, die die Kriterien eines Jackhammer-Ösophagus erfüllten und im Folgenden als Subgruppe gesondert dargestellt werden. Alle Patient:innendaten wurden für die Analyse pseudonymisiert.

2.3. Endpunkte

1. Primäre Endpunkte
 - Verlauf des Eckardt Score im follow up (2Jahre post POEM)
 - Re-Therapien innerhalb 2 Jahre post-initialer POEM
2. Sekundäre Endpunkte
 - Subgruppenanalyse: NAMS vs. Jackhammer

- Rezidivtherapien
- Reflux nach Los Angeles Klassifikation/ Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren

2.4. Präinterventionelles Procedere

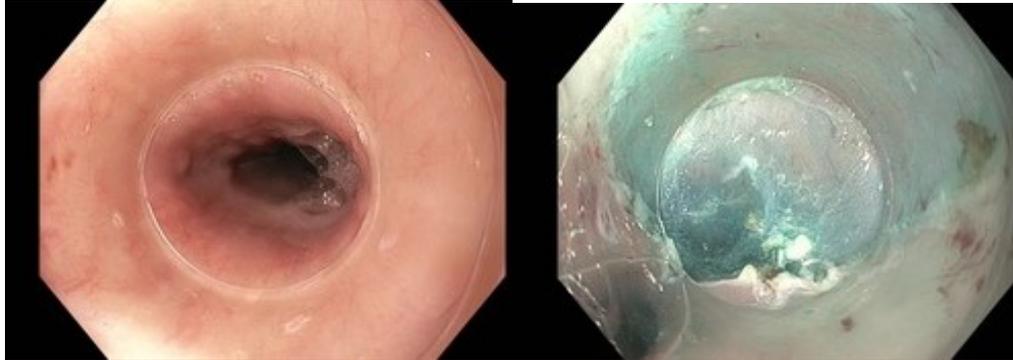
Präinterventionell wurde das klinische, subjektive Ausmaß der Beschwerden anhand des Eckardt- Symptomscores (0-12) (56, 57) quantifiziert. Zur weiterführenden Diagnostik und Ausschluss von differentialdiagnostischen Ursachen einer Dysphagie erfolgte bei allen Patient:innen eine Ösophagogastroduodenoskopie (ambulant oder Zentrums- gebunden). Ergänzend erfolgte bei einem Großteil der Patient:innen eine Röntgenkontrastuntersuchung als Barium- bzw. Gastrografin- Breischluck durchgeführt.

Zur Objektivierung der Diagnostik wurde bei allen Patient:innen eine hochauflösenden Manometrie durchgeführt. Die Manometrie erfolgte mittels eines kalibrierten Katheters, mit einem Durchmesser von 4,2 oder 3,7 mm und Umfangsdrucksensoren in Abständen von 1 cm über 36 cm (Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland, oder Standard Instruments GmbH, Karlsruhe, Deutschland). Das Schluckprotokoll umfasste neben der Basisaufzeichnung, zehn Nassschlucke (5-ml-Schlucke in Rückenlage mit Wasser oder Kochsalzlösung). Die Schlucke sind durch 30-Sekunden-Intervalle getrennt.

2.5. Perorale endoskopische Myotomie (POEM)

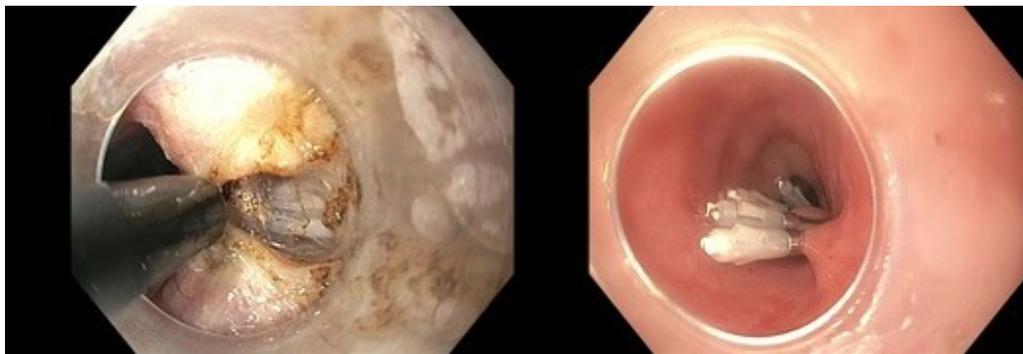
Die perorale endoskopische Myotomie erfolgte in Intubationsnarkose, in Rückenlage. Alle durchführenden Gastroenterolog:innen verfügen über mehrjährige Erfahrung im Bereich der endoskopischen Myotomien. Der Submukosazugang erfolgt über einen Längsschnitt der Mukosa oberhalb des unteren Ösophagusphinkters. Anschließend folgt die Präparation eines Tunnels bis in die Cardia und Identifikation und Darstellung der entsprechenden muskulären Strukturen. Der proximale Ansatz der Myotomie erfolgte entsprechend des HRM-Befundes. Es wurde in allen Fällen eine zirkuläre Myotomie, kontinuierlich bis zum unteren Ösophagusphinkter, der eingeschlossen wurde, durchgeführt. Periinterventionell erhielten die Patient:innen eine antibiotische Prophylaxe als Single-Shot (Metronidazol plus Ciprofloxacin oder Cefuroxim oder Ceftriaxon).

Als technischer Erfolg wurde der erfolgreiche Abschluss des POEM-Verfahrens definiert. Adverse Events (AE) wurden in erster Linie als jede Abweichung vom Standardverlauf während oder im Anschluss definiert.



Blick in das Ösophaguslumen

Mukosaeingang/ proximaler Tunnel



Lokalisation im distalen
Tunnel/Blick auf Myotomie

Blick von endoluminal, Clipverschluss
Mukosaeingang

Abb. 4

2.6. Nachsorge und Follow up

Postinterventionell erfolgte nach 1-2 Tagen eine Ösophagogastroduodenoskopie zum Ausschluss einer Dehiszenz des Mukosaverschlusses oder einer thermischen Läsion entlang des Tunnels oder der Höhe der Myotomie, sowie initial in den meisten Fällen eine Röntgen- Kontrastmittelaufnahme; nach einer Auswertung der ersten 228 Patienten:innen (58) wurde letztere fallengelassen. Regelhaft erfolgte eine Protonenpumpeninhibitoren (PPI) Therapie für 14 Tage in doppelter Standarddosierung.

Klinische und endoskopische Follow- Up-Visiten erfolgten zwischen 1 und 6 Monaten und erneut zwischen 12 und 24 Monate, sowie nach mindestens 24 Monaten. Teil der Follow-up Visiten waren die Abfrage des Eckardt- Scores, die Evaluation der

Refluxbeschwerden und ggf. PPI- Einnahme. Die Abfrage erfolgte persönlich oder über einen zugesandten CRF.

Interventionell erfolgte eine ÖGD und bei persistierenden Beschwerden wurde zusätzlich eine HR-Manometrie durchgeführt.

2.6.1. Definition eines Therapieversagens

Als klinisches Therapieversagen wurde ein persistierender Eckardt-Score von ≥ 3 und/oder eine erneute Behandlung aufgrund Symptomen einer Motilitätsstörung innerhalb von 2 Jahren nach erfolgter POEM definiert. Nach initialem Erfolg wurden Rezidive klinisch identisch definiert.

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel und R (Version 4.0.5.).

Die Datenerhebung erfolgte tabellarisch, die Darstellung der Ergebnisse deskriptiv.

Die Berechnung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte auf Patient:innen-Ebene.

Ermittlung statistischer Signifikanz erfolgte über Fishers´ Exact Test, Student´s t-Test oder Wilcoxon-Test, die Höhe des Signifikanzniveaus wurde auf 5 % festgelegt.

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilbereich (IQR, erstes und drittes Quartil) angegeben. Der Vergleich zwischen den Studiengruppen erfolgt mit dem Fishers´ Exact Test durchgeführt für kategoriale und der Student´s t-Test oder Wilcoxon-Test für stetige Variablen.

Eine Modellierung erfolgte über ein multivariates logistisches Regressionsmodell zur Beschreibung von unabhängigen Prädiktoren eines Therapieversagens.

3. Ergebnisse

3.1. Patient:innenkollektiv

Im Zeitraum von 2010 bis November 2018 wurden 86 Patient:innen mit der Zuweisungsdiagnose einer spastischen, nicht- Achalasie- bedingten Motilitätsstörung des Ösophagus (NAMS) mittels einer peroralen endoskopischen Myotomie therapiert. In vier Fällen gab es keine verwertbaren Angaben, sodass diese Patient:innen von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden und im Folgenden von 82 Patient:innen als Grundgesamtheit ausgegangen wird (Abb. 5 Studienkohorte, flowchart).

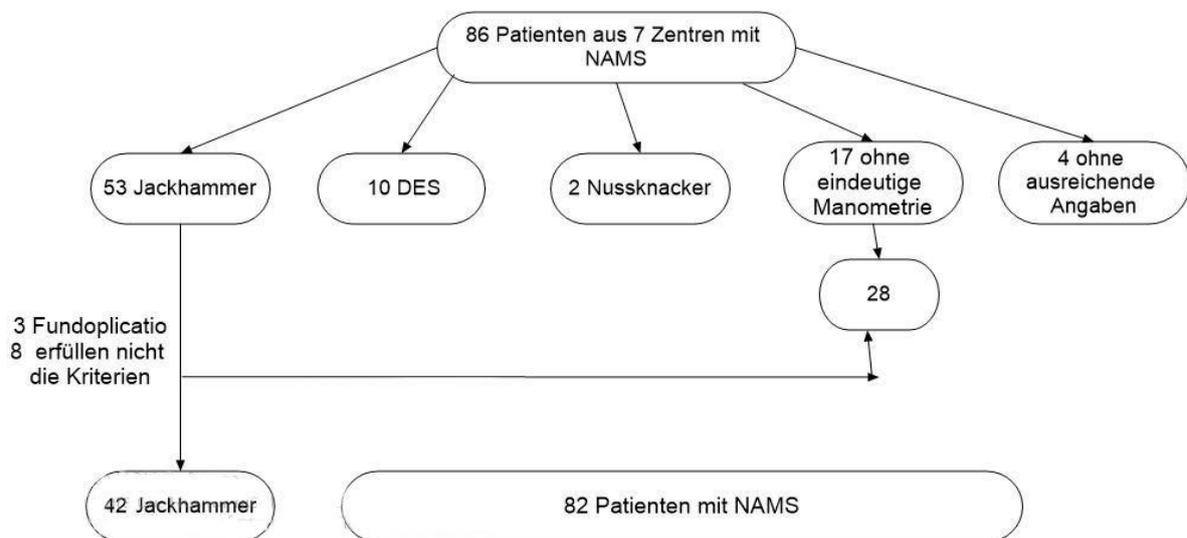


Abb. 5 Studienkohorte, flowchart

Einteilung in die verschiedenen Untergruppen aufgrund der initialen Manometrie:

n=42 Jackhammer Ösophagus

n=10 distale Ösophagus-Spastik (DES)

n=2 Nussknacker-Ösophagus

n=28 ohne eindeutig zuzuordnende Manometrie

Der Jackhammer-Ösophagus stellt in dieser Studie die größte Gruppe der nicht- Achalasie-bedingten spastischen Motilitätsstörungen dar und ist auch im klinischen Alltag (wahrscheinlich) die relevanteste Gruppe, daher wird diese Gruppe ergänzend zu der Gesamtgruppe der 82 Patient:innen gesondert dargestellt.

