

Diagnostik von Motilitätsstörungen des Ösophagus – Bedeutung der neuen Chicago-Klassifikation v4.0

Diagnosis of esophageal motility disorders – Significance of the new Chicago classification v4.0

Autoren

Michaela Müller¹, Ulrike W. Denzer¹, Nicole Kreuser², René Thieme² , Albrecht Hoffmeister², Juergen Feisthammel², Stefan Niebisch², Ines Gockel²

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Marburg, Marburg, Germany
- 2 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

Schlüsselwörter

Ösophagusmotilitätsstörung, hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM), Chicago-Klassifikation v4.0, Achalasie, Abflussbehinderung des ösophago-gastralen Übergangs, distaler Ösophagusspasmus, hyperkontraktiler Ösophagus, ineffektive Ösophagusmotilität

Key words

Motility disorders of the esophagus, high resolution manometry (HRM), Chicago classification v4.0, achalasia, esophago-gastric junction (EGJ)-outflow obstruction, distal esophageal spasm, hypercontractile esophagus, ineffective esophageal motility

eingereicht 15.11.2021

akzeptiert 15.04.2022

Bibliografie

Z Gastroenterol

DOI 10.1055/a-1833-9366

ISSN 0044-2771

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Michaela Müller

Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Marburg
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Endokrinologie,
Stoffwechsel und klinische Infektiologie, Marburg, Germany
Michaela.Mueller@uk-gm.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ösophagusmotilitätsstörungen sind Erkrankungen, bei denen es aufgrund einer Veränderung der neuromuskulären Strukturen zu Fehlfunktionen des Schluckakts kommt. Das Leitsymptom ist daher die Dysphagie für feste und/oder flüssige Speisen, häufig begleitet von Symptomen wie Thoraxschmerz, Regurgitation, Sodbrennen und Gewichtsverlust. Die Ösophagusmanometrie ist der Goldstandard in der Diagnostik. Endoskopie und Radiologie dienen dem Ausschluss entzündlicher oder maligner Veränderungen.

Durch die Einführung der hochauflösenden Ösophagusmanometrie (HRM) hat sich die Diagnostik der Ösophagusmotilitätsstörungen verbessert und mit der Chicago-Klassifikation zu einer neuen Einteilung geführt, die im letzten Jahrzehnt mehrfach modifiziert wurde, zuletzt 2021 mit der Chicago-Klassifikation v4.0. Verglichen mit der Vorversion v3.0 finden sich einige wichtige Änderungen, die anhand der im klinischen Alltag wichtigsten Ösophagusmotilitätsstörungen vorgestellt werden.

ABSTRACT

Esophageal motility disorders are diseases in which there are malfunctions of the act of swallowing due to a change in neuromuscular structures. The main symptom is therefore dysphagia for solid and/or liquid foods, often accompanied by symptoms such as chest pain, regurgitation, heartburn, and weight loss. Esophageal manometry is the gold standard in diagnostics. Endoscopy and radiology serve to exclude inflammatory or malignant changes. With the introduction of high-resolution esophageal manometry (HRM), the diagnosis of esophageal motility disorders has improved and led to a new classification with the Chicago Classification, which has been modified several times in the last decade, most recently in 2021 with the Chicago Classification v4.0. Compared to the previous version 3.0, there are some important changes that are presented based on the most important esophageal motility disorders in everyday clinical practice.

Einleitung

Die Ösophagusmanometrie ist der Goldstandard in der Diagnostik von Motilitätsstörungen der Speiseröhre. Durch die hochauflösende Manometrie („High Resolution Manometry“ [HRM]) mit bis zu 36 simultan messenden Druckpunkten ist eine zeitgleiche Beurteilung der Speiseröhre unter Einbeziehung der Pharynx-Region möglich. Durch die zusätzliche Einführung der grafischen farbigen Darstellung mit Druck-Kontur-Plots („Clouse-Contour-Plots“) konnte die Auswertung vereinfacht werden, da diese aufgrund der Wiedererkennung typischer Muster einfacher zu analysieren sind als die traditionellen Druckkurven der Durchzugsmanometrie, welche durch Positionswechsel und Atmungsbedingte Artefakte häufig schwierig zu beurteilen sind [1]. Die HRM kann sowohl mit einer Wasser-perfundierten, als auch mit einer elektronischen Messsonde durchgeführt werden. Letztere hat sich – trotz höherer Kosten – wegen der einfacheren Aufbereitung und einer höheren Messgenauigkeit, insbesondere bei raschen Druckänderungen wie im oberen Ösophagusphinkter (OÖS), zunehmend durchgesetzt [2]. Messparameter und Normbereiche der HRM, wobei Letztgenannte bei verschiedenen Messsystemen unterschiedlich sein können, sind in ▶ **Tab. 1** dargestellt.

Neben einer besseren Beurteilung des Bolustransports vom Pharynx in den Magen wird auch eine höhere diagnostische Treffsicherheit bei der HRM beschrieben [5]. Für die HRM wurde mit der Chicago-Klassifikation (Chicago classification, CC) eine neue Einteilung der ösophagealen Motilitätsstörungen eingeführt.

Diese klassifiziert die Erkrankungen anhand eines Algorithmus, bei dem zuerst die Schluckrelaxation des unteren Ösophagusphinkters (UÖS) in 10 Nassschlucken anhand des sogenannten integrierten Relaxationsdrucks (IRP, Norm < 15 mmHg) beurteilt wird. Danach erfolgt die weitere Einteilung anhand des Kontraktionsmusters im tubulären Ösophagus [4, 6, 7, 8].

Seit der Publikation der Chicago-Klassifikation Version (v) 3.0 (CCv3.0) in 2015 [3] hat sich der klinische und wissenschaftliche Einsatz der HRM deutlich weiterentwickelt und ist expandiert. Das aktuelle *Update* Chicago Classification Version 4.0 (CCv4.0) beruht auf der 2-jährigen Arbeit der „International HRM Working Group“, welche aus 52 Experten besteht [4]. Verglichen mit der Vorversion 3.0 finden sich 4 wichtige Änderungen:

1. Für die definitive Diagnose einer ösophagogastralen Abflussstörung („EG] outflow obstruction“ [EGJOO]) ist eine weitere nicht manometrische Evaluation erforderlich.
2. EGJOO, distaler Ösophagusspasmus und hyperkontraktiler Ösophagus sind 3 manometrische Muster, die von obstruktiven ösophagealen Symptomen der Dysphagie und/oder des nicht kardialen Thoraxschmerzes begleitet sein müssen, um als klinisch relevant betrachtet zu werden.
3. Die neue Chicago-Klassifikation Version 4.0 empfiehlt zusätzlich zum „Standardprotokoll“ 5 schnelle Schlucke mit 2 ml Flüssigkeit im Abstand von 2–3 s („multiple rapid swallow“ [MRS]), das freie Trinken von 200 ml mit rasch aufeinander folgenden Schlucken („rapid drink challenge“ [RDC]) sowie eine Untersuchung in sitzender Position.

▶ **Tab. 1** Beschreibung der Messparameter und ihrer Normbereiche der HRM modifiziert nach der CCv3.0 und CCv4.0 [3, 4].

Parameter	Beschreibung	Normwerte/Grenzwerte
Integrierter Relaxationsdruck (= integrated relaxation pressure) IRP (mmHg)	Mittlerer Druck während der 4 s mit max. schluckinduzierter Relaxation in den 10 s nach Beginn des Schluckaktes	Liegend: < 15 mmHg (Medtronic) < 22 mmHg (Laborie/Diversatek) Sitzend < 12 mmHg (Medtronic) < 15 mmHg (Laborie/Diversatek)
Distales kontraktiles Integral (= distal contractile integral) DCI (mmHg*cm*s)	Amplitude x Dauer x Länge der distalen Kontraktion des Ösophagus	Normal > 450–8000 mmHg*cm*s Fehlgeschlagen < 100 mmHg*cm*s Hyperkontraktil ≥ 8000mmHg*cm*s Ineffektiv ≥ 450 mmHg*cm*s mit großer Lücke (> 5 cm)
Kontraktiler Dezelerationspunkt (= contractile deceleration point) CDP	Punkt bis 3 cm oberhalb des UÖS, ab dem die Fortleitungsgeschwindigkeit der Kontraktionswelle abnimmt	
Distale Latenz (= distal latency) DL (s)	Intervall zwischen Beginn des Schluckaktes und CDP	> 4,5 s
Respiratorischer Inversionspunkt (= respiratory inversion point) RIP	Umschlagspunkt, an dem der Druck im ösophagogastralen Übergang bei Inspiration niedriger wird als bei Expiration	

s = Sekunde

4. Die Definition der ineffektiven ösophagealen Motilität ist stringenter und umfasst nun auch die „fragmentierte Peristaltik“.

► **Tab. 2** stellt die wesentlichen Unterschiede der manometrischen Definitionen zwischen der CCv3.0 und CCv4.0 dar [3, 4].

Weiterhin unterscheidet die CCv4.0 nicht länger zwischen „Major“- versus „Minor“-Motilitätsstörungen des Ösophagus. Vielmehr trennt sie lediglich Störungen des ösophagogastralen Abflusses von solchen der Peristaltik [4].

