

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

**Bedeutung der hochauflösenden Ösophagusmanometrie für  
die Diagnostik achalasieartiger Erkrankungen -  
Vergleich des internationalen Standardverfahrens  
mit der 24h-Impedanzmanometrie**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Marek Ivo Boedler  
aus Bergisch Gladbach

Hamburg 2024

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.12.2025**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:** PD Dr. Hanno Ehlken

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:** Prof. Dr. Thomas Rösch

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Überblick.....	5
1.2 Anatomie und Physiologie des Ösophagus.....	6
1.3 Die Chicago-Klassifikation für Störungen der Ösophagusmotilität .....	7
1.4 Manometrische Untersuchungsmethoden des Ösophagus.....	8
1.4.1 Hochauflösende Kurzzeit-Ösophagusmanometrie .....	8
1.4.2 Hochauflösende Langzeit-Ösophagusmanometrie .....	11
1.5 Störungen der Ösophagusmotilität .....	13
1.5.1 Achalasie .....	13
1.5.3 Distaler Ösophagusspasmus .....	17
1.5.4 Hyperkontraktiler Ösophagus .....	18
1.5.5 Fehlende Kontraktilität .....	19
1.5.6 Leichte Ösophagusmotilitätsstörungen.....	20
1.6 Problemstellung und Zielsetzung .....	21
<b>2 Methodik .....</b>	<b>23</b>
2.1 Patientenauswahl .....	23
2.2 Ablauf und Auswertung der HRM .....	23
2.2.1 Standard-HRM mit 10 Wasserschlucken .....	23
2.2.2 Festspeisen-HRM .....	24
2.2.3 Erhobene Messparameter der HRM .....	25
2.3 Auswertung der LZ-HRM .....	26
2.4 Diagnosevergabe .....	28
2.5 Grenzwertige und andere Diagnosen.....	29
2.6 Vor- und Begleiterkrankungen.....	29
2.7 Statistische Methoden .....	30
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1 Patientengut .....	31
3.2 Ergebnisse der W-HRM.....	32
3.3 Ergebnisse der R-HRM: .....	33
3.4 Ergebnisse der LZ-HRM .....	34
3.5 Vergleich der einzelnen Verfahren .....	35
3.6 Analyse der Messparameter der LZ-HRM im Tagesverlauf .....	38

3.6.1 Total EGJ-CI .....	38
3.6.2 IRP .....	39
3.6.3 Maximales DCI.....	40
3.6.4 Distale Latenz .....	41
3.8 Korrelation der Messergebnisse von W-HRM und Voruntersuchung .....	43
3.9 Korrelation der Messparameter innerhalb der LZ-HRM .....	44
3.9.1 Vergleich Prandial vs. Interdigestiv.....	44
3.9.2 Vergleich Tag vs. Nacht.....	45
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>46</b>
4.1 Diagnostische Sensitivität der einzelnen Untersuchungsformen.....	46
4.2 Messparameter im Tagesverlauf und im Vergleich zur W-HRM .....	50
4.2.1 Total EGJ-CI .....	50
4.2.2 Maximales DCI.....	51
4.2.3 IRP .....	54
4.2.4 Distale Latenz .....	56
4.3 Stärken und Schwächen.....	57
4.4 Chicago-Klassifikation 4.0 .....	58
4.5 Fazit und Ausblick .....	61
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>76</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>77</b>
<b>10 Veröffentlichungen .....</b>	<b>78</b>
<b>11 Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Überblick

Ösophagusmotilitätsstörungen sind gutartige Erkrankungen der Speiseröhre, bei denen durch eine Störung bzw. Schädigung der für den Schluckakt zuständigen Muskulatur und Nervengeflechte der Nahrungstransport beeinträchtigt ist. Typischerweise gehen diese Erkrankungen mit Dysphagie und/oder retrosternalen Schmerzen einher. Daher ist die Diagnosestellung vor allem seltener Motilitätsstörungen wie der Achalasie und dem distalen Ösophagusspasmus aufgrund von Krankheiten mit teilweise ähnlicher Symptomatik und deutlich höherer Prävalenz (wie z. B. gastroösophageale Refluxkrankheit/GERD, Ösophaguskarzinom oder Angina pectoris bei koronarer Herzerkrankung) oft schwierig (Ates und Vaezi 2015, Rohof und Bredenoord 2017). Grundlegend lassen sich Ösophagusmotilitätsstörungen in zwei Untergruppen einordnen: solche mit fast immer vorhandener deutlich ausgeprägter Symptomatik, wovon die Achalasie die am besten untersuchte darstellt, und solche, die zwar beeinträchtigend auf die Funktion des Ösophagus wirken, aber nicht zwingend Symptome hervorrufen (Kahrilas et al. 2015).

Entscheidend in der Diagnostik ist nach dem endoskopischen Ausschluss anderer (potenziell maligner) Ursachen die Untersuchung mit der hochauflösenden Ösophagusmanometrie (HRM), deren etablierte Form die Kurzzeituntersuchung mit einer definierten Anzahl an Wasserschlucken ist (W-HRM; Schlottmann und Patti 2018, Pandolfini und Gawron 2015). Allerdings gibt es deutliche Hinweise darauf, dass die momentan noch wenig verbreitete Langzeit-HRM (LZ-HRM) wesentlich sensitiver ist und erhebliche Einflüsse auf die Diagnosestellung haben kann (Keller et al. 2017).

Je nach Unterform der Motilitätsstörung erfolgt die Therapie diätetisch, medikamentös, über interventionelle Verfahren wie die Ballon-Dilatation bzw. die perorale endoskopische Myotomie (POEM) oder operativ mit der laparoskopischen Myotomie nach Heller. Übergeordnetes Ziel bei der Achalasie ist die Senkung des Ruhedrucks im Bereich des unteren Ösophagussphinkters (Ahmed und Othman 2019).

## 1.2 Anatomie und Physiologie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein tubuläres Organ, dessen Hauptaufgabe der Transport von Nahrung vom Pharynx bis zum Magen ist. Er beginnt am Musculus cricopharyngeus als Teil des oberen Ösophagussphinkters (OÖS) und endet am ösophagogastralen Übergang (Esophagogastric Junction, EGJ) bzw. unter dem unteren Ösophagussphinkter (UÖS; Bajwa und Kasi 2019). Die Länge des Organs variiert zwischen ca. 19 – 25 cm bei Männern und 18 – 22 cm bei Frauen (Oezcelik und DeMeester 2011). Aus topografischer Sicht kann der Ösophagus in einen zervikalen (C6 – Th1/2), einen thorakalen (Th1/2 – Th10) und einen abdominellen Abschnitt (Th10 – Th11) unterteilt werden, wobei der thorakale Abschnitt den größten Anteil ausmacht (Mashimo und Goyal 2006). Weiterhin verfügt das Organ über mehrere physiologische Engstellen: die obere Ösophagusenge auf Höhe des Ringknorpels des Larynx (entspricht der engsten Stelle des Organs), die mittlere Ösophagusenge, welche durch den angrenzenden Aortenbogen entsteht sowie die untere Ösophagusenge im Bereich des Hiatus diaphragmaticus bzw. des UÖS (Schaefer und Trocinski 2019).

Der Wandaufbau des Ösophagus entspricht in großen Teilen dem vierteiligen Aufbau des Magen-Darm-Traktes bestehend aus Tunica mucosa, Submucosa, Muscularis und Adventitia bzw. Peritoneum. Eine Ausnahme davon bildet u. a. das Vorhandensein von quergestreifter Muskulatur im proximalen Abschnitt, welche im Verlauf von glatten Muskelzellen abgelöst wird. Weiterhin besteht die Tunica mucosa aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel, das für das menschliche Verdauungssystem charakteristische einschichtig hochprismatische Epithel beginnt erst im Bereich des UÖS (Oezcelik und DeMeester 2011).

Entsprechend der Histologie der Muskulatur des Ösophagus erfolgt die Innervation für den Schluckakt einer ähnlichen Unterteilung. Die quergestreifte Muskulatur im proximalen Abschnitt wird größtenteils über Motoneuronen des Nervus laryngeus recurrens aus dem Nucleus ambiguus angesteuert, während die glatte Muskulatur im distalen Anteil des Ösophagus indirekt über Motoneurone des Nucleus dorsalis nervi vagi innerviert wird, indem ihre Efferenzen auf den in der Muscularis propria liegenden Plexus myentericus übertragen werden (Mashimo und Goyal 2006, Nikaki et al. 2019).

Der Ablauf des Schluckakts im Ösophagus selbst erfolgt nach der oralen Phase und Passage des Bolus durch den relaxierten OÖS über eine sequentielle Aktivierung des Bereiches oral und Inhibierung des Bereiches aboral des Bolus. Dies sorgt für die notwendige peristaltische Welle, um den Bolus in Richtung Magen zu transportieren. Gesteuert wird dieser Vorgang über die oben erwähnten nervalen Strukturen (Oezcelik und DeMeester 2011, Mashimo und Goyal 2006, R., Nikaki et al. 2019). Die schluckinduzierte Peristaltik wird auch primäre Peristaltik genannt. Zusätzlich dient die durch Dehnung ausgelöste sekundäre Peristaltik dazu, bei Bolusresten und Refluxereignissen auch in Abwesenheit von weiteren willkürlichen Schluckakten den Transport in den Magen zu gewährleisten. Im Gegensatz zum normalen Schluckakt wird die glatte Muskulatur des Ösophagus beim Vorgang der sekundären Peristaltik nicht über das ZNS angesteuert, sondern über periphere Mechanismen (Bajwa und Kasi 2019, Nikaki et al. 2019).

### **1.3 Die Chicago-Klassifikation für Störungen der Ösophagusmotilität**

Die Entwicklung der HRM durch Ray Eugene Clouse sowie deren Darstellung als detailliert interpretierbare Drucktopographie-Plots erlaubte nach ihrer Einführung revolutionäre Möglichkeiten der Objektivierung im Bereich der Diagnostik von Ösophagusmotilitätsstörungen. Aufgrund dessen entstand eine neue Klassifikation, die nach dem Ort ihrer Konzeption benannt wurde: die Chicago-Klassifikation (CC). Sie beruht auf in Expertengremien festgelegten, standardisierten Messparametern, um Patienten mit nicht obstruktiver Dysphagie bzw. ösophagealen Schmerzen in Diagnoseuntergruppen aufzugliedern (Gyawali 2012).

Die Unterteilung basiert auf einem Top-Down-Ansatz, bei dem der integrierte Relaxationsdruck (IRP) als Maß einer funktionellen Obstruktion am EGJ ausschlaggebend für die Diagnosevergabe von Motilitätsstörungen mit einer dortigen Abflussbehinderung ist. Bei einem unauffälligem IRP sind Aspekte wie die Geschwindigkeit der peristaltischen Welle, für welche die Distale Latenz (DL) als Parameter verwendet wird, und das Ausmaß der Kontraktilität beim Schluckakt (wird in der Manometrie in Form des distalen kontraktilen Integrals angegeben; DCI) relevant für die Unterteilung in schwere und leichte Störungen der Peristaltik (Kahrilas

et al. 2015, Rohof und Bredenoord 2017, Schlottmann et al. 2017). Die genaue Definition dieser Parameter erfolgt in Kapitel 2.2.3.

Die dritte Version der CC wurde im Jahre 2015 eingeführt und dient als Grundlage für die Auswertung des Patientenkollektivs dieser Arbeit. Bis zur Veröffentlichung der vierten Version im Januar 2021 war sie der Maßstab, nach dem Diagnosen für Ösophagusmotilitätsstörungen, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden, vergeben wurden (Kahrilas et al. 2015). Die vierte Version führt die Unterscheidung zwischen verlässlichen und möglichen Diagnosen ein, benutzt aber im Wesentlichen die gleichen Parameter und Algorithmen für die Auswertung (Yadlapati et al. 2020).

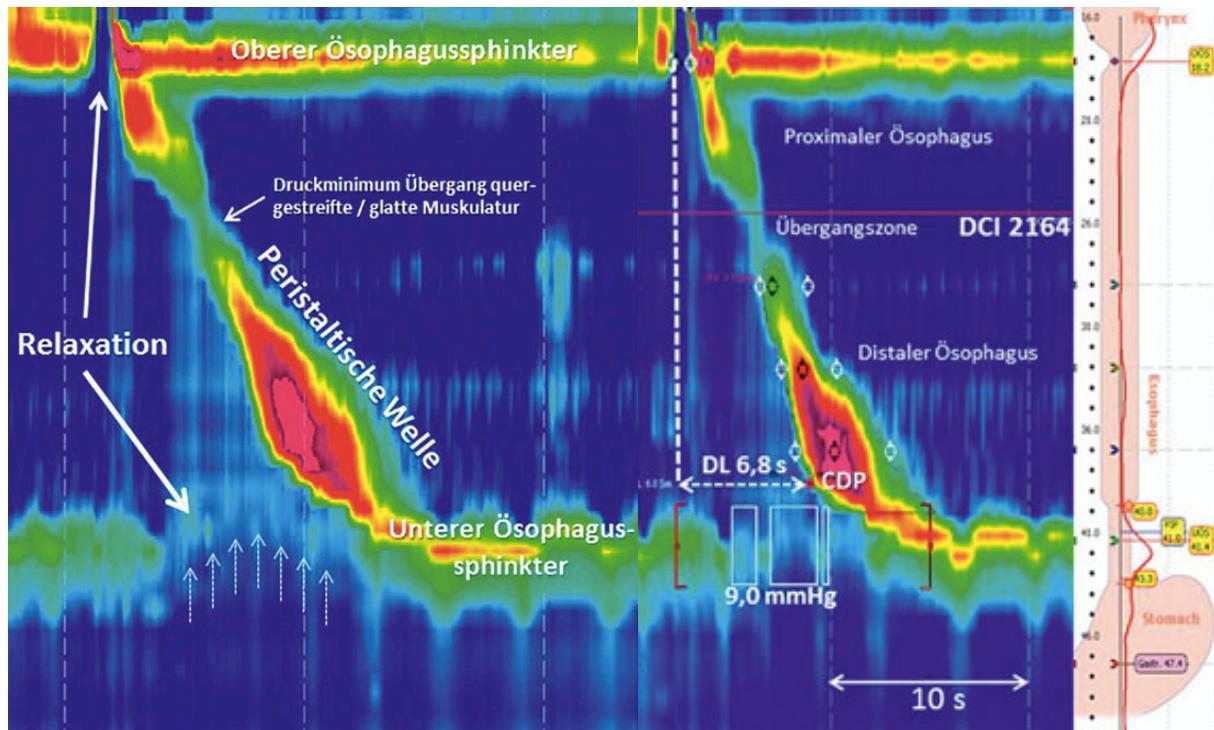
## **1.4 Manometrische Untersuchungsmethoden des Ösophagus**

### **1.4.1 Hochauflösende Kurzzeit-Ösophagusmanometrie**

Die seit 10 bis 15 Jahren klinisch verfügbare HRM gilt mittlerweile als das Standardverfahren in der Diagnostik von Motilitätsstörungen des Ösophagus (Yadlapati 2017). Hierbei wird ein Katheter mit sehr nah aneinander liegenden Drucksensoren (1 bis 2 cm Abstand im Tubulus,  $\leq 1$  cm an den Sphinkteren, insgesamt über 30 Sensoren) verwendet, um die Druckverhältnisse vom OÖS bis zum EGJ ableiten zu können. Dies geschieht über ein festgelegtes Untersuchungsprotokoll, das mindestens zehn Wasserschlucke enthält. Die in der Analysesoftware angezeigte Drucktopografie wird über verschiedene Interpolationsverfahren erstellt (Carlson und Pandolfini 2015, Bredenoord et al. 2012, Kahrilas et al. 2015). Basierend auf internationalen Normwerten und den Kriterien der CC kann daraus eine Diagnose abgeleitet werden.

Vor der Einführung der HRM wurden die Druckverhältnisse im Ösophagus durch Liniengrafiken dargestellt, welche über technisch limitierte Manometrie-Systeme mit 4 bis 8 Sensoren gemessen wurden. Die Messergebnisse korrelierten allerdings schlecht mit der Symptomstärke und dem Krankheitsverlauf (Clouse et al. 1991, Kahrilas et al. 1998, Ott et al. 1987). Weiterhin gingen die Auswertungen mit einer erheblichen Inter-Observer-Variabilität einher (Nayar et al. 2005). Durch die Einführung der HRM konnte in diesen Bereichen eine erhebliche Verbesserung

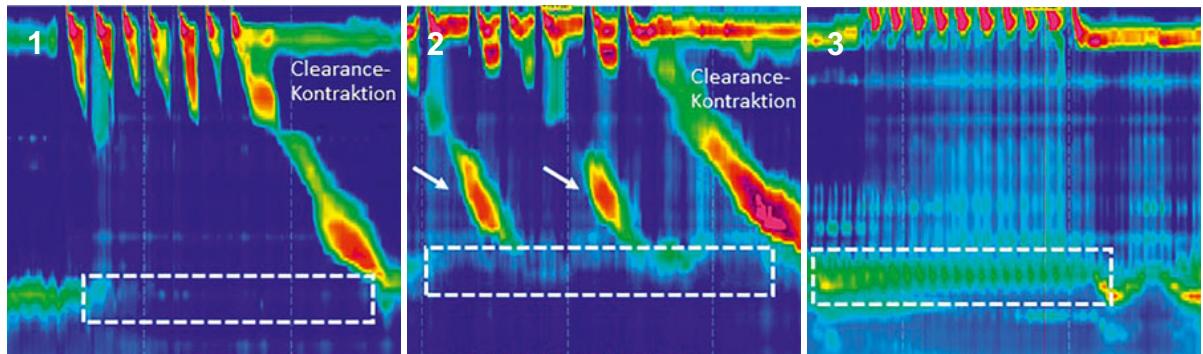
bewirkt sowie das Ausmaß an erforderlicher Expertise für die Durchführung der Untersuchung gesenkt werden (Fox et al. 2014, Fox et al. 2008, Pandolfino 2010).



**Abb. 1: Manometrische Darstellung normaler Schluckakte.** Die vertikale Achse stellt den Verlauf des Ösophagus bis zum Mageneingang dar, die horizontale Achse die zeitliche Abfolge. Die obere Druckbande entsteht durch den OÖS, die schräg verlaufenden Druckbanden durch die peristaltische Welle des Schluckaktes. Die untere Bande kommt durch den Druck des UÖS zustande. Direkt ablesbar sind die Werte für den IRP (9 mmHg), die DL (6,8 s) sowie das DCI (2164 mmHg\*cm\*s), welche sich alle im Normbereich befinden (Keller et al. 2018).

In vielen Fällen werden zusätzliche Untersuchungsschritte zur Verbesserung der Sensitivität verwendet. Dies ist durch die Annahme begründet, dass eine nur auf zehn Wasserschlucken basierende HRM nicht repräsentativ für normales Ess- und Trinkverhalten sein kann (Sweis et al. 2014). Die zusätzliche Anwendung von multiplen schnellen Schlucken (Multiple Rapid Swallows, MRS) oder einem schnellem Trinkversuch gibt u. a. Aufschlüsse über Beschwerden bei Patienten mit hypotensiven Motilitätsstörungen, da dadurch das potenzielle Fehlen der funktionellen Reserve, also der Clearance-Kontraktion nach MRS, aufgezeigt werden kann (Elvevi et al. 2015). MRS und schnelles Trinken unterscheiden sich in der Menge der zu konsumierenden Flüssigkeit und in der Art der Verabreichung; während bei MRS vier- bis sechsmal in

kurzer Abfolge ein Volumen von 2 ml Wasser angereichert wird und geschluckt werden muss, soll beim schnellen Trinken ein Glas mit einem Volumen von 100 bis 200 ml in kurzer Zeit ausgetrunken werden.



**Abb. 2: Schnelles Trinken bei drei verschiedenen Patienten.** 1 Normalbefund (Unterdrückung der Peristaltik mit Relaxation des UÖS und finaler Clearance-Kontraktion) 2 hypertensiv-spastische Motilitätsstörung (Relaxation des UÖS, Peristaltik weiterhin vorhanden) 3 Achalasieartige Erkrankung (mangelnde Relaxation des UÖS; Keller et al. 2018)

Ein weiteres Mittel stellt die Anwendung einer Testmahlzeit mit festen Boli dar, welche fast zu einer Verdopplung der Sensitivität in der Diagnostik von Ösophagusmotilitätstörungen im Vergleich zur Standarduntersuchung führt (Ang et al. 2017). Allerdings waren diese Verfahren lange Zeit kein Teil des standardisierten Testprotokolls, was aber nach Einführung der CC v4.0 geändert wurde (Sweis et al. 2020, Yadlapati et al. 2021).

Die zwei Vertreter in der Wahl des Manometrie-Katheters sind Solid-State- sowie Wasserperfusions-Systeme (Sweis et al. 2020). Die meisten Manometrien werden heutzutage mit Solid-State-Systemen durchgeführt. Dies liegt u. a. daran, dass die zugehörigen Normwerte früher etabliert wurden. Außerdem ist die Durchführung mit einem Wasserperfusions-System technisch anspruchsvoller und aufwändiger in Vor- und Nachbereitung und geht mit einer langsameren Reaktionsrate auf Druckveränderungen im Ösophagus, vor allem in Bereichen mit schnell arbeitender quergestreifter Muskulatur, welche vornehmlich im Bereich des OÖS vorkommt, einher (Kessing et al. 2014). Ein Nachteil des Solid-State-Systems sind die höheren Kosten, die für die einzelnen Katheter aufgebracht werden müssen, welche gleichzeitig auch mit einer geringeren Lebensdauer einhergehen (Herregods et al. 2014). Weiterhin

eignen sich die meisten Solid-State-Kathetersysteme nur bedingt zur Untersuchung über einen längeren Zeitraum. So wurde beispielsweise für den ursprünglich von Sierra Scientific entwickelten Katheter, der für das ManoScan™ – System verwendet wird, vom Entwickler informell von einer Untersuchungsdauer über 90 Minuten abgeraten (Kamal et al. 2020, Babaei et al. 2015).

Für beide Systeme gilt einschränkend, dass eine ambulante Untersuchung unmöglich ist, da die für die Analyse verwendeten Geräte zu groß und dadurch nicht portabel sind (Kamal et al. 2020). Ein weiterer wichtiger Aspekt für beide Systeme ist die Positionierung des Patienten während der Untersuchung. Die Richtwerte der CC v3.0 basieren auf Daten, die an Patienten in liegender Position mit um bis zu 45° Grad angehobenem Oberkörper gewonnen wurden, und lassen sich nicht ohne Weiteres auf eine Untersuchung in der aufrecht sitzenden Position übertragen. So konnten Xiao et al. zeigen, dass beim regulären Wasserschluck ein Wechsel in diese Position zu einer durchschnittlichen Reduktion des IRP um 27 % und des DCI um 69 % führt (Xiao et al. 2012). Bei der Verwendung von Wasserperfusions-Systemen kommt es im Sitzen zusätzlich zu einer hydrostatisch bedingten Verschiebung der Messwerte (Srinivas et al. 2020).

#### **1.4.2 Hochauflösende Langzeit-Ösophagusmanometrie**

Im Gegensatz zur klassischen HRM erfolgt die ambulante hochauflösende LZ-HRM über 24 Stunden. Der hieraus entstehende Informationsgewinn liegt vor allem in der Darstellung von Ereignissen, die nur sporadisch auftreten und so in der konventionellen W-HRM und R-HRM häufig nicht zu erfassen sind (Keller et al. 2016). Patienten können sich während der Untersuchung (im Gegensatz zur W-HRM, die in einer vorgegebenen Körperhaltung durchgeführt wird) frei bewegen und Essen unabhängig von standardisierten Mahlzeiten zu sich nehmen (Kamal et al. 2020). Weiterhin kann das Verhalten der tubulären Speiseröhre und des UÖS im Schlaf bzw. abhängig von Tageszeit und Mahlzeiten gründlicher untersucht werden (Jell et al. 2016). Dies ist deshalb relevant, da Kontraktionsfrequenz, -amplitude und -muster stark davon abhängig sind, ob der Patient wach ist oder schläft. Während ösophageale Kontraktionen tagsüber hochfrequent auftreten und meist peristaltischer Natur sind, weisen ältere Studien darauf hin, dass nachts häufiger simultane Kontraktionen mit

höherer Amplitude und niedrigerer Frequenz auftreten (Stein und DeMeester 1993). Diese zusätzlichen Informationen können sich auf die Diagnose und damit auch auf die spezifische Therapie auswirken (Keller et al. 2017).

Ein weiterer Nutzen der im Rahmen dieser Untersuchung eingesetzten LZ-HRM ist die gleichzeitige Impedanzmessung, die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Refluxereignissen und sporadisch auftretenden Beschwerden liefern kann. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Impedanzmessung keinen Aufschluss über den pH-Wert des Refluats gibt, sodass nicht zweifelsfrei unterschieden werden kann, ob bestimmte Motilitätsphänomene durch Säureresidual oder Volumenreflux entstehen (Jell et al. 2016).

Bis zur Entwicklung der hochauflösenden LZ-HRM war die nicht hochauflösende LZ-Manometrie das einzige Mittel, um die Ösophagussmotilität über einen längeren Zeitraum zu untersuchen. Der Nutzen eines solchen Systems wurde allerdings häufig in Frage gestellt, da Katheter mit lediglich drei bis vier Drucksensoren deutlich weniger sensitiv in der Darstellung von Ereignissen sind, die auf eine Störung hinweisen könnten (Barret et al. 2016, Kamal et al. 2020). Problematisch ist weiterhin, dass auch in einer Langzeit-Untersuchung die Möglichkeit besteht, dass Patienten keine Symptome zeigen. So war dies bei Barret et al. bei 30,5 % der Patienten der Fall (Barret et al. 2016). Außerdem beruht der Auslöser retrosternaler Schmerzen nicht kardialer Ursache nur zu einem kleinen Teil auf ösophagealen Motilitätsstörungen, während GERD und funktionelle Schmerzen die Hauptursachen darstellen (Barret et al. 2016, Peters et al. 1988, Breumelhof et al. 1990). Unter Berücksichtigung der deutlich höheren Kosten stellt sich somit die Frage, wie großzügig die Indikationsstellung für eine LZ-HRM sein sollte (Jell et al. 2016). Allerdings lässt sich ein Schmerzereignis in der LZ-HRM, zu welchem in der Untersuchung eindeutig kein durch Motilitätsstörungen oder Reflux erklärabres Korrelat existiert, deutlich leichter funktionellen Ursachen zuordnen, sodass durch deren Ausschluss eine etwaige Therapie, z. B. mit schmerzmodulierenden Medikamenten wie trizyklischen Antidepressiva, zielgerichtet erfolgen kann (Kamal et al. 2020).