Eingeschlossen in diese Auswertung wurden 47 Frauen (57,3%) und 35 Männer (42,7%) (Abb. 6). Das mittlere Alter bei Einschluss betrug 62 Jahre (SD \pm 8), wobei der/die Jüngste 24 Jahre und der/die Älteste 90 Jahre alt war. Der mittlere BMI betrug 20,8 (Range 13,9-49.1). (Tab.3)

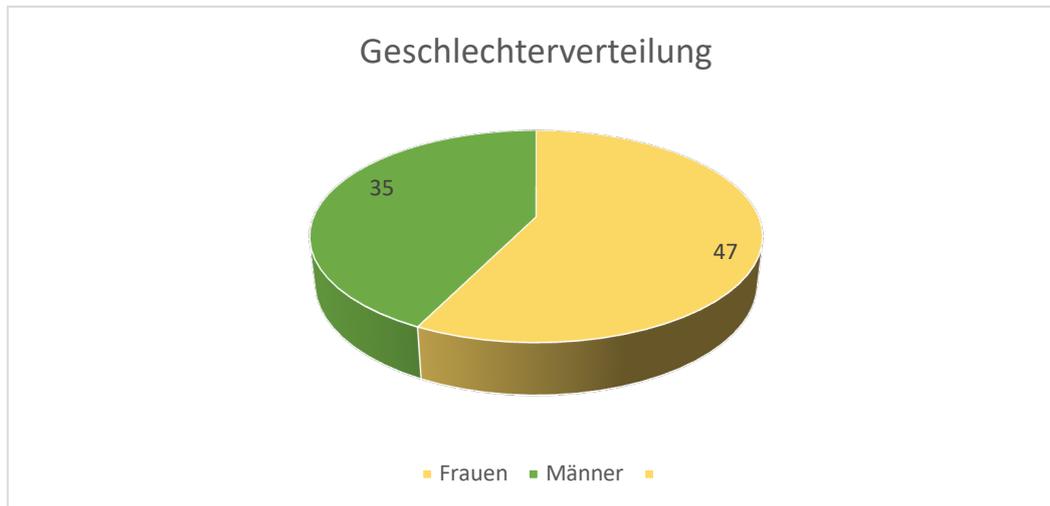


Abb. 6 Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 Deskriptive Daten der eingeschlossenen Patient:innen

	NAMS	Jackhammer
Patient:innen	82	42
Alter, Jahren	62 \pm 8	60,9 \pm 13,1
Weiblich	47 (57,3%)	24 (57,1%)
BMI	20,8 \pm 5,2	26,4 \pm 5,9
Präinterventionelles Hämoglobin (g/dL)	16,6 \pm 1,5	13,6 \pm 1,5
Präinterventionelle Leukozyten/ μ L	5,2 \pm 2,4	7,8 \pm 2,3
Präinterventionelles CRP (mg/L)	4,5 \pm 6,2	4,7 \pm 4,9

3.2. Diagnose - Einteilung nach der Manometrie

Zum Zeitpunkt der Studientherapie hatten laut hochauflösender Manometrie (Abb. 8)

- 10 Patient:innen einen distalen Ösophagospasmus (12,2%)
- 42 Patient:innen einen Jackhammer Ösophagus (51,2%)
- 2 Patient:innen einen Nussknacker (2,4%).
- bei 28 Patient:innen war die Diagnose nicht eindeutig (34,14%) festzulegen

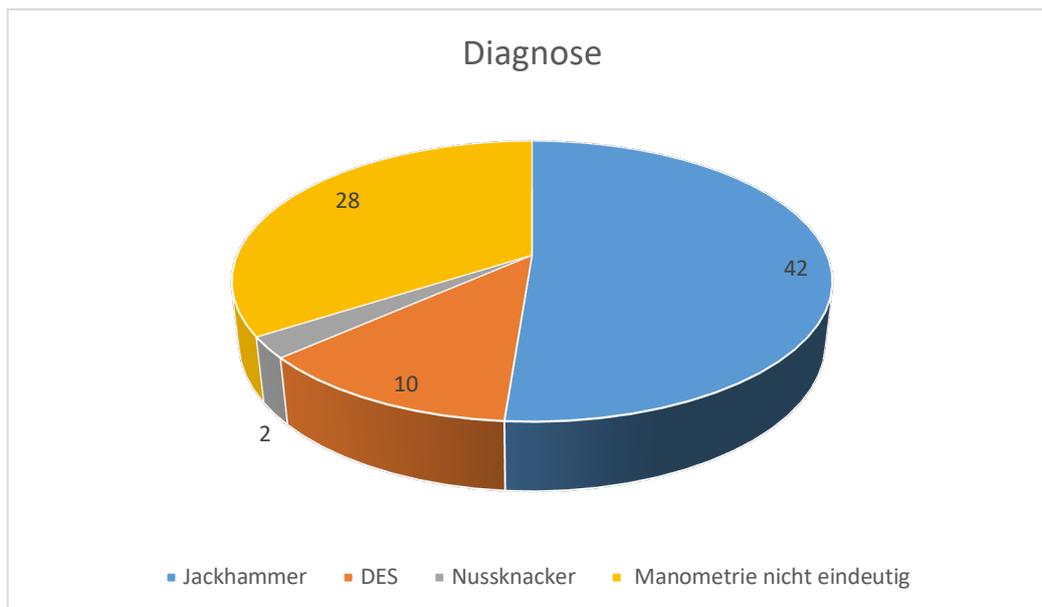


Abb. 8. Diagnoseeinteilung entsprechend der HRM

Folgende Manometriebefunde wurden für die Gesamtgruppe der Patient:innen (n=82) sowie für die Untergruppe der Jackhammer- Patient:innen (n=42) erhoben (Tabelle 4)

- Der IRP der Gesamtgruppe betrug vor Intervention im Mittel 18,3 (SD \pm 13,4). Bei den Jackhammer-Patient:innen lag er bei 11,9 (SD \pm 7,7).
- Spastische Kontraktionen zeigten sich im Mittel ab 13 cm ab dem UÖS (SD \pm 3,6); bei der Gruppe der Jackhammer-Patient:innen im Schnitt bei 14 cm (SD \pm 3,8).
- Der maximale DCI betrug präinterventionell in der Gesamtgruppe im Mittel 14238 (SD \pm 11108), bei Jackhammer 18585 (SD \pm 10905).
- Bei durchschnittlich 11 Nassschlucken waren in der Gesamtgruppe im Mittel 2 hypertensiv und 0,32 hyperkontraktile. Bei der Gruppe der Jackhammer waren es 4 hyperkontraktile.

Tabelle 4: Manometrie-Befunde

	NAMS ges. (n=82)	Jackhammer (n=42)
IRP Baseline	18,3 ± 13,4	15,7 ± 8,5
Hyperkontraktile Schlucke	0,32 ± 0,32	4 (3;8)
Spastische Kontraktionen ab UÖS	13 cm ± 3,6	14 cm ± 3,8
DCI Max Prä	14238 ± 11108	18585 ± 10905
Evaluierte Nasschlucke	11	11
Hypertensive Schlucke	2	3

3.3. Präinterventionelle Therapie

Von den 82 Patient:innen waren zum Zeitpunkt des Einschlusses 62,2 % bereits interventionell/endoskopisch oder medikamentös vortherapiert worden (51 Patient:innen), nur 37,8% waren therapienaiv (31 Patient:innen). Hierbei handelte es sich um folgende vorangegangene Therapien (Abb. 7):

- Bei 25 Patient:innen (30,5%) ist im Verlauf der Erkrankung eine konservative Therapie mit einem Calciumantagonisten erfolgt.
- 16 Patient:innen (19,5%) waren präinterventionell einmalig mit Botulinumtoxininjektion behandelt worden, weitere 12 Patient:innen (14,6 %) hatten bereits eine zweimalig Botulinumtoxintherapie erhalten
Eine Ballondilatation erfolgte bei 11 Patient:innen (13,4%), hiervon waren 8 Patient:innen (9,8%) einmalig und 3 Patient:innen (3,7%) zweifach dilatiert worden.

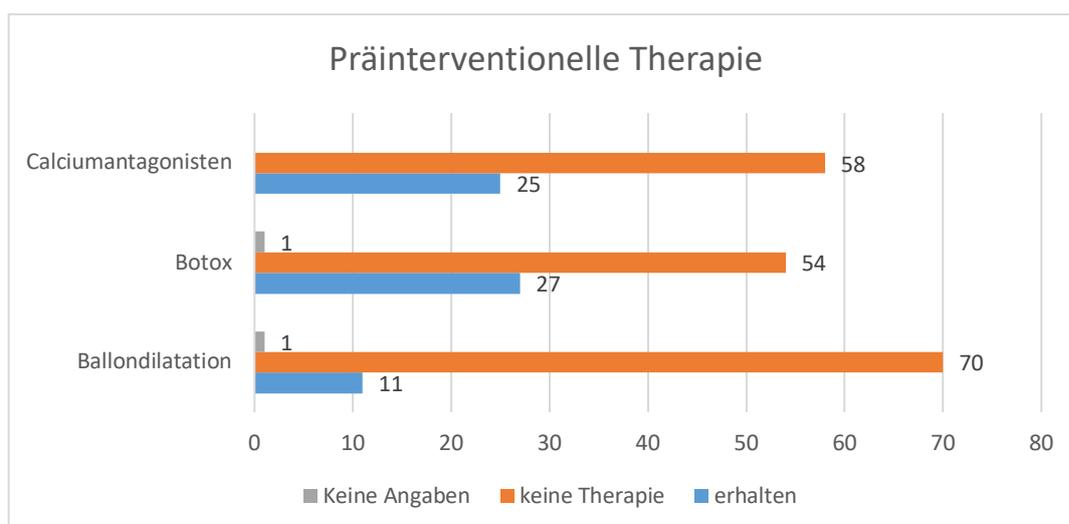


Abb. 7 Präinterventionelle Therapie

3.4. Eckardt Score

Im Median bestanden die Symptome zum Zeitpunkt des Einschlusses seit 33 Monaten, in der Subgruppe der Jackhammer-Patient:innen seit 36 Monaten. Der präinterventionelle Eckardt betrug in der Gruppe der NAMS im Mittelwert 6,3 (SD \pm 2,1). Die dysphagischen Beschwerden wurden im Mittel mit 2,2 angegeben (SD \pm 0,7), Regurgitation mit 1,6 (SD \pm 1,0). Brustschmerzen 1,7 (SD \pm 1,2) und Gewichtsverlust im Mittel mit 0,8 (SD \pm 1,1), so dass die Klinik maßgeblich durch die Dysphagie gefolgt von Brustschmerzen und Regurgitation gekennzeichnet war (Tab. 5).

Bei der Untergruppe der Jackhammer- Patient:innen zeigten sich ähnliche Werte: für den gesamten Eckardt – Score präinterventionell 6,2 (SD \pm 2,1). Dysphagische Beschwerden lagen bei 2,2 (SD \pm 0,7), Regurgitation bei 1,5 (SD \pm 0,9), Brustschmerzen bei 1,8 (SD \pm 1,0) und Gewichtsverlust bei 0,8 (SD \pm 1,1).

3.5. Refluxbeschwerden präinterventionell

Von den gesamten 82 Patient:innen gaben 24,4 % gelegentliches Sodbrennen an (20 Patient:innen), 8,5% sogar tägliches (7 Patient:innen). 57,3% waren beschwerdefrei hinsichtlich einer Refluxsymptomatik (47 Patient:innen).

Diese klinischen Symptome spiegelten sich auch in der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wieder, so gaben 36,6% der Patient:innen an täglich PPIs einzunehmen (30 Patient:innen), 20,1% gelegentlich (17 Patient:innen) und nur 26,9% der Patient:innen (22 Personen) haben gar keine PPIs eingenommen (Tab. 5). In der Gruppe der Jackhammer nahmen 22 keine PPIs (52,4%), 6 gelegentlich (14,3 %) und 14 täglich (33,3%). Diese Ergebnisse haben sich entsprechend in der ÖGD wiedergespiegelt, 65 Patient:innen (79,3%) zeigten keinerlei Refluxläsionen, 17 (20,5%) zeigten eine Refluxösophagitis nach LA Grad A. In der Gruppe der Jackhammer wiesen 21,4% eine Refluxösophagitis vor (9 Patient:innen). Höhergradige Läsionen wurden in beiden Gruppen nicht detektiert. Eine 24-h-pH-Metrie erfolgte bei 22 Patient:innen der NAMS (26,8%), der Demeester lag im Mittel bei 17,8, 4 Patient:innen hatten einen pathologischen Demeester $>14,72$ (4,9%).