Eine Aussage über Auswirkungen von Funktionsstörungen des Ösophagus auf den Bolustransit ist weiter durch die Kombination der HRM mit der Impedanzmessung möglich [7, 9].

Durch das erweiterte Untersuchungsprotokoll wird die Durchführung der Ösophagusmanometrie komplexer als in den bisherigen Protokollen. Allerdings müssen nicht alle Schritte vollzogen werden, wenn sich beispielsweise schon in den 10 Standardwasserschlucken ein pathologischer Befund zeigt. Bei unauffälligen oder unerwarteten Befunden (z. B. EGJOO) in den Wasserschlucken sollte das Protokoll fortgesetzt werden, bis eine Diagnose gestellt werden oder eine ösophageale Ursache der Symptome ausgeschlossen werden kann.

Ziel des neuen Untersuchungsprotokolls ist es mehr definitive Diagnosen, die die Symptome der Patienten erklären, stellen zu können. Die Ergänzung durch provokative Tests, insbesondere des festen Bolus, induziert bei vielen symptomatischen Patienten mit normalem Befund mit Wasserschlucken eine gestörte Motilität und erhöht so die diagnostische Sensitivität und die Anzahl falsch negativer Ergebnisse kann reduziert werden [10]. Andererseits soll das neue Protokoll die diagnostische Spezifität erhöhen. Daher wird eine klinische Symptomatik beim EGJOO, DES und hyperkontraktilen Ösophagus gefordert, um die Diagnose stellen zu können. Ein EGJOO-Muster wird häufig nur in Rückenlage beobachtet, sodass durch die zusätzliche Untersuchung im Sitzen sowie durch die geforderte zusätzliche Bestätigung der Abflussstörung in einem weiteren diagnostischen Verfahren wie dem Röntgen, die relativ hohe Prävalenz von falsch positiven Diagnosen vermindert werden kann [11, 12].

Bewertung der zusätzlichen Provokationstests:

- **Multiple schnelle Schlucke (MRS) / Schneller Trinkversuch (RDC):**

Das schnelle Trinken induziert eine vollständige Hemmung der Ösophagusmotilität ($DCI < 100 \text{ mmHg} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}$) („deglutive in-

► **Tab. 2** Darstellung der wesentlichen Unterschiede der manometrischen Definitionen zwischen der CCv3.0 und der CCv4.0 [3, 4].

Diagnose	CCv3.0-Definition	CCv4.0-Definition
Störungen des ösophagogastralen Abflusses		
Typ-I-Achalasie	IRP erhöht & 100 % fehlende Peristaltik	IRP erhöht (liegend u./o. aufrecht) & 100 % fehlende Peristaltik
Typ-II-Achalasie	IRP erhöht & 100 % fehlende Peristaltik & $\geq 20\%$ der Schlucke mit panösophagealem Druck	IRP erhöht (liegend u./o. aufrecht) & 100 % fehlende Peristaltik & $\geq 20\%$ der Schlucke mit panösophagealem Druck
Typ-III-Achalasie	IRP erhöht & 100 % fehlende Peristaltik, $\geq 20\%$ der Schlucke mit Spasmen	IRP erhöht (liegend u./o. aufrecht) & 100 % fehlende Peristaltik, $\geq 20\%$ der Schlucke mit Spasmen
Obstruktion des ösophagogastralen Übergangs (EGJ outflow-obstruction, EGJOO)	IRP erhöht & Kriterien der Achalasie Typ I–III nicht erfüllt	liegend u. aufrecht IRP erhöht & liegend erhöhter Intra-bolusdruck & propulsive Peristaltik vorhanden & Symptome (Dysphagie u./o. Schmerz) & Mindestens eine weitere bestätigende Untersuchung (z. B. Röntgen-Ösophagus)
Störungen der Peristaltik		
Distaler Ösophagusspasmus	IRP normal & $\geq 20\%$ vorzeitige Kontraktionen ($DL < 4,5 \text{ s}$)	IRP normal & $\geq 20\%$ vorzeitige Kontraktionen & Symptome (Dysphagie u./o. Schmerz)
Hyperkontraktiler Ösophagus	IRP normal & $\geq 20\%$ hyperkontraktile Schlucke	IRP normal & $\geq 20\%$ hyperkontraktile Schlucke & Symptome (Dysphagie u./o. Schmerz)
Fehlende Peristaltik	IRP normal & 100 % fehlende Peristaltik	IRP normal & 100 % fehlende Peristaltik
Ineffektive Ösophagusmotilität	$\geq 50\%$ ineffektive Schlucke	$> 70\%$ ineffektive Schlucke u./o. fragmentierte Schlucke u./o. $\geq 50\%$ Schlucke ohne Peristaltik

hibition“) und eine Relaxation des UÖS. Nach dem letzten Schluck findet wieder eine Ösophagusperistaltik mit Verschluss des UÖS durch die postrelaxatorische Kontraktion („Clearance“-Kontraktion) statt.

Durch die zusätzlichen Trinkversuche kann insbesondere bei Patienten mit Symptomen, jedoch Vorliegen eines Normalbefunds bei den herkömmlichen 10 Wasserschlucken, die Aussagekraft der Untersuchung erhöht werden. Beispielsweise kann bei Patienten mit im tubulären Ösophagus vorliegendem Achalasie-typischen Bild, jedoch normwertigem IRP, im Trinkversuch eine Erhöhung des IRP induziert werden. Auch kann die klinische Relevanz von unspezifischen Veränderungen der Ösophagusmotilität beurteilt werden, wenn die Patienten während des Trinkversuchs Beschwerden angeben [13]. Der RDC wird verwendet, um zu bestätigen, dass eine deglutitive Hemmung vorliegt und dass es keine Hinweise auf EGJOO gibt, hierfür wird er am besten in der aufrechten Position durchgeführt [9, 14]. Der MRS kann verwendet werden, um das Vorhandensein einer kontraktiven Reserve in Rückenlage zu bestätigen, was für die präoperative Beurteilung von Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit hilfreich sein kann [4, 9, 13].

- **Schlucken eines festen Bolus („solid test swallow“, STS):**

Bei Verdacht auf eine ösophagogastrale Abflussstörung, die jedoch in der Standarduntersuchung nicht darstellbar war, ist die Gabe eines festeren Bolus oder einer Testmahlzeit hilfreich. Der STS erhöht die diagnostische Ausbeute jedoch nicht nur bei der EGJOO, sondern auch bei Spasmen, hyperkontraktilen und anderen Motilitätsstörungen. Auch kann durch ihn die klinische Relevanz einer ineffektiven Motilität beurteilt werden, da die IEM, die in Wasserschlucken zu diagnostizieren ist, beim STS oft verschwindet. Der STS sollte immer dann eingesetzt werden, wenn sich die Symptome der Patienten nicht durch Befunde in den Wasserschlucken erklären lassen oder wenn ein unerwarteter Befund (beispielsweise eine IEM bei einem Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit ohne Schluck-symptome) auftritt.

Bei Gesunden sollten bei 10 Festschlucken >20 % effektive peristaltische Kontraktionen definiert als $DCI > 1000 \text{ mmHg} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}$ ohne größere peristaltische Pausen (> 5 cm) folgen. Der obere Normalwert des IRP beim „solid test swallow“ beträgt 25 mmHg (Medtronic software) [15].

Pathologische Befunde (wie erhöhter IRP, Spasmen, hyperkontraktile oder ineffektive Schlucke) bei festem Bolus sollten mindestens zweimal beobachtet werden. Die klinische Relevanz wird durch das Vorhandensein typischer Symptome (idealerweise während der Studie) unterstützt [4, 9].

- **Pharmakologische Provokation:**

Die pharmakologische Provokation kann für spezielle Bedingungen erwogen werden. So kann bei diagnostischer Unsicherheit die Unterscheidung zwischen der tubulären Ape-ristaltik und der Typ-I-Achalasie mit normalem IRP durch den Einsatz von Amyl-Nitrit (AN) oder Cholezystokinin (CKK) erleichtert werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des IRP unter den deglutiven IRP bei Einsatz von Amyl-Nitrit für eine gestörte endogene Relaxation des UÖS spricht [4, 10].

Systematik der Ösophagusmotilitätsstörungen

Ösophagusmotilitätsstörungen sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen es aufgrund einer Veränderung der neuromuskulären Strukturen zu Fehlfunktionen des Schluckakts kommt [14]. Das Leitsymptom ist daher die Dysphagie für feste und/oder flüssige Speisen, häufig begleitet von Symptomen, wie Thoraxschmerz, Regurgitation, Sodbrennen und/oder Gewichtsverlust.

Es werden primäre und sekundäre Motilitätsstörungen unterschieden, wobei die Ätiopathogenese, vor allem der primären Pathologien, weitestgehend unklar ist und damit auch keine kausalen Therapieansätze existieren [16].

Die Diagnose wird in der Regel mittels Ösophagus-HRM gestellt. Endoskopie und Radiologie sind jedoch zur Ausschlussdiagnostik entzündlicher oder neoplastischer Veränderungen essenziell.