In einer durchschnittlichen LZ-HRM werden 1000 – 1400 Kontraktionen in einem Zeitraum von 24 Stunden aufgezeichnet. Allerdings geht der Zusatz an Daten mit

erhöhten Interpretationsschwierigkeiten und dadurch mit größeren Anforderungen an das Wissen und die Erfahrung des Untersuchers einher, da bei einer Langzeituntersuchung einerseits vermehrt Artefakte auftreten können (welche korrekt als solche erkannt werden müssen) und andererseits momentan noch kein einheitliches diagnostisches Schema existiert, nach dem eine LZ-HRM ausgewertet werden kann. Zusätzlich können auch bei gesunden Personen im Tagesverlauf irreguläre Motilitätsphänomene entdeckt werden, die allerdings ohne Krankheitswert und dementsprechend einzuordnen sind (Stein und DeMeester 1993, Jell et al. 2016, Jell 2019). Während man bei der W-HRM davon ausgeht, dass im Durchschnitt ca. 50 durchgeführte Untersuchungen zu einer adäquaten Expertise des Untersuchers führen, ist die durchschnittliche erforderliche Anzahl an ausgewerteten LZ-Manometrien momentan noch nicht bekannt (Rao und Parkman 2015, Kamal et al. 2020).

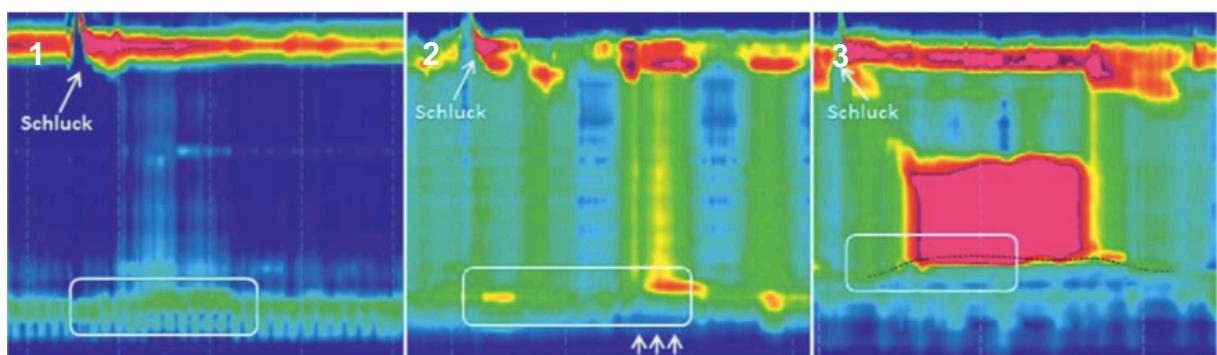
## 1.5 Störungen der Ösophagusmotilität

### 1.5.1 Achalasie

Die Achalasie (Griechisch: achalasis = fehlendes Nachlassen) ist eine seltene Ösophagusmotilitätsstörung unbekannten Ursprungs, bei der aufgrund einer Relaxationsstörung des UÖS eine funktionelle Obstruktion entsteht. Weiterhin ist die Peristaltik des Ösophagus je nach Unterform pathologisch verändert oder nicht mehr vorhanden. Die häufigsten Symptome sind Dysphagie, retrosternale Schmerzen und Regurgitation unverdauter Speisen. Die Inzidenz liegt bei ca. 2,92/100.000 Einwohner, während der Altersgipfel zwischen 30 und 60 Jahren liegt. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. In den meisten Fällen ist ein Verlust der inhibitorischen Ganglienzellen im Plexus myentericus des distalen Ösophagus und am UÖS ursächlich für die Symptomatik. Die Symptomentwicklung verläuft für gewöhnlich schleichend über einen längeren Zeitraum und ist häufig unspezifisch. Auch Refluxsymptome können im Vordergrund stehen, was die korrekte Diagnosestellung nicht selten verzögert (Samo et al. 2017, Mari et al. 2019, Kessing et al. 2011, Fisichella et al. 2008). Die Manometrie ist das Referenzverfahren zur Diagnosestellung, wobei die HRM im Vergleich zur klassischen Mehrkanalmanometrie sensitiver ist und eine prognostisch relevante Unterteilung in Subtypen erlaubt (Yadlapati 2017).

Die Achalasie wird nach der CC in drei Typen eingeteilt. Hierbei scheint es in der Literatur noch Unklarheit darüber zu geben, ob es sich dabei um zeitliche Stadien oder um unabhängige Entitäten handelt. Viele Autoren tendieren in Richtung einer Progression über die einzelnen Stadien hinweg (Schlottmann und Patti 2018, Ates und Vaezi 2015). Dabei stellen Typ II und je nach Quelle auch Typ III die früheren Stadien dar, während Typ I als Endstadium angesehen wird. Diese These wurde beispielsweise von Sodikoff et al. untermauert, indem gezeigt werden konnte, dass bei Typ I ein größerer Verlust an Ganglienzellen auf histologischer Ebene nachweisbar war als bei Typ II, was möglicherweise ein Hinweis dafür ist, dass zwischen den beiden Formen diesbezüglich eine Progression vorliegt (Sodikoff et al. 2016).

Typ I ist durch ein komplettes Fehlen jeglicher Peristaltik gekennzeichnet. Bei Typ II lassen sich zusätzlich panösophageale Druckerhöhungen (PEP) erkennen und Typ III weist im Gegensatz zu den vorherigen Formen Spasmen auf (Schlottmann und Patti 2018). Panösophageale Druckerhöhungen entstehen durch eine simultane Kontraktion des EGJ, des OÖS und der longitudinalen Muskulatur des distalen tubulären Ösophagus nach einem Schluckakt und verursachen ein in der manometrischen Untersuchung charakteristisches Bild (Hong et al. 2010, Mittal et al. 2013). Die für die Typ-III-Achalasie charakteristischen Spasmen sind gekennzeichnet durch vorzeitige und damit für den Bolustransport inadäquate Kontraktionen im distalen Teil des tubulären Ösophagus.



**Abb. 3: Manometrische Darstellung der einzelnen Achalasie-Typen. 1 Typ I: Fehlen jeglicher tubulären Motilität 2 Typ II: panösophageale Druckerhöhungen (PEP) 3 Typ III: vorzeitige (spastische) Kontraktionen (Keller et al. 2016)**

Weiterhin unterscheiden sich die einzelnen Unterformen der Achalasie teilweise in den Symptomen. Typ II und III gehen z. B. deutlich häufiger mit thorakalen Schmerzen

einher als Typ I, was dadurch begründet werden könnte, dass diese Schmerzen eher durch die Kontraktionen bzw. Druckerhöhungen im Bereich des tubulären Ösophagus entstehen als durch dessen Dilatation (Pandolfino et al. 2008). Nach Einführung der CC v4.0 wurde die Relevanz einer Unterscheidung zwischen Typ I und II leicht relativiert, da sich in den allermeisten Fällen keine maßgeblichen klinischen Implikationen ergeben. Allerdings sollte bei Patienten mit PEP in höheren Druckbereichen sorgfältig untersucht werden, ob etwaige Spasmen, die wegweisend für eine Typ-III-Achalasie wären, nicht durch diese maskiert werden (Yadlapati et al. 2020). Auf die genaue Unterteilung der Klassifikation innerhalb der manometrischen Diagnostik wird in Kapitel 2.4 eingegangen.

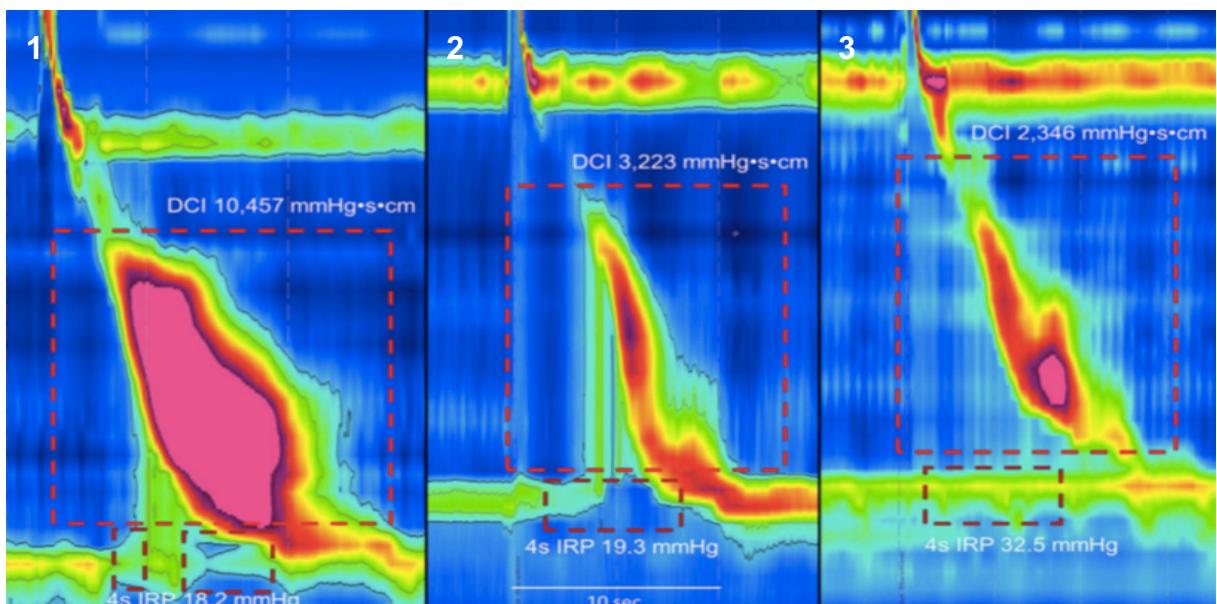
Bildgebende Verfahren, insbesondere eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), müssen in aller Regel bereits vor einer Manometrie durchgeführt werden, um andere Ursachen für die Symptomatik auszuschließen (Keller et al. 2018). Eine ÖGD und auch Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittelbreischluck sind für die Diagnosestellung aber häufig nicht sensitiv genug, da die Achalasie vor allem im Frühstadium der Erkrankung in 30 – 40 % der Fälle in der Bildgebung den Anschein eines Normalbefundes vermitteln kann (Schlottmann und Patti 2018, Pandolfino und Gawron 2015).

Mögliche Therapieoptionen sind die pneumatische Ballondilatation (PD), die sphinktäre Injektion von Botulinumtoxin (BTX), die laparoskopische Myotomie nach Heller (HLM) oder die perorale endoskopische Myotomie (POEM). Verschiedene Analysen konnten zeigen, dass Typ II bei der Anwendung von PD, LHM oder POEM das beste Outcome aller Unterformen aufweist, gefolgt von Typ I. Bei Typ III hingegen ist die Wahrscheinlichkeit für eine langanhaltende Symptomreduktion geringer (Kumbhari et al. 2015, Khashab et al. 2015, Pratap und Reddy 2011).

### **1.5.2 EGJ-Outflow Obstruction**

Die EGJ-OO ist wie die Achalasie durch eine inkomplette Relaxation im Bereich des EGJ gekennzeichnet, allerdings zeigt sich manometrisch eine erhaltene tubuläre Peristaltik. Da die Diagnose erst mit der CC eingeführt wurde, ist das generelle Wissen zu dieser Störung noch nicht auf dem gleichen Stand wie bei der Achalasie (Van Hoeij

et al. 2015). Die Klinik präsentiert sich allerdings ähnlich, Symptome wie Dysphagie und retrosternale Schmerzen sind dementsprechend häufig vorzufinden (Scherer et al. 2009, Porter und Gyawali 2011, Van Hoeij et al. 2015). Viele Autoren sehen sie als Vorstufe bzw. als weiteren Phänotyp einer Achalasie bzw. achalasieartigen Erkrankung an (Van Hoeij et al. 2015, Kahrilas et al. 2017), allerdings gibt es bei diesem Befund einen nicht unerheblichen Anteil an Patienten (20 – 40 %) mit einer Spontanremission (Van Hoeij et al. 2015, Pérez-Fernández et al. 2016). Bevor die EGJ-OO deshalb als finale Diagnose feststehen darf, muss sie als manometrisches Phänomen angesehen werden, welches durch andere Störungsbilder hervorgerufen werden kann bzw. lediglich ein Artefakt ohne klinische Relevanz darstellt. Darum ist auch hier eine bildgebende Diagnostik vordringlich, um zu differenzieren, ob der Befund durch mechanische Behinderungen (z. B. Malignome) hinreichend erklärt werden kann (Tadros & Yodice 2021). Da die Diagnose in einem wesentlichen Teil der Fälle nicht durch eine Dysfunktion des UÖS zustande kommt, ist die Indikation für eine interventionelle oder operative Therapie, vor allem in Fällen mit normaler Peristaltik ohne Spasmen oder hyperkontraktile Schluckakte, deutlich vorsichtiger zu stellen (Triadafilopoulos et al. 2018).



**Abb. 4: Manometrische Darstellung der EGJ-OO.** 1 EGJ-OO mit zusätzlichen hyperkontraktilen Schluckakten 2 EGJ-OO mit normaler Peristaltik, aber erhöhtem Intrabolusdruck 3 artifiziell erhöhter IRP, keine EGJ-OO (Yadlapati et al. 2020)

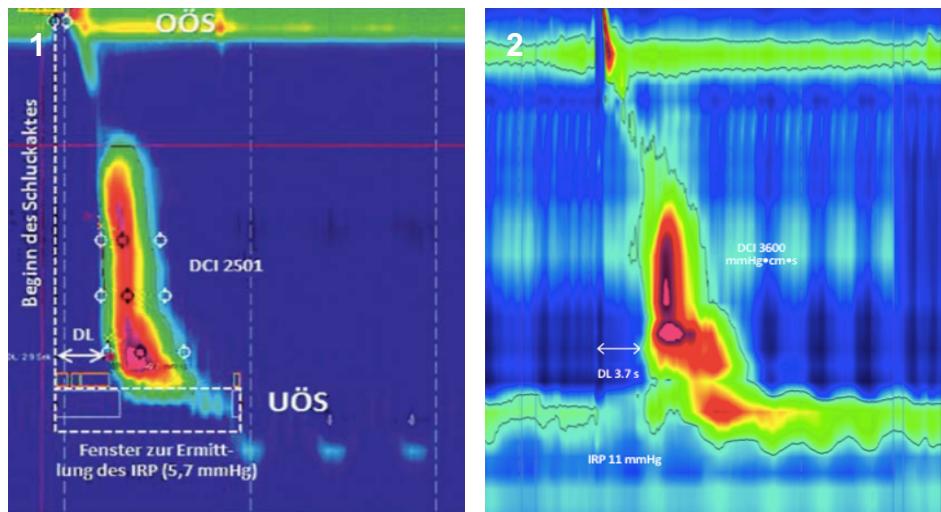
### 1.5.3 Distaler Ösophagusspasmus

Der distale Ösophagusspasmus (DES) gehört zu den hypertensiv-spastischen Motilitätsstörungen, zu denen auch die Achalasie Typ III und der hyperkontraktile Ösophagus zählen. Manche Autoren sehen den DES als mögliche Vorstufe einer Typ-III-Achalasie an (Gorti et al. 2020). Im Gegensatz zur Achalasie ist die Inzidenz des DES mit 0,1/100.000 deutlich geringer und betrifft vermehrt Frauen in höherem Alter (Kahrilas et al. 2017). Zugrunde liegen dem DES Kontraktionen, die im Gegensatz zur propulsiven Peristaltik beim physiologischen Schluckakt verfrüht entstehen und eine deutlich schnellere Ausbreitungsgeschwindigkeit vorweisen. Die typische Klinik besteht auch hier vornehmlich aus Dysphagie und retrosternalen Schmerzen, viele Fälle präsentieren sich zusätzlich Gewichtsverlust und Sodbrennen (Roman und Kahrilas 2012, Almansa et al. 2012).

Die Pathophysiologie ist noch nicht vollständig verstanden; es werden unter anderem das vermehrte Ausschütten von exzitatorisch wirkendem Acetylcholin oder eine Degeneration der inhibitorischen Neurone als Ursachen diskutiert. Zudem können Spasmen auch durch GERD getriggert werden, weshalb manche Patienten von der Einnahme von PPI profitieren (Valdovinos et al. 2014, Goel und Nookala 2020, Crespin et al 2016, Gorti et al. 2020). Zusätzlich konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass der Konsum von Opiaten zu einer medikamenteninduzierten Motilitätsstörung u. a. in Form eines DES führen kann. Die Veränderungen können sich durch Spasmen im distalen Ösophagus, durch einen erhöhten Druck im Bereich des UÖS oder durch hyperkontraktile Ereignisse äußern. Je nach Autor stellt der DES eine der häufigsten Motilitätsstörungen als Folge von Opiatkonsument dar (Snyder et al. 2019). Die Typ-III-Achalasie, die EGJ-OO sowie der hyperkontraktile Ösophagus sind weitere dadurch bedingte mögliche Erscheinungsbilder. Die Veränderungen und Symptome sind durch ein Auslassen der Medikation möglicherweise reversibel (Ratuapli et al. 2015, Snyder et al. 2019).

Im Gegensatz zu Motilitätsstörungen mit erhöhtem IRP kann der DES möglicherweise besser mit Glattmuskelrelaxantien wie Nitraten, PDE-5-Hemmern oder Calciumkanalblockern therapiert werden. Die Effektivität dieser Medikamente wird jedoch als gering eingeschätzt (Gorti et al. 2020, Miller et al. 2019, Khalaf et al. 2018, Kim et al. 2013). Operative Therapien kamen lange Zeit nur als Reserveverfahren zum

Einsatz, allerdings konnte gezeigt werden, dass die POEM auch beim DES eine mögliche Alternative darstellt (Khashab et al. 2018, Valdovinos et al. 2014).



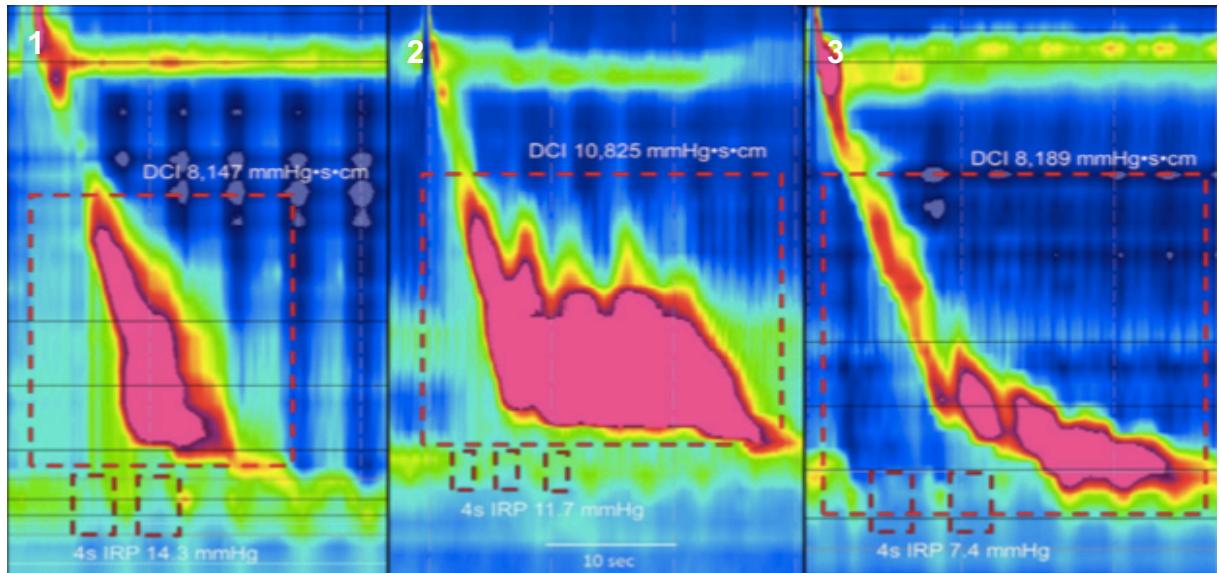
**Abb. 5: Manometrische Darstellung des Distalen Ösophagusspasmus.** Auf beiden Abbildungen ist ein verfrühter Schluckakt sichtbar, welcher in der Manometrie mittels der verkürzten Distalen Latenz (< 4,5 s) quantifiziert wird (1 Keller et al. 2016, 2 Samo et al. 2016).

#### 1.5.4 Hyperkontraktiler Ösophagus

Der Hyperkontraktile Ösophagus (HYP) weist einige Ähnlichkeiten zum DES auf. Neben einer ähnlichen Klinik wird die Ursache auch hier in einer übermäßigen cholinergen und damit exzitatorischen Aktivität oder einer verminderten Inhibition auf die Muskulatur gesehen. Die Erkrankung ist durch eine hyperkontraktile Peristaltik gekennzeichnet, welche vorwiegend im unteren Drittel des Ösophagus auftritt. Im Gegensatz zum DES verläuft die peristaltische Welle aber weiterhin über eine zeitlich adäquate und sequenzielle Aktivierung der Muskulatur, sodass keine vorzeitigen Kontraktionen auftreten (Roman et al. 2012).

Trotz gerichteter Peristaltik kann der HYP mit Dysphagie einhergehen, was aus einem Gefühl der Dysphagie durch die hochamplitudige Kontraktion selbst erfolgen könnte (Herregods et al. 2016). Auch der HYP kann vom Einsatz muskelrelaxierender Medikamente sowie PPI profitieren. Interventionelle Eingriffe wie die POEM kommen nur nach Ausschöpfung dieser Mittel in Betracht, stellen aber eine effektive

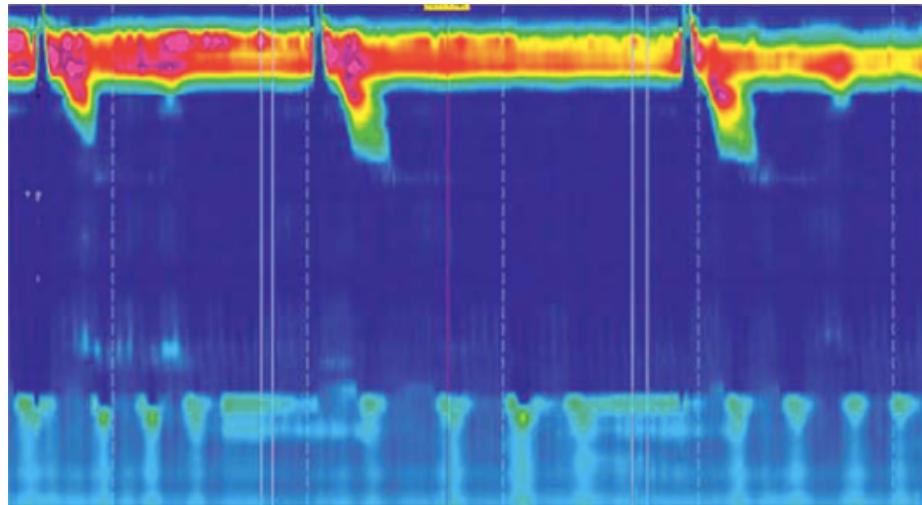
Therapiealternative dar (Khashab et al. 2018, Herregods et al. 2016, Roman et al. 2012).



**Abb. 6: Verschiedene Formen des HYP in der Manometrie.** 1 einzelne Druckspitze 2 "Jackhammer"-Form 3 HYP mit Nachkontraktionen des UÖS (Yadlapati et al. 2020)

### 1.5.5 Fehlende Kontraktilität

Die fehlende Kontraktilität (FK) des Ösophagus ist ein seltenes Krankheitsbild, das in manchen Fällen bei Patienten mit systemischer Sklerose auftritt und auch dort nicht universell anzutreffen ist. Sie ist gekennzeichnet durch ein komplettes Fehlen jeglicher Peristaltik und geht meist mit einem hypotonen UÖS einher, sodass Reflux eine fast immer vorhandene Begleiterscheinung darstellt. Bei Patienten mit einem IRP im hochnormalen Bereich werden weitere Untersuchungen empfohlen, um eine Typ-I-Achalasie nicht zu übersehen (Yadlapati et al. 2020). Dies ist deshalb relevant, da davon abhängig entschieden werden muss, wie therapeutisch verfahren wird. Bei Unklarheit kann ein pharmakologischer Provokationstest die Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsbildern erleichtern (Babaei et al. 2020). Die Behandlung ist für gewöhnlich symptomorientiert (Rohof und Bredenoord 2017, van Hoeij und Bredenoord 2016).

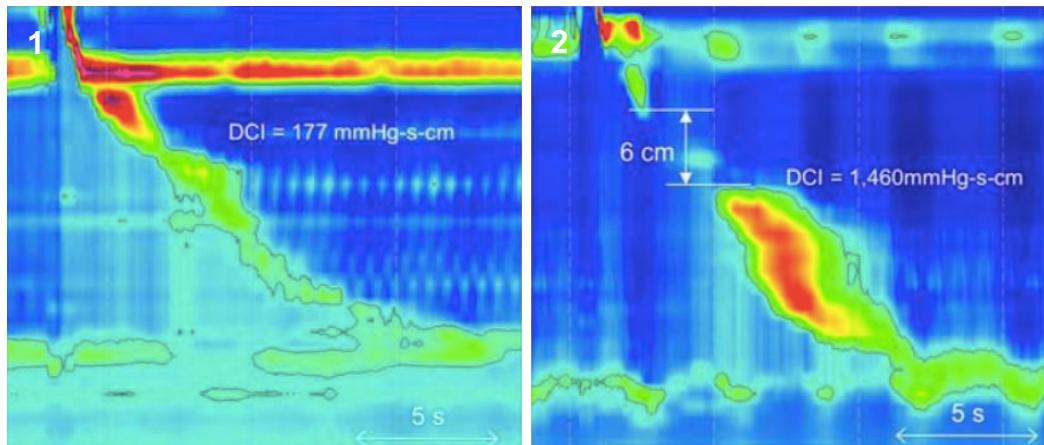


**Abb. 7: Fehlende tubuläre Kontraktilität bei systemischer Sklerose mit gleichzeitig hypotensivem UÖS (Keller et al. 2016).**

### 1.5.6 Leichte Ösophagusmotilitätsstörungen

Zu den leichten Störungen der Ösophagusmotilität zählen laut CC v3.0 die ineffektive tubuläre Motilität (ITM) und die fragmentierte Peristaltik (FP). Diese können sich auf die Funktion des Ösophagus auswirken, sorgen aber nicht zwingend für Symptome. Die ITM ist eine der häufigsten Motilitätsstörungen und ist durch eine Hypokontraktilität in mindestens der Hälfte aller Schluckakte gekennzeichnet, wodurch der Bolustransit oftmals eingeschränkt ist (Kahrilas et al. 2015, Yadlapati et al. 2021). Sie tritt allerdings auch als manometrischer Befund ohne Relevanz bei symptomfreien Personen auf. So konnten Hollenstein et al. zeigen, dass hypokontraktile Schluckakte bei ansonsten gesunden Probanden durch eine hohe Schluckfrequenz ausgelöst werden können (Hollenstein et al. 2017).