Tabelle 5: Präinterventionelle Beschwerden

	NAMS ges. (n=82)	Jackhammer (n=42)
Symptombdauer, median	33 Monate	36 Monate
Calciumantagonisten	25 (30,2%)	11 (26,2%)
Botulinumtoxin-Injektion	28 (34,1 %)	10 (23,8%)
Ballondilatation	11 (13,4 %)	4 (9,5%)
Diagnose entsprechend HRM	42 Jackhammer 10 DES 2 Nussknacker 28 keine eindeutige Manometrie	42
Hiatushernie	31 (37,8%)	18 (42,9%)
Histologischer Ausschluss einer EÖE	54 (65,9%)	32 (38,6%)
Baseline Demeester	17,8	21,8
Baseline Eckardt total	6,3 ± 2,1	6,2 ± 2,1
Baseline Eckardt Dysphagie	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,7
Baseline Eckardt Regurgitation	1,6 ± 1,0	1,5 ± 0,9
Baseline Eckardt Brustschmerz	1,7 ± 1,0	1,8 ± 1,0
Baseline Eckardt Gewichtsverlust	0,8 ± 1,1	0,7 ± 1,1
Baseline subjektiv Sodbrennen	18 gelegentlich (24,4%), 7 täglich (8,5%)	11 gelegentlich (26,2%) 4 täglich (9,5%)
Baseline PPI	16 gelegentlich (19,5%) 30 täglich (36,6%)	6 gelegentlich 14,3%) 14 täglich (33,3%)
Baseline Reflux LA A/B	17 (19,5%)	9 (21,4%)

3.6. Prozedur - POEM

Bei 82 Patient:innen konnte die endoskopische perorale Myotomie erfolgreich durchgeführt. Die durchschnittliche Länge der Myotomie betrug 15 cm, wobei die Kürzeste 8 cm und die Längste 22 cm maßen. Eine Verlängerung der Myotomie in die Kardia (aber nicht signifikant darüber hinaus) erfolgte in 58 (70,1%) der Fälle. Die mittlere Dauer der Prozedur betrug 98 Minuten (SD ± 42).

In der Untergruppe der Jackhammer-Patient:innen war die Länge der Myotomie im Schnitt 16,2 cm (SD ± 3,7 cm) und die durchschnittliche Dauer einer Prozedur lag bei 107 Minuten (SD ± 49), eine Erweiterung in die Kardia erfolgte in 95,2 % (40 Patient:innen).

3.7. Komplikationen

Im Rahmen der Studie wurden keine Major-Komplikationen beobachtet.

Bei 14 Patient:innen (17,07%) wurden Minor-Komplikationen dokumentiert. Hierzu zählen: 7 Mukosaläsionen (8,5%) und 6 thermische Schäden (7,3%) entlang des Tunnels oder der Myotomie, 1 Pneumothorax/Hautemphysem (1,2%).

Bei den Jackhammer –Patient:innen gab es 8 Komplikationen (19,0%).

Postinterventionell kam es zu keinem relevanten Hb-Verlust und keiner Leukozytose.

Das CRP am ersten postinterventionellen Tag lag durchschnittlich bei 58,3 mg/L in der NAMS-Gruppe bzw. 79,4 mg/L in der Jackhammer Gruppe.

Tabelle 6: Prozedur-assoziierte Daten

	NAMS ges. (n=82)	Jackhammer (n=42)
Länge der Myotomie in cm	15 ± 3,7 cm	16,2 ± 3,7cm
Einschnitt Kardia	58 (69,5%)	35 (83,3%)
Totale Dauer der Prozedur	98 ± 42 min	107 ± 49 min
Technischer Erfolg (abgeschl. Prozedur)	82 (100%)	42 (100%)
Prozedur-assoziierte Komplikationen	14 (17,07%)	8 (19,0 %)
Postinterventionelles Hämoglobin	14,7 ± 1,5 g/dL	12,6 ± 1,5 g/dL
Postinterventionelle Leukozyten	10,0 ± 3,1 / μ L	11,0 ± 3,0 / μ L
CRP am ersten postinterventionellen Tag)	58,6 ± 63,9 mg/L	79,4 mg/l ± 70,1 mg/L
Komplikation Mukosaläsion	7 (8,5%)	5 (11,9%)
Komplikation thermische Läsion	6 (7,3%)	2 (4,8%)
Pneumothorax/ Hautemphysem	1 (1,2%)	1 (2,4%)

3.8. Follow-up

3.8.1. Follow- up nach 1-6 Monaten

Der mittlere Eckardt-Score des ersten Follow-Up (Intervall 1-6 Monate post- POEM) ergab 1,6 (SD ± 1,8) und objektiviert damit die deutliche klinische Besserung der Patient:innen. Die dysphagischen Beschwerden wurden im Mittel mit 0,5 angegeben (SD ± 0,8), Regurgitation lag im Mittel mit 0,4 (SD ± 0,6). Besserung der Brustschmerzen im zweiten Follow-Up, diese lagen im Mittel bei 0,5 (SD ± 0,7). Der Gewichtsverlust lag bei 0,2 im Mittel (SD ± 0,6).

7 Patient:innen gaben einen fortbestehenden Eckardt-Score von >3 an (8,4%).

Zum Zeitpunkt des ersten Follow- Up (1- 6 Monate nach Intervention) zeigten 11 (13,4%) Patient:innen eine Refluxösophagitis Grad LA A, 2 (2,4%) Patient:innen eine Ösophagitis LA B, 2 (2,4%) Patient:innen eine LA C und kein(e) Patient:in eine LA D. Bei 45 Patient:innen (54,9%) lag keine Refluxösophagitis vor. 8 Patient:innen gaben an noch gelegentlich PPI einzunehmen (9,8%), 31 nahmen sie täglich ein (37,8%). 25 Patient:innen nahmen keine PPI ein (30,5%). 37 Patient:innen hatten subjektiv kein Sodbrennen (45,1%), 18 Patient:innen gaben minimales Sodbrennen zu diesem Zeitpunkt an (22,0%), bei 7 waren es moderate Beschwerden (8,5%). Eine 24h-pH-Metrie erfolgte noch bei 18 Patient:innen (22,0%), hiervon hatten 8 einen pathologischen DeMeester (9,8%).

Bei 45 Patient:innen erfolgte nach 1-6 Monaten noch eine HRM (54,9%), der IRP lag hier im Mittel bei 11,8 (SD \pm 7,6).

Eine Röntgen- Breischluck- Untersuchung ist noch bei 29 Patient:innen erfolgt (35,4%), hier fanden sich bei 6 Patient:innen (7,3%) noch spastische Kontraktionen sowie eine Passagestörung bei 11 Patient:innen (13,4%)

Bei der Untergruppe der Jackhammer –Patient:innen ergab sich nach 1-6 Monaten ein Eckardt-Score von 1,6 im Mittel (SD \pm 1,9). Die dysphagische Beschwerden lagen im Mittel bei 0,5 (SD \pm 0,9), Regurgitationen im Mittel bei 0,4 (SD \pm 0,7) sowie Brustschmerzen bei 0,4 (SD \pm 0,7) und Gewichtsverlust bei 0,2 (SD \pm 0,7) im Mittel. Kein Patient gab einen Eckardt-Score über 3 an.

Eine Refluxösophagitis Grad A/B zeigte sich in diesem Intervall noch bei 9 Patient:innen (21,4%), eine Refluxösophagitis Grad C/D lag bei 2 Patient:innen vor (4,8). 28 Patient:innen der Jackhammer-Gruppe nahmen noch PPI ein (66,7%), hiervon 5 gelegentlich (11,9%) und 23 täglich (54,8%); 21 gaben an noch Sodbrennen zu verspüren (50,0%). Bei 13 Patient:innen erfolgte eine 24h-pH-Metrie (30,1%), hierbei hatten 7 Patient:innen (16,7%) einen pathologischen Demeester-Score.

Eine hochauflösenden Manometrie fand noch bei 32 Patient:innen statt (76,2%). Der IRP lag bei 10,5mmHg (SD \pm 7,6). Ein Röntgen-Breischluck erfolgte bei 17 Patient:innen (40,5%), hiervon hatten 2(4,8%) noch spastische Kontraktionen sowie 6 Patient:innen eine Passagestörung (14,3%).

3.8.2. Follow up nach 12-24 Monaten

Zum Zeitpunkt des 2. Follow-Ups nach 12-24 Monaten betrug der Eckardt-Score im Mittel 1,7 (SD \pm 2,0). Die dysphagischen Beschwerden wurden im Mittel mit 1,7 angegeben (SD \pm 1,8). Regurgitation lag im Mittel bei 0,5 (SD \pm 0,5). Nun war auch eine deutliche Besserung der Brustschmerzen im zweiten Follow-Up zu verzeichnen, dieser lag im Mittel bei 0,5 (SD \pm 0,7). Der Gewichtsverlust lag bei 0,2 im Mittel (SD \pm 0,6). 7 Patient:innen gaben einen Eckardt >3 an (8,5%).

Wenn nach 12-24 Monaten eine ÖGD durchgeführt wurde, so gab es lediglich bei 8 (9,8%) Patient:innen eine Refluxösophagitis (La A 3, LA B 2, LA C 3, LA D 0). Bei 23 Patient:innen lag keine Refluxösophagitis vor (28,0%), bei den meisten Patient:innen lagen hier jedoch keine Daten vor (52 Patient:innen, 62,7%). 10 Patient:innen nahmen manchmal PPI (12,2%), 32 täglich (39,0%), 14 nahmen keine PPIs mehr ein (17,1%) 24 Patient:innen gaben minimales Sodbrennen (29,3%) an, 3 moderat (3,7%), 1 schweres Sodbrennen (1,2%) und 26 hatten kein Sodbrennen (31,7%). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine 24h-pH-Metrie nur noch bei 6 Patient:innen (7,3%) von denen 2 einen pathologischen Demeester hatten (2,4%).

Bei 15 Patient:innen erfolgte nach 12-24 Monaten noch eine HRM (54,9%), der IRP lag hier im Mittel bei 11,1 (SD \pm 7,9). Eine Röntgen-Breischluck-Untersuchung ist noch bei 14 Patient:innen erfolgt (17,1%), hier fanden sich bei 4 Patient:innen (4,8%) noch spastische Kontraktionen sowie eine Entleerungsstörung bei 8 Patient:innen (9,8%)

In der Subgruppe der Jackhammer –Patient:innen ergab sich nach 12-24 Monaten ein Eckardt-Score von 1,8 (SD \pm 2,3) im Mittel. Die dysphagische Beschwerden lagen im Mittel bei 0,5 (SD \pm 0,7), Regurgitationen im Mittel bei 0,5 (SD \pm 0,8) sowie Brustschmerzen bei 0,6 (SD \pm 0,9) und Gewichtsverlust bei 0,2 (SD \pm 0,5) im Mittel. 2 Patient:innen gaben einen Eckardt-Score über 3 an.

Eine Refluxösophagitis Grad A/B zeigte sich in diesem Intervall noch bei 12 Patient:innen (28,6%), eine Refluxösophagitis Grad C/D lag bei 4 Patient:innen vor (9,5%). 30 Patient:innen der Jackhammer-Gruppe nahmen noch PPI ein (71,4%),

hiervon 7 gelegentlich (16,7%) und 23 täglich (54,8%); 22 gaben an noch Sodbrennen zu verspüren (52,4%). Bei 4 Patient:innen erfolgte eine 24h-pH-Metrie (9,5%), hierbei hatten 2 Patient:innen (4,8%) einen pathologischen DeMeester-Score.

Eine hochauflösende Manometrie fand noch bei 5 Patient:innen statt (11,9%). Der IRP lag bei 12,6 mmHg (SD \pm 5,9) im Mittel. Ein Röntgen-Breischluck erfolgte bei 4 Patient:innen (9,5%), hiervon hatten 2 (4,8%) noch spastische Kontraktionen sowie 4 Patient:innen eine Passagestörung (14,3%).

