



FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität

Achalasie und Schwangerschaft

Rebekka Maria Wrobel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. H. A. E. J. Feußner
2. Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 28.06.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.01.2017 angenommen.

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Achalasie und Schwangerschaft“ selbstständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen verwendet habe. Alle Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich ausnahmslos durch Angabe der Quelle sowie der benutzten Sekundärliteratur als Entlehnung kenntlich gemacht.

Die Dissertation wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

München, den 05.06.2017



Unterschrift

Zusammenfassung

Diese retrospektive, klinische Studie untersucht einen potentiellen Zusammenhang und den Verlauf einer Schwangerschaft mit der Erkrankung Achalasie mit besonderer Berücksichtigung der Beschwerdesymptomatik und den Ausgang der Schwangerschaften. Rekrutiert und ausgewertet wurden die Daten von 43 Patientinnen aufgrund ihrer Patientenunterlagen und mit einem standardisierten Telefoninterview. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer Schwangerschaft und dem Beginn einer Achalasie festgestellt werden. Bei 69-82% der Patientinnen, die erst später eine Achalasie entwickelten, verlief die Schwangerschaft unauffällig. Das Risiko für eine Fehl- oder Frühgeburt ist bei einer schon zum Zeitpunkt der Schwangerschaft bestehenden Achalasie nicht erhöht. Allerdings verschlechterte sich bei 44-53% der Patientinnen, die vor ihrer Schwangerschaft unter Symptomen der Achalasie litten, der Gesundheitszustand erheblich während der Gravidität, mehrheitlich im ersten Trimester und überwiegend bei den unbehandelten Patientinnen. Die Symptomatik war bei denjenigen Patientinnen weniger stark ausgeprägt, die schon vor der Schwangerschaft eine spezifische Therapie in Form einer pneumatischen Dilatation oder einer Cardiomyotomie erhalten hatten, wobei der Therapieeffekt nach Myotomie deutlich besser war. Aus diesem Grund empfiehlt es sich bei Hinweisen auf eine Achalasie vor einer geplanten Schwangerschaft den Verdacht gezielt abzuklären. Bei manifester Achalasie sollte vor einer Schwangerschaft zunächst die operative Therapie vorgenommen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes abgewartet werden, da sonst eine erhebliche Verschlechterung der Symptomatik während der Gravidität zu erwarten ist. Bei der Befragung empfahlen 75% der Patientinnen bei bestehenden Beschwerden vor einer geplanten Schwangerschaft die Durchführung einer laparoskopischen Myotomie.

Die vorliegende Untersuchung stützt sich mit $n = 43$ Patienten auf das größte bisher publizierte Patientenkollektiv. Dennoch sind die Fallzahlen klein und gestatten keine durchgängige statistische Analyse, sodass der Evidenzgrad der Schlussfolgerungen und Empfehlungen relativ eingeschränkt ist. Eine systematische prospektive Untersuchung der Thematik wird ange-regt.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Achalasie	2
1.2 Aspekte der Pathogenese.....	3
1.3 Symptomatik und Diagnostik	5
1.4 Therapie.....	11
1.5 Derzeitige Kenntnisse über Achalasie und Schwangerschaft	19
2. Fragestellung.....	20
3. Material und Methode	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.3 Diagnosestellung/Beginn der Erkrankung	21
3.4 Durchführung der Befragung.....	21
3.4.1 Allgemeine Anamnese und Krankheitsverlauf	22
3.4.2 Angaben zum Schwangerschaftsverlauf.....	22
3.5 Dokumentation und Auswertung der Daten	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Patientenkollektiv	24
4.2 Aktueller Gesundheitszustand und Symptomatik.....	25
4.3 Beginn der Symptome.....	26
4.3.1 Alter der Patienten bei Symptombeginn	26
4.3.2 Symptomatik zu Beginn der Erkrankung.....	26
4.3.3 Eckardt-Score bei Symptombeginn	27
4.3.4 Zusammenhang mit einem bestimmten Ereignis.....	27
4.3.5 Latenz von Diagnose und Therapiebeginn	28
4.3.6 Relation zwischen Symptombeginn und erster Schwangerschaft	28
4.3.7 Relation zwischen Symptombeginn und zweiter Schwangerschaft	29
4.4 Anzahl der Schwangerschaften und der Kinder.....	30
4.4.1 Anzahl der Kinder.....	30
4.4.2 Schwangerschaften in Korrelation zu dem Beginn der Symptome	30
4.4.3 Vergleich der Fertilität bei gesunden und erkrankten Patientinnen.....	33

4.5 Symptomatik während den Schwangerschaften	33
4.5.1 Veränderung der Symptomatik in der ersten Schwangerschaft.....	33
4.5.2 Veränderung der Symptomatik in der ersten Schwangerschaft in Korrelation zu dem Beginn der Symptome.....	34
4.5.3 Veränderung der Symptomatik in der zweiten Schwangerschaft.....	36
4.5.4 Veränderung der Symptomatik in der zweiten Schwangerschaft in Korrelation zu dem Beginn der Symptome.....	36
4.5.5 Vergleich der Symptomatik bei gesunden und erkrankten Patientinnen	39
4.6 Veränderung des Körpergewichts.....	39
4.6.1 Veränderung des Gewichtes in der ersten Schwangerschaft	39
4.6.2 Veränderung des Gewichtes in der zweiten Schwangerschaft	40
4.6.3 Vergleich der Gewichtsentwicklung bei gesunden und erkrankten Schwangeren ..	40
4.7 Entbindungszeitpunkt	41
4.7.1 Entbindungszeitpunkt in der ersten Schwangerschaft	41
4.7.2 Entbindungszeitpunkt in der zweiten Schwangerschaft	42
4.7.3 Vergleich der Entbindungszeitpunkte bei gesunden und erkrankten Schwangeren	42
4.8 Art der Entbindung	43
4.8.1 Art der Entbindung in der ersten Schwangerschaft	43
4.8.2 Art der Entbindung in der zweiten Schwangerschaft	44
4.8.3 Vergleich der Entbindungsarten bei gesunden und erkrankten Schwangeren.....	45
4.9 Geburtsgewicht	46
4.9.1 Geburtsgewicht in der ersten Schwangerschaft	46
4.9.2 Geburtsgewicht in der zweiten Schwangerschaft	47
4.9.3 Vergleich des Geburtsgewichtes bei gesunden und erkrankten Schwangeren	48
4.10 Frühgeburten.....	48
4.10.1 Frühgeburten in der ersten Schwangerschaft.....	48
4.10.2 Frühgeburten in der zweiten Schwangerschaft	50
4.10.3 Vergleich der Frühgeburtsrate bei gesunden und erkrankten Schwangeren.....	52
4.11 Fehlgeburten.....	52
4.12 Therapie und Einfluss auf Beschwerden	53
4.12.1 Primärtherapie.....	53
4.12.2 Latenz von Primär- und Sekundärtherapie	54
4.12.3 Sekundärtherapie	54
4.12.4 Myotomie in Korrelation zur ersten Schwangerschaft	55
4.12.5 Therapie der Myotomie in Korrelation zur zweiten Schwangerschaft	56
4.12.6 Vergleich der Therapieergebnisse	57
4.12.7 Retrospektive Bewertung einer Myotomie vor einer geplanten Schwangerschaft	58
5. Diskussion	59
5.1 Bewertung der themenbezogenen Literatur.....	59

5.2 Korrelation zwischen Gravidität und der Entwicklung einer Achalasie?.....	63
5.3 Einfluss auf die Fertilität?	64
5.4 Einfluss der Gravidität auf die Symptomatik bei bereits bestehender Achalasie ..	64
5.5 Schwangerschaftsbeschwerden vor Ausbruch der Achalasie.....	65
5.6 Symptomatik während den Schwangerschaften	65
5.7 Entbindung Schwangerschaften	66
5.8 Frühgeburtsrate	67
5.9 Geburtsgewicht	67
5.10 Fehlgeburtsrate	67
5.11 Therapie der pneumatischen Dilatation während einer Schwangerschaft	68
5.12 Injektion von Botulinumtoxin während einer Schwangerschaft.....	68
5.13 Laparoskopische Myotomie während einer Schwangerschaft	69
5.14 Therapieempfehlung vor geplanter Schwangerschaft.....	70
5.15 Kritische Bewertung der Arbeit	72
6. Literaturverzeichnis	73
7. Anhang	90
7.1 Fragebogen zu Achalasie und Schwangerschaft	90
7.2 Danksagung	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Merkmale und möglichen Ursachen der Achalasie.....	4
Abbildung 2: Röntgenologische Darstellung eines Ösophagus mit typischer Vogelschnabelform des ösophagealen Übergangs, Dilatation des tubulären Ösophagus und Supportlevel des Kontrastmittels	8
Abbildung 3: HRM-Normalbefund, Nassschluck, Zeitverlauf: horizontale Achse, Länge des Ösophagus: vertikale Achse, Hochdruckphase durch rote Kodierung und Niederdruckphase durch grüne Kodierung dargestellt.....	10
Abbildung 4 a-c: High-resolution manometry	11
Abbildung 5: Darstellung der pneumatischen Dilatation.....	13
Abbildung 6: Schematische Darstellung der laparoskopischen Myotomie nach Heller mit anschließender Thal-Fundoplastik	14
Abbildung 7: Darstellung des Ablaufs der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM)	16
Abbildung 8: Auswahl der für die Studie geeigneten Patienten	24
Abbildung 9: Symptome zum Zeitpunkt des Interviews. Die Dysphagie war (immer noch) das häufigste Symptom, wobei die Ausprägung meist nur gering war	25
Abbildung 10: Symptomatik zu Beginn der Erkrankung	27
Abbildung 11: Symptombeginn in Zusammenhang mit einem bestimmten Ereignis	28
Abbildung 12: Analyse der Fruchtbarkeit in der ersten Schwangerschaft	31
Abbildung 13: Analyse der Fruchtbarkeit in der zweiten Schwangerschaft.....	32
Abbildung 14: Vergleich der Fertilität bei gesunden und erkrankten Patientinnen.....	33
Abbildung 15: Veränderung des Gesundheitszustandes während der 1. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn.....	35
Abbildung 16: Art der Symptome in der 1. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	35
Abbildung 17: Veränderung des Gesundheitszustandes während der 2. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn.....	37
Abbildung 18: Art der Symptome in der 2. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	38
Abbildung 19: Vergleich der Symptomatik bei gesunden und erkrankten Patientinnen.....	39
Abbildung 20: Vergleich der Gewichtsentwicklung bei gesunden und erkrankten Schwangeren.....	40
Abbildung 21: Vergleich der Entbindungszeitpunkte bei gesunden und erkrankten Schwangeren.....	42
Abbildung 22: Art der Entbindung in Korrelation zu der Symptomatik in der 1. Schwangerschaft	44
Abbildung 23: Art der Entbindung in Korrelation zu der 2. Schwangerschaft	45
Abbildung 24: Vergleich der Entbindungsarten bei gesunden und erkrankten Schwangeren..	45

Abbildung 25: Geburtsgewicht der Säuglinge der ersten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	46
Abbildung 26: Geburtsgewicht der Säuglinge der zweiten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	47
Abbildung 27: Vergleich des Geburtsgewichtes bei gesunden und erkrankten Schwangeren	48
Abbildung 28: Korrelation von Frühgeburt und Symptombeginn bei der 1. Gravidität	49
Abbildung 29: Zeitpunkt der Entbindung der ersten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	50
Abbildung 30: Korrelation von Frühgeburt und Symptombeginn bei der 2. Gravidität	50
Abbildung 31: Zeitpunkt der Entbindung der zweiten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	51
Abbildung 32: Vergleich der Frühgeburtsrate bei gesunden und erkrankten Schwangeren	52
Abbildung 33: Anzahl der Fehlgeburten vor der ersten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn	53
Abbildung 34: Beschwerdeminderung nach Primärtherapie	54
Abbildung 35: Beschwerdeminderung nach Sekundärtherapie	55
Abbildung 36: Korrelation des Gesundheitszustandes während der 1. Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Durchführung einer laparoskopischen Myotomie.....	56
Abbildung 37: Korrelation des Gesundheitszustandes während der 2. Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Durchführung einer laparoskopischen Myotomie.....	57
Abbildung 38: Vergleich der Therapieergebnisse	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eckardt-Score.....	22
Tabelle 2: Eckardt-Score zum Zeitpunkt des Interviews (n=43).....	26
Tabelle 3: Erstes Auftreten der Symptomatik nach Altersgruppe	26
Tabelle 4: Eckardt-Score bei Symptombeginn	27
Tabelle 5: Latenz von Symptombeginn und erster Schwangerschaft (n=43).....	29
Tabelle 6: Latenz von Symptombeginn und zweiter Schwangerschaft (n=30).....	29
Tabelle 7: Anzahl der Kinder zum Zeitpunkt der Befragung	30
Tabelle 8: Symptombeginn in Korrelation zu der ersten Schwangerschaft.....	30
Tabelle 9: Symptombeginn in Korrelation zur zweiten Schwangerschaft.....	31
Tabelle 10: Veränderung des Gesundheitszustandes während der ersten Schwangerschaft	33
Tabelle 11: Zeitpunkt der Symptomverschlechterung in der ersten Schwangerschaft.....	36
Tabelle 12: Veränderung des Gesundheitszustandes während der zweiten Schwangerschaft .	36
Tabelle 13: Zeitpunkt der Symptomverschlechterung in der zweiten Schwangerschaft.....	38
Tabelle 14: Zeitpunkt der Entbindung in der 1. Schwangerschaft.....	41
Tabelle 15: Zeitpunkt der Entbindung in der 2. Schwangerschaft.....	42
Tabelle 16: Art der Entbindung in der 1. Schwangerschaft.....	43
Tabelle 17: Art der Entbindung in der 2. Schwangerschaft.....	44
Tabelle 18: Therapie der laparoskopischen Myotomie in Korrelation zu der ersten Schwangerschaft	55
Tabelle 19: Fallberichte zu Achalasie und Schwangerschaft von 1932 - 2015	60

Abkürzungsverzeichnis

cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomographie
Dys	Dysphagie
Erbr	Erbrechen
GV	Gewichtsverlust
HRM	High-resolution manometry
HSV-1	Herpesvirus 1
IRP	Integrierter Relaxationsdruck
LHM	Laparoskopische Heller Myotomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NOTES	Natural transluminal endoscopic surgery
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PD	Pneumatische Dilatation
PE	Parenterale Ernährung
POEM	Peroral endoscopic myotomy
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RNA	Ribonukleinsäure
SSW	Schwangerschaftswoche
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
UÖS	Unterer Ösophagussphinkter
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1. Einleitung

Die Achalasie hat ihren Ursprung im griechischen Wort „chalasis“, welches Erschlaffung und Atonie bedeutet [87]. Achalasie kennzeichnet dementsprechend eine inkomplette oder fehlende Relaxation des hypertonen unteren Ösophagussphinkters. Dies hat zur Folge, dass der Speiseröhreninhalt nur verlangsamt bis gar nicht in den Magen transportiert wird [65]. Ursächlich dafür ist die primäre Degeneration spezieller inhibierender Neurone im Plexus myentericus, die an einem geregelten Ablauf der Peristaltik der Speiseröhre beteiligt sind [2].

Die daraus resultierende Symptomatik ist vor allem durch Dysphagie für flüssige und feste Nahrung, einem retrosternalen Druckgefühl, aktiver und passiver Regurgitation von unverdauten Speisen, bis hin zu einem schwallartigen Erbrechen bei besonders schweren Fällen gekennzeichnet [9].

Eine kurative Behandlung ist nach aktuellem medizinischen Stand noch nicht möglich, weshalb die heute zur Verfügung stehenden Therapieansätze hauptsächlich die Verbesserung der Symptomatik und der ösophagealen Clearance mit Verhinderung eines Megaösophagus zum Ziel haben [65]. Die medikamentöse Behandlung mit glattnuskulär relaxierenden Substanzen, wie zum Beispiel Nitraten und Kalziumkanalblockern, kann nur kurzfristig Linderung verschaffen. Die endoskopische Injektion von Botulinumtoxin in den unteren Ösophagussphinkter ist meist nur drei bis sechs Monate wirkungsvoll [172]. Eine Aufweitung des unteren Ösophagussphinkters durch eine pneumatische Dilatation kann die Symptomatik der Dysphagie erwiesenermaßen verringern. Bei anschließender Beobachtung der Patienten über einen längeren Zeitraum bis zu fünf Jahren zeigte sich jedoch häufig ein Wiederauftreten der Beschwerden, woraufhin weitere Dilatationen benötigt wurden [41]. Eine höhere Erfolgsrate weist der operative Eingriff im Sinne der laparoskopischen Myotomie nach Heller mit anschließender Antirefluxplastik auf [98].

In einigen Studien konnte aufgezeigt werden, dass die operative Spaltung des unteren Ösophagussphinkters im Vergleich zur Dilatation eine längere und effektivere Verminderung der Beschwerdesymptomatik nach sich zieht [22; 95].

Eine vielversprechende und erstmals durch Inoue et al. in Japan im Jahre 2010 beschriebene minimal invasive Therapie wird als perorale endoskopische Myotomie (POEM) bezeichnet. Mithilfe eines transoral eingeführten Endoskops werden nach Bildung eines submukösen Tunnels die zirkulären Muskelfaserbündel des unteren Ösophagussphinkters durchtrennt. Die Komplikationsrate ist bei dieser Methode sehr gering. Erste Studien zeigen gute Ergebnisse, Langzeitbeobachtungen müssen allerdings noch abgewartet werden [75].

Da die Erkrankung am häufigsten im jüngeren bis mittleren Lebensalter auftritt, stehen gerade junge Frauen, die zu dieser Zeit meist eine Familie mit Nachwuchs gründen wollen, vor der Frage, wie sich die Achalasie in der Schwangerschaft entwickeln wird und ob eine Gefahr für den Fetus besteht. Bisher gibt es in der Literatur dazu einzelne Fallberichte in denen individuell über den Verlauf der Schwangerschaft eines Patientenfalles bei einer bestehenden Achalasie-Erkrankung berichtet wird. Weiterhin haben Mayberry et al. im Jahre 1987 eine Studie durchgeführt, in der der Schwangerschaftsverlauf von 36 Achalasie-Patientinnen mit einer

Gruppe gesunder Probandinnen verglichen wurde [102]. Größer angelegte und aktuellere Studien existieren zum heutigen Zeitpunkt jedoch noch nicht.

1.1 Definition und Epidemiologie der Achalasie

Die Achalasie ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die vor allem das enterische Nervensystem des Ösophagus betrifft und sowohl durch eine gestörte Relaxation des unteren ösophagealen Sphinkters, als auch durch eine verringerte oder gänzlich abwesende Peristaltik der tubulären Speiseröhre gekennzeichnet ist [2; 172].

Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung durch den Arzt Sir Thomas Willis im Jahre 1674, der bei einem Patienten eine erfolgreiche Dehnung mittels eines Walfischknochens durchführen konnte [174]. Geprägt wurde 1882 der fälschliche Begriff „Kardiospasmus“ für die Erkrankung, durch den Chirurgen von Mikulicz [171; 28]. Tyson et al. beschrieben im Jahre 1904 diesen Kardiospasmus im Zusammenhang mit einem diffus dilatierten Ösophagus. Theesen für das Auftreten waren zunächst ein abnorm angespannter Zwerchfellschenkel oder eine mögliche Fibrose des terminalen Ösophagus [166]. Zehn Jahre später erklärte Hertz, dass die fehlende Öffnung des ösophagogastrischen Übergangs beim Schlucken die Symptomatik der Achalasie bedingt [71].

Epidemiologische Studien wurden erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts in Minnesota mit einer Inzidenz von 0.6 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr durchgeführt [39]. Später folgende Studien stellten Inzidenzen von 0.03/100.000 in Zimbabwe [157] bis hin zu 1.6/100.000/Jahr in den USA oder der norditalienischen Region fest [137; 60]. In Island und Kanada wurden zuletzt Prävalenzraten zwischen 8.7 und 10.8 pro 100.000 Einwohnern festgestellt [137; 13]. Die Prävalenzraten sind seit 1980 steigend, was am ehesten auf die Verbesserungen der Diagnostik und ein mit der Zeit gewachsenes Bewusstsein für die Erkrankung zurückgeführt werden kann [110; 100]. Generell tritt die Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1 zu 100.000 Einwohnern pro Jahr in jeder Altersklasse auf. Das Risiko an Achalasie zu erkranken steigt mit dem Lebensalter fortwährend an und Symptome beginnen am häufigsten ab der sechsten Lebensdekade [48; 154; 5; 46; 85; 103; 60]. Einige Studien berichten aber auch über einen zweiten Häufigkeitsgipfel der Erkrankung im Alter von 25 bis 35 Jahren [5; 72; 74]. Während die Inzidenz bei Kindern unter 16 Jahren 0,18 pro 100.000 beträgt [100], tritt die Achalasie bei Personen über 80 Jahre bei 17 von 100.000 Einwohnern auf [48]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die mit der Zeit steigende Akkumulation exogener Noxen auf den Organismus [46]. Frauen und Männer sind gleichermaßen davon betroffen [2; 6; 137; 13; 154; 110]. Obwohl in der Vergangenheit über eine familiäre Häufung berichtet wurde [109; 67; 4], konnte dies von anderen epidemiologischen Studien nicht bestätigt werden, was die Autoren annehmen ließ, dass das Auftreten der Erkrankung eher auf exogene Einflüsse zurückzuführen ist [49; 13; 6]. In Neuseeland und Singapur war die Anzahl der Achalasie-Patienten unter der eingewanderten Population signifikant höher als bei der Ursprungsbevölkerung, was vermuten ließ, dass die Achalasie unter Migranten häufiger auftritt [103; 72]. In nachfolgenden epidemiologischen Studien aus England, den USA und Israel konnte dies jedoch nicht bestätigt werden [48; 154; 5]. Insgesamt ist der objektive Kenntnisstand über die Epidemiologie der Achalasie noch unbefriedigend.

1.2 Aspekte der Pathogenese

Ursächlich für die gestörte Peristaltik im unteren ösophagealen Sphinkter sind degenerierte inhibitorische Neurone im Plexus myentericus, die vor allem die Motilität und Peristaltik des Darms regulieren. Im Ruhezustand ist der Sphinkter am Übergang zum Magen physiologischerweise geschlossen. Bei bestimmten Stimuli, wie zum Beispiel dem Schluckakt und der daraus folgenden Dehnung des Ösophagus, schütten die inhibitorischen Neurone die Neurotransmitter Stickstoffmonoxid (NO) und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) aus. Daraus resultiert eine Relaxierung des unteren ösophagealen Sphinkters und der Weitertransport des Nahrungsbolus in den Magen wird ermöglicht [9].

Für die Pathogenese der Degeneration dieser Ganglienzellen gibt es nicht eine einzige definitive Erklärung, sondern vielmehr verschiedene Ansätze und Erkenntnisse. Die Beteiligung von neurotrophen Viren wird kontrovers diskutiert. Es existiert eine Studie, die Herpesviren (HSV-1) in Biopsien mittels Hybridisierungstechniken feststellen konnte [133]. Eine andere Studie, die Biopsien mittels einer Polymerase-Kettenreaktion untersucht hat, konnte dies nicht bestätigen [12]. Jedoch bedeutet dies keinen völligen Ausschluss einer Beteiligung von Viren, da immer noch die Möglichkeit einer vorangegangenen Infektion besteht und das Virenpathogen zum Zeitpunkt der Probenentnahme möglicherweise nicht mehr im Ösophagus nachzuweisen war [28].

Das Auffinden einer signifikant erhöhten Anzahl myenterischer neuronaler Antikörper im Serum von Patienten mit primärer Achalasie lässt einen autoimmunologischen Prozess vermuten [86]. Hierzu finden momentan weitere Untersuchungen statt. Die Ursache eines genetisch-getriggerten autoimmunologischen Prozesses wird durch eine aktuell laufende europäische Multicenterstudie zur „Genetik der Achalasie“ durch das „Achalasia Risk Consortium“ untersucht [63]. Die verfügbaren Daten und Studien, die einen genetischen Ursprung untersuchen sind noch weit davon entfernt Aufschluss auf die tatsächliche Ursache der Erkrankung zu geben. Es ist aber möglich, dass eine seltene Form der Achalasie existiert, die früh ausbricht und autosomal-rezessiv vererbt wurde. Es kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass die Ätiologie der meisten Fälle der Achalasie multifaktoriell bedingt ist und Umweltfaktoren in Kombination mit einer genetischen Prädisposition zu der Entwicklung einer Achalasie führen [62].

Der Nachweis intrazellulärer Einschlusskörperchen, sogenannter Lewy bodys, in degenerierten Ganglienzellen des Plexus myentericus des Ösophagus, lässt vermuten, dass eine neurodegenerative Erkrankung zugrunde liegt. Diese spielen auch in anderen neurologischen Krankheiten, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, eine Rolle [126]. Weiterhin zeigte sich bei Achalasie-Patienten elektronenmikroskopisch am Nervus Vagus eine Wallersche Degeneration, womit weitere Studien, die über neurodegenerative Veränderungen im Nervus Vagus berichtet haben, bestätigt wurden [24]. Dies ließ einige Forscher annehmen, dass die primäre Ursache der Achalasie vermutlich im dorsalen motorischen Kern und im Nervus Vagus zu finden sei und sich daraus Abnormitäten im myenterischen Plexus ableiten. Jedoch lässt die überwiegende Anzahl der Studien in diesem Bereich vermuten, dass vorwiegend im myenterischen Plexus Anomalien auftreten. Auch würden Defekte in der vagalen Innervation zusätzlich zu Abnormitäten außerhalb des Ösophagus führen, wie sie bei diesem Krankheitsbild für gewöhnlich nicht auftreten [28]. In Anbetracht der immer noch beschränkten Kenntnisse über

die Pathophysiologie der Erkrankung, wundert es nicht, dass bis heute keine kausale Therapie bekannt ist.

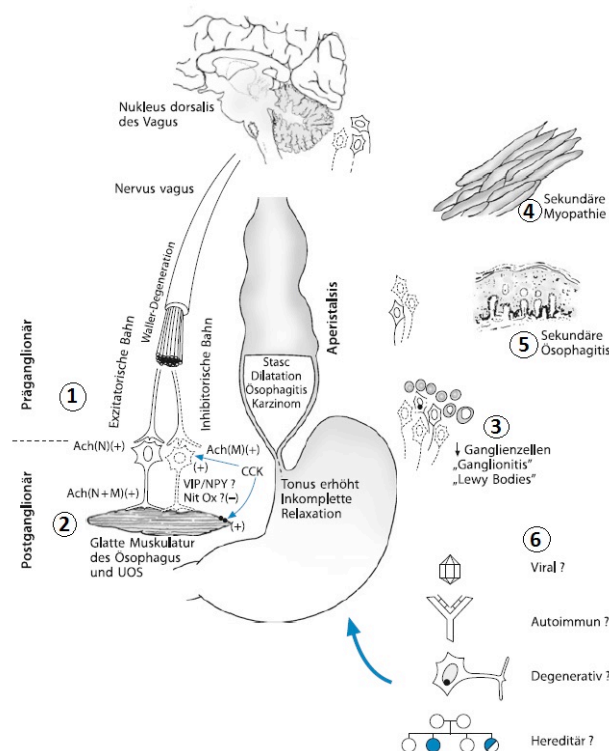


Abbildung 1: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Merkmale und möglichen Ursachen der Achalasie
([149])

- 1 – Präganglionäre Läsion durch Waller-Degeneration des N. Vagus und Denervierung der Nervenfasern, die Neuropeptidinhhibitoren enthalten (VIP, NO)
- 2 – Postganglionär fehlende Erschlaffung und Regulierung des Ruhedrucks des Sphinkters
- 3 – Nachweis zytoplasmatischer Einschlüßungen (Lewy-Körper) in Ganglienzellen des Plexus myentericus, Verdacht einer Verbindung der Achalasie mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, M. Alzheimer)
- 4 – Sekundäre Myopathie mit der Folge von nichtpropulsiven, verstärkten oder verlängerten Kontraktionen nach einer Mahlzeit
- 5 – Sekundäre Ösophagitis aufgrund der Stase und Retention des Nahrungsbolus im Ösophagus
- 6 – Mögliche und nicht eindeutig geklärte Ursachen der Degeneration der Ganglienzellen im Plexus myentericus

Unterteilt wird die Achalasie in die primäre Form, die idiopathisch und isoliert auftritt und in die sekundäre Form, die sogenannte Pseudoachalasie. Bei letzterer wird die Symptomatik beispielsweise durch maligne Tumoren, Amyloidosen oder Sarkoidosen ausgelöst [28]. Die primäre Form der Achalasie kann auch als Teil einer komplexen Krankheit auftreten. Am häufigsten ist hier das sogenannte Triple-A-Syndrom, auch bekannt als Allgrove Syndrom, das durch die Trias (Adrenocorticotropes-Hormon)-resistente-Nebennieren-Insuffizienz, Achalasie und Alakrimie gekennzeichnet ist und autosomal-rezessiv vererbt wird [65]. Das Gen, das für die Mutation verantwortlich ist, ist Teil des Chromosoms 12q13 und wird AAAS genannt. Es gehört zu der Proteinfamilie, die im hohen Maße an diversen funktionellen Ab-

läufen, wie zum Beispiel der Regulation der Signaltransduktion und der Prozessierung der RNA beteiligt ist [70]. Eine weitere komplexe Krankheit, bei der die Achalasie bei bis zu 2% der Patienten auftritt, ist die Trisomie-21. Über 75% aller Kinder, die an dem sogenannten Down-Syndrom erkrankt sind, entwickeln gastro-intestinale Störungen und die Achalasie tritt hier bis zu 200-fach häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [106; 177]. Zwei weitere, sehr seltene Erkrankungen, bei denen die Achalasie idiopathisch bedingt auftreten kann, ist die viszerale Neuropathie und das Achalasie-Mikrozephalie-Syndrom. Die für die Entstehung möglicherweise verantwortlichen Gene sind jedoch bis heute noch nicht identifiziert und die molekulare Basis der Pathophysiologie bleibt spekulativ [62]. Bei der Diagnostik der Achalasie müssen aber auch die Differenzialdiagnosen der Erkrankung ausgeschlossen werden. Man geht davon aus, dass bei 2-4% der diagnostizierten Achalasie-Patienten eine Pseudoachalasie vorliegt [78; 163; 165; 64]. Bei der tropischen Chagas-Krankheit, die vor allem in Lateinamerika vorkommt und durch den Parasiten *Trypanosoma cruzi* übertragen wird, kommt es zu einem der Achalasie ähnlichen klinischen Bild. Eine Degeneration und Reduktion der Neurone des myenterischen Plexus führt zu Unregelmäßigkeiten der ösophagealen Motilität, ähnlich der idiopathischen Achalasie. Eine partiell niedrigere oder gar absente Relaxation des unteren Ösophagus sphinkters, sowie ein Verlust der peristaltischen Kontraktionen der Speiseröhre verursachen hierbei dysphagische Beschwerden [33]. Zusätzlich bewirkt die Erkrankung jedoch häufig auch eine Störung der Funktion des Herzens bis hin zu Herzversagen und des Gehirns [92], was die Differentialdiagnose erleichtert.

Sowohl maligne, als auch benigne Geschehen können Symptome ähnlich der Achalasie verursachen. Am häufigsten ist hierbei das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (Typ I nach Siewert) zu nennen [150], das bei ca. 70% der Patienten Auslöser für eine Pseudoachalasie ist [64]. Infiltriert es in den gastro-ösophagealen Übergang und komprimiert nachfolgend die Speiseröhre, treten innerhalb kürzester Zeit Schluckbeschwerden auf [165]. Auch durch ein Einwachsen des Tumors in die nervalen Strukturen der Speiseröhre oder einen paraneoplastischen Untergang der inhibitorischen Neurone kann das Krankheitsbild der Achalasie imitiert werden [2]. Seltener lösen Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, Metastasen im Magen, das kleinzellige Bronchialkarzinom, Metastasen von Brustkrebs, hepatozelluläre Karzinome oder gar ein Pankreaskarzinom diese Symptome aus [82; 165; 32; 124; 21]. Aspekte bei der Diagnose, wie zum Beispiel ein fortgeschrittenes Alter des Patienten über 50 Jahre, eine kurze und schnell progrediente Dysphagie für flüssige und feste Nahrung in weniger als einem Jahr und ein starker Gewichtsverlust innerhalb eines geringen Zeitraums, sollten dazu führen, dass eine Computertomografie der Speiseröhre durchgeführt wird, um eine Malignität auszuschließen [83; 78; 2; 69]. Weiterhin wird in der Literatur auch über gutartige Erkrankungen, wie zum Beispiel idiopathische Pseudoobstruktionen, Sarkoidosen, Amyloidosen und Pseudozysten berichtet, die der Achalasie ähnliche Symptome verursachen und Ursache für eine Dysfunktion der ösophagealen Motilität sein können [11].

1.3 Symptomatik und Diagnostik

Die Symptomatik ist vor allem durch die Dysphagie geprägt, welche bei mehr als 95% der an Achalasie erkrankten Patienten auftritt. Schluckbeschwerden manifestieren sich meist schleichend. Treten sie überwiegend anfangs nur bei dem Schlucken von fester Nahrung auf, verschlimmert sich dies mit der Zeit und schließt auch flüssige Konsistenzen, bis hin zu der

Schwierigkeit Speichel zu schlucken, ein. Viele Patienten berichten, dass sie sich meist behelfen indem sie zu jeder Mahlzeit viel Nachtrinken oder gewisse Speisen, wie zum Beispiel Äpfel, die schlecht zu schlucken sind, weglassen und eher auf weiche Nahrung, wie beispielsweise eine Sahnetorte ausweichen. Andere trinken Cola oder andere stark kohlenstoffhaltige Getränke nach. Spezielle Positionen des Körpers bei der Nahrungsaufnahme, zum Beispiel eine sehr gerade und aufrechte Sitzhaltung oder eine leichte Drehung des Oberkörpers beim Schluckakt, helfen vielen Patienten die Nahrung leichter in den Magen zu befördern.

Bei 76% tritt das Symptom der aktiven und später auch passiven Regurgitation von unverdaulichen Speiseresten auf. Vor allem nachts, wenn sich der Patient in Liegeposition befindet, strömen retinierte Nahrung und Schleim aus dem Ösophagus zurück in die Mundhöhle. Der Nahrungsbolus ist meist stark alkalisch, da er noch nicht mit Magensäure in Verbindung getreten ist. Lindernd wirkt hier meist nur der aufrechte Schlaf mit hochgelagertem Oberkörper [172]. Einige Patienten vermeiden die Nahrungsaufnahme am späten Abend. Verbunden mit der ösophagealen Retention der Speisen tritt auch häufig eine belastende Halitosis auf [2].

Ungefähr 40% der Patienten klagen über retrosternale Mißempfindungen, die sie als „Sodbrennen“ schildern. Letzteres findet seine Ursache vermutlich in der Stase und Gärung des Nahrungsbolus im Ösophagus. Häufig wird dieses „Sodbrennen“ ärztlicherseits mit einem gastroösophagealen Reflux assoziiert und sofort medikamentös mit Protonenpumpenhemmern therapiert. Selbstverständlich sind PPI bei der Achalasie wirkungslos. Eine pH-Metrie in der diagnostischen Phase kann hier Klarheit verschaffen und einen gastroösophagealen Reflux im Zweifelsfall ausschließen.

Die Patienten können oftmals nur sehr langsam Nahrung zu sich nehmen und müssen kurz danach die Speisen schwallartig wieder erbrechen. Dies führt zusammen mit der Vermeidung von festen Speisen aufgrund der Schluckbeschwerden bei ca. 35% zu einem Gewichtsverlust. Nicht selten werden Achalasie-Patienten zunächst mit einem Verdacht auf eine psychogene Ursache, wie zum Beispiel Anorexie oder Bulimie, therapiert. Vor allem, wenn in der Anfangsphase der Erkrankung andere Begleitsymptome, wie beispielsweise die charakteristischen Regurgitationen noch nicht so vorherrschend sind [56]. Ungefähr 40% der Achalasie-Patienten leiden unter krampfartigen Schmerzen im Brustbereich [127]. Im Jahre 1991 stellten Clouse et al. in einer Studie mit 13 älteren und 79 jüngeren Achalasie-Patienten fest, dass retrosternale Schmerzen im Alter signifikant geringer sind (27% vs. 53%), als bei jüngeren Patienten [27]. Dies wurde unter anderem in einer Vergleichsstudie von 52 jungen Achalasie-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren und 53 älteren Patienten, die im Durchschnitt 70 Jahre alt waren bestätigt. Hier hatten die jüngeren Patienten mit 44% eine deutlich höhere Prävalenz für das Auftreten von Brustschmerzen als die Älteren mit 23% [142; 119]. Gerade in der frühen Phase der Achalasie ergeben manometrische Befunde häufig gesteigerte, nicht peristaltische, spastische Kontraktionen des glattmuskulären Anteils der Speiseröhre in Verbindung mit krampfartigen retrosternalen Schmerzen [161; 66; 2; 43; 121]. Diese hypermotile Form der Achalasie, auch „vigorous achalasia“ genannt, wurde erstmals im Jahre 1957 mit Kontraktionsamplituden > 73 mmHg, minimaler ösophagealer Dilatation und tertiären Kontraktionen beschrieben [30; 138]. Einige Studien, in denen Achalasie-Patienten mit krampfartigen Thoraxschmerzen über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, konnten

einen deutlichen Rückgang der Beschwerden mit dem Anstieg des Alters feststellen [44; 27]. Demgegenüber stehen zwei Studien mit jeweils 211 Patienten und 209 Patienten, die keine Korrelation von retrosternalen Schmerzen, Alter der Patienten und dem Auftreten einer hypermotilen Achalasie feststellen konnten [121; 20]. Durch eine laparoskopische Myotomie können diese Symptome jedoch bei bis zu 95% der Patienten signifikant gelindert werden, unabhängig davon, welcher manometrische Befund vorliegt [121]. Häufig ist die Dauer der Symptome bis zur Diagnosestellung bei Patienten mit krampfartigen Schmerzen in der Brust kürzer als bei Patienten, die nicht daran leiden. Es kann angenommen werden, dass dieses Patientengut aufgrund der Signifikanz dieser Symptome genauer untersucht wird und deswegen früher eine Diagnose gestellt wird [44; 121].

Nicht selten ist der Zeitraum von Symptombeginn bis Diagnosestellung bei Patienten, die an einer Achalasie erkrankt sind, sehr lang. In der Literatur wird die durchschnittliche Latenz von Symptombeginn bis Diagnosestellung zwischen 18 Monaten [72; 42] bis hin zu 7,5 Jahren angegeben [43; 68; 141]. Da die Symptomatik zu Beginn meist sehr unspezifisch und schleichend beginnt und die Inzidenz der Erkrankung in der Bevölkerung sehr niedrig ist, erhalten die Patienten ihre Diagnose häufig erst nach einer langen Phase von Arztkonsultationen und Untersuchungen. Es kann aber auch eine psychische Störung die Diagnose der Achalasie verzögern. Dias Lopes berichtet von einer Patientin, die felsenfest an der Wahnvorstellung festhielt sie sei mit Drillingen schwanger und diese würden einen Druck auf den Oberbauch ausüben. Sie erlitt einen lebensgefährlichen Gewichtsverlust, wurde mit Verdacht auf Anorexie und psychischer Störung behandelt und erst nach über einem Jahr ist durch Zufall in einem Röntgenbild des Thorax eine dilatierte Speiseröhre und daraus folgend eine Achalasie diagnostiziert worden [94]. Häufig treten auch respiratorische Symptome bei Achalasie-Patienten auf. In einer großangelegten Studie von Sinan et al., die 110 Patienten einschloss, berichteten 41% fast täglich an einem oder mehreren respiratorischen Symptomen wie Husten, Aspiration, Heiserkeit, Dyspnoe, Keuchgeräuschen oder Halsschmerzen zu leiden. Ursächlich hierfür sind das Zurückbleiben des Nahrungsbolus im Ösophagus und die häufig stattfindende Regurgitation [151].