Die FP ist gekennzeichnet durch eine peristaltische Lücke von mindestens 5 cm in mindestens der Hälfte aller Schluckakte (Kahrilas et al. 2015, Yadlapati et al. 2021). Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist im Einzelfall unklar, stärker ausgeprägte Formen gehen mit einer erhöhten Refluxlast einher und können auch Dysphagie verursachen (Rogers et al. 2019, Gyawali et al. 2019).



**Abb. 8: Leichte Ösophagusmotilitätsstörungen.** 1 ITM (hypotensiver Schluckakt mit DCI  $< 450 \text{ mmHg} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}$ ) 2 FP (fragmentierter Schluckakt mit einer peristaltischen Lücke  $> 5 \text{ cm}$ ; Roman et al. 2014)

## 1.6 Problemstellung und Zielsetzung

Die aktuelle Version der CC geht nur unzureichend auf die potenzielle Bereicherung ein, die Langzeituntersuchungen für die Diagnostik von Ösophagusmotilitätsstörungen haben können (Keller et al. 2018). Es konnte durch Langzeituntersuchungen gezeigt werden, dass auch nur intermittierend auftretende Motilitätsstörungen zu therapiebedürftigen Beschwerden führen können (Jell et al. 2016). Weiterhin stellt die CC Untersucher vor das Problem, dass hochpathologische Ereignisse wie außerordentlich hypertensive Schluckakte oder Spasmen gepaart mit einem pathologischen IRP in ausreichender Anzahl im kurzen Zeitfenster der klassischen HRM auftreten müssen, um formal für eine entsprechende Diagnose zu genügen (Keller et al. 2018).

Bislang scheiterte die Etablierung der LZ-HRM unter anderem an der mangelnden Verfügbarkeit, da nur sehr wenige Zentren dieses relativ neue diagnostische Mittel anbieten (Keller et al. 2016). Weiterhin gibt es momentan noch kein einheitliches Interpretationsverfahren für die Untersuchung. Auch die Auswertung selber kann trotz fortgeschrittenener Analysesoftware noch nicht automatisiert erfolgen, sodass im Vergleich zur W-HRM dafür deutlich mehr Zeit aufgebracht werden muss. Weiterhin stellt die Anwendung der LZ-HRM allein aufgrund ihrer Dauer und wegen des damit einhergehenden vermehrten Verschleißes der Sonde einen deutlich höheren

Kostenaufwand und eine größere Belastung für die Patienten dar (Jell et al. 2016). All diese Aspekte tragen vermutlich dazu bei, dass die aktuelle Datenlage zur LZ-HRM noch sehr spärlich ist.

Keller et al. konnten zeigen, dass vor allem hypertensiv-spastische Motilitätsstörungen des Ösophagus in Kurzzeituntersuchungen übersehen und erst durch die LZ-HRM sichtbar werden (Keller et al. 2017). Gerade die Typ-III-Achalasie weist im Verhältnis zu Typ I und II ein deutlich schlechteres Langzeit-Outcome in Bezug auf die Standardtherapieverfahren PD und LHM auf (Pratap und Reddy 2011, Salvador et al. 2010). Gelingt es, die Patienten, deren intermittierende Symptome nicht zuverlässig in der W-HRM zu beobachten sind, über eine ausführlichere Analyse herauszufiltern, sollte dies aufgrund der sich daraus ergebenden spezifischeren und effektiveren Therapie besonders für hypertensiv-spastische Achalasieformen einen Vorteil in Bezug auf die Reduktion von Symptomen und die Lebensqualität darstellen.

Weiterhin ist momentan noch relativ wenig über die zirkadianen Veränderungen der Motilität und Druckverhältnisse des Ösophagus bekannt. Ob und warum Symptome wie Schmerzen, Rumination oder Regurgitationen zu bestimmten Zeitpunkten auftreten, ließe sich durch eine Analyse dieser zirkadianen Veränderungen gezielter bestimmen. Aufgrund all dieser Punkte wird deutlich, dass ein detaillierter Vergleich der beiden Verfahren sowie eine Analyse der zusätzlichen Daten, die durch eine Verlängerung der Untersuchungsdauer generiert werden, hilfreich sein kann, um die Bedeutung der LZ-HRM für die Diagnostik und Therapie von Ösophagussmotilitätsstörungen und insbesondere achalasieartiger Erkrankungen herauszuarbeiten.

Folgende Fragestellungen hat die vorliegende Arbeit im Einzelnen:

1. Erhöht die zusätzliche Gabe einer Testmahlzeit oder die Durchführung einer LZ-HRM die Diagnosehäufigkeit schwerer Ösophagussmotilitätsstörungen im Vergleich zur Standard-HRM?
2. Gibt es Variationen oder Veränderungen in der zirkadianen Rhythmik der Ösophagussmotilität?

## **2 Methodik**

### **2.1 Patientenauswahl**

Für die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die am Isrealitischen Krankenhaus Hamburg (IKH) im Zeitraum von Juni 2017 bis September 2019 sowohl eine W-HRM mit zusätzlicher Testmahlzeit als auch eine LZ-HRM im maximalen Abstand von sechs Monaten erhalten hatten und bei denen in diesem Zeitraum keine Intervention wie eine Dilatation oder POEM durchgeführt wurde.

### **2.2 Ablauf und Auswertung der HRM**

#### **2.2.1 Standard-HRM mit 10 Wasserschlucken**

Für die W-HRM und die HRM mit Testmahlzeit mussten die Patienten im nüchternen Zustand erscheinen, die letzte Mahlzeit durfte am Vorabend eingenommen werden. Dies sollte das Risiko von Aspiration oder Erbrechen minimieren sowie ein möglichst unverfälschtes Messergebnis liefern, da die Normwerte der HRM überwiegend an nüchternen Patienten erhoben wurden (Keller et al. 2018, Keller et al. 2009). Die Analyse der W-HRM erfolgte mithilfe des Analyseprogramms ManoView™ ESO v3.0. Die Untersuchung der Patienten wurde basierend auf dem internationalen Standardprotokoll in halb liegender Position (ca. 45° angehobener Oberkörper) durchgeführt (Kahrilas et al. 2015, Keller et al. 2018). Verwendet wurde das Gerät ManoScan™ 360 Model A120 mit einem Solid-State-Katheter (4,2 mm Durchmesser, 36 Druckkanäle in 1-cm-Abständen) von Medtronic.

Für die Untersuchung wurde der Katheter transnasal unter Verwendung eines Lokalanästhetikums (z. B. Lidocain-Gel) eingeführt, die Zielposition der Sondenspitze lag ca. 5 cm aboral des UÖS im Magen. Zunächst wurde überprüft, ob sich der Katheter auf der richtigen Höhe befand, indem der sogenannte "Pressure Inversion Point" (PIP) lokalisiert wurde (der PIP ist durch einen in der Analysesoftware erkennbaren Druckumschlag von negativen Werten im Thorax zu positiven Werten im intragastrischen Bereich gekennzeichnet und markiert somit indirekt die Abgrenzung durch das Diaphragma). Zusätzlich wurde der gastrale Basisdruck ermittelt, der als Referenzdruck zu verschiedenen Messparametern benötigt wurde. Außerdem wurden

zu Beginn während eines 30-Sekunden-Intervalls ohne Schluckakte weitere Parameter wie der UÖS-Ruhedruck und der EGJ-Typ (zur Beurteilung, ob eine Hiatushernie vorliegt) ermittelt (siehe 2.3).

Im Anschluss erfolgten die für die Anwendung der CC notwendigen zehn Wasserschlucke mit jeweils ca. 30 Sekunden Pause zwischen den Schluckakten sowie nachfolgender Untersuchung der entsprechenden DL und des DCI. Ebenso wurde der gemittelte IRP dieses Abschnitts der Untersuchung festgehalten. Weiterhin wurden alle vorhandenen PEP vom Beginn des ersten bis zum Ende des zehnten Wasserschlucks gezählt sowie die Anzahl der vorzeitigen Schluckakte und das mediane und maximale DCI bestimmt. Aus den vorliegenden Daten wurde daraufhin eine vorläufige Diagnose anhand der CC v3.0 erstellt. Zuletzt wurde das Total EGJ Contractile Integral (Total EGJ-CI; Maß für die Kontraktilität des ösophagogastralen Übergangs, Jasper et al. 2017) der zehn Wasserschlucke errechnet.

## 2.2.2 Festspeisen-HRM

Die HRM mit festen Nahrungsboli wurde mit Reis durchgeführt (R-HRM). Bei der Auswertung dieser wurde der Grenzwert für den IRP auf 25 mmHg festgelegt (Fox et al. 2014, Hollenstein et al. 2017). Anhand dessen wurden die Patienten in folgende vier Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem  $IRP \leq 25$ , Patienten mit einem  $IRP \geq 25$  bei mindestens einem Schluckakt, Patienten mit einem  $IRP \geq 50$  bei mindestens einem Schluckakt und Patienten mit einem  $IRP \geq 25$  bei allen Schluckakten. Der DCI-Grenzwert für einen effektiven Schluckakt wurde auf 1000 mmHg\*cm\*s festgelegt (Fox et al. 2014, Hollenstein et al. 2017). Weiterhin erfolgte die Berechnung eines Quotienten bestehend aus dem Verhältnis von effektiven Schlucken (ES) zu Schluckinitiationen bzw. Rachenschluckakten (RSA). Außerdem wurde der Schluck mit dem maximalen DCI ermittelt sowie alle PEP und transienten Relaxationen des UÖS (TLESR) gezählt.

Auch hier erfolgte anhand der gegebenen Daten eine vorläufige Diagnose basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Parameter. Wegweisend dafür war das Verhältnis von ES zu RSA (Grenzwert  $\leq 0,2$ ), ob hyperkontraktile Schluckakte vorhanden waren (maximales DCI  $\geq 8000$  mmHg\*cm\*s), ob ein erhöhter IRP vorlag oder ob mindestens

zwei PEP zu erkennen waren (Fox et al. 2014, Hollenstein et al. 2017). TLESR wurden zwar miterfasst, ihr Vorhandensein spielte für die Diagnosevergabe allerdings keine Rolle.

### 2.2.3 Erhobene Messparameter der HRM

- **Morphologie des ösophagogastralen Übergangs (EGJ-Typen):** Die Klassifizierung der EGJ-Typen richtet sich nach dem Abstand des UÖS vom Zwerchfellschenkel. Typ 1 ist durch eine komplette Überlappung der beiden Strukturen definiert, sodass die entsprechende Druckkurve in der HRM durch einen einzigen Gipfel in der Drucktopografie imponiert. Ein Abstand von 1 – 2 cm von UÖS und Zwerchfellschenkel entspricht EGJ-Typ 2, welcher durch ein doppelgipfliges Druckprofil gekennzeichnet ist. Ab einer Separation von über 2 cm mit zwei klar abgrenzbaren Druckbanden handelt es sich um den EGJ-Typ 3 (Pandolfino et al. 2007).
- **Total EGJ Contractile Integral (Total EGJ-CI):** Das Total EGJ-CI ist ein Maß für die Kontraktilität des ösophagogastralen Übergangs (Jasper et al. 2017). Die Berechnung erfolgt über die Bestimmung des Gesamt-DCI über alle zehn Wasserschlucke, geteilt durch die Dauer der Untersuchung (mmHg\*cm\*s/s) bei einem Schwellenwert von 2 mmHg über dem gastralen Druck.
- **Distale Latenz:** Die DL gibt die Dauer zwischen der Erschlaffung des OÖS bis zum Erreichen des kontraktilen Dezelerationspunktes an (Punkt, ab dem die Fortleitungsgeschwindigkeit der peristaltischen Welle abnimmt). Bei Werten < 4,5 s liegt ein vorzeitiger Schluckakt vor.
- **Distales Kontraktiles Integral (DCI, mmHg\*cm\*s):** Das DCI ist das Maß für die Stärke der Kontraktion des Ösophagus beim Schluckakt und berechnet sich aus dem Produkt von Druckamplitude, Dauer und Länge der Kontraktion bei einem Schwellenwert von 20 mmHg Atmosphärendruck.

- **Integrierter Relaxationsdruck (IRP):** Der IRP ist definiert durch die vier Sekunden innerhalb des nach Relaxation des OÖS beginnenden 10-Sekunden-Fensters mit der maximalen Relaxation. Diese vier Sekunden müssen nicht zusammenhängend sein. Der Wert wird normalerweise als Mittelwert aus den zehn Wasserschluckakten bei der HRM angegeben.
- **Panösophageale Druckerhöhung (PEP):** PEP treten charakteristischerweise bei der Achalasie Typ II auf und sind durch eine uniforme Druckerhöhung  $\geq 20$  mmHg vom OÖS bis hin zum EGJ gekennzeichnet.
- **Effektive Schlücke (ES):** Bei der R-HRM gelten Schluckakte mit einem DCI  $\geq 1000$  mmHg\*cm\*s als ES.
- **Rachenschluckakte (RSA):** RSA sind Schluckinitiationen, auf die aber kein ES folgen muss. Sie sind gekennzeichnet durch eine Erschlaffung des OÖS.
- **Transiente Relaxation des UÖS (TLESR):** TLESR sind gekennzeichnet durch eine kurzzeitige Erschlaffung des UÖS ohne vorangehenden Schluckakt, häufig mit Reflux einhergehend. Letzteres zeigt sich in der Untersuchung durch einen Abfall der Impedanz.

### 2.3 Auswertung der LZ-HRM

Die Datenaufnahme und -speicherung erfolgte über das HR-Messsystem MALT™ (Standard Instruments), bestehend aus einem Solid-State-Messkatheter mit 23 Kanälen und einem Durchmesser von 4,2 mm (Unisensor) sowie einem portablen Datenlogger mit entsprechendem Computer. Der Datenlogger wurde von den Patienten über den kompletten Verlauf der Untersuchung getragen. Zur Auswertung der LZ-HRM wurde das Analyseprogramm ViMeDat™ (ebenso Standard Instruments) verwendet.

Jeder Patient erhielt vor der LZ-HRM mit diesem System eine manometrische Untersuchung über wenige Minuten (nur Wasserschlucke). Danach wurden die Patienten gebeten, ihrem gewohnten Tagesablauf (soweit dies stationär möglich war)

nachzukommen, um ein getreues Abbild der symptomprovokierenden Situationen zu erzeugen. Zusätzlich sollte jeder Patient über das Betätigen einer entsprechenden Taste auf dem Gerät die Zeitabschnitte markieren, in denen z. B. von einer liegenden in eine sitzende Position (oder umgekehrt) gewechselt wurde. Weiterhin sollten Essens- bzw. Trinkphasen und Schmerz- oder andere Ereignisse gekennzeichnet werden. In der initialen W-HRM wurden die ersten fünf Schluckakte ausgewählt und deren Total EGJ-CI, das maximale DCI und der entsprechende IRP bestimmt. Der darauffolgende gesamte Zeitraum der Untersuchung wurde in 30-Minuten-Intervalle unterteilt. In diesen Intervallen wurde jeweils das Total EGJ-CI der 30 Minuten berechnet sowie der Schluck mit dem maximalen DCI ermittelt, welches zusätzlich zur zugehörigen DL und dem entsprechenden IRP erfasst wurde.

Die Essenszeiten wurden von den Patienten während der Untersuchung mittels Knopfdruck angegeben und ließen sich auch an länger andauernden Perioden vermehrten, regelmäßigen Schluckens erkennen. Die 30-Minuten-Intervalle, in denen die Essenszeiten auftraten, wurden in der Auswertung für den Vergleich mit essensfreien Intervallen markiert. Die Schlafenszeit der Patienten wurde auf den Zeitraum zwischen 23:00 – 5:00 Uhr festgelegt. Durch diese Abgrenzung war eine differenziertere Auswertung der einzelnen Abschnitte der LZ-HRM möglich. Das Total EGJ-CI konnte so in einen medianen 24h-, einen interdigestiven, einen prandialen sowie einen Tag- und Nacht-Wert unterteilt werden. Die gleiche Unterteilung wurde auch für das maximale DCI und für den entsprechenden IRP bzw. die DL vorgenommen.

Zusätzlich wurde der gesamte Untersuchungszeitraum unabhängig vom Essensverhalten der Patienten in Vier-Stunden-Intervalle aufgegliedert (10:00 – 14:00 Uhr, 14:00 – 18:00 Uhr, 18:00 – 22:00 Uhr, 22 – 2:00 Uhr, 2:00 – 6:00 Uhr sowie 6:00 – 10:00 Uhr) und für alle Parameter der mittlere bzw. mediane Wert des jeweiligen Intervalls erhoben. Bei der DL wurden alle Zeiten < 4,5 s separat gezählt. Mithilfe der Impedanzmessung konnte die Anzahl an TLESR im gesamten Zeitraum nachvollzogen werden, um einen Rückschluss auf die Häufigkeit von Refluxereignissen zu liefern.

Diagnostische Grenzwerte wurden auch für die LZ-HRM gesondert festgelegt: so betrug der IRP-Grenzwert 28 mmHg (Bogte et al. 2013) und die Obergrenze des Normalwerts an spastischen Kontraktionen lag bei < 20%, respektive < 10 % für hyperkontraktile Schluckakte. Abschließend wurde für jeden Patienten anhand der Auswertung der LZ-HRM erneut eine Diagnose vergeben.

## 2.4 Diagnosevergabe

Die Diagnosen der W-HRM wurden anhand folgenden Flussdiagramms der CC v3.0 vergeben:

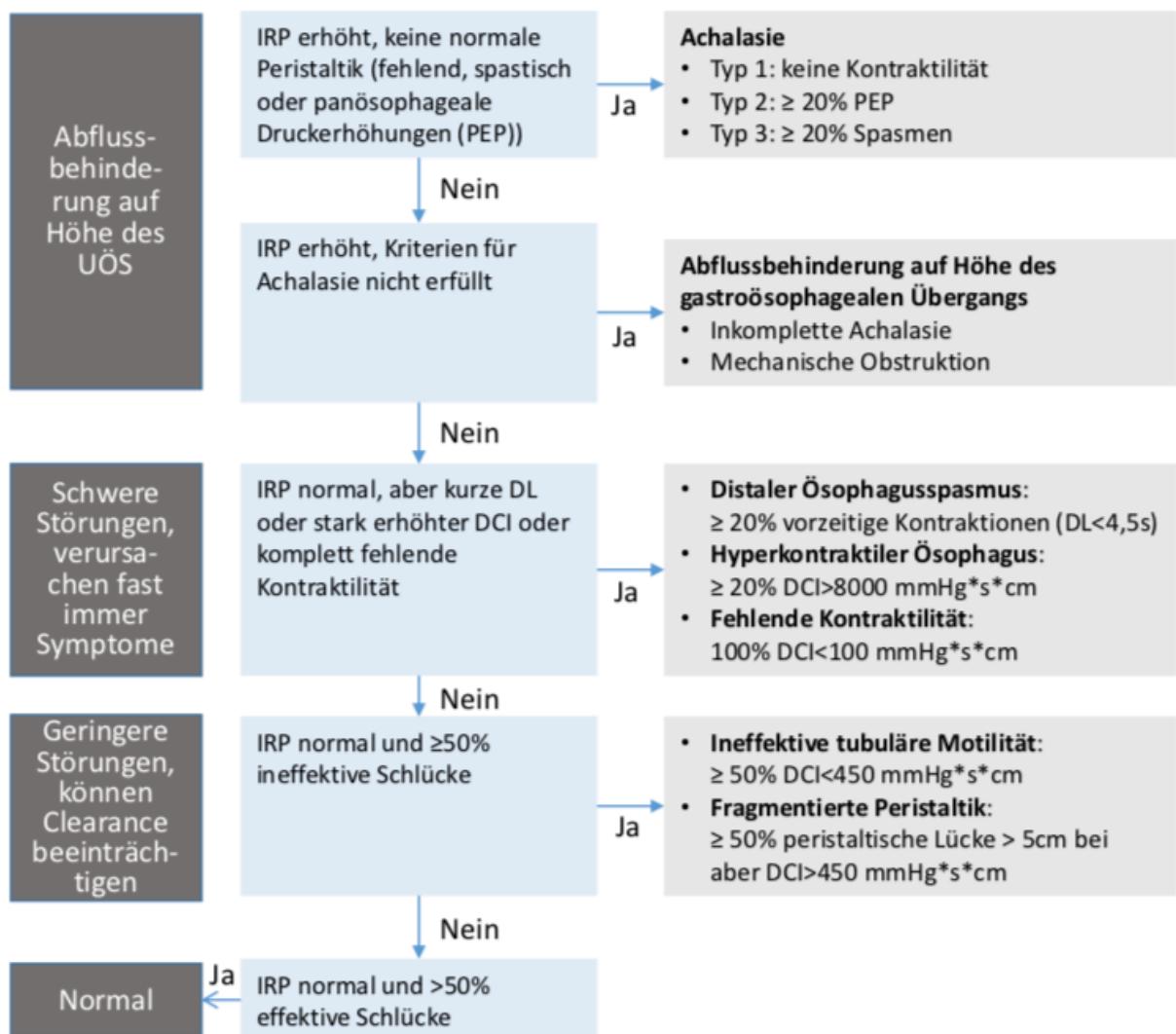


Abb. 9: CC v3.0 (Keller et al. 2018).

Die einzelnen Diagnosen wurden wie folgt kodiert:

- Achalasie Typ I/II/III	A I/II/III
- Achalasieartig Typ I/II/III	AA I/II/III
- Abflussbehinderung auf Höhe des EGJ	EGJ-OO
- Distaler Ösophagusspasmus	DES
- Hyperkontraktiler Ösophagus	HYP
- Fehlende Kontraktilität	FK
- Ineffektive tubuläre Motilität	ITM
- Normalbefund	N
- unklarer Befund	U
- andere Diagnose (nicht in CC v3.0 enthalten)	A (z. B. Reflux, Rumination)

## 2.5 Grenzwertige und andere Diagnosen

Patienten, die bis auf wenige Ausnahmen alle Kriterien für eine der drei Achalasieformen erfüllten (z. B. bedingt durch einen nur knapp unter der pathologischen Grenze lokalisierten IRP im Falle einer Typ-I- oder II-Achalasie oder eine etwas zu geringe Anzahl an Spasmen bei Typ III), wurden als „achalasieartig“ mit der entsprechenden Typisierung eingestuft. Patienten, die sowohl das Bild eines HYP als auch eines DES aufwiesen, erhielten in der Auswertung nur die Diagnose eines DES. Patienten, deren manometrisches Ergebnis sich nicht in eine der Diagnosen der CC v3.0 einordnen ließ, erhielten eine Diagnose entsprechend anderer Messparameter, z. B. Normalbefund, Reflux bei Patienten mit einem mittleren Total EGJ-CI < 47 mmHg\*cm oder Ruminationssyndrom bei postprandialem Anstieg des abdominalen und intrathorakalen Drucks in Verbindung mit Regurgitationen laut Impedanzmessung (Jasper et al. 2017, Keller et al. 2018).

## 2.6 Vor- und Begleiterkrankungen

Die individuellen Patientendaten wurden über das Krankenhausdokumentationssystem erfasst. Neben allgemeinen Parametern wie Alter und Geschlecht wurden Größe, Gewicht, BMI sowie Vor- und Begleiterkrankungen dokumentiert. Diese

wurden einzelnen übergeordneten Diagnosegruppen zugeordnet. Dazu gehörten Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, Voroperationen, Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen der einzelnen Organsysteme (Herz, Lunge, Leber, gynäkologische, neurologische Erkrankungen und Erkrankungen des Urogenitaltrakts), unspezifische benigne intestinale Erkrankungen, Malignome und psychische Erkrankungen. GERD, Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und Diabetes mellitus wurden gesondert gezählt. Auch die für die ösophageale Symptomatik des Patienten relevante Symptome wurden erfasst. Die Medikation wurde in folgenden Gruppen erfasst: PPI, NSAR, Steroide, Muskelrelaxantien, Schilddrüsenmedikamente, Opiate, Prokinetika, Abführmittel, Antiasthmatika, Immunsuppressiva bzw. Chemotherapeutika, Herz-Kreislauf-Medikamente wie Blutdrucksenker oder Statine und Psychopharmaka.

## 2.7 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt. Die Erfassung von Häufigkeiten erfolgte mit deskriptiven Verfahren wie der Bestimmung von Mittelwert und Standardfehler (SEM) bzw. Standardabweichung (SD), Median und Interquartilsabstand sowie Minimum und Maximum. Die Verteilungen der einzelnen Diagnosen über die verschiedenen Verfahren hinweg wurden mit dem McNemar-Test inklusive Edwards-Korrektur verglichen. Die einzelnen Messparameter wurden in Bezug auf den Tagesverlauf sowie auf den Vergleich der W- mit der LZ-HRM bei gegebener Normalverteilung mit dem t-Test für abhängige Stichproben, der Varianzanalyse sowie mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient untersucht. Nicht normalverteilte Parameter wurden mit dem Wilcoxon-Rang-Test, dem Friedman-Test sowie der Spearman-Rangkorrelation verglichen. Die Parameter wurden als normalverteilt angesehen, sobald in einem der drei gängigen Tests (Kolmogorow-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur, Shapiro-Wilk-Test, Anderson-Darling-Test) die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt wurde. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $P \leq 0,05$  verwendet, welches bei wiederholter Testung mittels der Bonferroni-Korrektur angepasst wurde.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientengut

Im Untersuchungszeitraum wurden die Manometrien von 123 Patienten ausgewertet. Dieses Kollektiv ergab sich aus der Summe der Patienten, die sowohl eine W-HRM mit zusätzlicher Testmahlzeit (R-HRM) als auch eine LZ-HRM erhielten. Aufgrund von Problemen während der Untersuchung wie Schmerzen, Würgen oder Unverträglichkeit der Sonde bzw. fehlerhaften Analysedateien in ViMeDat™ wurden diejenigen Patienten nicht mit in die vergleichende Analyse der Diagnosen aufgenommen, bei denen die R-HRM und/oder die LZ-HRM nicht bzw. nur unvollständig vorhanden waren. Weiterhin wurden die Patienten aus der Auswertung entfernt, deren LZ-HRM nach einer die Motilität beeinflussenden Intervention durchgeführt worden war. Dies reduzierte die Anzahl der auswertbaren Fälle, die alle drei für die Analyse notwendigen Prozeduren vollständig enthielten, auf 75 Patienten. Davon waren 47 weiblichen Geschlechts und 28 männlich. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der LZ-HRM betrug 58 Jahre ( $SD \pm 15,7$  Jahre). Die Altersspanne lag zwischen 23 und 89 Jahren. Der mittlere BMI betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme  $25,7 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>. Der Minimal- und Maximalwert lag bei 15,8 bzw. 39,3 kg/m<sup>2</sup>.

Die häufigste angegebene Symptomatik waren epigastrische bzw. retrosternale Schmerzen (57 Patienten), dicht gefolgt von Dysphagie (52 Patienten). Sodbrennen gaben 27 Patienten an, Regurgitationen und Odynophagie 24 respektive 21 Patienten. Ein Bolusgefühl und Übelkeit oder Erbrechen wurden 17- bzw. 15-mal berichtet. Aufstoßen (9), Gewichtsverlust (8), Husten (5) und Heiserkeit (4) gehörten zu den selteneren Symptomen. Die Anzahl der angegebenen Symptome korrelierte nicht mit der Schwere der Motilitätsstörung ( $p = 0,12$ ); während Patienten mit Achalasie, EGJ-OO, HYP, DES oder FK im Durchschnitt 2,7 Symptome angaben, lag der Mittelwert beim Rest der Patienten bei 3. Auch der Vergleich der einzelnen Symptome erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit. Dies lässt allerdings keinen Rückschluss auf die Symptomschwere zu, da diese nicht erfasst wurde.

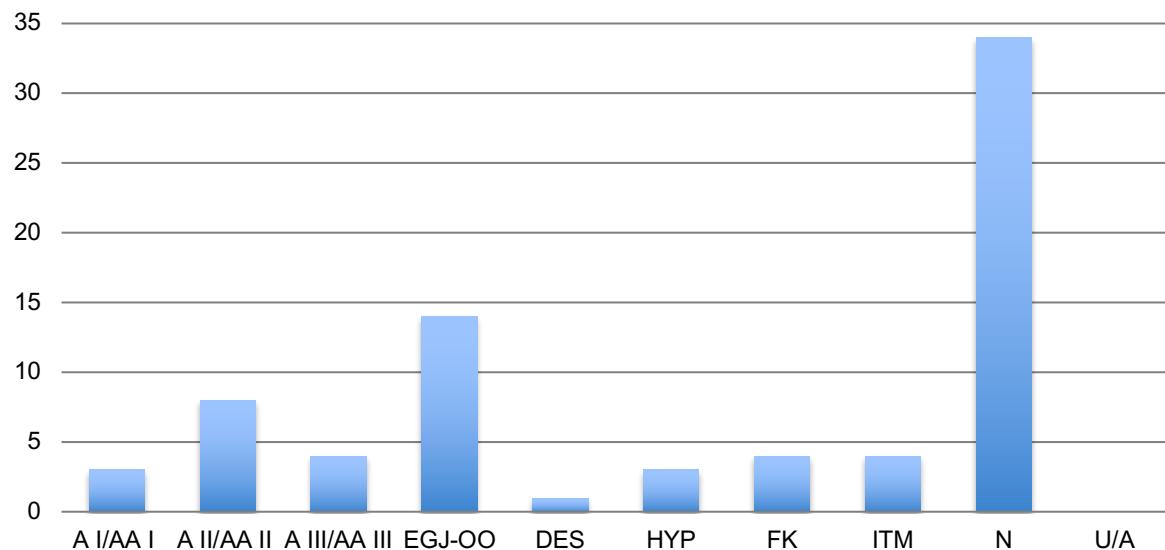
31 Patienten nahmen PPI ein. Bei 16 wurde deren Effektivität bezüglich der Symptomreduktion erfasst. Davon sorgte die Medikation wiederum bei 8 für eine Besserung. 27 Patienten nahmen Medikamente zur Behandlung von Herz-Kreislauf-

Erkrankungen wie z. B. Statine oder andere Lipidsenker, Gerinnungshemmer (21) wie Heparine oder neue orale Antikoagulantien machten die dritthäufigste Medikamentengruppe aus. Bei 13 Patienten war aufgrund einer Schilddrüsenfunktionsstörung eine entsprechende Medikation notwendig. Medikamente für psychische Erkrankungen und/oder neurologische Symptomatik wurden von 10 Patienten eingenommen. 12 Patienten erhielten Muskelrelaxantien. Antiasthmatika (7), NSAR (5), Abführmittel (6), Opiate (6), Steroide (5), Prokinetika (4) und Immunsuppressiva (3) gehörten zu den selteneren Medikamenten.

Im Durchschnitt hatte jeder Patient 4,4 Vor- bzw. Nebendiagnosen. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren im kardiovaskulären Bereich sowie bei den unspezifischen benignen intestinalen Erkrankungen (bspw. Divertikulose, Hämorrhoiden, etc.) vorzufinden (jeweils 35). Erkrankungen der Leber und/oder Gallenwege waren mit 22 betroffenen Patienten die häufigsten Erkrankungen eines spezifischen Organsystems, gefolgt von gynäkologischen (17), pulmonalen (16), neurologischen (14) und urologischen Erkrankungen (10). 31 Patienten hatten bereits eine oder mehrere Voroperationen, davon 24 im Bereich des Gastrointestinaltraktes. 21 Patienten litten unter einer Autoimmunerkrankung, wovon bei 14 Patienten eine Erkrankung der Schilddrüse vorlag. Psychische Erkrankungen waren bei 7 Patienten vorhanden. Malignome traten als Vor- und Nebendiagnosen bei 8 Patienten auf, von denen 2 im intestinalen Bereich lokalisiert waren. Bei 9 Patienten war GERD anzutreffen. 7 Patienten litten an einem Diabetes mellitus Typ 2.

### **3.2 Ergebnisse der W-HRM**

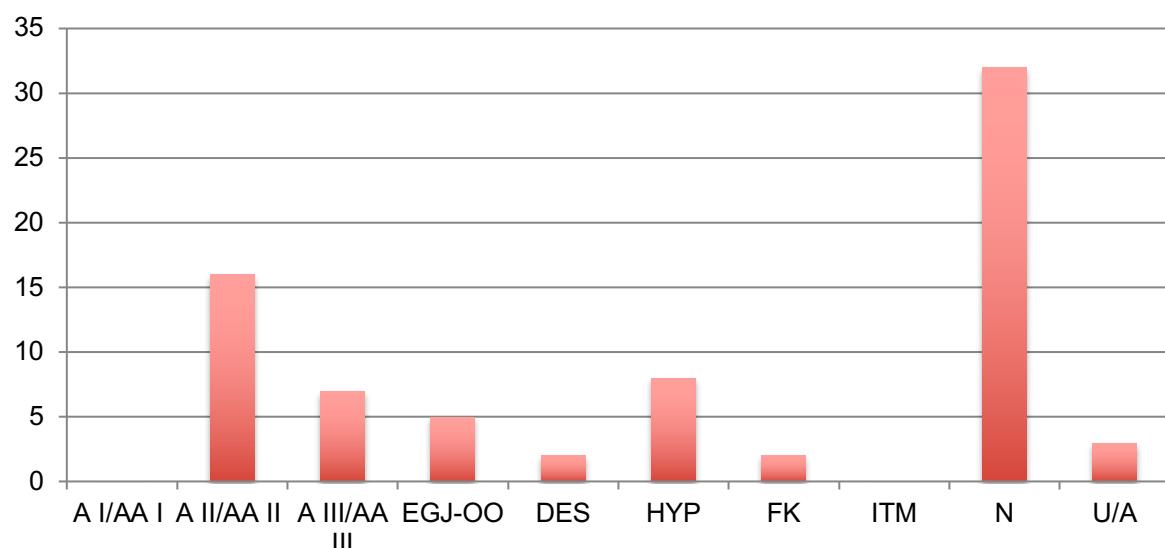
Von den 75 auswertbaren Patienten hatten 15 eine Achalasie bzw. achalasieartige Erkrankung. Typ I war dreimal vorhanden, Typ II achtmal (davon einmal AA II) und Typ III viermal (davon dreimal AA III). Bei 14 Patienten konnte eine EGJ-OO diagnostiziert werden. HYP (drei Patienten) und DES (ein Patient) waren seltener anzutreffen. Vier Patienten hatten eine FK und weitere vier eine ITM, die restlichen 34 wiesen einen Normalbefund auf.



**Abb. 10: Diagnoseverteilung der W-HRM.**

### 3.3 Ergebnisse der R-HRM:

Durch die Erweiterung der Untersuchung mit festen Boli stieg die Anzahl der erkennbaren Achalasien bzw. achalasieartigen Erkrankungen auf 23 (10x A II, 4x A III, 6x AA II, 3x AA III). Die Zahl der EGJ-OO-Patienten fiel deutlich auf fünf ab, dagegen wiesen acht Patienten nun einen HYP auf. Zwei Patienten zeigten einen DES. Eine FK war nur noch bei zwei Patienten zu erkennen. 32 Patienten wurden als Normalbefund eingestuft. Bei drei Patienten wurde ein unklarer Befund diagnostiziert.



**Abb. 11: Diagnoseverteilung der R-HRM.**

### 3.4 Ergebnisse der LZ-HRM

Die Zahl an achalasieartigen Erkrankungen stieg durch die LZ-HRM auf 35 (2x A II, 19x A III, 2x AA I, 3x AA II, 9x AA III). Zwei Patienten hatten eine EGJ-OO. Bei drei Patienten konnte ein HYP diagnostiziert werden, 14 wiesen einen DES auf. Eine ITM war bei drei Patienten vorhanden. Fünf Patienten zeigten hauptsächlich Reflux-assozierte Veränderungen. Bei einem Patienten ließ sich ein Ruminationssyndrom diagnostizieren. Ein Normalbefund war nur noch bei zwölf Patienten erkennbar.

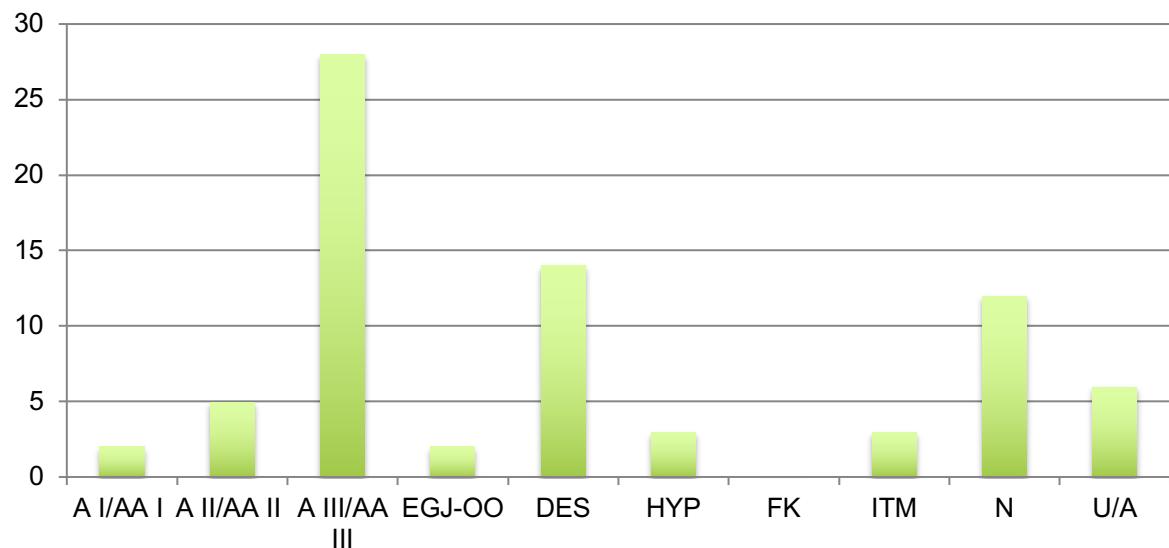


Abb. 12: Diagnoseverteilung der LZ-HRM.

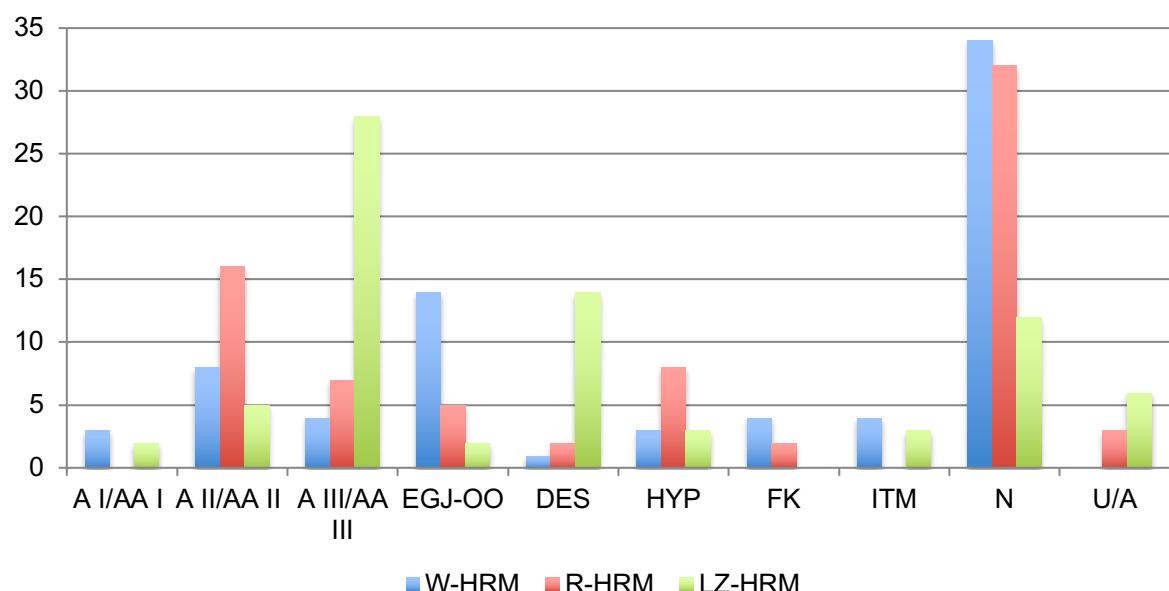
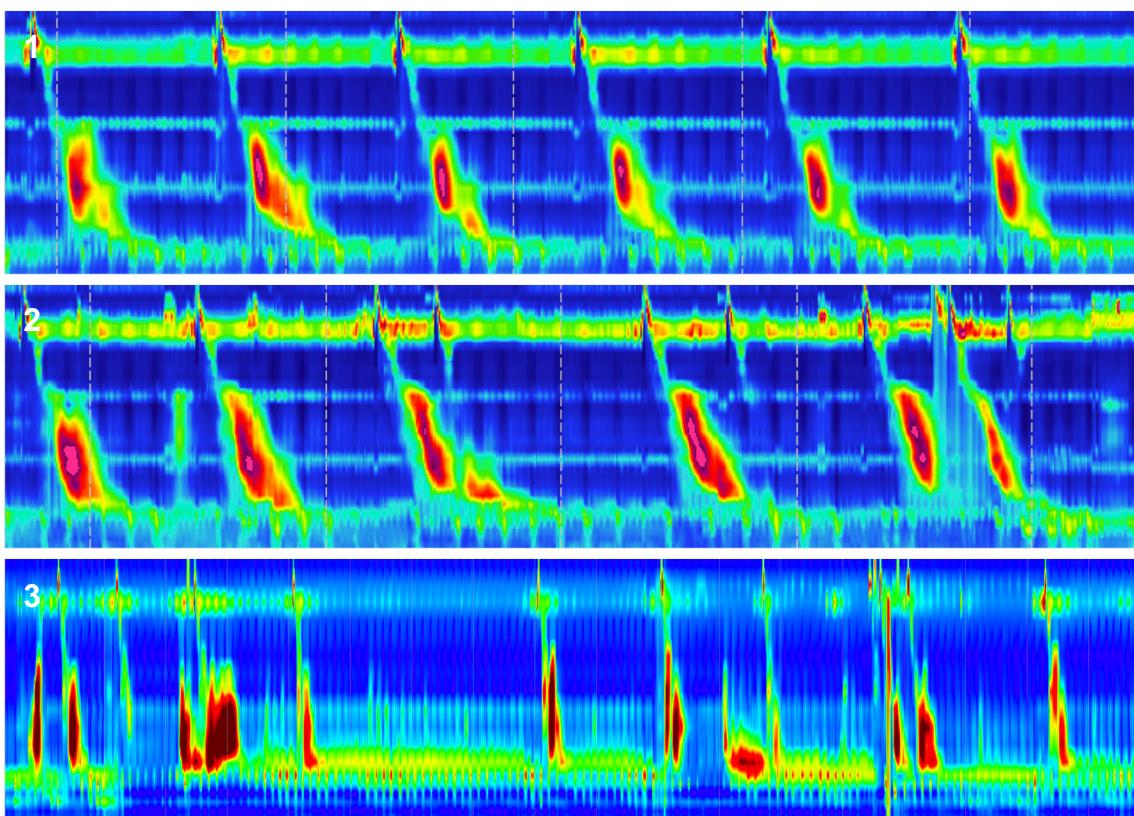


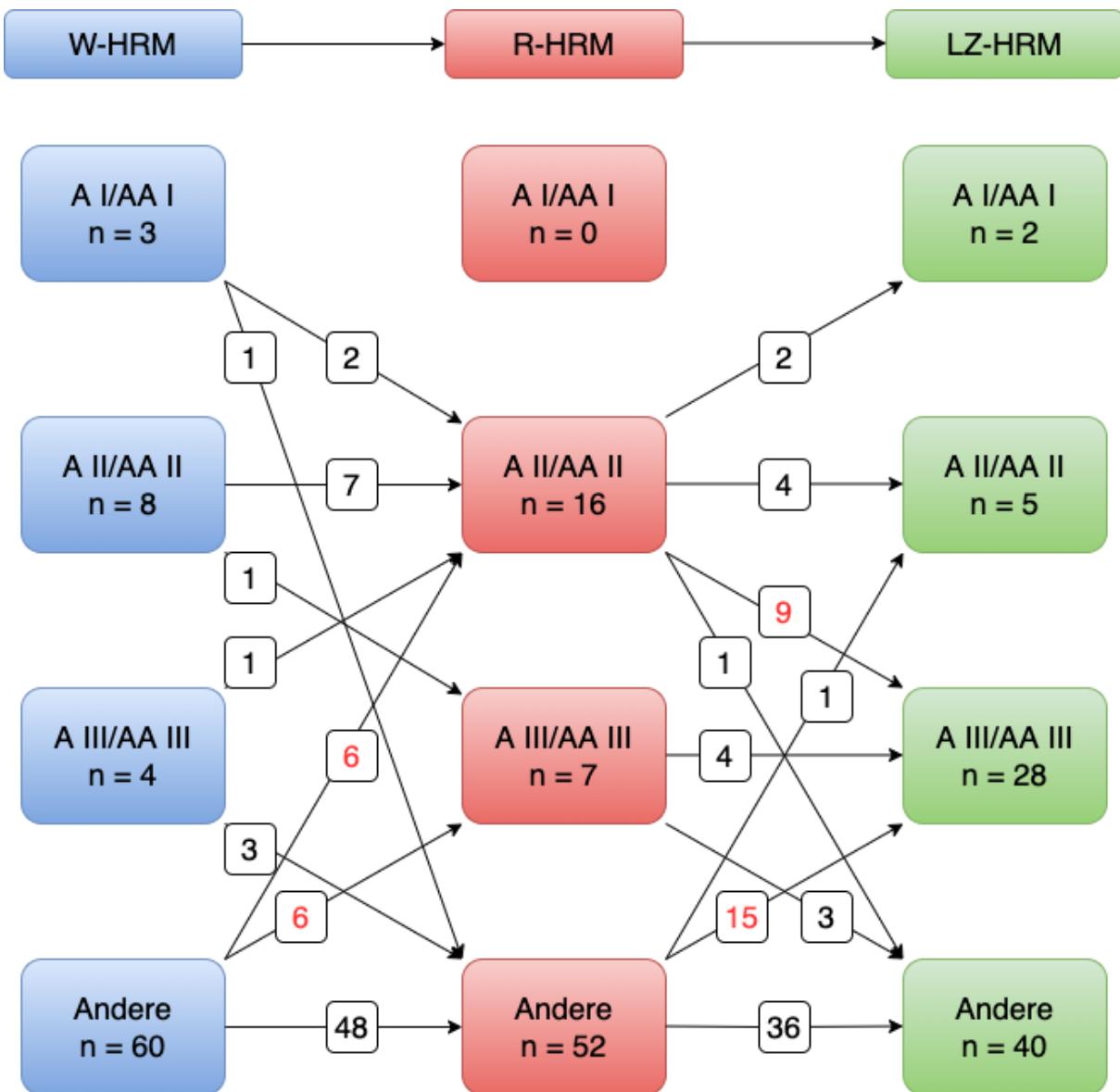
Abb. 13: Diagnoseverteilung nach Untersuchungsmethode.

### 3.5 Vergleich der einzelnen Verfahren

Die Durchführung der R-HRM konnte signifikant mehr Patienten mit einer Achalasie, achalasieartigen Erkrankung, DES oder HYP identifizieren als die W-HRM (33 vs. 19,  $p < 0,001$ ). Die LZ-HRM war der R-HRM in der Identifikation dieser Krankheitsbilder wiederum signifikant überlegen (54 vs. 33,  $p < 0,001$ ). Werden nur die Achalasien und achalasieartigen Erkrankungen vom Typ III über die Untersuchungen hinweg verglichen, wird der Unterschied bei der LZ-HRM noch deutlicher. Dort stieg die Gesamtzahl auf das vier- (28 vs. 7 bei der R-HRM) bzw. siebenfache (28 vs. 4 bei der W-HRM). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die LZ-HRM der R- und W-HRM sowohl in der Diagnosefrequenz schwerer Ösophagusmotilitätsstörungen als auch in der Spezifizierung des Achalasie-Typs überlegen zu sein scheint, was im Flussdiagramm (s. u.) verdeutlicht wird, wo mehr als die Hälfte der Achalasien vom Typ II in der R-HRM (neun Patienten) durch die LZ-HRM einen Diagnosewechsel zu einer Typ-III-Achalasie durchliefen.



**Abb. 14: Manometriebefunde eines Patienten mit Dysphagie. 1 W-HRM, Normalbefund 2 R-HRM, Normalbefund, Schluckakte etwas kräftiger 3 LZ-HRM, Relaxationsstörung des UÖS + tubuläre Spasmen**



**Abb. 15: Flussdiagramm achalasieartiger Erkrankungen.** Die rot markierten Zahlen zeigen die auffälligsten Diagnoseänderungen der einzelnen Untersuchungsformen.

Zusätzlich lässt sich durch den Diagnoseverlauf im zweiten Flussdiagramm (s. u.) erkennen, dass die Sensitivität für jeglichen pathologischen Befund abhängig von der Untersuchungsform stark variiert. Während sich die Anzahl diagnostizierter pathologischer Befunde zwischen der W-HRM und der R-HRM nicht signifikant unterschied (41 vs. 40,  $p = 1$ ), war der Unterschied zwischen der R-HRM und der LZ-HRM hochsignifikant (40 vs. 57,  $p < 0,001$ ). Weiterhin lässt sich feststellen, dass beinahe gleich viele Patienten bei der R-HRM von einem pathologischen Befund in einen Normalbefund wechselten (13) und umgekehrt (12). Hauptverantwortlich für den Wechsel zu einem Normalbefund bei der R-HRM waren sieben Fälle mit einer EGJ-OO und drei Fälle mit einer ITM, während sieben in der W-HRM als normal

klassifizierte Patienten beim Konsum fester Boli eine A III bzw. AA III sowie weitere drei einen HYP zeigten.

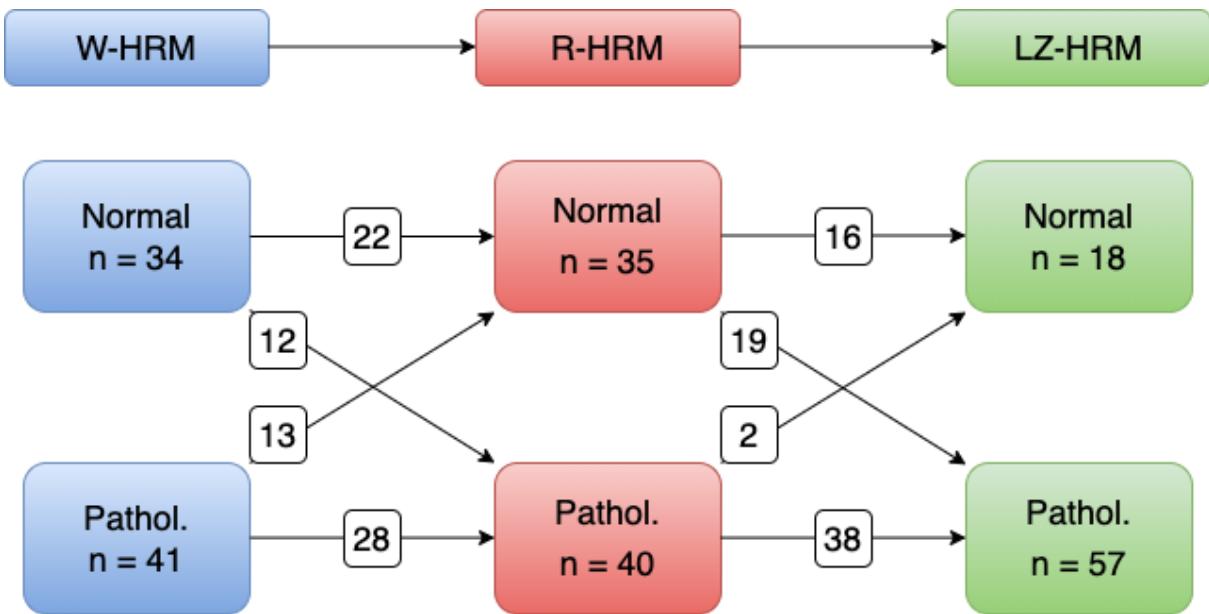


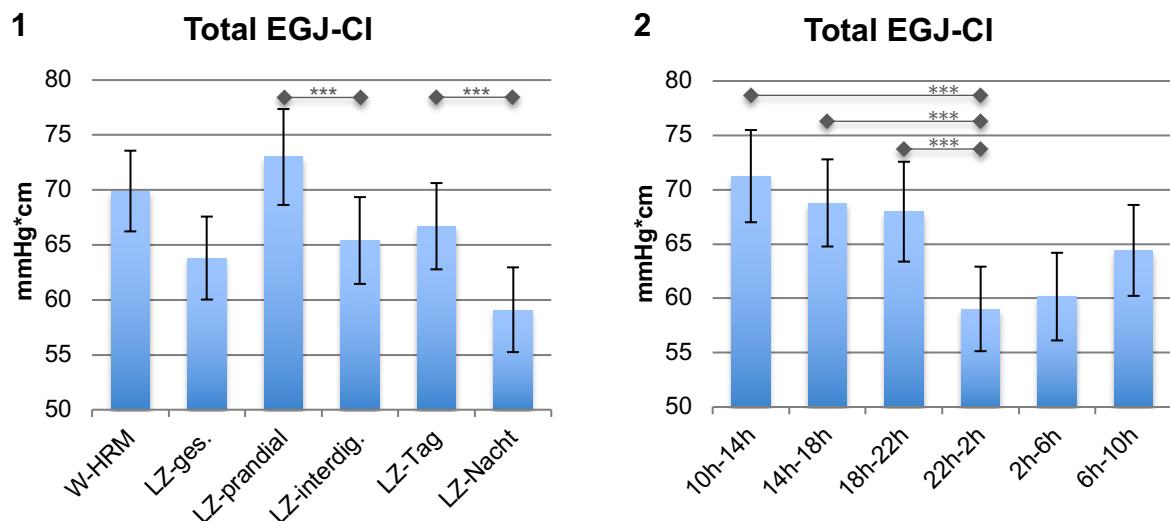
Abb. 16: Flussdiagramm Normalbefund vs. pathologischer Befund.

### 3.6 Analyse der Messparameter der LZ-HRM im Tagesverlauf

#### 3.6.1 Total EGJ-CI

Das mittlere Total EGJ-CI betrug über alle Patienten und die gesamte Dauer der LZ-HRM hinweg  $63,8 \text{ mmHg}^* \text{cm}$  (SEM  $\pm 3,8$ ). Am höchsten war dieser Parameter während der Essenszeiten, wo er im Mittel bei  $73 \text{ mmHg}^* \text{cm}$  ( $\pm 4,4$ ) lag. Der Zeitraum mit den niedrigsten Werten war nachts ( $59,1 \text{ mmHg}^* \text{cm} \pm 3,9$ ). Tagsüber belief sich der Wert auf  $66,7 \text{ mmHg}^* \text{cm}$  ( $\pm 4$ ). Nicht weit davon entfernt lag das mittlere interdigestive Total EGJ-CI mit  $65,4 \text{ mmHg}^* \text{cm}$  ( $\pm 4$ ). Der niedrigste Wert bezogen auf die Einteilung nach Vier-Stunden-Intervallen lag bei  $59 \text{ mmHg}^* \text{cm}$  ( $\pm 3,9$ ) im Zeitraum von 22:00 bis 2:00 Uhr, der höchste bei  $71,3 \text{ mmHg}^* \text{cm}$  ( $\pm 4,2$ ) von 10:00 bis 14:00 Uhr.

Der Unterschied zwischen den mittleren Tages- und Nachtwerten war signifikant ( $p = 0,0014$ ), weiterhin war das prandiale Total EGJ-CI signifikant größer als das interdigestive ( $p = 0,0038$ ). Die mittleren Gesamtwerte der LZ-HRM unterschieden sich nicht signifikant von denen der W-HRM (vs.  $69,9 \text{ mmHg}^* \text{cm} \pm 3,7$ ;  $p = 0,13$ ). Bezogen auf die Vier-Stunden-Intervalle zeigte sich eine signifikante zirkadiane Variabilität zwischen den Zeiträumen ( $p < 0,001$ ).

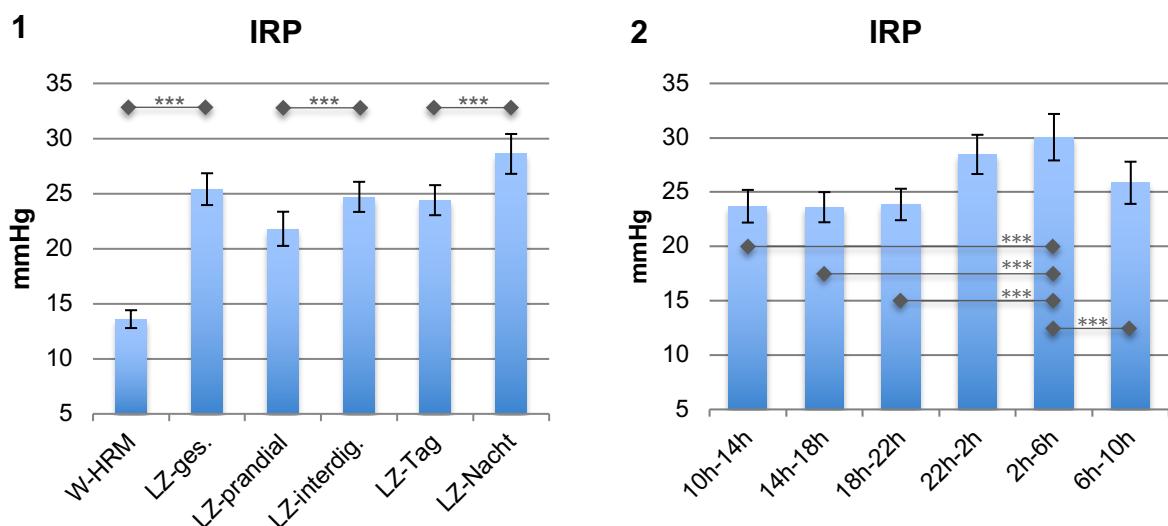


**Abb. 17: Zirkadiane Veränderungen des Total EGJ-Contractile Integral (mmHg\*cm; Mittelwert  $\pm$  SEM. Mit \*\*\* markiert: signifikant).** 1 W-HRM vs. LZ-HRM im Tagesverlauf 2 LZ-HRM in Vier-Stunden-Intervallen

### 3.6.2 IRP

Die Auswertung des IRP erbrachte einen mittleren Wert von 25,4 mmHg ( $\pm 1,4$ ) im Tagesverlauf der LZ-HRM. Der Höchstwert war mit 26,3 mmHg ( $\pm 1,8$ ) in der Nacht vorzufinden. Tagsüber betrug der mittlere IRP 24,1 mmHg ( $\pm 1,4$ ). Die Zeiträume zwischen den Mahlzeiten ergaben einen Wert von 24 mmHg ( $\pm 1,4$ ). Im Gegensatz zum Total EGJ-Cl ergab sich der niedrigste Wert während der Mahlzeiten (20,2 mmHg  $\pm 1,6$ ). Das Minimum der Vier-Stunden-Intervalle lag bei 23,6 mmHg ( $\pm 1,4$ ) im Zeitraum von 14:00 bis 18:00 Uhr, das Maximum bei 30 mmHg ( $\pm 2,1$ ) von 2:00 bis 6:00 Uhr.

Auch beim IRP war der Unterschied zwischen den Tages- und Nachtwerten ( $p < 0,001$ ) sowie zwischen den prandialen und interdigestiven Werten ( $p = 0,0038$ ) signifikant. Außerdem hatten die Patienten in der LZ-HRM einen signifikant höheren mittleren IRP als in der W-HRM (vs. 12,4 mmHg  $\pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ). Wie beim T-EGJ-Cl offenbarte auch der IRP beim Vergleich der Vier-Stunden-Intervalle eine signifikante zirkadiane Variabilität ( $p < 0,001$ ).

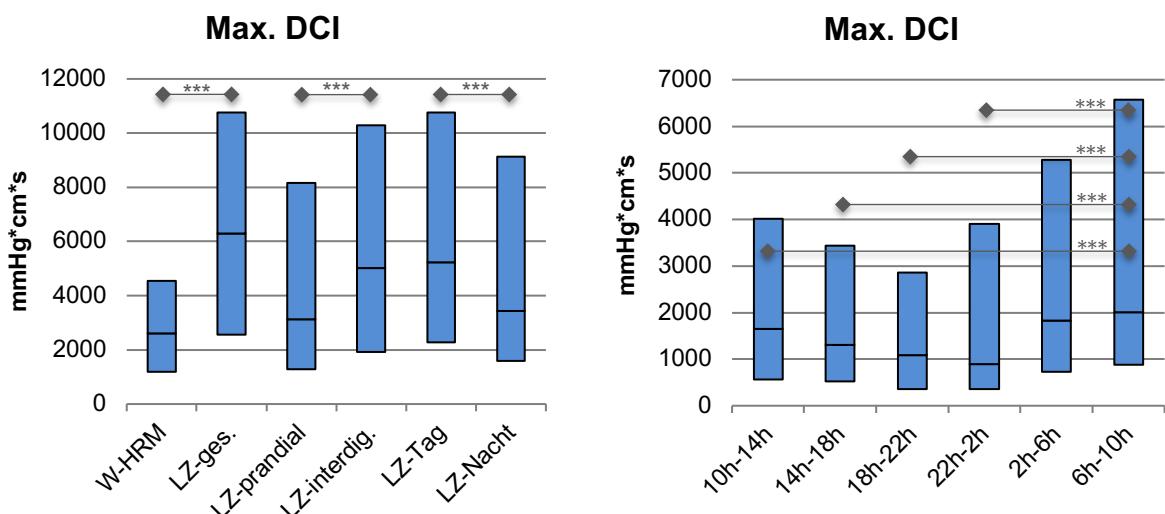


**Abb. 18: Zirkadiane Veränderungen des integrierten Relaxationsdrucks (mmHg; Mittelwert  $\pm$  SEM. Mit \*\*\* markiert: signifikant).** 1 W-HRM vs. LZ-HRM im Tagesverlauf  
2 LZ-HRM in Vier-Stunden-Intervallen

### 3.6.3 Maximales DCI

Der Median des maximalen DCI eines jeden Patienten betrug im Gesamtverlauf der LZ-HRM 6348 mmHg\*cm\*s (Interquartilsabstand - IQR: 2678 – 10747). Die höchsten Werte traten während des Tages auf, wo der entsprechende Median bei 5272,2 mmHg\*cm\*s (2448 – 10747) lag. In den interdigestiven Phasen hatten die Patienten ein höheres medianes Maximal-DCI (5059 mmHg\*cm\*s; 2036 – 9972) als während der Mahlzeiten (3181 mmHg\*cm\*s; 1378 - 8183). Nachts lag dieser Wert bei 3481 mmHg\*cm\*s (1748 - 9024). Bezogen auf die Vier-Stunden-Intervalle lag der Minimalwert bei 2234 mmHg\*cm\*s (1050 – 7856) im Zeitraum von 18:00 bis 22:00 Uhr, der Maximalwert bei 3737 mmHg\*cm\*s (1794 – 8826) von 2:00 bis 6:00 Uhr.

Ein Vergleich der Tages- und Nachtwerte ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen ( $p = 0,0012$ ). Ebenso war dies beim Vergleich der prandialen und interdigestiven Werte der Fall ( $p < 0,001$ ). Insgesamt traten in der LZ-HRM signifikant höhere maximale Druckspitzen auf als in der W-HRM (6348 mmHg\*cm\*s vs. 2658 mmHg\*cm\*s; 1248 - 4572;  $p < 0,001$ ). Auch hier zeigte sich eine signifikante zirkadiane Variabilität innerhalb der Vier-Stunden-Intervalle ( $p < 0,001$ ).

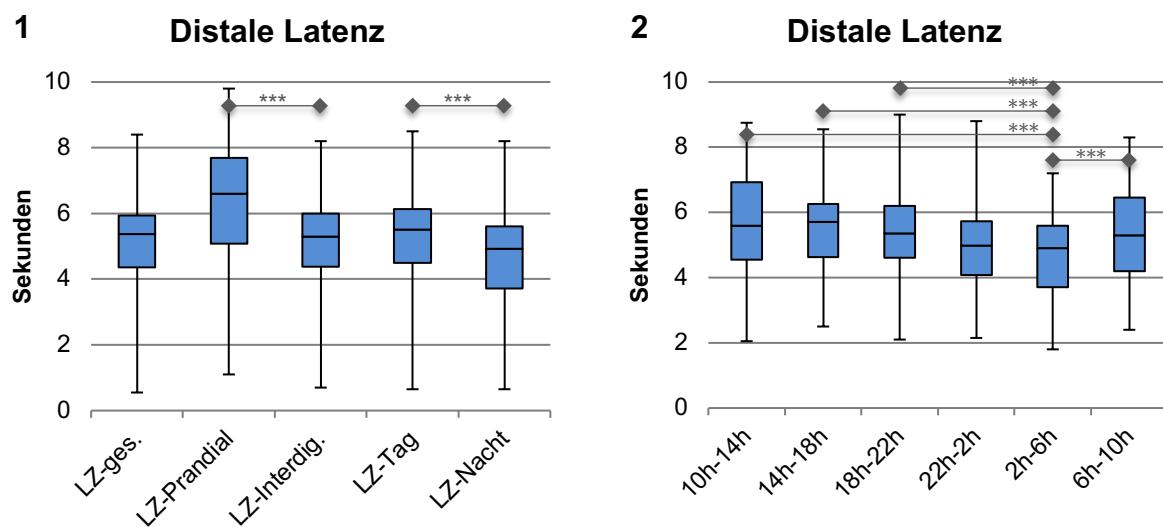


**Abb. 19: Zirkadiane Veränderungen des maximalen Distalen Kontraktilen Integrals (mmHg\*cm\*s; Median & IQR - aufgrund hoher Spannweite keine Darstellung von Minimum und Maximum. Mit \*\*\* markiert: signifikant).** 1 W-HRM vs. LZ-HRM im Tagesverlauf 2 LZ-HRM in Vier-Stunden-Intervallen

### 3.6.4 Distale Latenz

Die mediane DL belief sich auf einen Wert von 5,4 s (IQR 4,6 – 6) über die gesamte Dauer der LZ-HRM. Die höchsten Messergebnisse zeigten sich während der Mahlzeiten mit einer medianen Dauer von 6,6 s (4,4 – 6), die niedrigsten während der Nacht (5 s; 3,8 – 5,6). Die mediane interdigestive DL betrug 5,3 s (4,4 – 6), tagsüber lag dieser Wert bei 5,5 s (4,6 – 6,2). Das Vier-Stunden-Intervall mit der höchsten DL lag im Zeitraum von 14:00 bis 18:00 Uhr mit einem Ergebnis von 5,7 s (4,7 – 6,2), das Intervall mit der niedrigsten DL (4,9 s; 3,7 – 6) von 2:00 bis 6:00 Uhr.

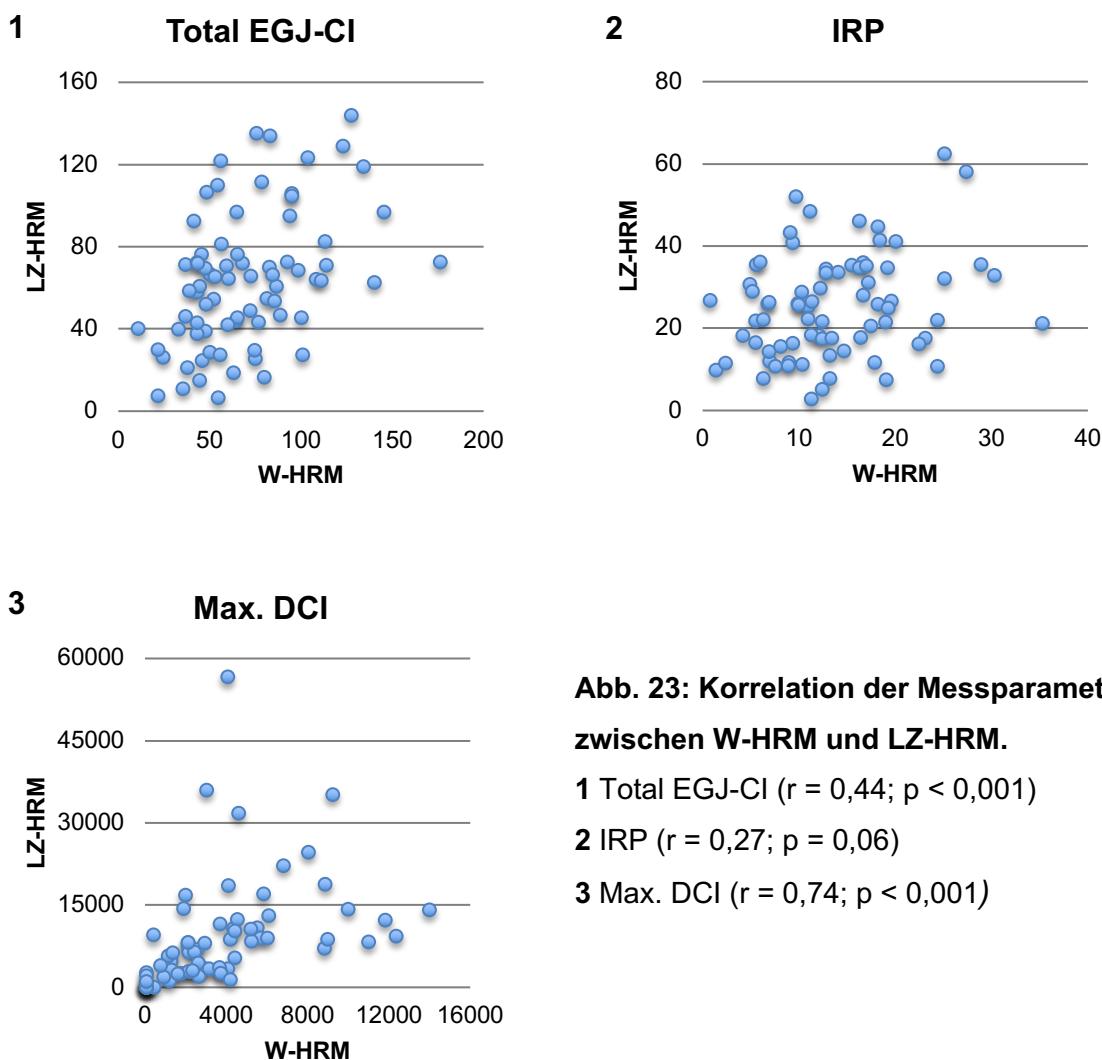
Eine vergleichende Analyse zwischen W- und LZ-HRM konnte nicht vollzogen werden, da bei der W-HRM nur quantifiziert wurde, wie oft die DL generell unter 4,5 s lag; genaue Werte wurden in diesem Fall nicht festgehalten. Die Vergleiche zwischen der Tages- und Nacht- bzw. prandialen und interdigestiven DL erbrachten in beiden Fällen einen signifikanten Unterschied (jeweils  $p < 0,001$ ). Bezogen auf die Vier-Stunden-Intervalle zeigte sich eine signifikante zirkadiane Variabilität zwischen den Zeiträumen ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 20: Zirkadiane Veränderungen der Distalen Latenz (Sekunden; Median & IQR). Mit \*\*\* markiert: signifikant).** 1 LZ-HRM im Tagesverlauf 2 LZ-HRM in Vier-Stunden-Intervallen

### 3.7 Korrelation der Messergebnisse von W-HRM und LZ-HRM

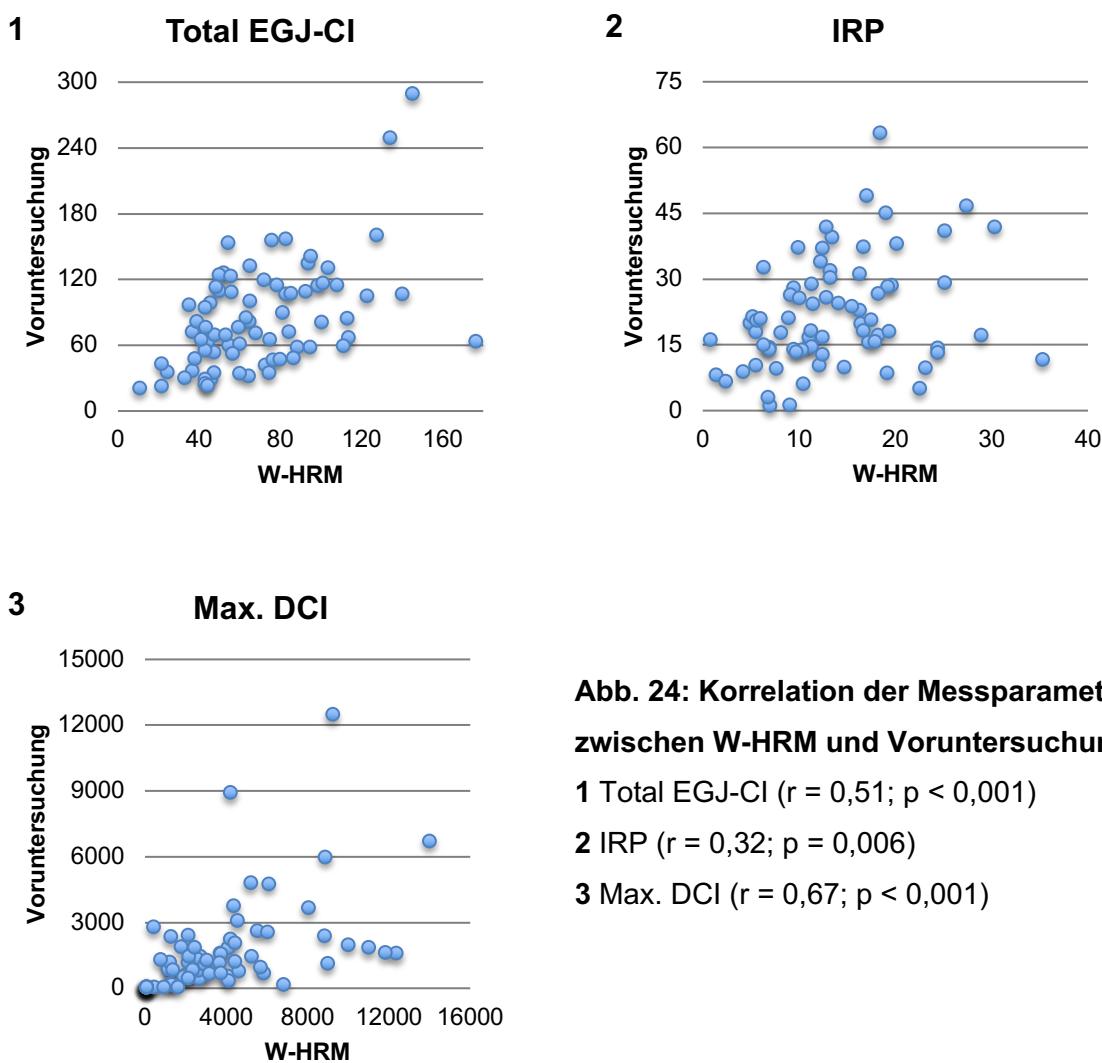
Die höchste lineare Abhängigkeit zwischen der W-HRM und der LZ-HRM bestand für das maximale DCI ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient in Bezug auf das Total EGJ-CI betrug  $r = 0,44$  ( $p < 0,001$ ). Die schwächste Korrelation zwischen den Messverfahren war beim IRP vorzufinden ( $r = 0,27$ ; keine Signifikanz mit  $p = 0,06$  nach Bonferroni-Korrektur).



**Abb. 23: Korrelation der Messparameter zwischen W-HRM und LZ-HRM.**  
**1** Total EGJ-CI ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ )  
**2** IRP ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,06$ )  
**3** Max. DCI ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ )

### 3.8 Korrelation der Messergebnisse von W-HRM und Voruntersuchung

Die aus fünf Wasserschlucken bestehende manometrische Voruntersuchung der LZ-HRM, welche mit demselben System wie die LZ-HRM durchgeführt wurde, wies mit Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,67$  (maximales DCI;  $p < 0,001$ ),  $r = 0,51$  (Total EGJ-CI;  $p < 0,001$ ) und  $r = 0,32$  (IRP;  $p = 0,006$ ) eine ähnliche Korrelation mit der W-HRM auf wie die eigentliche LZ-HRM.



**Abb. 24: Korrelation der Messparameter zwischen W-HRM und Voruntersuchung.**  
**1** Total EGJ-CI ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ )  
**2** IRP ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,006$ )  
**3** Max. DCI ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ )

### 3.9 Korrelation der Messparameter innerhalb der LZ-HRM

#### 3.9.1 Vergleich Prandial vs. Interdigestiv

Alle während des Tages mittels LZ-HRM erhobenen Messparameter korrelierten hochsignifikant miteinander ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient für die Assoziation zwischen prandialen und interdigestiven Zeiträumen betrug für das maximale DCI  $r = 0,89$ , für das Total EGJ-CI  $r = 0,82$ , für den IRP  $r = 0,78$  und für die DL  $r = 0,77$  ( $p < 0,001$  für alle Parameter).