Tabelle 7: Follow up

	Gesamtgruppe (n= 82)	Jackhammer Subgruppe (n=42)
IRP 1-6 Monate	12 ± 7,6	11,9 ± 7,7
IRP 12-24 Monate	11 ± 7,9	11 ± 5,5
FU IRP	12 ± 8,2	12 ± 7,6
Eckardt 1-6	1,6 ± 1,8	1,6 ± 1,9
Eckardt 12-24	1,7 ± 2,0	1,8 ± 2,3
Eckardt > 24	2,1 ± 2,2	1,7 ± 2,2
Eckardt Dysphagie 1-6	0,5 ± 0,8	0,5 ± 0,9
Eckardt Dysphagie 12-24	1,6 ± 1,8	0,5 ± 0,7
Eckardt Dysphagie > 24	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8
Eckardt Regurgitation 1-6	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,7
Eckardt Regurgitation 12-24	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,8
Eckardt Regurgitation > 24	0,6 ± 0,5	0,4 ± 0,7
Eckardt Brustschmerz 1-6	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,7
Eckardt Brustschmerz 12-24	0,5 ± 0,7	0,6 ± 0,9
Eckardt Brustschmerz > 24	0,6 ± 0,8	0,5 ± 0,7
Eckardt Gewichtsverlust 1-6	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,7
Eckardt Gewichtsverlust 12-24	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,5
Eckardt Gewichtsverlust > 24	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4
Ende FU Sodbrennen subjektiv	47 (57,3%)	27 (64,3%)
Ende FU PPI	56 (68,3%)	29 (69,0%)
Reflux 1-6 Monate		
- kein Reflux	11 (13,4%)	29 (69,0%)
- LA A/B	4 (4,9%)	9 (20,1%)
- LA C/D	0	2 (4,8%)
Reflux 12-24 Monate		
- Kein Reflux	23 (28,0%)	8 (19%)
- LA A	3 (3,6%)	1 (2,4%)
- LA B	2 (2,4%)	1 (2,4%)
- LA C	3 (3,7%)	1 (2,4%)
- LA D	0	0
Reflux Ende FU		
- Kein Reflux	50	33
- LA A	14	9
- LA B	4	3
- LA C	0	0
- LA D	0	0
FU BMI	20,1 ± 4,8	26,5 ± 5,2

3.8.3. Follow up nach mehr als 24 Monaten

Primärer Endpunkt der Studie war das klinische Befinden, gemessen am Eckardt Score und/oder eine Rezidiv-Therapie, nach ≥ 2 Jahren. Die mittlere Follow-up Dauer lag bei 43,8 Monaten. Zum Zeitpunkt des 2. Follow-Ups (≥ 24 Monate) betrug der Eckardt-Score der gesamten NAMS Kohorte im Mittel 2,1 (SD \pm 2,2). Die dysphagischen Beschwerden wurden im Mittel mit 0,7 angegeben (SD \pm 0,8). Regurgitationen mit 0,5 (SD \pm 0,7). Brustschmerzen lagen im Mittel bei 0,6 (SD \pm 0,8). Der Gewichtsverlust lag mit 0,2 im Mittel (SD \pm 0,4). 20 Patient:innen gaben einen Eckardt >3 an (8,4%).

Wenn nach >24 Monaten eine ÖGD durchgeführt wurde, so gab es lediglich bei 18 (22,0%) Patient:innen eine Refluxösophagitis vor, 14 hatte einen Grad A/B (17,1%), 4 einen Grad C/D (4,9%). 15 Patient:innen nahmen manchmal PPI (18,3%), 32 täglich (39,0%), 26 nahmen keine PPIs mehr ein (31,7%). 36 Patient:innen gaben gelegentlich Sodbrennen (43,9%) an, 11 täglich (13,4%). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine 24h-pH-Metrie nur noch bei 28 Patient:innen (34,1%) von denen 10 einen pathologischen Demeester hatten (12,2%).

Bei 52 Patient:innen erfolgte nach mehr als 24 Monaten noch eine HRM (63,4%), der IRP lag hier im Mittel bei 12,1 (SD \pm 8,2).

In der Subgruppe der Jackhammer –Patient:innen ergab sich nach mehr als 24 Monaten ein Eckardt-Score von 1,7 (SD \pm 2,2) im Mittel. Die dysphagische Beschwerden lagen im Mittel bei 0,6 (SD \pm 0,8), Regurgitationen im Mittel bei 0,4 (SD \pm 0,7) sowie Brustschmerzen bei 0,5 (SD \pm 0,7) und Gewichtsverlust bei 0,2 (SD \pm 0,4) im Mittel. 2 Patient:innen gaben einen Eckardt-Score über 3 an.

27 Patient:innen (64,3%) noch Sodbrennen. Refluxläsionen waren 9 mal angegeben (21,4%) (LA A /B 7 mal (16,7%)], LA C/D 2 mal (4,8%).

Der IRP lag nach dieser Zeit im Mittel bei 11,9 (SD \pm 7,7), dies sah man bei lediglich noch bei 29 (69,0%) Patient:innen durchgeführten HRM.

3.8.4. Rezidive und Rezidivtherapien

Einer der primären Endpunkte war der Verlauf des Eckardt-Score innerhalb 24 Monate post- POEM. Dieser sank im Mittel nach der Therapie deutlich ab und erhöhte sich im weiteren Verlauf leicht.

Tabelle 8: Eckardt Score (im Mittel)

	Prä- interventionell	1-6 Monate	12-24 Monate	>24 Monate
NAMS ges. n= 82	6,3	1,6	1,7	2,1
DES n=10	6,4	0,6	1,1	1,7
Nussknacker n=3	6,5	1	k.A.	3,5
Andere n=28	6,4	1,9	1	2,3
Jackhammer n=42	6,2	1,6	1,8	1,7

Eine Therapie von Rezidiven erfolgte bei insgesamt 25 (30,5%) der 82 Patient:innen der Gesamtgruppe und bei 11 (13,4%) davon mehrfach sowie bei 15 (35,7%) der 42 Patient:innen der Jackhammer-Subgruppe.

Tabelle 9: Interventionen/Rezidivtherapien

	NAMS ges. (n=82)	DES (n=10)	NK (n=3)	Andere (n=28)	JH (n=42)
Interventionen ges.	25 (30,5%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	5 (6,1%)	15 (35,7%)
- Botulinumtoxin	9 (11,0%)		1 (1,2%)	2 (2,4%)	5 (11,9%)
- Ballondilatation	16 (19,5%)	1 (1,2%)		3 (3,7%)	5 (11,9%)
- Operative Verfahren	14 (17,1)	1 (1,2%)		3 (3,7%)	3 (7,1%)
- Re-POEM					2 (4,8%)

In der Jackhammer-Gruppe wurden 14 Versager erneut therapiert, 6 davon (14,3%) mehrfach. 2 Patient:innen mit schwerem Reflux erhielten eine laparoskopische Fundoplicatio. Zwei Patient:innen wurden erneut mit POEM therapiert, 5 mit Ballondilatation (distale Obstruktion), bei 3 in Kombination mit Botulinumtoxin-Injektion, die als alleinige Therapie mit 2 Patient:innen erfolgte. 3 Patient:innen wurden operiert.

3.8.4.1. Übersicht über alle Patient:innen inkl. Therapie von Rezidiven („intention to treat“)

Insgesamt zeigten sich im Langzeitverlauf 33 (78.6%) der 42 Patient:innen gebessert (Eckardt Score ≤ 3). Der mittlere Eckardt Score reduzierte sich auf 1.7 ± 2.2 (mittlerer Score-Abfall 4.34, $p < 0.001$) nach 12-24 Monaten, und auf 2.1 nach 2 Jahren und mehr.

Im Einzelnen wurden im Score folgende Befunde nach > 24 Monaten erhoben:

- Eckardt Score: 2,1 (SD \pm 2,2)
- Subscore Dysphagie: 0,7 (SD \pm 0,8)
- Subscore Regurgitation: 0,6 (SD \pm 0,7)
- Subscore Brustschmerz: 0,6 (SD \pm 0,8)
- Subscore Gewichtsverlust: 0,2 (SD \pm 0,4); Der BMI lag bei 20,1 (Minimum 18,4 Max 40,6).

Refluxbeschwerden: Am Ende des Follow Ups gaben 36 Patient:innen an (43,9%), gelegentlich Sodbrennen zu verspüren, 11 hatten diese Beschwerde täglich (13,4%), 33 der Patient:innen am Ende des Follow ups kein Sodbrennen mehr (40,2%). 18 Patient:innen hatten eine Refluxösophagitis (21,7%) (Aufteilung entsprechend LA-Klassifikation: LA A = 14, LA B = 4, LA C = 0, LA D = 0).

Eine pH- Metrie wurde bei nur noch bei 28 Patient:innen durchgeführt (34,1%), hiervon hatten 10 (12,2%) einen pathologischen Demeester-Score.

Zu diesem Zeitpunkt nahmen 16 Patient:innen gelegentlich PPIs (19,5%), 39 nahmen sie täglich ein (47,6%) und 25 Patient:innen brauchten keine PPIs mehr (30,5%).

Manometrie-Befunde (n=47): Der IRP nach der maximalen Zeit des Follow Ups lag bei 12 (SD \pm 8,2). In der Jackhammer- Gruppe waren das LA A 7-mal (16,7%), LA B zweimal (4,8%), 26 gaben keine Refluxösophagitis an (61,9%).

Die folgenden Tabellen und Abbildungen fassen die Ergebnisse über die Zeit in beiden Gruppen (NAMS gesamt und Jackhammer-Untergruppe) zusammen, wobei hier Rezidivtherapien mit eingehen.

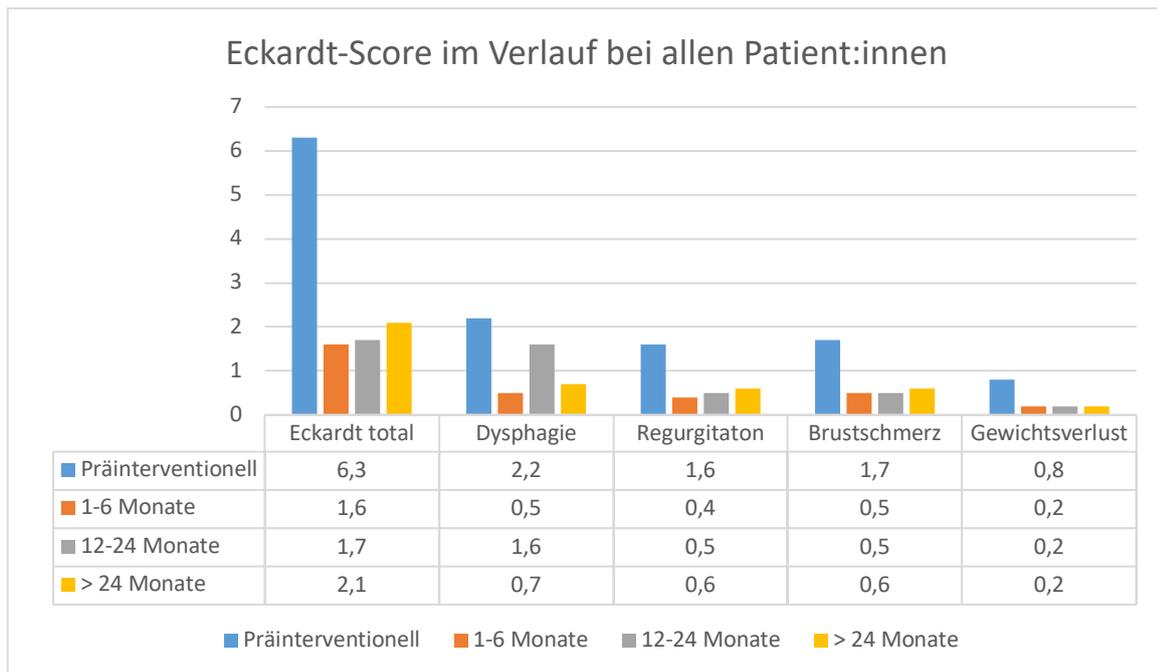


Abb. 9: Diagramm Verlauf Eckardt-Score (n=82)