Mit der CCv4.0 werden die Ösophagusmotilitätsstörungen in Veränderungen des ösophagogastralen Abflusses, zu denen neben der Achalasie, der derzeit am besten charakterisierten Funktionsstörung des Ösophagus, die Obstruktion des ösophagogastralen Übergangs gehört, sowie in Störungen der Peristaltik (distaler Ösophagusspasmus, hyperkontraktiler [Jackhammer]-Ösophagus, fehlende Peristaltik, sowie ineffektive Ösophagusmotilität) eingeteilt [4] (► Tab. 2). Diese Einteilung ist u. a. für die Indikationsstellung zur jeweiligen Therapie und das endoskopisch-interventionelle bzw. chirurgische Vorgehen von Relevanz.

Eine kausale Therapie besteht für die primären Ösophagus-funktionsstörungen nicht, sodass alle Therapieansätze dazu dienen, die Symptome zu mildern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Erkrankungen, die zu sekundären Motilitätsstörungen führen, sind sehr heterogen und betreffen – neben organischen Erkrankungen der Speiseröhre, wie der eosinophilen Ösophagitis und der gastroösophagealen Refluxkrankheit – auch Kollagenosen, neuromuskuläre und Stoffwechsel-Erkrankungen. Die Therapie dieser besteht in der Behandlung der Grundkrankheit.

Erkrankungen des ösophagogastralen Abflusses

Der mediane integrierte Relaxationsdruck (IRP) von 10 Nass-Schlucken (liegend oder aufrecht) ist entscheidend in der CCv4.0. Ein erhöhter IRP macht die Erwägung von Erkrankungen des ösophagogastralen Abflusses notwendig (z. B. Achalasie, EGJOO). Von besonderer Wichtigkeit ist es, dass die CCv4.0 Schwellenwerte für die liegende versus die sitzende Position sowie für unterschiedliche HRM-Systeme abgrenzt.

Achalasie

Der Begriff Achalasie kommt aus dem Griechischen (αχαλασία = fehlendes Nachlassen) und wurde von Sir Arthur Hurst im Jahre 1927 geprägt [17]. Bei der Achalasie handelt es sich um eine Funktionsstörung des glattnuskulären Anteils der Speiseröhre. Sie ist durch eine fehlende oder nicht ausreichende schluckreflektorische Relaxation des UÖS sowie eine fehlende propulsive Peristaltik des tubulären Ösophagus gekennzeichnet.

Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung der Speiseröhre, deren Ursache und exakte Pathogenese weitestgehend unbekannt sind. Der Dauerspasmus des UÖS ist durch eine Funktionsstörung bzw. den kompletten Verlust der inhibitorischen Nervenzellen des Plexus myentericus mit Überwiegen der exzitatorischen Innervation bedingt [18]. Aktuelle Untersuchungen legen nahe, dass ein initialer Insult, möglicherweise ein Virusinfekt (Varizella zoster-, Masern- oder Humane Papilloma-Viren) zu einer Inflammation des Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) führt. Dies resultiert bei genetisch prädisponierten Individuen zur Bildung von anti-myenterischen Antikörpern, die eine Zerstörung bzw. einen (irreversiblen) Funktionsverlust der Nervenzellen des Ösophagus hervorrufen und so zur Entwicklung des Krankheitsbildes Achalasie führen [19, 20, 21]. Das überhäufige Auftreten von weiteren Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Achalasie unterstreicht die autoimmune Genese [22].

Mit einer Inzidenz von etwa 2–3:100.000 ist die idiopathische Achalasie eine seltene Erkrankung, die bei Männern und Frauen gleich häufig auftritt. Die Lebenszeitprävalenz wird mit 10–15:100.000 angegeben. Sie kann sich in jedem Alter manifestieren, wird jedoch meist zwischen 25–60 Jahren diagnostiziert [23, 24]. Allerdings beruhen die epidemiologischen Angaben auf qualitativ minderwertigen, meist aus Krankenhausentlassungscodes oder durch Umfragen erhobenen veralteten Daten. Neuere HRM-basierte Daten weisen auf höhere Prävalenzraten hin [24, 25].

Aufgrund ihrer langsam-progredienten Entwicklung ist das klinische Bild der Achalasie sehr heterogen. Im Vordergrund stehen Dysphagie und Regurgitationen. Die Schluckbeschwerden bestehen zunächst nur für feste, später auch für flüssige Speisen und können zu einem erheblichen Gewichtsverlust führen. Aufgrund der unkoordinierten Kontraktionen des Ösophagus bei gleichzeitiger Hypertension des UÖS berichten Patienten über die Lebensqualität stark beeinträchtigende retrosternale Schmerzen und Krämpfe. In der klinischen Praxis hat sich der Eckardt-Score nicht nur für die Evaluation der Symptomausprägung bei der Erstdiagnostik, sondern auch im Verlauf nach Therapie als pragmatisch und sinnvoll erwiesen [25].

Als Komplikationen können sich rezidivierende Aspirationspneumonien und – bei langjährigem Verlauf – auch selten eine karzinomatöse Entartung entwickeln. Durch die Stase von Speisen und Vergärungsprozesse durch Milchsäurebakterien empfinden viele Patienten Sodbrennen, welches von der gastroösophagealen Refluxerkrankung zu differenzieren ist und nicht auf säureblockierende Medikamente anspricht [26].

Die Endoskopie und der Barium-Ösophagusbreischluck sind für die korrekte Diagnose nur in 33 % bzw. 66 % richtungsweisend [27]. Dennoch besteht die Primärdiagnostik in der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts, insbesondere um einen malignen Prozess auszuschließen.

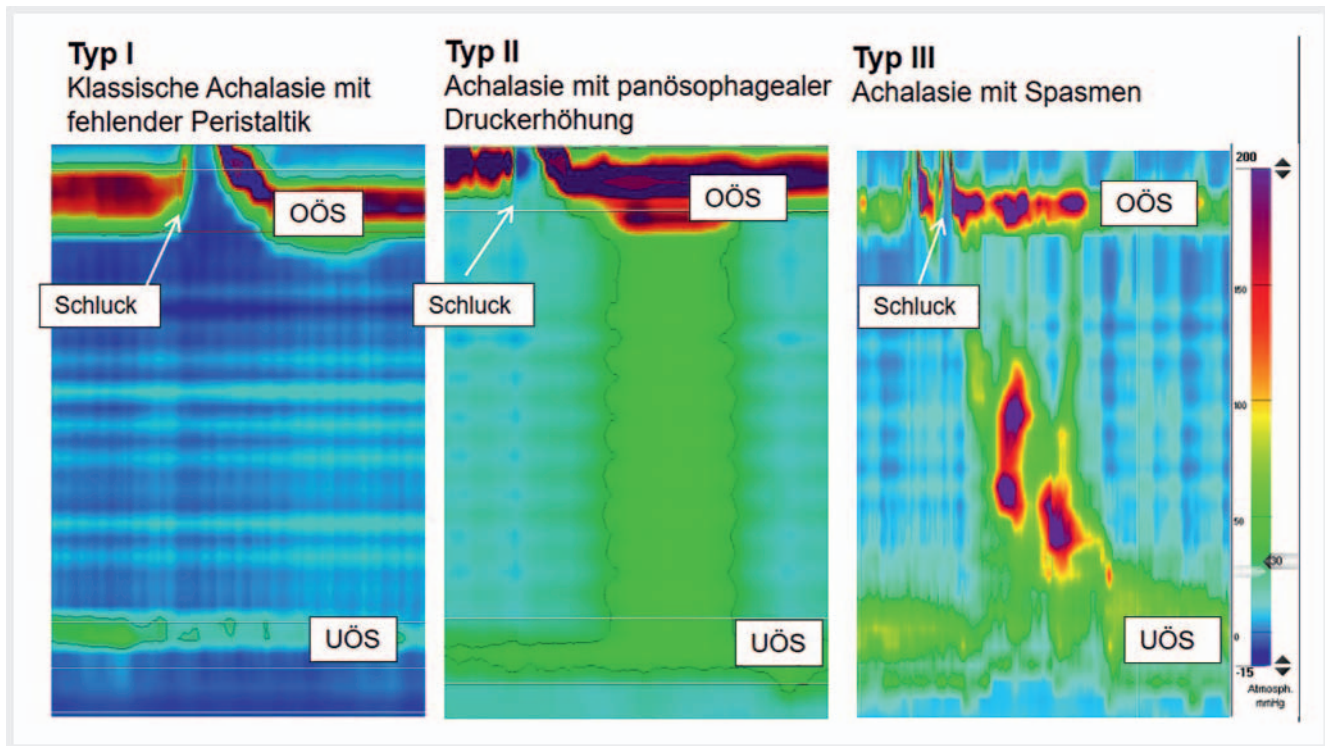
Radiologisch kann die „Clearance“ bzw. die Schnelligkeit der Entleerung der Speiseröhre („Timed barium swallow“) bereits funktionelle Hinweise liefern. Allerdings kann im frühen Stadium der Achalasie die im Barium-Ösophagogramm als typisch beschriebene Dilatation des tubulären Ösophagus mit glatt berandeter Stenosierung am ösophagogastralen Übergang, die sogenannte Sektglasform oder das „Vogelschnabel-Zeichen“ (= „bird



► **Abb. 1** Radiologischer Befund einer Achalasie: Röntgen Barium-Breischluck mit dilatiertem Ösophaguskorpus mit schnabelartig verengter Kardia sowie stehender Kontrastmittelsäule.

beak-sign“) (► **Abb. 1**), fehlen. Somit ist die HRM mit einer Sensitivität von 98 % hinsichtlich des Relaxationsmusters des UÖS der endoskopischen und radiologischen Diagnostik deutlich überlegen [28]. Sie wird derzeit als Goldstandard der Diagnostik der Achalasie und der Differenzialdiagnostik anderer Funktionsstörungen der Speiseröhre angesehen.

Die Chicago-Klassifikation unterscheidet anhand der HRM 3 Typen der Achalasie (► **Tab. 2**, ► **Abb. 2a–c**) [1, 4, 29]. Die Version 4.0 enthält jedoch 2 neue Punkte für die Diagnose der



► **Abb. 2 Achalasie-Subtypen** nach der Chicago-Klassifikation in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie (HRM). **a Typ I:** Regelrechte schluckreflektorische Öffnung des oberen Ösophagussphinkters (OÖS). Der untere Ösophagussphinkter (UÖS) zeigt einen erhöhten Ruhedruck ohne schluckreflektorische Entspannung. In der tubulären Speiseröhre sind in den unteren zwei Dritteln keine Drücke messbar, damit fehlende tubuläre Peristaltik. **b Typ II:** Konstant erhöhter Ruhedruck des UÖS ohne Schluckrelaxation, im tubulären Ösophagus panösophageale Druckerhöhung ohne propulsive Peristaltik. **c Typ III:** Der UÖS zeigt eine inkomplette schluckreflektorische Erschlaffung. Die tubuläre Speiseröhre weist keine regelrechte propulsive Peristaltik auf bei deutlich erhöhten und verlängerten Kontraktionen im distalen Ösophagus.

Achalasie: Zum einen erfordert die Diagnose einer Typ-III-Achalasie eine 100 % fehlende Peristaltik, definiert entweder als fehlgeschlagene Peristaltik oder als Krampf; zum anderen wurde die Möglichkeit einer „Nicht schlüssigen Diagnose der Achalasia“ hinzugefügt [30].

Die Unterteilung in die Subtypen der Achalasie hilft bei der Prognoseeinschätzung und Therapieplanung. Die Patienten mit Typ-II-Achalasie weisen die besten und Patienten mit Typ-III-Achalasie die schlechtesten Behandlungserfolge, unabhängig von der gewählten Therapie, auf.

Obstruktion des ösophagogastralen Übergangs (EGJ outflow obstruction = EGJOO)

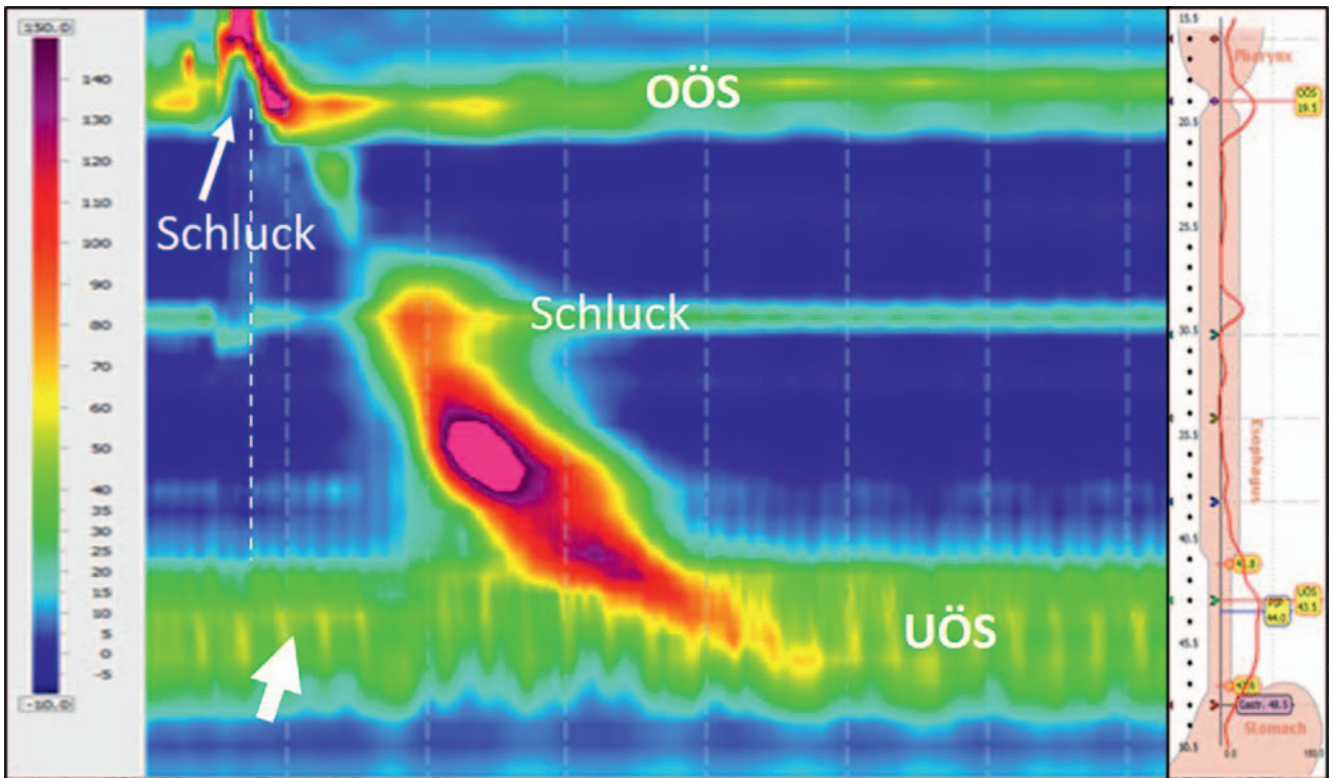
Neben den verschiedenen Achalasie-Typen lässt sich bei einigen Patienten eine gestörte Schluckrelaxation des UÖS bei komplett oder teilweise erhaltener propulsiver Peristaltik im tubulären Ösophagus feststellen (► **Abb. 3**). Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Patienten einen höheren Intrabolus-Druck aufweisen, genau wie Patienten mit einer bekannten mechanischen Obstruktion, daher der Name „EGJ outflow obstruction“ [31]. Möglicherweise handelt es sich um eine Variante der Achalasie [32]. Da die Chicago-Klassifikation für die Diagnose von primären Ösophagusmotilitätsstörungen gedacht ist, sollten strukturelle Veränderungen (z. B. Tumore, Strikturen), die sekundär ein EGJOO-Muster in der HRM erzeugen können, ausgeschlossen werden. Daher ist bei

unauffälligem endoskopischem Befund eine Endosonografie oder Computertomografie zu erwägen [32]. Andererseits handelt es sich bei dem Befund einer EGJOO häufiger um einen manometrischen Befund ohne klinisches Korrelat, daher soll mit der CC4.0 die Zahl der klinisch irrelevanten Diagnosen reduziert werden, um eine Übertherapie zu vermeiden [30, 33, 34].

Daher gehört zur Diagnose einer EJJOO nach der neuen CCv4.0 nicht nur ein erhöhter IRP in Rückenlage bei symptomatischen Patienten, sondern auch die Reproduzierbarkeit in aufrechter Position bei propulsiver Peristaltik. Weiterhin muss die Obstruktion am ösophagogastralen Übergang durch ein weiteres Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden. Hier ist der Ösophagusbreischluck, der mit einem festen Bolus angefordert werden sollte, etabliert. Ein neueres bisher noch nicht so verbreitetes Verfahren ist die Messung der bei der EGJOO verminderten Dehnbarkeit des gastroösophagealen Übergangs mit einer funktionellen Lumenbildgebungssonde (EndoFlip) [35, 36].

Durch die Protokolländerung sollen Überdiagnosen und -therapien verhindert werden.

Da die primäre Dysfunktion, die gestörte Schluckrelaxation des UÖS bei der Achalasie und der EGJOO gleich sind, sind Symptome und Behandlungsformen oft sehr ähnlich. Allerdings haben einige Patienten mit einem EGJOO-Muster in der Manometrie keine oder nur geringe Symptome und können auch ohne Therapie beschwerdefrei werden [29, 33, 36].



► **Abb. 3** Abflussbehinderung des ösophago-gastralen Übergangs (**EGJ-outflow obstruction, EGJOO**) in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie mit regelrechter propulsiver Peristaltik im tubulären Ösophagus und unzureichender Schluckrelaxation des UÖS (IRP 25 mmHg).