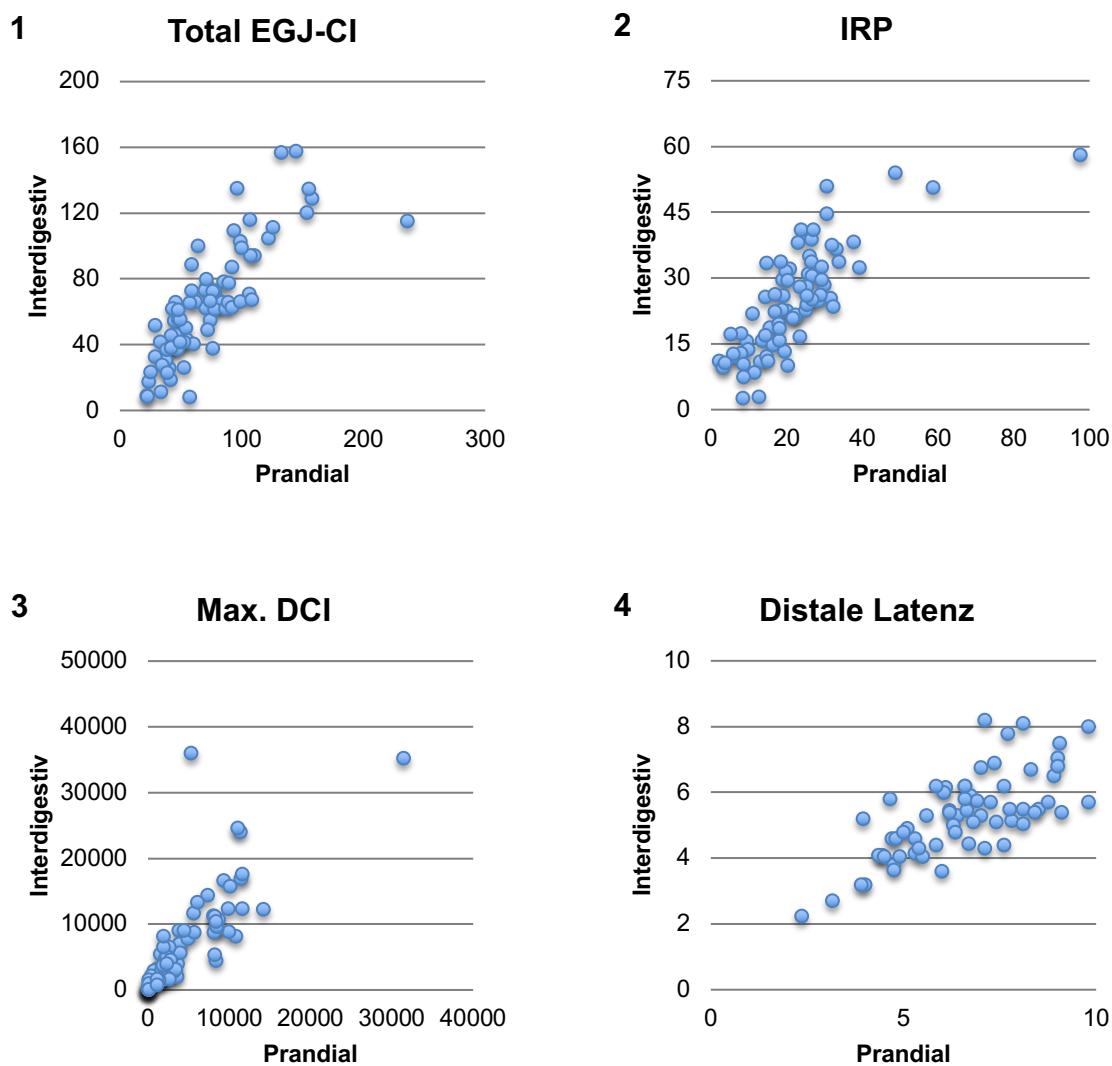


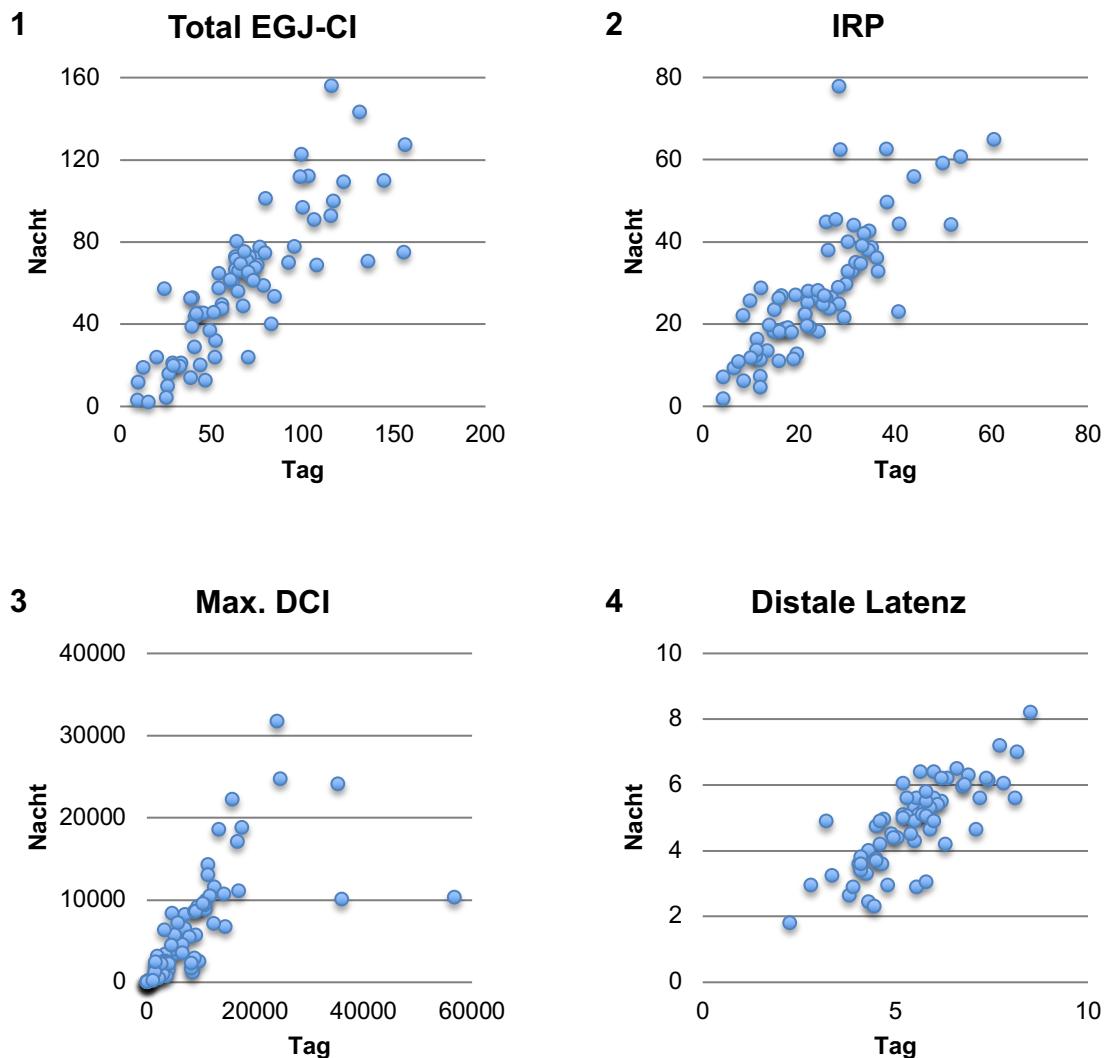
Abb. 25: Korrelation der Messparameter zwischen Prandial und Interdigestiv.

1 Total EGJ-CI ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) 2 IRP ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ )

3 Max. DCI ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,001$ ) 4 DL ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,001$ )

### 3.9.2 Vergleich Tag vs. Nacht

Ein Vergleich zwischen Tag und Nacht erbrachte für diese Messparameter ähnlich hohe Werte (maximales DCI:  $r = 0,89$ ; Total EGJ-CI:  $r = 0,80$ ; IRP:  $r = 0,82$ ; DL:  $r = 0,79$ ). Alle Ergebnisse waren auch hier hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abb. 26: Korrelation der Messparameter zwischen Tag und Nacht.**

**1** Total EGJ-CI ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,001$ ) **2** IRP ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ )

**3** Max. DCI ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,001$ ) **4** DL ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Diagnostische Sensitivität der einzelnen Untersuchungsformen

Die statistische Auswertung der im Zeitraum von Juni 2017 bis September 2019 durchgeführten Kurz- und Langzeitmanometrien von insgesamt 75 Patienten konnte zeigen, dass sowohl das Hinzufügen einer Testmahlzeit als auch die zusätzliche Durchführung einer LZ-Manometrie die Wahrscheinlichkeit für das Erkennen schwerer, insbesondere hypertensiv-spastischer Ösophagusmotilitätsstörungen signifikant erhöhen konnten. Während beim Vergleich zwischen W-HRM und R-HRM vor allem die erhöhte Anzahl an manometrischen Befunden mit dem Bild einer Typ-II-Achalasie bzw. achalasieartigen Erkrankung den größten Einfluss auf die höhere Sensitivität der R-HRM in der Erkennung dieser Krankheitsbilder hatte (16 vs. 8 bei insgesamt 33 vs. 19 mit Achalasie Typ I/II/III, HYP oder DES), war in der LZ-HRM die Typ-III-Achalasie bzw. achalasieartige Erkrankung hauptverantwortlich für den signifikanten Unterschied an schwerwiegenden Diagnosen (28 vs. 7 bei insgesamt 52 vs. 33). Neun Patienten zeigten sowohl in der W- als auch in der R-HRM einen Normalbefund, erst durch die LZ-HRM konnte bei diesen Patienten eine pathologische Ösophagusmotilität bzw. Relaxationsstörung des UÖS festgestellt werden (2x A III/AA III, 6x DES, 1x HYP).

Dass das Hinzufügen einer Testmahlzeit die diagnostische Ausbeute ösophagealer Motilitätsstörungen signifikant steigert, wurde bereits durch verschiedene Studien belegt (Ang et al. 2017, Hollenstein et al. 2017, Sweis et al. 2014). Im Gegensatz zu Ang et al., die vor allem eine größere Zahl an Patienten mit EGJ-OO durch die R-HRM diagnostizieren konnten, sorgte das Hinzufügen einer Testmahlzeit in dieser Stichprobe für eine Reduktion dieser Diagnose. Zwar konnte bei manchen Patienten mit einer in der W-HRM diagnostizierten EGJ-OO eine andere Motilitätsstörung in der R-HRM festgestellt werden (2x A/AA III, 3x HYP), acht Patienten zeigten jedoch beim Konsum von festen Boli einen Normalbefund. Dies untermauert neuere Befunde, welche die Autoren der CC v4.0 dazu bewogen haben, eine EGJ-OO nur dann als klinisch relevant einzustufen, wenn sie bei aufrechter Körperhaltung fortbesteht und/oder mit einem erhöhten Intrabolusdruck einhergeht (Yadlapati et al. 2020). Dies liegt daran, dass in der liegenden Position der Druck im Bereich des ösophagogastralen Übergangs durch Drucküberlagerung von außen, in der Regel durch das Herz, höher ist als in der aufrechten Position.

Darüber hinaus konnte in diesem Patientenkollektiv für den Konsum von festen Boli gezeigt werden, dass die damit einhergehenden Schluckakte im Vergleich zur W-HRM mit einer stärkeren Kontraktion (= höheres DCI) erfolgten, was den Ergebnissen mehrerer Studien entspricht (Sweis et al. 2011, Bernhard et al. 2008, Xiang et al. 2019, Ang et al. 2017). Rückhalt für ein höheres DCI bei Festschlucken findet sich zusätzlich in der Tatsache, dass die R-HRM deutlich mehr Patienten mit einem HYP diagnostizieren konnte (8 vs. 3). Einschränkend muss betont werden, dass das Verwenden einer Testmahlzeit auch bei Gesunden dazu führt, dass vermeintlich pathologische Motilitätsergebnisse (vor allem hypotensive Schluckakte) auftreten können, sodass die Befunde stets im Kontext der klinischen Symptomatik betrachtet werden müssen (Bogte et al. 2013).

Die Ergebnisse der LZ-HRM stehen im Einklang mit der Erhebung von Keller et al. 2017, in der ebenso gezeigt werden konnte, dass eine Untersuchung über 24 Stunden signifikant mehr hypertensiv-spastische Ösophagussmotilitätsstörungen erkennt und eine Veränderung von in Kurzzeituntersuchungen erhobenen Diagnosen bewirkt. Kim et al. konnten in einer 2016 publizierten Studie zudem belegen, dass bei der W-HRM 94 % der Flüssigschlucke von Patienten mit einer Typ-III-Achalasie zumindest im mittleren bis distalen Teil des Tubulus eine sequenzielle Aktivierung der Ösophagussmuskulatur auslösen und damit eine komplette Bolus-Clearance ermöglichen (Kim et al. 2016). Neben der in den folgenden Abschnitten erläuterten zirkadianen Variabilität des Ösophagus könnte dieser Aspekt mitverantwortlich für die schlechte diagnostische Sensitivität der W-HRM bei Achalasien und vor allem achalasieartigen Erkrankungen vom Typ III sein, da somit trotz einer zugrunde liegenden hypertensiv-spastischen Erkrankung Reste adäquater Peristaltik in der W-HRM sichtbar sein können.

In einer Studie mit 50 Patienten von Jell et al. konnte die LZ-HRM nur bei sechs Patienten einen wegweisenden Befund erheben, der von den Ergebnissen der W-HRM abwich (Jell et al. 2016). Diese Bilanz steht im Kontrast zu den hier dargestellten Resultaten mit 52 Patienten mit einer Achalasie, achalasieartigen Erkrankung, DES oder HYP in der LZ-HRM vs. 33 in der R-HRM und 19 in der W-HRM, bzw. allein 28 Patienten mit einer Achalasie/achalasieartigen Erkrankung vom Typ III in der LZ-HRM (vs. 7 vs. 4). Die Unterschiede in der Anzahl diagnostizierter hypertensiv-spastischer

Motilitätsstörungen könnten allerdings durch mehrere Ursachen beeinflusst sein: Einerseits gibt es zurzeit noch keine einheitliche Klassifikation, nach der eine LZ-HRM ausgewertet werden kann, sodass die festgelegten Grenzwerte möglicherweise zu einer abweichenden Einstufung mancher Ergebnisse in der Manometrie führen können. Darüber hinaus macht die höhere Gesamtzahl pathologischer Befunde deutlich, dass vieles davon abhängt, wie "krank" die Stichprobe ist, die untersucht wird. Im Zuge dessen kann nicht ausgeschlossen werden, dass vor allem Patienten mit hypertensiv-spastischen Motilitätsstörungen und intermittierend auftretenden Symptomen trotz umfangreicher Diagnostik noch keine die Symptomatik zufriedenstellend erklärende Diagnose erhalten haben und somit vornehmlich im IKH als spezialisiertes Zentrum vorstellig werden. Dies könnte die Vergleichbarkeit von Stichproben aus verschiedenen Studienpopulationen möglicherweise erschweren.

Abseits des Feldes der Ösophagussmotilitätsstörungen stellte GERD mit fünf betroffenen Patienten die Hauptdiagnose in der LZ-HRM dar. Dies zeigt, dass die gleichzeitige Impedanzmessung über 24 Stunden in besonderem Maße dazu beitragen kann, etwaige Schmerzereignisse und Motilitätsphänomene in Zusammenhang mit Refluxepisoden zu bringen. Gleichzeitig profitieren vor allem Patienten mit PPI-refraktärem Reflux von der Langzeitmessung durch Ausschluss von anderen Ursachen sowie durch die potenzielle Sicherung von GERD als Diagnose (Yadlapati et al. 2019, Roman et al. 2017). Die gemeinsame Betrachtung von Impedanz und Ösophagussmotilität ist insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da pathologische Motilitätsphänomene wie (ggf. hypertensive) ösophageale Spasmen auch durch aufsteigendes Refluat ausgelöst werden können (Crozier et al. 1991).

Ferner muss erwähnt werden, dass selbst durch eine Langzeituntersuchung Patienten mit einer Ösophagussmotilitätsstörung übersehen werden können, wenn sich ihre Symptome im Messzeitraum nicht zeigen. In einer Studie von Barret et al. trat bei 30,5 % der Patienten über den gesamten Zeitraum von 24 Stunden keine Schmerzepisode auf (Barret et al. 2016). Auch andere Autoren hatten in der Vergangenheit Schwierigkeiten, einen Zusammenhang zwischen nicht kardialem Thoraxschmerz und pathologischen Motilitätsereignissen in Langzeituntersuchungen herzustellen (Soffer et al. 1989, Peters et al. 1988). Hierbei sei aber angemerkt, dass es sich bei dem verwendeten Untersuchungsverfahren in diesen Studien lediglich um

eine nicht hochauflösende LZ-Manometrie mit deutlich weniger Drucksensoren handelte und die Einschlusskriterien in einem Großteil der Fälle erheblich weniger streng definiert waren, sodass andere Ursachen wie Reflux oder funktionelle Beschwerden mit einer verhältnismäßig deutlich größeren Wahrscheinlichkeit auftraten.

Möglicherweise sind die hier dargestellten Ergebnisse der R- und LZ-HRM sogar unterrepräsentativ für die eigentliche Anzahl der in diesem Kollektiv vorhandenen Motilitätsstörungen. Dafür verantwortlich könnte die nicht unbeträchtliche Zahl an Patienten sein, deren Untersuchungen aufgrund ihrer Symptomschwere (thorakale Schmerzen, Dysphagie, Aspiration, Erbrechen etc.) bzw. einer mangelnden Toleranz der Manometriesonde nicht abschließend durchgeführt werden konnten und dadurch aus der finalen Auswertung eliminiert werden mussten. Davon betroffen waren 13 Patienten in der R-HRM und 15 Patienten in der LZ-HRM. Da anzunehmen ist, dass hochsymptomatische Patienten eher eine schwere Ösophagusmotilitätsstörung aufweisen, könnte die Unterrepräsentation durch den Ausschluss dieser Patienten zustande kommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die LZ-HRM bei einem signifikanten Anteil dieses Kollektivs unverzichtbar für die Diagnosefindung und somit ggf. auch für die Therapieentscheidung war. Bei Patienten mit einer Achalasie oder achalasieartigen Erkrankung vom Typ III ist eine reine Dilatation des UÖS oder eine Heller-Myotomie nicht immer zielführend, da Anteile des inadäquat kontrahierenden tubulären Ösophagus von der Therapie unbeeinflusst bleiben bzw. nicht erreicht werden können (Pandolfini et al. 2008, Sumiyama et al. 2007). Auch Patienten mit einem DES oder HYP, deren intermittierende Motilitätsphänomene ohne die Durchführung einer LZ-HRM möglicherweise unentdeckt und damit ohne Einfluss auf die Therapieentscheidung geblieben wären, könnten von einer POEM nachhaltig profitieren. Studien zur Effektivität von POEM bei diesen Erkrankungen konnten Erfolgsraten zwischen 63 % bis 77 % vorweisen (Nabi et al. 2023: 77 %, Nabi et al. 2022: 75 %, Bernadot et al. 2020: 63 %). Für die Typ-II-Achalasie hingegen ist beispielsweise schon relativ lange bekannt, dass auch die Heller-Myotomie sehr gute Ergebnisse erzielen kann (Rohof et al. 2013, Salvador et al. 2010). Im Flussdiagramm achalasieartiger Erkrankungen (s. Abb. 15) wird jedoch deutlich, dass über die Hälfte

(9 von 16) der in der R-HRM mit einer Typ-II-Achalasie diagnostizierten Patienten aufgrund von Spasmen, die erst in der LZ-HRM entdeckt wurden, einen Diagnosewechsel zur Typ-III-Achalasie durchliefen. Neben dem Seltenheitsaspekt spastischer Motilitätsphänomene und der damit in kürzeren Untersuchungen einhergehenden reduzierten Detektionswahrscheinlichkeit spielt außerdem ein potenzieller Maskierungseffekt durch PEP eine Rolle. Bei PEP mit Drücken im hohen Bereich besteht die Möglichkeit, dass synchron auftretende Spasmen in der Manometrie durch diese verborgen bleiben können (Yadlapati et al. 2020). Basierend auf den Daten von Kumbhari et al. würden diese Patienten, sollten sie statt einer POEM eine Heller-Myotomie erhalten, eine um ca. 17 % reduzierte klinische Erfolgsrate vorweisen (98 % vs. 80,8 %, Kumbhari et al. 2015). Im Falle einer PD läge die Differenz sogar deutlich höher (Meng et al. 2017: 50 %, Ponds et al. 2020: 54 %, Moonen et al. 2015: 57 %). Anhand all dieser Erkenntnisse lässt sich schlussfolgern, dass die LZ-HRM anderen verfügbaren Methoden überlegen ist, um bei Patienten mit unklaren dysphagischen Beschwerden zu einer definitiven Diagnose zu gelangen und möglicherweise die Therapieentscheidung ausschlaggebend zu beeinflussen.

## **4.2 Messparameter im Tagesverlauf und im Vergleich zur W-HRM**

### **4.2.1 Total EGJ-CI**

Die moderate Korrelation des Total EGJ-CI von  $r = 0,44$  zwischen W-HRM und LZ-HRM lässt vermuten, dass sich das Ergebnis des Parameters zwar in Teilen von der Kurz- auf die Langzeituntersuchung übertragen lässt, das vom strikten Algorithmus der W-HRM abweichende Verhalten der Patienten einer stärkeren Korrelation aber im Wege steht. Ein Indiz dafür ist der Vergleich zur Voruntersuchung der LZ-HRM, welcher mit  $r = 0,51$  eine leicht stärkere Korrelation zur W-HRM aufweist. Dies ist möglicherweise dadurch begründet, dass das Verhalten der Patienten im Tagesverlauf, wie z. B. die Einnahme mehrerer Mahlzeiten sowie der Wechsel von der aufrechten in die liegende Position und umgekehrt, einen Einfluss auf das jeweilige Messergebnis haben könnte. Die individuelle Dauer und Frequenz der Mahlzeiten (mit einhergehendem höherem Total EGJ-CI) bzw. die verbrachte Zeit in liegender Position (niedrigeres Total EGJ-CI) könnten zu den wichtigeren Faktoren gehören, die die nur moderat ausfallende Korrelation erklären. Die Untersuchung des zirkadianen Verlaufs

hingegen erbrachte im Vergleich 'prandial vs. interdigestiv' und 'Tag vs. Nacht' hohe Korrelationen ( $r = 0,82$  und  $r = 0,80$ ), lediglich bei höheren Werten des Total EGJ-CI waren tagsüber und prandial größere Variationen zu sehen. Insgesamt zeigte sich eine ausgeprägte zirkadiane Variabilität mit den höchsten Werten während der Mahlzeiten bzw. während des Tages und den niedrigsten Werten nachts, spezifiziert nach Vier-Stunden-Intervallen im Zeitraum von 22:00 bis 2:00 Uhr.

Die Beobachtungen zum EGJ-Typ (Separation des UÖS vom Zwerchfellschenkel) in Bezug auf die Höhe des Total EGJ-CI bei der W-HRM entsprechen den Ergebnissen anderer Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass dieser Wert bei höherer Separation abnimmt (Jasper et al. 2017, Pandolfino et al. 2007). Patienten mit EGJ-Typ I (also ohne Separation zwischen UÖS und Zwerchfellschenkel) hatten ein mittleres Total EGJ-CI von 74,2, bei EGJ-Typ II lag dieser Wert bei 68,2 und bei EGJ-Typ III bei 55,3.

Da es für das Total EGJ-CI keinen signifikanten Unterschied zwischen der W- und LZ-HRM gab, lässt sich mutmaßen, dass die Erhebung des Total EGJ-CI in Bezug auf die Refluxdiagnostik in der Mehrheit der Fälle keine neuen Erkenntnisse im Vergleich zur W-HRM liefert und die LZ-HRM eher zum Ausschluss anderer Ursachen für die vorhandene Refluxsymptomatik bzw. zur genaueren Untersuchung des zeitlichen Zusammenhangs von Refluxereignissen und TLESR geeignet ist. Trotz der besseren Aussagekraft in Bezug auf die Refluxbarriere im Vergleich zum EGJ-CI und LES-PI findet das Total EGJ-CI auch in der 2021 aktualisierten CC v4.0 keine Erwähnung (Jasper et al. 2017, Yadlapati et al. 2021).

#### 4.2.2 Maximales DCI

Die Ergebnisse der LZ-HRM erbrachten ein durchschnittlich mehr als doppelt so großes maximales DCI wie die W-HRM (6348 mmHg\*cm\*s vs. 2658 mmHg\*cm\*s). Dieser Unterschied erscheint angesichts der Tatsache, dass in einer LZ-HRM für gewöhnlich 100- bis 140-mal mehr Schluckakte aufgezeichnet werden als in einer nach der CC standardisiert mit zehn Wasserschlucken durchgeführten W-HRM nicht verwunderlich, da die Wahrscheinlichkeit der Detektion von intermittierend auftretenden Ereignissen wie hyperkontraktilem Schluckakt bei längerer Messdauer

vergrößert sein sollte (Keller et al. 2017, Jell et al. 2016). Auch in der Voruntersuchung der LZ-HRM wird widergespiegelt, wie relevant die Dauer der Aufzeichnung für die Detektion von hyperkontraktilem Schluckakten ist. In dieser Untersuchung wurde mit fünf Schluckakten lediglich die Hälfte der Schluckakte einer standardisierten W-HRM aufgezeichnet, das mediane maximale DCI betrug in diesem Fall nur 1142 mmHg\*cm\*s. Zusätzlich wird dies teilweise durch die Ergebnisse von Barret et al., die die W-HRM mit der (in diesem Fall nicht hochauflösenden) LZ-Manometrie verglichen haben, verdeutlicht. Dort konnte für Patienten mit einem in der LZ-Manometrie diagnostizierten DES ein im Vergleich zur W-HRM mehr als dreifach höheres medianes DCI (3883 mmHg\*cm\*s vs. 1160 mmHg\*cm\*s) festgestellt werden (Barret et al. 2016).

Erstaunlicherweise ergab der Vergleich des *medianen* (nicht medianen maximalen!) DCI der hiesigen Stichprobe ein leicht niedrigeres Ergebnis für die LZ-HRM als für die W-HRM (1306 mmHg\*cm\*s vs. 1610 mmHg\*cm\*s), wodurch der Seltenheitswert und die damit einhergehende erschwerte Detektionsrate von hyperkontraktilem Ereignissen über kurzandauernde Messverfahren zusätzlich deutlich gemacht wird. Im Gegensatz dazu war das mittlere DCI in einer Studie von Jell im Vergleich zur W-HRM leicht erhöht (1201 mmHg\*cm\*s vs. 792 mmHg\*cm\*s; Jell 2019).

Trotz verschiedener Studien, die zeigen konnten, dass die Einnahme von Festspeisen zu einer Erhöhung des DCI führt, war das prandiale maximale DCI in dieser Kohorte niedriger als das interdigestive (Bernhard et al. 2008, Sweis et al. 2011). Dies lässt sich auf mehrere Faktoren zurückführen, wovon die Art der Berechnung die wichtigste Rolle spielt: Wird das *medianen* DCI der prandialen und interdigestiven Abschnitte verglichen, zeigt sich, dass die Messwerte sehr wohl den Ergebnissen der Studien von Bernhard et al. und Sweis et al. entsprechen. Während der prandialen Periode lag das mediane DCI bei 2141 mmHg\*cm\*s, während es interdigestiv bei 1257 mmHg\*cm\*s lag. Der Grund für die Diskrepanz zwischen dem medianen und maximalen DCI liegt vermutlich in der unterschiedlichen Länge der jeweiligen Perioden: Dadurch, dass der interdigestive Zeitraum weitaus länger war als der prandiale, war dort die Auftretenswahrscheinlichkeit von Schluckakten mit höherem DCI deutlich vergrößert. Schaut man sich den Tagesverlauf basierend auf den Vier-Stunden-Intervallen an (wodurch der Einfluss der längeren Dauer einzelner Tagesabschnitte egalisiert wird),

zeigt sich wiederum, dass das Intervall mit den höchsten Werten im Zeitraum von 2:00 bis 6:00 Uhr lag. All dies spiegelt sich in der signifikanten zirkadianen Variabilität der tubulären Kontraktilität des Ösophagus wieder. Kurzzeituntersuchungen können in solchen Fällen einer möglichst sensitiven Auswertung also nicht ausreichend gerecht werden, da die kontraktilen Ereignisse dieser Zeiträume weit außerhalb des knappen Zeitfensters der Analyse liegen.

Die Korrelation zwischen den maximalen DCI-Werten der W-HRM und der LZ-HRM ergab mit  $r = 0,74$  den stärksten Zusammenhang aller verglichenen Werte zwischen den Verfahren. Auch für den Vergleich Tag vs. Nacht und prandial vs. interdigestiv (jeweils  $r = 0,89$ ) in der LZ-HRM ergaben sich beim maximalen DCI die stärksten Korrelationen. Hier zeigte sich, dass die Streuung bei höheren DCI-Werten sowohl tagsüber als auch interdigestiv zunahm. Besonders hervorzuheben sei hier ein Patient mit unauffälligem DCI in W- und R-HRM, bei dem in der LZ-HRM ein HYP diagnostiziert wurde. Dieser hatte bereits nachts und prandial DCI-Werte über 10.000 mmHg\*cm\*s, tagsüber konnte während der interdigestiven Phase allerdings ein maximales DCI von 56.649 mmHg\*cm\*s gemessen werden.

Von allen Patienten mit mindestens 10 % hyperkontraktilem Schluckakten in der LZ-HRM hatten 22 Patienten sowohl in der W-HRM als auch in der R-HRM ausschließlich im Normbereich befindliche DCI-Werte. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der LZ-HRM zur Darstellung solch einer symptomauslösenden Kontraktilität. Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass das Vorhandensein solcher Ereignisse stets im Gesamtkontext des manometrischen Befundes inklusive einhergehenden Symptomen gesehen werden muss, da die Korrelation zwischen Dysphagie bzw. thorakalen Schmerzen und exzessiver Kontraktilität eher schlecht ist, sodass ein nachgewiesener DCI-Wert über 8000 mmHg\*cm\*s nicht zwingend mit einer klinischen Symptomatik einhergehen muss (Herregods et al. 2017, Agrawal et al. 2006). Neueren Daten zufolge ist diesbezüglich weniger der Absolutwert des DCI relevant, sondern das Druckverhalten der tubulären Speiseröhre nach der ersten peristaltischen Druckspitze. Demnach gehen beispielsweise Schluckakte mit "Jackhammer"-Form, also mit Nachkontraktionen nach der ersten Druckspitze (siehe Abbildung 4 in Kapitel 1.3.5) bei Patienten mit HYP deutlich eher mit Dysphagie einher als Schluckakte mit einer singulären Druckspitze (Xiao et al. 2018).

Weiterhin können hyperkontraktile Schluckakte auch ohne primär ursächliche Ösophagussmotilitätsstörung bei Patienten mit GERD vorhanden sein. Aufgrund dieser Aspekte ist sowohl die simultane Messung der Impedanz bei der LZ-HRM als auch die zeitliche Markierung von Symptomen durch die Patienten für eine optimale Interpretation unerlässlich (Roman et al. 2021, Keller et al. 2017).

#### 4.2.3 IRP

Wie beim maximalen DCI konnte auch für den IRP in der LZ-HRM ein beinahe doppelt so hoher mittlerer Wert im Vergleich zur W-HRM festgestellt werden (25,4 mmHg vs. 12,4 mmHg). Die Voruntersuchung der LZ-HRM hingegen erbrachte mit 21,8 mmHg einen mittleren IRP, der zwischen den Werten der beiden Untersuchungen lag. Dies entspricht teilweise den Ergebnissen der Studie von Jell 2019. Dort bestand bei der LZ-HRM über die Gesamtdauer hinweg ein gemittelter IRP von 22,3 mmHg, allerdings lag der IRP während der dortigen W-HRM mit 22,5 mmHg in einem ähnlich hohen Bereich.

Der erhöhte IRP während der LZ-HRM wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Von diesen ist u. a. die Wahl des Manometriesystems relevant, da abhängig vom Modell unterschiedliche Normwerte für die Untersuchung existieren. Während das für die W-HRM verwendete Modell (Sierra) mit dem laut CC am häufigsten genutzten Grenzwert von 15 mmHg arbeitet (Sweis et al. 2011, Weijenborg et al. 2015, Jasper et al. 2017, Xie et al. 2017), wurde für die LZ-HRM ein anderes Manometriesystem (Standard Instruments) mit einem anderen Katheter (Unisensor AG) verwendet, für dessen Grenzwerte es bislang nur eine einzige Studie gibt (Bogte et al. 2013). In der entsprechenden Untersuchung lag die Obergrenze des Normalwerts für den IRP bei 28 mmHg, welche auch für die Auswertung dieser Population verwendet wurde.

Weiterhin konnten mehrere Autoren bereits nachweisen, dass der IRP in der liegenden Position signifikant größer ist als in der aufrechten Position (Xiao et al. 2012, Roman et al. 2010, Zhang et al. 2013). Der lange nächtliche Zeitraum, in dem der IRP in liegender Position gemessen wurde, trägt vermutlich zusätzlich zur Differenz zwischen W- und LZ-HRM bei. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass sich nachts der im Vergleich zu den anderen Zeiträumen höchste mittlere IRP zeigte (26,3 mmHg), bezogen auf die

Einteilung nach Vier-Stunden-Intervallen ergab sich zwischen 2:00 bis 6:00 Uhr sogar ein mittlerer IRP von 30 mmHg. Insgesamt offenbarte der IRP eine signifikante zirkadiane Variabilität.

Weiterhin ist bereits bekannt, dass auch der Konsum fester Mahlzeiten in einem erhöhten IRP resultiert (Ang et al. 2017, Sweis et al. 2011). Durch die Messung der Nahrungsaufnahme zu mehreren Zeitpunkten könnte sich dieser Aspekt ebenso auf das Ergebnis auswirken. Interessanterweise entsprach der IRP während der Mahlzeiten allerdings nicht diesen Erwartungen, da er mit 20,2 mmHg unter den Werten der nahrungsfreien Zeiträume lag.

Insgesamt muss betont werden, dass in der liegenden Position neben dem IRP auch das Total EGJ-CI hätte erhöht sein müssen. Da hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungen bestand, wird deutlich, dass die oben genannten Gründe nicht alleine verantwortlich für die Differenz der IRP-Werte sein können und die LZ-HRM diesbezüglich vermutlich mehr der Realität entsprechende Werte ermitteln kann als die W-HRM.

Die bereits genannten Aspekte könnten zusätzlich mitverantwortlich für die schwache Korrelation des IRP zwischen W- und LZ-HRM ( $r = 0,27$ ) sein, da sie die Druckverhältnisse im UÖS für einen längeren Zeitraum beeinflussen und somit zu Abweichungen führen können. Auch die Art und Weise, wie in der W-HRM Flüssigkeiten konsumiert werden ("zehn Schluckakte à 5 ml Wasser mit 20 bis 30 Sekunden Pause zwischen den Schlucken", Keller et al. 2017), entspricht nicht dem normalen Trinkverhalten der meisten Patienten. Tendenziell wird das normale Trinkverhalten besser durch MRS und schnelles Trinken (siehe Kapitel 1.4.1) repräsentiert, welche beide mit einer Absenkung des IRP einhergehen (Ang et al. 2017, Leopold et al. 2019). All diese Faktoren legen nahe, dass die W-HRM die eigentlichen Verhältnisse im Bereich des UÖS nicht in Gänze repräsentiert.

Wie auch beim Total EGJ-CI und maximalen DCI korrelierte der IRP deutlich stärker zwischen den verschiedenen Zeiträumen innerhalb der LZ-HRM. Die Vergleiche 'Tag vs. Nacht' und 'prandial vs. interdigestiv' erbrachten eine Korrelation von  $r = 0,82$  bzw.

$r = 0,78$ . Abweichungen im Tagesverlauf entstanden übereinstimmend mit den anderen Parametern vor allem im höheren Bereich.

#### 4.2.4 Distale Latenz

Die DL zeigte wie alle anderen Parameter signifikante zirkadiane Schwankungen in der LZ-HRM. Bernhard et al. sowie Sweis et al. konnten nachweisen, dass die DL während der Einnahme fester Boli verlängert ist, was in der Analyse des Tagesverlaufs bestätigt wurde (Bernhard et al. 2008, Sweis et al. 2011). Mit einer Dauer von 6,6 s war die DL während der Mahlzeiten am längsten, am kürzesten hingegen war sie nachts (5 s) bzw. im Vier-Stunden-Intervall von 2:00 bis 6:00 Uhr (4,9 s). Es ist davon auszugehen, dass nachts fast ausschließlich Trockenschluckakte erfolgen, welche mit einer schnelleren Propagation und somit geringeren DL einhergehen als Nassschlucke (Dodds et al. 1973). Dies könnte zusätzlich den signifikanten Unterschied zwischen den prandialen und interdigestiven Ergebnissen erklären, da in der interdigestiven Phase auch mit einem erhöhten Auftreten von Trockenschluckakten zu rechnen ist. Ein weiterer Grund für die niedrige DL im nächtlichen Zeitraum könnte das vermehrte Auftreten spastischer Kontraktionen sein (Stein und DeMeester 1993). Zwar sind solche Motilitätsphänomene nicht zwingend auf eine zugrunde liegende Pathologie zurückzuführen, insbesondere dann, wenn keine simultane Symptomatik vorliegt, allerdings ist das nächtliche Auftreten von symptomatischen spastischen Kontraktionen bei Patienten mit DES nicht unüblich und würde der W-HRM somit entgehen (Jell 2019, Barham et al. 1997). Beispielhaft für dieses intermittierende Auftreten sind 10 Patienten, welche nur nachts bzw. interdigestiv eine mediane DL  $< 4,5$  s vorwiesen, während diese tagsüber bzw. prandial im Normalbereich lag.

Da für die W-HRM nur die Anzahl der Kontraktionen  $< 4,5$  s gezählt und nicht die Absolutwerte bestimmt wurden, konnte die DL nicht korrelativ mit der LZ-HRM verglichen werden. In der Arbeit von Jell 2019 wurde dieser Vergleich durchgeführt, es konnte jedoch kein relevanter Zusammenhang zwischen den Verfahren hergestellt werden, was durch die Abweichung vom strengen Messprotokoll der W-HRM mit einer vorgegebenen Körperhaltung und definierten Schluckakten begründet wurde (Jell 2019).

### 4.3 Stärken und Schwächen

Den bislang vorliegenden Studien nach zu schließen, stellt die Untersuchung dieses Patientenkollektivs mit 75 Patienten die größte vergleichende Analyse der hochauflösenden Kurz- und LZ-Manometrie dar. Mit Ausnahme der Ergebnisse von Keller et al. 2017, Jell et al. 2016 sowie Jell 2019 wurde bislang nur die nicht hochauflösende LZ-Manometrie als Vergleich zur HRM genutzt, sowohl für die Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen als auch zur Untersuchung der zirkadianen Variabilität ösophagealer Kontraktilitätsparameter. Weiterhin scheint dies die erste Studie zu sein, die zusätzlich zur W- und LZ-HRM eine Testmahlzeit im direkten Vergleich zu beiden Verfahren integriert hat.

Neben dem Vergleich der diagnostischen Sensitivität der Untersuchungen ist die Analyse des Tagesverlaufs mittels LZ-HRM ebenso ein relatives Novum. Abgesehen von der Arbeit von Jell 2019 gibt es bislang keine mittels LZ-HRM erhobenen Daten zur zirkadianen Variabilität der Ösophagusmotilität. Die bereits existierenden Daten beruhen allesamt auf nicht hochauflösenden Verfahren. Eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf gesunde Populationen ist aufgrund der in diesem Kollektiv vorhandenen Pathologien der Motilität bzw. anderen Phänomenen wie Gleithernien oder Reflux jedoch nur eingeschränkt möglich.

Eine weitere unvermeidliche Schwäche liegt im Fehlen einer einheitlichen Klassifikation für die Auswertung der LZ-HRM. Auch in ihrer aktuellsten vierten Version findet dieses Verfahren in der CC keine Erwähnung. Da das Schluckverhalten und die Körperposition der Patienten nicht der standardisierten Durchführung während der W-HRM entsprechen, lassen sich viele Parameter und deren Grenzwerte nicht direkt übertragen. Deshalb wurden für die Analyse der LZ-HRM in dieser Arbeit die Parameter der CC v3.0 adaptiert. Momentan stellt deren Anwendung eine Rarität dar, da dieses diagnostische Mittel vielen Funktionszentren nicht zur Verfügung steht. Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass neben der erforderlichen Expertise deutlich höhere Kosten mit der Durchführung dieses Verfahrens verbunden sind als mit einer W-HRM alleine (Jell et al. 2016). Aufgrund der mangelhaften Datenlage und Verfügbarkeit der LZ-HRM scheint eine unkomplizierte Integration ins Repertoire der ösophagealen Motilitätsanalyse deshalb in vielen Kliniken derzeit noch nicht möglich zu sein. Das Fehlen von einheitlichen Normwerten für die LZ-HRM könnte über

verschiedene Studien hinweg möglicherweise zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, sodass die vorliegenden Ergebnisse stets im Kontext der verwendeten Grenzwerte der Kontraktilitätsparameter gesehen werden müssen. Weiterhin besteht durch die auf der deutlich größeren Datenmenge basierenden erforderliche Expertise in der Auswertung einer LZ-HRM möglicherweise eine erhöhte Interobserver-Variabilität.

Eine weitere Schwäche entsteht durch die in allen Verfahren verwendeten Solid-State-Kathetersysteme, welche teilweise nur bedingt zur Untersuchung über einen längeren Zeitraum verwendet werden können. Dies liegt unter anderem am Phänomen des Elektrodenshifts (im Englischen "Pressure Drift"; PrD). PrD ist definiert als Restdruck, der direkt nach der Entfernung des Katheters im Analyseprogramm gemessen wird. Er entsteht in diesem Falle durch eine Erhöhung der Temperatur des über einen längeren Zeitraum im Ösophagus liegenden Katheters und kann für abweichende Messergebnisse sorgen. Dies ist vor allem für Zonen mit der höchsten durchschnittlichen Druckexposition (OÖS und UÖS) relevant, da diese das größte Ausmaß an PrD aufweisen. PrD kann zwar im entsprechenden Analyseprogramm korrigiert werden, allerdings ist diese Korrektur vor allem bei einer längeren Untersuchungsdauer nicht mehr reliabel genug, sodass die Drucksensoren fehlerhafte Messergebnisse liefern können (Babaei et al. 2015). Obwohl der für die LZ-HRM verwendete Katheter für eine Untersuchung über längere Zeiträume ausgelegt ist, zeigte sich basierend auf der klinischen Erfahrung am IKH mit diesem System auch hier in Teilen PrD (v. a. im Bereich des UÖS).

#### **4.4 Chicago-Klassifikation 4.0**

Die manometrischen Daten, auf denen die Ergebnisse dieser Dissertation beruhen, wurden noch vor der Veröffentlichung der CC v4.0 ausgewertet. Seitdem sind einige Änderungen in den diagnostischen Kriterien sowie in den Anforderungen an den Untersuchungsablauf eingeführt worden. Während die CC v3.0 lediglich die Durchführung einer standardisierten W-HRM mit zehn Wasserschlucken in der halb-liegenden Position voraussetzte, sind in der CC v4.0 neue obligate Untersuchungsaspekte vorhanden, wie z. B. die Durchführung von zehn Wasserschlucken sowohl in der halb liegenden als auch in der aufrechten Position

sowie MRS und das schnelle Trinken. Diese Änderungen beruhen auf den Ergebnissen klinischer Studien, die zeigen konnten, dass diese unterstützenden Verfahren zusätzliche Erkenntnisse generieren und die Sensitivität in der Diagnostik von Ösophagussmotilitätsstörungen erhöhen können (Yadlapati et al. 2020, Sweis et al. 2014, Ang et al. 2016, Ang et al. 2017, Keller et al. 2018). Basierend auf den Resultaten dieser und anderer Studien wurden bereits vor der Veröffentlichung der CC v4.0 all diese Aspekte im klinischen Alltag des IKH durchgeführt. MRS und das schnelle Trinken wurden in dieser Arbeit lediglich nicht untersucht, jedoch bei allen Patienten dieses Kollektivs vollzogen.

Zusätzlich wird seit der Einführung der neuen Klassifikation nicht mehr zwischen schweren und leichten Störungen der Peristaltik unterschieden, sondern nur noch zwischen Störungen mit einer Abflussbehinderung auf Höhe des EGJ und Störungen der Peristaltik (Kahrilas et al. 2015, Yadlapati et al. 2020). Dies beruht vor allem darauf, dass die Kriterien für die ehemals leichten Störungen der Peristaltik (ITM und FP) angepasst wurden. Während in der CC v3.0 noch 50 % aller Schluckakte mit einem DCI von  $< 450 \text{ mmHg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{s}$  für die Vergabe einer ITM ausreichend waren, wurde dieser Grenzwert nun auf  $> 70 \%$  angehoben. Weiterhin wurde die Diagnose der fragmentierten Peristaltik komplett aus dem Katalog entfernt und als Kriterium der ITM integriert. Ein Schluckakt kann nun auch mit einem  $\text{DCI} \geq 450 \text{ mmHg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{s}$  als ineffektiv angesehen werden, falls er fragmentiert ist. Dadurch kann, so lange  $> 70 \%$  der Schluckakte betroffen sind, auch eine Kombination aus fragmentierten Schlucken und Schlucken mit einem  $\text{DCI} < 450 \text{ mmHg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{s}$  zur Vergabe dieser Diagnose führen. Zusätzlich ist die Vergabe dieser Diagnose nun auch möglich, falls mindestens 50 % aller Schluckakte ein  $\text{DCI} < 100 \text{ mmHg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{s}$  aufweisen.

Die Erhöhung der Anzahl ineffektiver Schluckakte zur Erfüllung der Diagnose wurde bereits 2017 von Ang et al. in einer Untersuchung zur Sensitivität einer zusätzlichen Testmahlzeit gefordert, da bei einigen Probanden der manometrische Befund einer in der W-HRM diagnostizierten vermeintlichen ITM während der Testmahlzeit verschwand. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass der alte Grenzwert von 50 % effektiven Schlucken zu einer Verringerung der Spezifität führt und somit Personen ohne eine relevante Pathologie diese Diagnose erhalten (Ang et al. 2017). Die Revision der Diagnose durch eine zusätzliche Testmahlzeit beruht darauf, dass

Festschlucke nachweislich eine Erhöhung des DCI bewirken (Sweis et al. 2011, Bernhard et al. 2008, Xiang et al. 2019, Ang et al. 2017).

Während die Diagnosekriterien für die Achalasie und FK unverändert geblieben sind, wird für die Vergabe aller anderen Diagnosen neben den eigentlichen manometrischen Kriterien nun auch eine klinische Symptomatik in Form von Dysphagie und/oder nicht kardialem Thoraxschmerz benötigt. Damit soll verhindert werden, dass Patienten nur aufgrund des manometrischen Befundes therapiert werden. Diese Ergänzung ist allein deshalb folgerichtig, da auch in gesunden Populationen augenscheinlich pathologische Motilitätsphänomene ohne Krankheitswert in der Manometrie auftreten können (Bogte et al. 2012, Jell 2019).

Der HYP wird nun in drei Subtypen unterschieden: HYP mit einer einzelnen Druckamplitude, HYP mit schnell aufeinanderfolgenden Druckamplituden ("Jackhammer-Ösophagus") sowie HYP mit Nachkontraktionen des UÖS (s. Abb. 4). Vor Einführung der CC v4.0 wurde der Begriff des Jackhammer-Ösophagus häufig synonym zum HYP verwendet, nun wird er als Unterform angesehen. Die Jackhammer-Variante des HYP geht für gewöhnlich am häufigsten mit einer schweren Symptomatik einher und spricht gleichzeitig am besten auf eine interventionelle Therapie an (Xiao et al. 2018, Yadlapati et al. 2020).

Die Vergabe einer EGJ-OO erfordert nun einen deutlich größeren diagnostischen Aufwand im Vergleich zu anderen Diagnosen. Dies wird dadurch begründet, dass ein nicht unerheblicher Anteil der in der W-HRM diagnostizierten EGJ-OO keine Dysfunktion des UÖS oder Variante einer sich entwickelnden Achalasie darstellt, sondern aufgrund einer Gleithernie, einer mechanischen Obstruktion, medikamentöser Einflüsse oder aufgrund von Artefakten entstehen kann. Deshalb dient die Verschärfung der Kriterien dazu, die Patienten herauszufiltern, die tatsächlich von einer interventionellen Therapie profitieren können. Neben einem IRP  $\geq 15$  muss nun zusätzlich auch ein erhöhter Intrabolusdruck in mindestens 20 % aller Schluckakte gegeben sein. Wenn im ersten Schritt (also in der halb-liegenden Position) eine EGJ-OO diagnostiziert wird, muss die Untersuchung im zweiten Schritt in der aufrechten Position wiederholt werden. Zusätzlich sollen auch supportive Maßnahmen wie MRS und der Konsum einer festen Mahlzeit durchgeführt werden sowie weitere Diagnostik

wie der Ösophagusbreischluck oder EndoFLIP (Functional Lumen Imaging Probe) erfolgen (Yadlapati et al. 2020).

Hervorzuheben ist, dass auch in der CC v4.0 die Durchführung einer LZ-HRM zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität nicht erwähnt wird. Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass es bislang kaum wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Methodik gibt.

#### **4.5 Fazit und Ausblick**

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die LZ-HRM im Vergleich zu Kurzzeituntersuchungen deutlich besser in der Lage ist, intermittierende Motilitätsphänomene zu detektieren. Dadurch können entscheidende Veränderungen in Bezug auf die Diagnose und möglicherweise auch auf die Therapie herbeigeführt werden. Darüber hinaus ist die LZ-HRM momentan das vermutlich effektivste Verfahren zur Erforschung der zirkadianen Variabilität der Ösophagussmotilität. Daten aus älteren Studien zu diesem Thema sind aufgrund der Verwendung von nicht hochauflösenden Systemen deutlich weniger aussagekräftig und zusätzlich nur in geringem Maße vorhanden. Durch die hier herausgearbeitete Dynamik im Tagesverlauf wird deutlich, dass Untersuchungen von kurzer Dauer zwar bei Störungen mit kontinuierlich bestehenden Veränderungen in der Lage sind, entscheidend zur Diagnosefindung beizutragen, für Störungen mit variabler Motilität und intermittierender Symptomatik aber häufig keine geeignete Alternative darstellen. Vor allem bei Patienten mit hypertensiv-spastischen Motilitätsstörungen zeigt sich die eigentliche Tragweite einer umfangreichen Diagnostik. Sollte die W-HRM aufgrund der kurzen Untersuchungsdauer bei diesen Patienten keinen Hinweis auf derartige Phänomene liefern, besteht die Gefahr einer fehlerhaften Diagnose und möglicherweise einer unzureichenden Therapie sowie der Notwendigkeit einer Reintervention, um die residuelle Symptomatik zu beseitigen. Gelingt jedoch bei dieser Population bereits mithilfe einer Langzeituntersuchung der Nachweis von intermittierend auftretenden Episoden gestörter Motilität, könnte dies neben der Einsparung erheblicher Kosten und unnötiger therapieassozierter Risiken einen enormen Beitrag für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liefern. Da das hier untersuchte Kollektiv aufgrund des deutlich gehäuften Auftretens seltener Motilitätsstörungen allerdings nicht komplett repräsentativ für die Gesamtpopulation

aller Patienten mit Dysphagie und/oder nicht kardialem Thoraxschmerz ist, darf auch das Risiko der Überdiagnostik und der damit einhergehenden Kosten nicht außer Acht gelassen werden. Dazu bedarf es in Zukunft weiterer Untersuchungen, die den diagnostischen Mehrwert der LZ-HRM an anderen Stichproben testen.

Überdies besteht die Notwendigkeit der Etablierung allgemeiner Normwerte für die in der LZ-HRM bestimmten Messparameter sowie Grenzwerte für die jeweiligen Diagnosen. Trotz der stellenweisen Rigidität der CC (bspw. bei Vorhandensein pathologischer Ereignisse in nicht ausreichender Zahl zur Erfüllung der Diagnosekriterien) wird den Untersuchern dadurch eine standardisierte Messmethode sowie vereinheitlichte Auswertung mit evidenzbasierten Definitionen und Grenzwerten ermöglicht, welche für die LZ-HRM noch nicht in diesem Maße existieren. Einschränkend muss hier aber erwähnt werden, dass trotz zahlreicher Belege für unterschiedliche Normwerte abhängig von Alter, Größe, Gewicht oder Ethnie der Patienten selbst für die W-HRM in vielen Bereichen noch keine ausreichenden Daten für verschiedene Untergruppen vorhanden sind (Keller et al. 2018). Sollte in Zukunft die Auswahl an verschiedenen Kathetern für eine Langzeituntersuchung vergrößert werden, besteht auch hier weiterer Forschungsbedarf zur Etablierung von Normwerten und zur Überprüfung der Vergleichbarkeit zwischen den Systemen. Abseits davon bietet die in einer LZ-HRM deutlich größere Menge an erhobenen Daten trotz der erhöhten Anforderungen an den Untersucher die Möglichkeit zur Entwicklung von computergestützten Verfahren, die den Mehraufwand der Auswertung reduzieren können.

Abschließend lässt sich sagen, dass die LZ-HRM den momentan gängigen Verfahren in der Diagnostik ösophagealer Motilitätsstörungen wahrscheinlich überlegen ist. Aufgrund der momentan noch sehr geringen Verbreitung dieses Verfahrens ist weitere Forschung nötig, um den Kontext der Anwendung akkurat zu definieren und zu bestimmen, welche Patienten von der Untersuchung am meisten profitieren könnten.

## 5 Zusammenfassung

Ösophagusmotilitätsstörungen können mit Dysphagie, retrosternalen Schmerzen, beeinträchtigtem Nahrungstransport und einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität einhergehen. Die Diagnosestellung erfolgt über die hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM). Standardverfahren verwenden definierte Wasserschlucke (W-HRM) und ggf. eine Testmahlzeit (z.B. Reis, R-HRM). Da jedoch Symptome hypertensiv-spastischer Motilitätsstörungen oft nur intermittierend auftreten, ist anzunehmen, dass die HRM über 24 Stunden (LZ-HRM) mit einer erhöhten Sensitivität einhergeht und zusätzlich Erkenntnisse zur zirkadianen Variabilität der Ösophagusmotilität liefern kann.

Hierfür wurden Daten von 75 Patienten mit nicht kardialem Thoraxschmerz bzw. nicht obstruktiver Dysphagie, die im Abstand von maximal sechs Monaten eine W-, R- und LZ-HRM unterließen, ausgewertet und verglichen. Dabei wurden die Diagnosekriterien der Chicago-Klassifikation 3.0 angewandt (adaptiert für R/LZ-HRM).

Die R-HRM konnte die diagnostische Ausbeute hypertensiv-spastischer Motilitätsstörungen im Vergleich zur W-HRM um 74 % steigern. Die LZ-HRM verbesserte die Ausbeute um weitere 64 % (vs. R-HRM) bzw. um 184 % (vs. W-HRM) und wies bei etwa 50 % der Patienten mit Achalasie Typ I oder II laut Standardverfahren wiederholte Spasmen im Tagesverlauf nach. Abgesehen vom integrierten Relaxationsdruck (IRP) existierte für alle Parameter eine mindestens moderate Korrelation über die Verfahren hinweg. Innerhalb der LZ-HRM zeigte sich im Vergleich von prandialen und interdigestiven Phasen und im Vergleich von Tag und Nacht stets eine starke Korrelation für alle Parameter. Eine Unterteilung in Vier-Stunden-Intervalle ergab für alle Parameter eine signifikante zirkadiane Variabilität. Die Kontraktilität des ösophagogastralen Übergangs war während der Mahlzeiten am höchsten, nachts (22 bis 2 Uhr) am niedrigsten, auch der IRP war nachts (2 bis 6 Uhr) am geringsten. Die stärkste tubuläre Kontraktilität fand sich interdigestiv (6 bis 10 Uhr). Die distale Latenz war nachts (2 bis 6 Uhr) am kürzesten.

Die LZ-HRM scheint Kurzzeituntersuchungen in der Erkennung von hypertensiv-spastischen Motilitätsstörungen deutlich überlegen zu sein und führt bei einem Teil der Patienten mit Achalasie Typ I bzw. II laut W/R-HRM zu einer Verschiebung der Diagnose zu Typ III. Ein wichtiger Grund hierfür könnte in der zirkadianen Variabilität der Ösophagusmotilität liegen, die durch Kurzzeituntersuchungen nicht ausreichend erfasst wird. Mögliche klinische Konsequenzen müssen weiter untersucht werden.

## Summary

Esophageal motility disorders can manifest with dysphagia, retrosternal pain, impaired food transit and a significant reduction in quality of life. Diagnosis is made through high-resolution esophageal manometry (HRM). Standard procedures utilize defined water swallows (W-HRM) and possibly a test meal (e.g. rice, R-HRM). However, since symptoms of hypertensive-spastic motility disorders often occur only intermittently, it can be presumed that HRM over 24 hours (24-h HRM) is associated with increased sensitivity and can provide additional insights into the circadian variability of esophageal motility.

Data from 75 patients with non-cardiac chest pain and/or non-obstructive dysphagia who underwent W-, R-, and 24-h HRM at intervals of up to six months were analyzed and compared. The diagnostic criteria of the Chicago Classification 3.0 were applied (adapted for R-/24-h HRM).

R-HRM increased the diagnostic yield of hypertensive-spastic motility disorders compared to W-HRM by 74%. 24-h HRM further increased the yield by an additional 64% (vs. R-HRM) or 184% (vs. W-HRM), and in about 50% of patients with achalasia Type I or II according to standard procedures, repeated spasms during the course of the day were revealed. Except for integrated relaxation pressure (IRP), there was at least a moderate correlation for all parameters across the different procedures. Within 24-h HRM, strong correlations were consistently observed for all parameters between prandial and interdigestive phases and between day and night. Subdivision into four-hour intervals demonstrated significant circadian variability for all parameters. Esophagogastric junction contractility was highest during meals and lowest at night (22:00 to 02:00), and IRP was lowest at night (02:00 to 06:00). The strongest tubular contractility was observed during the interdigestive phase (06:00 to 10:00). Distal latency was shortest at night (02:00 to 06:00).

24-h HRM appears to be significantly superior to short-term investigations in detecting hypertensive-spastic motility disorders and leads to a reclassification of the diagnosis to Type III in some patients with achalasia Type I or II according to W-/R-HRM. An important reason for this could be the circadian variability of esophageal motility, which is not adequately captured by short-term investigations. Potential clinical implications require further investigation.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

BTI	Botulinumtoxininjektion
CC	Chicago-Klassifikation
DCI	Distales kontraktiles Integral
DES	Distaler Ösophagusspasmus
DL	Distale Latenz
EGJ	Ösophagogastraler Übergang
EGJ-CI	Kontraktiles Integral des ösophagogastralen Übergangs
EGJ-OO	Abflussbehinderung am ösophagogastralen Übergang
FK	Fehlende Kontraktilität
GERD	Gastroesophageal reflux disease/Refluxerkrankung
HLM	Laparoskopische Myotomie nach Heller
HRM	Hochauflösende Ösophagusmanometrie
HYP	Hypertensiver Ösophagus
IKH	Israelitisches Krankenhaus Hamburg
IQR	Interquartilsabstand
IRP	Integrierter Relaxationsdruck
ITM	Ineffektive tubuläre Motilität
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OÖS	Oberer Ösophagussphinkter
PD	Pneumatische Dilatation
PrD	Pressure Drift
PEP	Panöosphageale Druckerhöhung
PIP	Respiratorischer Inversionspunkt
POEM	Perorale endoskopische Myotomie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
R-HRM	HRM mit Testmahlzeit
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
W-HRM	HRM mit Wasserschlucken
ZS	Zwerchfellchenkel

## 7 Literaturverzeichnis

Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Clinical relevance of the nutcracker esophagus: suggested revision of criteria for diagnosis. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Jul;40(6):504-9.

Ahmed Y, Othman MO. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *J Thorac Dis*. 2019 Aug;11(Suppl 12):S1618-S1628.

Almansa C, Heckman MG, DeVault KR, Bouras E, Achem SR. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients. *Dis Esophagus*. 2012 Apr;25(3):214-21.

Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, Knowles K, Wright J, Tucker E, Sweis R, Fox M. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jan;29(1).

Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, Knowles K, Wright J, Tucker E, Sweis R, Fox M. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;2(9):654-661.

Ates F, Vaezi MF. The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015;9(4):449–463.

Babaei A, Lin EC, Szabo A, Massey BT. Determinants of pressure drift in Manoscan(™) esophageal high-resolution manometry system. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):277-284.

Babaei A, Shad S, Massey BT. Diagnostic differences in the pharmacologic response to cholecystokinin and amyl nitrite in patients with absent contractility vs type I Achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Aug;32(8):e13857.

Bajwa SA, Kasi A. Physiology, Esophagus. [Updated 2019 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

Barham CP, Gotley DC, Fowler A, Mills A, Alderson D. Diffuse oesophageal spasm: diagnosis by ambulatory 24 hour manometry. *Gut* 1997; 41: 151–5.

Bernhard A, Pohl D, Fried M, Castell DO, Tutuian R. Influence of bolus consistency and position on esophageal high-resolution manometry findings. *Dig Dis Sci*. 2008 May;53(5):1198-205.

Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Relationship between esophageal contraction patterns and clearance of swallowed liquid and solid boluses in healthy controls and patients with dysphagia. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Aug;24(8):e364-72.

Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Normal values for esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Sep;25(9):762-e579.

Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJ; International High Resolution Manometry Working Group. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Mar;24 Suppl 1(Suppl 1):57-65.

Carlson DA, Pandolfino JE. High-Resolution Manometry in Clinical Practice. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(6):374-384.

Cho YK, Kim SH. Current Status of Peroral Endoscopic Myotomy. *Clin Endosc.* 2018;51(1):13-18.

Crespin OM, Tatum RP, Yates RB, Sahin M, Coskun K, Martin AV, Wright A, Oelschlager BK, Pellegrini CA. Esophageal hypermotility: cause or effect? *Dis Esophagus.* 2016;29:497-502.

Crozier RE, Glick ME, Gibb SP, Ellis FH, Jr., Veerman JM. Acid-provoked esophageal spasm as a cause of noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1576-1580.

Elvevi A, Mauro A, Pugliese D, Bravi I, Tenca A, Consonni D, Conte D, Penagini R. Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry. *Dig Liver Dis.* 2015;47:103-107.

Fisichella PM, Raz D, Palazzo F, Niponmick I, Patti MG. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. *World J Surg.* 2008 Sep;32(9):1974-9.

Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* 2008 Mar;57(3):405-23.

Fox MK, Kahrilas PJ, Pandolfino JE et al. Manual of High Resolution Esophageal Manometry. Bremen: UNI-MED Verlag AG. 2014

Fox MR, Pandolfino JE, Sweis R, Sauter M, Abreu Y Abreu AT, Anggiansah A, Bogte A, Bredenoord AJ, Dengler W, Elvevi A, Fruehauf H, Gellersen S, Ghosh S, Gyawali CP, Heinrich H, Hemmink M, Jafari J, Kaufman E, Kessing K, Kwiatek M, Lubomyr B, Banasiuk M, Mion F, Pérez-de-la-Serna J, Remes-Troche JM, Rohof W, Roman S, Ruiz-de-León A, Tutuian R, Uscinowicz M, Valdovinos MA, Vardar R, Velosa M, Waśko-Czopnik D, Weijenborg P, Wilshire C, Wright J, Zerbib F, Menne D. Inter-observer agreement for diagnostic classification of esophageal motility disorders defined in high-resolution manometry. *Dis Esophagus.* 2015 Nov-Dec;28(8):711-9.

Goel S, Nookala V. Diffuse Esophageal Spasm. [Updated 2019 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

Gorti H, Samo S, Shahnavaz N, Qayed E. Distal esophageal spasm: Update on diagnosis and management in the era of high-resolution manometry. *World J Clin Cases.* 2020;8(6):1026-1032.

Gyawali, C. P. High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012;24, 2-4.

Gyawali CP, Sifrim D, Carlson DA, Hawn M, Katzka DA, Pandolfino JE, Penagini R, Roman S, Savarino E, Tatum R, Vaezi M, Clarke JO, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: Concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Sep;31(9):e13584.

Herregods TV, Roman S, Kahrilas PJ, Smout AJ, Bredenoord AJ. Normative values in esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Feb;27(2):175-87.

Herregods TV, Smout AJ, Ooi JL, Sifrim D, Bredenoord AJ. Jackhammer esophagus: Observations on a European cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr;29(4).

Hollenstein M, Schwizer W, Fox M. Diagnose ösophagealer Motilitätsstörungen. *Der Gastroenterologe.* 2016;11(2), 82–91.

Hollenstein M, Thwaites P, Bütikofer S, Heinrich H, Sauter M, Ulmer I, Pohl D, Ang D, Eberl D, Schwizer W, Fried M, Distler O, Fox M, Misselwitz B. Pharyngeal swallowing and oesophageal motility during a solid meal test: a prospective study in healthy volunteers and patients with major motility disorders. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2017;S2468125317301516–.

Hong SJ, Bhargava V, Jiang Y, Denboer D, Mittal RK. A unique esophageal motor pattern that involves longitudinal muscles is responsible for emptying in achalasia esophagus. *Gastroenterology.* 2010;139(1):102-111.

Jasper D, Freitas-Queiroz N, Hollenstein M, Misselwitz B, Layer P, Navarro-Rodriguez T, Fox M, Keller J. Prolonged measurement improves the assessment of the barrier function of the esophago-gastric junction by high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb;29(2).

Jell A, Wilhelm D, Ostler, D, Feußner H, Hüser N. Langzeit-HR-Manometrie der Speiseröhre: Erste Beobachtungen aus dem klinischen Einsatz. *Zeitschrift Für Gastroenterologie.* 2016;54(09), 1069–1075.

Jell A. Hochauflösende Langzeitmotilitätsanalyse des Ösophagus. 2019; Medizinische Dissertation, Technische Universität München.

Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WL. American Gastroenterological Association technical review on the use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994;107:1865–84.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Feb;27(2):160-74.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino, JE. Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14, 677–688.

Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Treatments for achalasia in 2017. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;1–.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Carlson DA, Pandolfino JE. Advances in Management of Esophageal Motility Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;16(11):1692–1700.

Kamal AN, Clarke JO, Oors JM, Bredenoord AJ. The role of ambulatory 24-hour esophageal manometry in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Oct;32(10):e13861.

Keller J, van der Voort I, Pehl C, Nicolaus M, Schirra J, Fox M, Fuchs K, Storr M. Durchführung und Interpretation der Ösophagusmanometrie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaften für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2009; 47(9), 830–845.

Keller J, Rosien U, Layer P. Ösophagusmotilitätsstörungen. *Gastroenterologie Up2date*. 2016;12(03), 213–225.

Keller J, Rosien U, Andresen V, Jasper D, Layer P. 24-H High Resolution Manometry with Impedance is a Valuable Diagnostic Tool in Patients with Non-Obstructive Dysphagia and Non-Cardiac Chest Pain. *Gastroenterology*. 2017;152(5), S698.

Keller J, Fox MR, Allescher HD, Frieling T, Fuchs KH, Goebel-Stengel M, Pehl C, Schirra J, van der Voort I, Storr M. Interpretation und Durchführung der hochauflösenden Ösophagusmanometrie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) [Interpretation and 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 Nov;56(11):1378–1408.

Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1020–1024.

Kessing BF, Weijenborg PW, Smout AJ, Hillenius S, Bredenoord AJ. Water-perfused esophageal high-resolution manometry: normal values and validation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Mar;306(6):G491–5.

Khalaf M, Chowdhary S, Elias PS, Castell D. Distal Esophageal Spasm: A Review. *Am J Med*. 2018;131:1034–1040.

Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, Ismail A, Chen YI, Chavez YH, Bukhari M, Nollan R, Ismail MK, Onimaru M, Balassone V, Sharata A, Swanstrom L, Inoue H, Repici A, Khashab MA. Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jan;62(1):35–44.

Khashab MA, Messallam AA, Onimaru M, 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):1170–1177.

Khashab MA, Familiari P, Draganov PV, Aridi HD, Cho JY, Ujiki M, Rio Tinto R, Louis H, Desai PN, Velanovich V, Albéniz E, Haji A, Marks J, Costamagna G, Devière J, Perbtani Y, Hedberg M, Estremera F, Martin Del Campo LA, Yang D, Bukhari M, Brewer O, Sanaei O, Fayad L, Agarwal A, Kumbhari V, Chen YI. Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study. *Endosc Int Open*. 2018 Aug;6(8):E1031-E1036.

Kim HM, Lee TH. Interesting Findings of High-resolution Manometry Before and After Treatment in a Case of Diffuse Esophageal Spasm. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19:107–108.

Kim TH, Patel N, Ledgerwood-Lee M, Mittal RK. Esophageal contractions in type 3 achalasia esophagus: simultaneous or peristaltic? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 May 1;310(9):G689-95.

Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, El Zein MH, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, Shiwaku H, Kunda R, Chiu P, Saxena P, Messallam AA, Inoue H, Khashab MA. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open*. 2015 Jun;3(3):E195-201.

Lundquist A, Olsson R, Ekberg O. Clinical and radiologic evaluation reveals high prevalence of abnormalities in young adults with dysphagia. *Dysphagia*. 1998;13:202–7.

Leopold A, Yu D, Bhuta R, Kataria R, Lu X, Jehangir A, Harrison M, Friedenberg F, Malik Z, Schey R, Parkman HP. Multiple Rapid Swallows (MRS) Complements Single-Swallow (SS) Analysis for High-Resolution Esophageal Manometry (HREM). *Dig Dis Sci*. 2019 Aug;64(8):2206-2213.

Mari A, Patel K, Mahamid M, Khoury T, Pesce M. Achalasia: Insights into Diagnostic and Therapeutic Advances for an Ancient Disease. *Rambam Maimonides Med J*. 2019;10(1):e0008.

Mashimo H, Goyal R. Physiology of esophageal motility. *GI Motility Online*. 2006.

Miller DR, Averbukh LD, Kwon SY, Farrell J, Bhargava S, Horrigan J, Tadros M. Phosphodiesterase inhibitors are viable options for treating esophageal motility disorders: A case report and literature review. *J Dig Dis*. 2019;20:495–499.

Mittal RK, Hong SJ, Bhargava V. Longitudinal muscle dysfunction in achalasia esophagus and its relevance. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):126-136.

Nayar DS, Khandwala F, Achkar E, Shay SS, Richter JE, Falk GW, Soffer EE, Vaezi MF. Esophageal manometry: assessment of interpreter consistency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Mar;3(3):218-24.

Nikaki K, Sawada A, Ustaoglu A, Sifrim D. Neuronal Control of Esophageal Peristalsis and Its Role in Esophageal Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Nov 23;21(11):59.

Oezcelik A, DeMeester SR. General anatomy of the esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2011 May;21(2):289-97, x.

Ott DJ, Richter JE, Chen YM, Wu WC, Gelfand DW, Castell DO. Esophageal radiography and manometry: correlation in 172 patients with dysphagia. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):307-11.

Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007 May;102(5):1056-63.

Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1526-1533.

Pandolfino JE. High-resolution manometry: is it better for detecting esophageal disease?. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010;6(10):632-634.

Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(18):1841–1852.

Pérez-Fernández MT, Santander C, Marinero A, Burgos-Santamaría D, Chavarría-Herbozo C. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jan;28(1):116-26.

Peters L, Maas L, Petty D, Dalton C, Penner D, Wu W, Castell D, Richter J. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology.* 1988 Apr;94(4):878-86.

Porter RF, Gyawali CP. Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:139– 44;e127–138.

Pratap N, Reddy DN. Can achalasia subtyping by high-resolution manometry predict the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation? author's reply. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):205.

Rao SSC, Parkman HP. Advanced training in neurogastroenterology and gastrointestinal motility. *Gastroenterology.* 2015;148:881-885.

Ratuapli SK, Crowell MD, DiBaise JK, Vela MF, Ramirez FC, Burdick GE, Lacy BE, Murray JA. Opioid-Induced Esophageal Dysfunction (OIED) in Patients on Chronic Opioids. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jul;110(7):979-84.

Rogers BD, Rengarajan A, Mauro A, Ghisa M, De Bortoli N, Cicala M, Ribolsi M, Penagini R, Savarino E, Gyawali CP. Fragmented and failed swallows on esophageal

high-resolution manometry associate with abnormal reflux burden better than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;Feb;32(2):e13736.

Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Elizalde JI, Gaudric M, Smout AJ, Tack J, Busch OR, Zaninotto G, Boeckxstaens GE. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology.* 2013 Apr;144(4):718-25; quiz e13-4.

Rohof WOA, Bredenoord AJ. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):37.

Roman S, Damon H, Pellissier PE, Mion F. Does body position modify the results of oesophageal high resolution manometry? *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:271–275.

Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. *Dysphagia.* 2012 Mar;27(1):115-23.

Roman S, Pandolfino JE, Chen J, Boris L, Luger D, Kahrilas PJ. Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):37–45.

Roman S, Gyawali CP, Xiao Y, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. The Chicago classification of motility disorders: an update. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24(4):545–561.

Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;Oct;29(10):1-15.

Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, Ceolin M, Finotti E, Nicoletti L, Da Dalt G, Cavallin F, Ancona E. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2010 Nov;14(11):1635-45.

Samo S, Carlson DA, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Ineffective Esophageal Motility Progressing into Distal Esophageal Spasm and Then Type III Achalasia. *ACG Case Rep J.* 2016;Dec21;3(4):e183.

Samo S, Carlson DA, Gregory DL, Gawel SH, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):366-373.

Schaefer TJ, Trocinski D. Esophagial Foreign Body. [Updated 2019 Nov 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:2219–25.

Schlottmann F, Herbella FA, Patti MG. Understanding the Chicago Classification: From Tracings to Patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(4):487–494.

Schlottmann F, Patti MG. Esophageal achalasia: current diagnosis and treatment. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(7), 711–721.

Snyder D, Crowell M, Horsley-Silva J, Ravi K, Lacy B, Vela M. Opioid-Induced Esophageal Dysfunction. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(9),1464–1469.

Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology*. 1992; Sep;103(3):876-82.

Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB, Kahrilas PJ, Yang GY, Pandolfino JE. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jan;28(1):139-45.

Soffer EE, Scalabrini P, Wingate DL. Spontaneous noncardiac chest pain: value of ambulatory esophageal pH and motility monitoring. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1651-1655.

Srinivas M, Jain M, Bawane P, Jayanthi V. Normative Values for Esophageal Motility Assessed in the Physiological Seated Position for 16-Channel Water Perfused High-resolution Esophageal Manometry System and Postural Variations in Healthy Volunteers. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;Jan30;26(1):61-66.

Stein HJ, DeMeester TR. Indications, technique, and clinical use of ambulatory 24-hour esophageal motility monitoring in a surgical practice. *Ann Surg*. 1993;217:128-137.

Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA, Marler RJ. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc*. 2007 Apr;65(4):688-94.

Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Kaufman E, Obrecht S, Fox M. Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallows in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:509–18.

Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Brady G, Fox M. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:215–228.

Sweis R, Fox M. High-Resolution Manometry-Observations After 15 Years of Personal Use-Has Advancement Reached a Plateau?. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(10):49.

Tadros M, Yodice M. The Challenges of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, Is It Really a Diagnosis? Creating a Systematic Clinical Approach for EGJOO. *Dysphagia*. 2021:Jun;36(3):430-438.

Triadafilopoulos G, Clarke JO. Clinical and manometric characteristics of patients with oesophagogastric outflow obstruction: towards a new classification. *BMJ Open Gastroenterol*. 2018;5(1):e000210.

Valdovinos MA, Zavala-Solares MR, Coss-Adame E. Esophageal hypomotility and spastic motor disorders: current diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;Nov;16(11):421.

van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Sep;27(9):1310-6.

van Hoeij FB, Bredenoord AJ. Clinical Application of Esophageal High-resolution Manometry in the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jan 31;22(1):6-13.

Weijenborg PW, Savarino E, Kessing BF, Roman S, Costantini M, Oors JM, Smout AJ, Bredenoord AJ. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jul;27(7):929-35.

Xiang X, Wang A, Tu L, Xie X, Ke M, Yang Y, Jiang B, Lin L, Dai N, Zhang S, Tao L, Xu H, Liang X, Fang X, Xia Z, Wang X, Wu J, Wang M, Zhang H, Fang Y, Shen C, Wang J, Peng L, Li W, Wang Z, Wang K, Liu N, Hou X. The differences in the esophageal motility between liquid and solid bolus swallows: A multicenter high-resolution manometry study in Chinese asymptomatic volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jun;31(6):e13574.

Xiao Y, Read A, Nicodème F, Roman S, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. The effect of a sitting vs supine posture on normative esophageal pressure topography metrics and Chicago Classification diagnosis of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(10):e509-e516.

Xiao Y, Carlson DA, Lin Z, Alhalel N, Pandolfino JE. Jackhammer esophagus: Assessing the balance between prepeak and postpeak contractile integral. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(5):e13262.

Xie C, Wang J, Li Y, Tan N, Cui Y, Chen M, Xiao Y. Esophagogastric Junction Contractility Integral Reflect the Anti-reflux Barrier Dysfunction in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jan 30;23(1):27-33.

Yadlapati R. High-resolution esophageal manometry: interpretation in clinical practice. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):301–309.

Yadlapati R. High Resolution Manometry Vs Conventional Line Tracing for Esophageal Motility Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(3):176-178.

Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am.* 2019 Jan;103(1):15-27.

Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lengliner J, Mittal

SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0<sup>®</sup>. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan;33(1):e14058.

Yadlapati R, Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. What is new in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan;33(1):e14053.

Youn YH, Minami H, Chiu PW, Park H. Peroral Endoscopic Myotomy for Treating Achalasia and Esophageal Motility Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(1):14–24.

Zhang X, Xiang X, Tu L, Xie X, Hou X. Esophageal Motility in the Supine and Upright Positions for Liquid and Solid Swallows Through High-resolution Manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):467-472.

## **8 Danksagung**

Für die Erstellung und Überlassung des Themas, eine exzellente und sorgfältige Einarbeitung und Betreuung mit viel Geduld und die Möglichkeit, die erhobenen Daten 2021 beim Kongress der DGVS präsentieren zu können, bedanke ich mich insbesondere bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Jutta Keller.

Zusätzlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir stets mit fachlicher, orthographischer und mentaler Kompetenz zur Seite standen.

## **9 Lebenslauf**

**Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen**

## 10 Veröffentlichungen

Boedler M, Jasper D, Andresen V, Layer P, Rösch T, Keller J. Achalasie, hyperkontraktile und spastische Ösophagusmotilitätsstörungen: Die 24h-hochauflösende Ösophagusmanometrie (24h-HRM) steigert die diagnostische Ausbeute deutlich und kann zur Diagnoseänderungen des Achalasie-Subtyps führen. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2021; 59(08): e162.

Boedler M, Jasper D, Andresen V, Layer P, Rösch T, Keller J. Circadiane Veränderungen der ösophagealen Motilität bei Patienten mit nicht-obstruktiver Dysphagie (NOD) oder nicht-kardialem Thoraxschmerz (NKTS). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2021; 59(08): e163.

Keller J, Boedler M, Rosien U, Andresen V, Layer P. Achalasia, Hypercontractile and Spastic Esophageal Motility Disorders: 24h-High Resolution Manometry Markedly Increases Diagnostic Yield and Can Alter Achalasia Subtype. *Gastroenterology* 2020; 158(6):S-1091-S-1092.

Keller J, Boedler M, Rosien U, Andresen V, Layer P. Circadian Alterations of Esophageal Contractility in Patients With Non-Obstructive Dysphagia and Non-Cardiac Chest Pain. *Gastroenterology* 2020; 158(6):S-1092.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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:.....