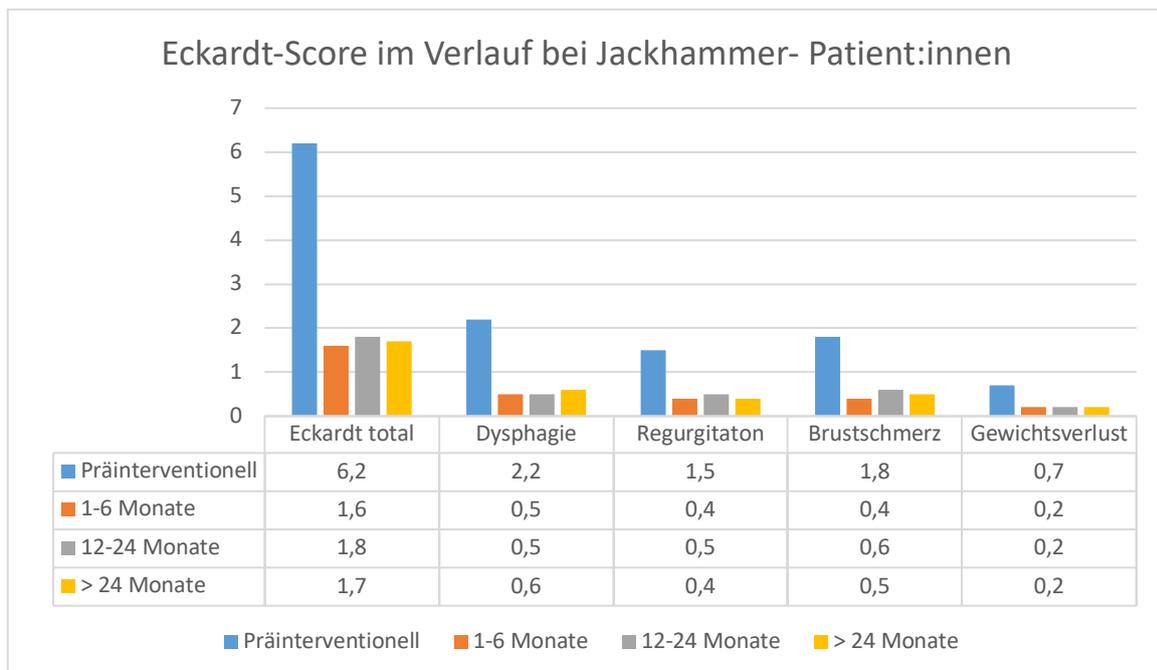


Abb. 10: Diagramm Eckardt-Score im Verlauf bei Jackhammer-Patient:innen

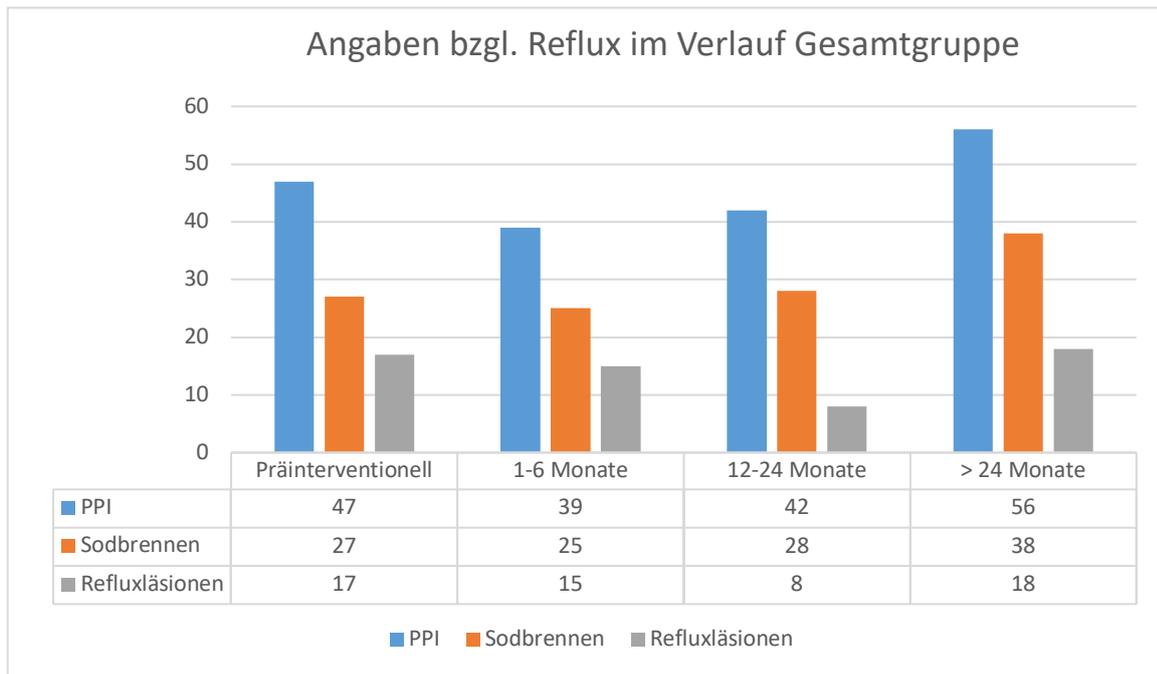


Abb. 11: Reflux im Verlauf Gesamtgruppe

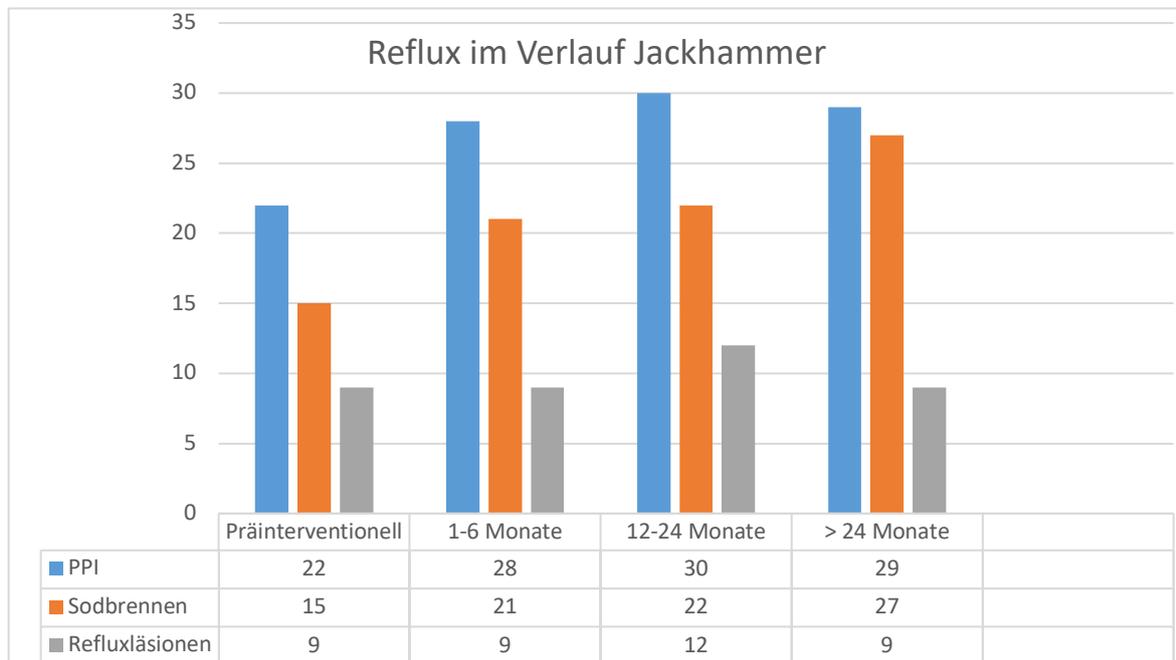


Abb. 12: Reflux im Verlauf bei Jackhammer- Patient:innen (n=42)

3.8.4.2. Übersicht über alle Patient:innen ohne Therapie von Rezidiven („per protocol“)

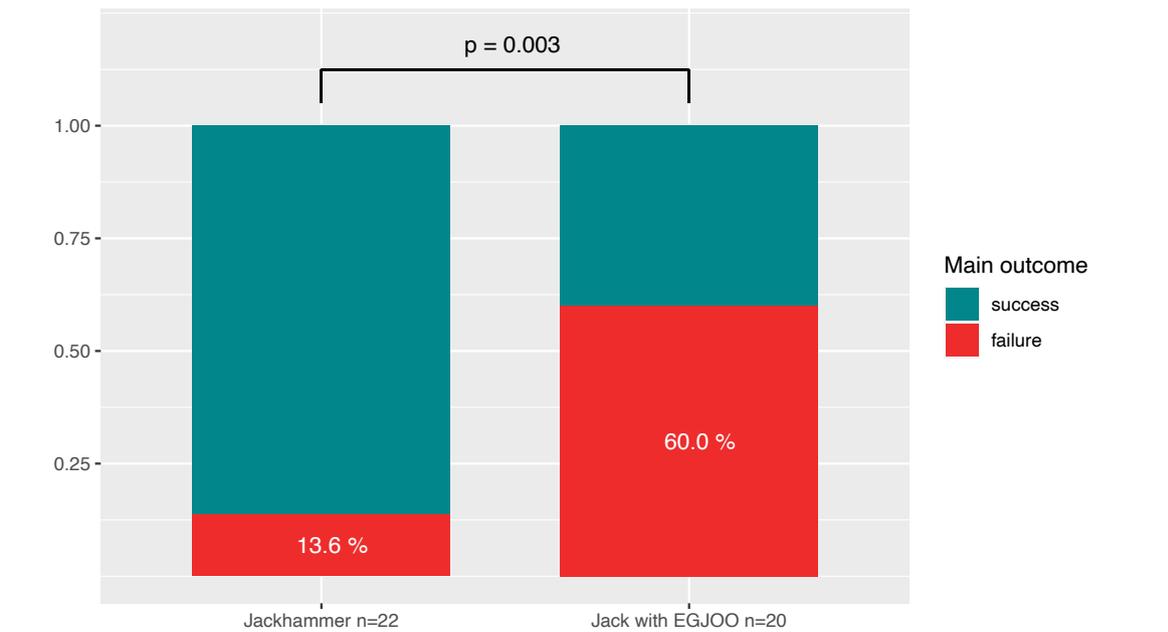
Diese Analyse bezieht sich nur auf erfolgreiche POEM-Therapien, d.h. es wird die wirkliche Langzeit-Erfolgsrate von POEM bei NAMS-Patient:innen herausgearbeitet.

In der Gesamtgruppe wurden (s.o.) insgesamt 25 von 82 Patient:innen erneut an ihrer Achalasie therapiert. Von den restlichen 57 Patient:innen hatten 5 einen Eckardt-Score von > 3 und gelten damit als Versager. So liegt die langfristige Erfolgsrate in dieser Kohorte bei 63,4%

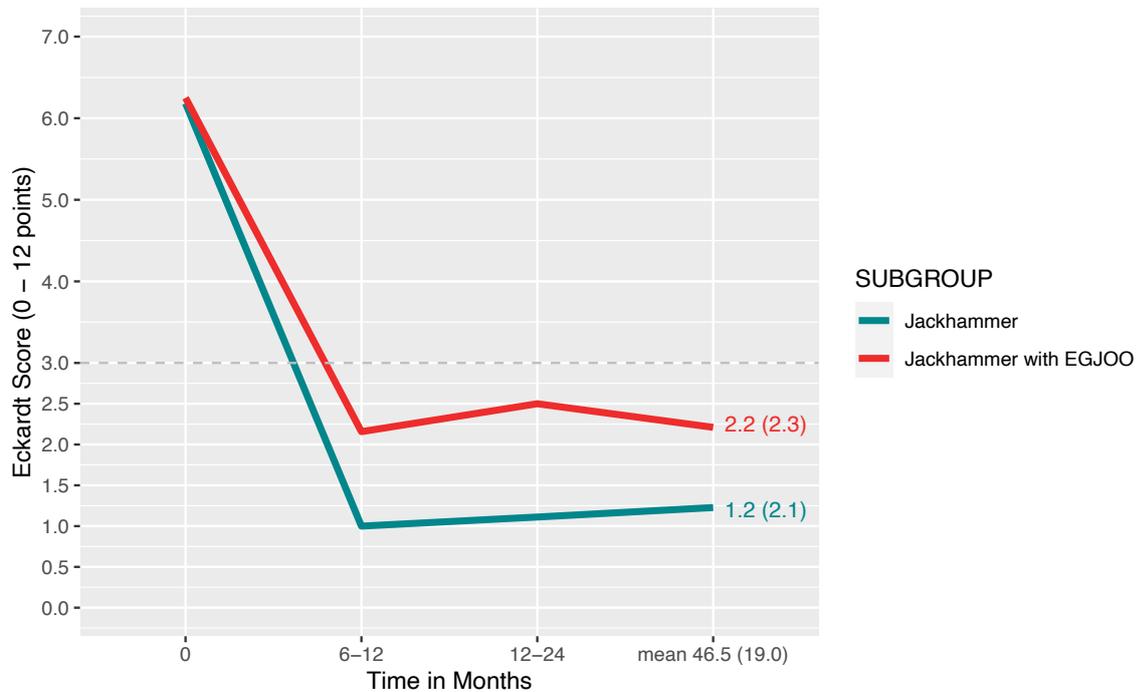
In der Untergruppe von Jackhammer-Patient:innen (mittleres Follow up 46.5 ± 19.0 Monate) profitierten 27 (64.3%) immer noch von der Erst-POEM. Im Vergleich der Untergruppen mit und ohne gastric Ausfluss Obstruktion (EGJOO) hatten nur 3 der 22 (13.6%) Patient:innen ohne EGJOO ein Rezidiv, im Gegensatz zu 12 von 20 (60%) mit EGJOO. Letztere Rezidive waren bedingt durch dauerhafte ($n=4$) oder persistente ($n=6$) Symptome oder schweren Reflux ($n=2$). Der Unterschied in der Erfolgsrate war statistisch signifikant ($p=0.003$).