Um eine Achalasie zu diagnostizieren und von der Symptomatik ähnliche Krankheitsbilder auszuschließen, gibt es verschiedene diagnostische Verfahren die sich gegenseitig ergänzen. Zunächst ist eine gründliche allgemeine Anamnese mit genauer Evaluation aller auftretenden Symptome von höchstem Stellenwert, bevor weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Bereits durch eine gründliche Anamnese kann die Achalasie schon recht treffsicher vermutet werden. Hierbei sollte vor allem auf die Häufigkeit der Dysphagie und die Dauer und das Ausmaß des Gewichtsverlustes, sowie das Auftreten retrosternaler Beschwerden ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Bei dem sehr häufig auftretenden Symptom der Regurgitation geben Patienten häufig an, dass sie unverdaute, nicht sauer veränderte, Nahrung hervorwürgen. Anders als bei Bulimikern ist hier kein Mageninhalt in den regurgiierten Speisen zu finden. Auch respiratorische Symptome, wie zum Beispiel Husten und Aspiration, sowie das Auftreten eines brennenden Schmerzes, oft mit Sodbrennen verwechselt, sollten abgefragt werden. Desweiteren sind bereits durchgeführte Therapien und der darauffolgende Einfluss auf die Symptomatik von großer Bedeutung. Typischerweise verbessern die sehr häufig ex iuvantibus eingesetzten Protonenpumpenblocker die Beschwerden nicht.

Als erstes apparatives Untersuchungsverfahren ist heute die Magenspiegelung gebräuchlich. Die endoskopische Untersuchung der Speiseröhre und des Magens, die sogenannte Ösophago-gastroduodenoskopie (ÖGD), dient zum Ausschluss einer malignen oder peptischen Stenose, sowie von entzündlichen Vorgängen. Maligne Stenosen können durch Plattenepithelkarzinome oder Adenokarzinome der Speiseröhre entstehen. Das Risiko diese zu entwickeln ist bei Achalasie-Patienten erhöht, da sich aus einer chronischen Entzündung durch Gärungsprozesse der Speisen und verlängertem Schleimhautkontakt in der Speiseröhre eine maligne Transformation des Epithels entwickeln kann. Das absolute Risiko eine maligne Struktur zu entwickeln ist jedoch gering [89; 2]. Dennoch werden Kontrollendoskopien im ein- bis zweijährigen Rhythmus mit Biopsien im mittleren und unteren Abschnitt der Speiseröhre empfohlen. Typischerweise wird bei der Untersuchung ein dilatierter, meist aperistaltischer Ösophagus mit retinierten Speiseresten oder Sekret und ein eng gestellter ösophagogastraler Übergang sichtbar [2; 172]. Obwohl die ÖGD ein Standardverfahren darstellt, ist nur bei etwa einem Drittel aller Achalasie-Patienten eine Diagnose endoskopisch möglich. Aus diesem Grund müssen weitere diagnostische Verfahren den Verdacht nachweisen oder ausschließen [65]. Bei Verdacht auf Achalasie ist der Ausschluss allein mit der Endoskopie jedoch nicht möglich!

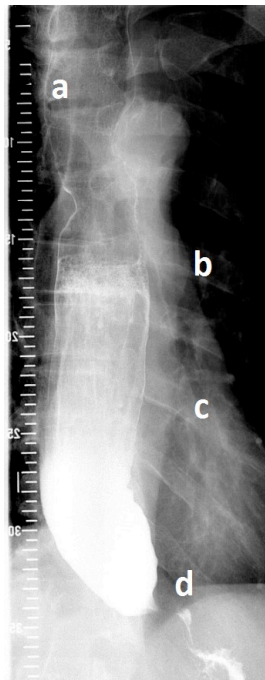


Abbildung 2: Röntgenologische Darstellung eines Ösophagus mit typischer Vogelschnabelform des ösophagealen Übergangs, Dilatation des tubulären Ösophagus und Supportlevel des Kontrastmittels

(Institut f. Diagnostische Radiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, PD Dr. K. Holzapfel)

- a – Zentimetermaß zur Bestimmung der Höhe des Supportlevels**
- b – Supportlevel**
- c – Hochgradige Dilatation der tubulären Speiseröhre**
- d – Enggestellte Cardia**

Röntgenologische Verfahren werden durch Schlucken eines Kontrastbreis in einer sogenannten Breischluckuntersuchung zur Darstellung der Morphologie der Speiseröhre durchgeführt. Hierbei zeigt sich ein verbreiteter tubulärer Ösophagus mit einer verlangsamten Passage des Bolus im tubulären Abschnitt. Typisch ist eine konische Verengung am ösophagogastralen Übergang mit einem nachfolgend dünnen Segment von ca. 1-4 cm Länge, was an die Form eines Sektglases oder Vogelschnabels denken lässt. Im fortgeschrittenen Stadium der Achalasie wird häufig eine sigmoidale Transformation des distalen Ösophagus sichtbar [2; 172]. Allerdings werden mit dem sog. „Breischluck“ auch nur zwei Drittel der Fälle diagnostiziert [65]. Deutlich besser wird die Trefferquote mittels der dynamischen Fluoroskopie der Speiseröhre, mit der auch sehr genau das Motilitätsverhalten der tubulären Speiseröhre beurteilt werden kann. Dadurch wird auch die Subklassifizierung (hyper-, hypo- und amotil) möglich. Besonders eindrucksvoll stellt sich die siphon-ähnliche Konfiguration in Spätstadien dar (Abb. 2).

Den heutigen Goldstandard der Diagnostik einer Achalasie stellte die klassische Manometrie des Ösophagus dar. Durch sie wird die fehlende Peristaltik in der tubulären Speiseröhre nachgewiesen. Treten Kontraktionen auf, sind diese meist tertiär und simultan. Weiterhin wird die fehlerhafte Relaxation des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) ersichtlich. Der integrierte Relaxationsdruck (IRP) wird zur Beurteilung des UÖS herangezogen. Dieser Parameter wird bei der Untersuchung automatisch berechnet und bewertet den durchschnittlichen Druck des UÖS vier Sekunden lang nach dem Schluckakt. Bei einer Achalasie ist dieser bei einem Wert von > 15 mmHg erhöht und es zeigt sich ein pathologisch gesteigerter Ruhetonus des unteren Sphinkters der Speiseröhre [129].

Die sogenannte „high-resolution manometry“, (HRM), ermöglicht es etwa seit dem Jahr 2000 die Achalasie besser zu diagnostizieren und lässt eine Klassifikation in drei Subtypen zu. Dabei werden Druckkatheter mit bis zu 36 Druckmesspunkten im Abstand von einem Zentimeter entlang der Speiseröhre platziert, um die manometrischen Daten als kontinuierlichen Druckverlauf entlang der gesamten Länge des Ösophagus darzustellen. Lücken, wie sie bei der konventionellen Manometrie bisher aufgetreten sind, werden dadurch vermieden. Auch ist es nun möglich eine farbig-kodierte Topographie der Druckverhältnisse in der Speiseröhre darzustellen [8]. Jeder Farbwert steht hier, ähnlich wie bei einer Wetterkarte mit Hoch- und Tiefdruckgebieten, für einen bestimmten Druckwert. Der Normalbefund zeigt eine regelrechte, propulsive tubuläre Ösophagusmotilität mit einer normalen fortlaufenden Peristaltikwelle im oberen Bereich der Aufnahme und einen regelrecht erschlaffenden unteren Ösophagussphinkter (Abbildung 3).

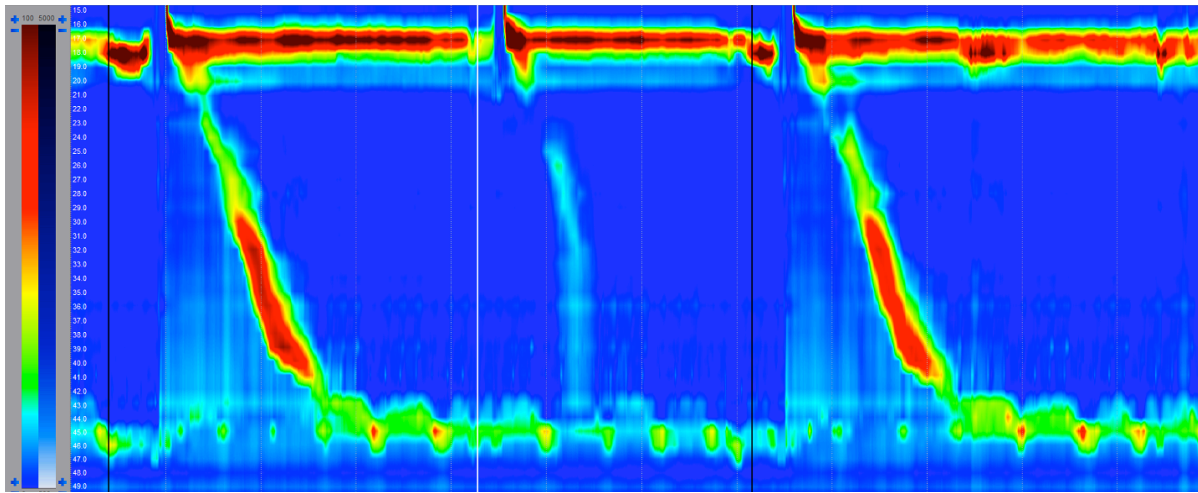


Abbildung 3: HRM-Normalbefund, Nassschluck, Zeitverlauf: horizontale Achse, Länge des Ösophagus: vertikale Achse, Hochdruckphase durch rote Kodierung und Niedrigdruckphase durch grüne Kodierung dargestellt
(Chirurgisch-gastroenterologisches Labor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

Nach Pandolfino et al., lässt sich die Achalasie auf Basis der HRM in drei Subtypen aufteilen. Typ I, die klassische Form der Achalasie, ist gekennzeichnet durch eine minimale Druckbildung in der Speiseröhre. Auf dem manometrischen Befund ist die Aperistaltik des dilatierten tubulären Anteils des Ösophagus (mittlerer Abschnitt ohne sichtbare Druckbildung) und die fehlende Relaxation des unteren Speiseröhrenmuskels klar erkennbar (siehe Abbildung 4a). Dieser Typ spricht nach den bisherigen Erfahrungen am besten auf eine laparoskopische Myotomie an, solange der Ösophagus nicht zu stark dilatiert ist. Bei Typ II, eine Achalasie mit panösophagealer Kompression, kommt zu einer Druckbelastung in der gesamten tubulären Speiseröhre bei abwesender Peristaltik. Der manometrische Befund zeigt eine Achalasie mit simultanem Druckanstieg im dilatierten, tubulären Anteil des Ösophagus und ebenfalls wie bei Typ I fehlender Relaxation des UÖS (siehe Abbildung 4b). Typ II spricht laut Forschungsergebnissen auf jede Therapie, wie zum Beispiel einer Injektion von Botox mit 71% Therapieerfolg, pneumatischer Dilatation mit 91% und laparoskopischer Myotomie mit nahezu 100%igem Therapieerfolg sehr gut an. Typ III stellt eine Achalasie mit spastischen Kontraktionen dar. Hierbei kommt es zu einer funktionellen Obstruktion des Ausflusses am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen. Die Peristaltik ist zum Teil erhalten. Bei dem Befund der HRM sind die spastischen, simultanen und hypertensiven tubulären Kontraktionen im mittleren Bereich auf der Abbildung 4c klar erkennbar. Aufgrund der spastischen Kontraktionen leiden die Patienten bei dieser Art der Achalasie am häufigsten unter Schmerzen im Brustkorb. Dieser Typ spricht auf jede Therapie schlechter an als Typ I und Typ II. Es konnte kein statistischer Unterschied bei der Häufigkeit des Auftretens der Symptome Dysphagie, Brustschmerzen, Regurgitation oder Gewichtsverlust zwischen den drei Subtypen in einer koreanischen Population gefunden werden [117].

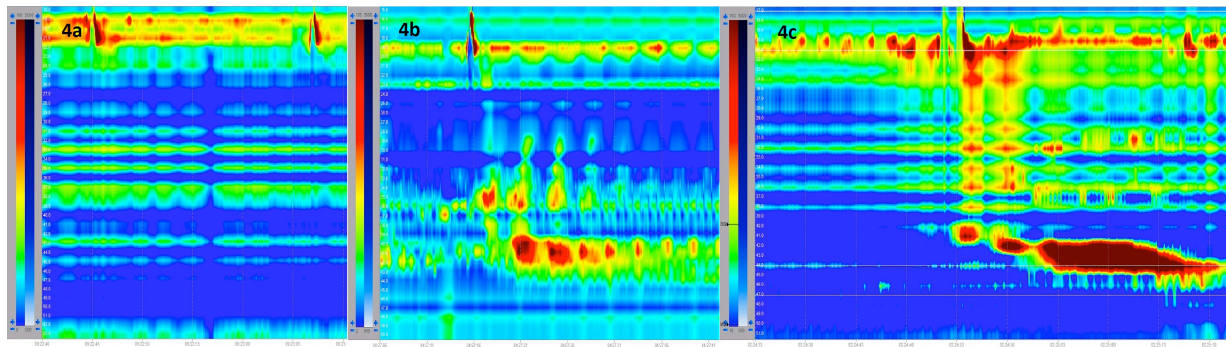


Abbildung 4 a-c: High-resolution manometry

(Chirurgisch-gastroenterologisches Labor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

4a – Achalasia Typ I, klassische Form

4b – Achalasia Typ II, Achalasia mit ösophagealer Kompression

4c – Achalasia Typ III, spastische Achalasia

Die Klassifizierung der Achalasia ermöglicht ein besseres, individuelles Verständnis der einzelnen Krankheitsverläufe und kann möglicherweise bei der Entscheidung für weitere Therapien behilflich sein. Dennoch ist dies kritisch zu sehen, da zahlreiche Studien und Publikationen in der Wissenschaft gezeigt haben, dass beispielsweise eine laparoskopische Myotomie nach Heller auch bei stark dilatiertem Ösophagus sehr erfolgreich verlaufen kann [159].

Bredenoord et al. veröffentlichten eine Überarbeitung der Chicago-Klassifikation. Hierbei wird in vier Klassen der Achalasia unterschieden. Klasse I beinhaltet die Achalasia mit den drei Subtypen nach Pandolfino. Klasse II beschreibt die Ausflussobstruktion des ösophago-gastralen Übergangs. Klasse III fasst alle Achalasia-Patienten mit spezifischen Ösophagusmotilitätsstörungen, wie zum Beispiel einem distalen Ösophagospasmus, einem hyperkontraktilen Ösophagus und vollständigem Peristaltikversagen, zusammen. Klasse IV steht für unspezifische Ösophagusmotilitätsstörungen, beispielsweise bei schwacher Peristaltik mit kleinen und großen Peristaltiklücken, häufigem Peristaltikversagen, überschnellen Kontraktionen und hypertensiver Peristaltik [19].

1.4 Therapie

Da die Ätiopathogenese der Achalasia bisher noch nicht ausreichend verstanden ist, ist es zum aktuellen Zeitpunkt mit keiner Therapie möglich eine normal funktionierende Aktivität des unteren Ösophagussphinkters wiederherzustellen. Vielmehr zielen Therapiemaßnahmen darauf ab die Symptomatik der Dysphagie und Regurgitation durch Aufhebung der ösophagealen Ausflussobstruktion zu vermindern, die Clearance der Speiseröhre zu normalisieren, den Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters zu reduzieren, den Nahrungstransport in den Magen zu erleichtern, sowie die Prävention des gastro-ösophagealen Reflux und die Entwicklung eines Megaösophagus zu verhindern [172; 129; 28].

Durch die orale Einnahme von Medikamenten ist nachweislich nur eine kurze Linderung der Symptomatik der Erkrankung zu erzielen. Häufig eingesetzt werden Nitratre und Kalzium-Kanalblocker. Nitratre erhöhen die Konzentration des Stickstoffmonoxids in glatten Muskelzellen. Daraus folgend kommt es zu einer Erhöhung der Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP), wodurch eine Muskelrelaxierung induziert wird. Kalzium-Kanalblocker verhindern die intrazelluläre Kalziumaufnahme, was eine Verhinderung der Kontraktion des unteren Ösophagussphinkters bewirkt. Der intraluminale Druck kann an dort um bis zu 50% vermindert werden [128]. Es gibt keine allgemein gültige Dosierungsempfehlung. Zur Therapie der Symptomatik eines Achalasie-Patienten wird die Einnahme von Nifedipin, 10-20 mg, zehn bis 30 Minuten sublingual vor dem Essen empfohlen [17]. Diese Medikamente sollten nur kurzzeitig und als schnelle Linderungsmaßnahme eingesetzt werden, da mit Nebenwirkungen wie Kopfweg, Hypotonie, Schwindel und Ödembildung bei bis zu 30% der Patienten zu rechnen ist. Weiterhin wird schon nach kurzer Zeit eine Toleranzgrenze erreicht, was einen Gewöhnungseffekt nach sich zieht und eine komplette Beschwerdelinderung verhindert [15].

Einen weiteren Therapieansatz stellt die Injektion von Botox in den unteren Ösophagussphinkter dar. Botox ist ein Neurotoxin, welches die Freisetzung von Acetylcholin an den Nervenendigungen blockiert und somit den Muskel erschlaffen lässt. In Multizenter-Studien wird die Injektion von 80 – 100 Einheiten in vier der acht Quadranten über der ösophagealen Z-Linie empfohlen. Bei bis zu 80% der behandelten Patienten kann eine Beschwerdebesse- rung nach einem Monat erzielt werden [118; 3]. Die Wirkung ist jedoch zeitlich begrenzt, da cholinerge Synapsen regenerieren können. Somit erfahren nur noch rund 60% der Patienten eine Linderung der Symptomatik nach einem Jahr, was eine erhöhte Anzahl von Folgetherapien nach sich zieht. Auch im Vergleich mit der Therapie der pneumatischen Dilatation und der laparoskopischen Myotomie schneidet die Injektion von Botox weitaus schlechter ab [90]. In Einzelfällen kann sie ggf. für ältere Patienten und solche mit schweren Komorbiditäten eingesetzt werden, für die eine pneumatische Dilatation oder ein operativer Eingriff nicht in Frage kommen [22].

Für viele Jahre war die pneumatische Dilatation die am häufigsten angewandte Therapie. Sehr beliebt ist hierbei die Anwendung der „graded dilation“, einer progressiven pneumatischen Dilatation mit steigendem Ballondurchmesser. Durch die akkurate Platzierung mittels Fluoroskopie oder Endoskopie und das Aufpumpen eines mikroinvasiven Rigiflex Ballon Systems (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) im unteren Ösophagussphinkter werden die Muskelfasern zerrissen und somit der Ruhedruck des Muskels vermindert. Initial wird ein Ballon mit einem Durchmesser von 30 mm angewandt. Bei Nichtansprechen werden die Durchmesser auf 35 bis 40 mm erhöht [15].

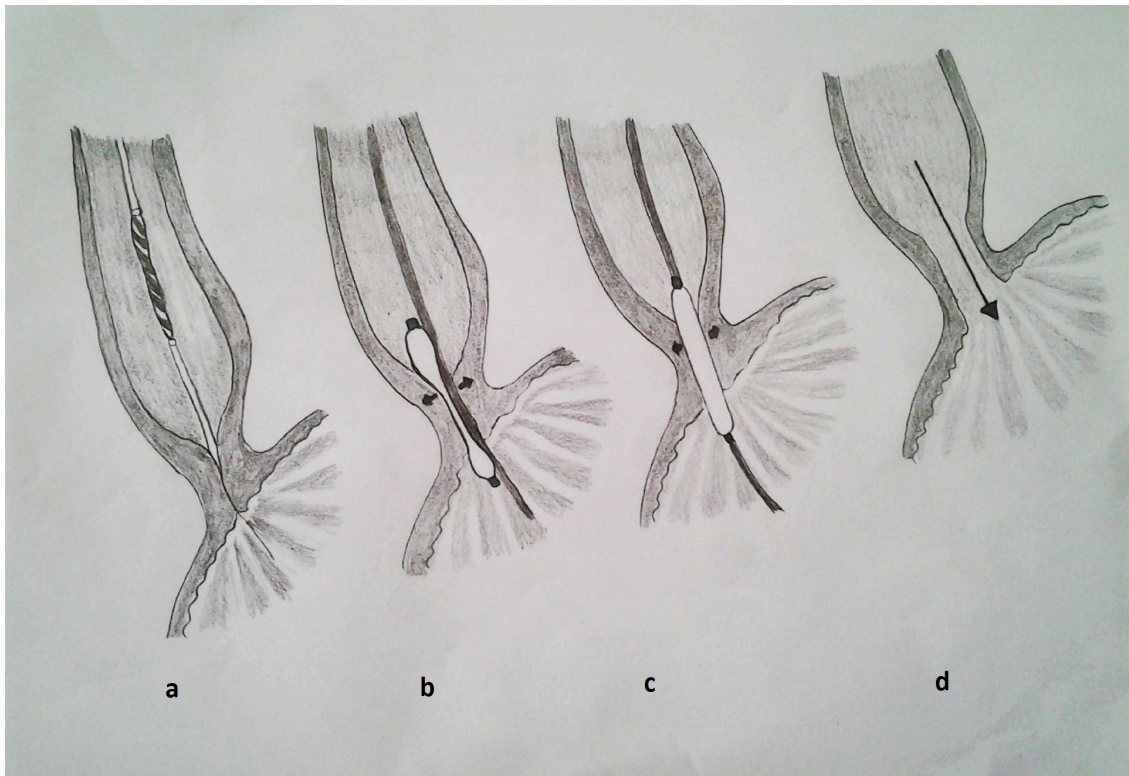


Abbildung 5: Darstellung der pneumatischen Dilatation
(Adaptiert nach [16])

- a – Einlegen des Führungsdrates in den cardialen Übergang**
- b – Platzierung des Ballons an der Engstelle des gastro-ösophagealen Übergangs**
- c – Insufflation des Ballons und Dilatierung**
- d – ungehinderte Passage des Nahrungsbolus**

Zunächst wird der noch leere Ballon über einen Führungsdraht eingeführt und genau am ösophagealen Übergang zum Magen platziert. Daraufhin wird er zur vollen Größe aufgeblasen und „überdehnt“ somit den unteren Ösophagussphinkter, sodass der Ruhetonus sinkt (Abbildung 5). Prinzipiell besteht dabei ein gewisses Risiko der Wandruptur, aber in spezialisierten Zentren liegt dieses Risiko in einem Bereich von $< 3\%$ [82]. In einer systematischen Übersichtsarbeit, die 1200 Patienten und 24 Studien einschließt, betrug der Erfolg der pneumatischen Dilatation 78%. Im Vergleich dazu erzielte die laparoskopische Myotomie eine Erfolgsrate von 85%. Bei 15-35% tritt nach der pneumatischen Therapie Sodbrennen auf, welches aber meist gut mit Protonen-Pumpenhemmern therapiert werden kann [130; 127]. In einer retrospektiven Studie mit einer Beobachtungszeit von fünf Jahren erlitten fast ein Drittel der Patienten einen Symptom-Rückfall. Die Patienten benötigten wiederholte Dilatierungen [178]. Am häufigsten können nach dem Eingriff Brustschmerzen auftreten. Am besten sprechen Achalasie-Patienten, die 40 Jahre oder älter sind, Frauen und Patienten mit Typ-II-Achalasie nach HRM auf die Therapie an. Eine graduelle Dilatation mit steigendem Ballondurchmesser zeigt die besten Erfolge. Der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters beträgt nach der Therapie meist weniger als 10 mmHg [129].

Im Jahre 1913 wurde erstmals der operative Eingriff der Heller Myotomie (LHM), benannt nach dem deutschen Operateur Ernst Heller, beschrieben. Durch einen thorakalen oder abdominalen Zugang werden die Muskelfasern des distalen Ösophagus extramukös durchtrennt, was eine Reduktion des Sphinkterdruckes nach sich zieht [55]. Im Laufe der Zeit wurde diese Operationstechnik geringfügig abgewandelt. Die zwei wichtigsten Modifikationen der Operation waren zum einen, dass die Myotomie nicht mehr sowohl von ventral und dorsal, sondern nur noch von anterior durchgeführt wird, wobei schrittweise die Längs- und Ringmuskulatur der Vorderwand des Ösophagus bis auf die Schleimhaut abgehoben wird und die Muskelfasern in den distalen fünf bis sechs Zentimetern des Ösophagus und ein bis zwei Zentimeter in den Fundus durchtrennt werden. Zum anderen wird im Anschluss eine Fundoplastik durchgeführt, um das Risiko eines gastro-ösophagealen Refluxes zu verringern [15]. Im Jahre 1992 berichteten Pellegrini et al. erstmals über einen thorakoskopischen Zugang und führten damit die minimal-invasive Myotomie ein, die heute Standard ist. Der laparoskopische Zugang bietet aber eine bessere Darstellung der distalen ösophagealen Muskelschichten, was die Operationszeit verringert und auch zu besseren Ergebnissen führt [120].

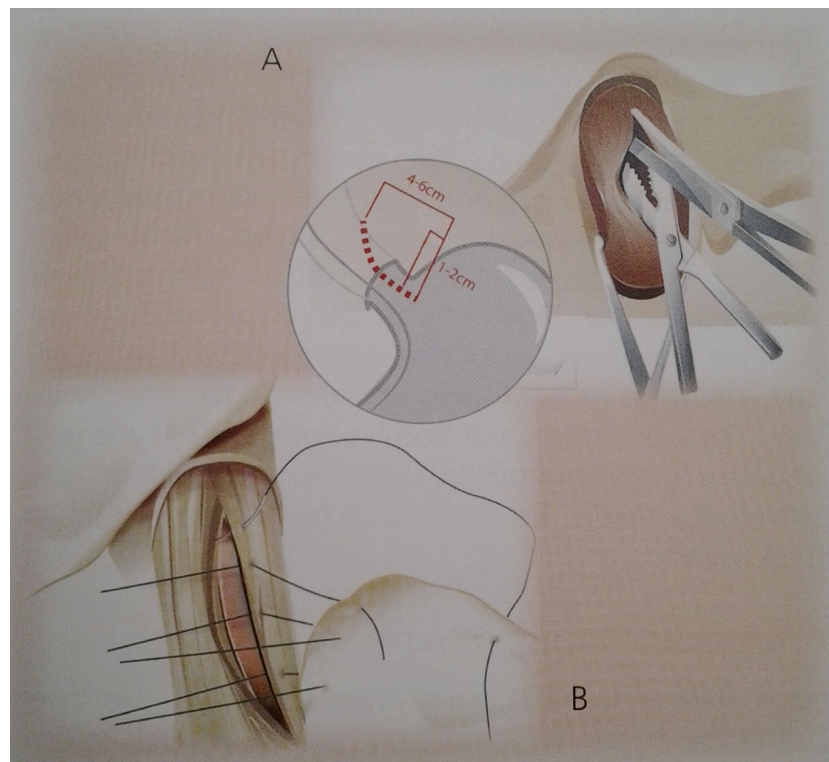


Abbildung 6: Schematische Darstellung der laparoskopischen Myotomie nach Heller mit anschließender Thal-Fundoplastik

(Prof. Dr. H. Feußner, [51])

A – Inzisionsrichtung der Myotomie: Beginn am distalen Ösophagus längs in den Magen reichend, 5-6cm Länge

B – Deckung mit Thal-Fundoplastik, Antirefluxbarriere und Vermeidung eines Rezidivs

In einer Studie mit 337 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren konnten der Grad, die Frequenz und die Stärke der Symptome Dysphagie, Brustschmerzen, Erbrechen und Regurgitation stark verringert werden. Nur ein Patient benötigte nach fünf Jahren eine erneute Myotomie. Sechs Patienten benötigten eine pneumatische Dilatation oder eine Botoxinjektion als Folgetherapie [29]. In einer großangelegten Metaanalyse, die 105 Studien mit insgesamt 7855 Patienten einschließt, konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome nach pneumatischer Dilatation im Vergleich mit einer Botoxinjektion nachgewiesen werden (68,2% vs. 40,6%). Eine laparoskopische Myotomie mit anschließender Antirefluxtherapie konnte mit 90% Erfolgsrate die beste Linderung der Symptome erzielen. Das Auftreten eines postoperativen gastro-ösophagealen Reflux war mit der anschließenden Durchführung einer Fundoplastik mit 8,8% bedeutend geringer als ohne (31,5%). Von großem Vorteil ist auch die geringe Komplikationsrate von 6,3% [22]. Die am häufigsten auftretende Komplikation ist die Perforation des Ösophagus oder der Magenschleimhaut, welche aber sehr gut intraoperativ behoben werden kann [96]. In einigen Studien konnte evaluiert werden, dass jüngere Patienten mit einem Alter < 40 Jahren, Patienten mit einem präoperativen Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters von < 35 mmHg und einem geraden, nicht sigmoiden Verlauf des Ösophagus eine günstigere Prognose für das Ergebnis einer Operation haben. Über einen Einfluss der präoperativen Durchführung einer pneumatischen Dilatation oder Injektion von Botox auf das Operationsergebnis wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren belegen, dass kein negativer Effekt für die Symptomlinderung, vor allem der Dysphagie, entsteht [162; 176]. Andere Studien belegen jedoch, dass mehrere vorangegangene endoskopische Behandlungen das Ergebnis der Operation negativ beeinflussen können [153]. In einem Kurzzeit-Follow-up zeigte sich, dass eine frühe postoperative Dysphagie bei Vorbehandlung mit einer pneumatischen Dilatation oder Botox erhöht war. Botox-Injektionen bewirkten im Langzeit-Follow-up eine signifikant höhere Gefahr für das Auftreten von Dysphagie, Sodbrennen und Regurgitation. Ein höheres Risiko für Perforationen konnte bei vorheriger Anwendung einer pneumatischen Dilatation jedoch nicht festgestellt werden. Dennoch wird eine laparoskopische Myotomie als Primärtherapie empfohlen [54; 123; 136].

Im Vergleich mit der Therapie der pneumatischen Dilatation schneidet die Myotomie auch in der Langzeitbeobachtung besser ab. In einer großen retrospektiven Studie mit einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren und mit 1461 Probanden, von denen 81% eine pneumatische Dilatation und 19% eine laparoskopische Myotomie als Primärtherapie erhielten, benötigte eine signifikant höhere Anzahl der dilatierten Patienten eine Folgetherapie [95]. Bestätigt wurde dieses Ergebnis durch eine Metaanalyse, die 16 Studien mit insgesamt 590 Patienten einschließt. Auch hier schnitt die laparoskopische Myotomie signifikant besser in der Kurz- und Langzeitbeobachtung ab als die pneumatische Dilatation und sollte deshalb immer als Ersttherapie in Betracht gezogen werden [145]. Eine inkomplett durchgeführte Myotomie mit unzureichender Trennung der Muskelfasern, eine postoperative Vernarbung und Fibrosierung der Myotomie-Enden oder die Entwicklung einer peptischen Stenose können Gründe für das Wiederauftreten einer Dysphagie nach Myotomie sein. Als Folgetherapie wird eine pneumatische Dilatation, die Injektion von Botox oder eine erneute Operation empfohlen. Eine Dilatation von postoperativen Rezidiven sollte frühestens nach vier Monaten und mit einem geringeren Druck durchgeführt werden um Perforationen zu vermeiden [176; 147; 131].

Vielversprechend zeigt sich die im Jahre 2010 durch Inoue et al. eingeführte minimal-invasive Methode der „peroral endoscopic myotomie“ (POEM). Inspiriert durch das Konzept der „natural transluminal endoscopic surgery“ (NOTES) wird hierbei mit Hilfe eines flexiblen Endoskops nach einem kleinen Schleimhautschnitt im inneren Ösophagus ein submuköser Tunnel gebildet, an dessen Ende anterograd eine Myotomie der Ringmuskulatur durchgeführt wird. Durch Clips wird der muköse Eintritt wieder verschlossen (siehe Abbildung 8) [80; 172; 75].

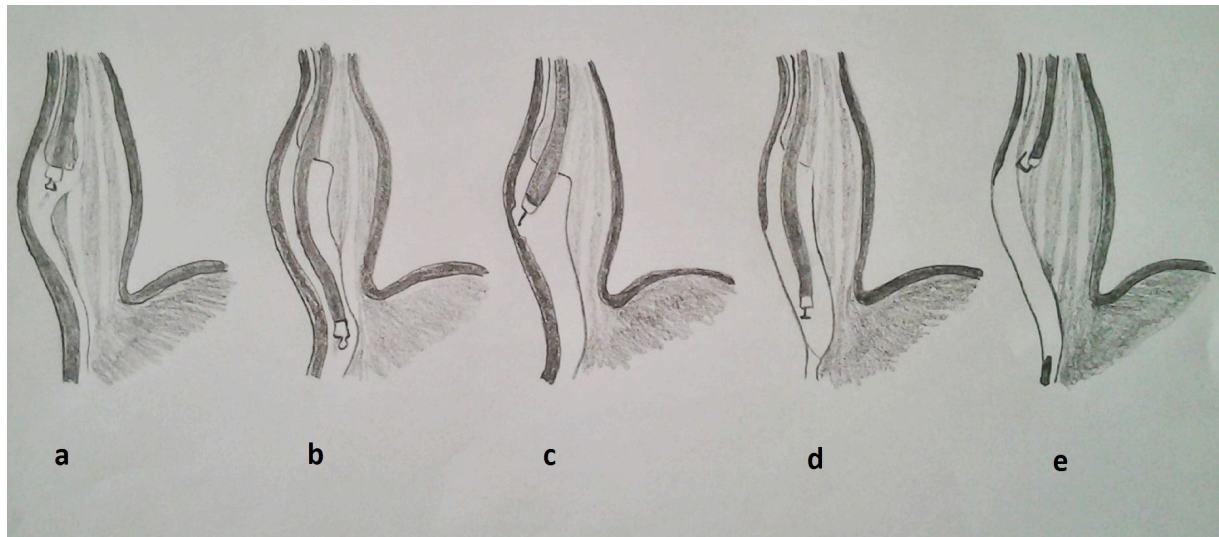


Abbildung 7: Darstellung des Ablaufs der peroralen endoskopischen Myotomie (POEM)

(Adaptiert nach [122])

- a – Einschnitt in die Schleimhaut des Ösophagus zur Bildung eines submukosalen Tunnels**
- b – Vergößerung des submukosalen Tunnels**
- c – Myotomie der Ösophagmuskulatur**
- d – Vollständige Durchtrennung der inneren zirkulären Muskelfasern**
- e – Endoskopischer Clipverschluß der Mukosa**

Kontraindikationen für diese Art der Therapie stellen schwere Lungenerkrankungen und signifikante Gerinnungsstörungen dar. Desweiteren erwies sich der Eingriff als schwieriger durchzuführen, wenn vorher eine Dilatierung stattgefunden hatte und es daraufhin zu einer Bildung von Narben kam [57]. In einer systematischen Metaanalyse, die insgesamt 19 Studien mit 1045 Patienten einschließt, konnte durch eine perorale endoskopische Myotomie eine signifikante Reduktion der Dysphagie-Skala nach Eckhart und des Ruhedrucks des unteren Ösophagussphinkters festgestellt werden. Im Vergleich mit der laparoskopischen Myotomie wurde keine signifikant stärkere Reduktion der Eckhart-Dysphagie-Skala festgestellt. Allerdings war die Operationszeit, die postoperative Schmerzskala, der Bedarf an Schmerzmitteln, das Auftreten von Komplikationen und ein postoperativer gastro-ösophagealer Reflux bei der Durchführung einer POEM signifikant geringer als bei einer laparoskopischen Myotomie

[160]. Eine vorher durchgeführte laparoskopische Myotomie hat keinen negativen Einfluss auf das Operationsergebnis [75; 113; 170]. Allerdings stehen Langzeitstudien, die die Dauer der Symptomverbesserung evaluieren und auch wie sich eine vorherige Therapie mit Botox oder pneumatischer Dilatation auf die Ergebnisse der peroralen Myotomie auswirken momentan noch aus. Schätzungsweise über 2000 perorale Myotomien sind bis jetzt weltweit durchgeführt worden und es existieren Studien über circa 1000 Operationen mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von drei bis zwölf Monaten und einer Erfolgsrate von 82-100% [58]. Ob sich diese Therapie gegenüber der laparoskopischen Myotomie durchsetzt, bleibt abzuwarten.

Eine Achalasie im Endstadium, die bei ca. 2-8% der Achalasie-Patienten auftritt, wird charakterisiert durch das Auftreten eines Megaösophagus, also einer Speiseröhre mit signifikanter ösophagealen Dilatation und Windungen. Bringt hier die Therapie der laparoskopischen Myotomie keinen Erfolg, muss bei persistierenden Beschwerden die operative Entfernung der Speiseröhre, eine Ösophagektomie, in Betracht gezogen werden. Mittels eines Koloninterponates ist es möglich den Ösophagus zu rekonstruieren [167; 38]. In einer systematischen Übersichtsarbeit mit 295 Patienten war diese Art der Therapie bei 65-100% in einem Beobachtungszeitraum von bis zu vier Jahren erfolgreich [105].

Die Beachtung gewisser Risikofaktoren eines Patienten erleichtert die Wahl der am besten geeigneten Therapieart. Faktoren die entscheiden sind ob ein Patient besser auf eine pneumatische Dilatation oder auf eine laparoskopische Myotomie anspricht, beinhalten das Alter, das Geschlecht und die Klassifikation der Achalasie nach den Untersuchungsergebnissen der „High-resolution manometry“. Auf eine pneumatische Dilatation sprechen Patienten die älter als 40 Jahre sind besser an als Jüngere [41]. Weibliche Patienten zeigen bessere Erfolge nach einer Dilatation als jüngere Männer [169]. Typ II der Achalasie nach HRM hat für jede Therapieform, also sowohl Botox-Injektionen, pneumatische Dilatation als auch Myotomie nach Heller mit 95% die höchste Rate für einen Therapieerfolg, gefolgt vom Typ I mit 56% und zuletzt Typ III mit einer Erfolgsrate von 29% [117]. Patienten mit einer Achalasie Typ III können mit einer laparoskopischen Therapie besser behandelt werden [134]. Folgende Richtlinien sind bei der Therapieart hilfreich. Achalasie-Patienten ohne weitere Allgemeinerkrankungen sollten entweder mit einer graduell gestuften pneumatischen Dilatation oder einer laparoskopischen Myotomie behandelt werden. Eine Myotomie hat eine sehr gute Erfolgsrate bei Jugendlichen, jungen Erwachsenen, Männern und Patienten mit Typ III Achalasie. Weniger kooperationsfähige Patienten und solche, bei denen eine Pseudoachalasie nicht völlig auszuschließen ist, sollten ebenfalls mit einer laparoskopischen Myotomie behandelt werden. Die Erfolgsraten für Frauen und Patienten ab dem 40. Lebensjahr sind für die endoskopische und operative Therapie gleich. Botoxinjektionen bieten sich vor allem bei Älteren und Patienten mit Komorbiditäten an, da hier die Risiken eines operativen Eingriffs erhöht sind. In spezialisierten Zentren sollte aber auch für diese Patienten eine Myotomie oder Dilatation in Betracht gezogen werden, da im Ernstfall oder bei Eintritt einer Komplikation adäquat reagiert werden kann. Ob POEM in Zukunft die herkömmliche laparoskopische Myotomie vollkommen ersetzen kann muss sich erst noch in Langzeit- und Vergleichsstudien zeigen [15]. Das Therapie-regime nach Gockel et al. wird in vielen Zentren befolgt. Patienten unter 40 Jahren und mit geringem chirurgischem Risiko wird primär eine laparoskopische Myotomie empfohlen. Lehnt ein Patient diese Therapie ab oder weist er ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf, sollte

eine pneumatische Dilatation durchgeführt werden. Allerdings ist es wichtig aufklärend darauf hinzuweisen, dass bis zu 50% mit einer erneut notwendigen Dilatation in den nächsten fünf Jahren zu rechnen ist. Bringt eine pneumatische Dilatation keine Beschwerdebesserung, sollte nachfolgend eine chirurgische Myotomie durchgeführt werden [65]. Unser eigenes Vorgehen ist ähnlich: Jüngeren Patienten wird grundsätzlich die laparoskopische Myotomie als Primärtherapie empfohlen. Bei Patienten im mittleren/höheren Lebensalter wird zunächst eine pneumatische Dilatation empfohlen, die ggf. einmal wiederholt werden kann. Bei erneutem Rezidiv wird die Myotomie durchgeführt.

Alternative Therapien werden ständig weiterentwickelt. Eine Forschergruppe in China hat einen selbst-expandierenden metallischen Stent entwickelt, der sich nach dem Einsetzen in den Ösophagus bei Körpertemperatur nach und nach ausdehnt. Dadurch reißen die Muskelfasern nicht so schnell wie bei einer Dilatation, was die Bildung von Narbengewebe verringern soll und die Gefahr einer Stenose verringert. Über einen Zeitraum von bis zu 13 Jahren konnte diese Art der Therapie einen Erfolg von bis zu 80% erzielen. Allerdings ist der Stent bei 20% der Probanden in den Ösophagus eingewachsen, weshalb diese Behandlung eher kritisch gesehen wird [25].

In Spanien hat die sogenannte endoskopische Sklerotherapie die Symptome der Dysphagie bis zu 90% über einen Zeitraum von über 50 Monaten verringern können. Dabei werden alle zwei bis vier Wochen Injektionen von Ethanolamin Oleat oder Polidocanol in den unteren Ösophagussphinkter vorgenommen, um eine transmurale Nekrose der Ösophagus-Muskulatur zu erzielen. Dennoch besteht bei dieser Therapie eine gewisse Skepsis, da die Bildung fibröser Strukturen begünstigt werden kann und dadurch eine laparoskopische Myotomie nur unter erschwerten Bedingungen durchgeführt werden kann [107].

Zukünftige Therapieansätze zielen darauf ab die Ursache der Erkrankung zu beheben und nicht nur die Symptome zu lindern. Da man annimmt, dass der Verlust myenterischer Neuronen aus einem immun-getriggerten Prozess resultiert, könnten theoretisch Pharmaka in Betracht gezogen werden, die das Immunsystem beeinflussen. Meist ist jedoch die Anzahl der Neuronen zum Diagnosezeitpunkt unter ein derart kritisches Level gesunken, dass vermutlich das Ausschalten des entzündlichen Prozesses nicht mehr die Funktion des Ösophagus wiederherstellen kann. In einem Fallbericht konnte jedoch mit der Gabe von 50 mg Prednisolon bei einem Patienten mit Achalasie und eosinophiler Ösophagitis eine Verbesserung der ösophagealen Motilität und die Linderung einer Dysphagie erzielt werden [140].

Einen weiteren Ansatz stellt die Transplantation neuronaler Stammzellen dar [148]. Aktuelle Forschungen dazu sind sehr vielversprechend. Es gelang Forschern Zellen von Schleimhautbiopsien des Dickdarms zu generieren, die fähig waren zu proliferieren und neuronale Subtypen zu generieren. Nach Transplantation konnten diese erfolgreich ganglienähnliche Strukturen und enterische Neuronen generieren [104]. Die Funktionalität der Ösophagusmuskulatur durch Wiederherstellung des enterischen Nervensystems zu erzielen, stellt einen interessanten Therapieansatz dar, um die Achalasie zukünftig nicht nur symptomatisch, sondern auch kurativ behandeln zu können. Allerdings sind diese Konzepte noch weit von der klinischen Einsetzbarkeit entfernt.

1.5 Derzeitige Kenntnisse über Achalasie und Schwangerschaft

Mit dem Zusammenhang einer Achalasie-Erkrankung und dem Verlauf einer Schwangerschaft haben sich unseres Wissens zum ersten Mal im Jahre 1987 Mayberry und Atkinson systematisch beschäftigt [102].

Eine erweiterte Literaturrecherche zu der Thematik der Achalasie und Schwangerschaft ergab weiterhin Fallberichte von 23 Autoren über den Ablauf der Schwangerschaft bei insgesamt 25 Achalasie-Patientinnen im Zeitraum der Jahre 1932 bis 2015. Mehr als die Hälfte der Patientinnen litten unter häufigem Erbrechen, einer ausgeprägten Dysphagie und einem starken Gewichtsverlust während der Schwangerschaft [135; 81; 26; 158; 139; 52; 47; 50; 1; 79; 111; 143; 116; 125; 173; 34; 84; 155; 73; 115; 114].

Insgesamt ist die Literaturlage zu diesem Thema bis heute außerordentlich dürftig. Dem entsprechend existieren unseres Wissens bisher auch keine Kenntnisse über eventuelle diagnostische Anforderungen vor und während einer Schwangerschaft, ebenso wenig wie über den Schwangerschaftsverlauf bei bestehender Achalasie. In der Literatur werden unterschiedliche Auswirkungen postuliert. Durch die mechanischen Änderungen aufgrund eines erhöhten intra-abdominellen Drucks und der Hebung des Diaphragmas kann eine Verschlimmerung der Symptomatik während der Schwangerschaft ausgelöst werden. Dysphagische Beschwerden erschweren die Nahrungsaufnahme und können eine Unterernährung des Fetus, sowie einen Folsäuremangel zur Folge haben [26; 111; 81]. Auch die hormonellen Veränderungen spielen möglicherweise eine Rolle. Die in der Schwangerschaft erhöhten Progesteronwerte bewirken eine Verminderung der Motilität und des Tonus der glatten Muskulatur, was häufig zunächst eine Symptomerleichterung, jedoch nachfolgend einen erhöhten Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre und eine Ösophagitis bewirken kann. Diese können einen möglichen Trigger für Symptome der Achalasie darstellen [84]. Auch während der Schwangerschaft erhöhter mentaler Stress kann die Symptomatik der Achalasie verschlimmern [111].

Auch die Frage der besten Therapie vor oder während einer Schwangerschaft ist völlig ungeklärt. Da Zugriff auf einen sehr umfangreichen Datenbestand eines auch im internationalen Vergleich recht großen Krankenguts gegeben war, sollte im Rahmen dieser Arbeit versucht werden, den derzeitigen Kenntnisstand über Achalasie und Schwangerschaft zu verbessern.

2. Fragestellung

Die Ursachen der Achalasie sind bisher nicht vollständig geklärt; daher existieren bis heute nur symptomatische Therapien, die die Symptome der Erkrankung zwar lindern, jedoch nicht die Ursache an sich beseitigen können. An dieser Thematik wird aktuell sehr stark geforscht.

Wenige Informationen findet man jedoch in der Literatur dazu, ob und wie sich eine manifestierte Achalasie auf eine Schwangerschaft auswirken kann und womit die Gebärende im Schwangerschaftsverlauf zu rechnen hat. Gerade für junge Frauen, die die Diagnose der Achalasie erhalten haben und gleichzeitig planen Nachwuchs zu zeugen, gibt es keine einheitliche Therapie-Empfehlung oder Aussagen darüber, wie sich die Schwangerschaft auf ihre aktuelle Symptomatik auswirken kann. Lediglich einige Fallberichte und eine Studie von 1987 gehen auf diese Thematik ein.

In dieser Arbeit soll deshalb untersucht werden, ob und ggf. wie sich die Symptomatik der Achalasie während einer Schwangerschaft verändert und ob die Krankheit Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und die Gesundheit des Säuglings haben kann.

Desweiteren wird analysiert, ob bestimmte Therapien ebenfalls einen Einfluss auf die Schwangerschaft haben können und es ggf. empfehlenswert ist diese vor einer geplanten Gravität durchführen zu lassen.

Hierzu wurden die Daten zum Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf von 43 Patientinnen, die in dieser Klinik wegen der Achalasie behandelt worden sind, ausgewertet und die Patientinnen mittels eines standardisierten Fragebogens interviewt.

3. Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden zunächst aus dem Krankenblattarchiv des Klinikum rechts der Isar und den beiden Computerprogrammen für Krankenhaussoftware der Firma Medos und SAP alle Patienten erfasst, die wegen des Krankheitsbilds Achalasie seit 1983 vorstellig geworden sind.

Das Programm der Firma Medos beinhaltet alle Patientenakten aus den Jahren 1990 bis 2005, die Nachfolgesoftware der Firma SAP alle Akten der Jahre 2005 bis zum aktuellen Zeitpunkt. Insgesamt ergab sich hieraus ein Patientenkollektiv von 229 Patienten, bestehend aus 101 Frauen und 128 Männern, die im Zeitraum von 1990 bis 2015 im Klinikum rechts der Isar wegen Achalasie behandelt wurden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patientinnen mit eindeutig gesicherter Achalasie aufgenommen, die mindestens eine Schwangerschaft, Entbindung oder auch Fehlgeburt in der Anamnese hatten, vorbehaltlich ihrer Zustimmung. Patientinnen, die vor dem Jahr 1934 geboren waren, wurden nicht befragt, da einerseits das Erinnerungsvermögen nach einem so langen Zeitraum sehr eingeschränkt war und zudem die später übliche präzise Dokumentation des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs noch nicht verfügbar war.

3.3 Diagnosestellung/Beginn der Erkrankung

Bei allen 43 Patientinnen wurde eine Achalasie im Klinikum rechts der Isar diagnostiziert beziehungsweise bestätigt. Die Untersuchungsmethoden umfassten die Endoskopie, die Videofluoroskopie und die Manometrie. Zusätzlich wurden bei einigen Patientinnen Schnittbildverfahren wie die Endosonografie, CT oder MRT des ösophago-cardialen Übergangs durchgeführt. In vielen Fällen wurde die definitive Diagnose erst sehr viel später nach Eintreten der ersten charakteristischen Symptome gestellt. Wir haben deshalb das Einsetzen der ersten spezifischen Krankheitssymptome als Beginn der Erkrankung gewertet, selbst wenn die konkrete Diagnose erst später gestellt wurde.

3.4 Durchführung der Befragung

Alle Patientenakten wurden gesichtet und hinsichtlich Alter, Symptombeginn, Symptomatik, Diagnostik und Therapieverlauf tabellarisch erfasst und analysiert.

Für die Fragestellung der Korrelation der Erkrankung Achalasie und einer Schwangerschaft wurde ein Fragebogen erstellt und die Patientinnen zunächst für das Einverständnis zur Teilnahme formal angeschrieben und aufgeklärt.

Patientinnen, die sich zur Teilnahme bereit erklärt haben, bekamen den Fragebogen vorab zugeschickt. Da die Wohnorte der Teilnehmerinnen mittlerweile in ganz Deutschland verstreut liegen, wurde die Beantwortung mittels eines halbstündigen Telefoninterviews oder auch persönlich mit den Patientinnen in Anwesenheit der Mentoren durchgeführt.

3.4.1 Allgemeine Anamnese und Krankheitsverlauf

Der Fragebogen war in drei Abschnitte gegliedert. Im ersten Teil „Allgemeine Angaben“ wurden der Name, das Geburtsdatum und das Interviewdatum der Patientinnen erfasst.

Der zweite Abschnitt „Angaben zur Krankengeschichte Achalasie“ beinhaltete in offener Fragestellung Angaben zu dem zeitlichen Symptombeginn, der Art der Symptome und ob die Patientinnen ein spezielles Ereignis damit verbinden konnten. Weiterhin wurde das Datum der Diagnose und der einzelnen, erfolgten Therapien abgefragt. Hier wurde auch auf die Therapieart und die Dauer der Beschwerdeminderung eingegangen. Zusätzlich gaben die Patientinnen an, ob sie zum Interviewzeitpunkt regelmäßig Medikamente einnahmen, an weiteren Erkrankungen litten und Informationen zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand.

Aus den Angaben der Patientinnen wurde die Eckardt-Score ermittelt. Diese Skala ermöglicht eine Quantifizierung des Schweregrades der Symptomatik. Es wird die Häufigkeit des Auftretens von Dysphagie, Regurgitationen und Brustschmerzen betrachtet und jeweils 3 Punkte vergeben, wenn das Symptom bei jedem Essen auftritt, 2 Punkte wenn es täglich auftritt, 1 Punkt wenn es gelegentlich oder wöchentlich auftritt und 0 Punkte wenn es zu keinem Zeitpunkt besteht. Desweiteren wird der Gewichtsverlust miteinbezogen. Bei einem Gewichtsverlust von mehr als 10 kg werden 3 Punkte vergeben, wenn die Patientin 5 bis 10 kg abgenommen hat werden 2 Punkte vergeben, wenn der Gewichtsverlust weniger als 5 kg betragen hat, wird 1 Punkt vergeben und wenn kein Gewichtsverlust stattgefunden hat, beträgt der Punktwert 0. Der Gesamtwert der Punkte kann maximal 12 betragen und ermöglicht eine Abschätzung der Beschwerdesymptomatik.

Tabelle 1: Eckardt-Score
[40]

Symptome	Bei jedem Essen	Täglich	Gelegentlich/wöchentlich	keine
Dysphagie	3	2	1	0
Regurgitationen	3	2	1	0
Brustschmerzen	3	2	1	0
Gewichtsverlust	> 10 kg	5 – 10 kg	< 5kg	kein
	3	2	1	0
Gesamt Eckardt-Score				

3.4.2 Angaben zum Schwangerschaftsverlauf

Im dritten Teil „Angaben zur Schwangerschaft“ gaben die Patientinnen in offener Fragestellung an, wie viele Schwangerschaften und Kinder sie bis zum Interviewzeitpunkt gehabt haben, wie lange sie versucht haben schwanger zu werden, den zeitlichen Verlauf der

Schwangerschaften, wie sich die Symptomatik währenddessen verändert hat und in welcher Schwangerschaftswoche Symptome aufgetreten sind.

Ferner wurde die zeitliche Korrelation mit der Diagnose einer Achalasie und ob während der Schwangerschaft die Diagnose Hyperemesis gravidarum gestellt wurde erfragt.

Die Patientinnen gaben auch an, ob sie während der Schwangerschaft eine Therapie in Anspruch genommen haben, die Art und Dauer der Therapie und ob sich Beschwerden dadurch verbessert haben. Ebenso wurde der Gewichtsverlauf während der Schwangerschaft, Art und Zeitpunkt der Entbindung, die Größe des Säuglings bei Geburt und ob es eine Früh- oder Fehlgeburt gegeben hat, abgefragt.

Zuletzt machten die Patientinnen noch Angaben darüber, ob sie vor oder nach der Schwangerschaft die operative Therapie der laparoskopischen Myotomie durchführen ließen und ob diese in der Schwangerschaft etwaige Beschwerden linderte.

3.5 Dokumentation und Auswertung der Daten

Die Daten der Patientinnen ergaben sich aus den Ergebnissen der Untersuchungsbefunde, der Operationsprotokolle und den Nachuntersuchungsbefunden der stationären und ambulanten Aufenthalte im Klinikum rechts der Isar und wurden zusammen mit den Ergebnissen der Patientenbefragung systematisch in Tabellenform in Microsoft Office Excel für Windows erfasst und statistisch ausgewertet.

Die statistische Auswertung wurde mit den Programmen SPSS und Microsoft Excel für Windows ausgeführt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet und Kreuztabellen erstellt. Statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten wurden mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test bzw. dem Freeman-Halton-Test geprüft und das zweiseitige Signifikanzniveau der Ergebnisse (α -Level) wurde auf 0,05 festgelegt.

Neben der Einzeldarstellung der Ergebnisse wurden auch Gruppenauswertungen durchgeführt. Es wurde zwischen Patientinnen unterschieden

- die bereits vor bzw. während der ersten Schwangerschaft an Achalasie erkrankt waren
- erst nach der ersten Schwangerschaft bzw. während der Schwangerschaft erkrankten und
- erst nach Abschluss der Familienplanung erkrankten.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Da in dieser Studie die Fragestellung eine durchgemachte Schwangerschaft beinhaltet, wurden lediglich die 101 weiblichen Probandinnen ausgewählt. Als niedrigstes Geburtsjahr wurde 1934 aus den unter 3.2 genannten Gründen festgelegt. Ein weiteres Kriterium war, dass die Patientin mindestens einmal schwanger gewesen ist und auch entbunden hat. Berücksichtigt wurden nur Probandinnen, die derzeit in Deutschland leben und ihre Zustimmung zur Teilnahme an dem Fragebogen gegeben haben.

Alle Patientinnen, die die Diagnose cervicale Achalasie erhalten haben, wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Ebenso Frauen, die vor dem Jahr 1940 geboren sind und aktuell nicht in Deutschland leben. Patientinnen, die keine Schwangerschaft und Entbindung hatten, dies schließt auch Fehlgeburten ein, wurden nicht befragt. 41 Patientinnen wurden wegen des Geburtsjahres vor 1934 ausgeschlossen, eine Patientin ist bei einer Operation verstorben, zehn Patientinnen wollten nicht an der Studie teilnehmen oder konnten nicht kontaktiert werden und 15 Patientinnen sind bisher noch nicht schwanger geworden oder haben eine frühe Fehlgeburt erlitten.

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien und Einholung der Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, konnten 43 Patientinnen interviewt werden.

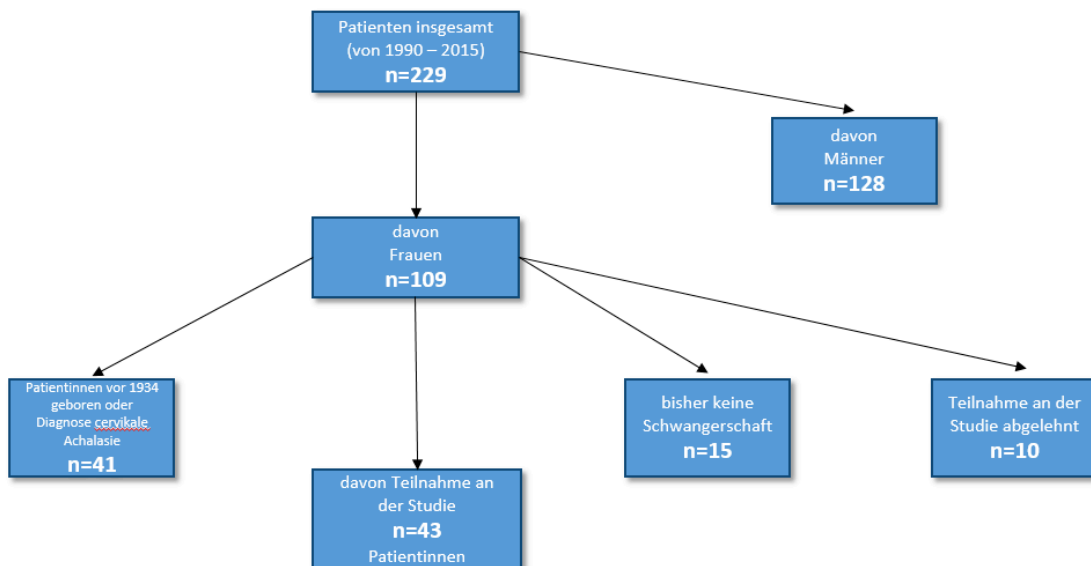


Abbildung 8: Auswahl der für die Studie geeigneten Patienten

4.2 Aktueller Gesundheitszustand und Symptomatik

Die Patientinnen wurden zunächst zu ihren aktuellen Achalasie-bezogenen Beschwerden zum Zeitpunkt des Interviews befragt. Gelegentlich unter Symptomen der Achalasie zu leiden, gaben 39 Patientinnen (90,7%) an. Die restlichen 4 Patientinnen (9,3%) berichteten über einen völlig beschwerdefreien Allgemeinzustand.

Aufgeschlüsselt nach der Art der Beschwerden litten 29 Patientinnen (67,4%) unter regelmäßigen Schluckbeschwerden. Bei 17 Patientinnen (39,5%) traten öfter Krämpfe in der Brust auf. Unter regelmäßigem Erbrechen nach der Aufnahme von Speisen litten 5 Patientinnen (11,6%) und 7 Patientinnen (16,3%) gaben an, regelmäßig unter Sodbrennen zu leiden.

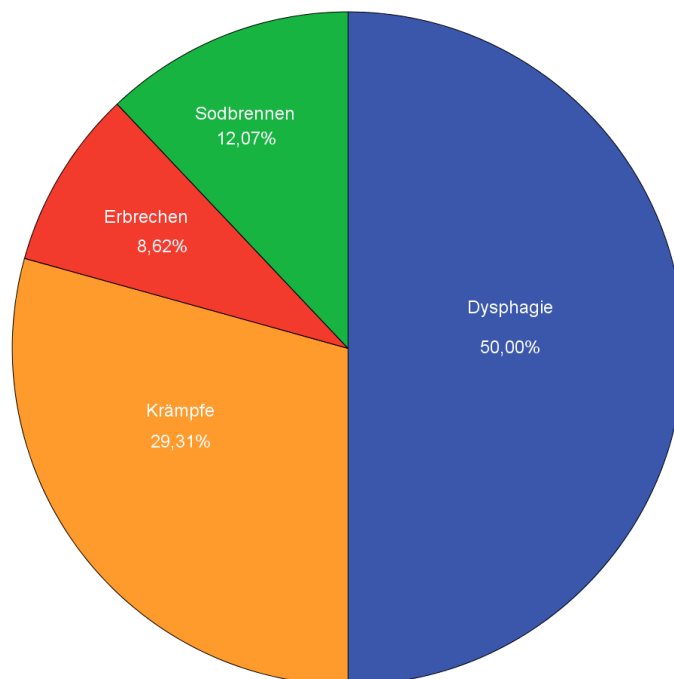


Abbildung 9: Symptome zum Zeitpunkt des Interviews. Die Dysphagie war (immer noch) das häufigste Symptom, wobei die Ausprägung meist nur gering war

Die Hälfte der Patientinnen gab mehr oder weniger ausgeprägte Schluckstörungen an. Fast ein Drittel klagte über (gelegentliche) retrosternale Krämpfe. Allerdings waren die Beschwerden insgesamt recht mild.

Der Eckardt-Score betrug zum Zeitpunkt der Befragung im Mittel 3,5, im Minimum war der Wert 0 (9,3%) und im Maximum 9 (2,3%). Bei den meisten Patientinnen, insgesamt 20,9%, betrug der Eckardt-Score 2.

Tabelle 2: Eckardt-Score zum Zeitpunkt des Interviews (n=43)

Eckardt-Score zum Zeitpunkt des Interviews	0	1	2	3	4	5	6	7	9
Anzahl	4	3	9	8	5	4	6	3	1
Häufigkeit (n=43)	9,3%	7,0%	20,9%	18,6%	11,6%	9,3%	14,0%	7,0%	2,3%

4.3 Beginn der Symptome

4.3.1 Alter der Patienten bei Symptombeginn

Im Durchschnitt begann die Symptomatik bei den Patientinnen im Alter von 33 Jahren. Die Jüngste war bei Symptombeginn 12 Jahre alt, die älteste Patientin 80 Jahre. Es ergeben sich folgende Häufigkeiten des Symptombeginns in einer bestimmten Altersgruppe: In der Gruppe von 11 bis 20 Jahren setzten die ersten Symptome bei 8 Patientinnen (18,6%) ein. Im Alter von 21 bis 30 Jahren bei 14 Patientinnen (32,6%) und zwischen 31 und 40 Jahren litten 13 Patientinnen (30,2%) unter den ersten Symptomen der Achalasie. In der Altersspanne von 41 bis 50 Jahren manifestierten sich die Symptome bei 4 Patientinnen (9,3%). Bei 2 Patientinnen (4,7%) traten erste Symptome im Alter von 51 bis 60 Jahren auf. Jeweils eine Patientin (2,3%) bekam im Alter von 61 bis 70 und 70 bis 80 Jahren ihre ersten Symptome.

Tabelle 3: Erstes Auftreten der Symptomatik nach Altersgruppe

Alter der Patientin bei Symptombeginn	Anzahl	Häufigkeit (n=43)
11 - 20 Jahre	8	18,6%
21 - 30 Jahre	14	32,6%
31 - 40 Jahre	13	30,2%
41 - 50 Jahre	4	9,3%
51 - 60 Jahre	2	4,7%
61 - 70 Jahre	1	2,3%
71 - 80 Jahre	1	2,3%

4.3.2 Symptomatik zu Beginn der Erkrankung

Bei 35 Patientinnen (81,4%) begann die Symptomatik mit dem Leitsymptom der Dysphagie für flüssige und feste Nahrung. Unter Krämpfen in der Brust als Leitsymptom litten 15 Patientinnen (34,9%) zu Beginn der Erkrankung. Bei 14 Patientinnen (32,6%) trat häufiges Erbrechen auf. Bei Symptombeginn hatten 7 Patientinnen (16,3%) verstärktes „Sodbrennen“, 3 Patientinnen (7,3%) verspürten regelmäßig ein Globusgefühl und bei 4 Patientinnen (9,3%) begannen die ersten Symptome mit Regurgitation während des Schlafes.

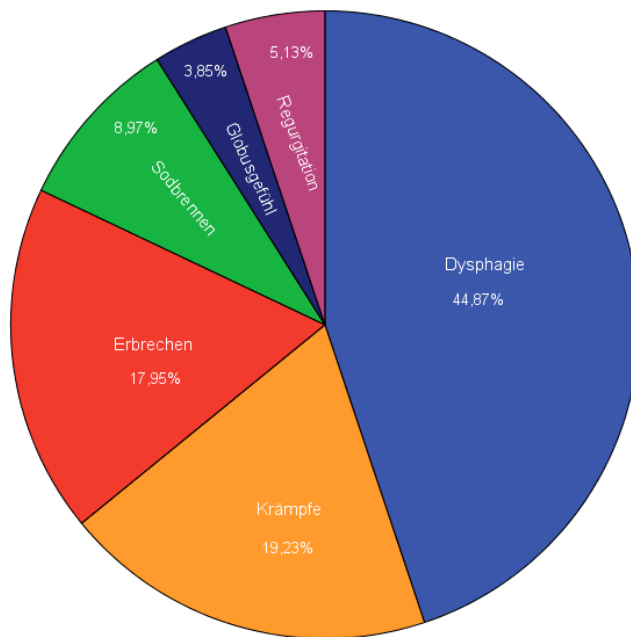


Abbildung 10: Symptomatik zu Beginn der Erkrankung

4.3.3 Eckardt-Score bei Symptombeginn

Die Eckardt-Score betrug bei den Patientinnen zu Symptombeginn im Mittel 6,3. Die Varianz betrug im Minimum den Wert 2 und im Maximum den Wert 12. Mit einer Häufigkeit von 25,6%, war die Score 7 die häufigste. Bei 44,2% der Patientinnen betrug die Score zwischen 4 und 6 bei Beginn der Beschwerden.

Tabelle 4: Eckardt-Score bei Symptombeginn

Eckardt-Score bei Symptombeginn	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
Anzahl	1	3	5	6	8	11	3	2	3	1
Häufigkeit (n=43)	2,3%	7,0%	11,6%	14,0%	18,6%	25,6%	7,0%	4,7%	7,0%	2,3%

4.3.4 Zusammenhang mit einem bestimmten Ereignis

Den Symptombeginn brachten 21 Patientinnen (48,8%) mit einem zeitnahen, bestimmten Ereignis in ihrem Leben in Zusammenhang. Bei 4 Patientinnen (9,3%) traten die Symptome zeitgleich mit einer Schwangerschaft auf. 14 Patientinnen (32,5%) gaben an zu Beginn der Erkrankung unter verstärkter psychischer Belastung gestanden zu haben.

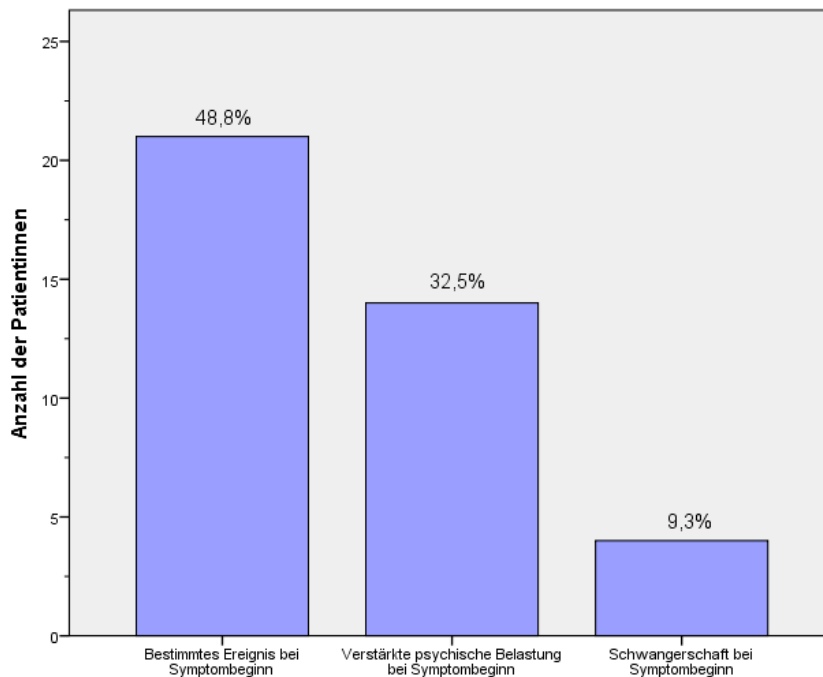


Abbildung 11: Symptombeginn in Zusammenhang mit einem bestimmten Ereignis

Die bestimmten Ereignisse, die die Patientinnen mit ihrem Symptombeginn in Verbindung bringen, sind sehr unterschiedlich. Eine Patientin berichtete von einem Skiunfall mit darauffolgender Prellung der Brust. Eine Patientin berichtete kurz vor Symptombeginn Windpocken gehabt zu haben. Eine weitere gab an kurz zuvor bei der Renovierung ihrer Wohnung lange Stunden die Ausdünstungen von Wandfarbe eingeatmet zu haben. Psychische Belastungen waren beispielsweise ein Pflegefall oder Todesfall in der Familie, eine Flucht aus dem Heimatland, ein belastender Arbeitsplatzwechsel, Sorgen um die Kinder, eine Scheidung oder auch Beziehungsprobleme.

4.3.5 Latenz von Diagnose und Therapiebeginn

Im Mittel vergingen bei den Patientinnen fünf Jahre von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung. Im Minimum erhielten die Patientin sofort nach Aufsuchen ärztlichen Beistandes die Diagnose Achalasie, maximal dauerte es 36 Jahre bis eine Patientin nach Beschwerdebeginn ihre Diagnose erhielt.

Im Durchschnitt unterzogen sich die Patientinnen fünf Jahre nach Auftreten der ersten Symptome einer Therapie. Die Zeitspanne von dem Beginn erster Symptome bis zum Zeitpunkt der Primärtherapie reicht im Minimum von sofortigem Therapiebeginn bis zu 36 Jahre Zeitverzögerung von Symptombeginn bis zur Durchführung einer Therapie.

4.3.6 Relation zwischen Symptombeginn und erster Schwangerschaft

Die Latenz zwischen der ersten Schwangerschaft und dem Symptombeginn lässt sich in folgende Gruppen unterteilen: 3 Patientinnen (7,0%) hatten ihre Symptome mehr als 30 Jahre nach ihrer ersten Schwangerschaft. 4 Patientinnen (9,3%) hatten ihre Symptome zwischen 29

und 20 Jahre nach ihrer ersten Schwangerschaft. 7 Patientinnen (16,3%) bekamen ihre Symptome 10 bis 20 Jahre danach und bei 8 Patientinnen (18,6%) traten die Symptome zwischen 9 Jahre nach der ersten Schwangerschaft und bei 3 Patientinnen (7,0%) zeitgleich mit der ersten Schwangerschaft auf. Bei 11 Patientinnen (25,6%) begannen die Symptome bis zu 10 Jahre vor der ersten Schwangerschaft. Bei 7 Patientinnen (16,3%) traten die ersten Symptome zwischen 11 und 20 Jahre vor der ersten Schwangerschaft auf.

Tabelle 5: Latenz von Symptombeginn und erster Schwangerschaft (n=43)

Zeitlicher Abstand von Symptombeginn und 1. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=43)
Symptombeginn > 30 Jahre danach	3	7,0%
Symptombeginn 29 - 20 Jahre danach	4	9,3%
Symptombeginn 19 - 10 Jahre danach	7	16,3%
Symptombeginn 9 - 1 Jahre danach	8	18,6%
Symptombeginn zeitgleich mit 1. Schwangerschaft	3	7,0%
Symptombeginn 1 - 10 Jahre vorher	11	25,6%
Symptombeginn 11 - 20 Jahre vorher	7	16,3%

4.3.7 Relation zwischen Symptombeginn und zweiter Schwangerschaft

Die Latenz zwischen der zweiten Schwangerschaft und dem Symptombeginn lässt sich in folgende Gruppen unterteilen: Jeweils 2 Patientinnen (4,7%) hatten ihre zweite Schwangerschaft mehr als 30 Jahre vor ihrem Symptombeginn. Bei 6 Patientinnen (14,0%) begannen die ersten Symptome der Achalasie zwischen 19 und zehn Jahre nach der zweiten Schwangerschaft. Nach ein bis neun Jahren traten bei 3 Patientinnen (7,0%) nach der ersten Schwangerschaft erste Symptome auf. Eine Patientin (2,3%) hatte ihren Symptombeginn zeitgleich mit der zweiten Schwangerschaft. Bei 11 Patientinnen (25,6%) traten bis zu zehn Jahre vor der zweiten Schwangerschaft erste Symptome auf und bei 5 Patientinnen (11,6%) begannen die Symptome 11 bis 30 Jahre vor der zweiten Schwangerschaft.

Tabelle 6: Latenz von Symptombeginn und zweiter Schwangerschaft (n=30)

Zeitlicher Abstand von Symptombeginn und 2. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=30)
Symptombeginn > 30 Jahre danach	2	4,7%
Symptombeginn 29 - 20 Jahre danach	2	4,7%
Symptombeginn 19 - 10 Jahre danach	6	14,0%
Symptombeginn 9 - 1 Jahre danach	3	7,0%
Symptombeginn zeitgleich mit 2. Schwangerschaft	1	2,3%
Symptombeginn 1 - 10 Jahre vorher	11	25,6%
Symptombeginn 11 - 30 Jahre vorher	5	11,6%

4.4 Anzahl der Schwangerschaften und der Kinder

4.4.1 Anzahl der Kinder

Eine Patientin (2,3%) hatte zum Interviewzeitpunkt einen Abgang in der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) gehabt und wurde daraufhin nicht wieder schwanger. 12 Patientinnen (27,9%) haben ein Kind. 21 Patientinnen (48,8%) haben 2 Kinder und 6 Patientinnen (14,0%) 3 Kinder bekommen. Zwei Patientinnen (4,7%) haben 4 Kinder und eine Patientin (2,3%) hat 8 Kinder.

Betrachtet wurde jeweils nur die erste Schwangerschaft und bei zwei Schwangerschaften zusätzlich die zweite, beziehungsweise bei mehr als zwei Schwangerschaften, wenn möglich die Schwangerschaft, bei der schon vorher Symptome der Achalasie bestanden haben.

Tabelle 7: Anzahl der Kinder zum Zeitpunkt der Befragung

Anzahl der Kinder pro Patientin	0	1	2	3	4	8
Anzahl Patientinnen	1	12	21	6	2	1
Häufigkeit (n=43)	2,3%	27,9%	48,8%	14,0%	4,7%	2,3%

4.4.2 Schwangerschaften in Korrelation zu dem Beginn der Symptome

Bei 18 Patientinnen (41,8%) bestanden bereits vor der ersten Schwangerschaft Symptome der Achalasie. 22 Patientinnen (51,2%) entwickelten ihre Symptome erst danach und bei 3 Patientinnen (7,0%) begannen die Symptome zeitgleich mit der ersten Schwangerschaft. Bei ihrer ersten Schwangerschaft haben 32 Patientinnen (78,0%) von 41 Patientinnen weniger als ein Jahr benötigt um schwanger zu werden.

Tabelle 8: Symptombeginn in Korrelation zu der ersten Schwangerschaft

Korrelation von Symptombeginn und 1. Gravidität	Anzahl	Häufigkeit (n=43)
Symptombeginn nach 1. Gravidität	22	51,2%
Symptombeginn vor 1. Gravidität	18	41,8%
Symptombeginn zeitgleich mit 2. Gravidität	3	7,0%

Von 43 Patientinnen wurden 30 Patientinnen ein zweites Mal schwanger. Bei 16 Patientinnen (53,3%) bestanden in dieser weiteren Schwangerschaft schon vorher Symptome der Achalasie. Bei 13 Patientinnen (43,3%) traten erst danach Symptome der Achalasie auf und eine Patientin (3,3%) entwickelte während der zweiten Schwangerschaft Symptome der Achalasie.

Tabelle 9: Symptombeginn in Korrelation zur zweiten Schwangerschaft

Korrelation von Symptombeginn und 2. Gravidität	Anzahl	Häufigkeit (n=30)
Symptombeginn nach 2. Gravidität	13	43,3%
Symptombeginn vor 2. Gravidität	16	53,3%
Symptombeginn zeitgleich mit 2. Gravidität	1	3,3%

Bei 9 Patientinnen (20,9%) hat es länger als ein Jahr gedauert schwanger zu werden, 34 Patientinnen (79,1%) wurden sofort schwanger. Von den 18 Patientinnen, die bereits vor der ersten Schwangerschaft eine Symptomatik der Achalasie aufwiesen, haben 4 Patientinnen (22,2%) länger als ein Jahr versucht schwanger zu werden. Bei den 22 Patientinnen, die erst nach der ersten Schwangerschaft Symptome entwickelten, brauchten 5 Patientinnen (22,7%) länger als ein Jahr um schwanger zu werden. Die Patientinnen, die eine Achalasie in der ersten Schwangerschaft entwickelten, sind sofort schwanger geworden. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen ist im Freeman-Halton-Test und im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

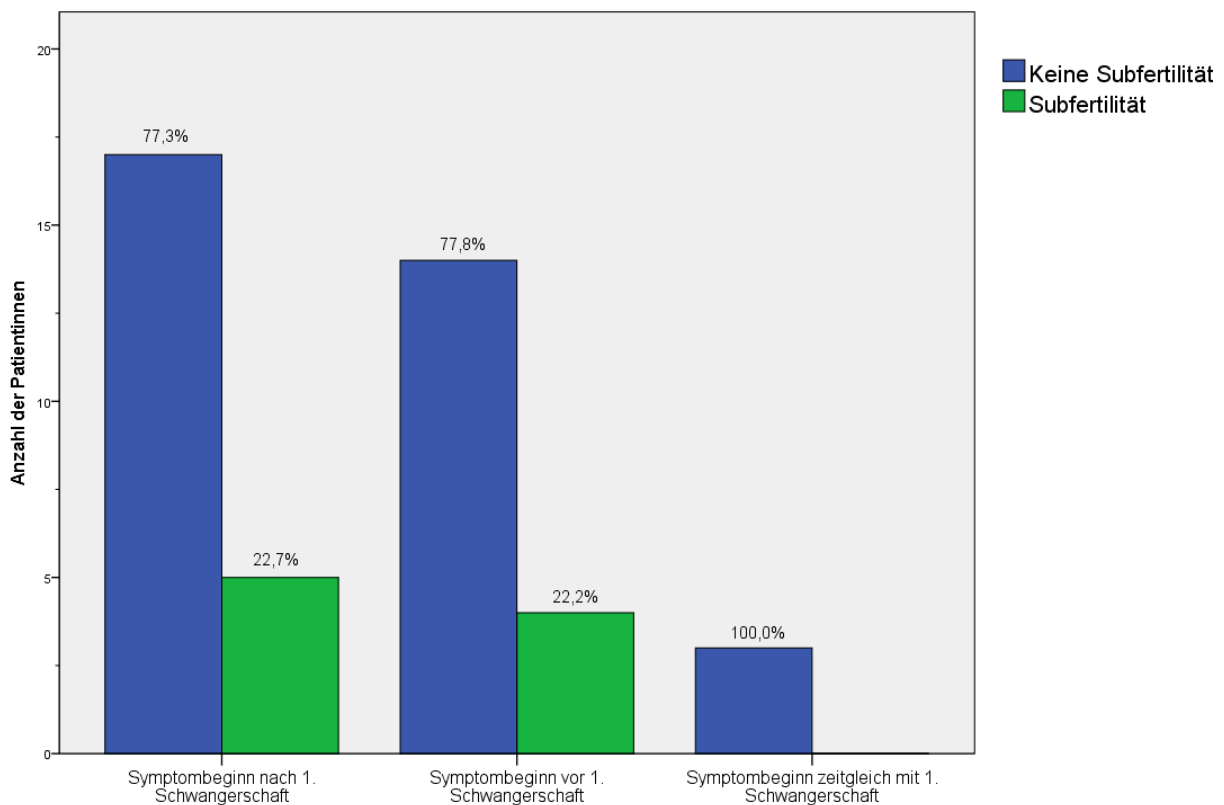


Abbildung 12: Analyse der Fruchtbarkeit in der ersten Schwangerschaft

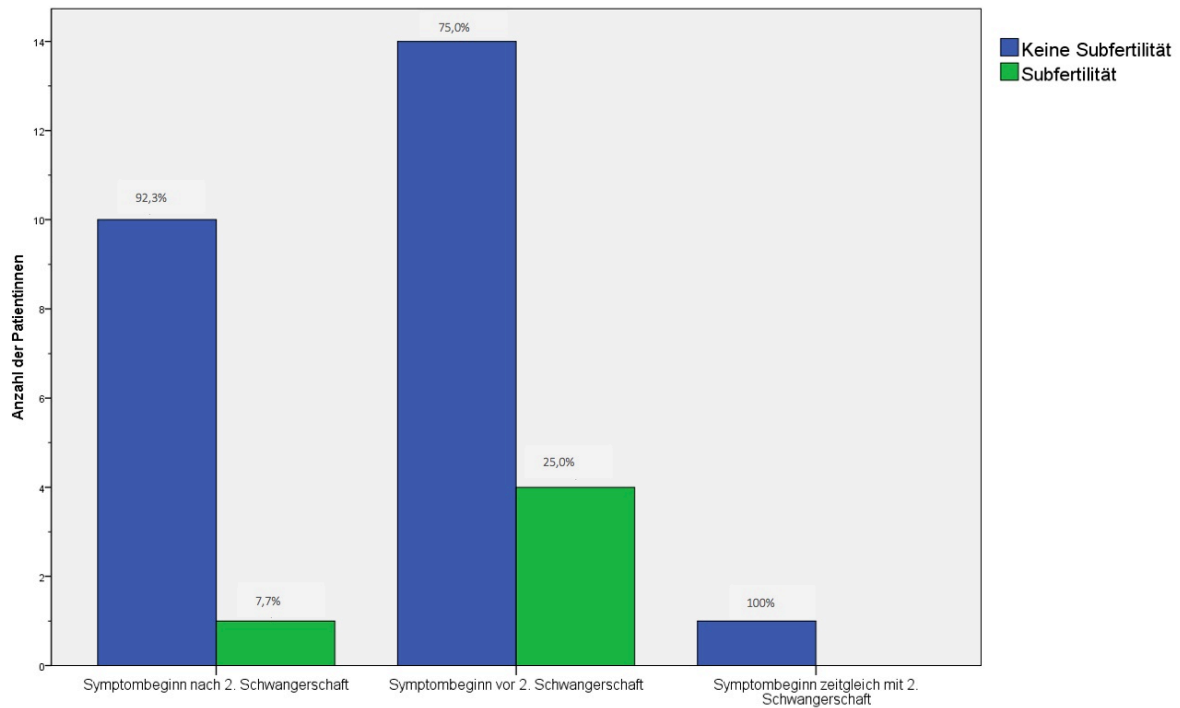


Abbildung 13: Analyse der Fruchtbarkeit in der zweiten Schwangerschaft

In der zweiten Schwangerschaft sind 25 (83,3%) von 30 Patientinnen sofort schwanger geworden und 5 Patientinnen (16,7%) benötigten mindestens ein Jahr für eine erneute Schwangerschaft. Von 16 Patientinnen, die bereits unter Symptomen der Achalasie litten, haben 4 Patientinnen (25,0%) länger als ein Jahr für eine erneute Schwangerschaft benötigt und bei den 13 Patientinnen, bei denen erst danach Beschwerden der Achalasie auftraten, war es nur eine Patientin (7,7%). Die Patientin, die ihre Symptome zeitgleich mit der zweiten Schwangerschaft entwickelte, ist sofort schwanger geworden. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen ist im Freeman-Halton-Test und im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

4.4.3 Vergleich der Fertilität bei gesunden und erkrankten Patientinnen

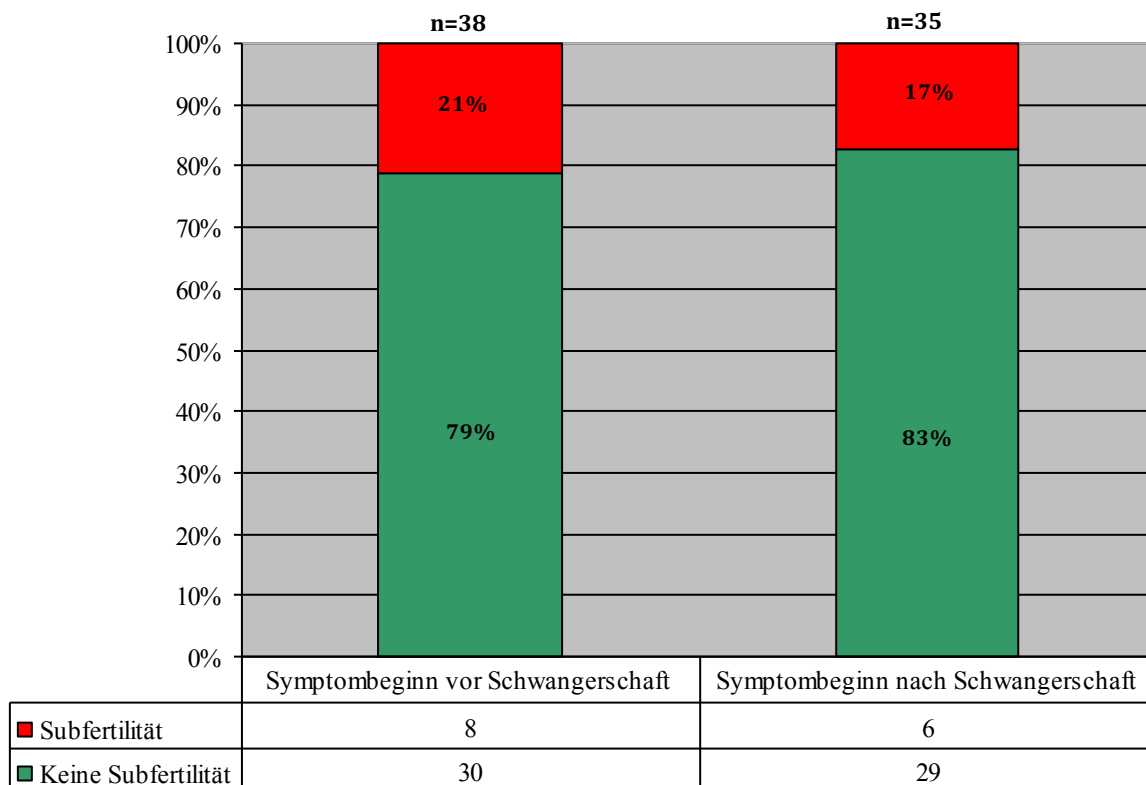


Abbildung 14: Vergleich der Fertilität bei gesunden und erkrankten Patientinnen

In der Gruppe der Patientinnen, die bereits vor einer Schwangerschaft an Achalasie erkrankt waren, haben 8 Patientinnen (21,0%) länger als ein Jahr gebraucht, um schwanger zu werden. Bei den Patientinnen, die erst nach einer Schwangerschaft erkrankt sind, trat eine Subfertilität bei 6 Patientinnen (17,0%) auf. Im Pearson-Chi-Quadrat-Test unterschieden sich die drei Gruppen statistisch nicht signifikant.

4.5 Symptomatik während den Schwangerschaften

4.5.1 Veränderung der Symptomatik in der ersten Schwangerschaft

In der ersten Schwangerschaft ging es 25 Patientinnen (58,1%) vom Allgemeinbefinden her und die Symptomatik betreffend weder besser noch schlechter. Bei 15 Patientinnen (34,9%) verschlechterten sich das Befinden und die Symptomatik, 3 Patientinnen (7,0%) verspürten eine Verbesserung ihrer Symptome und ihres Wohlbefindens.

Tabelle 10: Veränderung des Gesundheitszustandes während der ersten Schwangerschaft

Veränderung der Symptomatik in der 1. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=43)
gleich	25	58,1%
schlechter	15	34,9%
besser	3	7,0%

4.5.2 Veränderung der Symptomatik in der ersten Schwangerschaft in Korrelation zu dem Beginn der Symptome

Von 18 Patientinnen, die ihre Symptome schon vor der ersten Schwangerschaft entwickelt haben, erging es 7 Patientinnen (38,9%) weder schlechter noch besser und 3 Patientinnen (16,7%) erfuhren eine Verbesserung ihrer Symptome während der Schwangerschaft. Bei 8 Patientinnen (53,3%) verlief die Schwangerschaft mit einer erheblichen Verstärkung ihrer Beschwerden. Dysphagie trat bei 7 Patientinnen (38,9%) auf und bei 4 Patientinnen (22,2%) bestand Erbrechen auch über das erste Trimenon hinaus. Zwei Patientinnen (11,1%) gaben an unter starkem Sodbrennen gelitten zu haben und bei ebenfalls 2 Patientinnen (11,1%) trat nächtliche Regurgitation auf. 5 Patientinnen (31,3%) litten unter Krämpfen in der Brust, jedoch trat bei keiner Patientin ein Globusgefühl auf. Bei 12 Patientinnen (66,7%) trat ein Gewichtsverlust während der Schwangerschaft auf.

Bei den 22 Patientinnen, bei denen erst nach der ersten Schwangerschaft Symptome der Achalasie auftraten, hatten 4 Patientinnen (18,2%) einen eher problematischen und beschwerdereichen Schwangerschaftsverlauf und bei 18 Patientinnen (81,8%) verlief die Schwangerschaft unauffällig. Keine der Patientinnen litt unter Schluckbeschwerden, Globusgefühl oder Regurgitation jedoch 3 Patientinnen (13,6%) unter übermäßigem Erbrechen über das erste Trimenon hinaus, 4 Patientinnen (18,2%) unter starkem Sodbrennen und eine Patientin (4,5%) unter Krämpfen und Schmerzen in der Brust. An Gewicht verloren 3 Patientinnen (13,6%) in der ersten Schwangerschaft.

Alle 3 Patientinnen (100,0%) bei denen die Symptome während der ersten Schwangerschaft auftraten, hatten einen komplikations- und beschwerdereichen Schwangerschaftsverlauf. Zwei Patientinnen (66,7%) litten unter Dysphagie, eine Patientin (33,3%) unter übermäßigem Erbrechen auch über das erste Trimenon hinaus. Eine Patientin (33,3%) litt unter starkem Sodbrennen während der gesamten Schwangerschaft. Bei 2 Patientinnen (66,7%) litten an einem Gewichtsverlust. Es traten jedoch weder Regurgitation, Krämpfe, noch ein Globusgefühl auf. Mittels des Pearson-Chi-Quadrat-Tests konnte gezeigt werden, dass sich die drei Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

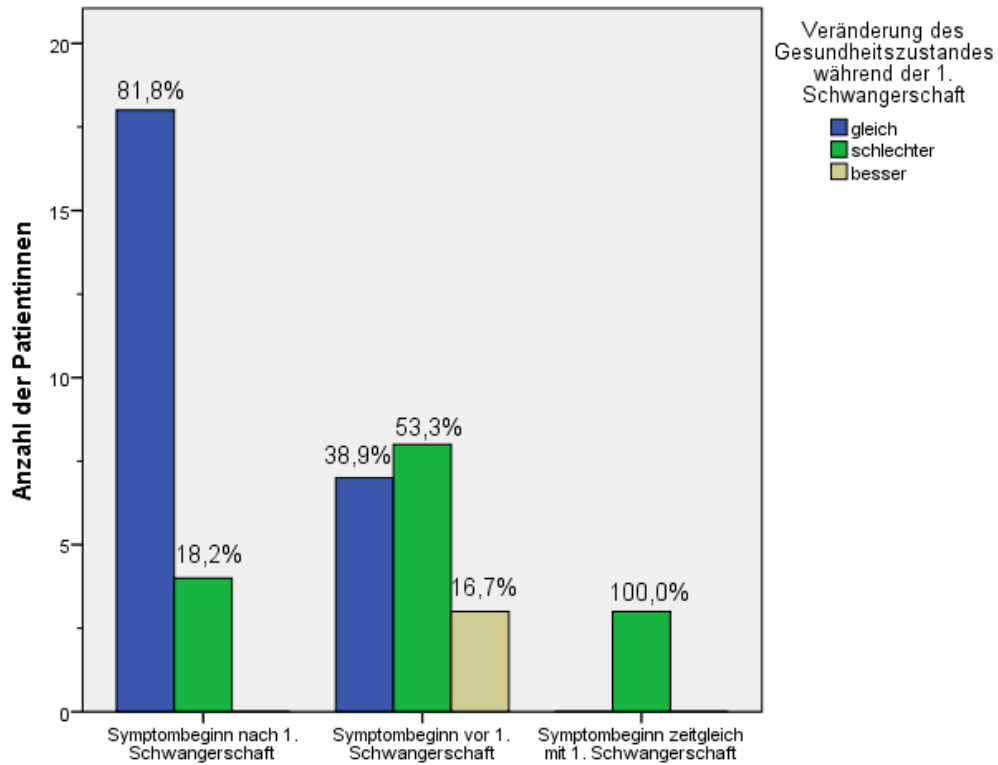


Abbildung 15: Veränderung des Gesundheitszustandes während der 1. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

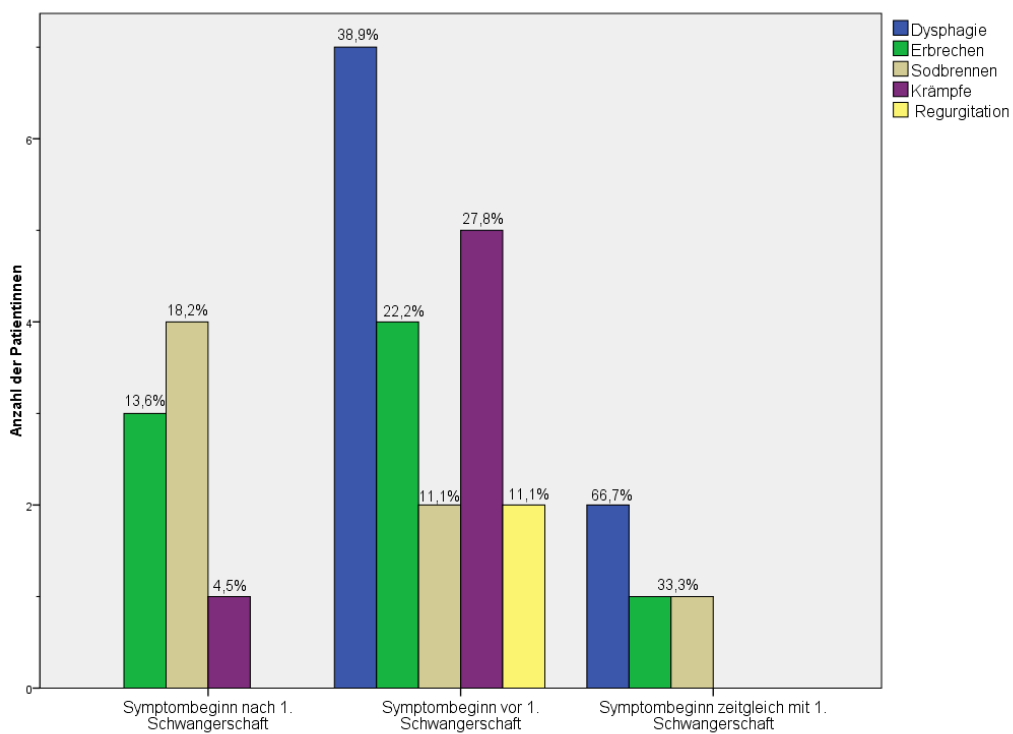


Abbildung 16: Art der Symptome in der 1. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

Eine Veränderung der Symptomatik trat im Durchschnitt in der 20. SSW, im Minimum bereits in der 1. SSW, im Maximum in der 36. SSW auf. Bei 6 (40,0%) von den 15 Patientinnen, die in ihrer ersten Schwangerschaft unter einer Verschlechterung ihrer Symptomatik litten, begann diese Veränderung ersten Trimenon, 4 Patientinnen (26,7%) erfuhren eine Verschlechterung ihrer Symptome im zweiten Trimenon und im dritten Trimenon wurden die Beschwerden die Beschwerden bei 5 Patientinnen (33,3%) schlimmer.

Tabelle 11: Zeitpunkt der Symptomverschlechterung in der ersten Schwangerschaft

Zeitpunkt der Verschlechterung der Symptome in der 1. Gravidität	Anzahl	Häufigkeit (n=15)
1. Trimenon	6	40,0%
2. Trimenon	4	26,7%
3. Trimenon	5	33,3%

4.5.3 Veränderung der Symptomatik in der zweiten Schwangerschaft

Von den 30 Patientinnen, die ein zweites Mal schwanger wurden, hatten 15 Patientinnen (50,0%) einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf, 4 Patientinnen (13,3%) ging es besser und 11 Patientinnen (36,7%) hatten einen beschwerdereichen Schwangerschaftsverlauf.

Tabelle 12: Veränderung des Gesundheitszustandes während der zweiten Schwangerschaft

Veränderung der Symptomatik in der 2. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=30)
gleich	15	50,0%
schlechter	11	36,7%
besser	4	13,3%

4.5.4 Veränderung der Symptomatik in der zweiten Schwangerschaft in Korrelation zu dem Beginn der Symptome

Von den 16 Patientinnen, die ihre Symptome schon vor der zweiten Schwangerschaft entwickelt haben, blieb bei 6 Patientinnen (37,5%) die Beschwerdesymptomatik unverändert, 3 Patientinnen (18,8%) ging es besser als vor der Schwangerschaft und 7 Patientinnen (43,8%) erfuhren eine Verschlechterung ihrer Symptome. Bei 7 Patientinnen (43,8%) traten Schluckbeschwerden auf, 2 Patientinnen (12,5%) litten unter übermäßigem Erbrechen über das erste Trimenon hinaus, unter starkem Sodbrennen und nächtlicher Regurgitation litten 3 Patientin-

nen (18,8%). Krämpfe in der Brust hatten 3 Patientinnen (18,8%), jedoch litt keine der Patientin unter einem Globusgefühl. Bei 8 Patientinnen (50,0%) trat ein Gewichtsverlust auf.

Von den 13 Patientinnen deren Symptome erst nach der zweiten Schwangerschaft auftraten, hatten 9 Patientinnen (69,2%) einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf, eine Patientin (7,7%) ging es während der Schwangerschaft besser als sonst und 3 Patientinnen (23,1%) hatten eine beschwerdereiche Schwangerschaft. Keine der Patientinnen litt unter Dysphagie, Globusgefühl oder Regurgitation. Bei jeweils einer Patientin (7,7%) traten jedoch während der gesamten zweiten Schwangerschaft starkes Sodbrennen, starkes Erbrechen über das erste Trimenon hinaus und Krämpfe in der Brust auf. Unter einem Gewichtsverlust litten 3 Patientinnen (23,1%).

Die Patientin, bei der erste Symptome der Achalasie während der zweiten Schwangerschaft auftraten, hatte einen komplikationsreichen Schwangerschaftsverlauf. Bei ihr traten während der Schwangerschaft Schluckbeschwerden, ein Globusgefühl und ein Gewichtsverlust auf.

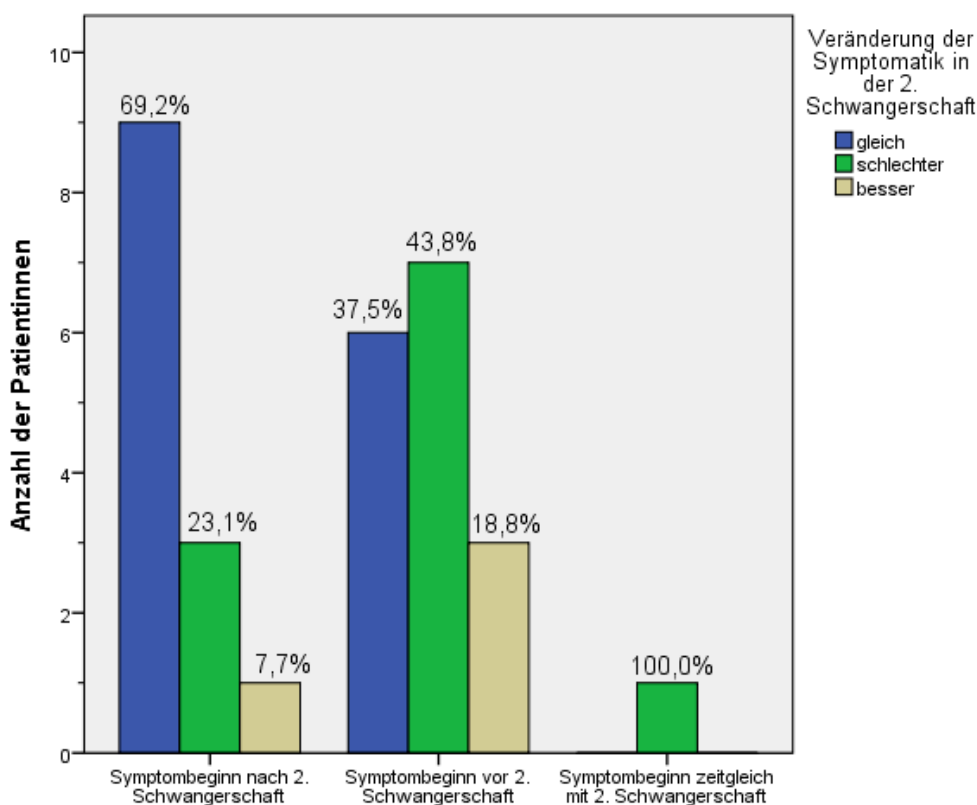


Abbildung 17: Veränderung des Gesundheitszustandes während der 2. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

Im Pearson-Chi-Quadrat-Test unterschieden sich die drei Gruppen statistisch nicht signifikant.

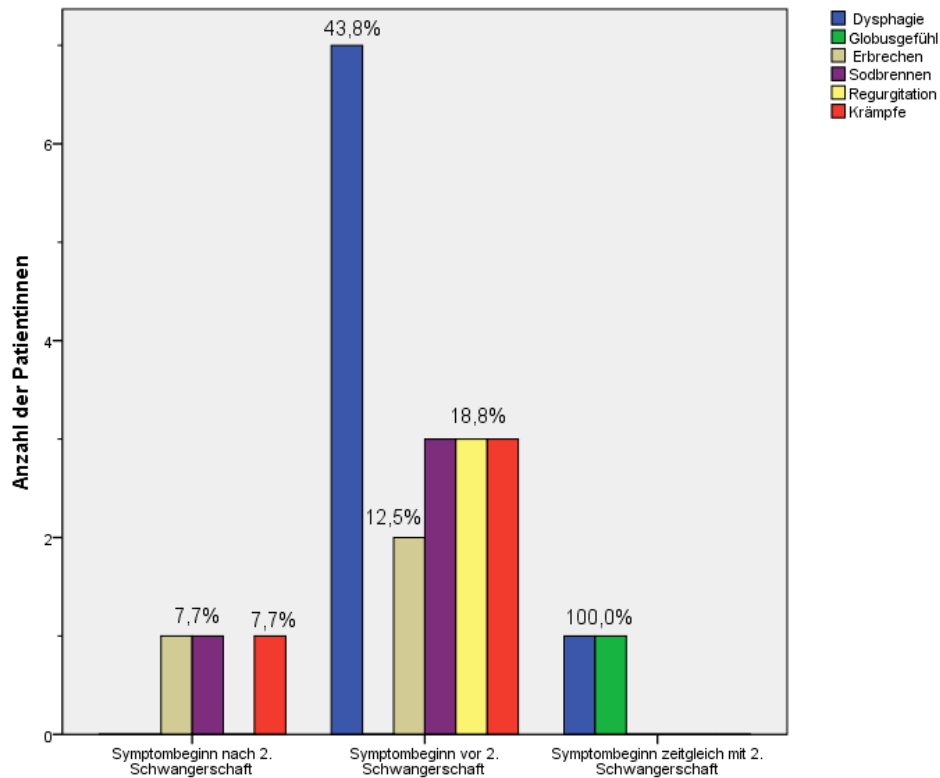


Abbildung 18: Art der Symptome in der 2. Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

Eine Veränderung der Symptomatik trat im Minimum bereits in der 1. SSW auf, im Maximum in der 28. SSW. Im Mittel änderte sich die Beschwerdesymptomatik in der 7. SSW. Bei 8 (72,7%) von 11 Patientinnen, die eine Verschlechterung ihrer Symptomatik in der 2. Schwangerschaft erlitten, trat diese bereits im ersten Trimenon auf. Bei den restlichen 3 Patientinnen (27,3%) verschlechterten sich die Symptome im 2. Trimenon.

Tabelle 13: Zeitpunkt der Symptomverschlechterung in der zweiten Schwangerschaft

Zeitpunkt der Verschlechterung der Symptome in der 2. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=11)
1. Trimenon	8	72,7%
2. Trimenon	3	27,3%

4.5.5 Vergleich der Symptomatik bei gesunden und erkrankten Patientinnen

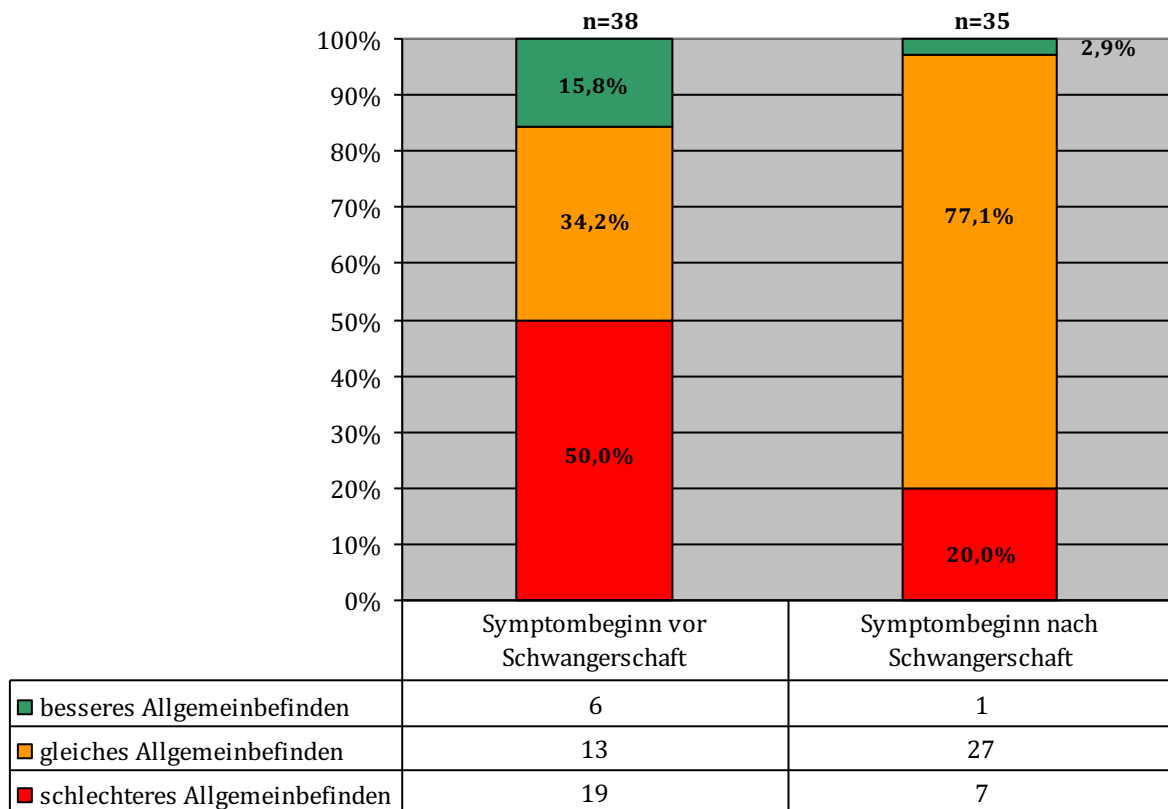


Abbildung 19: Vergleich der Symptomatik bei gesunden und erkrankten Patientinnen

Bei den Patientinnen, die schon vor einer Schwangerschaft an Achalasie erkrankt waren, verschlechterte sich bei 19 Patientinnen (50,0%) der Allgemeinzustand und die Symptomatik während der Schwangerschaft, bei 13 Patientinnen (34,2%) blieb die Symptomatik gleich und 6 Patientinnen (15,8%) erfuhren eine Verbesserung ihrer Beschwerden.

In der Gruppe der Patientinnen, die erst nach einer Schwangerschaft Symptome der Achalasie entwickelten, ging es 7 Patientinnen (20,0%) schlechter während der Gravidität, bei 27 Patientinnen (77,1%) trat keine Veränderung des Allgemeinbefindens ein und eine Patientin (2,9%) berichtete über eine Verbesserung ihres Allgemeinbefindens während der Schwangerschaft. Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Gruppen bezüglich ihres Allgemeinbefindens während der Schwangerschaft statistisch signifikant unterscheiden.

4.6 Veränderung des Körpergewichts

4.6.1 Veränderung des Gewichtes in der ersten Schwangerschaft

Die Veränderung des Gewichtes der Patientinnen während der ersten Schwangerschaft war im Minimum ein Gewichtsverlust von 10,0 kg bis zu einer Gewichtszunahme von 30,0 kg im

Maximum. Im Durchschnitt nahmen die Patientinnen 11,1 kg in der ersten Schwangerschaft zu.

Die 18 Patientinnen, die bereits vor der ersten Schwangerschaft unter Symptomen litten, verzeichneten im Durchschnitt eine Gewichtszunahme von 11,6 kg. Die Untergrenze lag bei 3,0 kg, die Obergrenze bei 30,0 kg. Die 3 Patientinnen, die ihre Symptome während der ersten Schwangerschaft entwickelten, nahmen im Durchschnitt 13,3 kg zu. Das Minimum lag hier bei 9,0 kg, die maximale Gewichtszunahme bei 16,0 kg. Die 22 Patientinnen, die ihre Schwangerschaft vor dem Auftreten erster Symptome hatten, nahmen im Durchschnitt 10,4 kg zu. Das Minimum lag bei einem Gewichtsverlust von 10,0 kg während der Schwangerschaft, das Maximum bei 20,0 kg.

4.6.2 Veränderung des Gewichtes in der zweiten Schwangerschaft

In der zweiten Schwangerschaft betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme 10,5 kg. Das Minimum lag bei einer Gewichtsabnahme von 15,0 kg, das Maximum bei einer Zunahme von 30, kg.

Die 16 Patientinnen, die ihre Symptome bereits vor der zweiten Schwangerschaft entwickelt haben, hatten eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 8,5 kg. Eine Patientin nahm 15,0 kg ab, die höchste Zunahme lag bei 30,0 kg. Die Patientin, bei der die Symptome in der zweiten Schwangerschaft auftraten, nahm 9,0 kg zu. Die 13 Patientinnen, bei denen erst nach der zweiten Schwangerschaft Symptome auftraten, verzeichneten eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 13,5 kg. Das Minimum lag hierbei bei einer Zunahme von 3,0 kg, das Maximum bei 22,0 kg.

4.6.3 Vergleich der Gewichtsentwicklung bei gesunden und erkrankten Schwangeren

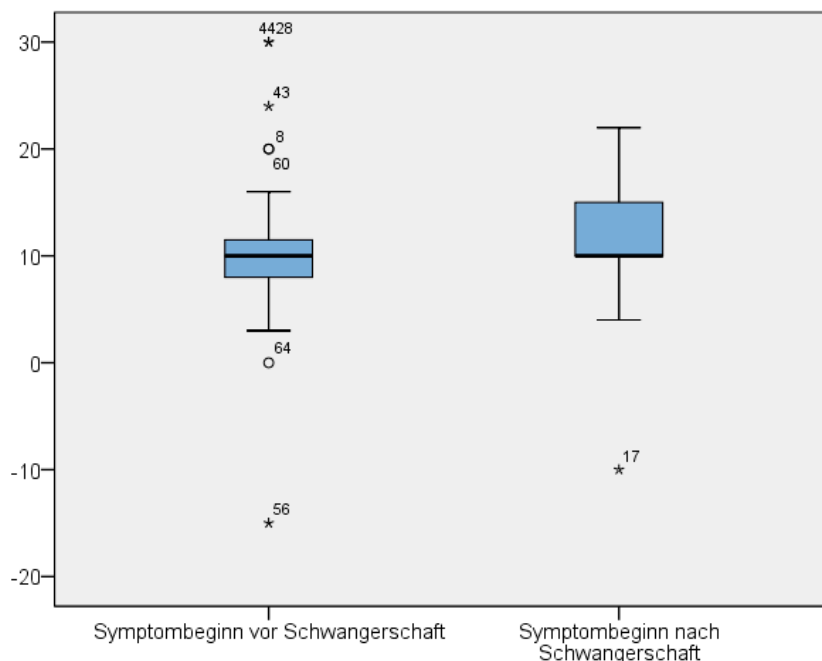


Abbildung 20: Vergleich der Gewichtsentwicklung bei gesunden und erkrankten Schwangeren

Sowohl die Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft an einer Achalasie erkrankt waren, als auch die Patientinnen, bei denen die Erkrankung erst später auftrat, haben im Median 10 kg zugenommen.

4.7 Entbindungszeitpunkt

4.7.1 Entbindungszeitpunkt in der ersten Schwangerschaft

Im Durchschnitt haben die Patientinnen in der 37. SSW entbunden. Der früheste Zeitpunkt lag hier bei einer Fehlgeburt in der 12. SSW, die späteste Entbindung war in der 42. SSW.

Tabelle 14: Zeitpunkt der Entbindung in der 1. Schwangerschaft

Zeitpunkt der Entbindung	Anzahl	Häufigkeit (n=43)
12. SSW	1	2,3%
26. SSW	1	2,3%
29. SSW	1	2,3%
30. SSW	1	2,3%
31. SSW	2	4,7%
32. SSW	1	2,3%
34. SSW	1	2,3%
36. SSW	4	9,3%
37. SSW	2	4,7%
38. SSW	8	18,6%
39. SSW	1	2,3%
40. SSW	18	41,9%
42. SSW	2	4,7%

Bei den 18 Patientinnen, die bereits vor der ersten Schwangerschaft an Symptomen der Achalasie litten, war im Durchschnitt die Entbindung in der 37. SSW. Der früheste Zeitpunkt war in der 12. SSW mit einer Fehlgeburt, der späteste in der 40. SSW.

Bei den 3 Patientinnen, bei denen erste Symptome in der ersten Schwangerschaft auftraten, war der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt in der 40. SSW. Die früheste Entbindung fand in der 36. SSW, die späteste in der 42. SSW statt.

Die 22 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft noch keine Symptome der Achalasie hatten, brachten ihre Säuglinge im Durchschnitt in der 37. SSW zur Welt. Der früheste Zeitpunkt war in der 26. SSW, der späteste in der 40. SSW.

4.7.2 Entbindungszeitpunkt in der zweiten Schwangerschaft

Im Durchschnitt haben die Patientinnen in der zweiten Schwangerschaft in der 38. SSW entbunden. Die früheste Entbindung fand in der 28. SSW und die späteste in der 41. SSW statt.

Tabelle 15: Zeitpunkt der Entbindung in der 2. Schwangerschaft

Zeitpunkt der Entbindung	Anzahl	Häufigkeit (n=30)
28. SSW	1	3,3%
30. SSW	1	3,3%
32. SSW	1	3,3%
33. SSW	1	3,3%
35. SSW	1	3,3%
36. SSW	5	16,7%
37. SSW	2	6,7%
38. SSW	2	6,7%
39. SSW	1	3,3%
40. SSW	13	43,3%
41. SSW	2	6,7%

Bei den 16 Patientinnen mit schon bestehender Beschwerdesymptomatik war die Entbindung im Durchschnitt in der 38. SSW. Der früheste Zeitpunkt lag hier in der 28. SSW, der späteste in der 41. SSW. Die 13 Patientinnen, die ihre Symptome erst nach der 2. Schwangerschaft entwickelten, haben im Durchschnitt in der 37. SSW entbunden. Die früheste Entbindung war in der 30. SSW, die späteste in der 40. SSW. Die Patientin, bei der erstmals Symptome während der zweiten Schwangerschaft auftraten, hat in der 41. SSW entbunden.

4.7.3 Vergleich der Entbindungszeitpunkte bei gesunden und erkrankten Schwangeren

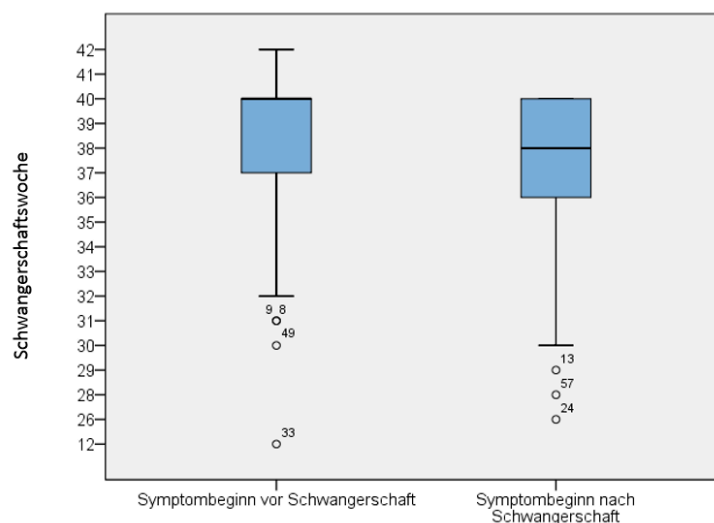


Abbildung 21: Vergleich der Entbindungszeitpunkte bei gesunden und erkrankten Schwangeren

Bei den Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft bereits an einer Achalasie erkrankt waren, war der Entbindungszeitpunkt im Median in der 40. SSW. Bei der Gruppe der Patientinnen, die erst später Symptome der Achalasie entwickelten lag der Median in der 38. SSW.

4.8 Art der Entbindung

4.8.1 Art der Entbindung in der ersten Schwangerschaft

Von den 40 Patientinnen, die in der ersten Schwangerschaft ein gesundes Kind zur Welt brachten, haben 27 Patientinnen (67,5%) und 13 Patientinnen (32,5%) per Kaiserschnitt entbunden.

Tabelle 16: Art der Entbindung in der 1. Schwangerschaft

Art der Entbindung in der 1. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=40)
Spontangeburt	27	67,5%
Kaiserschnitt	13	32,5%

Von 18 Patientinnen, die ihre Symptome bereits vor der ersten Schwangerschaft entwickelt haben, hatte eine Patientin eine Fehlgeburt in der 12. SSW. Von den restlichen 17 Patientinnen haben 13 Patientinnen (76,5%) spontan entbunden und 4 Patientinnen (23,5%) per Kaiserschnitt.

Alle 3 Patientinnen (100,0%), die während der ersten Schwangerschaft Symptome der Achalasie bekamen, haben per Kaiserschnitt entbunden.

Von den 22 Patientinnen, die ihre Symptome erst nach der ersten Schwangerschaft entwickelt haben, hatten zwei Patientinnen eine Totgeburt in der 26. und der 29. SSW. Von den restlichen 20 Patientinnen, die ein gesundes Kind zur Welt brachten, haben 14 Patientinnen (70,0%) spontan entbunden und 6 Patientinnen (30,0%) per Kaiserschnitt.

Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Gruppen der Entbindung hinsichtlich der Korrelation der Symptome in der ersten Schwangerschaft signifikant unterscheiden.

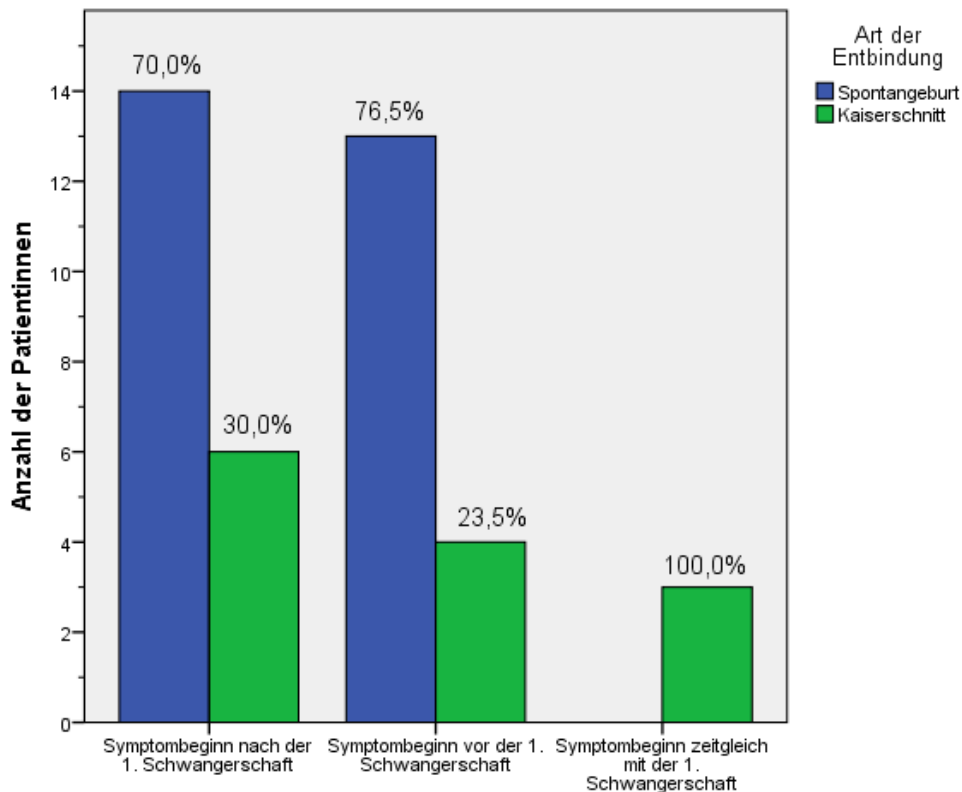


Abbildung 22: Art der Entbindung in Korrelation zu der Symptomatik in der 1. Schwangerschaft

4.8.2 Art der Entbindung in der zweiten Schwangerschaft

Von 30 Patientinnen haben 8 Patientinnen (26,7%) per Kaiserschnitt und 22 Patientinnen (73,3%) spontan entbunden.

Tabelle 17: Art der Entbindung in der 2. Schwangerschaft

Art der Entbindung in der 2. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=30)
Spontangeburt	22	73,3%
Kaiserschnitt	8	26,7%

Bei den 16 Patientinnen mit bereits bestehender Symptomatik haben 6 Patientinnen (37,5%) per Kaiserschnitt und 10 Patientinnen (62,5%) spontan entbunden. Die Patientin, bei der erstmals während der zweiten Schwangerschaft Symptome der Achalasie auftraten, hat spontan entbunden. Bei den restlichen 13 Patientinnen, die erst nach der zweiten Schwangerschaft Symptome entwickelten, haben 2 Patientinnen (15,4%) per Kaiserschnitt und 11 Patientinnen (84,6%) spontan entbunden.

Der Unterschied in den beiden Gruppen der Entbindungsart hinsichtlich der Korrelation der Symptomatik in der zweiten Schwangerschaft ist im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant.

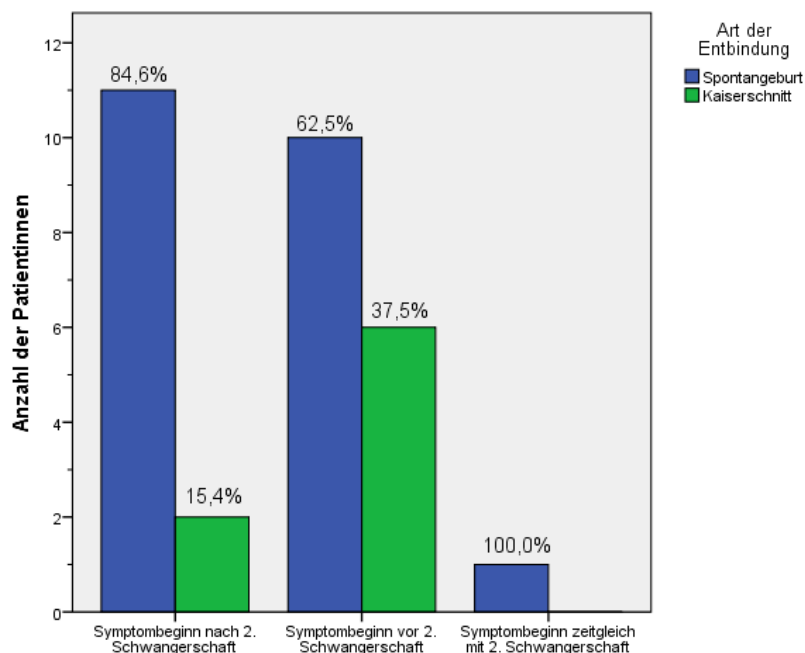


Abbildung 23: Art der Entbindung in Korrelation zu der 2. Schwangerschaft

4.8.3 Vergleich der Entbindungsarten bei gesunden und erkrankten Schwangeren

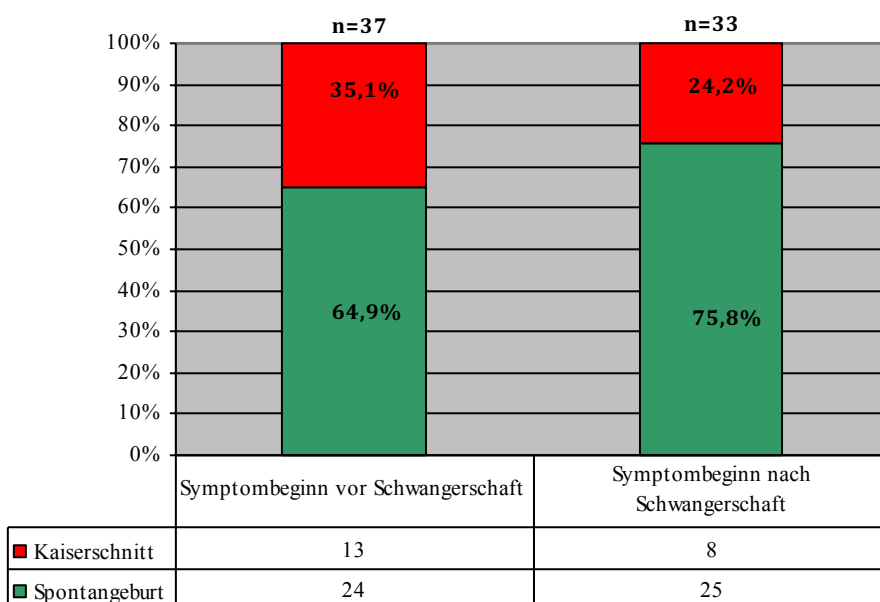


Abbildung 24: Vergleich der Entbindungsarten bei gesunden und erkrankten Schwangeren

Eine Spontangeburt war bei 24 Patientinnen (64,9%), die schon an einer Achalasie erkrankt waren möglich, 13 Patientinnen (35,1%) haben per Kaiserschnitt entbunden. Bei den Patientinnen, die erst nach der Schwangerschaft Symptome einer Achalasie entwickelten, haben 25 Patientinnen (75,8%) spontan und 8 Patientinnen (24,2%) per Kaiserschnitt entbunden. Im Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Art der Entbindung festgestellt werden.

4.9 Geburtsgewicht

4.9.1 Geburtsgewicht in der ersten Schwangerschaft

In der ersten Schwangerschaft haben die Säuglinge im Durchschnitt 3118g bei der Geburt gewogen. Das geringste Geburtsgewicht betrug 930g, das höchste 4400g.

Bei den 18 Patientinnen, die schon vor der ersten Schwangerschaft unter Symptomen der Achalasie litten, kamen die Säuglinge mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3138g zu Welt. Das Minimum lag hier bei 2200g, das Maximum bei 4150g.

Bei den 3 Patientinnen mit der Entwicklung von Symptomen während der ersten Schwangerschaft waren die Säuglinge im Durchschnitt 2972g schwer. Der leichteste Säugling wog 1615g, der schwerste 3800g.

Bei den 22 Patientinnen, die erst nach der ersten Schwangerschaft Symptome entwickelten, war das durchschnittliche Geburtsgewicht 3123g. Der leichteste Säugling wog hier 930g, der schwerste 4400g.

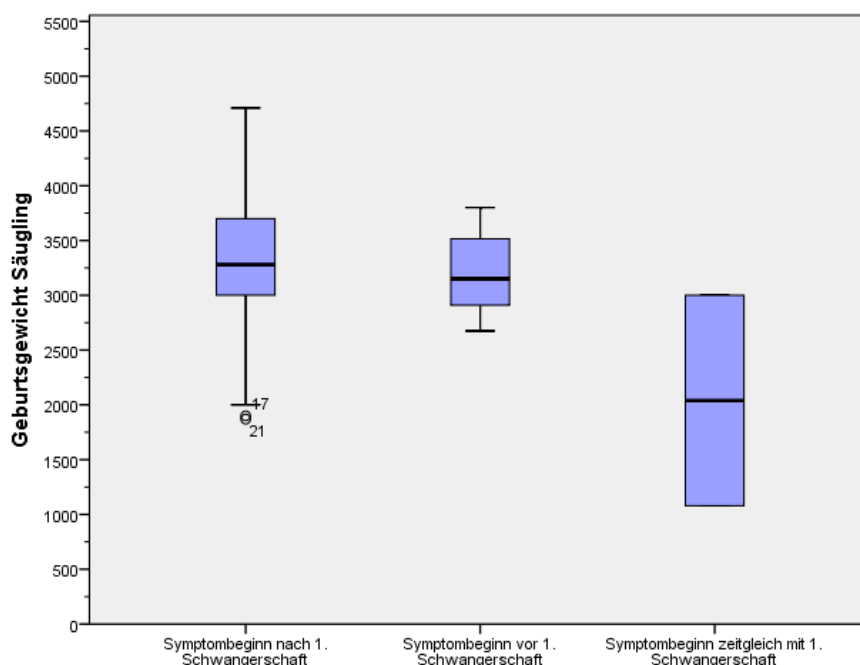


Abbildung 25: Geburtsgewicht der Säuglinge der ersten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

4.9.2 Geburtsgewicht in der zweiten Schwangerschaft

In der zweiten Schwangerschaft lag das durchschnittliche Geburtsgewicht der Säuglinge bei 3140g. Das minimalste Geburtsgewicht betrug 1080g, das höchste 4710g.

Bei den 16 Patientinnen, bei denen bereits vor der zweiten Schwangerschaft Symptome der Achalasie bestanden, betrug das durchschnittliche Gewicht der Säuglinge 3037g. Der leichteste wog 1080g, der schwerste Säugling brachte 3900g auf die Waage.

Der Säugling von der Patientin, die während der zweiten Schwangerschaft Symptome entwickelte, wog bei der Geburt 3280g.

Bei den Patientinnen, die erst nach der zweiten Schwangerschaft unter Symptomen der Achalasie zu leiden begannen, wogen die Säuglinge im Durchschnitt 3255g bei der Geburt. Im Minimum betrug das Geburtsgewicht 1900g, im Maximum 4710g.

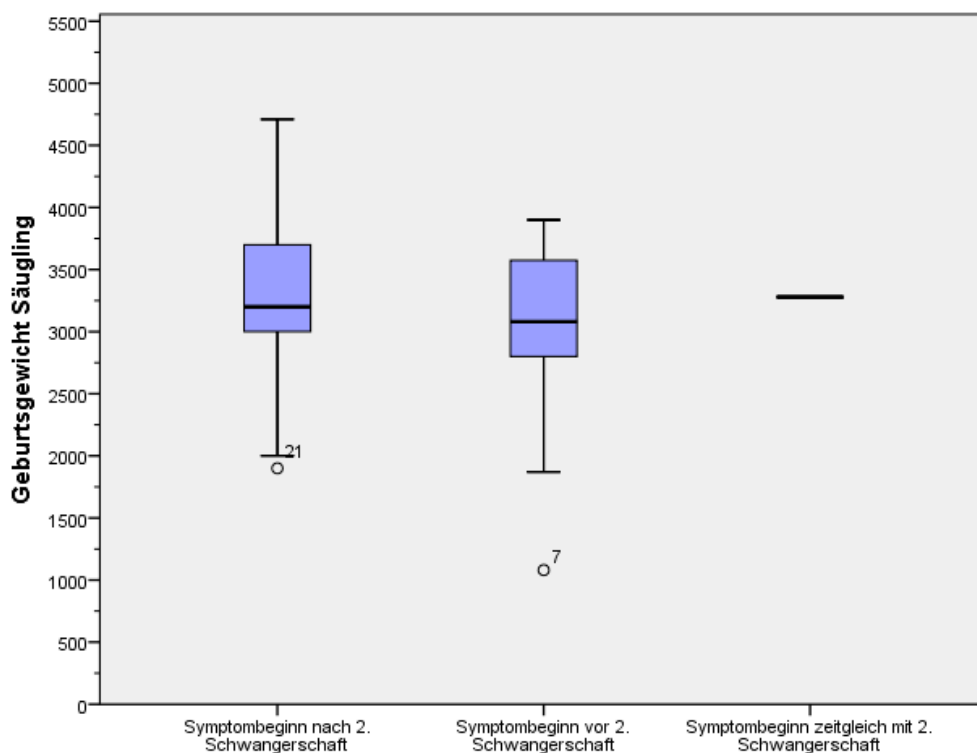


Abbildung 26: Geburtsgewicht der Säuglinge der zweiten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

4.9.3 Vergleich des Geburtsgewichtes bei gesunden und erkrankten Schwangeren

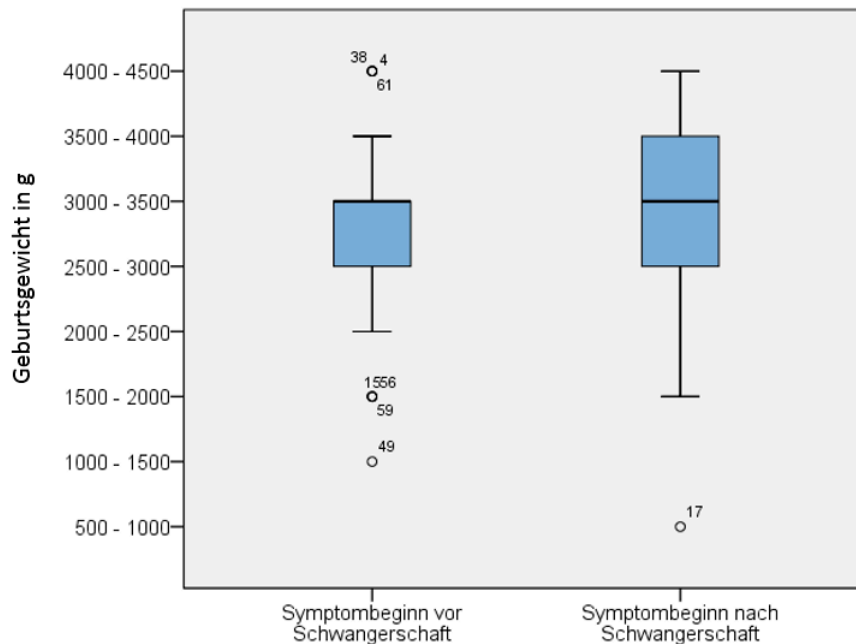


Abbildung 27: Vergleich des Geburtsgewichtes bei gesunden und erkrankten Schwangeren

Sowohl bei den Patientinnen, die schon an einer Achalasie erkrankt waren, als auch bei den Patientinnen, die den Erkrankungsbeginn erst nach einer Schwangerschaft hatten, lag der Median des Geburtsgewichtes der Säuglinge zwischen 3000 bis 3500g.

4.10 Frühgeburten

4.10.1 Frühgeburten in der ersten Schwangerschaft

Von 43 Patientinnen hatten 3 Patientinnen (7,0%) eine Fehlgeburt in der ersten Schwangerschaft. Von den restlichen 40 Patientinnen kamen 8 Säuglinge (20,0%) vor der 37.+ 0 SSW auf die Welt und gelten somit als Frühgeburt [99].

Von den 18 Patientinnen, die ihre Symptome vor der ersten Schwangerschaft entwickelt haben, hatte eine Patientin eine Fehlgeburt und von den restlichen Patientinnen hatten 4 Patientinnen (23,5%) eine Frühgeburt und 13 Patientinnen (76,5%) haben termingerecht entbunden. Bei 6 Patientinnen (33,3%) ereignete sich vor oder in der ersten Schwangerschaft eine Fehlgeburt.

Alle 3 Patientinnen, bei denen die Symptome der Achalasie in der ersten Schwangerschaft auftraten, haben termingerecht entbunden.

Ebenfalls 4 Frühgeburten (20,0%) gab es bei den 22 Patientinnen, die ihre Symptome erst nach der Schwangerschaft entwickelten. Die restlichen 16 Patientinnen (80,0%) haben termingerecht entbunden. In dieser Gruppe gab es weiterhin 2 Fehlgeburten (9,1%).

Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass sich der Zeitpunkt der Entbindung statistisch nicht signifikant von der Korrelation der Symptomatik zur ersten Schwangerschaft unterscheidet.

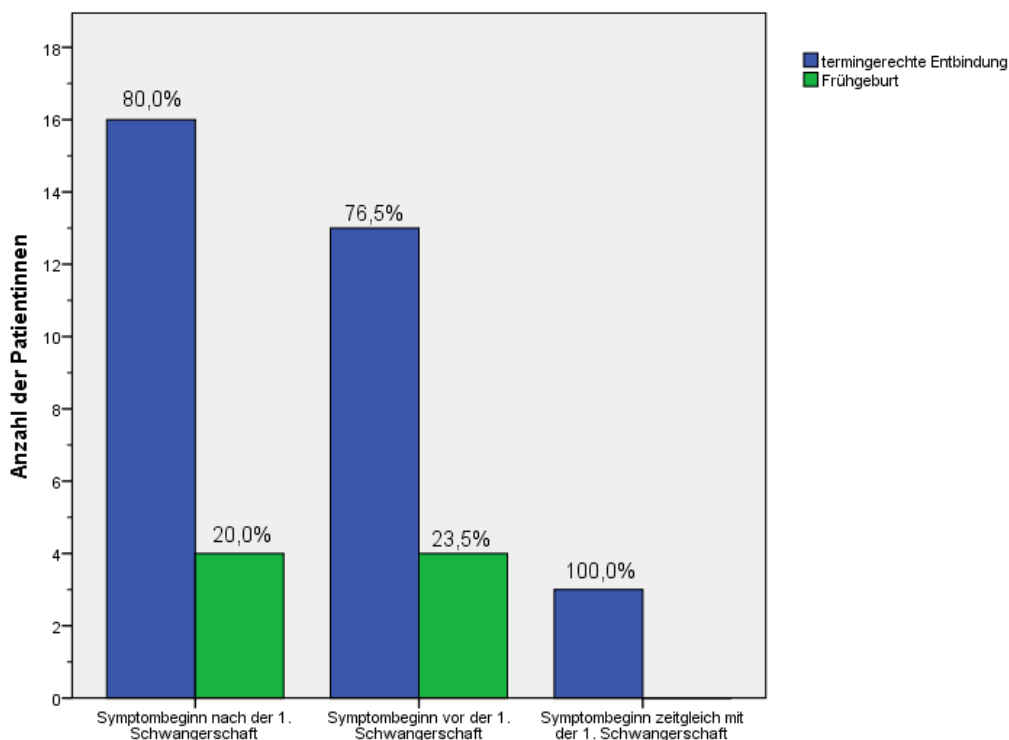


Abbildung 28: Korrelation von Frühgeburt und Symptombeginn bei der 1. Gravidität

Die 18 Patientinnen, die schon vor ihrer ersten Schwangerschaft Symptome der Achalasie aufwiesen, haben im Durchschnitt in der 37. SSW entbunden. Die früheste Entbindung war in ein Abgang in der 12. SSW, die späteste Entbindung in der 40. SSW.

Bei den 3 Patientinnen, deren Beschwerdebeginn zeitgleich mit der ersten Schwangerschaft stattfand, ereignete sich die Geburt im Mittel in der 40. SSW. Die früheste Geburt war in der 36. SSW und die späteste in der 42. SSW.

Die 22 Patientinnen, bei denen eine Achalasie erst nach der ersten Schwangerschaft auftrat, haben im Durchschnitt in der 37. SSW entbunden. Die früheste Entbindung war in der 26. SSW, die späteste Entbindung in der 40. SSW.

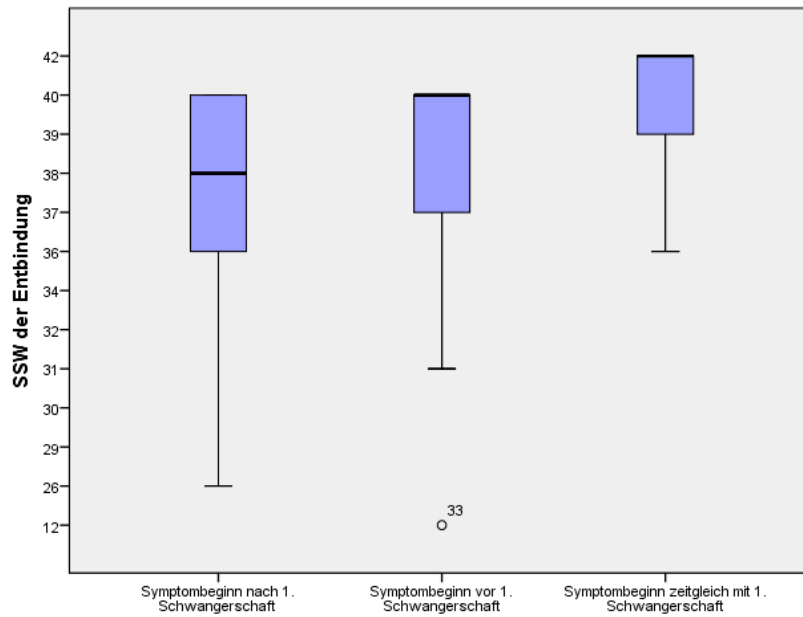


Abbildung 29: Zeitpunkt der Entbindung der ersten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

4.10.2 Frühgeburten in der zweiten Schwangerschaft

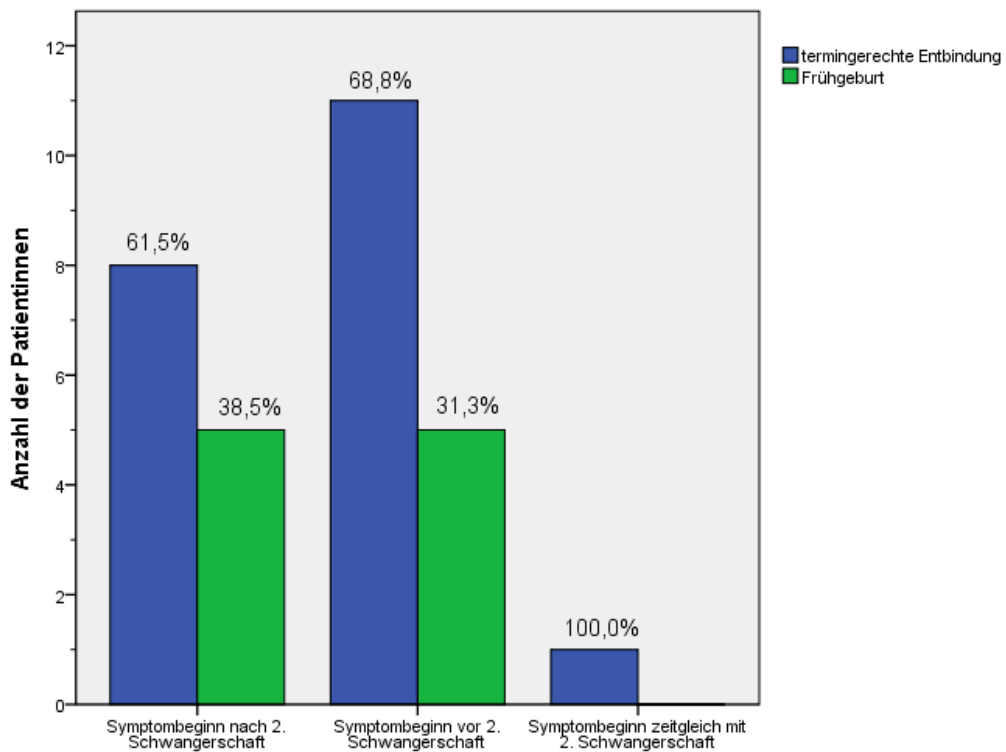


Abbildung 30: Korrelation von Frühgeburt und Symptombeginn bei der 2. Gravidität

Von 30 Patientinnen hatten 10 Patientinnen (24,4%) eine Frühgeburt in der zweiten Schwangerschaft.

Bei den 16 Patientinnen, die schon vor ihrer zweiten Schwangerschaft an Symptomen litten, hatten 5 Patientinnen (31,3%) eine Entbindung vor der 37.+ 0 SSW und somit eine Frühgeburt. 11 Säuglinge (68,8%) kamen termingerecht.

Die Patientin, bei der die Symptome in der zweiten Schwangerschaft begannen, hat termingerecht entbunden.

Bei den 13 Patientinnen, bei denen erst nach der zweiten Schwangerschaft Symptome auftraten, hatten 5 Patientinnen (38,5%) eine Frühgeburt und 8 Patientinnen (61,5%) haben termingerecht entbunden.

Im Pearson-Chi-Quadrat-Test ist der Unterschied des Zeitpunkts der Entbindung hinsichtlich der Symptomatik in der zweiten Schwangerschaft statistisch nicht signifikant.

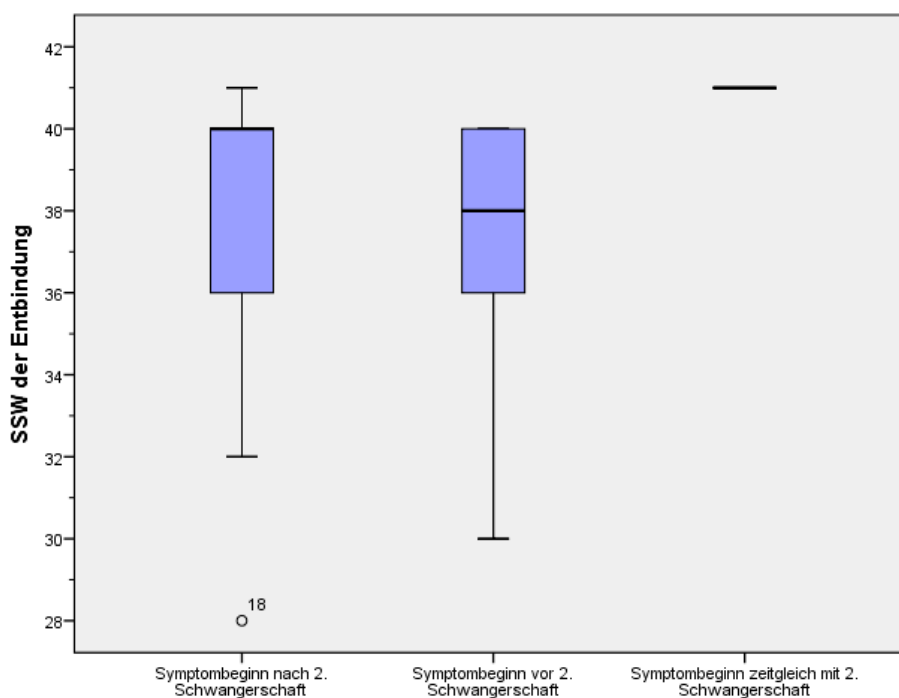


Abbildung 31: Zeitpunkt der Entbindung der zweiten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

Die 16 Patientinnen, die schon vor ihrer zweiten Schwangerschaft Symptome der Achalasie aufwiesen, haben im Mittel in der 37. SSW entbunden. Die früheste Entbindung war hier in der 30. SSW, die späteste in der 40. SSW.

Bei den 13 Patientinnen, bei denen erst nach der zweiten Schwangerschaft Symptome auftraten, haben im Durchschnitt in der 38. SSW entbunden. Die früheste Entbindung fand in der 28. SSW, die späteste Entbindung in der 41. SSW statt.

4.10.3 Vergleich der Frühgeburtsrate bei gesunden und erkrankten Schwangeren

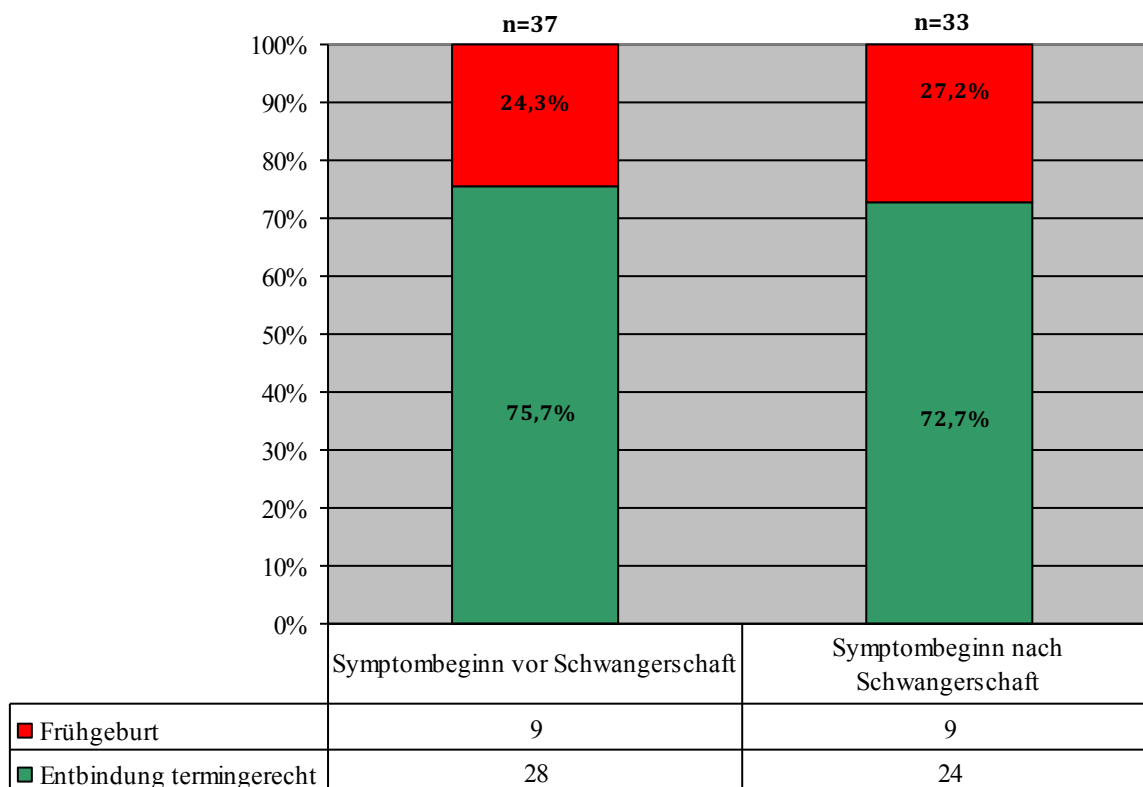


Abbildung 32: Vergleich der Frühgeburtsrate bei gesunden und erkrankten Schwangeren

Bei 28 Säuglingen (75,7%) von den Müttern, die bereits an einer Achalasie litten, war die Entbindung termingerecht, 9 Säuglinge (24,3%) kamen vor der 37.+ 0 SSW auf die Welt. Bei den Patientinnen, die erst nach der Schwangerschaft an einer Achalasie erkrankten, kamen 24 Säuglinge (72,7%) termingerecht zur Welt und 9 Patientinnen (27,2%) hatten eine Frühgeburt.

Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Frühgeburt festgestellt werden.

4.11 Fehlgeburten

In der ersten Schwangerschaft haben von 43 Patientinnen 9 Patientinnen (20,9%) entweder eine Fehlgeburt in der ersten Schwangerschaft oder einen Abgang vor der 12. SSW gehabt.

Von den 18 Patientinnen, die in ihrer ersten Schwangerschaft bereits unter Symptomen der Achalasie litten, hatten 6 Patientinnen (33,3%) vorher schon einmal eine Fehlgeburt erlitten.

Bei den 22 Patientinnen, bei denen erst nach der ersten Schwangerschaft Symptome der Achalasie auftraten, haben vorher 3 Patientinnen (13,6%) eine Fehlgeburt erlitten.

Im Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Fehlgeburt und der Korrelation der Symptomatik hinsichtlich der ersten Schwangerschaft.

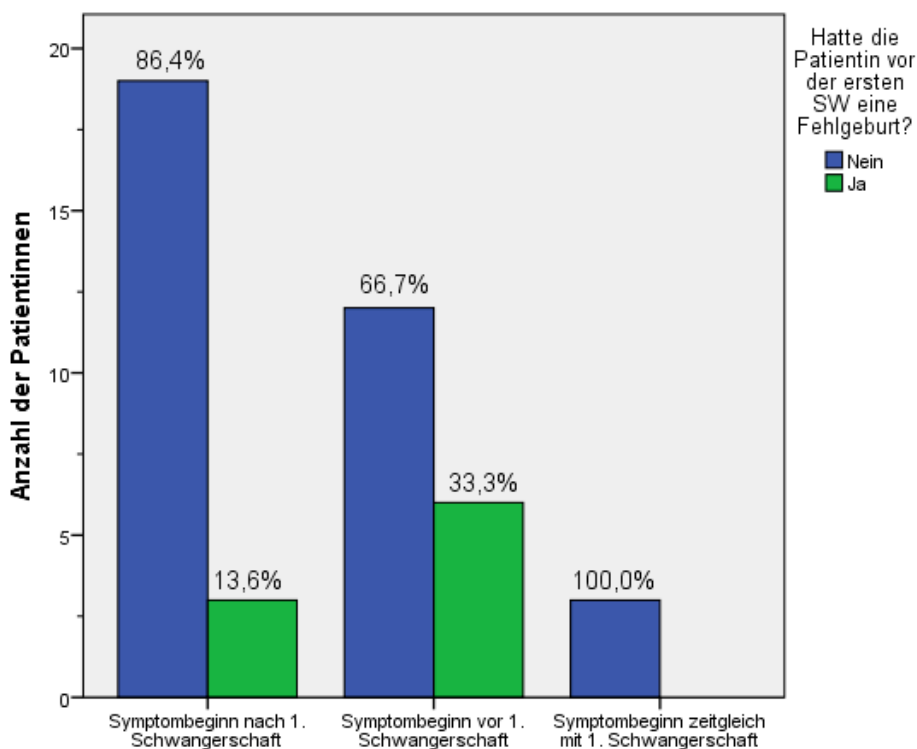


Abbildung 33: Anzahl der Fehlgeburten vor der ersten Schwangerschaft in Korrelation zum Symptombeginn

In der zweiten Schwangerschaft gab es keine Patientin, die eine Fehlgeburt oder einen Abgang hatte.

4.12 Therapie und Einfluss auf Beschwerden

4.12.1 Primärtherapie

Bei 3 Patientinnen wurde bis heute keine achalasiebezogene Therapie durchgeführt. Von den restlichen 40 Patientinnen ließen 27 Patientinnen (62,8%) nach Diagnosestellung eine pneumatische Dilatation durchführen. Bei 5 Patientinnen (18,5%) linderten sich die Beschwerden länger als 12 Monate. Bei 22 Patientinnen (81,5%) traten im ersten Jahr nach der pneumatischen Dilatation erneut Beschwerden auf.

Eine Injektion von Botox in den unteren Ösophagusphinkter als Primärtherapie ließen 3 Patientinnen (7,0%) durchführen. Innerhalb des ersten Jahres traten bei allen Patientinnen wieder regelmäßig Beschwerden und Symptome die Achalasie betreffend auf.

Bei 10 Patientinnen (23,3%) wurde eine laparoskopische Myotomie nach Heller durchgeführt. Davon blieben 8 Patientinnen (80,0%) über einen Zeitraum länger als ein Jahr beschwerdefrei, bei 2 Patientinnen (20,0%) traten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation wieder Beschwerden auf.

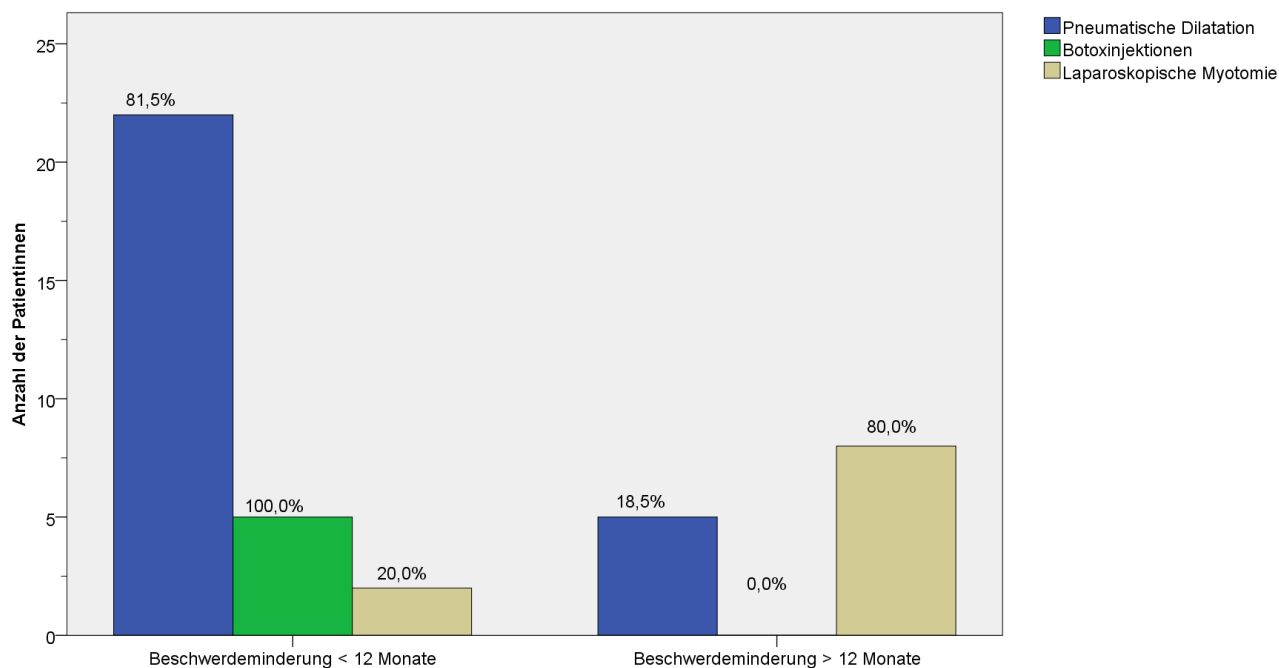


Abbildung 34: Beschwerdeminderung nach Primärtherapie

4.12.2 Latenz von Primär- und Sekundärtherapie

Einer Sekundärtherapie unterzogen sich 28 Patientinnen (65,1%). Im Minimum erfolgte diese innerhalb eines Jahres nach der Primärtherapie bis zu einem Abstand von 25 Jahren nach Therapiebeginn. Im Durchschnitt benötigten die Patientinnen nach 4 Jahren eine erneute Therapie.

4.12.3 Sekundärtherapie

Von den 28 Patientinnen erhielten 8 Patientinnen (28,6%) eine pneumatische Dilatation als Sekundärtherapie und 5 Patientinnen (62,5%) waren danach mindestens ein Jahr beschwerdefrei.

Keine der Patientinnen ließ als Sekundärtherapie Botoxinjektionen durchführen.

Bei 20 Patientinnen (71,4%) wurde als Folgetherapie eine laparoskopische Myotomie nach Heller durchgeführt und 13 Patientinnen (65,0%) waren daraufhin im ersten Jahr nach der Operation beschwerdefrei.

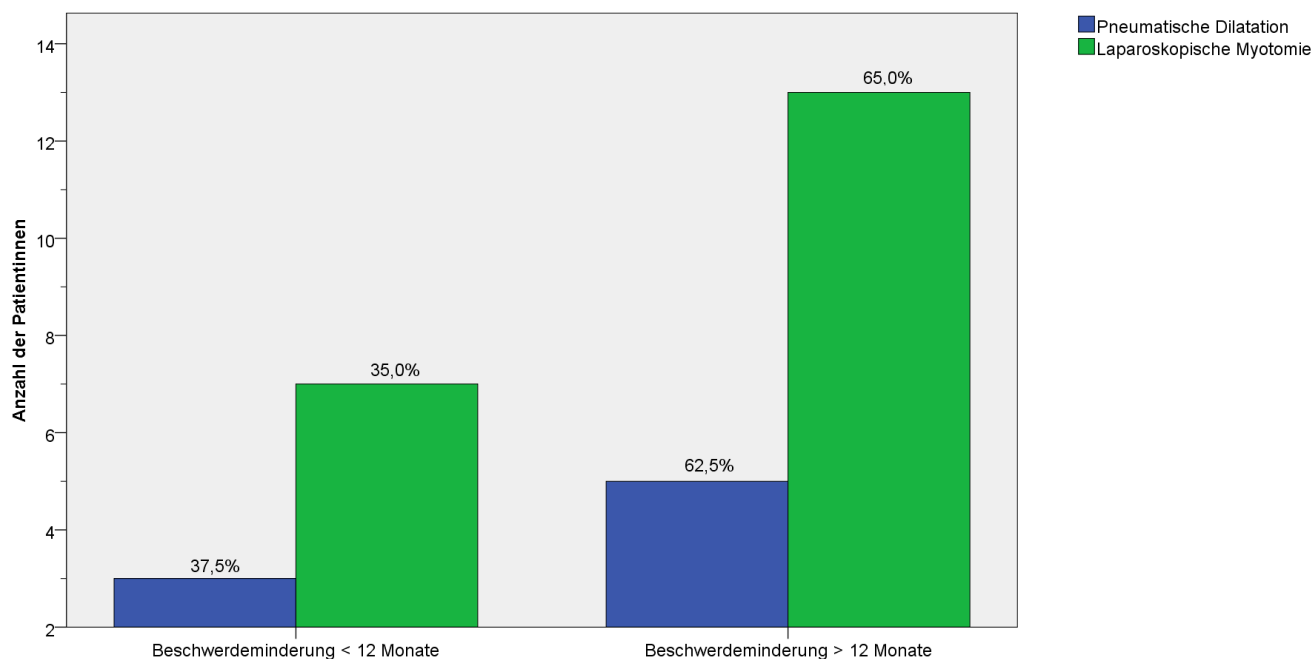


Abbildung 35: Beschwerdeminderung nach Sekundärtherapie

4.12.4 Myotomie in Korrelation zur ersten Schwangerschaft

Von 43 Patientinnen ist bei 30 Patientinnen (70,0%) eine laparoskopische Myotomie durchgeführt worden. Bei 9 Patientinnen (20,9%) wurde eine Operation vor der ersten Schwangerschaft durchgeführt. 21 Patientinnen (48,8%) entschieden sich nach ihrer ersten Schwangerschaft dazu, eine laparoskopische Myotomie vornehmen zu lassen.

Tabelle 18: Therapie der laparoskopischen Myotomie in Korrelation zu der ersten Schwangerschaft

Myotomie in Korrelation zur 1. Schwangerschaft	Anzahl	Häufigkeit (n=43)
Keine Myotomie erhalten	13	30,2%
Myotomie nach der 1. Schwangerschaft	21	48,8%
Myotomie vor der 1. Schwangerschaft	9	20,9%

Von den 9 Patientinnen, die vor ihrer ersten Schwangerschaft eine laparoskopische Myotomie erhalten hatten, ging es einer Patientin (11,1%) während der ersten Schwangerschaft von der Symptomatik her besser. Bei 3 Patientinnen (33,3%) verschlechterten sich die Beschwerden in der ersten Schwangerschaft und 4 Patientinnen (55,6%) hatten eine unveränderte Symptomatik im Schwangerschaftsverlauf. Sie erfuhren weder eine Verbesserung, noch eine Verschlechterung ihrer Symptome.

Von den 13 Patientinnen, die nie eine laparoskopische Myotomie haben durchführen lassen, ging es 5 Patientinnen (38,5%) schlechter, einer Patientin (7,7%) besser und 7 Patientinnen (53,8%) weder besser noch schlechter in der ersten Schwangerschaft.

Von den 21 Patientinnen, die nach ihrer ersten Schwangerschaft die Therapie der laparoskopischen Myotomie erhielten, ging es 7 Patientinnen (33,3%) schlechter und 13 Patientinnen (61,9%) von der Symptomatik her unverändert in der ersten Schwangerschaft und eine Patientin (7,7%) erfuhr eine Verbesserung ihrer Beschwerden.

Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Veränderung des Gesundheitszustandes und der Korrelation der Myotomie zu der ersten Schwangerschaft festgestellt werden.

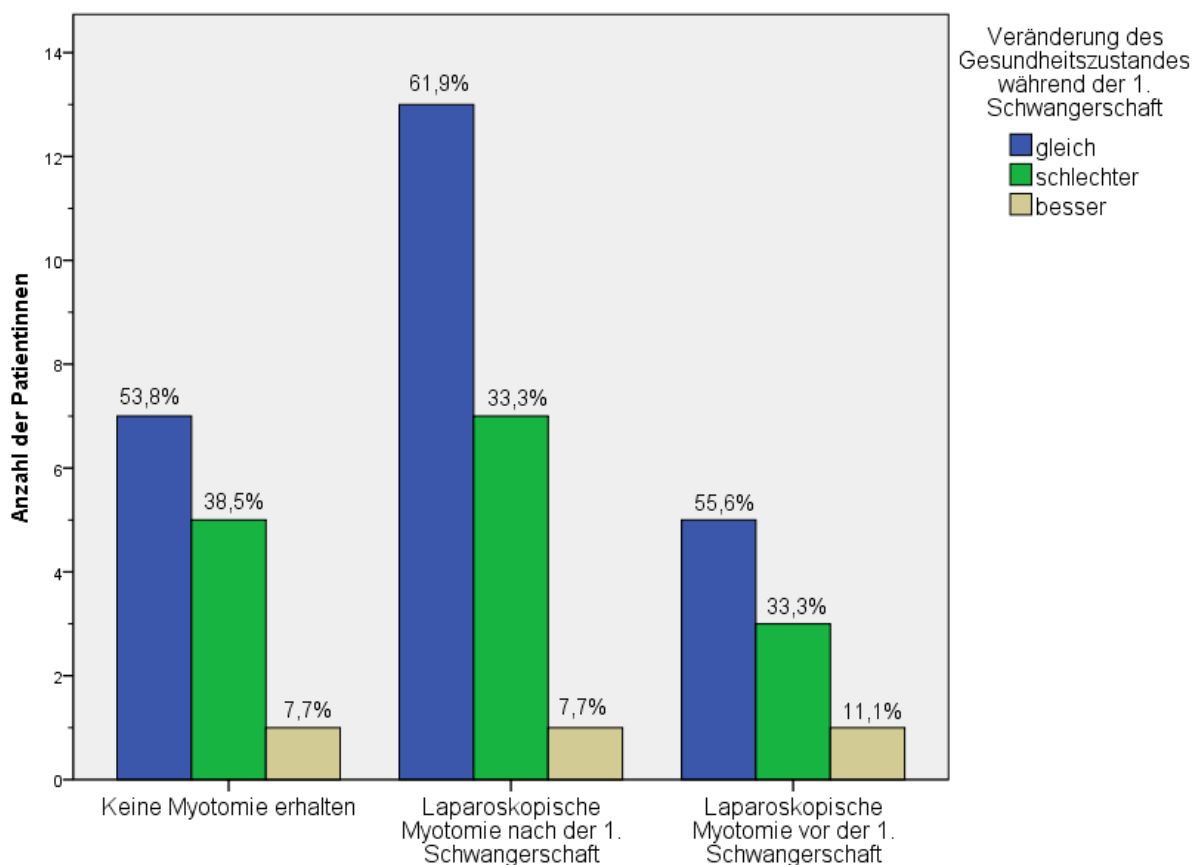


Abbildung 36: Korrelation des Gesundheitszustandes während der 1. Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Durchführung einer laparoskopischen Myotomie

4.12.5 Therapie der Myotomie in Korrelation zur zweiten Schwangerschaft

Von den 16 Patientinnen, die ihre Symptomatik bereits vor der zweiten Schwangerschaft entwickelt haben, hatten 8 Patientinnen (50,0%) eine laparoskopische Myotomie vor ihrer zweiten Schwangerschaft.

Hierbei ging es während der Schwangerschaft 3 Patientinnen (37,5%) weder schlechter noch besser während der Schwangerschaft, 4 Patientinnen (50,0%) verspürten eine Verschlechterung.

ung ihrer Symptome und einer Patientin (12,5%) ging es besser während der zweiten Schwangerschaft.

Im Pearson-Chi-Quadrat-Test stellte sich der Unterschied einer Schwangerschaft mit vorangegangener Myotomie oder ohne und der Veränderung des Gesundheitszustandes während der zweiten Gravidität als nicht signifikant heraus.

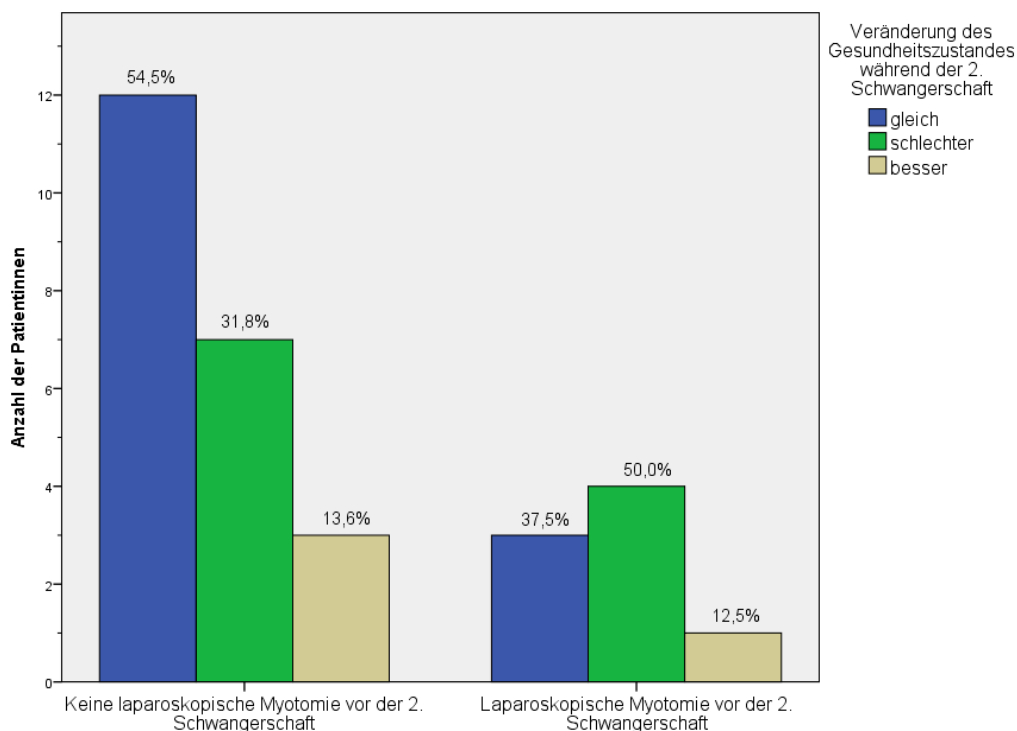


Abbildung 37: Korrelation des Gesundheitszustandes während der 2. Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Durchführung einer laparoskopischen Myotomie

4.12.6 Vergleich der Therapieergebnisse

In der Gruppe der unbehandelten Achalasie-Patientinnen erfuhren 12 Patientinnen (85,7%) eine Verschlechterung ihres Allgemeinbefindens und ihrer Symptomatik. Bei den Patientinnen, die vor ihrer Schwangerschaft eine Dilatation erhalten hatten, ging es 5 Patientinnen (29,4%) in der Schwangerschaft bezüglich ihres Befindens und der Symptome schlechter. Bei 3 Patientinnen (20,0%), die zuvor eine Myotomie erhalten haben, verschlechterte sich in der Schwangerschaft der Gesundheitszustand. Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test konnte bezüglich der Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unbehandelten Patientinnen und den Patientinnen, die zuvor eine Therapie in Form einer Dilatation oder Myotomie erhalten haben, festgestellt werden.

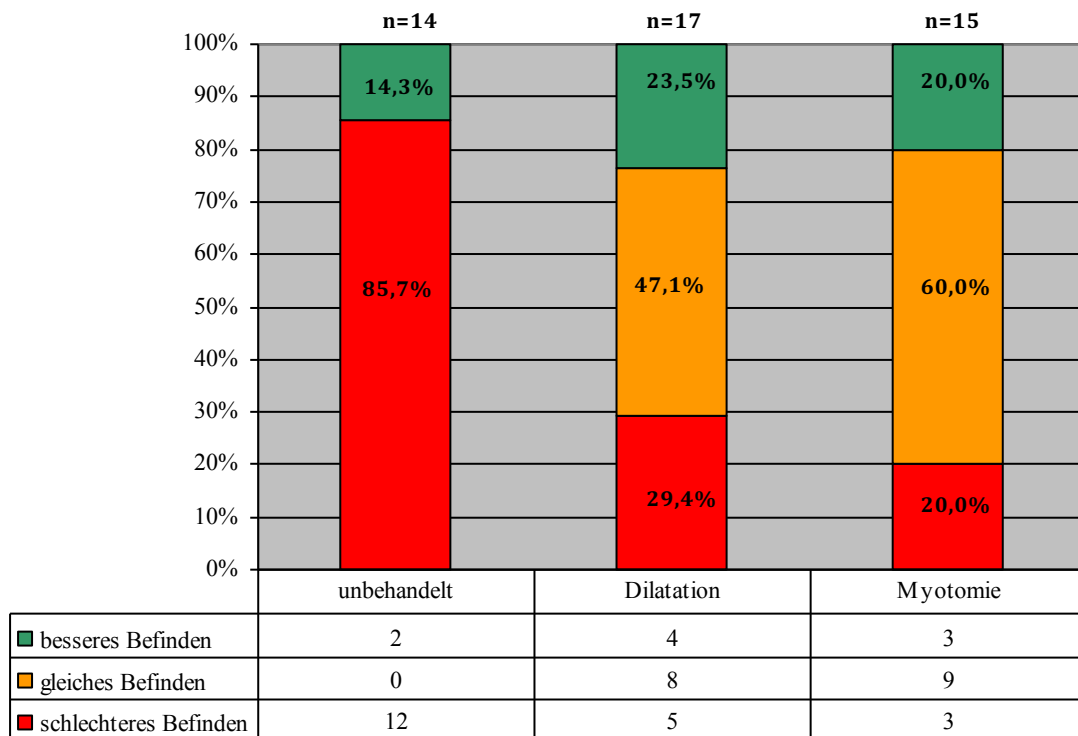


Abbildung 38: Vergleich der Therapieergebnisse

4.12.7 Retrospektive Bewertung einer Myotomie vor einer geplanten Schwangerschaft

Von 43 Patientinnen konnten 12 Patientinnen aufgrund ihrer Erfahrungen eine Aussage darüber machen ob eine Schwangerschaft nach einer laparoskopischen Myotomie angenehmer verlief als ohne oder ob sie empfehlen würden diesen operativen Eingriff vor einer geplanten Schwangerschaft durchführen zu lassen. Von diesen 12 Patientinnen empfehlen 9 Patientinnen (75,0%) eine laparoskopische Myotomie vor einer Schwangerschaft. Demgegenüber stehen 3 Patientinnen (25,0%) darin keine zu erwartende Verbesserung den Schwangerschaftsverlauf betreffend. Eine Patientin ist jedoch bereits innerhalb von 6 Monaten nach der Operation schwanger geworden und bei den anderen beiden Patientinnen sind nach Operation mehr als zehn Jahre bis zur Schwangerschaft vergangen.

5. Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wurde versucht, retrospektiv mittels der vorliegenden Verlaufsdokumentation und eines standardisierten Fragebogens zu ermitteln, ob es eine Wechselwirkungen zwischen Achalasie und Schwangerschaft gibt und wie sich eine Schwangerschaft auf den Verlauf einer Achalasie auswirken kann. Hierfür wurden 43 Patientinnen persönlich oder telefonisch befragt und gemeinsam ein für die Studie entwickelter Fragebogen bearbeitet. Die Ergebnisse sollen im Folgenden detailliert diskutiert werden

5.1 Bewertung der themenbezogenen Literatur

Nach unserem Kenntnisstand gibt es in der Literatur bisher 23 Einzelfallberichte zu Schwangerschaft bei Achalasie mit insgesamt $n = 25$ Fällen, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Die Autoren kommen in ihren Fallberichten zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen.

Clemendor et al. berichten von zwei Schwangerschaften, in denen eine pneumatische Dilatation die akut aufgetretenen Beschwerden der Achalasie mindern konnte und auch zu einem guten Ausgang führte. Weiterhin werden alle Berichte von 1932 bis 1968 zu dieser Thematik zusammengefasst und geschlussfolgert, dass von zehn Schwangerschaften, in denen Symptome der Achalasie auftraten nur die Hälfte erfolgreich verlief. Es wird betont, dass eine Unterernährung der Schwangeren oft einen Folsäuremangel nach sich zieht und für den Fetus große Risiken birgt. Weiterhin muss persistierendes Erbrechen in Assoziation mit Dysphagie und Gewichtsverlust genau untersucht werden und bei zusätzlichem Auftreten von Regurgitationen unbedingt auch an eine Achalasie gedacht werden. Als Therapieregime wird empfohlen, eine pneumatische Dilatation vor einer Operation durchzuführen, da dies den Ernährungszustand der Mütter verbessern kann [26]. Satin, Fiest, Schippert, Paek und Pulanic et al. konnten ebenfalls durch eine pneumatische Dilatation eine Symptomreduktion und Gewichtszunahme bei einer Schwangeren bewirken. Sie betonen, dass eine Gewichtszunahme vor allem ab dem zweiten Trimester für das Wachstum des Fetus sehr wichtig ist und eine Mangelernährung häufig mit Frühgeburten, einem geringen Geburtsgewicht und einer erhöhten Fehlgeburt rate assoziiert ist. Trotz eines fehlenden Beweises wird vermutet, dass die hormonellen und mechanischen Veränderungen einer Schwangerschaft auf die Entstehung einer Achalasie begünstigend wirken können.

Fassina berichtet über einen tragischen Verlauf einer Schwangerschaft, bei der die an Achalasie erkrankte Mutter tot aufgefunden wurde. Aufgrund des Obduktionsberichtes wird vermutet, dass die Patientin eventuell aufgrund einer kurzzeitigen Komprimierung der Trachea verstarb. Es wird vermutet, dass dies bei Achalasie-Patienten, die den normalen Reflex des Aufstoßens verloren haben, häufiger vorkommt. Es wird jedoch auch nicht ausgeschlossen, dass eine direkte Stimulation des Vagusnervs durch den vergrößerten Ösophagus Arrhythmien mit der Folge eines Herzstillstands ausgelöst haben könnte [50].

Tabelle 19: Fallberichte zu Achalasie und Schwangerschaft von 1932 - 2015

Autor	Jahr	Alter der Patientin	Trimester Symptombeginn	SSW Therapie	Therapie	Symptomatik Dysphagie Erbrechen Gewichtsverlust	SSW der Entbindung	Erfolgreicher Ausgang
Roques [135]	1932	25	1	20	PD	Dys/GV	-	N
Roques [135]	1932	37	1	-	-	Erbr/GV	32-36	J
Lindert [91]	1964	-	-	-	-	-	-	J
Karjalainen [81]	1964	23	1	-/28	-/PD	Dys/Erbr/GV	-	N/N
Clemendor [26]	1969	34	1	30	PD	Dys/Erbr/GV	34/38	N/J
Clemendor [26]	1969	22	2	24	PD	Dys/Erbr/GV	36	J
Stroup [158]	1969	27	1	-	-	Erbr	-	J
Satin [139]	1992	28	3	38	PD	Erbr/GV	38	J
Fiest [52]	1993	24	1	8	PD	Dys/Erbr/GV	35	J
Faloon [47]	1993	26	3	-	LHM nach 1. SW	Dys/GV	36/38,5	J
Fassina [50]	1995	23	-	24	Med	Dys/Erbr	-	N
Aggarwal [1]	1997	20	1	20-24	PD	Dys/GV	-	N
Kalish [79]	1999	42	1	29	Med.	Erbr/GV	38	J
Ohno [111]	2000	34	1	27	LHM nach 1. SW	GV/Erbr	27/38	N/J
Schippert [143]	2002	29	2	26	PD	Dys/GV	39	J
Palanivelu [116]	2008	24	2	12-24	LHM	Dys/Erbr/GV	-	J
Pulanic [125]	2008	30	1	26	PD	Dys/GV	38	J
Wataganara [173]	2009	39	2	33	Botox	Dys/GV	35	J
Diaz Roca [34]	2009	36	2	26	Selbstexp. Prothese	Dys/GV	26	J
Paulsen [155]	2010	34	-	-	PD	-	-	J
Paek [115]	2010	37	1	25	PD	Dys/Erbr/GV	35	J
Khandelwal [84]	2011	22	1	20	PE, LHM nach 1.SW	Erbr/GV	34	N/J
Spiliopoulos [155]	2013	38	2	29	PE	Dys/Erbr/GV	37	J
Orth [114]	2015	30	3	34	Botox	Erbr/GV	38	J
Hoofit [73]	2015	23	1	14	PD, Botox	Dys/GV	40	J

Die Therapie der Wahl während der Gravidität stellt für die Autoren die **pneumatische Dilatation** dar [139; 52; 143; 125; 115]. Zwar berichten Aggarwal et al. von einer Schwangerschaft, in der diese Therapie die Beschwerden lindern konnte, jedoch nicht zu einem erfolgreichen Ausgang der Schwangerschaft geführt hat. Dennoch empfehlen sie ebenfalls diese Therapie während der Gravidität durchzuführen. Da die Dysphagie bei dieser Patientin erstmalig während der Schwangerschaft auftrat, wurde zunächst fälschlicherweise eine Hyperemesis gravidarum diagnostiziert und mit Protonenpumpenhemmern behandelt, was eine adäquate Therapie verzögerte. Die folgende Schwangerschaft verlief bei dieser Patientin ohne Komplikationen [1].

In den Fallberichten von Faloon und Ohno werden die beiden Schwangerschaften jeweils einer Patientin vor und nach einer **laparoskopischen Myotomie** miteinander verglichen. Die zweite Schwangerschaft, die jeweils ca. ein Jahr nach der Therapie begann, verlief bei beiden deutlich komplikationsloser. Aufgrund dieser Erfahrung wird angeraten, bei bestehenden Symptomen der Achalasie eine laparoskopische Myotomie vor einer geplanten Schwangerschaft durchführen zu lassen. Ohno et al. nehmen an, dass veränderte mechanische Bedingungen und der mentale Stress während einer Schwangerschaft einen Trigger für das Auftreten einer Achalasie darstellen können. Eine Abgrenzung zur Hyperemesis gravidarum lässt sich ihrer Meinung nach am Zeitpunkt des Erbrechens erkennen. Muss sich die Patientin direkt im Anschluss an eine Mahlzeit übergeben, könnte dies eher ein Hinweis für eine bestehende Achalasie sein. Auch sie empfehlen eine Dilatation als Therapie der Wahl während einer Schwangerschaft, da ansonsten schwerwiegende Komplikationen, den Ausgang der Schwangerschaft betreffend, zu erwarten sind [47; 111; 125]. Palanivelu et al. berichten über eine erfolgreiche laparoskopische Myotomie während einer Gravidität, nachdem zweimalige Ballondilatationen keine Symptomlinderung bewirken konnten. Sie empfehlen den operativen Eingriff im zweiten Trimester durchzuführen, da zu diesem Zeitpunkt das geringste Risiko für Teratogenese, Früh- und Fehlgeburten besteht [116]. Khandelwal et al. berichten jedoch über eine Schwangerschaft, 6 Monate nach der Durchführung einer laparoskopischen Myotomie, bei der im Verlauf eine Hiatushernie auftrat. Es wird deshalb empfohlen nach einer Operation eine angemessene Zeit abzuwarten um das Risiko für diese Komplikation zu verringern [84].

In den Fallberichten von Wataganara, Orth und Hooft et al. wurde eine Schwangere erfolgreich mit Injektionen von **Botulinumtoxin** behandelt. Die Autoren betonen jedoch, dass dies nur in Frage kommt wenn eine pneumatische Dilatation keinen Erfolg verspricht, oder das Risiko einer Ruptur der Speiseröhre zu hoch ist. Eine ausführliche Aufklärung der Patientin ist hier sehr wichtig, da dieses Medikament während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte, auch wenn es Studien gibt, in denen die Anwendung von Botox ohne Konsequenzen für den Fetus blieb. Auf keinen Fall sollte diese Therapie jedoch im ersten Trimester angewendet werden, da die Gefahr eines Abgangs gegeben ist [173].

Die Autoren Spiliopoulos et al. berichten über eine erfolgreiche Behandlung einer schwangeren Patientin mit parenteraler Ernährung. Auf diesem Wege konnte einem Gewichtsverlust entgegengewirkt werden und die Schwangerschaft verlief erfolgreich. Sie betonen aber auch, dass die Therapie während einer Gravidität immer abhängig von den Beschwerden und dem Verlauf der Schwangerschaft ist. Das Risiko einer Ösophagusruptur nach einer Dilatation und einer Fehlgeburt nach der Injektion von Botulinumtoxin sollte nicht außer Acht gelassen wer-

den. Die Anästhesie bei Durchführung einer Myotomie birgt für diese Autoren zu große Risiken und sollte ihrer Meinung nach, im Anschluss an die Schwangerschaft durchgeführt werden [155].

Die Altersspanne der an Achalasie erkrankten 25 schwangeren Patientinnen reicht von 20 bis 42 Jahren. Bei der Mehrheit trat eine derartige Verschlimmerung der Symptomatik bereits im ersten Trimester auf, so dass eine ärztliche Betreuung aufgrund der Beschwerden erforderlich wurde. 15 Patientinnen litten unter häufigem Erbrechen auch über das erste Trimenon hinaus, die Schwangerschaft von 20 Patientinnen war durch einen starken Gewichtsverlust geprägt und bei 16 Schwangeren war eine ausgeprägte Dysphagie festzustellen.

Es muss jedoch betont werden, dass mit Einzelfallberichten allein, keine klare Aussage darüber gemacht werden kann wie sich die bestehende Erkrankung der Achalasie auf eine Schwangerschaft auswirkt und inwiefern sie einen Einfluss auf deren Verlauf hat.

Darüber hinaus gibt es nach unseren Kenntnissen nur eine Studie, die mehrere Patientinnen einbezieht. Auf diese soll im Folgenden im Detail Bezug genommen werden.

In einer retrospektiven Studie von Mayberry et al. wurden im Zeitraum vom Jahr 1970 bis 1984 insgesamt 36 Frauen, die an Achalasie erkrankt waren und an zwei unterschiedlichen Zentren in Cardiff und Nottingham behandelt wurden mit 36 gesunden und gleichaltrigen Frauen verglichen. Abgefragt wurden der Zeitpunkt einer Entbindung, etwaige Fehlgeburten, Symptombeginn, Datum der Diagnose, Verwendung von Verhütungsmitteln und ein eventueller Wirkungsverlust dieser, das Auftreten von verstärktem Sodbrennen oder Morgenübelkeit während der Schwangerschaft, die Relation zwischen dem Symptombeginn und dem Schwangerschaftsbeginn und eine eventuelle Einflussnahme der Schwangerschaft auf die Symptome der Achalasie. Die Frauen waren durchschnittlich 43 Jahre alt und im Median entwickelte sich die Erkrankung 4-6 Jahre nach einer Heirat und wurde mit einer Verzögerung von 5 Jahren diagnostiziert. Im Durchschnitt wurden die Patientinnen in einem Zeitraum von 16 Jahren nach Beginn der Symptome schwanger und wurden im Mittel erst nach fünf Jahren therapiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Schwangerschaften, Fehlgeburten, Geburten und Anzahl der Kinder bei beiden Gruppen. Die Art zu verhüten war vor dem Beginn der Symptome jeweils ähnlich, unterschied sich jedoch signifikant nach Auftreten der Erkrankung. Eine an Achalasie erkrankte Patientin berichtete von einem Versagen des Verhütungsmittels. Von den 20 Frauen, die bereits vor ihrer Schwangerschaft an der Achalasie erkrankt waren, bemerkten 11 Patientinnen keine Veränderung ihrer Beschwerden, zwei Schwangere fühlten eine Verbesserung, drei erlitten eine Verschlechterung und bei vier Patientinnen traten die Symptome erstmalig während der Gravidität auf. Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand beim Auftreten von Refluxösophagitis und Morgenübelkeit im Vergleich mit den gesunden Probandinnen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es keinen statistischen Beweis für einen negativen Einfluss einer Achalasie auf eine Schwangerschaft, deren Ausgang und die Fruchtbarkeit gibt. Sie raten davon ab, eine Schwangerschaft aufgrund einer bestehenden Symptomatik der Achalasie zu beenden und empfehlen stattdessen eine pneumatische Dilatation als Therapie. Jedoch wurde bei dieser Studie nicht analysiert, ob eine medikamentöse oder operative Therapie durchgeführt worden war und auch die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

wurde nicht verglichen. Desweiteren wurde nicht berichtet zu welchem Zeitpunkt in der Schwangerschaft entbunden wurde [102].

Insgesamt ist die Literatur sehr heterogen und macht es kaum möglich, plausible Handlungsempfehlungen abzuleiten.

5.2 Korrelation zwischen Gravidität und der Entwicklung einer Achalasie?

In der Studie von Mayberry hatten die Probandinnen durchschnittlich ein Kind. 20 Patientinnen (55,6%) litten bereits vor ihrer Schwangerschaft unter Symptomen der Achalasie [102]. Im Mittel hatten die Patientinnen unserer Studie zum Zeitpunkt der Befragung zwei Kinder. Dies entspricht den Erhebungen des statistischen Bundesamtes. Demnach hat eine Frau im Laufe ihres Lebens durchschnittlich zwei Kinder in Deutschland und im Jahre 2014 betrug die Geburtenziffer 1,47 Kinder je Mutter [112]. Zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft bestanden bei 18 Patientinnen und bei der zweiten Schwangerschaft bei 16 Patientinnen bereits Symptome der Achalasie. In der Studie von Mayberry et al. begannen die ersten Symptome bei 4 Patientinnen (11,1%) zeitgleich mit einer Schwangerschaft [102]. In unserer Studie entwickelten mit 7,0% in der ersten und 3,3% in der zweiten Schwangerschaft weniger Patientinnen als bei Mayberry erste Symptome der Achalasie während dieser Phase. In der Literatur sind dazu Fallberichte von insgesamt 17 Patientinnen zu finden, bei denen sich erste Symptome in der Schwangerschaft zeigten. Ob zwischen dem Ausbruch einer Achalasie und einer Schwangerschaft eine Verbindung besteht, ist bis heute nicht geklärt. Es wird vermutet, dass eine mechanische Veränderung in Form eines erhöhten Muskeldruckes durch die Expansion des Uterus während der Schwangerschaft Symptome der Achalasie, wie beispielsweise Dysphagie und frequentiertes Erbrechen auslösen könnte. Auch mentaler Stress, der aufgrund der besonderen Situation in denen sich die Gebärende befindet, häufig bei den Patientinnen auftritt, wird als möglicher Trigger gesehen [111]. Die veränderte hormonelle Situation könnte ebenfalls eine Rolle spielen. Erhöhte Progesteronwerte verringern den Ruhedruck des unteren Ösophagus sphinkters durch eine Relaxierung der glatten Muskulatur. Dadurch vermindert sich sowohl die Motilität, als auch der Tonus der glatten Muskulatur. Vor allem im ersten Trimenon wird vermehrt Magensäure produziert und zusammen mit dem geringeren Tonus der Muskulatur im Bereich der Kardie ist ein Reflux von Mageninhalt häufig, der nachfolgend Sodbrennen verursacht. Zunächst kann dieser Mechanismus die Diagnose einer Achalasie während der Schwangerschaft verzögern [168; 18]. Jedoch auch wenn dies eventuell zunächst auf Symptome lindernd wirkt, kann es durch den gleichzeitig erhöhten intra-abdominellen Druck und die Anhebung des Diaphragmas durch den wachsenden Uterus zu einem erhöhten Ruhedruck des UÖS und damit verbundener Dysphagie und häufigem Erbrechen kommen [139; 36; 81]. Es konnte gezeigt werden, dass der UÖS während der Schwangerschaft in die Brusthöhle verlagert wird und sich dort in einem Bereich von negativen Druckverhältnissen befindet. Häufig kann dadurch Nahrung und Magensäure vom Magen in die Speiseröhre zurückfließen und zusätzlich eine Ösophagitis bewirken, welche nach Meinung von Autoren auch zu der Entwicklung von Symptomen der Achalasie beitragen kann [168; 81]. Schon bei der Anamnese der schwangeren Patientinnen ergeben sich erste wichtige Hinweise. Besteht eine Dysphagie in Kombination mit persistierendem Erbrechen über das erste Trimenon hinaus und zusätzlich einem Gewichtsverlust, sollte unbedingt auch die Erkrankung an Achalasie bei der Diagnosestellung in Betracht gezogen werden [1; 26; 139]

Allerdings scheint es trotz gegenteiliger Vermutung nicht so zu sein, dass eine Schwangerschaft eine auslösende Ursache für die Entwicklung einer Schwangerschaft ist. Bei vielen Patientinnen hatte die Erkrankung bereits vorher eingesetzt, während sie bei anderen erst lange nach der Schwangerschaft und jenseits des gebärfähigen Alters auftrat. Das Neuaufreten einer Achalasie während einer Schwangerschaft scheint sehr selten zu sein.

5.3 Einfluss auf die Fertilität?

Bei der Analyse der Fruchtbarkeit war erkennbar, dass von den 38 Patientinnen, die während einer Schwangerschaft bereits unter Symptomen der Achalasie litten, 79,0% sofort schwanger geworden sind und 21% länger als ein Jahr dafür benötigt haben und somit als subfertil gelten. Bei den Patientinnen, bei denen erst danach Symptome auftraten, dauerte es bei 83,0% weniger als ein Jahr um schwanger zu werden und 17,0% können als subfertil eingestuft werden. Es bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Fertilität bei beiden Gruppen. In einer Studie in Deutschland mit 346 gesunden Frauen sind 80% innerhalb eines Jahres schwanger geworden [61]. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Studie aus Dänemark mit 14,754 gesunden schwangeren Frauen in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren, in der 88,6% nicht länger als 12 Monate benötigten um schwanger zu werden [76]. Die Abweichungen zu den Ergebnissen unserer Studie sind nur gering und lassen somit keinen direkten Zusammenhang zwischen einer verminderten Fruchtbarkeit und dem Bestehen einer Achalasie erkennen. Dies wurde in der Studie von Mayberry et al. bestätigt. Es konnte kein negativer Einfluss auf die Schwangerschaft oder Fruchtbarkeit im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe festgestellt werden [102].

5.4 Einfluss der Gravidität auf die Symptomatik bei bereits bestehender Achalasie

Von den bereits an Achalasie erkrankten Patientinnen, erfuhren 34,2% während einer Schwangerschaft weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung ihrer Symptome. Bei der Studie von Mayberry et al., stellten 68,8% keine Veränderung ihrer Symptomatik fest. Eine Beschwerdebesserung erfuhren 12,5% der Patientinnen [102]. In unserer Studie verbesserten sich bei 15,8% in der Schwangerschaft die Beschwerden. Demgegenüber verschlimmerten sich die Symptome im Schwangerschaftsverlauf bei 50,0% der Patientinnen. In der Studie von Mayberry erging es lediglich 18,8% der Patientinnen schlechter [102]. Waren die Patientinnen während einer Schwangerschaft noch nicht an einer Achalasie erkrankt, verschlechterte sich ihr Befinden lediglich bei 20,0%. Somit besteht bei unserer Untersuchung im Vergleich der schon erkrankten und der noch gesunden Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich ihres Befindens während der Schwangerschaften. Es wird angenommen, dass eine Kombination aus der Retention des Nahrungsbreis im unteren Ösophagus und mechanische Änderungen durch eine Erhöhung des intra-abdominellen Drucks und Hebung des Diaphragmas bei der Schwangerschaft für eine Verschlimmerung der Symptomatik verantwortlich sind [26; 81]. Auch Satin et al. gehen davon aus, dass hormonelle und mechanische Veränderungen einen Auslöser für die Symptome während der Gravidität darstellen können [139]. Andere Autoren vermuten auch psychogene Einflüsse als Trigger [91].

5.5 Schwangerschaftsbeschwerden vor Ausbruch der Achalasie

Bei den 35 Fällen, bei denen erste Symptome der Achalasie erst nach der Schwangerschaft auftraten, hatten lediglich 20,0% einen problematischen und beschwerdereichen Schwangerschaftsverlauf. Alle diese Patientinnen gaben an, stark unter Sodbrennen gelitten zu haben. Sodbrennen und Refluxsymptome treten allerdings häufig während der Schwangerschaft auf. In einer Studie mit 607 Schwangeren trat bei 72% Sodbrennen vor allem im dritten Trimester auf und verschlimmerte sich insgesamt mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft [101].

Übermäßiges Erbrechen trat bei den Patientinnen, die erst nach der Schwangerschaft eine Achalasie entwickelt hatten lediglich bei 13,6% auf und Krämpfe in der Brust verspürten 4,5% der Patientinnen. Auch bei der Analyse der zweiten Schwangerschaft verlief die Schwangerschaft bei der überwiegenden Mehrheit (63,3%) unproblematisch. Daraus ist ersichtlich, dass sich aus einem beschwerdereichen Schwangerschaftslauf nicht auf ein möglicherweise späteres Auftreten der Erkrankung Achalasie schließen lässt und dass bei Achalasie-Patienten, die zum Zeitpunkt einer Schwangerschaft unter keiner Symptomatik der Erkrankung leiden und diese womöglich erst später entwickeln, die Gravidität meist keine Auffälligkeiten zeigt.

5.6 Symptomatik während den Schwangerschaften

Der Zeitpunkt der Verschlechterung oder des ersten Auftretens von Symptomen der Achalasie ereignete sich bei den Patientinnen unserer Studie in der ersten Schwangerschaft bei 40,0% im ersten und bei 33,3% im dritten Trimenon der Schwangerschaft. Bei 26,7% trat eine Veränderung im zweiten Trimenon der Schwangerschaft auf. In der zweiten Schwangerschaft begann eine Verschlimmerung der Symptome bei der Mehrheit von 72,7% im ersten Trimenon und nur bei 27,3% im zweiten Trimenon. Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass sich vor allem im ersten Trimester die Symptome der Achalasie verschlimmern. In den Fallberichten, die in der Literatur zu finden sind, haben sich die Beschwerden ebenfalls vor allem im ersten Trimester bei 59% der Patientinnen verschlechtert. Bei 27% trat eine Symptomverschlimmerung im zweiten Trimester und bei 9% im dritten Trimester auf.

Die Symptomatik war bei den Patientinnen unserer Studie in der ersten Schwangerschaft vor allem durch Dysphagie geprägt. Bei 38,9% der Patientinnen, die schon vorher Symptome gehabt hatten und denen es während der Gravidität schlechter ging, traten Schluckstörungen auf und 43,8% der Patientinnen, die ihren Symptombeginn vor der zweiten Schwangerschaft hatten, litten ebenfalls darunter. Von den 25 Fallberichten über eine Achalasie in der Schwangerschaft die in der Literatur zu finden sind, ist von 70% bekannt, dass verstärkt Schluckstörungen aufgetreten sind.

Unter persistierendem Erbrechen über das erste Trimenon hinaus, litten 65 % der Patientinnen der Fallberichte. Im Vergleich dazu gaben in unserer Studie in der ersten Schwangerschaft 22,2% und in der zweiten Schwangerschaft 12,5% der Patientinnen an sich regelmäßig übergeben zu müssen. Unter Übelkeit und verstärktem Erbrechen, einer Emesis gravidarum, leiden 50-90% aller Frauen in der Schwangerschaft. Bei bis zu 20% der Schwangeren bleiben diese Beschwerden bis nach der 20. Schwangerschaftswoche bestehen [53].

Alle Patientinnen, deren Symptome das erste Mal in der Schwangerschaft auftraten, hatten einen sehr schweren und komplikationsreichen Schwangerschaftsverlauf. Die Symptome bestanden meist aus einer Kombination von Dysphagie, übermäßigem Erbrechen auch über das erste Trimenon hinaus und Gewichtsabnahme. Bei 50,0-66,7% unserer Patientinnen bestand zunächst ein Gewichtsverlust oder eine unzureichende Gewichtszunahme wenn Symptome der Achalasie schon vor der ersten Schwangerschaft bestanden haben oder diese zeitgleich mit der ersten Schwangerschaft auftraten. Durch entsprechende Therapien betrug jedoch die mediane Gewichtszunahme 8,5-11,6 kg. Ähnliche Ergebnisse resultierten in der zweiten Schwangerschaft. Dies bestätigt sich auch in den 25 Patientenfällen, die in der Literatur zu finden sind. Hier erlitten 87% einen Gewichtsverlust während der Schwangerschaft.

Die Kombination dieser Symptome gibt einen wichtigen Hinweis für die Diagnostik einer Achalasie während der Gravidität. Bei persistierendem Erbrechen unverdauter Nahrung in Assoziation mit einer Dysphagie und einem Gewichtsverlust sollte an eine Achalasie gedacht werden. Die empfohlene Zunahme an Gewicht beträgt zwischen 11–15 kg, mit einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,6 kg im ersten Trimester und 0,44 kg pro Woche im zweiten und dritten Trimester [132]. Jegliche Gewichtsabnahme sollte weitere diagnostische Maßnahmen nach sich ziehen, da vor allem die Gewichtszunahme im zweiten Trimester sehr wichtig für die Entwicklung des Fetus ist [7]. Der Vomitus ist bei Achalasie alkalisch und nicht sauer, wie es der Fall wäre, wenn das Erbrechen durch die Schwangerschaft bedingt ist [26; 139; 135]. Um die eventuell falsche Diagnose Hyperemesis gravidarum, von der häufig bei übermäßigem Erbrechen ausgegangen wird, zu vermeiden, ist es notwendig auch Symptome wie Dysphagie und Gewichtsverlust abzufragen [1]. Desweiteren zeigt sich hier meist ein Beschwerdemaximum in der neunten bis 13. Schwangerschaftswoche und die Symptome dauern höchstens bis zur 20. Schwangerschaftswoche an [97]. Bei therapieresistenten epigastisch-retrosternalen Symptomen ist es für eine schnelle und effektive Therapie ebenfalls notwendig, neben des Verdachtes auf ein HELLP-Syndrom oder einer Refluxösophagitis eine Achalasie zu bedenken und auszuschließen [143].

5.7 Entbindung Schwangerschaften

In unserer Untersuchung konnten 64,9% der schon an Achalasie erkrankten Patientinnen spontan entbinden und 35,1% benötigten einen Kaiserschnitt. Bei den Patientinnen, bei denen erst nach einer Schwangerschaft Symptome der Achalasie auftraten, haben 24,2% per Kaiserschnitt entbunden. Hinsichtlich der Art der Entbindung bestand hier kein statistisch signifikanter Unterschied. Bemerkenswert ist jedoch, dass alle Patientinnen, die ihre Symptome zeitgleich mit der ersten Schwangerschaft entwickelten per Kaiserschnitt entbunden haben. Bei den 25 Fallberichten aus der Literatur unterscheiden sich die Ergebnisse nur in geringem Maße. Hier haben 84% spontan und 24% per Kaiserschnitt entbunden. Bei 8% ist die Mutter bei der Geburt verstorben und insgesamt verliefen 73,9% der Schwangerschaften erfolgreich. Der Anteil der Geburten mit Kaiserschnitt unterscheidet sich in unserer Studie nicht signifikant von den Geburten weltweit. Momentan wird bei durchschnittlich 18,6% aller Geburten in 150 Ländern ein Kaiserschnitt durchgeführt. Südamerika und die Karibik führen die Statistik mit 40,5% an und in Europa werden 25% der Kinder per Kaiserschnitt entbunden. Tendenziell ist ein Anstieg von 12,4% weltweit in den letzten 24 Jahren ersichtlich und mittlerweile ist eine von fünf Geburten eine Sectio [10].

5.8 Frühgeburtsrate

Bei den Patientinnen, die bereits vor der Schwangerschaft an Achalasie erkrankt waren betrug die Frühgeburtsrate 24,3%. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft in unserer Studie noch nicht unter einer Achalasie litten, hatten zu 27,2% eine Frühgeburt. In der Literatur gibt es bei 15 Patientinnen Angaben zum Entbindungszeitpunkt und die Frühgeburtsrate ist hier mit 60,0% deutlich höher. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz ist der häufig weit in der Vergangenheit zurückliegende Bericht. Allein 6 Schwangerschaften ereigneten sich vor dem Jahre 1994 und die seitdem stattgefundenene medizinische Entwicklung darf bei der Bewertung der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden. Allerdings zeigt sich, dass die Rate der Frühgeburten in unserer Studie und bei den Fallberichten deutlich höher ist, als der bundesweite Durchschnitt. In Deutschland kommen ungefähr 6-9% der Lebendgeborenen vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt [156; 35; 144]. In den USA ereignen sich ca. 10% der Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche [93].

5.9 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht aller Säuglinge betrug bei beiden Schwangerschaften im Durchschnitt 3118g-3140g und unterschied sich bei beiden Schwangerschaften nicht wesentlich bei den Patientinnen, die vor oder erst nach der Schwangerschaft Symptome entwickelten. Lediglich die Säuglinge der Patientinnen, bei denen erste Symptome zeitgleich mit der Schwangerschaft auftraten, hatten im Median ein niedrigeres Geburtsgewicht. Es muss jedoch betont werden, dass die schwangeren Achalasie-Patientinnen unter ärztlicher Betreuung standen und gegebenenfalls bei bestehender Dysphagie und somit erschwerter Nahrungsaufnahme mittels parentaler Ernährung oder Infusionen ein suffizienter Ernährungszustand der Patientinnen gewährleistet wurde. In der Literatur wird nur bei jeweils zehn Fallberichten das Geburtsgewicht des Säuglings angegeben und liegt hier ähnlich bei einem Mittelwert von 2516g. In den USA betrug bei einer statistischen Analyse das durchschnittliche Geburtsgewicht 3,389g und unterscheidet sich somit nicht von unserer Studie [37]. Die Gewichtszunahme eines Fetus beträgt im ersten Trimester ungefähr 50g. Im zweiten Trimester steigt das Gewicht um 700g und im letzten Trimester um 2500g. Somit erreicht der Säugling ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3,000-3,500g [152].

5.10 Fehlgeburtsrate

Bei 20,9% unserer Patientinnen ereignete sich in oder vor der ersten Schwangerschaft eine Fehlgeburt oder ein Abgang. Bei den Patientinnen, die bereits vor ihrer ersten Schwangerschaft unter einer Achalasie litten, haben 33,3% eine Fehlgeburt erlitten. Bei den Patientinnen, die erst nach der ersten Schwangerschaft an einer Achalasie erkrankt sind, betrug der Anteil 9,1%. Keine der Patientinnen, die zeitgleich mit der ersten Gravidität Symptome entwickelten, hatte eine Fehlgeburt. Alle zweiten Schwangerschaften verliefen erfolgreich. Die allgemeine Fehlgeburtsrate liegt bei durchschnittlich 20-29% und steigt mit dem Alter der Schwangeren bei über 45 Jährigen auf bis zu 74,7% an [97; 156]. Somit zeigt sich hier keine signifikante Erhöhung der Fehlgeburten im Vergleich mit gesunden schwangeren Frauen. Bei

der Vergleichsstudie von Mayberry et al. konnte kein signifikanter Unterschied von Lebend- und Fehlgeburten bei Patientinnen mit Achalasie und gesunden Probandinnen festgestellt werden. Es trat in keiner Kontrollgruppe eine Fehlgeburt auf. Bei den 25 Fallberichten der Literatur verliefen nur 73,9% der Schwangerschaften erfolgreich. Eine Mutter verstarb im Jahre 1956 bei dem Versuch eine pneumatische Dilatation durchzuführen [26], in einem Fall von 1964 wurde wegen dem schlechten Zustand der Schwangeren eine therapeutische Abtreibung durchgeführt [81], kurz nach der Geburt verstarb ein Säugling im Jahre 1969 [26], im Jahre 1995 verstarb eine Patientin vermutlich aufgrund einer Aspiration während der Schwangerschaft [50] und es ereignete sich bei einer Patientin eine Fehlgeburt im Jahre 2000 [111].

5.11 Therapie der pneumatischen Dilatation während einer Schwangerschaft

In der ersten Schwangerschaft benötigten 5 Patientinnen (11,6%) eine Therapie zur Linderung ihrer Symptome. Bei 7,0% wurden parenterale Infusionen zur Gewichtsstabilisierung verabreicht und 2 Patientinnen (4,7%) erhielten eine pneumatische Dilatation. Bei beiden bewirkte diese eine Beschwerdebesserung und einen erfolgreichen Ausgang der Schwangerschaft. Bei 36% der 25 Patientinnen in den Fallberichten der Literatur wurde ebenfalls eine pneumatische Dilatation während der Schwangerschaft durchgeführt. Bei 66,7% davon konnte ein gesunder Säugling geboren werden und bei 33,3% war der Schwangerschaftsausgang trotz Dilatation nicht erfolgreich. Dies betrifft aber vor allem Berichte vor dem Jahre 1970 und beinhaltet eine Abtreibung, die eine eigene Entscheidung der Schwangeren war und nicht aus therapeutischen Gründen erfolgt ist [81; 26; 1]. Für die Wahl dieser Therapie spricht das geringe Risiko von Komplikationen sowohl für den Fetus, als auch für die Gebärende. Auf eine röntgenologische Kontrolle sollte hierbei wegen der Gefahr fetaler Missbildungen verzichtet werden und die Therapie unter endosonographischer Kontrolle durchgeführt werden [1; 125; 26]. Weiterhin wird empfohlen während der Dehnung einen geringeren Druck von beispielsweise 200 mmHg zur Vermeidung von Komplikationen wie einer Perforation oder Blutungen zu vermeiden [143]. Während des Eingriffs wurden zur Sedierung der Patientin in der Vergangenheit mit Erfolg Meperidine und Midazolam in sehr geringer Dosierung verabreicht. Wenn möglich, sollte die Dilatation vor allem im ersten Trimester der Schwangerschaft durchgeführt werden, aber auch in anderen Trimestern der Schwangerschaft zeigte sich, dass nach Abwägung der Vorteile und Risiken der Prozedur eine Dilatation Erfolg bringen kann. Eine pneumatische Dilatation zur Linderung der Beschwerden ist einer Medikation mit Nitraten oder Kalzium-Kanalblockern während der Schwangerschaft aufgrund der Kurzzeitwirkung der Arzneimittel, den Nebenwirkungen sowie den nicht absehbaren Konsequenzen für den Fetus definitiv vorzuziehen [84; 52; 125; 1].

5.12 Injektion von Botulinumtoxin während einer Schwangerschaft

Viele Autoren lehnen die Injektion von Botulinumtoxin während der Schwangerschaft ab. Dies ist ein Medikament der Klasse C und wird aufgrund seiner toxischen Potenz als streng kontraindiziert gesehen [143]. Jedoch verliefen in einer Studie von 19 Schwangerschaften in denen Botox angewendet wurde 89,5% erfolgreich. Eine Patientin hatte eine Abtreibung aus persönlichen Gründen und eine Patientin erlitt eine Fehlgeburt, hatte jedoch schon vorher ei-

nige Fehlgeburten erlitten. Die Dosierung sollte nicht mehr als 125 bis 300 Einheiten betragen [108]. In der Literatur existieren drei Berichte über eine Therapie der Achalasie mit Botox während der Schwangerschaft. Da der endoskopische Befund bei einer Patientin einen stark dilatierten Ösophagus offenbarte, entschieden sich die Ärzte für die Injektion von Botox. Die Schwangere nahm daraufhin an Gewicht zu und gebar einen gesunden Säugling mittels einer Sectio caesarea. Die Autoren empfehlen Botox nur einer Dilatation vorzuziehen, wenn der Ösophagus stark dilatiert ist oder die Gefahr einer Ösophagus-Ruptur der Patientin nicht zumutbar ist. Dennoch wird aufgrund der Molekülgröße und der physiologischen Bindung an Albumin der Substanz davon ausgegangen, dass die Plazentaschranke nicht überwunden werden kann und die Injektion somit ohne Konsequenzen für den Fetus bleibt. Jedoch sollte diese Therapie im ersten Trimester vermieden werden, da das Risiko eines Abgangs zu dieser Zeit am größten ist [173; 164; 114]. Kürzlich wurde über die Anwendung einer Kombinationstherapie von Botox und einer pneumatischen Dilatation bei einer 23-jährigen Patientin mit starker Dysphagie und Gewichtsverlust im zweiten Trimester berichtet. Daraufhin besserten sich ihre Symptome signifikant und sie konnte einen gesunden Säugling gebären. Die Autoren ziehen diese Art der Therapie dem Risiko eines operativen Eingriffs mit einer generellen Anästhesie vor [73].

5.13 Laparoskopische Myotomie während einer Schwangerschaft

Es wird verschiedentlich empfohlen, bei Persistenz der Symptome nach einer Dilatation oder Botoxinjektion eine LHM bei einer Patientin trotz Schwangerschaft in Erwägung zu ziehen [139]. Eine operative Therapie galt lange Zeit als besonders risikobehaftet.

In einem Fallbericht sollte bei einer 22-jährigen Patientin, in der 22. SSW schwanger mit Zwillingen, eine laparoskopische Myotomie durchgeführt werden. Jedoch aspirierte die Patientin bei der Einleitung der Anästhesie massiv und musste aufgrund einer Aspirationspneumonie auf der Intensivstation betreut werden. Weitere Versuche eine naso-gastrale Sonde einzuführen scheiterten aufgrund des dilatierten Ösophagus und die Patientin wurde lediglich mit Nifedipinen behandelt. Nur ein Zwilling überlebte mit deutlicher Unterentwicklung. Das Risiko einer Aspiration ist bei einer dilatierten Speiseröhre mit Nahrungsmittelretention zweifellos signifikant erhöht. Grundsätzlich ist die Aspirationsgefahr bei der Ein- bzw. Ausleitung von Narkosen wegen der verlängerten Entleerungszeit und der erhöhten Wahrscheinlichkeit von Reflux erhöht [18]. Es wurde vorgeschlagen mittels einer naso-ösophagealen Sonde den intra-ösophagealen Druck über den Zeitraum einer Nacht zu reduzieren [84]. Aus heutiger Sicht erscheinen derartige Empfehlungen fast hilflos. Inzwischen ist das anästhesiologische Vorgehen bei Kenntnis der Problematik so ausgereift, dass die Aspirationsgefahr im Rahmen der Narkose eher zu vernachlässigen ist.

Dementsprechend wird auch in der neueren Literatur ein erfolgreicher Fall beschrieben, in dem während dem zweiten Trimester bei einer 24-jährigen Patientin eine LHM nach erfolgloser pneumatischer Dilatation durchgeführt wurde. Daraufhin verbesserte sich die Dysphagie, sie nahm an Gewicht zu und gebar einen gesunden Säugling. Es wurde sehr darauf geachtet nicht den Uterus zu berühren und mittels einer naso-gastralen Absaugung und strenger Überwachung der Luftwege konnte eine Aspiration vermieden werden [116]. Trotz dieses und einiger anderer erfolgreicher Berichte empfehlen die Mehrzahl der Autoren den Zeitpunkt eines

operativen Eingriffes mit weniger invasiven Therapien, wie zum Beispiel parenteraler Ernährung oder einer pneumatischen Dilatation, bis nach der Entbindung hinauszuzögern [26; 84; 155].

Ob diese besondere Zurückhaltung hinsichtlich einer operativen Therapie während der Schwangerschaft bei therapierefraktärer Symptomatik wirklich gerechtfertigt ist, kann man heute durchaus bezweifeln. Gerade für die laparoskopische Chirurgie liegen heute zahlreiche Studien vor, die eine gefahrlose Durchführbarkeit insbesondere im II. Trimenon belegen [116; 88; 175; 23; 77; 31]. Es gibt eigentlich keine wirklich stichhaltigen Gründe, die gegen einen Oberbaucheingriff wie die Cardiomyotomie sprechen

5.14 Therapieempfehlung vor geplanter Schwangerschaft

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich in unserer Studie bezüglich einer erfolgten Therapie und dem Befinden während der Schwangerschaft bei Achalasie-Patientinnen. Bei 85,7% der unbehandelten Achalasie-Patientinnen verschlechterten sich die Symptomatik und das Befinden während der Schwangerschaft.

War dagegen vorher eine Behandlung erfolgt, war die Gravidität für die Schwangeren deutlich beschwerdeärmer. Nach einer zuvor durchgeführten Dilatation verschlechterte sich die Symptomatik lediglich bei 29,4%. Mit 20,0% erfuhren noch weniger Patientinnen eine Verschlechterung ihrer Symptome, wenn zuvor eine Myotomie durchgeführt worden war. Somit ist es sehr empfehlenswert bei einer bestehenden Symptomatik vor einer geplanten Schwangerschaft eine Therapie durchzuführen und eine Besserung des Gesundheitszustandes abzuwarten, da das Risiko einer Verschlimmerung der Symptome während der Schwangerschaft hoch ist.

Bei der Therapieentscheidung besteht die Wahl zwischen einer pneumatischen Dilatation und der laparoskopischen Myotomie, während die Botoxinjektion aus den oben erwähnten Gründen nicht indiziert ist. Die perorale endoskopische Myotomie befindet sich derzeit noch in der klinischen Erprobung und kann ebenfalls (noch) nicht für die klinische Regelversorgung in Betracht gezogen werden.

Die pneumatische Dilatation ist ein gut etablierter Eingriff, der deshalb gerne in der Erstbehandlung eingesetzt wird. Auch die überwiegende Anzahl unserer Patientinnen (63 %) wurde zunächst auf diese Weise behandelt. Langfristig erlitten aber rund zwei Drittel ein Dysphagierezidiv und mussten erneut behandelt werden. Diese Zahlen treffen auf die Gesamtgruppe zu. Für die Subgruppe derjenigen Patientinnen, die bereits vor der Schwangerschaft auf diese Weise therapiert worden waren, waren die Ergebnisse noch erheblich schlechter, was u.a. auch auf das geringere Durchschnittsalter zurückzuführen ist.

Bei 23,3% der Patientinnen unserer Studie wurde initial eine laparoskopische Myotomie nach Heller durchgeführt und 80% blieben innerhalb des ersten Jahres nach der Operation beschwerdefrei. In einer großen retrospektiven Studie sind von 1461 Patienten 19% primär mit einer LHM behandelt worden. Daraufhin benötigten lediglich 16,4% im ersten Jahr eine weitere Therapie [95]. In einer Vergleichsstudie mit 201 Patienten war die Dilatation bei 90% und die LHM bei 93% ein Jahr nach der Therapie erfolgreich [14]. Gerade junge Patienten,

die auf eine Dilatation häufig nicht so gut ansprechen, sollten, wenn nichts gegen einen operativen Eingriff spricht, mit einer LHM behandelt werden [134]. Bei 65,0%, von 20 unserer Patientinnen, die als Sekundärtherapie eine LHM erhielten, traten innerhalb des ersten Jahres danach keinerlei Beschwerden auf. Insgesamt muss aufgrund dieser Ergebnisse vor einer geplanten Schwangerschaft die LHM als Therapie der Wahl angesehen werden.

Abgesehen von der effektiveren Rezidivvermeidung haben die betreffenden Frauen auch einen beschwerdefreieren Verlauf. Unsere eigenen Ergebnisse werden von der Literatur bestätigt. In der Literatur wurde bei zwei Fällen nach der ersten Schwangerschaft eine laparoskopische Myotomie durchgeführt. Die zweite Schwangerschaft verlief bei beiden Patientinnen daraufhin deutlich günstiger als die erste. Der zeitliche Abstand der zweiten Schwangerschaft betrug bei der ersten Patientin 2 Jahre und bei der zweiten 9 Monate. Hierbei traten keine postoperativen Beschwerden bezüglich der Myotomie auf [47; 111].

Von 43 Patientinnen in unserer Studie konnten 12 eine Aussage darüber machen, ob eine Schwangerschaft nach einer laparoskopischen Myotomie angenehmer verlief. Sie hatten sowohl ein Kind ohne und ein Kind mit einer zuvor erfolgten LHM zur Welt gebracht oder vor einer Schwangerschaft eine Myotomie durchführen lassen. Von 12 Achalasiepatientinnen, denen ein Vergleich möglich war, empfahlen $n = 9$ (75,0%) in der Rückschau dringend, den operativen Eingriff bei bestehenden Beschwerden vor einer geplanten Schwangerschaft durchzuführen.

Unklar ist, welches Zeitintervall zwischen der Myotomie und der Schwangerschaft gelegt werden sollte. In einem Fallbericht wurde eine Patientin 6 Monate nach dem Versuch einer LHM schwanger und entwickelte eine Hiatushernie [84]. Die Autoren machten dafür eine zu kurze Abheilungszeit nach der Operation verantwortlich. Allerdings wird in der Literatur auch über das Auftreten von paraösophagealen Hernien nach einer Heller Myotomie ohne Vorliegen einer Schwangerschaft berichtet. Sie treten aber sehr selten auf; als Ursache wird eine zu großzügige Spaltung des Hiatus während der Operation angenommen [59]. In einer Studie, in der 227 Patienten nach einer Myotomie des Ösophagus beobachtet wurden, traten postoperativ 3 Fälle von Hiatushernien auf. Der Zugang zur Speiseröhre wurde hierbei jedoch ausschließlich transthorakal durchgeführt [45].

Natürlich gibt es zu bedenken, dass durch den wachsenden Uterus ein erhöhter Druck auf das Operationsgebiet wirkt und dies theoretisch das Risiko einer Hernie erhöht. Allerdings sollte auch bei Eingriffen im Hiatusbereich nach etwa 12 Wochen annähernd die gleiche Belastbarkeit wie vor der Operation vorhanden sein. Aus unserer Sicht scheint deshalb in Analogie zu anderen abdominalen Hernieneingriffen ein Intervall von 6 Monaten durchaus vertretbar [146; 84].

In unserer Studie wurde eine Patientin 6 Monate nach der laparoskopischen Myotomie schwanger. Ab der 24. SSW nahmen die Symptome zwar temporär wieder zu, aber es bildete sich keine Hernie aus. Eine andere Patientin wurde bereits zwei Monate nach der LHM schwanger. Bei ihr traten keinerlei Komplikationen bezüglich der Operation auf und die beschwerdefreie Schwangerschaft verlief erfolgreich.

5.15 Kritische Bewertung der Arbeit

Nach der Darstellung und Diskussion unserer Ergebnisse in den vorangegangenen Abschnitten der Arbeit sollen abschließend noch einige kritische Anmerkungen hinsichtlich der angewandten Untersuchungsmethodik und des Patientenkollektivs vorgenommen werden.

Aufgrund der niedrigen Inzidenzrate der Erkrankung und dem Fokus auf den Zusammenhang mit einer Schwangerschaft ist die Fallzahl dieser Untersuchung relativ gering. Bei stark streuenden Parametern sinkt somit teilweise die Aussagekraft durch die niedrige Anzahl der Fälle. Eine statistische Auswertung ist häufig nicht möglich. Insofern handelt es sich eher um eine, jedoch sehr detaillierte Fallberichtsdarstellung. Allerdings liegt die Fallzahl mit 43 Patientinnen deutlich höher als bei der bisher auch international einzigen veröffentlichten Studie zum Thema Achalasie und Schwangerschaft mit 36 befragten Patientinnen. Zudem wurde in der Studie von 1987 das Kollektiv aus zwei verschiedenen medizinischen Zentren befragt, anders als in unserer Untersuchung, die lediglich Patientinnen einschließt, die im Klinikum rechts der Isar vorstellig waren und für die eine vollständige Dokumentation des Krankheitsverlaufs vorlag [102].

Die Befragung fand retrospektiv statt. Aufgrund des mitunter lang zurückliegenden Symptombeginns der Achalasie oder auch der Schwangerschaft, konnte nicht immer vollständig auf eine lückenlose Erinnerung zurückgegriffen werden. Weiterhin besteht bei persönlichen Befragungen immer die Gefahr der Subjektivität und Beeinflussung durch den Interviewer. Der Fragebogen war in offener Fragestellung gestaltet und ließ somit bei der Übertragung der Aussagen der Patientinnen einen gewissen Interpretationsspielraum. Allerdings ermöglichen diese Interviews auch häufig einen Einblick in Details und Hintergründe und sind bezüglich des Informationsgehaltes ergiebiger als ein lediglich schriftlich bearbeiteter Fragebogen.

Das Patientenkollektiv unserer Untersuchung ist aufgrund der großen Altersspanne der Patientinnen relativ inhomogen. Bei der Analyse der Gewichtszunahme der erkrankten Patientinnen und dem Geburtsgewicht ihrer Säuglinge fand sich kein statistischer Unterschied zu den noch gesunden Fällen. Hier muss darauf hingewiesen werden, dass sich die an Achalasie erkrankten Patientinnen während der Schwangerschaft bereits in ärztlicher Betreuung befanden und bei erschwelter Nahrungsaufnahme dementsprechend therapiert wurden. Somit lassen unsere Ergebnisse keinen eindeutigen Rückschluss auf einen Spontanverlauf der Schwangerschaft ohne spezifische und/oder unspezifische Behandlung zu.

Dennoch hoffen wir, dass unser Ansatz dazu beiträgt, das Interesse für die Thematik zu stimulieren und vielleicht sogar eine prospektive Untersuchung der Fragestellung zu initiieren. Diese sollte sorgfältig geplant und multizentrisch als interdisziplinäre Studie von Gynäkologen/Geburtshelfern und Viszeralmedizinem durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] **Aggarwal, R.; Shahi, H.M.; Misra, A. (1997):** Esophageal achalasia presenting during pregnancy. In: Indian J Gastroenterol, Vol. 16Nr. 2, S. 72-3.
- [2] **Allescher, H.D.; Weingart, V. (2012):** Diagnostik der Achalasie. In: Endo heute, Vol. 25Nr. 03, S. 161-167.
- [3] **Annese, V.; Bassotti, G.; Coccia, G.; Dinelli, M.; D'Onofrio, V.; Gatto, G.; Leandro, G.; Repici, A.; Testoni, P.A.; Andriulli, A. (2000):** A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. In: Gut, Vol. 46Nr. 5, S. 597-600.
- [4] **Annese, V.; Napolitano, G.; Minervini, M.M.; Perri, F.; Ciavarella, G.; Di Giorgio, G.; Andriulli, A. (1995):** Family occurrence of achalasia. In: J Clin Gastroenterol, Vol. 20Nr. 4, S. 329-30.
- [5] **Arber, N.; Grossman, A.; Lurie, B.; Hoffman, M.; Rubinstein, A.; Lilos, P.; Rozen, P.; Gilat, T. (1993):** Epidemiology of achalasia in central israel rarity of esophageal cancer. In: Digestive Diseases and Sciences, Vol. 38Nr. 10, S. 1920-1925.
- [6] **Ates, F.; Vaezi, M.F. (2015):** The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. In: Gut Liver, Vol. 9Nr. 4, S. 449-63.
- [7] **Bader, T.J. (2005):** Ob/gyn secrets. (Updated 3rd ed. / Aufl.), Elsevier-Mosby, Philadelphia, Pa.
- [8] **Bansal, A.; Kahrilas, P.J. (2010):** Has high-resolution manometry changed the approach to esophageal motility disorders? In: Curr Opin Gastroenterol, Vol. 26Nr. 4, S. 344-51.
- [9] **Behrends, J.C. (2010):** Physiologie: 93 Tabellen, Thieme.
- [10] **Betrán, A.P.; Ye, J.; Moller, A.-B.; Zhang, J.; Gülmezoglu, A.M.; Torloni, M.R. (2016):** The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. In: PLoS ONE, Vol. 11Nr. 2, S. e0148343.
- [11] **Bholat, O.S.; Haluck, R.S. (2001):** Pseudoachalasia as a Result of Metastatic Cervical Cancer. In: JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, Vol. 5Nr. 1, S. 57-62.

- [12] **Birgisson, S.; Galinski, M.S.; Goldblum, J.R.; Rice, T.W.; Richter, J.E. (1997):** Achalasia Is Not Associated with Measles or Known Herpes and Human Papilloma Viruses. In: Digestive Diseases and Sciences, Vol. 42Nr. 2, S. 300-306.
- [13] **Birgisson, S.; Richter, J. (2007):** Achalasia in Iceland, 1952–2002: An Epidemiologic Study. In: Digestive Diseases and Sciences, Vol. 52Nr. 8, S. 1855-1860.
- [14] **Boeckxstaens, G.E.; Annese, V.; des Varannes, S.B.; Chaussade, S.; Costantini, M.; Cuttitta, A.; Elizalde, J.I.; Fumagalli, U.; Gaudric, M.; Rohof, W.O.; Smout, A.J.; Tack, J.; Zwinderman, A.H.; Zaninotto, G.; Busch, O.R. (2011):** Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. In: N Engl J Med, Vol. 364Nr. 19, S. 1807-16.
- [15] **Boeckxstaens, G.E.; Zaninotto, G.; Richter, J.E. (2014):** Achalasia. In: Lancet, Vol. 383Nr. 9911, S. 83-93.
- [16] **Boeckxstaens, G.E.; Zaninotto, G.; Richter, J.E. (2013):** Achalasia. In: The Lancet, Vol. 383Nr. 9911, S. 83-93.
- [17] **Bortolotti, M.; Labo, G. (1981):** Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. In: Gastroenterology, Vol. 80Nr. 1, S. 39-44.
- [18] **Breckwoldt, M.; Kaufmann, M.; Pfeleiderer, A. (2011):** Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme.
- [19] **Bredenoord, A.J.; Fox, M.; Kahrilas, P.J.; Pandolfino, J.E.; Schwizer, W.; Smout, A.J. (2012):** Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. In: Neurogastroenterol Motil, Vol. 24 Suppl 1, S. 57-65.
- [20] **Camacho-Lobato, L.; Katz, P.O.; Eveland, J.; Vela, M.; Castell, D.O. (2001):** Vigorous achalasia: original description requires minor change. In: J Clin Gastroenterol, Vol. 33Nr. 5, S. 375-7.
- [21] **Campos, C.T.; Ellis, F.H., Jr.; LoCicero, J., 3rd (1997):** Pseudoachalasia: a report of two cases with comments on possible causes and diagnosis. In: Dis Esophagus, Vol. 10Nr. 3, S. 220-4.

- [22] **Campos, G.M.; Vittinghoff, E.; Rabl, C.; Takata, M.; Gadenstätter, M.; Lin, F.; Ciovica, R. (2009):** Endoscopic and Surgical Treatments for Achalasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Annals of Surgery*, Vol. 249Nr. 1, S. 45-57.
- [23] **Carter, J.F.; Soper, D.E. (2004):** Operative laparoscopy in pregnancy. In: *Jsls*, Vol. 8Nr. 1, S. 57-60.
- [24] **Cassella, R.R.; Brown, A.L., Jr.; Sayre, G.P.; Ellis, F.H., Jr. (1964):** Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic Considerations
In: *Annals of Surgery*, Vol. 160, S. 474-87.
- [25] **Cheng, Y.S.; Ma, F.; Li, Y.D.; Chen, N.W.; Chen, W.X.; Zhao, J.G.; Wu, C.G. (2010):** Temporary self-expanding metallic stents for achalasia: a prospective study with a long-term follow-up. In: *World J Gastroenterol*, Vol. 16Nr. 40, S. 5111-7.
- [26] **Clemendor, A.; Sall, S.; Harbilas, E. (1969):** Achalasia and nutritional deficiency during pregnancy. In: *Obstet Gynecol*, Vol. 33Nr. 1, S. 106-13.
- [27] **Clouse, R.E.; Abramson, B.K.; Todorczuk, J.R. (1991):** Achalasia in the elderly. Effects of aging on clinical presentation and outcome. In: *Dig Dis Sci*, Vol. 36Nr. 2, S. 225-8.
- [28] **Cosentini, E.; Wenzl, E.; Jakesz, R. (2004):** Behandlung der Achalasie. In: *Wiener Klinische Wochenschrift*, Vol. 116Nr. 9-10, S. 296-304.
- [29] **Cowgill, S.M.; Villadolid, D.; Boyle, R.; Al-Saadi, S.; Ross, S.; Rosemurgy, A.S., 2nd (2009):** Laparoscopic Heller myotomy for achalasia: results after 10 years. In: *Surg Endosc*, Vol. 23Nr. 12, S. 2644-9.
- [30] **Creamer, B.; Ellis, F.H., Jr.; Olsen, A.M. (1957):** Cardiospasm (achalasia of the cardia). In: *Am J Surg*, Vol. 93Nr. 2, S. 299-307.
- [31] **Curet, M.J. (2000):** SPECIAL PROBLEMS IN LAPAROSCOPIC SURGERY: Previous Abdominal Surgery, Obesity, and Pregnancy. In: *Surgical Clinics of North America*, Vol. 80Nr. 4, S. 1093-1110.
- [32] **de Borst, J.M.; Wagtmans, M.J.; Fockens, P.; van Lanschot, J.J.; West, R.; Boeckxstaens, G.E. (2003):** Pseudoachalasia caused by pancreatic carcinoma. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, Vol. 15Nr. 7, S. 825-8.

- [33] **de Oliveira, R.B.; Troncon, L.E.; Dantas, R.O.; Menghelli, U.G. (1998):** Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. In: *Am J Gastroenterol*, Vol. 93Nr. 6, S. 884-9.
- [34] **Diaz Roca, A.B.; Sampascual, S.B.; Calderon, A.J.; Menendez, F.; Varela, J.I.; Baranda, A.; Ruiz, P.; de Zarate, J.O.; Bravo, M.; Hijona, L.; Orive, V. (2009):** Self-expanding esophageal prostheses as an alternative temporary treatment for achalasia. In: *Gastrointest Endosc*, Vol. 69Nr. 4, S. 980.
- [35] **Ditsch, N. (2006):** Fehlgeburt. In: *Geburtshilfe Basics*. Hrsg. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 43-51.
- [36] **Dodds, W.; Hogan, W.; Miller, W.; Stef, J.; Arndorfer, R.; Lydon, S. (1975):** Effect of increased intraabdominal pressure on lower esophageal sphincter pressure. In: *The American Journal of Digestive Diseases*, Vol. 20Nr. 4, S. 298-308.
- [37] **Donahue, S.M.A.; Kleinman, K.P.; Gillman, M.W.; Oken, E. (2010):** Trends in Birth Weight and Gestational Length Among Singleton Term Births in the United States: 1990–2005. In: *Obstetrics and gynecology*, Vol. 115Nr. 2 Pt 1, S. 357-364.
- [38] **Duranceau, A.; Liberman, M.; Martin, J.; Ferraro, P. (2012):** End-stage achalasia. In: *Dis Esophagus*, Vol. 25Nr. 4, S. 319-30.
- [39] **Earlam, R.J.; Ellis, F.H., Jr.; Nobrega, F.T. (1969):** Achalasia of the esophagus in a small urban community. In: *Mayo Clin Proc*, Vol. 44Nr. 7, S. 478-83.
- [40] **Eckardt, V.F. (2001):** Clinical presentations and complications of achalasia. In: *Gastrointest Endosc Clin N Am*, Vol. 11Nr. 2, S. 281-92, vi.
- [41] **Eckardt, V.F.; Aignherr, C.; Bernhard, G. (1992):** Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. In: *Gastroenterology*, Vol. 103Nr. 6, S. 1732-8.
- [42] **Eckardt, V.F.; Hoischen, T.; Bernhard, G. (2008):** Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: results of a 33-year follow-up investigation. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, Vol. 20Nr. 10, S. 956-60.
- [43] **Eckardt, V.F.; Kohne, U.; Junginger, T.; Westermeier, T. (1997):** Risk factors for diagnostic delay in achalasia. In: *Dig Dis Sci*, Vol. 42Nr. 3, S. 580-5.

- [44] **Eckardt, V.F.; Stauf, B.; Bernhard, G. (1999):** Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. In: *Gastroenterology*, Vol. 116Nr. 6, S. 1300-4.
- [45] **Ellis, F.H., Jr.; Kiser, J.C.; Schlegel, J.F.; Earlam, R.J.; McVey, J.L.; Olsen, A.M. (1967):** Esophagomyotomy for esophageal achalasia: experimental, clinical, and manometric aspects. In: *Ann Surg*, Vol. 166Nr. 4, S. 640-56.
- [46] **Enestvedt, B.K.; Williams, J.L.; Sonnenberg, A. (2011):** Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. In: *Aliment Pharmacol Ther*, Vol. 33Nr. 11, S. 1209-14.
- [47] **Faloon, T. (1993):** Achalasia in pregnancy. A case of a rare coexistence. In: *Can Fam Physician*, Vol. 39, S. 1182-4, 1186.
- [48] **Farrukh, A.; DeCaestecker, J.; Mayberry, J.F. (2008):** An epidemiological study of achalasia among the South Asian population of Leicester, 1986-2005. In: *Dysphagia*, Vol. 23Nr. 2, S. 161-4.
- [49] **Farrukh, A.; Mayberry, J.F. (2015):** Achalasia: an epidemiology update. In: *Esophagus*, Vol. 12Nr. 2, S. 170-174.
- [50] **Fassina, G.; Osculati, A.** Achalasia and sudden death: a case report. In: *Forensic Science International*, Vol. 75Nr. 2, S. 133-137.
- [51] **Feussner, H.; Wilhelm, D.; Fiolka, A.; Chemnitz, U.; Wirnhier, H.; Bajbouj, M.; Becker, V. (2013):** Gutartige Erkrankungen der Speiseröhre. In, S. 37.
- [52] **Fiest, T.C.; Foong, A.; Chokhavatia, S. (1993):** Successful balloon dilation of achalasia during pregnancy. In: *Gastrointest Endosc*, Vol. 39Nr. 6, S. 810-2.
- [53] **Fill Malfertheiner, S.; Costa, S.-D. (2008):** Reflux in pregnancy. In: *Der Gastroenterologe*, Vol. 3Nr. 4, S. 303-308.
- [54] **Finley, C.J.; Kondra, J.; Clifton, J.; Yee, J.; Finley, R. (2010):** Factors associated with postoperative symptoms after laparoscopic Heller myotomy. In: *Ann Thorac Surg*, Vol. 89Nr. 2, S. 392-6.
- [55] **Fisichella, P.M.; Patti, M.G. (2015):** Atlas of Esophageal Surgery, Springer International Publishing.

- [56] **Fisichella, P.M.; Raz, D.; Palazzo, F.; Niponmick, I.; Patti, M.G. (2008):** Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. In: *World J Surg*, Vol. 32Nr. 9, S. 1974-9.
- [57] **Friedel, D.; Modayil, R.; Iqbal, S.; Grendell, J.H.; Stavropoulos, S.N. (2013):** Per-oral endoscopic myotomy for achalasia: An American perspective. In: *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 5Nr. 9, S. 420-427.
- [58] **Friedel, D.; Modayil, R.; Stavropoulos, S.N. (2014):** Per-oral endoscopic myotomy: Major advance in achalasia treatment and in endoscopic surgery. In: *World Journal of Gastroenterology : WJG*, Vol. 20Nr. 47, S. 17746-17755.
- [59] **Frobese, A.S.; Stein, G.N.; Hawthorne, H.R. (1961):** Hiatal hernia as a complication of the Heller operation. In: *Surgery*, Vol. 49, S. 599-605.
- [60] **Gennaro, N.; Portale, G.; Gallo, C.; Rocchietto, S.; Caruso, V.; Costantini, M.; Salvador, R.; Ruol, A.; Zaninotto, G. (2011):** Esophageal Achalasia in the Veneto Region: Epidemiology and Treatment. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 15Nr. 3, S. 423-428.
- [61] **Gnoth, C.; Godehardt, D.; Godehardt, E.; Frank-Herrmann, P.; Freundl, G. (2003):** Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. In: *Human Reproduction*, Vol. 18Nr. 9, S. 1959-1966.
- [62] **Gockel, H.R.; Schumacher, J.; Gockel, I.; Lang, H.; Haaf, T.; Nothen, M.M. (2010):** Achalasia: will genetic studies provide insights? In: *Hum Genet*, Vol. 128Nr. 4, S. 353-64.
- [63] **Gockel, I.; Becker, J.; Wouters, M.M.; Niebisch, S.; Gockel, H.R.; Hess, T.; Ramonet, D.; Zimmermann, J.; Vigo, A.G.; Trynka, G.; de Leon, A.R.; de la Serna, J.P.; Urcelay, E.; Kumar, V.; Franke, L.; Westra, H.-J.; Drescher, D.; Kneist, W.; Marquardt, J.U.; Galle, P.R.; Mattheisen, M.; Annese, V.; Latiano, A.; Fumagalli, U.; Laghi, L.; Cuomo, R.; Sarnelli, G.; Muller, M.; Eckardt, A.J.; Tack, J.; Hoffmann, P.; Herms, S.; Mangold, E.; Heilmann, S.; Kiesslich, R.; von Rahden, B.H.A.; Allescher, H.-D.; Schulz, H.G.; Wijmenga, C.; Heneka, M.T.; Lang, H.; Hopfner, K.-P.; Nothen, M.M.; Boeckxstaens, G.E.; de Bakker, P.I.W.; Knapp, M.; Schumacher, J. (2014):** Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. In: *Nat Genet*, Vol. 46Nr. 8, S. 901-904.
- [64] **Gockel, I.; Eckardt, V.F.; Schmitt, T.; Junginger, T. (2005):** Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. In: *Scand J Gastroenterol*, Vol. 40Nr. 4, S. 378-85.

- [65] **Gockel, I.; Müller, M.; Schumacher, J. (2012):** Achalasie - eine oft zu spät diagnostizierte und ätiologisch ungeklärte Krankheit. In: Dtsch Arztebl International, Vol. 109Nr. 12, S. 209-14.
- [66] **Goodgame, R.W.; Graham, D.Y. (1992):** Manometry in classic and vigorous achalasia. In: Gastroenterology, Vol. 103Nr. 6, S. 1993.
- [67] **Gordillo-Gonzalez, G.; Guatibonza, Y.P.; Zarante, I.; Roa, P.; Jacome, L.A.; Hani, A. (2011):** Achalasia familiar: report of a family with an autosomal dominant pattern of inheritance. In: Dis Esophagus, Vol. 24Nr. 1, S. E1-4.
- [68] **Grimes, O.F.; Stephens, H.B.; Margulis, A.R. (1970):** Achalasia of the esophagus. In: Am J Surg, Vol. 120Nr. 2, S. 198-202.
- [69] **Gupta, P.; Debi, U.; Sinha, S.K.; Prasad, K.K. (2015):** Primary versus secondary achalasia: New signs on barium esophagogram. In: Indian J Radiol Imaging, Vol. 25Nr. 3, S. 288-95.
- [70] **Handsug, K.; Sperling, S.; Yoon, S.J.; Hennig, S.; Clark, A.J.; Huebner, A. (2001):** Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. In: Hum Mol Genet, Vol. 10Nr. 3, S. 283-90.
- [71] **Hertz, A. (1914):** Achalasia of the cardia. In: Quarterly Journal of Medicine, Vol. 8, S. 300-308.
- [72] **Ho, K.Y.; Tay, H.H.; Kang, J.Y. (1999):** A prospective study of the clinical features, manometric findings, incidence and prevalence of achalasia in Singapore. In: J Gastroenterol Hepatol, Vol. 14Nr. 8, S. 791-5.
- [73] **Hooff, N.; Schmidt, E.S.; Bremner, R.M. (2015):** Achalasia in Pregnancy: Botulinum Toxin A Injection of Lower Esophageal Sphincter. In: Case Rep Surg, Vol. 2015, S. 328970.
- [74] **Howard, P.J.; Maher, L.; Pryde, A.; Cameron, E.W.; Heading, R.C. (1992):** Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. In: Gut, Vol. 33Nr. 8, S. 1011-5.
- [75] **Inoue, H.; Minami, H.; Kobayashi, Y.; Sato, Y.; Kaga, M.; Suzuki, M.; Satodate, H.; Odaka, N.; Itoh, H.; Kudo, S. (2010):** Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. In: Endoscopy, Vol. 42Nr. 4, S. 265-71.

- [76] **Jensen, T.K.; Scheike, T.; Keiding, N.; Schaumburg, I.; Grandjean, P. (2000):** Selection Bias in Determining the Age Dependence of Waiting Time to Pregnancy. In: *American Journal of Epidemiology*, Vol. 152Nr. 6, S. 565-572.
- [77] **Juhász-Böss, I.; Solomayer, E.; Strik, M.; Raspé, C. (2014):** Abdominal Surgery in Pregnancy—an Interdisciplinary Challenge. In: *Deutsches Ärzteblatt International*, Vol. 111Nr. 27-28, S. 465-472.
- [78] **Kahrilas, P.J.; Boeckxstaens, G. (2013):** The Spectrum of Achalasia: Lessons From Studies of Pathophysiology and High-Resolution Manometry. In: *Gastroenterology*, Vol. 145Nr. 5, S. 10.1053/j.gastro.2013.08.038.
- [79] **Kalish, R.B.; Garry, D.; Figueroa, R. (1999):** Achalasia with Candida esophagitis during pregnancy. In: *Obstet Gynecol*, Vol. 94Nr. 5 Pt 2, S. 850.
- [80] **Kalloor, A.N.; Singh, V.K.; Jagannath, S.B.; Niiyama, H.; Hill, S.L.; Vaughn, C.A.; Magee, C.A.; Kantsevov, S.V. (2004):** Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. In: *Gastrointest Endosc*, Vol. 60Nr. 1, S. 114-7.
- [81] **Karjalainen, A.O. (1964):** Achalasia of the Oesophagus in Association with Pregnancy. In: *Acta Obstet Gynecol Scand*, Vol. 43, S. 19-27.
- [82] **Katzka, D.A.; Castell, D.O. (2011):** Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. In: *Aliment Pharmacol Ther*, Vol. 34Nr. 8, S. 832-9.
- [83] **Katzka, D.A.; Farrugia, G.; Arora, A.S. (2012):** Achalasia secondary to neoplasia: a disease with a changing differential diagnosis. In: *Dis Esophagus*, Vol. 25Nr. 4, S. 331-6.
- [84] **Khandelwal, M.; Krueger, C. (2011):** Diaphragmatic hernia after laparoscopic esophagomyotomy for esophageal achalasia in pregnancy. In: *ISRN Gastroenterol*, Vol. 2011, S. 871958.
- [85] **Kim, E.; Lee, H.; Jung, H.-k.; Lee, K.J. (2014):** Achalasia in Korea: An Epidemiologic Study Using a National Healthcare Database. In: *Journal of Korean Medical Science*, Vol. 29Nr. 4, S. 576-580.

- [86] **Kraichely, R.E.; Farrugia, G.; Pittock, S.J.; Castell, D.O.; Lennon, V.A. (2010):** Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. In: *Dig Dis Sci*, Vol. 55Nr. 2, S. 307.
- [87] **Kraus, D.P.e.M.I.L.A. (1844):** Kritisch-etymologisches medicinisches Lexikon. In Kraus, D.P.e.M.I.L.A. (Ed.), *Kritisch-etymologisches medicinisches Lexikon*. Göttingen: Deuerlich und Dieterich.
- [88] **Lachman, E.; Schienfeld, A.; Voss, E.; Gino, G.; Boldes, R.; Levine, S.; Borstien, M.; Stark, M. (1999):** Pregnancy and laparoscopic surgery. In: *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, Vol. 6Nr. 3, S. 347-51.
- [89] **Leeuwenburgh, I.; Scholten, P.; Alderliesten, J.; Tilanus, H.W.; Looman, C.W.N.; Steijerberg, E.W.; Kuipers, E.J. (2010):** Long-Term Esophageal Cancer Risk in Patients With Primary Achalasia: A Prospective Study. In: *Am J Gastroenterol*, Vol. 105Nr. 10, S. 2144-2149.
- [90] **Leyden, J.E.; Moss, A.C.; MacMathuna, P. (2006):** Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. In: *Cochrane Database Syst Rev*, Nr. 4, S. Cd005046.
- [91] **Lindert, M.C. (1956):** Cardiospasm in association with pregnancy. In: *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 72Nr. 5, S. 1137-42.
- [92] **Lo, W.-K.; Mashimo, H. (2016):** Pathophysiology of Achalasia. In: *Achalasia*. Hrsg.: Fisichella, P.M.; Herbella, F.A.M.; Patti, M.G. Springer International Publishing, S. 9-14.
- [93] **Lockwood, C.J.; Kuczynski, E. (1999):** Markers of risk for preterm delivery. *Journal of Perinatal Medicine* (Vol. 27, S. 5).
- [94] **Lopes, R.D.; Banzato, C.E.; Santos, A., Jr. (2014):** Pregnancy delusion hinders the diagnosis of achalasia in a patient with life-threatening emaciation. In: *Oxf Med Case Reports*, Vol. 2014Nr. 3, S. 52-4.
- [95] **Lopushinsky, S.R.; Urbach, D.R. (2006):** Pneumatic dilatation and surgical myotomy for achalasia. In: *JAMA*, Vol. 296Nr. 18, S. 2227-2233.
- [96] **Lynch, K.L.; Pandolfino, J.E.; Howden, C.W.; Kahrilas, P.J. (2012):** Major complications of pneumatic dilation and Heller myotomy for achalasia: single-center

experience and systematic review of the literature. In: Am J Gastroenterol, Vol. 107Nr. 12, S. 1817-25.

- [97] **Maass, N.; Weigel, M.T. (2009):** Sectio caesarea (Kaiserschnitt). In: Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe. Hrsg. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 358-363.
- [98] **Malthaner, R.A.; Tood, T.R.; Miller, L.; Pearson, F.G. (1994):** Long-term results in surgically managed esophageal achalasia. In: Ann Thorac Surg, Vol. 58Nr. 5, S. 1343-6; discussion 1346-7.
- [99] **Mändle, C.; Opitz-Kreuter, S. (2007):** Das Hebammenbuch: Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe, Schattauer.
- [100] **Marlais, M.; Fishman, J.R.; Fell, J.M.; Haddad, M.J.; Rawat, D.J. (2011):** UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. In: Arch Dis Child, Vol. 96Nr. 2, S. 192-4.
- [101] **Marrero, J.M.; Goggin, P.M.; de Caestecker, J.S.; Pearce, J.M.; Maxwell, J.D. (1992):** Determinants of pregnancy heartburn. In: Br J Obstet Gynaecol, Vol. 99Nr. 9, S. 731-4.
- [102] **Mayberry, J.F.; Atkinson, M. (1987):** Achalasia and pregnancy. In: Br J Obstet Gynaecol, Vol. 94Nr. 9, S. 855-9.
- [103] **Mayberry, J.F.; Atkinson, M. (1988):** Incidence of achalasia in New Zealand, 1980-84: An epidemiological study based on hospital discharges. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, Vol. 3Nr. 3, S. 247-252.
- [104] **Metzger, M.; Caldwell, C.; Barlow, A.J.; Burns, A.J.; Thapar, N. (2009):** Enteric nervous system stem cells derived from human gut mucosa for the treatment of aganglionic gut disorders. In: Gastroenterology, Vol. 136Nr. 7, S. 2214-25.e1-3.
- [105] **Molena, D.; Yang, S.C. (2012):** Surgical management of end-stage achalasia. In: Semin Thorac Cardiovasc Surg, Vol. 24Nr. 1, S. 19-26.
- [106] **Moore, S.W. (2008):** Down syndrome and the enteric nervous system. In: Pediatr Surg Int, Vol. 24Nr. 8, S. 873-83.

- [107] **Moreto, M.; Ojembarrena, E.; Barturen, A.; Casado, I. (2013):** Treatment of achalasia by injection of sclerosant substances: a long-term report. In: *Dig Dis Sci*, Vol. 58Nr. 3, S. 788-96.
- [108] **Morgan, J.C.; Iyer, S.S.; Moser, E.T.; Singer, C.; Sethi, K.D. (2006):** Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 77Nr. 1, S. 117-9.
- [109] **O'Brien, C.J.; Smart, H.L. (1992):** Familial coexistence of achalasia and non-achalasic oesophageal dysmotility: evidence for a common pathogenesis. In: *Gut*, Vol. 33Nr. 10, S. 1421-1423.
- [110] **O'Neill, O.M.; Johnston, B.T.; Coleman, H.G. (2013):** Achalasia: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. In: *World Journal of Gastroenterology : WJG*, Vol. 19Nr. 35, S. 5806-5812.
- [111] **Ohno, Y.; Kawai, M.; Shibata, Y.; Arii, Y. (2000):** Esophageal achalasia in pregnancy. In: *Am J Perinatol*, Vol. 17Nr. 1, S. 53-5.
- [112] **Olga Oöttsch, J.W., Thomas Haustein (2013):** Geburten in Deutschland – Ausgabe 2012. In.
- [113] **Onimaru, M.; Inoue, H.; Ikeda, H.; Yoshida, A.; Santi, E.G.; Sato, H.; Ito, H.; Maselli, R.; Kudo, S.E. (2013):** Peroral endoscopic myotomy is a viable option for failed surgical esophagocardiomyotomy instead of redo surgical Heller myotomy: a single center prospective study. In: *J Am Coll Surg*, Vol. 217Nr. 4, S. 598-605.
- [114] **Orth, T.A. (2015):** Achalasia during Pregnancy Treated with Botulinum Toxin A Injection at the Lower Esophageal Sphincter. In: *Medical Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 3Nr. 3, S. 1058.
- [115] **Paek, Y.-C. (2010):** Achalasia treated by pneumatic dilatation in second trimester pregnancy. In: *Journal of Women's Medicine*, Vol. 3Nr. 3, S. 114-116.
- [116] **Palanivelu, C.; Rangarajan, M.; Maheshkumaar, G.S.; Parthasarathi, R. (2008):** Laparoscopic Heller's cardiomyotomy for achalasia of the cardia in a pregnant patient. In: *Ann Acad Med Singapore*, Vol. 37Nr. 5, S. 442-3.
- [117] **Pandolfino, J.E.; Kwiatek, M.A.; Nealis, T.; Bulsiewicz, W.; Post, J.; Kahrilas, P.J. (2008):** Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. In: *Gastroenterology*, Vol. 135Nr. 5, S. 1526-33.

- [118] **Pasricha, P.J.; Ravich, W.J.; Hendrix, T.R.; Sostre, S.; Jones, B.; Kalloo, A.N. (1995):** Intraspincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. In: *N Engl J Med*, Vol. 332Nr. 12, S. 774-8.
- [119] **Patel, D.; Kim, H.; Zifodya, J.; Vaezi, M. (2015):** Idiopathic (primary) achalasia: a review. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol. 10Nr. 1, S. 1-14.
- [120] **Pellegrini, C.; Wetter, L.A.; Patti, M.; Leichter, R.; Mussan, G.; Mori, T.; Bernstein, G.; Way, L. (1992):** Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for the treatment of achalasia. In: *Ann Surg*, Vol. 216Nr. 3, S. 291-6; discussion 296-9.
- [121] **Perretta, S.; Fisichella, P.; Galvani, C.; Gorodner, M.; Way, L.; Patti, M. (2003):** Achalasia and chest pain: Effect of laparoscopic heller myotomy. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 7Nr. 5, S. 595-598.
- [122] **Ponsky, J.L.; Marks, J.M.; Pauli, E.M. (2012):** How I Do It: Per-Oral Endoscopic Myotomy (POEM). In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 16Nr. 6, S. 1251-1255.
- [123] **Portale, G.; Costantini, M.; Rizzetto, C.; Guirroli, E.; Ceolin, M.; Salvador, R.; Ancona, E.; Zaninotto, G. (2005):** Long-term outcome of laparoscopic Heller-Dor surgery for esophageal achalasia: possible detrimental role of previous endoscopic treatment. In: *J Gastrointest Surg*, Vol. 9Nr. 9, S. 1332-9.
- [124] **Portale, G.; Costantini, M.; Zaninotto, G.; Ruol, A.; Guirroli, E.; Rampado, S.; Ancona, E. (2007):** Pseudoachalasia: not only esophago-gastric cancer. In: *Dis Esophagus*, Vol. 20Nr. 2, S. 168-72.
- [125] **Pulanic, R.; Kalauz, M.; Opacic, M.; Rustemovic, N.; Brkic, T. (2008):** Successful pneumatic dilation of achalasia in pregnancy. In: *Dig Liver Dis*, Vol. 40Nr. 7, S. 600-1.
- [126] **Qualman, S.J.; Haupt, H.M.; Yang, P.; Hamilton, S.R. (1984):** Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. In: *Gastroenterology*, Vol. 87Nr. 4, S. 848-56.
- [127] **Ramirez, M.; Patti, M.G. (2015):** Changes in the diagnosis and treatment of achalasia. In: *Clin Transl Gastroenterol*, Vol. 6, S. e87.

- [128] **Richter, J.E. (2010):** Achalasia - an update. In: *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 16Nr. 3, S. 232-42.
- [129] **Richter, J.E. (2013):** Esophageal motility disorder achalasia. In: *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, Vol. 21Nr. 6, S. 535-542.
- [130] **Richter, J.E. (2008):** Update on the management of achalasia: balloons, surgery and drugs. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, Vol. 2Nr. 3, S. 435-45.
- [131] **Richter, J.E.; Boeckxstaens, G.E. (2011):** Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. In: *Gut*, Vol. 60Nr. 6, S. 869-876.
- [132] **Robert-McComb, J. (2008):** Nutritional Guidelines and Energy Needs During Pregnancy and Lactation. In: *The Active Female*. Hrsg.: Robert-McComb, J.; Norman, R.; Zumwalt, M. Humana Press, S. 323-333.
- [133] **Robertson, C.S.; Martin, B.A.; Atkinson, M. (1993):** Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. In: *Gut*, Vol. 34Nr. 3, S. 299-302.
- [134] **Rohof, W.O.; Boeckxstaens, G.E. (2012):** Treatment of the patient with achalasia. In: *Current Opinion in Gastroenterology*, Vol. 28Nr. 4, S. 389-394.
- [135] **Roques, F. (1932):** Pregnancy in Association with Cardiospasm. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Vol. 39Nr. 3, S. 550-557.
- [136] **Rosemurgy, A.S.; Morton, C.A.; Rosas, M.; Albrink, M.; Ross, S.B. (2010):** A single institution's experience with more than 500 laparoscopic Heller myotomies for achalasia. In: *J Am Coll Surg*, Vol. 210Nr. 5, S. 637-45, 645-7.
- [137] **Sadowski, D.C.; Ackah, F.; Jiang, B.; Svenson, L.W. (2010):** Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. In: *Neurogastroenterol Motil*, Vol. 22Nr. 9, S. e256-61.
- [138] **Sanderson, D.R.; Ellis, F.H., Jr.; Schlegel, J.F.; Olsen, A.M. (1967):** Syndrome of vigorous achalasia: Clinical and physiologic observations. In: *Dis Chest*, Vol. 52Nr. 4, S. 508-17.
- [139] **Satin, A.J.; Twickler, D.; Gilstrap, L.C., 3rd (1992):** Esophageal achalasia in late pregnancy. In: *Obstet Gynecol*, Vol. 79Nr. 5 (Pt 2), S. 812-4.

- [140] **Savarino, E.a.; Giacchino, M.b.; Savarino, V.b. (2013):** Dysmotility and reflux disease. In: *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, Vol. 21Nr. 6, S. 548-556.
- [141] **Sawyers, J.L.; Foster, J.H. (1967):** Surgical considerations in the management of achalasia of the esophagus. In: *Ann Surg*, Vol. 165Nr. 5, S. 780-5.
- [142] **Schechter, R.B.; Lemme, E.M.; Novais, P.; Biccias, B. (2011):** Achalasia in the elderly patient: a comparative study. In: *Arq Gastroenterol*, Vol. 48Nr. 1, S. 19-23.
- [143] **Schippert, C.; Brunner, G.; Sohn, C.; Günter, H.H. (2002):** Achalasia in der Schwangerschaft. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd*, Vol. 62Nr. 03, S. 285-288.
- [144] **Schleußner, E. (2013):** Drohende Frühgeburt. In: *Dtsch Arztebl International*, Vol. 110Nr. 13, S. 227-36.
- [145] **Schoenberg, M.B.M.D.; Marx, S.P.; Kersten, J.F.P.; Rosch, T.M.D.; Belle, S.M.D.; Kahler, G.M.D.; Vassiliou, M.C.M.D.; Luth, S.M.D.; von Renteln, D.M.D. (2013):** Laparoscopic Heller Myotomy Versus Endoscopic Balloon Dilatation for the Treatment of Achalasia: A Network Meta-Analysis. In: *Annals of Surgery*, Vol. 258Nr. 6, S. 943-952.
- [146] **Schoenmaeckers, E.; Stirlor, V.; Raymakers, J.; Rakic, S. (2012):** Pregnancy Following Laparoscopic Mesh Repair of Ventral Abdominal Wall Hernia. In: *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, Vol. 16Nr. 1, S. 85-88.
- [147] **Schuchert, M.J.; Luketich, J.D.; Landreneau, R.J.; Kilic, A.; Gooding, W.E.; Alvelo-Rivera, M.; Christie, N.A.; Gilbert, S.; Pennathur, A. (2008):** Minimally-invasive esophagomyotomy in 200 consecutive patients: factors influencing postoperative outcomes. In: *Ann Thorac Surg*, Vol. 85Nr. 5, S. 1729-34.
- [148] **Shaker, A.; Rubin, D.C. (2012):** Stem cells: One step closer to gut repair. In: *Nature*, Vol. 485Nr. 7397, S. 181-2.
- [149] **Siewert, J.R.; Schumpelick, V.; Rothmund, M. (2011):** *Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie*, Springer Berlin Heidelberg.
- [150] **Siewert, J.R.; Stein, H.J. (2010):** Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinom), sog. Kardiakarzinom. In: *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. Hrsg.: Siewert, J.R.; Rothmund, M.; Schumpelick, V. Springer Berlin Heidelberg, S. 509-519.

- [151] **Sinan, H.; Tatum, R.P.; Soares, R.V.; Martin, A.V.; Pellegrini, C.A.; Oelschlager, B.K. (2011):** Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. In: *Dis Esophagus*, Vol. 24Nr. 4, S. 224-8.
- [152] **Slama, R.; Ballester, F.; Casas, M.; Cordier, S.; Eggesbø, M.; Iniguez, C.; Nieuwenhuijsen, M.; Philippat, C.; Rey, S.; Vandentorren, S.; Vrijheid, M. (2014):** Epidemiologic Tools to Study the Influence of Environmental Factors on Fecundity and Pregnancy-related Outcomes. In: *Epidemiologic Reviews*, Vol. 36Nr. 1, S. 148-164.
- [153] **Snyder, C.W.; Burton, R.C.; Brown, L.E.; Kakade, M.S.; Finan, K.R.; Hawn, M.T. (2009):** Multiple preoperative endoscopic interventions are associated with worse outcomes after laparoscopic Heller myotomy for achalasia. In: *J Gastrointest Surg*, Vol. 13Nr. 12, S. 2095-103.
- [154] **Sonnenberg, A. (2009):** Hospitalization for Achalasia in the United States 1997–2006. In: *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 54Nr. 8, S. 1680-1685.
- [155] **Spiliopoulos, D.; Spiliopoulos, M.; Awala, A. (2013):** Esophageal Achalasia: An Uncommon Complication during Pregnancy Treated Conservatively. In: *Case Rep Obstet Gynecol*, Vol. 2013, S. 639698.
- [156] **Stauber, M.; Weyerstahl, T. (2007):** Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme.
- [157] **Stein, C.M.; Gelfand, M.; Taylor, H.G. (1985):** Achalasia in Zimbabwean blacks. In: *S Afr Med J*, Vol. 67Nr. 7, S. 261-2.
- [158] **Stroup, P.E.M.D. (1961):** Achalasia of the Esophagus During Pregnancy: Report of a Case. In: *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 18Nr. 2, S. 236-238.
- [159] **Sweet, M.P.; Nipomnick, I.; Gasper, W.J.; Bagatelos, K.; Ostroff, J.W.; Fisichella, P.M.; Way, L.W.; Patti, M.G. (2008):** The outcome of laparoscopic Heller myotomy for achalasia is not influenced by the degree of esophageal dilatation. In: *J Gastrointest Surg*, Vol. 12Nr. 1, S. 159-65.
- [160] **Talukdar, R.; Inoue, H.; Reddy, D.N. (2014):** Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis. In: *Surgical Endoscopy*, S. 1-17.

- [161] **Todorczuk, J.R.; Aliperti, G.; Staiano, A.; Clouse, R.E. (1991):** Reevaluation of manometric criteria for vigorous achalasia. Is this a distinct clinical disorder? In: *Dig Dis Sci*, Vol. 36Nr. 3, S. 274-8.
- [162] **Torquati, A.; Richards, W.O.; Holzman, M.D.; Sharp, K.W. (2006):** Laparoscopic myotomy for achalasia: predictors of successful outcome after 200 cases. In: *Ann Surg*, Vol. 243Nr. 5, S. 587-91; discussion 591-3.
- [163] **Tracey, J.P.; Traube, M. (1994):** Difficulties in the diagnosis of pseudoachalasia. In: *Am J Gastroenterol*, Vol. 89Nr. 11, S. 2014-8.
- [164] **Tsui, J.K. (1996):** Botulinum toxin as a therapeutic agent. In: *Pharmacol Ther*, Vol. 72Nr. 1, S. 13-24.
- [165] **Tucker, H.J.; Snape, W.J., Jr.; Cohen, S. (1978):** Achalasia secondary to carcinoma: manometric and clinical features. In: *Ann Intern Med*, Vol. 89Nr. 3, S. 315-8.
- [166] **Tyson, J.; Martin, E.; Evans, J. (1904):** Diffuse dilatation of the esophagus due to cardiospasm. In: *New York Medical Journal*, Vol. 80, S. 731-731.
- [167] **Vaezi, M.F.; Pandolfino, J.E.; Vela, M.F. (2013):** ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. In: *Am J Gastroenterol*, Vol. 108Nr. 8, S. 1238-49; quiz 1250.
- [168] **Vazquez, J.C. (2008):** Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. In: *BMJ Clin Evid*, Vol. 2008.
- [169] **Vela, M.F.; Richter, J.E.; Khandwala, F.; Blackstone, E.H.; Wachsberger, D.; Baker, M.E.; Rice, T.W. (2006):** The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*, Vol. 4Nr. 5, S. 580-7.
- [170] **Vigneswaran, Y.; Yetasook, A.K.; Zhao, J.C.; Denham, W.; Linn, J.G.; Ujiki, M.B. (2014):** Peroral endoscopic myotomy (POEM): feasible as reoperation following Heller myotomy. In: *J Gastrointest Surg*, Vol. 18Nr. 6, S. 1071-6.
- [171] **von Mikulicz, J. (1882):** Ueber Oesophagoskopie und Gastroskopie. In: *Mitteilungen des Vereines der Aerzte in Nieder-Oesterreich*, Vol. 8, S. 41.

- [172] **von Rahden, B.H.A.; Filser, J.; Seyfried, F.; Veldhoen, S.; Reimer, S.; Germer, C.T. (2014):** Diagnostik und Therapie der Achalasie. In: *Der Chirurg*, Vol. 85Nr. 12, S. 1055-1063.
- [173] **Wataganara, T.; Leelakusolvong, S.; Sunsaneevithayakul, P.; Vantanasiri, C. (2009):** Treatment of severe achalasia during pregnancy with esophagoscopic injection of botulinum toxin A: a case report. In: *J Perinatol*, Vol. 29Nr. 9, S. 637-9.
- [174] **Willis, T. (1675):** *Pharmaceutice rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore, ex officinâ Arnoldi Leers.*
- [175] **Yuen, P.M.; Ng, P.S.; Leung, P.L.; Rogers, M.S. (2004):** Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. In: *Surg Endosc*, Vol. 18Nr. 9, S. 1354-7.
- [176] **Zaninotto, G.; Vergadoro, V.; Annese, V.; Costantini, M.; Costantino, M.; Molena, D.; Rizzetto, C.; Epifani, M.; Ruol, A.; Nicoletti, L.; Ancona, E. (2004):** Botulinum toxin injection versus laparoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: Economic analysis of a randomized trial. In: *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, Vol. 18Nr. 4, S. 691-695.
- [177] **Zarate, N.; Mearin, F.; Gil-Vernet, J.M.; Camarasa, F.; Malagelada, J.R. (1999):** Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? In: *Am J Gastroenterol*, Vol. 94Nr. 6, S. 1674-7.
- [178] **Zerbib, F.; Thetiot, V.; Richy, F.; Benajah, D.A.; Message, L.; Lamouliatte, H. (2006):** Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. In: *Am J Gastroenterol*, Vol. 101Nr. 4, S. 692-7.

7. Anhang

7.1 Fragebogen zu Achalasie und Schwangerschaft

I. Allgemeine Angaben

1. Name der Patientin: _____
2. Geburtsdatum: _____
3. Heutiges Datum: _____

II. Angaben zur Krankengeschichte Achalasie

1. Datum des Symptombeginns: _____
Art der Symptome: _____
Symptombeginn in Verbindung mit einer Schwangerschaft oder einen anderen
speziellem Ereignis?: _____
2. Datum der Diagnose: _____
3. Datum des Therapiebeginns: _____
Art der Primärtherapie: _____
Dauer der Beschwerdefreiheit/Beschwerdeminderung: _____
4. Datum der Sekundärtherapie: _____
Art der Sekundärtherapie _____
Dauer der Beschwerdefreiheit/Beschwerdeminderung: _____
5. Datum der Tertiärtherapie: _____
Art der Tertiärtherapie: _____
Dauer der Beschwerdefreiheit/Beschwerdeminderung: _____
6. Angaben zu evtl. weiteren Therapien: _____
7. Aktuelle Medikation: _____
8. Weitere Erkrankungen: _____
9. Leistungseinschränkung durch Achalasie in Prozentangabe: _____
10. Sonstige Angaben zur Krankheit: _____

III. Angaben zur Schwangerschaft

Angabe der Anzahl der Schwangerschaften insgesamt bis jetzt: _____

Angabe der Anzahl der Kinder bis jetzt: _____

1. Wie lange hat die Patientin versucht schwanger zu werden: _____

2. Datum Beginn der ersten Schwangerschaft: _____

3. Schwangerschaft nach Symptombeginn? Ja _____ Nein _____

Veränderung der Symptomatik während der Schwangerschaft:

besser _____ schlechter _____ gleich _____

Art der Symptome, die sich verändert haben: _____

Schwangerschaftswoche in der sich die Symptome verändert haben, oder neue

Symptome aufgetreten sind: _____

4. Schwangerschaft zeitlich vor Diagnose?: Ja _____ Nein _____

Latenz Diagnose - Schwangerschaft: _____

5. Hyperemesis gravidarum

Wurde die Diagnose Hyperemesis gravidarum gestellt? _____

Bestand ein stationärer Aufenthalt aufgrund der Diagnose Hyperemesis gravidarum? _____

Falls ja, wie lange war der stationäre Aufenthalt: _____

Hat die Patientin eine parenterale Ernährung benötigt?: _____

6. Therapiebedarf für Achalasie während der Schwangerschaft? Ja _____ Nein _____

Zeitpunkt des Therapiebeginns: _____ Schwangerschaftswoche: _____

Art der Therapie: _____

Dauer der Therapie: _____

Verbesserung der Beschwerden unter dieser Therapie? _____

Weitere Therapien: _____

Verbesserung der Beschwerden unter dieser Therapie? _____

7. Gewichtsverlust in Schwangerschaft? Ja _____ Nein _____

Höhe des Gewichtsverlustes: _____

Zeitraum des Gewichtsverlustes: _____

Insgesamt Gewichtszunahme während der Schwangerschaft: _____

8. Entbindung: Datum der Entbindung: _____ Schwangerschaftswoche: _____

vaginal _____ Kaiserschnitt _____

Gewicht des Säuglings _____ Größe des Säuglings: _____

Gab es eine Frühgeburt? Ja _____ Nein _____ Schwangerschaftswoche: _____

Gab es eine Fehlgeburt? Ja _____ Nein _____ Schwangerschaftswoche: _____

IV. Schwangerschaft und die Therapieform der laparoskopischen Myotomie

1. Wurde vor der Schwangerschaft eine laparoskopische Myotomie durchgeführt? Ja _____ Nein _____

Zeitlicher Abstand zum Schwangerschaftsbeginn: _____

Gab es einen Zwerchfellbruch in der Schwangerschaft, wenn zuvor eine lap. Myotomie durchgeführt wurde? Ja _____ Schwangerschaftswoche: _____ Nein _____

2. Wurde nach der Schwangerschaft eine lap. Myotomie durchgeführt? Ja _____ Nein _____

Zeitlicher Abstand nach Schwangerschaftsende: _____

3. Können Angaben darüber gemacht haben, ob der Verlauf einer Schwangerschaft mit oder ohne lap. Myotomie besser war? (z.B. In einer 2. Schwangerschaft) _____

7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Entstehung und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Recht herzlich möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Hubertus Feußner und Herrn PD Dr. med. Silvano Reiser für die Überlassung des Themas, ihre Geduld, ihre wertvollen fachlichen Hinweise und die exzellente Betreuung bedanken.

Zudem danke ich Frau Sabrina Stoeppke, Frau Theresa Baude, Frau Ursula Chemnitz und Herrn Armin Schneider für ein stets offenes Ohr und ihre Unterstützung.

Weiterhin möchte ich allen Patientinnen danken, die an dieser Studie teilgenommen haben und sie damit erst möglich gemacht haben.

Ganz herzlich danken möchte ich Laura und Judith für die schöne und lustige Zeit im Studium und den wunderbaren Freundschaften, die daraus entstanden sind.

Mein Dank gilt auch Veronika, die während der Entstehungszeit dieser Arbeit stets große Anteilnahme zeigte und mit mir mitgefiebert hat.

Besonders danken möchte ich Jonas für die unendliche Geduld und Unterstützung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Meine tiefe Dankbarkeit und Anerkennung gilt meiner Familie, insbesondere Johanna, Verena, Hildegard und Meinhard, die mir mein Studium erst ermöglichten, mich stets dabei unterstützten und mir immer Rückhalt gaben.