Störungen der Peristaltik

Hierzu gehören sowohl hyper- als auch hypomotile Ösophagusfunktionsstörungen. In der vorletzten Chicago-Klassifikation Version 3.0 wurde noch in schwere Störungen der Peristaltik, welche in der Regel symptomatisch sind und bei Kontrollpersonen nicht auftreten, sowie in geringe Störungen der Peristaltik, d. h. Veränderungen, die auch bei asymptomatischen Kontrollgruppen zu finden sind, unterschieden. So wurden die IEM und fragmentierte Peristaltik als geringfügige Motilitätsstörungen gewertet [3, 29]. In der CCv4.0 ist die fragmentierte Peristaltik in der Definition von der IEM enthalten und die diagnostischen Kriterien für die IEM wurden verschärft [4]. Da gezeigt werden konnte, dass Patienten mit > 70 % unwirksamen Schlucken auch ein hohes, wenn auch signifikant geringeres Risiko für Dysphagie während der Testmahlzeiten haben als Patienten mit Achalasie oder anderen peristaltischen Störungen, wurde die diagnostische Schwelle von $\geq 50\%$ auf > 70 % ineffektive Schlucke erhöht und die Trennung zwischen Major und Minor verlassen [37].

Hypermotile Ösophagusfunktionsstörungen

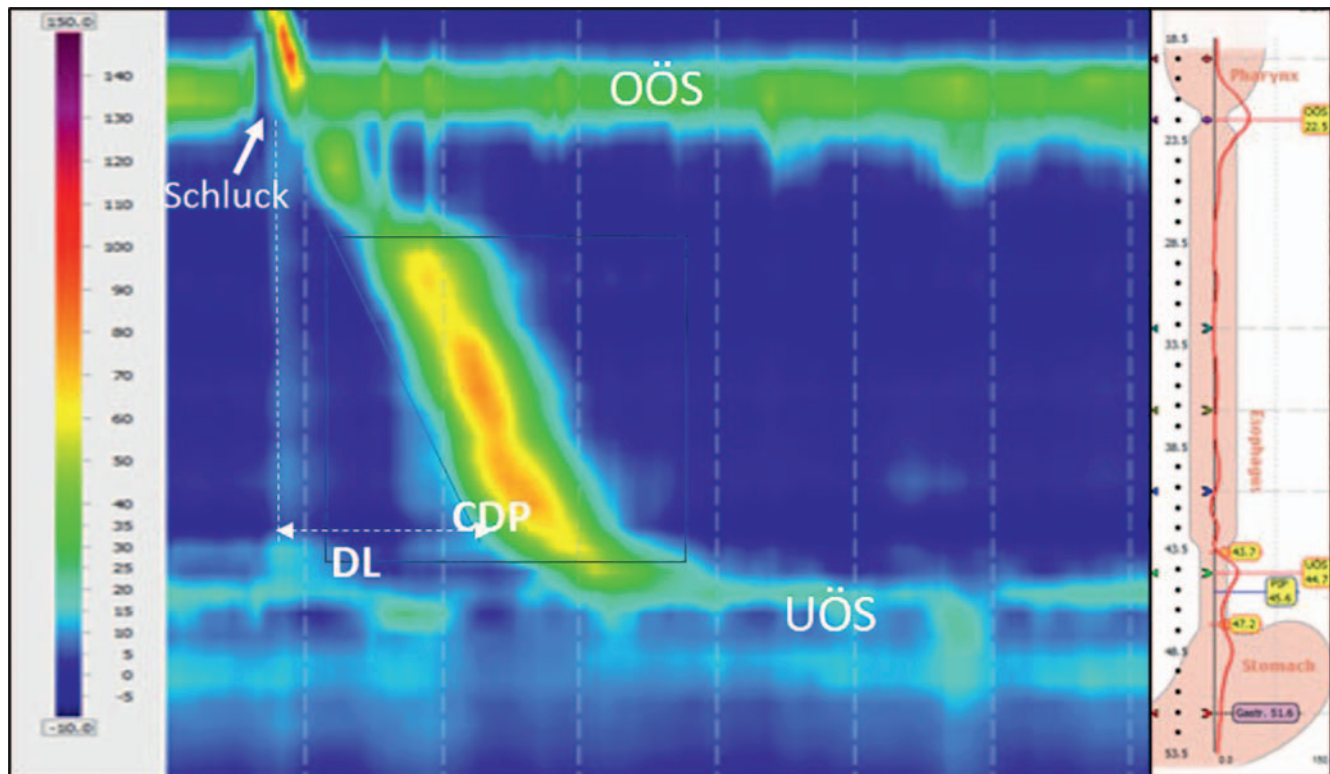
Die hypermotilen Ösophagusfunktionsstörungen (distaler Ösophagusspasmus, hyperkontraktiler- bzw. Jackhammer-Ösophagus) zeichnen sich durch eine Steigerung der Kontraktionsamplitude und/oder durch eine verkürzte Kontraktionszeit aus. Sie können rezidivierende Dysphagie für feste und flüssige Speisen verursachen, aber auch die Ursache für nicht kardiale Thoraxschmerzen sein [38].

Der Barium-Breischluck kann schwerwiegende Veränderungen mit nicht peristaltischen Kontraktionen („Korkenzieher“-Ösophagus, tertiäre Kontraktionen) bis hin zu Normalbefunden zeigen und ist daher für die exakte Diagnosestellung nicht ausreichend sensitiv. Deswegen ist auch hier die HRM zur Diagnosestellung essenziell.

Die Pathogenese dieser Funktionsstörungen ist unklar, u. a. konnte das vermehrte Auftreten einer spastischen Motilität der Speiseröhre unter Opiatgabe festgestellt werden [39]. Opiate hemmen die neuronale Erregbarkeit, die zur Sekretion von hemmenden Neurotransmittern wie NO (Stickstoffmonoxid) und VIP (vasoaktives intestinales Peptid) führt, was eine gestörte neuronale Hemmung bedingt.

Distaler Ösophagusspasmus

Die Symptome des distalen Ösophagusspasmus (distal esophageal spasm = DES) wurden erstmals 1889 von Dr. Osgood beschrieben [40]. Die Definition dieser Motilitätsstörung wurde im Verlauf immer wieder verändert, zuletzt durch den Einsatz der HRM. Nach der aktuellen Version der CCv4.0 wird der DES weiterhin definiert als Auftreten von verfrühten Kontraktionen („distal latency“ < 4,5 s) bei $\geq 20\%$ der 10 Nassschlucke bei normaler Schluckrelaxation des UÖS (IRP normal) [4, 5] (► **Abb. 4**). Neben den manometrischen Befunden wird jedoch zur Diagnosestellung DES auch das Vorliegen relevanter klinischer Symptome wie Dysphagie und/oder Brustschmerz gefordert, um auch hier eine Übertherapie zu vermeiden. Ähnlich wie bei der EGJOO beinhaltet



► **Abb. 4** Distaler Ösophagusspasmus in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie mit propulsiver Peristaltik mit verkürzter DL (distal latency) < 4.5 sec und regelrechter Schluckrelaxation des UÖS (IRP < 15 mmHg).

die CCv4.0 eine klinische Bewertung, um eine Überbehandlung zu vermeiden.

Durch die nicht peristaltischen Kontraktionen kommt es zu einer Unterbrechung des Schluckakts mit gestörtem Bolustransport bzw. mit krampfartigen spastischen Kontraktionen, was sich klinisch mit anfallsartigen Episoden von retrosternalen Schmerzen und/oder Dysphagien äußern kann. Allerdings können auch Regurgitation, Sodbrennen und Gewichtsverlust auftreten [41].

Mit einer Inzidenz von etwa 0,1:100.000 ist der DES eine sehr seltene Erkrankung, allerdings ist wahrscheinlich, wie bei der Achalasie beschrieben, ein häufigeres Vorkommen anzunehmen. Er wird eher in höherem Alter (im Mittel um das 60. Lebensjahr) und bei Frauen diagnostiziert. Die Lebenszeit-Prävalenz liegt bei symptomatischen Patienten zwischen 3 % und 9 % [42].

Die Ätiologie des Bolus-Transport ist nicht eindeutig geklärt. Es gibt Hinweise auf einen NO-Mangel, der wiederum zu einer gestörten neuronalen Hemmung führt. Häufig ist eine gastroösophageale Refluxkrankheit koexistent, deren Rolle in der Pathogenese jedoch noch unklar ist [43]. Weiterhin wird ein vermehrtes Auftreten von psychiatrischen Diagnosen bei Patienten mit DES beschrieben [38] und bei einem Teil der Patienten konnte im Verlauf die Entwicklung einer Achalasie beobachtet werden [44, 45]. Die Diagnose dieser Motilitätsstörung basiert vorwiegend auf der HRM. Allerdings kann, bedingt durch den intermittierenden Charakter der Störung, auch eine unauffällige Ösophagusmanometrie das Vorliegen eines DES nicht ausschließen [46]. Eine endoskopische Untersuchung sollte immer zum Ausschluss maligner oder entzündlicher Veränderungen erfolgen. Radiologische

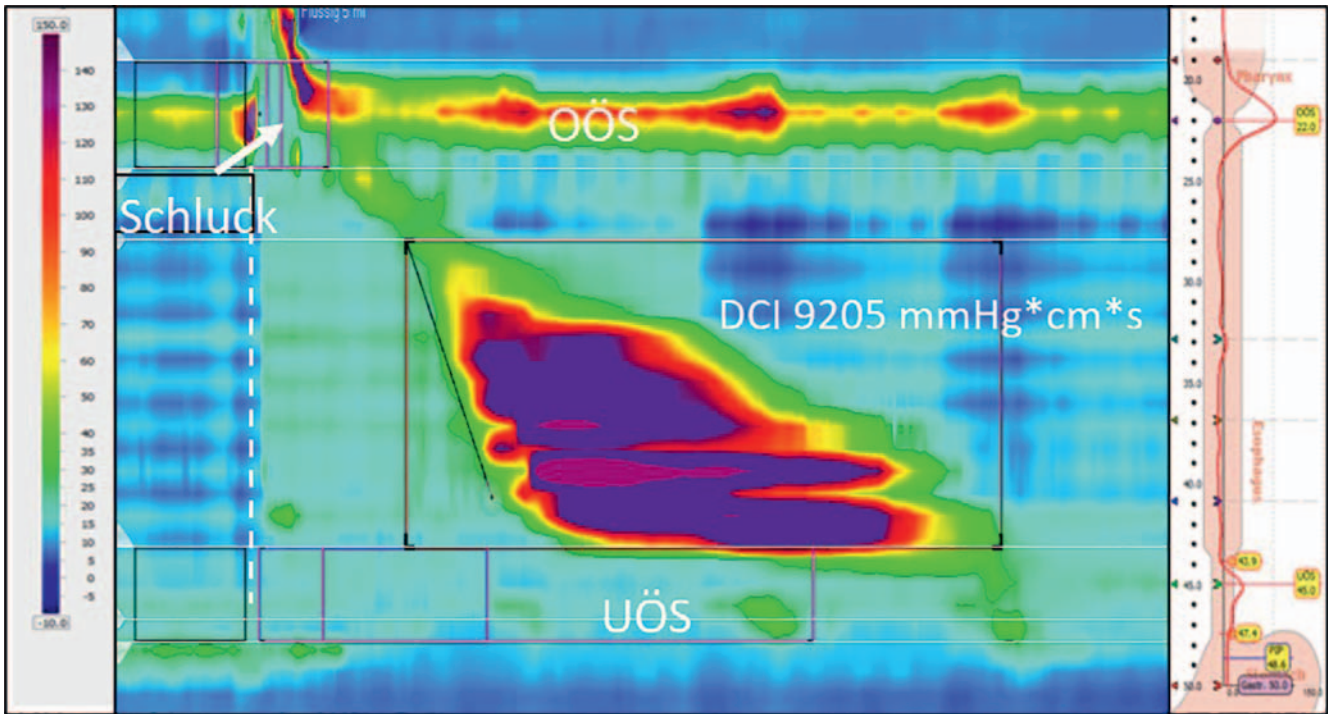
Veränderungen wie eine „corkscrew“- oder „rosary bead“-Konfiguration können Hinweise auf einen DES sein, sind jedoch weitestgehend unspezifisch. Eine 24 h-pH-Metrie sollte in Betracht gezogen werden, um eine Refluxkrankheit als mögliche Ursache auszuschließen.

Hyperkontraktiler (Jackhammer)-Ösophagus

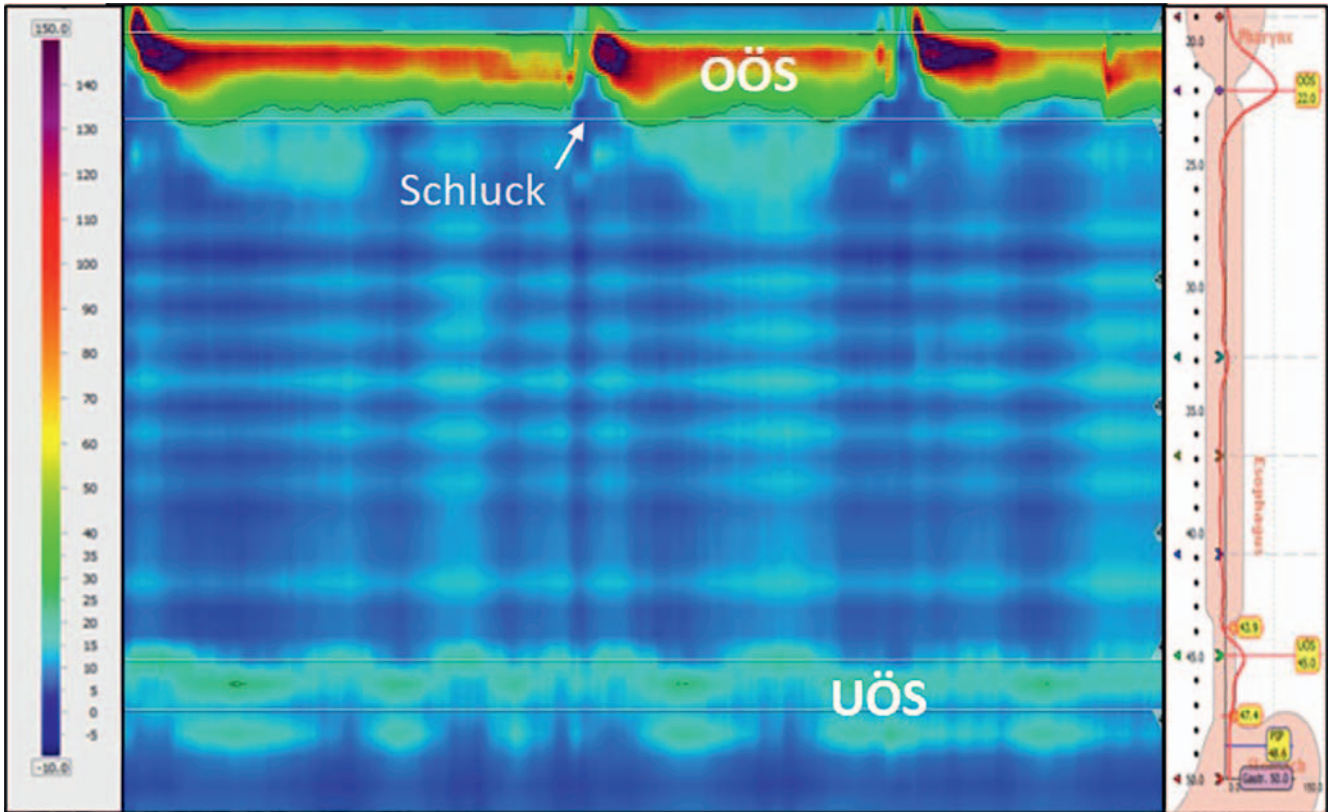
Der hyperkontraktiler Ösophagus wurde erstmals 1979 beschrieben [47]. Es handelt sich um eine Motilitätsstörung mit erhaltener propulsiver Peristaltik und Auftreten von abnorm hohen Kontraktionsamplituden sowie verlängerter Kontraktionsdauer im distalen Ösophagus.

Seit der CCv3.0 wird nur noch der sogenannte Jackhammer-Ösophagus mit extrem hohen DCI-Werten von > 8000 mmHg*s*cm in $\geq 20\%$ der 10 Nassschlucke als pathologisch gewertet wird, da diese Konstellation bisher noch nie in gesunden Kontrollen nachweisbar war (► **Abb. 5**) [4]. In der Version 4.0 wird zusätzlich eine entsprechende Klinik mit Dysphagie und/oder Brustschmerz sowie das Auftreten der hyperkontraktilen Schlucke in Rückenlage und aufrechter Position zur Diagnosestellung gefordert. Weiterhin sollte die Diagnose nur gestellt werden, wenn Kriterien der Achalasie und des mag nicht erfüllt sind und eine mechanische Obstruktion ausgeschlossen werden konnte [4].

DCI-Werte von 5000 mmHg*s*cm (Nussknacker-Ösophagus) sind bei 5 % der Normalbevölkerung vorhanden und werden daher in der Chicago-Klassifikation nicht als pathologisch angesehen [48]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei symptomatischen Patienten mit einem Nussknacker-Ösophagus die Frequenz



► **Abb. 5 Hyperkontraktiler (Jackhammer)-Ösophagus** in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie mit propulsiver hypertensiver Peristaltik (DCI > 8000 mmHg*cm*s) und regelrechter Schluckrelaxation des UÖS (IRP 8 mmHg).



► **Abb. 6 Aperistaltik** des tubulären Ösophagus in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie bei regelrechter Schluckrelaxation des UÖS (IRP < 15 mmHg).

von Dysphagie und Thoraxschmerz derjenigen von Patienten mit einem Jackhammer-Ösophagus entspricht. Daher sollte der Nussknacker-Ösophagus bei symptomatischen Patienten auch als pathologisch gewertet werden [49].

Der hyperkontraktile Ösophagus tritt noch seltener als die Achalasie auf und betrifft vorwiegend Menschen in der 6. Lebensdekade.

Das Leitsymptom ist neben der Dysphagie oft der Angina pectoris-artige Thoraxschmerz, der in den Kieferwinkel und die Schultern ausstrahlen und auch unabhängig vom Essen auftreten kann [37, 50].

Die exakte Pathogenese ist unbekannt. Der hyperkontraktile Ösophagus kann primär oder sekundär, zum Beispiel durch eine säureinduzierte Reizung auftreten. Eine Asynchronität zwischen Ring- und Längsmuskulatur während der propulsiven Kontraktion konnte mithilfe des intraluminalen Ultraschalls dargestellt werden. Weiterhin konnte eindrücklich gezeigt werden, dass dieser Zustand durch einen hypercholinergen Status ausgelöst und entsprechend mit Anticholinergika wie Atropin normalisiert werden kann [51]. Bei einer Obstruktion am ösophagogastralen Übergang konnte ebenfalls eine Hyperkontraktilität zur Überwindung des Hindernisses beobachtet werden. Daher sollte eine Obstruktion vor der Diagnosestellung ausgeschlossen werden [52]. Ein Teil der Patienten scheint im Verlauf eine Achalasie zu entwickeln [53].

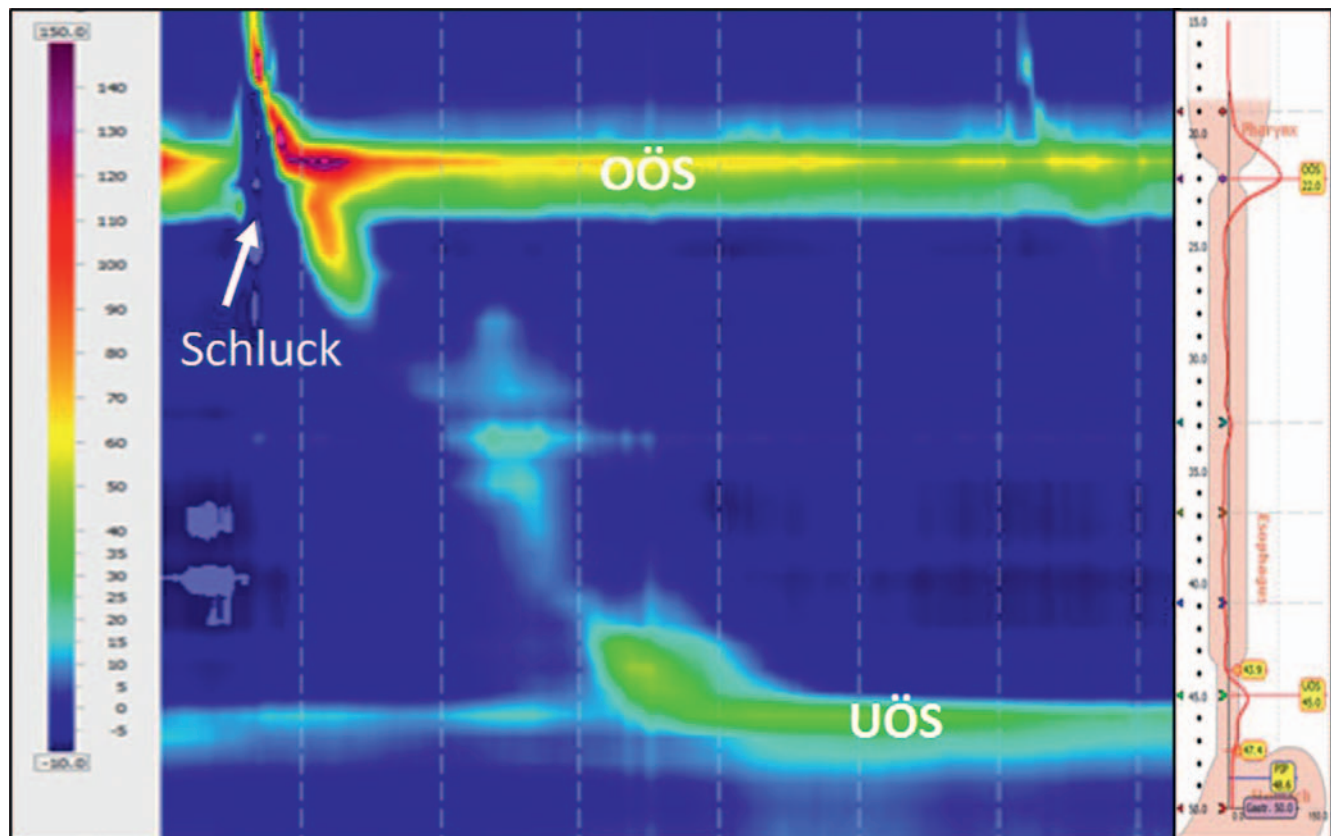
Die Diagnose ist ausschließlich manometrisch zu stellen. Radiologischer und endoskopischer Befund sind meist regelrecht.

Fehlende Kontraktilität des Ösophagus

Die fehlende (amotile) tubuläre Peristaltik ist definiert als 100 % Schlucke mit einem DCI < 100 mmHg*s*cm bei jedoch regelrechter Schluckrelaxation des UÖS (► **Abb. 6**). Die Definition ist auch in der CCv4.0 unverändert. Durch die fehlende tubuläre Peristaltik treten Symptome wie Dysphagie oder Sodbrennen auf. Differenzialdiagnostisch sollte bei der tubulären Aperistaltik auch an eine Achalasie Typ I mit normalem IRP gedacht werden, da in mehreren Untersuchungen nachgewiesen wurde, dass einige Patienten mit Aperistaltik und normalem IRP anamnestiche sowie radiologische und endoskopische Kriterien aufweisen, die zu einer Typ-I-Achalasie passen [54]. Die Differenzierung ist relevant, da sich das therapeutische Management deutlich unterscheidet. Diese diagnostische Unsicherheit durch den alleinigen Einsatz des IRP-Werts als Grundlage der Differenzierung zwischen Aperistaltik und Typ-I-Achalasie bei einigen Patienten kann durch einen pharmakologischen Provokationstest mittels Amyl-Nitrit (AN) und Cholezystokinin (CKK) erleichtert werden [55].

Ineffektive Ösophagusmotilität (ineffective esophageal motility = IEM)

Unter der ineffektiven Ösophagusmotilität werden nach der CCv4.0 hypomotile Ösophagusfunktionsstörungen mit regelrechter Schluckrelaxation des UÖS zusammengefasst, bei denen ent-



► **Abb. 7** Ineffektive und fragmentierte Ösophagusperistaltik in der hochauflösenden Ösophagusmanometrie. Propulsive Peristaltik im tubulären Ösophagus mit großer (> 5 cm) peristaltischer Lücke und niedriger Kontraktionsamplitude bei regelrechter Schluckrelaxation des UÖS (IRP < 15 mmHg).

weder >70 % der Nassschlucke eine ineffektive Peristaltik (DCI 100–450 mmHg*s*cm) und/oder eine fragmentierte Peristaltik oder ≥50 % der Schlucke eine fehlgeschlagene Peristaltik (DCI <100 mmHg*s*cm) aufweisen (► **Abb. 7**). Durch die Veränderungen der Peristaltik kann es zu einer ineffektiven Bolus-„Clearance“ kommen [37].

Die IEM ist oftmals idiopathisch, kann aber auch sekundär bei verschiedenen Krankheiten, wie der gastroösophagealen Refluxkrankheit, bei Kollagenosen, wie der Sklerodermie und bei infiltrativen Erkrankungen, wie der Amyloidose auftreten [56]. Auch bei der eosinophilen Ösophagitis werden teilweise hypotensive Veränderungen beschrieben [57]. Da auch Medikamente mit anticholinerg Wirkung zu einer ineffektiven Ösophagusmotilität führen, wird vermutet, dass pathophysiologisch eine Reduktion der cholinergen Aktivität vorliegt. Diese führt zu einer Verringerung der Kontraktionskraft wie auch der Kontraktionsfrequenz [37].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend haben sich mit der neuen Chicago-Klassifikation CCv4.0 in der Diagnostik der Motilitätsstörungen des Ösophagus relevante Änderungen ergeben. Verglichen mit der CCv3.0 finden sich mehrere Modifikationen.

Das Untersuchungsprotokoll ist komplexer als in den Vorversionen durch die Ergänzung der Standardwasserschlucke mit weiteren Provokationstests sowie die Durchführung der Untersuchung in verschiedenen Positionen. Es sollte jedoch als schrittweiser Ansatz verstanden werden, um so die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu steigern.

Die Einteilung in „Major“- und „Minor“-Motilitätsstörungen des Ösophagus wurde verlassen. Es werden nur noch Erkrankungen des ösophagogastralen Abflusses von Störungen der Peristaltik unterschieden [4].

Zur Diagnosestellung werden neben dem manometrischen Befund auch typische klinische Symptome und bei der primären Motilitätsstörung der Ausschluss einer gastroösophagealen Refluxkrankheit gefordert.

Die CC hatte ursprünglich einen wesentlichen Beitrag zur prognostischen Wertigkeit der 3 Subtypen der Achalasie geleistet. Die CCv4.0 bringt zudem die verschiedenen Phänotypen innerhalb der EGJOO und des hyperkontraktilen Ösophagus hervor. Inwiefern sich diese Neuerungen in potenziellen Änderungen der Therapieindikationen und -maßnahmen widerspiegeln, muss in weiterführenden klinisch-manometrischen Langzeit-Untersuchungen evaluiert werden. Aufgrund der Seltenheit der Inzidenz von Motilitätsstörungen des Ösophagus sind individuelle therapeutische Ansätze die mögliche Konsequenz der diagnostischen Befunde. Sicherlich ist die CCv4.0 noch nicht die endgültige Version der Chicago-Klassifikation. Auch hier werden die Ansätze der künstlichen Intelligenz (KI) und von „Maschine“- bzw. „Deep learning“-Algorithmen dazu beitragen, die o. g. personalisierten Therapien immer weiter zu optimieren.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literaturverzeichnis

- [1] Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J et al. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 27–37. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01532.x
- [2] Herregods TV, Roman S, Kahrilas PJ et al. Normative values in esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 175–187. doi:10.1111/nmo.12500
- [3] Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160–174. doi:10.1111/nmo.12477
- [4] Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0((c)). *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14058. doi:10.1111/nmo.14058
- [5] Roman S, Huot L, Zerbib F et al. High-Resolution Manometry Improves the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders in Patients With Dysphagia: A Randomized Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 372–380. doi:10.1038/ajg.2016.1
- [6] Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 (Suppl. 1): 57–65. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01834.x
- [7] Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008; 135: 756–769. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.048
- [8] Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ et al. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 796–806. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01311.x
- [9] Keller J, Fox MR, Allescher HD et al. Interpretation und performance of high-resolution esophageal manometry: Recommendations of the German Association of Neurogastroenterology and Motility (DGNM) and the German Association of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 2018; 56: 1378–1408. doi:10.1055/a-0713-0944
- [10] Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M et al. 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; 2: 654–661. doi:10.1016/S2468-1253(17)30148-6
- [11] Misselwitz B, Hollenstein M, Butikofer S et al. Prospective serial diagnostic study: the effects of position and provocative tests on the diagnosis of oesophageal motility disorders by high-resolution manometry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 706–718. doi:10.1111/apt.15658
- [12] Fox MR, Sweis R, Yadlapati R et al. Chicago classification version 4.0((c)) technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14120. doi:10.1111/nmo.14120
- [13] Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29. doi:10.1111/nmo.12902
- [14] Muller M, Gockel I. Esophageal motility disorders. *Internist (Berl)* 2015; 56: 615–616. doi:10.1007/s00108-014-3603-x
- [15] Hollenstein M, Thwaites P, Butikofer S et al. Pharyngeal swallowing and oesophageal motility during a solid meal test: a prospective study in healthy volunteers and patients with major motility disorders. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 644–653. doi:10.1016/S2468-1253(17)30151-6
- [16] Koop I. *Gastroenterologie compact. Alles für Klinik und Praxis*; Georg Thieme Verlag KG; 2013. doi:10.1055/b-002-57172

- [17] Hurst AF, Rowlands RP. Case of Achalasia of the Cardia relieved by Operation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1924; 17: 45–46
- [18] Ates F, Vaezi MF. The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2015; 9: 449–463. doi:10.5009/gnl14446
- [19] Clark SB, Rice TW, Tubbs RR et al. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1153–1158. doi:10.1097/00000478-200008000-00014
- [20] Gockel I, Becker J, Wouters MM et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet* 2014; 46: 901–904. doi:10.1038/ng.3029
- [21] Wouters MM, Lambrechts D, Becker J et al. Genetic variation in the lymphotoxin-alpha (LTA)/tumour necrosis factor-alpha (TNFalpha) locus as a risk factor for idiopathic achalasia. *Gut* 2014; 63: 1401–1409. doi:10.1136/gutjnl-2013-304848
- [22] Romero-Hernandez F, Furuzawa-Carballeda J, Hernandez-Molina G et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 203–208. doi:10.1111/jgh.13839
- [23] Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 369–374. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.024
- [24] Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus* 2018; 31. doi:10.1093/dote/doy071
- [25] Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1732–1738. doi:10.1016/0016-5085(92)91428-7
- [26] Jung DH, Park H. Is Gastroesophageal Reflux Disease and Achalasia Coincident or Not? *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 5–8. doi:10.5056/jnm16121
- [27] Gockel I, Rabe SM, Niebisch S. Before and after Esophageal Surgery: Which Information Is Needed from the Functional Laboratory? *Visc Med* 2018; 34: 116–121. doi:10.1159/000486556
- [28] Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J et al. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G878–885. doi:10.1152/ajpgi.00252.2007
- [29] Passarelli S, Zaninotto G, Di Martino N et al. Standards for oesophageal manometry. A position statement from the Gruppo Italiano di Studio Motilità Apparato Digerente (GISMAD). *Dig Liver Dis* 2000; 32: 46–55. doi:10.1016/s1590-8658(00)80044-4
- [30] Herbella FAM, Del Grande LM, Schlottmann F et al. Changes in the Treatment of Primary Esophageal Motility Disorders Imposed by the New Classification for Esophageal Motility Disorders on High Resolution Manometry (Chicago Classification 4.0). *Adv Ther* 2021; 38: 2017–2026. doi:10.1007/s12325-021-01714-w
- [31] van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1310–1316. doi:10.1111/nmo.12625
- [32] Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ et al. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2219–2225. doi:10.1007/s11605-009-0975-7
- [33] Bredenoord AJ, Babaei A, Carlson D et al. Esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14193. doi:10.1111/nmo.14193
- [34] Samo S, Qayed E. Esophagogastric junction outflow obstruction: Where are we now in diagnosis and management? *World J Gastroenterol* 2019; 25: 411–417. doi:10.3748/wjg.v25.i4.411
- [35] McMahan BP, Frokjaer JB, Kunwald P et al. The functional lumen imaging probe (FLIP) for evaluation of the esophagogastric junction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G377–384. doi:10.1152/ajpgi.00311.2006
- [36] Murray FR, Fischbach LM, Schindler V et al. Solid Swallow Examination During High Resolution Manometry and EGJ-Distensibility Help Identify Esophageal Outflow Obstruction in Non-obstructive Dysphagia. *Dysphagia* 2022; 37: 168–176. doi:10.1007/s00455-021-10260-0
- [37] Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 230–236. doi:10.1016/s1542-3565(04)00010-2
- [38] Clouse RE. Psychiatric disorders in patients with esophageal disease. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1081–1096. doi:10.1016/s0025-7125(16)30400-x
- [39] Ratuapli SK, Crowell MD, DiBaise JK et al. Opioid-Induced Esophageal Dysfunction (OIED) in Patients on Chronic Opioids. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 979–984. doi:10.1038/ajg.2015.154
- [40] Osgood H. A Peculiar Form of Esophagismus. *The Boston Medical and Surgical Journal* 1889; 120: 401–405. doi:10.1056/NEJM188904251201701
- [41] Almansa C, Heckman MG, DeVault KR et al. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients. *Dis Esophagus* 2012; 25: 214–221. doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01258.x
- [42] Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Carlson DA et al. Advances in Management of Esophageal Motility Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1692–1700. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.026
- [43] Achem SR, Gerson LB. Distal esophageal spasm: an update. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 325. doi:10.1007/s11894-013-0325-5
- [44] Muller M, Eckardt AJ, Gopel B et al. Clinical and manometric course of nonspecific esophageal motility disorders. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 683–689. doi:10.1007/s10620-011-1937-y
- [45] De Schepper HU, Smout AJ, Bredenoord AJ. Distal esophageal spasm evolving to achalasia in high resolution. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: A25–26. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.035
- [46] Tsuboi K, Mittal SK. Diffuse esophageal spasm: has the term lost its relevance? Analysis of 217 cases. *Dis Esophagus* 2011; 24: 354–359. doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01146.x
- [47] Benjamin SB, Gerhardt DC, Castell DO. High amplitude, peristaltic esophageal contractions associated with chest pain and/or dysphagia. *Gastroenterology* 1979; 77: 478–483
- [48] Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 27–43. doi:10.1016/j.gtc.2012.11.002
- [49] Al-Qaisi MT, Siddiki HA, Crowell MD et al. The clinical significance of hypercontractile peristalsis: comparison of high-resolution manometric features, demographics, symptom presentation, and response to therapy in patients with Jackhammer esophagus versus nutcracker esophagus. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1–7. doi:10.1093/dote/dox085
- [50] Khalaf M, Chowdhary S, Elias PS et al. Distal Esophageal Spasm: A Review. *Am J Med* 2018; 131: 1034–1040. doi:10.1016/j.amjmed.2018.02.031
- [51] Korsapati H, Bhargava V, Mittal RK. Reversal of asynchrony between circular and longitudinal muscle contraction in nutcracker esophagus by atropine. *Gastroenterology* 2008; 135: 796–802. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.082
- [52] Jia Y, Arenas J, Hejazi RA et al. Frequency of Jackhammer Esophagus as the Extreme Phenotypes of Esophageal Hypercontractility Based on the New Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 615–618. doi:10.1097/MCG.0000000000000496
- [53] Abdallah J, Fass R. Progression of Jackhammer Esophagus to Type II Achalasia. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 153–156. doi:10.5056/jnm15162
- [54] Sanagapalli S, Roman S, Hastier A et al. Achalasia diagnosed despite normal integrated relaxation pressure responds favorably to therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13586. doi:10.1111/nmo.13586

- [55] 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; 32: e13857. doi:10.1111/nmo.13857
- [56] Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendano L et al. Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 685–688
- [57] Weiss AH, Iorio N, Schey R. Esophageal motility in eosinophilic esophagitis. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 205–213. doi:10.1016/j.rgmx.2015.05.005