Manometrie ($n=29/42$): Hierbei zeigte sich eine Reduktion des maximalen (mittlere Änderung: $16358.0 \text{ mmHg*s*cm}$) und mittleren DCI (mittlere Änderung: 9691 mmHg*s*cm); der mittlere IRP reduzierte sich von 15.7 ± 8.5 auf $11.9 \pm 7.7 \text{ mmHg}$.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die unterschiedlichen Effekte auf die Untergruppen mit/ohne ösophagogastrale Ausfluss- Obstruktion (EGJOO): Die Myotomie inklusive der Cardia (aber nicht 2 cm unter die Cardia wie bei der primären Achalasie) zeigte bei den Fällen mit EGJOO deutlich schlechtere Ergebnisse.



a



b

Abb.13: Vergleich der beiden Untergruppen von Patient:innen mit Jackhammer Ösophagus mit und ohne EGJOO: Rezidivraten nach einem mittleren Follow-up von 46.5±19.0 Monaten (Abb. 13a) und Eckardt Score über die Zeit (Abb. 13b)

Langzeitfolgen bzgl. Reflux und Divertikel ("Blown-out-myotomy"): In dieser Untergruppe wurden nach POEM, bei 27 (65.9%) der Patient:innen Refluxsymptome erhoben, und mehr als die Hälfte (53.7%) nahm täglich PPI ein. Die Rate an Refluxösophagitiden lag mit insgesamt 25% ähnlich wie im Ausgangsbefund.

Die Bildung eines Pseudodivertikels im distalen Ösophagus wurde bei 4 Patient:innen (9.5%) innerhalb von 9 Monaten nach POEM gefunden, alle in der Untergruppe von Jackhammer-Patient:innen ohne EGJOO (4/20). Drei Patient:innen waren asymptomatisch im Follow-up nach 1, 3, und 6 Monaten nach POEM. Zwei Patient:innen zeigten restliche Kontraktionen oberhalb der Myotomie sowie eine inkomplette Myotomie distal in der HR-Manometrie; sie wurden erneut mit POEM oder OP behandelt; während eine gradierte Ballondilatation (30/35 mm Durchmesser) nach 8 und 9 Monaten einen nachhaltigen Effekt bei einer/einem weiteren Patient:in mit einer kleinen Hernie hatte. Der/die vierte Patient:in war asymptomatisch (60 Monate).

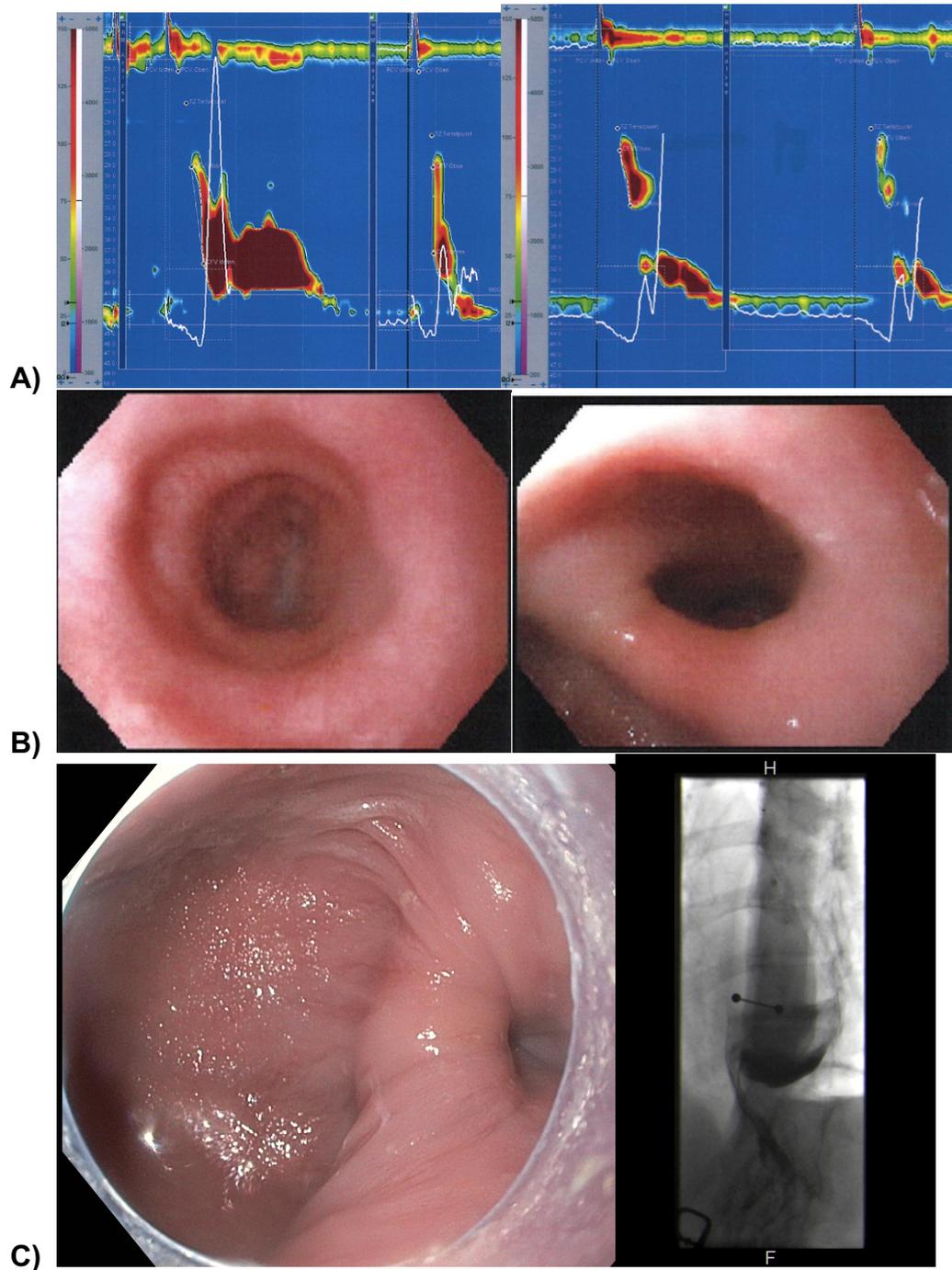


Abb. 14: Bildung eines Pseudodivertikels nach POEM bei Jackhammer mit ösophagogastraler Ausfluss-Obstruktion (EGJOO).
 A) HRM nach 3 Monaten zeigt restliche kontraktile Aktivität oberhalb der Myotomie und distal bei wohl inkompletter Myotomie. B) Endoskopisch war der Ösophagus initial nicht dilatiert, zeigte nach POEM initial aber eine geringe Ausbuchtung.
 C) Nach einem Jahr klares Pseudodivertikel ("blown-out myotomy") im 12-Monats-Follow-up mittels Endoskopie und Radiologie. Der/die Patient:in wurde erneut mit POEM behandelt.

4. Diskussion

Primäre Motilitätsstörungen des Ösophagus sind selten; die relativ gesehen häufigste dieser Erkrankungen, die idiopathische Achalasie, zählt mit einer Inzidenz von 1-3/100.000 zu den sog. seltenen Erkrankungen. Das Hauptsymptom dieser Erkrankungen ist die Dysphagie, in der Regel durch eine unkontrollierte Spastik des unteren Ösophagussphinkters, plus – bei den sog. Spastischen Motilitätsstörungen – eine sich in den Ösophagus hochziehende Spastik mit ähnlichen Auswirkungen, meist auch gemeinsam mit unterschiedlich ausgeprägten Schmerzen. Hierzu zählen neben der Achalasie Typ III auch die sog. Nicht-Achalasie bedingten Motilitätsstörungen der Speiseröhre (NAMS oder NAME auf englisch), Das therapeutische Prinzip bei diesen Erkrankungen besteht zunächst aus einer pharmakologischen Erschlaffung/Lähmung dieser Spastik durch Einnahme von Nitraten oder lokaler Injektion von Botulinumtoxin. Da beide Maßnahmen suboptimal bzw. (Botox) nur kurz wirken, besteht das vorherrschende Therapieprinzip aus einer Zerstörung des unteren Ösophagussphinkters entweder durch endoskopische „Sprengung“ (Ballondilatation) oder chirurgische Durchtrennung, der sog. Myotomie nach Heller, die anfangs offen chirurgisch und heutzutage laparoskopisch durchgeführt wird. Hier kann der Schnitt bei den spastischen Motilitätsstörungen auch nach proximal erweitert werden. Eine 2011 im NEJM erschienene vergleichende Studie über die beiden Hauptverfahren bei der primären Achalasie, endoskopische Ballondehnung und laparoskopische Heller-Myotomie (LHM), zeigte kurz- und längerfristig eine Gleichwertigkeit beider Methoden (59, 60), wobei die Ballondehnung bei etwa 25% wiederholt werden musste.

Etwa 2010 wurde eine bahnbrechende neue Technik in die Endoskopie eingeführt, die die vollständige Myotomie in einem submukösen Tunnel durchführte. Der Erstanwender, der japanische Chirurg Inoue (49) bezog sich auf eine tierexperimentelle Studie einer US-Arbeitsgruppe (50); die Methode trat danach einen weltweiten Siegeszug an, was sich in zahllosen Fallserien und in weit über 40 (!) Metaanalysen niederschlug. Auch gab es bereits relativ frühzeitig große randomisierte Studien, die POEM entweder mit der Ballondilatation (56) oder mit der LHM verglich, letztere aus unserer Arbeitsgruppe (7). POEM war der LHM gleichwertig und der Ballondilatation überlegen.

Neben der Achalasie sind Nicht-Achalasie-bedingte spastische Motilitätsstörungen des Ösophagus in der Literatur nur selten beschrieben. Langzeitergebnisse und -beobachtungen von therapeutischen Optionen sind nur spärlich vorhanden, eine standardisierte Behandlung dieser Patient:innen gibt es trotz eines hohen Leidensdrucks nicht. Dies trifft vor allem auf die neue Technik POEM zu. Bisherige Therapieansätze erfolgten hauptsächlich medikamentös-konservativ, diese zeigten im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen jedoch einen geringen Effekt auf die klinische Verbesserung der Symptomatik (61). Fast alle bisherigen POEM-Fallserien hatten aber eine kurze Follow-up-Zeit und/oder betrachteten die NAMS- Patient:innen gemeinsam mit solchen mit Achalasie Typ III.

Wir werteten daher multizentrisch nur die NAMS- Patient:innen (ohne Fälle mit Achalasie Typ III) aus und betrachteten die Subgruppe der potentiell schwierigen Jackhammer-Fälle (Definition s.o.) separat. Unser Patient:innenkollektiv zeigte mit einem Altersmeridian und einer Geschlechterverteilung von 61 Jahren und 55,8% Frauen eine der Literatur entsprechenden Verteilung eines Patient:innenkollektivs. Ein technischer Erfolg der Prozedur war bei allen 82 Patient:innen zu verzeichnen. Nach einem Follow-Up von 1-6 Monaten gab es insgesamt eine deutliche klinische Besserung im Eckardt-Score, was sich bei der Dysphagie (Delta im Eckardt-Score $0,5 \pm \text{SD } 0,8$) und bei der Abnahme der Regurgitationen (Eckardt-Delta $0,4 \pm \text{SD } 0,6$) zeigte. Brustschmerzen zeigten zunächst keine Veränderung (Eckardt-Delta $1,7$ (SD $\pm 0,7$)). Der Gewichtsverlust nahm ebenfalls ab (Eckardt-Delta $0,2$ (SD $\pm 0,5$)). Die weiteren Follow-up-Untersuchungen zeigten weiterhin gute Ergebnisse im Eckardt-Score nach 12-24 Monaten wie auch danach.

Die Literaturlauswertung findet sich in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 10).

Tabelle 10: Ergebnisse von Fallberichten/Fallserien von Patient:innen mit Jackhammer-Ösophagus (aus Arbeiten mit Schwerpunkt auf nicht- achalasie bedingten Motilitätsstörungen)

<i>Autor</i>	<i>Jackhammer</i>	<i>alle nicht achalasie- bedingte spast. Motilitätsstörungen</i>	<i>Achalasie Typ III</i>	<i>F-up</i>	<i>Ergebnisse der Jackhammer-Gruppe (wenn separate aufgeführt)</i>
Ko et al. 2014 ⁹	N=1	0	0	3 Monate	Verbesserung
Khashab et al. 2015 ¹⁰	N=10	N=9	N=54	8 Monate	keine separate Analyse der Jackhammer
Bechara et al. 2016 ¹¹	N=4	0	0	3 Monate	1 techn. Versager (kein UÖS Schnitt)
Kandulski et al. 2016 ¹²	N=1	0	0	6 Monate	Wiederauftreten von Beschwerden
Dawood et al. 2017 ¹³	N=1	0	0	1 Monat	signifikante Verbesserung
Khashab et al. 2018 ¹⁴	N=18	N=32	0	9 Monate	keine separate Analyse der Jackhammer
Filicori et al. 2019 ¹⁵	0	N=40*	0	48 Monate	90% Verbesserung des Eckardt, keine separate Analyse
Choi et al. 2019 ¹⁶	N=2	0	0	6/12 Monate	alle Beschwerdefreiheit
Albers et al. 2018 ¹⁷	N=6	0	N=7	15 Monate	keine separate Analyse der Jackhammer
Bernadot et al. 2020 ¹⁸	N=13	N=17	N=30	6 Monate	keine separate Analyse (nur NAMS ges.)
Nabi et al. 2021 ¹⁹	N=10	N=11	N=53	47 Monate **	83% erfolgreich “ im kurzzeit f-up”
Nakamura et al. 2021 ^{20***}	N=1	0	N=9	2 Jahre	keine separate Analyse der Jackhammer
Canakis et al. 2002 ²¹	N=13	0	0	16 Monate	92% Erfolgsrate (Eckardt 1.5)
Estremera-A. et al. 2022 ²²	N=0	N=7	0	10-44 Monate	Verbesserung im Eckardt Score in allen Fällen
Hosaka et al. 2022 ²³	N=21	0	0	k.A.	76% der Pat. mit f-up (N=k.A) mit klinischer Verbesserung §

UÖS, unterer Ösophagusphinkter; NAMS, Nicht Achalasie-bedingte spastische Motilitätsstörungen; Eckardt, Eckardt Symptom Score; f-up, follow-up; k.A.; keine Angaben; * bestehend aus 15 hyperkontraktilen Ösophagi (keine weitere Definition), 11 distalen Ösophagusspasmen und 14 ösophagogastrischen Ausflussobstruktionen; ** nur für 57 % der Fälle verfügbar, nicht weiter spezifiziert; *** Patient:innen > 75 Jahre § nur 21/87 mit POEM behandelt; 13 erhielten keine Therapie, 10 mit spontaner Verbesserung

Eine multizentrische Studie einer Arbeitsgruppe aus Baltimore, Maryland, USA von 2015 untersuchte den therapeutischen Stellenwert der POEM bei insgesamt 73 Patient:innen mit spastischen Ösophaguserkrankungen (62). Jedoch hatten 54 Patient:innen eine Achalasie Typ III, 9 Patient:innen eine DES und 10 einen Jackhammer. Hierbei zeigte sich eine Besserung des Eckardt Score im Gesamten von präinterventionell 6,73 auf postinterventionell 1,13. Bei dieser Studie zeigten sich auch die Brustschmerzen deutlich verbessert bei 87 % der Patient:innen, die vor POEM über Brustschmerzen berichteten. Bei unseren Ergebnissen ergab sich ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Brustschmerzen von einem präinterventionellen Eckardt-Score von 1,7 auf 0,5 nach 12-24 Monaten und 0,6 nach mehr als > 24 Monaten.

Khashab et. al führten erneut ebenfalls eine internationale multizentrische Studie mit allerdings nur 50 Patient:innen und nur über 9 Monate durch, hier zeigte sich ein klinischer Erfolg von POEM bei 84 % der EGJ- Ausfluss- Obstruktion und 93 % der DES und Jackhammer(53). In einer single- Center Studie von Filicori et. al mit n= 40 Patient:innen zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung des Eckardt- Scores bei 90% der Patient:innen in einem Zeitraum von 48 Monaten (63). Bei 30 Patient:innen konnte man in einer Kurzzeitstudie von Bernardot ebenfalls eine Verbesserung des Eckardt-Scores von NAMS-Patient:innen feststellen, die Studie hatte 60 Patient:innen, hiervon jedoch 30 Achalasie Typ III- Patient:innen eingeschlossen (64). 2021 untersuchten Nabi et al. 21 NAMS (und weitere 53 Achalasie Typ III) –Patient:innen zwar über 47 Monate(3), gaben jedoch nur ein Ergebnis über ein kurzzeitiges Follow-Up ab. Canakis et al. schlossen 13 Patient:innen in ihre Studie über 16 Monate ein (65) und zeigten eine 92%ige Erfolgsrate bzgl. Einer Verbesserung des Eckardt-Scores.

In all diesen Studien zeigte sich die POEM als sichere und zumeist erfolgreiche Therapiemethode. Jedoch sind durchweg wenig Patient:innen eingeschlossen, mit zumeist eher kurzer Follow-up-Zeit

In der Zusammenschau betrug die durchschnittliche Länge der Myotomie in unserer Studie 15 cm in der Gesamtgruppe und 16,2 cm bei den Jackhammer Patient:innen. Dies entspricht den Daten der Studie von Khashab et. al von 2015, hier war die Länge der Myotomie durchschnittlich mit 16 cm angegeben. Es wird angemerkt, dass dies

der doppeltem Myotomie-Länge im Vergleich zu den Achalasie – Patient:innen entspricht. In der gängigen Literatur finden wir dies wieder, die Länge der Myotomie bei Jackhammern beispielsweise entspricht häufig zweidrittel des Ösophagus(66).

Die Refluxrate hingegen sowie die Einnahme der PPIs waren am Ende des Follow-ups gestiegen.

Diese Ergebnisse waren sowohl in der gesamten Gruppe der NAMS als auch in der Gruppe der Jackhammer- Patient:innen kongruent. Allerdings zeigte sich in der Unteranalyse der Jackhammer- Patient:innen dass diejenigen mit zusätzlicher Outflow- Obstruktion vermutlich eines längeren Myotomie-Schnitts in die Cardia – wie bei der Achalasie III - bedurft hätten. Dies ist eine wesentliche Konsequenz aus diesen Daten für den klinischen Alltag

Kritisch lässt sich festhalten, dass es kein standardisiertes Verfahren zur POEM in allen teilnehmenden Zentren gab, jedoch wurde in jedem Fall ein sehr ähnliches Prozedere eingehalten, da sich weltweit die POEM-Techniken nur marginal unterscheiden. Die Schnittführung seitlich versus posterior hat sich in einer randomisierten Studie als gleichwertig erwiesen (67) .

Ansonsten gelten die bekannten Einschränkungen retrospektiver multizentrischer Analysen. Die vollständige Erfassung aller in einem bestimmten Zeitraum therapierten Patient:innen kann – in Abhängigkeit der jeweiligen Datenbanken - oft nicht garantiert werden. Die Erfassung klinischer und objektiver Parameter kann eingeschränkt sein, Nachinterpretationen einzelner Befunde, bei denen bestimmte Parameter fehlen, können problematisch sein. Allerdings werden seit der randomisierten Studie von Boeckxstaens et al. Im NEJM 2011 (45) standardmäßig in nahezu allen Studien der Eckardt-Score verwendet. Zudem wurden alle Manometriebefunde durchgesehen und neu klassifiziert, unter aktiver Mitwirkung eines der international angesehensten Motilitäts-Experten, John Pandolfino, der die Chicago-Klassifikation der Ösophagusmotilitätstörungen mitentwickelt hat und auch weitere Versionen mitbetreut. Dies ist gegenüber allen anderen retrospektiven Studien ein entscheidender Vorteil.

5. Zusammenfassung

Primäre Motilitätsstörungen des Ösophagus sind selten; am häufigsten tritt die idiopathische Achalasie auf. Hier gibt es zahlreiche Studien zu Diagnostik und Therapie. Demgegenüber sind nicht Achalasie-bedingte Motilitätsstörungen der Speiseröhre (NAMS) in der Literatur deutlich weniger und auch meist nur in Fallserien repräsentiert; Langzeitergebnisse und -beobachtungen sind hierbei in der Minderheit. In der Gruppe der NAMS ist die häufigste Untergruppe der sog. Jackhammer-Ösophagus, der als alleinige Entität nur selten erforscht wird. Bei NAMS-Patient:innen gilt – aufgrund begrenzter Evidenz – die neue endoskopische Myotomie-Methode (POEM/perorale endoskopische Myotomie) als besonders vielversprechend.

Die vorliegende retrospektive multizentrische Erhebung zeigt die 2-Jahres-Ergebnisse der POEM-Therapie bei NAMS-Patient:innen. Unser Patient:innenkollektiv zeigte mit einem Altersmedian und einer Geschlechterverteilung von 61 Jahren und 55,8% Frauen eine der Literatur entsprechenden Verteilungsmuster. Ein technischer Erfolg der POEM-Prozedur war bei allen 82 Patient:innen zu verzeichnen. Nach einem Follow-Up von 1-6 Monaten gab es insgesamt eine deutliche klinische Besserung im Eckardt-Score, was sich bei der Dysphagie (Delta im Eckardt-Score $0,5 \pm \text{SD } 0,8$) und bei der Abnahme der Regurgitationen (Eckardt-Delta $0,4 \pm \text{SD } 0,6$) zeigte. Brustschmerzen zeigten zunächst keine Veränderung (Eckardt-Delta $1,7 (\text{SD} \pm 0,7)$). Der Gewichtsverlust nahm ebenfalls ab (Eckardt-Delta $0,2 (\text{SD} \pm 0,5)$). Die weiteren Follow-up-Untersuchungen zeigten weiterhin gute Ergebnisse im Eckardt-Score nach 12-24 Monaten wie auch danach. Bei der Untergruppe der Jackhammer-Patient:innen konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei gleichzeitigem Vorliegen einer distalen Abflussstörung (EGJOO, esophagogastric junction outflow obstruction) die Myotomie bis in den proximalen Magen verlängert werden muss. Die Ergebnisse beeinflussen deshalb den klinischen Alltag, und die erarbeitete Evidenz ist zudem für Patient:innenaufklärungsgespräche relevant.

5. Summary

Primary esophageal motility disorders are rare, the most common one is the idiopathic achalasia. There are numerous studies on diagnostics and therapy. In contrast, non-achalasia-related esophageal motility disorders (NAMS) are significantly less represented in the literature and are usually only represented in case series. Long-term results and observations are in the minority. In the group of NAMS, the most common subgroup is the so-called Jackhammer esophagus, which is rarely researched as a sole entity. For NAMS patients: due to limited evidence, the new endoscopic myotomy method (POEM/peroral endoscopic myotomy) is considered particularly promising.

The present retrospective multicenter survey shows the 2-year results of POEM therapy in NAMS patients: inside. Our patient collective showed a distribution pattern consistent with the literature with an age median and a gender distribution of 61 years and 55.8% women. A technical success of the POEM procedure was recorded in all 82 patients. After a follow-up of 1-6 months, there was an overall clear clinical improvement in the Eckardt score, which was reflected in dysphagia (delta in the Eckardt score $0.5 \pm \text{SD } 0.8$) and in the decrease in regurgitation (Eckardt -Delta $0.4 \pm \text{SD } 0.6$). Chest pain initially showed no change (Eckardt delta $1.7 (\text{SD } \pm 0.7)$). Weight loss also decreased (Eckardt delta $0.2 (\text{SD } \pm 0.5)$). Further follow-up examinations continued to show good results in the Eckardt score after 12-24 months and afterwards. In the subgroup of Jackhammer patients, it was further shown that if there was a simultaneous distal outflow obstruction (EGJOO, esophagogastric junction outflow obstruction), the myotomy must be extended into the proximal stomach. The results therefore influence everyday clinical practice, and the developed evidence is also relevant for patient education discussions.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen:

NAMS = Nicht Achalasie- bedingte spastische Motilitätsstörungen

LES = Lower Esophagus Sphincter

UÖS = Unterer Ösophagussphinkter

OÖS = Oberer Ösophagussphinkter

IRP = Integrierter Relaxationsdruck

HRM = Hochauflösende Ösophagusmanometrie

DCI = Distal Contractile Intregal,

CC = Chicago Classification

ÖGD = Ösophagoduodenoskopie

BMI = Body Mass Index

POEM = Perorale endoskopische Myotomie

EGJ = Esophagogastric Junction

EGJOO = Esophagogastric Junction Outflow Obstruction

UES = Upper Esophagus Sphincter

CFV = Contractile Front Velocity

DL = Distale Latenz

CDP = Contractile Deceleration Point

PPI = Protonenpumpeninhibitoren

SD = Standardabweichung

IQR = Interquartilbereich

EÖE = Eosinophile Ösophagitis

7. Literaturverzeichnis

1. Lear CS, Flanagan JB, Jr., Moorrees CF. The Frequency of Deglutition in Man. *Arch Oral Biol.* 1965;10:83-100.
2. Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An Overview of Achalasia and Its Subtypes. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(7):411-21.
3. Nabi Z, Chavan R, Ramchandani M, Basha J, Jagtap N, Karyampudi A, et al. Long-term Outcomes of Per-oral Endoscopic Myotomy in Spastic Esophageal Motility Disorders: A Large, Single-Center Study. *Journal of clinical gastroenterology.* 2021;55(7):594-601.
4. Achem SR. Treatment of spastic esophageal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33(1):107-24.
5. Gyawali CP, Penagini R. Clinical usefulness of esophageal high resolution manometry and adjunctive tests: An update. *Dig Liver Dis.* 2021;53(11):1373-80.
6. Muller M, Gockel I. [Esophageal motility disorders]. *Internist (Berl).* 2015;56(6):615-6, 8-20, 22-4.
7. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, Repici A, von Rahden BHA, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *N Engl J Med.* 2019;381(23):2219-29.
8. Werner YB, von Renteln D, Noder T, Schachschal G, Denzer UW, Groth S, et al. Early adverse events of per-oral endoscopic myotomy. *Gastrointestinal endoscopy.* 2017;85(4):708-18.e2.
9. Werner YB, Costamagna G, Swanstrom LL, von Renteln D, Familiari P, Sharata AM, et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut.* 2016;65(6):899-906.
10. Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2013;145(2):309-11.e1-3.
11. von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *The American journal of gastroenterology.* 2012;107(3):411-7.
12. Niers N (2000) Der physiologische Schluckvorgang und altersbedingte Veränderungen. In: KOLB, G. (Hrsg.) *Dysphagie. Kompendium für Ärzte und Sprachtherapeuten in Klinik, Rehabilitation und Geriatrie.* Urban und Vogel, München.
13. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):691-707, vii.
14. Aus Wendler, J., W. Seidner, U. Eysholdt : *Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie*
15. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet.* 2001;358(9284):823-8.
16. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1617-34.

17. Gockel I, Rabe SM, Niebisch S. Before and after Esophageal Surgery: Which Information Is Needed from the Functional Laboratory? *Visc Med.* 2018;34(2):116-21.
18. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62(4):325-32.
19. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1588-98.
20. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. New technologies in the gastrointestinal clinic and research: impedance and high-resolution manometry. *World J Gastroenterol.* 2009;15(2):131-8.
21. van Hoeij FB, Bredenoord AJ. Clinical Application of Esophageal High-resolution Manometry in the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(1):6-13.
22. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(8):796-806.
23. Park MI. Recent concept in interpreting high-resolution manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(1):90-3.
24. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 1):G677-84.
25. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74.
26. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with Dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):349-56.
27. Keller J, Fox MR, Allescher HD, Frieling T, Fuchs KH, Goebel-Stengel M, et al. [Interpretation und performance of high-resolution esophageal manometry: Recommendations of the German Association of Neurogastroenterology and Motility (DGNM) and the German Association of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(11):1378-408.
28. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* 2008;57(3):405-23.
29. Yadlapati R, Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. What is new in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14053.
30. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):27-37.
31. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0((c)). *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14058.
32. Willis T. Pharmaceutie rationali, sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore. 1674.<https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-2427091R-bk>
33. Hurst, A. F.: Treatment of Achalasia of the

- Cardia (So-called Cardiospasm). *Lancet*, 1: 618, 1927.
34. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus*. 2018;31(9).
 35. Reynolds JC, Parkman HP. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989;18(2):223-55.
 36. Boeckxstaens GE. Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1610-2.
 37. de Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(7):1119-24.
 38. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383(9911):83-93.
 39. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013;144(4):718-25; quiz e13-4.
 40. Konturek JW, Thor P, Lukaszyk A, Gabryelewicz A, Konturek SJ, Domschke W. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48(2):201-9.
 41. Almansa C, Heckman MG, DeVault KR, Bouras E, Achem SR. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients. *Dis Esophagus*. 2012;25(3):214-21.
 42. Sperandio M, Tutuian R, Gideon RM, Katz PO, Castell DO. Diffuse esophageal spasm: not diffuse but distal esophageal spasm (DES). *Dig Dis Sci*. 2003;48(7):1380-4.
 43. Gelfond M, Rozen P, Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*. 1982;83(5):963-9.
 44. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1410-5.
 45. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807-16.
 46. von Rahden BHA. [Current Treatment of Achalasia 2019]. *Zentralbl Chir*. 2019;144(2):163-70.
 47. Kostic S, Johnsson E, Kjellin A, Ruth M, Lonroth H, Andersson M, et al. Health economic evaluation of therapeutic strategies in patients with idiopathic achalasia: results of a randomized trial comparing pneumatic dilatation with laparoscopic cardiomyotomy. *Surg Endosc*. 2007;21(7):1184-9.
 48. Ortega JA, Madureri V, Perez L. Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia. *Gastrointestinal endoscopy*. 1980;26(1):8-10.
 49. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265-71.
 50. Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy*. 2007;39(9):761-4.

51. Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, Ismail A, Chen YI, Chavez YH, et al. Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(1):35-44.
52. Minami H, Isomoto H, Yamaguchi N, Ohnita K, Takeshima F, Inoue H, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for diffuse esophageal spasm. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E79-81.
53. Khashab MA, Familiari P, Draganov PV, Aridi HD, Cho JY, Ujiki M, 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):E1031-E6.
54. Marano L, Pallabazzer G, Solito B, Santi S, Pigazzi A, De Luca R, et al. Surgery or Peroral Esophageal Myotomy for Achalasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3001.
55. Albers D, Witt M., Pandolfino J., Rösch T., Schachschal G., Beyna T., Neuhaus H., Allescher H.-D., Martinek J., Repici A., Schumacher B., Werner Y. Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Hypercontractile (Jackhammer) Esophagus: A Retrospective Multicenter Series with Long-Term-Follow-up
56. Ponds FA, Fockens P, Lei A, Neuhaus H, Beyna T, Kandler J, et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):134-44.
57. Werner YB, von Renteln D, Noder T, Schachschal G, Denzer UW, Groth S, et al. Early adverse events of per-oral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(4):708-18 e2.
58. Nast JF, Berliner C, Rosch T, von Renteln D, Noder T, Schachschal G, et al. Endoscopy versus radiology in post-procedural monitoring after peroral endoscopic myotomy (POEM). *Surg Endosc*. 2018;32(9):3956-63.
59. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, et al. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2015.
60. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *The New England journal of medicine*. 2011;364(19):1807-16.
61. Patti MG, Pellegrini CA, Arcerito M, Tong J, Mulvihill SJ, Way LW. Comparison of medical and minimally invasive surgical therapy for primary esophageal motility disorders. *Arch Surg*. 1995;130(6):609-15; discussion 15-6.
62. Khashab MA, Messallam AA, Onimaru M, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, et al. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1170-7.
63. Filicori F, Dunst CM, Sharata A, Abdelmoaty WF, Zihni AM, Reavis KM, et al. Long-term outcomes following POEM for non-achalasia motility disorders of the esophagus. *Surg Endosc*. 2019;33(5):1632-9.
64. Bernardot L, Roman S, Barret M, Vitton V, Wallenhorst T, Pioche M, et al. Efficacy of per-oral endoscopic myotomy for the treatment of non-achalasia esophageal motor disorders. *Surg Endosc*. 2020;34(12):5508-15.

65. Canakis A, Xie G, Kim RE. Peroral Endoscopic Myotomy Is an Effective Treatment Option for Managing Jackhammer Esophagus: A Single Center Experience. *J Clin Gastroenterol*. 2022.
66. Bechara R, Ikeda H, Inoue H. Peroral endoscopic myotomy for Jackhammer esophagus: to cut or not to cut the lower esophageal sphincter. *Endosc Int Open*. 2016;4(5):E585-8.
67. Ichkhanian Y, Abimansour JP, Pioche M, Vosoughi K, Eleftheriadis N, Chiu PWY, et al. Outcomes of anterior versus posterior peroral endoscopic myotomy 2 years post-procedure: prospective follow-up results from a randomized clinical trial. *Endoscopy*. 2021;53(5):462-8.

8. Danksagung

Mein Dank gilt vor allen Dingen Herrn Prof. Dr. Thomas Rösch für die Bereitstellung des Themas, für seine Betreuung der Dissertation, für seine immerwährende Unterstützung, konstruktive Kritik und die hilfreichen Beratungen und Korrekturen.

Frau Dr. Yuki Werner als offizielle Betreuerin der Arbeit.

Frau Dr. Katharina Zimmermann – ohne die diese Arbeit niemals fertiggestellt worden wäre. Danke für all Deine selbstlose Hilfe, die unzähligen Abende, die Du mit meinen Fragen verbracht hast, Deine Motivation, dass Du jederzeit da warst und für all Deine Menschlichkeit.

Frau Dr. Marie Rösch – Danke, dass Du immer dran geglaubt hast, für Deine Positivität und für sämtliche Briefumschläge, die stets schon mit einem “Dr.“ beschriftet waren.

Last but not least meinem Mann Carsten, der mir immer den Rücken freigehalten hat. Danke für das zahllose Zu-Bett-Bringen der Kinder, für Deine Wahnsinnsgeduld und der manchmal wirklich großartigen Fähigkeit auf Durchzug zu schalten.

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung *[als letztes Blatt in die Dissertation einzubinden]*

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: