

Pathologie 2013 · 34:118–132
DOI 10.1007/s00292-012-1727-0
Online publiziert: 27. Februar 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Schwerpunktherausgeber

M. Vieth, Bayreuth
C. Langner, Graz

E. Bruder¹ · A.-L. Rougemont² · R.I. Furlano³ · J.F. Schneider³ · J. Mayr³ ·
F.-M. Haecker³ · K. Beier⁴ · J. Schneider⁵ · P. Weber³ · T. Berberich⁶ · G. Cathomas⁷ ·
W.A. Meier-Ruge¹

¹ Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

² Division of Clinical Pathology, Geneva University Hospitals, Geneva, Schweiz

³ Universitäts-Kinderspital beider Basel, Schweiz

⁴ Institut für Anatomie, Departement Biomedizin, Universität Basel, Schweiz

⁵ Department of Pathology, Addis Ababa University, Addis Ababa, Äthiopien

⁶ Abteilung für Kinderchirurgie, St. Elisabethen-Krankenhaus gGmbH Lörzach

⁷ Institut für Pathologie, Kantonsspital Liestal, Schweiz

Motilitätsstörungen des Ösophagus

Motilitätsstörungen des Ösophagus sind häufig, werden jedoch pathophysiologisch immer noch nicht ganz verstanden. Sie bedeuten weiterhin ein diagnostisches und therapeutisches Dilemma nicht nur für behandelnde Gastroenterologen oder Chirurgen, sondern auch für involvierte Pathologen. Diese Übersicht fasst die wichtigsten morphologischen Befunde bekannter Entitäten im Kontext der aktuellen Literatur zusammen.

Der normale Ösophagus

Die normale gastrointestinale Motilität hängt ab von einer intakten neuromuskulären Funktion. Für effiziente Schluckfunktion und Peristaltik des Ösophagus ist die Integrität der Ösophaguswand und aller ihrer Komponenten essenzielle Voraussetzung. Um Motilitätsstörungen des Ösophagus besser zu verstehen, seien zunächst normaler anatomischer Bau und normale Funktionsweise zusammengefasst.

Der Ösophagus verbindet Pharynx mit Magenkardia und misst beim Erwachsenen 25–30 cm Länge [19]. Der Durchmesser des Ösophagus hängt vom Kontraktionszustand ab. Drei Abschnitte, Pars cervicalis, thoracica und abdominalis, lassen sich unterscheiden.

Die Tunica muscularis des Ösophagus besteht im kranialen Viertel aus Skelettmuskulatur, im zweiten Viertel

Skelettmuskulatur durchmischt mit glatter Muskulatur und im mittleren und unteren Viertel glatter Muskulatur. Längs verlaufende Muskelfasern des Stratum longitudinale bilden einen schraubenförmigen Mantel um fast die gesamte Länge des Ösophagus mit Ausnahme der kranialsten posteriosuperioren Zentimeter [19, 23]. Dabei bleibt das sog. Laimer-Dreieck als Ursprungsort von Pulsionsdivertikeln frei von Längsmuskelfasern. Die Innervation des kranialen Ösophagus stammt aus Ästen des N. laryngeus recurrens und postganglionären sympathischen Fasern entlang der Arteriae thyroideae inferiores. Der kaudale Ösophagus unterhalb der Lungenhili wird durch den Plexus oesophageus versorgt, ein weitmaschiges Netzwerk parasymphischer und sympathischer autonomer Nervenfasern. Die motorischen Nerven stammen aus dem N. vagus. Nervenfasern aus Nucleus ambiguus entlang des N. laryngeus recurrens versorgen die kraniale Skelettmuskulatur, solche aus dem Nucleus dorsalis über den Plexus oesophageus nach lokaler muraler Verschaltung die distale glatte Muskulatur. Der N. vagus versorgt die mukösen Drüsen sekretomotorisch und empfängt sensorische Fasern zum Ganglion inferius. Entsprechend allgemeinem Aufbau des Verdauungstraktes finden sich auch im Ösophagus Plexus myentericus und submucosus.

Der Ösophagus weist drei physiologische Engstellen auf [19, 23]:

- Ösophagusmund als obere Ösophagusenge am Übergang von Pars laryngea in den Ösophagus,
- mittlere Ösophagusenge der Pars thoracica durch die Nachbarschaft von linkem Hauptbronchus und Aortenbogen sowie
- untere Ösophagusenge beim Zwerchfelldurchtritt.

Peristaltische Funktion

Der willkürlich auslösbare Schluckakt wird durch Kontraktion von Mundboden und Zunge eingeleitet und die nachfolgenden Phasen durch Schleimhautrezeptoren im weichen Gaumen ausgelöst, gefolgt vom rasch ablaufenden eigentlichen Schluckvorgang und der Transportphase. Die Speise gleitet durch Recessus piriformis und über die reflektorisch geschlossene Epiglottis hinweg. Bei Flüssigkeiten läuft der transösophageale Transport als „Spritzschluck“ ab, bei festen Speisen geschieht der Transport durch fortlaufende peristaltische Kontraktionswellen der Ösophagusmuskulatur.

Der lebenswichtige Schluckreflex ist auch im Schlaf erhalten und wird durch mehrere Hirnnerven mit Koordination in der Medulla oblongata gesichert.

Am Ösophagusmund liegt ein echter Sphinktermechanismus vor, verstärkt durch einen submukösen Venenplexus. Beim Verschluss des Ösophagus gegen den Magen führt die schraubenförmige

Anordnung des Stratum circulare zusammen mit der normalerweise vorhandenen Längsdehnung des Ösophagus zur Einengung des Lumens. Die „Sphinkterregion“ bleibt im „Ruhezustand“ kontrahiert und relaxiert kurz während der Schluckphase, gesteuert durch die intramuralen enterischen Nervenplexus, unterstützt durch neurogene Nitroxidausschüttung. Zusätzlich kontrahieren sich Muskelfasern eines sekundären funktionellen externen Sphinkters des rechten Diaphragmaschenkels bei erhöhtem intraabdominalem Druck.

Der Venenplexus in der Lamina propria und der Submukosa nimmt eine Schwellkörperfunktion ein, sodass der gesamte Verschlussmechanismus einem „angiomuskulären Dehnverschluss“ entspricht [12].

Motilitätsstörungen des Ösophagus

Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes stellen ein breites heterogenes Spektrum dar und werden pathogenetisch bisher nur teilweise verstanden. Sie können primärer Natur sein oder systemische Erkrankungen komplizieren [1].

Die Systematik der Pathogenese gastrointestinaler neuromuskulärer Erkrankungen schließt eine wachsende Zahl von Entitäten ein und unterscheidet im Wesentlichen neurale, muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen (■ **Tab. 1**; [1, 32]).

Primäre Motilitätsstörungen betreffen typischerweise eher Kinder als Erwachsene, wohingegen sekundäre Motilitätsstörungen wie die mit der systemischen Sklerose assoziierte Myopathie, diabetische Neuropathie, medikamenteninduzierte Schädigung oder virale Infektionen häufiger Erwachsene befallen [1]. Bei Neugeborenen ist die Koordination noch unreif und der eigentliche Schluckakt muss erst erlernt werden.

Gegenwärtig werden drei wesentliche topographische Gruppen ösophagealer Motilitätsstörungen unterschieden [23]:

- Dysfunktion des oberen Sphinkters,
- Dysfunktion des unteren Sphinkters und
- die Achalasie.

Die Dysfunktion des oberen Ösophagus-sphinkters hat meist neurologische Ursachen. Erkrankungen des Hirnstamms beeinträchtigt die Relaxation des Musculus cricopharyngeus. Dies führt zu einer Dysphagie für feste und flüssige Speisen und gehäuften Aspirationen. Die Diagnose kann u. a. mittels Videoendoskopie oder Kineradiographie gestellt werden.

Ein diffuser Ösophagusspasmus kann sich mit Dysphagie und Brustschmerz manifestieren. Er ist in der radiologischen Kontrastdarstellung charakterisiert durch ein abnormes Kontraktionsmuster mit simultanen segmentalen Kontraktionen: dem sog. „Korkenzieher-Ösophagus“. Die Manometrie misst exzessive Kontraktionen.

Unspezifische Motilitätsstörungen des Ösophagus treten mit zunehmendem Alter auf und bestehen in einer verminderten oder sogar aufgehobenen Peristaltik, begleitet von repetitiven Kontraktionen und verminderter Sphinkterrelaxation. Die Motilität des Ösophagus nimmt mit zunehmendem Alter ab [66].

Sekundäre Motilitätsstörungen können bei Sklerodermie oder anderen Kollagenosen auftreten und mit einer Atrophie der glatten Muskulatur und Fibrose von Submukosa und Lamina propria einhergehen.

Chicago-Klassifikation

Neue Untersuchungsmethoden wie die High-Resolution-Manometrie haben zu einer aktuellen klinischen Klassifikation geführt, der Chicago-Klassifikation ösophagealer Motilitätsstörungen [29]. Die High-Resolution-Manometrie zeigt das ganze axiale Druckprofil vom Pharynx bis in den oberen Magen und erlaubt somit die genaue Lokalisation und bildgeberische Darstellung herdförmiger Zonen gesteigerten Wanddrucks des Ösophagus. Peristaltische Kontraktionen lassen sich abbilden und genau segmental quantifizieren. Damit hat die High-Resolution-Manometrie das Potenzial über die bisherigen manometrischen Techniken hinaus

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

die kontraktilen Eigenschaften des Ösophagus und seiner Sphinkter präzise zu definieren. Somit lassen sich Segmente erhöhter Wandspannung identifizieren und beispielsweise der distale Ösophagospasmus von der „Vigorous-Achalasia“, der funktionellen Obstruktion sowie den Nussknacker-Ösophagus-Subtypen unterscheiden (■ **Infobox 1**).

Spastische Motilitätsstörungen sind nach der Chicago-Klassifikation selten und kommen als distaler Ösophagospasmus in 1,5%, als „Vigorous Achalasia“ in weiteren 1,5% und als „spastischer Nussknacker-Ösophagus“ in weiteren 1,5% der Patienten vor [29]. Die mechanischen, manometrischen Befunde an sich sind unspezifisch, es lassen sich jedem funktionellen Muster jeweils mehrere Diagnosen zuordnen. Die Interpretation erfolgt jeweils im klinischen Kontext des Patienten und ermöglicht eine gezielte lokale therapeutische Intervention [29].

Achalasie

Die Achalasia der Kardia ist selten und betrifft ca. 13 von 100.000 Einwohnern in Europa und den USA [13, 38]. Meist sind Erwachsene zwischen 21 und 60 Jahren betroffen, ein Drittel der Patienten ist älter als 60 Jahre. Die Achalasia tritt nur selten bei Kindern auf und kann dann familiär mit autosomal-rezessiver Vererbung beobachtet werden [26, 65, 70]. Weibliche und männliche Patienten halten sich die Waage. Die Achalasia ist definiert als eine primäre motorische Störung des Ösophagus mit Verlust der Relaxation des kardio-ösophagealen Sphinkters und Verlust der Peristaltik in der Pars thoracica des Ösophagus. Als synonyme Begriffe werden auch Kardiospasmus und Megaösophagus verwendet (■ **Abb. 1**).

Die Ätiologie der Achalasia ist weitgehend ungeklärt. Wahrscheinlich resultiert die Achalasia aus einer Kombination von genetischen, autoimmunen und infektiösen Faktoren [1]. Pathogenetisch liegt der Achalasia eine Degeneration der Neurone des Plexus myentericus zugrunde. Histologisch findet sich zunächst in der frühen Phase eine myenterische Entzündung mit Verlust der Neurone und nachfolgender Ersatzfibrose [22]. Das lymphozytäre Entzündungsinfiltrat besteht haupt-

Pathologe 2013 · 34:118–132 DOI 10.1007/s00292-012-1727-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

E. Bruder · A.-L. Rougemont · R.I. Furlano · J.F. Schneider · J. Mayr · F.-M. Haecker · K. Beier · J. Schneider · P. Weber · T. Berberich · G. Cathomas · W.A. Meier-Ruge

Motilitätsstörungen des Ösophagus

Zusammenfassung

Motilitätsstörungen des Ösophagus umfassen ein heterogenes Spektrum von Erkrankungen. Primäre Fehlbildungen des Ösophagus sind heute zwar einer verbesserten chirurgischen und gastroenterologischen Therapie zugänglich, führen jedoch zu langfristig persistierender ösophagealer Dysmotilität. Die Achalasia resultiert aus einer gestörten Relaxation des gastroösophagealen Sphinkters. Systemische Erkrankungen können mit einer sekundären ösophagealen Motilitätsstörung einhergehen. Zahlreiche neuromuskuläre Erkrankungen mit viszeraler Manifestation zeigen eine ösophageale Beteiligung. Selten kann eine Aganglionose bis in den Ösophagus reichen. Die wachsende Gruppe der Myopathien schließt metabolische und

mitochondriale Störungen ein, deren zunehmende Charakterisierung genetischer Defekte vereinzelt bereits therapeutische Ansätze eröffnet. Infektbedingte Ösophagitiden zeigen besonders bei immunkompromittierten Patienten eine schwere Störung der Motilität. Immunologisch vermittelte Entzündungsprozesse im und um den Ösophagus werden allmählich besser verstanden. Schließlich können seltene Tumoren und tumorartige Läsionen eine Dysmotilität des Ösophagus verursachen.

Schlüsselwörter

Ösophagus · Motilitätsstörung · Achalasia · Enterisches Nervensystem · Myopathie

Motility disorders of the esophagus

Abstract

Motility disorders of the esophagus comprise a heterogeneous spectrum of diseases. Primary malformations of the esophagus are now amenable to improved surgical and gastroenterological therapies; however, they often lead to persistent long-term esophageal dysmotility. Achalasia originates from impaired relaxation of the gastroesophageal sphincter apparatus. Systemic diseases may give rise to secondary disorders of esophageal motility. A number of visceral neuromuscular disorders show an esophageal manifestation but aganglionosis rarely extends into the esophagus. The growing group of myopathies includes

metabolic and mitochondrial disorders with increasing levels of genetic characterization and incipient emergence of therapeutic strategies. Esophagitis with an infectious etiology causes severe dysmotility particularly in immunocompromised patients. Immunologically mediated inflammatory processes involving the esophagus are increasingly better understood. Finally, rare tumors and tumor-like lesions may impair esophageal motor function.

Keywords

Esophagus · Dysmotility · Achalasia · Enteric nervous system · Myopathy

sächlich aus CD3-positiven T-Lymphozyten vom CD8-positiven zytotoxischen Subtyp [8]. Zusätzlich können die Lymphozyten von einem variablen Infiltrat aus eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und Mastzellen begleitet werden [1]. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt das Entzündungsinfiltrat ab und hinterlässt eine neuronenarme oder sogar gänzlich neuronenfremde Narbenzone im Bereich der intermuskulären Plexusloge [1].

Ursächlich sind in den vorangegangenen Jahren abgelaufene virale Infektionen für den Verlust von Neuronen des

Plexus myentericus verantwortlich gemacht worden [6, 16, 40].

Diagnose und Therapie

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit Dysphagie, Regurgitation unverdauter Nahrung, retrosternalen Schmerzen und gelegentlich Gewichtsverlust.

Im konventionellen Röntgenbild kann die Dilatation des Ösophagus und Retention von Nahrungsbestandteilen erkennbar sein. Die Röntgenkontrastdarstellung zeigt den typischen „Vogelschnabel“- oder „Sektglas“-Aspekt als Folge der fehlenden

Infobox 1 Chicago-Klassifikation ösophagealer Motilitätsstörungen. (Nach [29])

- Normal
- Peristaltische Dysfunktion
- Aperistalsis
- Hypertensive Peristaltik
- „Rapidly propagated pressurization“
- Abnormer Tonus des distalen Ösophagus-sphinkters
- Achalasie
- Funktionelle Obstruktion

Peristaltik und der fehlenden unteren Sphinkterrelaxation.

Die Diagnose wird mittels Ösophagusmanometrie gestellt. Die Therapie besteht in einer endoskopischen Ballondilatation oder minimal-invasiven Kardiamyotomie respektive intrasphinkterischer Botulinus-Toxin-Injektion.

Allgrove-Syndrom

Eine Form familiärer Achalasie tritt in Kombination mit Nebennierenrindensuffizienz und kongenitaler Alakrimie als sog. Triple-A- oder Allgrove-Syndrom als Folge einer Mutation im Aladin-Gen auf (OMIM#231550; [65, 67]). Interessanterweise konnten Linkage-Analysen einen Founder-Effekt arabischer Familien in Afrika aufzeigen [24].

Die Achalasie bei diesen Patienten mit Allgrove-Syndrom manifestiert sich bereits in den ersten 6 Lebensmonaten als Teil einer Multisystemerkrankung. Zusätzlich zur Achalasie findet sich eine sensorische Schwerhörigkeit, eine autonome und motorische Neuropathie, Mikrozephalie und Kleinwuchs.

Histologisch findet sich bei diesen Patienten eine ausgeprägte Fibrose der Plexusloge zwischen Ring- und Längsmuskelschicht der Muscularis propria. Die Ganglien des Plexus myentericus sind reduziert oder fehlen vollständig. Zahlreiche CD3-positive Lymphozyten umgeben den Plexus myentericus. Die vorhandenen Nervenfaserbündel im Bereich der Plexusloge zeigen eine positive Färbereaktion für die induzierbare Nitroxid-Synthase (iNOS; [1]).

Plattenepithelkarzinom

Patienten mit Achalasie haben ein massiv erhöhtes Risiko ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu entwickeln. In einer prospektiven Studie konnte das gesteigerte Risiko eines Plattenepithelkarzinoms mit einem Faktor 28 beziffert werden [50].

Gastroösophagealer Reflux

Der gastroösophageale Reflux wird definiert als retrograder Fluss von Magen- und gelegentlich Duodenalinhalt in den Ösophagus. Die Refluxösophagitis zeigt histopathologische Alterationen der Ösophagusmukosa bei Patienten mit gastroösophagealem Reflux. Epidemiologisch sind Patienten aller Altersstufen betroffen, einschließlich Kindern und Säuglingen. Die Prävalenz beträgt bis zu 36%. Obwohl der gastroösophageale Reflux bei männlichen und weiblichen Patienten gleich häufig beobachtet wird, bevorzugen die Refluxösophagitis und der Barrett-Ösophagus das männliche Geschlecht. Die geographische Variabilität ist breit mit besonders häufigem Vorkommen in Nordamerika und Europa [58].

Der gastroösophageale Reflux ist bedingt durch das Zusammenwirken multipler unterschiedlicher Faktoren auf die Peristaltik des Ösophagus und den Tonus des unteren Ösophagussphinkters. Prädisponierend für einen gastroösophagealen Reflux wirken ein verminderter ösophagealer Sphinktertonus, eine insuffiziente Peristaltik des Ösophagus, eine verzögerte Entleerung des Magens, eine Änderung des Speichelflusses und der Magensäureproduktion [46]. Motilitätsstörungen des Ösophagus tragen zur mangelhaften Clearance von refluxiertem Ösophagusinhalt bei und führen zu einer gesteigerten Mukosakontaktzeit. Auch eine verzögerte Magenentleerung prädisponiert zu einem gastroösophagealen Reflux. Mit persistierendem Reflux verschlechtert sich die motorische Funktion des Ösophagus und damit wiederum der Tonus des distalen Sphinkters [1]. Motilitätsstörungen bei Diabetes, alkoholische Neuropathien, Achalasie und Sklerodermie prädisponieren ebenfalls zu einem gastroösophagealen Reflux [17].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Gastrointestinale neuromuskuläre Erkrankungen. (Nach [1])

Neurale Erkrankungen	
Neurale Entwicklungsstörungen	M. Hirschsprung, Sphinkterachalasia, Reifungsarretierung, intestinale neuronale Dysplasie, Megazystis-Mikrokolon-Hypperistalsis-Syndrom, „severe idiopathic constipation“, Fehlen des enterischen Nervensystems
Viszerale Neuropathien	Sporadisch, familiär, paraneoplastische Pseudoobstruktion
Infektionen	
Autoimmune autonome Neuropathie	
Achalasia	
Allgrove-Syndrom	
„Slow transit constipation“	
Systemische neurologische Erkrankungen	
M. Parkinson	
Wallenberg-Syndrom	
Amyotrophe Lateralsklerose	
Muskuläre Erkrankungen	
Viszerale Myopathien	Sporadisch, familiär
Mitochondriale Myopathien	
Autoimmune enterale Leiomyositis	
Diffuse Leiomyomatose	
Neuromuskuläre Erkrankungen	
Entzündlich	Systemische Sklerose
	Amyloidose
	Diabetische Neuropathie
Toxisch	Medikamente
	Radiotherapie
	Amanita

Diagnose und Therapie

Die Diagnose einer gastroösophagealen Refluxerkrankung wird durch die Biopsie gesichert. Die morphologischen Züge der akuten Refluxösophagitis bestehen aus einer Hyperplasie der Basalzellschicht, Akanthose, Ballonierung, Kapillarektasien und teils eosinophilen Entzündungsinfiltraten [1]. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von der eosinophilen Ösophagitis s. separates Kapitel.

Pharmakologische und physiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Tonussteigerung des Ösophagus und des Ösophagussphinkters parasympathisch reguliert wird. Entsprechend lässt sich eine Tonussteigerung des unteren Ösophagussphinkters auf eine intraabdominale Druckerhöhung durch das Parasympathikolytikum Atropin oder eine Vagotomie aufheben [9, 35]. Es muss eine allgemeine Dysfunktion des Ösophagussphinkters als Folge einer Störung der vegetativ gesteuerten Motorik aufgefasst werden.

Ösophagusatresie und tracheoösophageale Fistel

Die Atresie des Ösophagus, mit oder ohne tracheoösophageale Fistel, ist die häufigste angeborene Fehlbildung des Ösophagus [47]. Mit moderner neonataler Versorgung und aktuellen chirurgischen Rekonstruktionstechniken konnte die Überlebensrate massiv verbessert werden und beträgt heute 94% [48]. Die langfristige Prognose hängt von Typ und Länge der Atresie sowie vom postoperativen Verlauf ab. Mit verlängertem Überleben kommen Komplikationen wie Motilitätsstörungen des Ösophagus eine besondere Bedeutung zu [47].

Ösophagusatresie und tracheoösophageale Fistel werden ausführlicher von Falkeis et al. in einem separaten Beitrag in diesem Themenheft behandelt.

Kongenitale Ösophagusstenose

Die kongenitale Ösophagusstenose ist eine seltene Fehlbildung und besteht pa-

thomorphologisch entweder aus einem ektopen tracheobronchialen Residuum in der Ösophaguswand, einer segmentalen fibromuskulären Hypertrophie der Muscularis propria und Submukosa oder einem membranösen Diaphragma [51]. In Abhängigkeit der zugrunde liegenden Läsion ist die kongenitale Ösophagusstenose der endoskopischen Dilatation zugänglich ([62]; s. separater ausführlicher Beitrag).

Divertikel

Divertikel des Ösophagus sind häufig und korrespondieren mit lokalen Störungen der Motilität der Ösophaguswand [17].

- *Pulsionsdivertikel* resultieren aus unkoordinierter Muskelkontraktion während des Schluckvorganges,
- *Traktionsdivertikel* entstehen typischerweise als Folge von Entzündungen in der Umgebung des Ösophagus, z. B. bei hilärer/bifurkaler Lymphadenitis tuberculosa, und haben eine schlanke Konfiguration.

Divertikel in der Ösophagusmitte auf dem Boden einer Motilitätsstörung, wie Achalasia oder diffuse Ösophagusspasmen, sind sakkulär gestaltet und haben eine weite Öffnung [17]. Supradiaphragmatische Divertikel sind selten, treten meist erst im höheren Lebensalter auf und werden als Pulsionsdivertikel bezeichnet da auch hier Schwächen der Muskelwand postuliert werden und sie im Kontext von Motilitätsstörungen beobachtet werden. Die Divertikel des Ösophagus werden ausführlicher in einem separaten Beitrag in dieser Ausgabe von *Der Pathologe* beschrieben.

Aganglionose

Eine Aganglionose des enteralen Nervensystems tritt bei etwa 1:3000 bis 1:5000 Neugeborenen auf. Die Aganglionose wird nach dem Erstbeschreiber des klassischen klinischen Krankheitsbildes auch als Morbus Hirschsprung bezeichnet. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist die Aganglionose Folge einer gestörten Migration und Reifung der neuronalen Vorläuferzellen aus der Neuralleiste. Bei 10–15% der Patienten lassen sich Mutatio-

nen im *RET*-Gen oder in *RET*-assoziierten Genen nachweisen [49].

Beim klassischen Morbus Hirschsprung mit kurzem aganglionärem Segment betrifft die Aganglionose bei den meisten Patienten lediglich den distalen Gastrointestinaltrakt und reicht typischerweise bis ins Sigma. Bei 5–10% der Patienten ist jedoch das gesamte Kolon betroffen: totale Kolonaganglionose, Zuelzer-Wilson-Syndrom [37, 43]. Sehr selten ist bereits der proximale Gastrointestinaltrakt aganglionär. Diese Patienten mit totaler intestinaler Aganglionose und völligem Fehlen des gesamten enterischen Nervensystems sind nur parenteral ernährbar und haben bisher oft eine infauste Prognose [52]. In den letzten Jahren wird die intestinale Transplantation in spezialisierten Zentren angeboten [55].

Neuromuskuläre Erkrankungen, viszerale Myopathien

Generalisierte neuromuskuläre Erkrankungen werden häufig begleitet von Motilitätsstörungen des Ösophagus und können sich dann bereits im Kindesalter manifestieren. Bei etwa 15% der Kinder mit gastroösophagealem Reflux kann eine Dysfunktion des oberen Ösophagussphinkters nachgewiesen werden [59]. Pathogenetisch ist dabei eine Reihe von Syndromen beobachtet worden: mentale Retardierung bei Silver-Russel-Syndrom, 5p-Syndrom oder myotone Dystrophie [59]. Letztere sei hier beispielhaft beschrieben.

Myotone Dystrophie

Die myotone Dystrophie ist eine autosomal vererbte Erkrankung, charakterisiert durch eine verzögerte Muskelrelaxation („Myotonie“), Muskelschwäche und frühe Kataraktbildung im Alter von unter 50 Jahren [27], aber auch Beteiligung von Myokard, Gehirn, Gastrointestinaltrakt, Endokriniem, Haut und respiratorischem System. Gegenwärtig werden zwei Typen unterschieden.

- Die myotone Dystrophie Typ 1 beruht pathogenetisch auf CTG-Trinukleotid-Repeat-Expansionen im Myotone-Dystrophie-Typ-1-Protein-Ki-

nase (*DMPK*)-Gen auf Chromosom 19q13.3.

- die myotone Dystrophie Typ 2 auf CCTG-Tetranukleotid-Repeat-Expansionen im Zinc-Finger-Protein-9 (*ZNF9*)-Gen auf Chromosom 3q21.

Beide resultieren in toxischen mRNA-Mutanten mit Störung von RNA-Splicing-Mechanismen von Chloridkanälen und Insulinrezeptor.

Die myotone Dystrophie Typ 1 zeigt eine besonders hohe Prävalenz in Europa mit 3–20:100.000 Einwohnern, im Gegensatz zu Japan mit einer Prävalenz von 1:100.000 [27, 68]. Weltweit sind mindestens 1:8000 Einwohner betroffen [41]. Die Prävalenz kann in Regionen mit „Gründer“-Effekt, z. B. Quebec, sogar bis zu 1:400 Einwohner betragen. In den meisten Populationen ist die myotone Dystrophie Typ 1 häufiger als Typ 2. Allerdings weisen jüngere Studien darauf hin, dass in der Bevölkerung Deutschlands und Finnlands Typ 2 gleich häufig wie Typ 1 vorkommen dürfte [41].

Typ 2 hat typischerweise einen milderen Phänotyp und späteren Symptombeginn. Im Allgemeinen nimmt der Schweregrad der Symptome mit der Zahl der Repeats zu. Eine genaue Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert jedoch nicht, Mosaizismen und weitere genetische Faktoren spielen eine Rolle für den Schweregrad der Erkrankung. Eine gastrointestinale Manifestation der myotonen Dystrophie wird bei beiden Typen beschrieben, ist bei Typ 2 jedoch im Allgemeinen milder [64].

Klinische gastrointestinale Symptome bestehen aus Dysphagie, Dysarthrie und gastroösophagealem Reflux. Zusätzlich können Obstipation, Diarrhö, Abdominalschmerzen oder Blähungen auftreten. Klinisch werden diese Symptome oft als „irritable bowel syndrome“ verkannt, sind jedoch in erster Linie auf eine Myotonie der gastrointestinalen glatten Muskulatur zurückzuführen [27]. Die Dysphagie stellt eines der Hauptsymptome der myotonen Dystrophie Typ 1 dar und beruht sowohl auf myopathischer Schwäche als auch auf einer Myotonie der oropharyngealen Muskulatur [15, 64].

Typ 1 kann als kongenitale myotone Dystrophie eine besonders frühe und

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

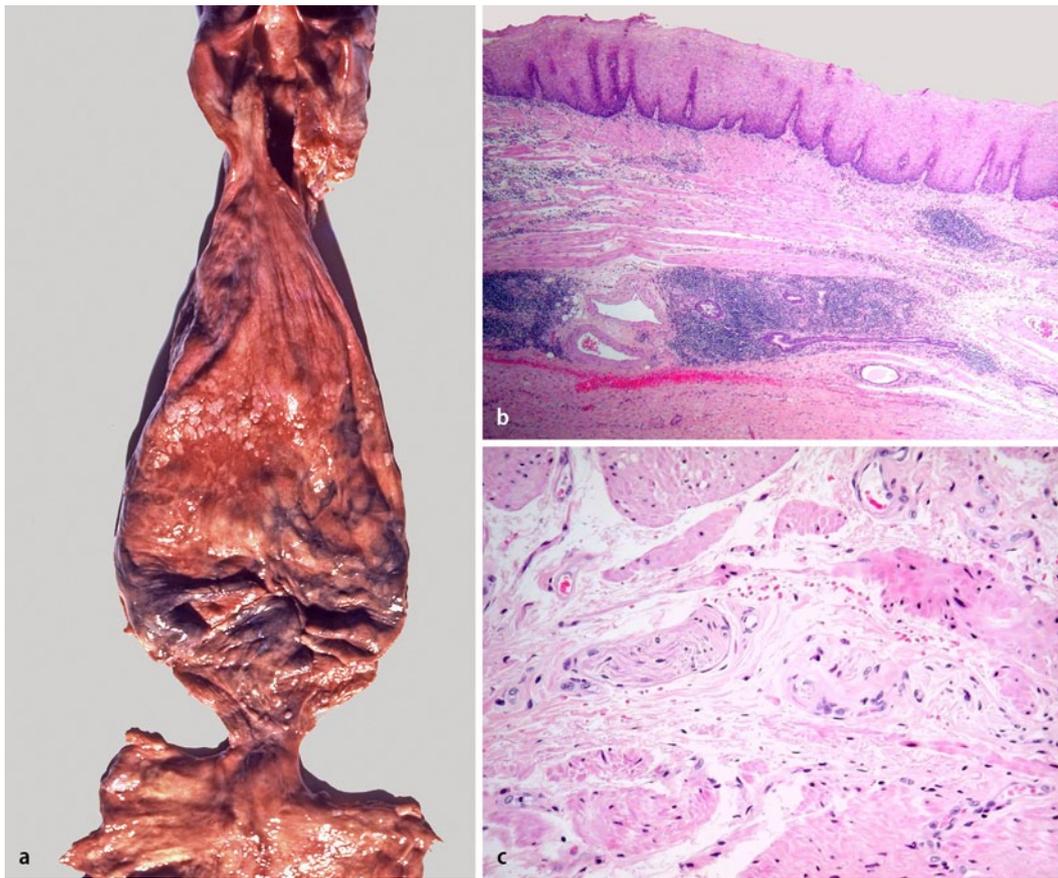


Abb. 1 ◀ Achalasie.
a Achalasie des kardioösophagealen Sphinkters mit Megaösophagus. **b** Entzündungsinfiltration der Ösophaguswand unter Beteiligung des Plexus myentericus (HE, Vergr. 1:40). **c** Verlust der Nervenzellen des Plexus myentericus der Sphinkterregion (HE, Vergr. 1:200)

schwere Verlaufsform zeigen, was bei Typ 2 bisher nicht beschrieben ist. Manifestationen der kongenitalen myotonen Dystrophie schließen Hypotonie, generalisierte Schwäche, respiratorisches Versagen, Gedeihstörungen, Schluckstörungen und Klumpfußdeformität ein. Typischerweise fallen bei diesen Patienten bereits während der Schwangerschaft reduzierte fetale Bewegungen und ein Polyhydramnion auf [27]. Gastrointestinale Symptome können einer systemischen muskulären Manifestation der myotonen Dystrophie vorausgehen [54]. Morphologisch zeigt die Skelettmuskulatur abgerundete Fasern, große zentrale vesikuläre Kerne, Prädominanz von Typ-1-Fasern, fehlende Typ-2B-Differenzierung und undifferenzierte Typ-2C-Fasern als Ausdruck der verzögerten Ausreifung sowie die glatte Muskulatur eine Atrophie ([4, 10]; **Abb. 2**).

Viszerale neuromuskuläre Erkrankungen

Viszerale neuromuskuläre Erkrankungen manifestieren sich primär im Gastrointestinaltrakt, teilweise begleitet von extraintestinalen Symptomen. Viszerale Neuropathien werden von viszerale Myopathien unterschieden (**Tab. 2**).

Viszerale Myopathien werden unterschieden nach ihrem familiären oder sporadischen Auftreten und nach ihrem histomorphologischen Bild (**Tab. 2**, **Abb. 2**). Viszerale Myopathien können alle glattmuskulären Hohlorgane einschließlich der Harnblase und der Gallenblase befallen. Morphologisch zeigt die glatte Muskulatur eine Degeneration, Atrophie und Ausdünnung sowie narbige Ersatzfibrose. Bei manchen Patienten lässt sich immunhistochemisch eine abnorme Verteilung der Aktinfilamente nachweisen (**Abb. 2**). Gelegentlich sind Einschlusskörperartige Proteinaggregate erkennbar (**Abb. 2**).

Pathogenetisch kann bei einigen Patienten eine metabolische Erkrankung

wie eine Glycogenose Typ IV oder Polysaccharidose verantwortlich sein [42]. Außerdem können Mitochondriopathien von einer viszerale Myopathie begleitet sein [39]. Mit verfeinerten laborchemischen und genetischen Analysen werden zunehmend neue metabolische Myopathien beschrieben [18]. Mit bekannter Ursache kann eine adäquate Therapie etabliert werden. Dies ist z. B. beim CoQ(10)-Mangel und bei der mitochondrialen neuromuskulären gastrointestinalen Enzephalopathie (MNGIE) in Form von CoQ(10)-Substitution und Stammzelltransplantation der Fall [25]. In der großen Mehrzahl der viszerale Myopathien ist gegenwärtig jedoch die genaue Ätiologie noch unbekannt.

Motilitätsstörungen bei Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus sind häufig von Motilitätsstörungen des Ösophagus betroffen [3, 28, 31]. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Diabetes mellitus mit peripherer oder autonomer Neuropathie

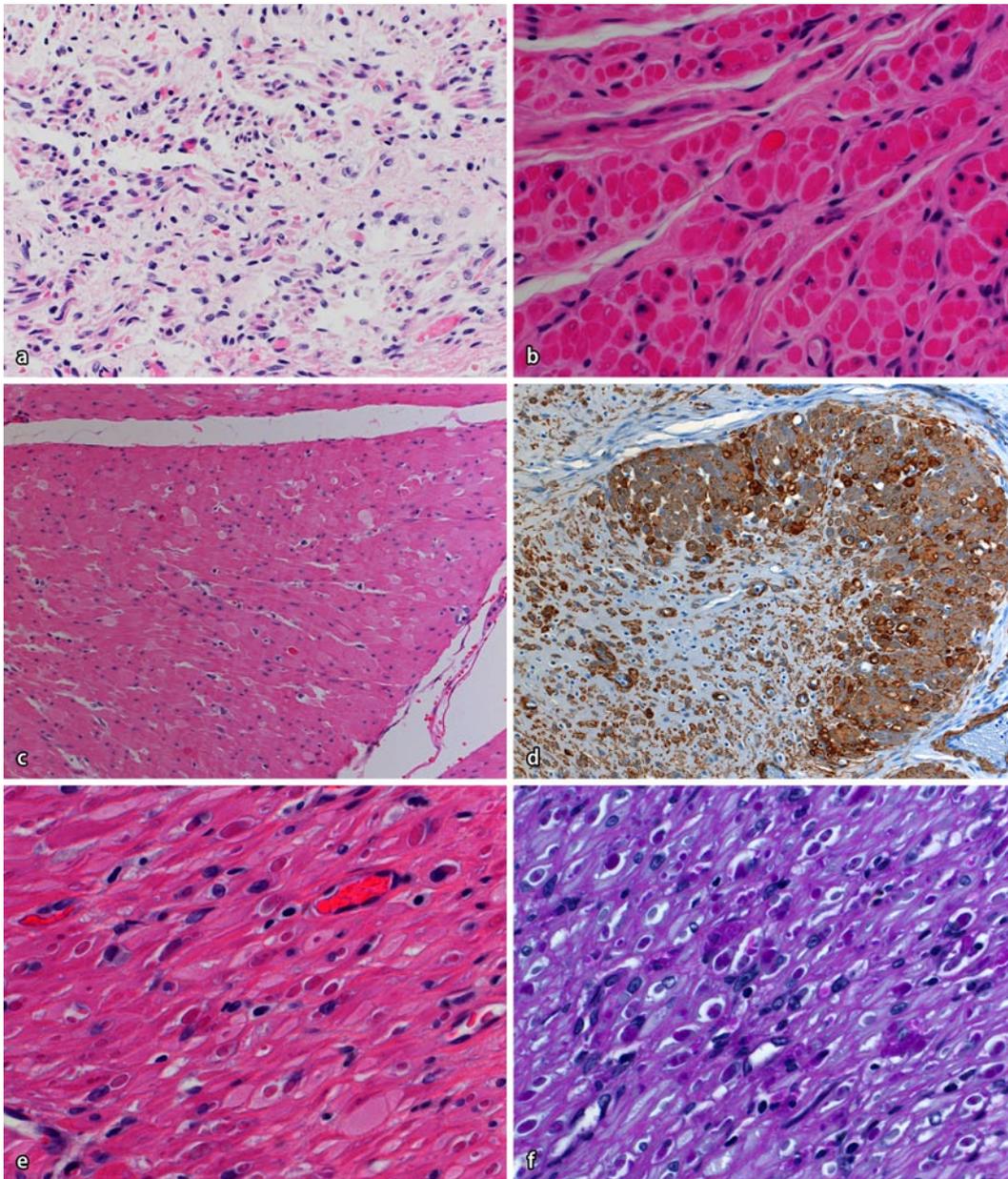


Abb. 2 ◀ Myopathien. **a** Kongenitale Myopathie, z. B. myotone Dystrophie, bei einem Neugeborenen. Es war bereits pränatal ein Polyhydramnion aufgefallen (HE, Vergr. 1:400). **b** Viszerale Myopathie mit Atrophie und polymorpher Regeneration der Muscularis propria (HE, Vergr. 1:630). **c, d** Viszerale Myopathie mit partiellem Verlust der immunhistochemischen Aktin-Expression (HE, Vergr. 1:200, Immunhistochemie für Smooth Muscle Actin, Vergr. 1:200). **e, f** Viszerale Myopathie mit zytoplasmatischen einschusskörperartigen Glykoproteinaggregaten (HE, Vergr. 1:630, PAS, Vergr. 1:630)

zeigen eine Dysmotilität des Ösophagus bei Neuropathie des N. vagus. Die Neuropathie führt zu einer sekundären Myopathie und schließlich zur Atonie [1].

Kollagenosen

Eine viszerale Beteiligung bei Kollagenosen ist häufig und schließt den Ösophagus mit ein. Bei Systemischer Sklerose kann die Ösophagusbeteiligung mit ineffizienter Peristaltik und vermindertem Sphinktertonus einhergehen [63]. Die ösophageale Erkrankung kann den kutanen Manifestationen der systemischen Sklerose vorausgehen und ist mit Raynaud-Phänomen

und Lungenfibrose assoziiert. Patienten mit kutaner Manifestation einer systemischen Sklerose haben gehäuft Dysphagiesymptome bei festen Speisen, wohingegen Patienten mit Raynaud-Phänomen zusätzlich eine schwächere Kontraktionsamplitude im distalen Ösophagus aufweisen [63]. Bei Patienten mit Raynaud-Phänomen wird ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium der systemischen Sklerose postuliert, das mit einer schwerwiegenden Motilitätsstörung des Ösophagus einhergeht. Bei Patienten mit Systemischer Sklerose-assoziiierter Lungenfibrose treten noch Lungensymptome hinzu [63].

Einengungen im Bereich des Ösophagus können durch einen sklerosierenden Prozess mit Beteiligung der periösophagealen Adventitia entstehen, analog zur retroperitonealen Fibrose bei der sklerosierenden Mediastinitis. Heute wird die sklerosierende Mediastinitis mit einer IgG4-Erhöhung in Verbindung gebracht und in den Rahmen sklerosierender autoimmunologischer Prozesse gestellt [7, 69].

Meist sind Patienten der 4. und 5. Dekade betroffen, vorwiegend Männer. Die Erkrankung kann sich an unterschiedlichen Lokalisationen manifestieren, wie beispielsweise in Form der sklerosierenden autoimmunen Pankreatitis, aber je-

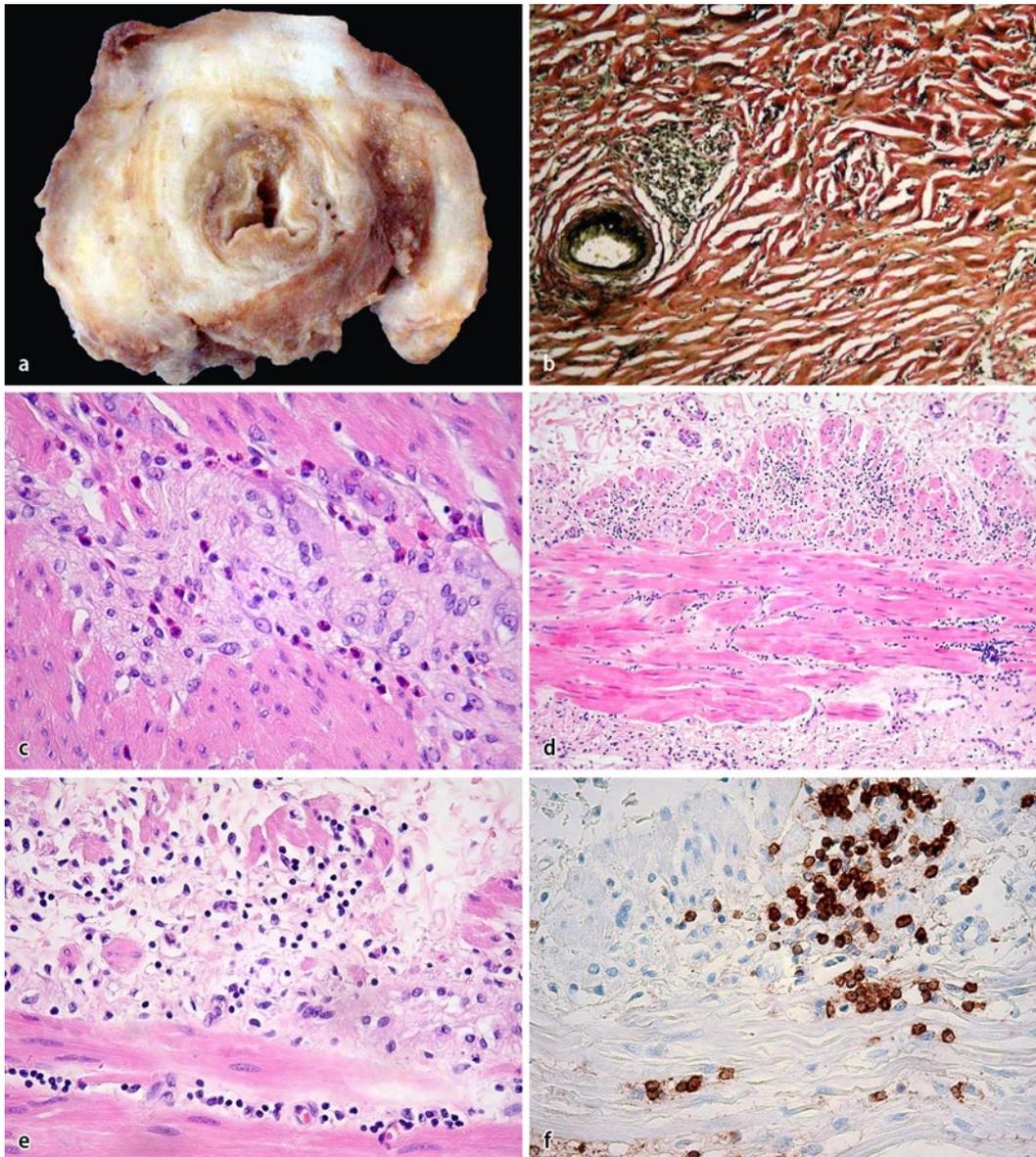


Abb. 3 ◀ Inflammatorische Prozesse. **a, b** Einengung im proximalen Ösophagus durch einen sklerosierenden Prozess mit Beteiligung der periösophagealen Adventitia mit anzunehmender autoimmuner Pathogenese wie bei sklerosierenden Mediastinitis (Elastin van Gieson, Vergr. 1:100). **c** Eosinophile Ganglionitis (HE, Vergr. 1:400). **d, e, f** Lymphozytäre Leiomyositis mit lymphozytären Infiltraten der Muscularis propria, bestehend aus CD8 positiven zytotoxischen T-Lymphozyten (HE, Vergr. 1:100, HE, Vergr. 1:400, Immunhistochemie für CD3, Vergr. 1:400)

des Organ kann befallen werden. Der klinische Verlauf ist protrahiert.

Morphologisch bestehen die Läsionen aus lymphoplasmazellulärer Entzündungsinfiltration, Lymphfollikelbildung, Sklerose, Phlebitis und Atrophie des betroffenen Organes. Drei histologische Typen werden je nach dem überwiegenden histologischen Muster unterschieden:

- pseudolymphomatös,
- gemischt und
- sklerosierend.

Immunhistochemisch können vermehrt IgG4-positive Plasmazellen nachgewiesen werden. Die Pathogenese ist nicht bekannt.

Maligne Lymphome oder Karzinome stellen eine seltene Komplikation dar [7].

Die eosinophile Ganglionitis ist eine seltene Form der Ganglionitis und ist charakterisiert durch ein eosinophiles Infiltrat im Bereich des Plexus myentericus ohne Degeneration der Nervenzellen. Sie kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet werden, die eine gastrointestinale Pseudoobstruktion zeigen. Bei der autoimmunen enteralen Myositis kommt es zu einer lymphozytären Entzündung der gesamten Wand des betroffenen Abschnittes des Gastrointestinaltraktes [53]. Die lymphozytäre Leiomyositis betrifft vor allem die Muscularis propria. Zytotoxische T-Lymphozyten in-

filtrieren und zerstören die glatte Muskulatur (■ **Abb. 3**).

Infektionen

Motilitätsstörungen des Ösophagus können bei immunkompromittierten Patienten zu infektiösen Ösophagitiden, insbesondere *Pilzösophagitiden*, prädisponieren [17]. Umgekehrt beeinträchtigen protrahierte Infektionen mit Beteiligung tieferer Wandschichten die motorische Transportleistung des Ösophagus. *Candida albicans* ist die häufigste Ursache einer Pilzösophagitis (■ **Abb. 4a**).

Virale Infekte des Ösophagus sind vor allem bei immunkompromittierten Pa-

Tab. 2 Viszerale Neuropathien und Myopathien. (Nach [15])				
Erkrankung und Vererbungsmodus	Klinik	Gastrointestinale Befunde	Histologie	Extraintestinale Manifestation
Familiäre viszerale Neuropathien				
Autosomal-rezessiv mit mentaler Retardierung und Basalganglienkalzifikation	Chronische idiopathische Pseudoobstruktion	Megaduodenum Generalisierte Dilatation des Dünndarms	Atrophie der glatten Muskulatur Verminderung der argyrophilen Neuronen, Pyknose der verbleibenden Neurone	Verkalkungen der Basalganglien und der subkortikalen weißen Substanz
Autosomal-rezessive "neuronal intranuclear inclusion disease"	Chronische idiopathische Pseudoobstruktion Progressive Spastizität Dysarthrie Neurogene Zystopathie	Dilatation und Aperistalsis von Ösophagus bis Dünndarm Kolondivertikulose	Reduktion und Degeneration myenterischer Neurone Eosinophile Intranukleäre Einschlüsse	Nukleäre Einschlüsse im zentralen und peripheren Nervensystem
Autosomal-dominante viszerale Neuropathie Typ I	Intestinale Pseudoobstruktion Gastroparese Symptombeginn in jedem Alter möglich	Abnorme Magenentleerung Segmentale Dilatation von Jejunum und Ileum Dünndarmdivertikulose	Glattmuskuläre Hypertrophie Reduktion und Degeneration der Ganglien des Plexus myentericus Vakuolisierung der Neurone	Keine
Autosomal-rezessive viszerale Neuropathie Typ II	Symptombeginn im Säuglingsalter	Hypertrophe Pylorusstenose Verkürzung und Dilatation des Dünndarms Intestinale Malrotation	Nachweis von Neuroblasten Hypertrophie der Muscularis propria Keine muskuläre Degeneration Fehlen argyrophiler Neurone	Fehlbildungen des zentralen Nervensystems Persistierend offener Ductus arteriosus Botalli
Sporadische viszerale Neuropathien				
Typ I sporadische viszerale Neuropathie	Chronische intestinale Pseudoobstruktion		Reduktion myenterischer Neurone Keine Entzündung Keine Einschlüsse Gliose Neuronale Hypertrophie Neuronaler Dropout	Keine
Typ II sporadische viszerale Neuropathie	Chronische intestinale Pseudoobstruktion	Manifestation in Dünn- und Dickdarm	Degeneration argyrophiler Neurone Keine Entzündung	Keine
Familiäre viszerale Myopathien				
Typ I Autosomal-dominant	Symptombeginn nach der Sersten Dekade Dysphagie Obstipation Intestinale Pseudoobstruktion	Ösophagusdilatation Megaduodenum Megazystis	Degeneration und Fibrose beider Muskelschichtendes Verdauungstraktes	Megazystis Uterusatonie Mydriase
Typ II Autosomal-rezessiv	Teenager Abdominalschmerzen Intestinale Pseudoobstruktion	Dilatation des Magens Dilatation des gesamten Dünndarms Divertikulose des Dünndarms	Degeneration und Fibrose beider Muskelschichten des Verdauungstraktes.	Ptose und externe Ophthalmoplegie Degeneration der Skelettmuskulatur
Typ III Autosomal-rezessiv	4. bis 5. Dekade Intestinale Pseudoobstruktion	Hochgradige Dilatation des gesamten Verdauungstraktes vom Ösophagus bis zum Rektum	Degeneration und Fibrose beider Muskelschichten des Verdauungstraktes	Keine
Typ IV Autosomal-rezessiv	Zwei Geschwister Gastroparese	Tubulärer Dünndarm ohne Divertikel Normaler Ösophagus Normales Kolon	Vakuoläre Degeneration und Atrophie der Längsmuskelschicht Ausgeprägte Hypertrophie der Ringmuskelschicht	Unbekannt

tienten häufig. Herpes-simplex-Virus (■ **Abb. 4c**), Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus (EBV) und Human-Papilloma-Virus treten dabei am häufigsten auf [17]. Meist kommt es zu einer viralen Mukositis. Gelegentlich kann bei Zytomegalievirus und Herpes-simplex-Virus-Ösophagitis eine begleitende granulomatöse Entzündung auch tieferer Wandschichten

gesehen werden. Bei immunkompromitierten Patienten ist die virale Infektion langwierig und kann zu Odynophagie, Blutungen und sogar Perforationen führen [17].

Varizella-zoster-Virus-Reaktivierungen (■ **Abb. 4b**) können von schwerwiegenden kranialen Neuritiden mit entsprechender Ausfallssymptomatik und Ody-

nophagie begleitet werden [33, 34]. Abgelaufene Herpes-simplex-Infektionen sind in einzelnen Studien mit der Destruktion von Ganglien des Plexus myentericus und Achalasie in Verbindung gebracht worden [6, 16, 40]. Virale Infektionen, wie z. B. EBV-Infekte bei Patienten mit infektiöser Mononukleose oder AIDS können

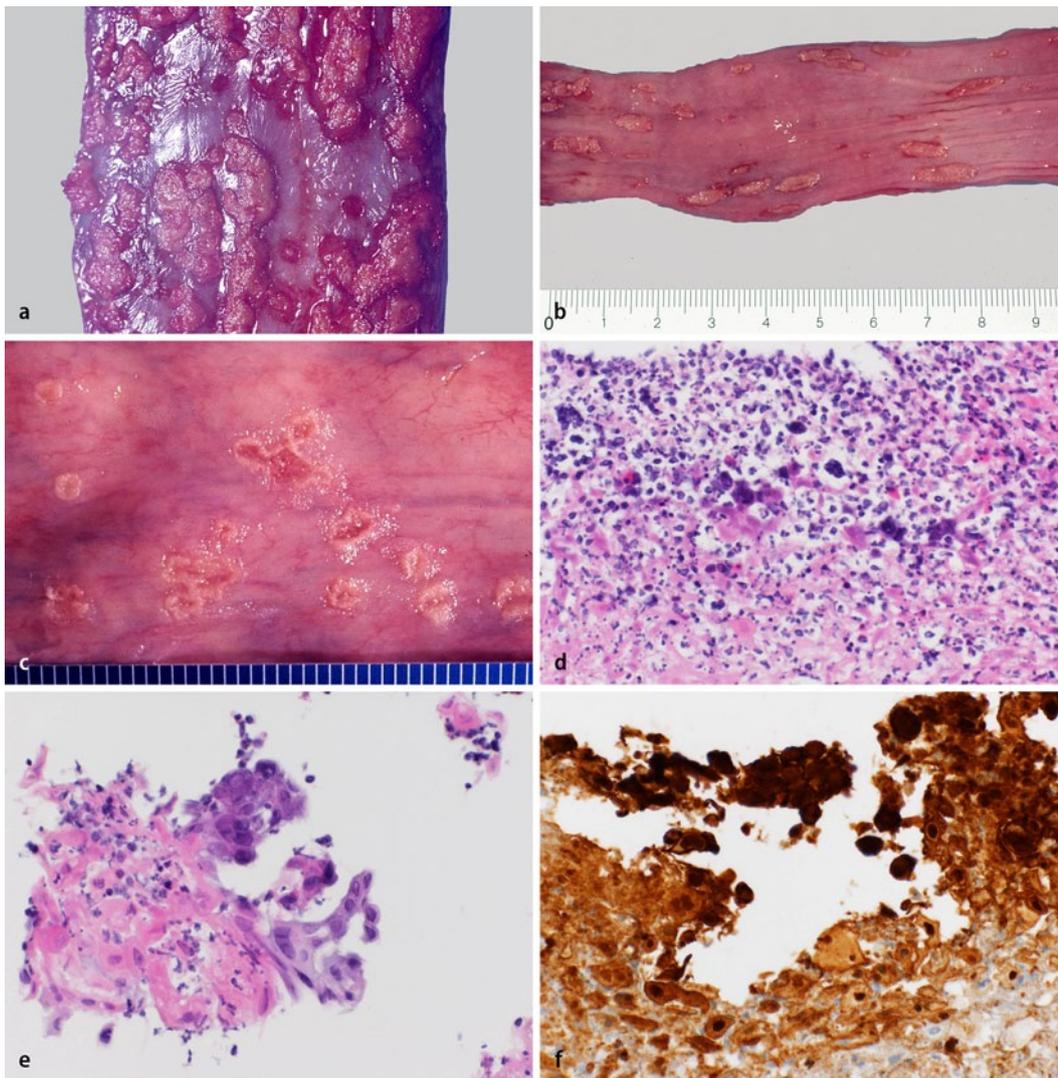


Abb. 4 ◀ Infektionen. **a** Candida/Soor-Ösophagitis. **b** Patient mit akuter lymphatischer Leukämie und Varizellenösophagitis. **c-f** Ulzerierende Herpesösophagitis (HE, Vergr. 1:400, HE, Vergr. 1:630, Immunhistochemie für Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2, Vergr. 1:400)

mit einer Odynophagie und Hämatemesis einhergehen.

Chemisch-toxische Schädigung

Verätzung nach Ingestion vor allem von stark alkalischen Flüssigkeiten führt in Abhängigkeit von Menge und Konzentration zu massiver chemisch-toxischer Schädigung der Ösophaguswand (▣ **Abb. 5**). Meist erfolgt die Ingestion in hoher Konzentration akzidentell oder in suizidaler Absicht. Im akuten schweren Stadium resultiert die Schädigung in einer ausgeprägten Hämorrhagie mit Perforation. Wird die akute Phase überlebt, hält diese Tage bis Wochen an. Alkalische Substanzen führen zu einer Kolliquationsnekrose mit ausgeprägter Entzündung von Mukosa, Submukosa und Muscularis propria. Begleitende Gefäße thrombosie-

ren mit der Folge ischämischer Nekrosen, Perforationen und bakterieller oder Pilzbesiedelung. Säuren führen zu Koagulationsnekrosen mit nachfolgender Narbenbildung.

Im Verlauf können langfristig Strikturen und langstreckige Verengungen entstehen. In einer größeren kanadischen Studie bei Kindern mit Ösophagusverätzung entwickelten 20% eine Striktur mit nachfolgender Passagestörung [11]. Histologisch zeigen Strikturen nach Verätzungen eine dichte mukosale und submuköse Fibrose entlang des gesamten betroffenen Ösophagusabschnittes. Gelegentlich kann eine Schleimhautmetaplasie ähnlich wie bei Barrett-Ösophagus resultieren [1]. Bei langstreckiger Vernarbung der Muscularis propria kommt zusätzlich zur Passagestörung durch Strikturen noch eine verminderte peristaltische Transportleis-

tung als Folge verminderter Kontraktilität und unkoordinierter Peristaltik der Muscularis propria hinzu.

Eosinophile Ösophagitis

Patienten mit einer eosinophilen Ösophagitis können sich mit einer Striktur und Dysphagie manifestieren, sodass die eosinophile Ösophagitis zum Spektrum der Motilitätsstörungen des Ösophagus im weiteren Sinn gerechnet werden kann und in deren Differenzialdiagnose bedacht werden sollte.

Seit etwa der Mitte der 1990er Jahre hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass nicht alle Ösophagitiden mit Eosinophilie auf einen gastroösophagealen Reflux zurückzuführen sind [20, 60, 61]. Die eosinophile Ösophagitis wurde zunächst bei Kindern beschrieben und wird seither zu-

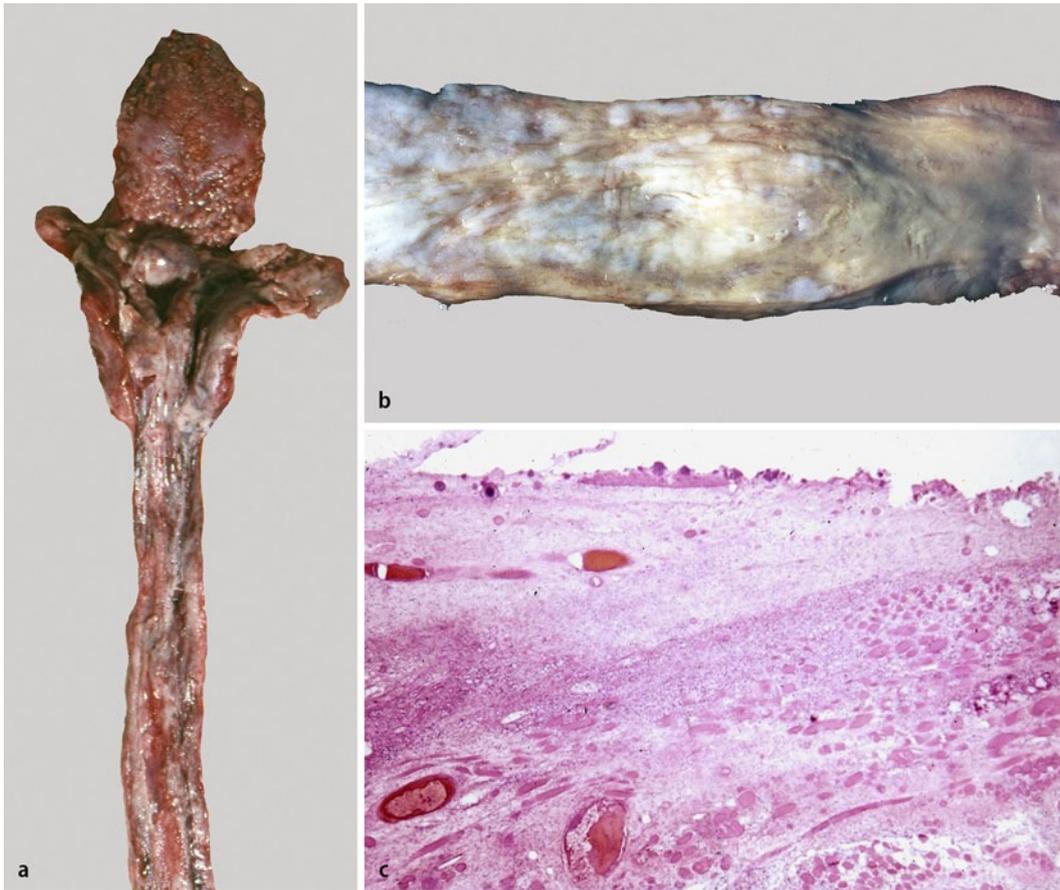


Abb. 5 ◀ Chemisch-toxische Schädigungen. **a** Suizidale Laugeningestion. **b** Säureingestion vor Jahren. **c**: HgCl₂-Verätzung vor 3 Tagen (HE, Vergr. 1:12,5)

nehmend auch bei Erwachsenen diagnostiziert [21]. Die Symptome entwickeln sich oft über Jahre. Die bei Erwachsenen gesehenen Ösophagusstrikturen können sich aus einer unbehandelten pädiatrischen eosinophilen Ösophagitis entwickeln [44]. Die eosinophile Ösophagitis wird in diesem Themenheft in einem Beitrag von Bussmann und Straumann ausführlich behandelt.

Tumoren und tumorähnliche Läsionen

Tumoren des Ösophagus können mit einer gestörten Motilität einhergehen. Die häufigeren epithelialen und mesenchymalen Tumoren werden in separaten Arbeiten ausführlich beschrieben.

Diffuse Leiomyomatose

Die diffuse Leiomyomatose betrifft typischerweise den Ösophagus, den Tracheobronchialbaum und den weiblichen Genitaltrakt. Die Muscularis propria wird da-

bei vorgewölbt durch teils isolierte, teils konfluierende Tumorknoten, makroskopisch und histologisch wie bei Leiomyomen [45]. Ätiologisch liegt der Leiomyomatose eine Mutation im COL4A5- und COL4A6-Gen zugrunde. Selten kann eine diffuse Leiomyomatose assoziiert mit einem Alport-Syndrom vorkommen [2].

Die diffuse Leiomyomatose des Ösophagus kann sich mit einer Motilitätsstörung analog einer Achalasie manifestieren [30]. Inflammatorische fibroide Polypen kommen typischerweise im Magen und Dünndarm, aber auch im Ösophagus vor. Sie sind solitär, gelegentlich ulzeriert, und besitzen einen prominenten submukösen Anteil [1]. Differenzialdiagnostisch ist ein spindelzelliges Karzinom abzugrenzen. Histologisch enthalten inflammatorische fibroide Polypen zahlreiche Gefäße und Entzündungszellen in einem zellreichen myofibroblastischen Stroma. Die Spindelzellen exprimieren CD34 [56]. Bei 69% der inflammatorischen fibroiden Polypen ließen sich aktivierende *PDGFRA*-Mutationen nachweisen, ähnlich gastrointes-

tinalen Stromatumoren, sodass auch inflammatorische fibroide Polypen als Tumoren aufgefasst werden können [56].

Fibromuskuläres Hamartom

Das fibromuskuläre Hamartom des Ösophagus tritt im Säuglingsalter auf und ist im zervikalen Ösophagus lokalisiert. Histologisch besteht die Läsion aus Skelettmuskelfasern, kollagenem Bindegewebe und hyalinem Knorpel. Das Hauptsymptom ist eine Dysphagie. Die Resektion ist kurativ, kann aber wegen der topographisch nahen Beziehung zum Larynx eine technische Herausforderung bedeuten [5].

Lipome

Lipome des Gastrointestinaltraktes sind seltene gutartige Tumoren, die meist im Kolon lokalisiert sind, aber selten auch im Magen und Ösophagus vorkommen und hier obstruktive Symptome hervorrufen können ([36]; ■ **Abb. 6**).

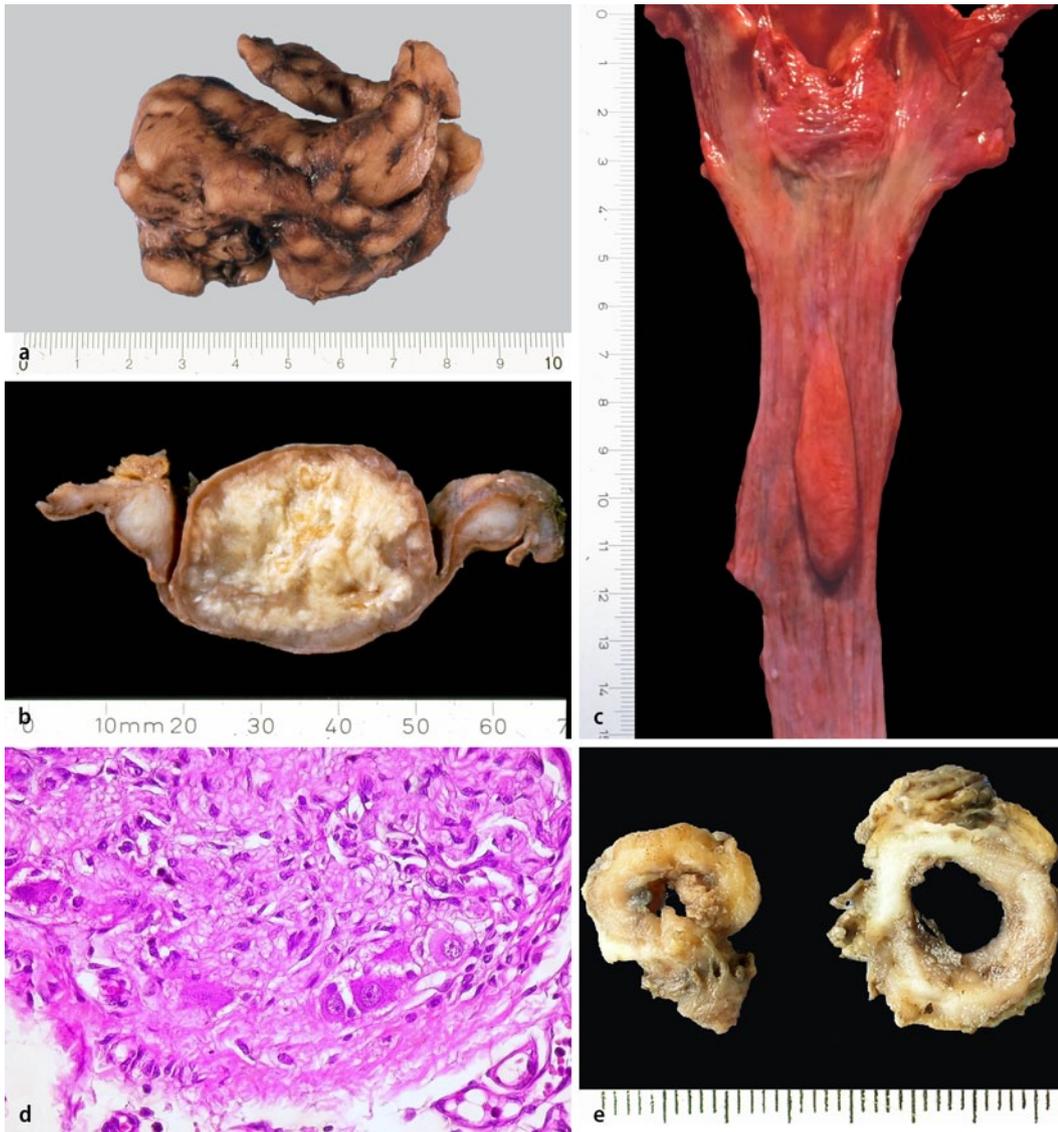


Abb. 6 ◀ Tumoren. **a** Leiomyom. **b** Leiomyosarkom. **c** Submuköses Lipom. **d, e** Einengung nahe des ösophagogastrischen Überganges mit Proliferation von Nervenfaserbündeln und Nervenzellen der Ganglien des Plexus myentericus wie bei Ganglioneuromatose (HE, Vergr. 1:400)

Ganglioneuromatose

Die Ganglioneuromatose besteht aus einer tumorartigen Proliferation von Ganglien unter Einbezug sowohl von Nervenfaserbündeln als auch der Nervenzellen (▣ **Abb. 6**). Meist ist der Plexus submucosus betroffen, es kann aber auch der Plexus myentericus involviert sein. Die intestinale Ganglioneuromatose kann isoliert auftreten, beim Multiple-Endokrine-Neoplasie-Syndrom 2B (MEN2B) oder im Kontext einer Neurofibromatose vorkommen. Die genetische Basis bei der isolierten Ganglioneuromatose und bei MEN2B liegt in einer aktivierenden Mutation des *RET*-Gens [14, 57].

Fazit für die Praxis

- Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes stellen ein breites heterogenes Spektrum dar und werden pathogenetisch bisher nur teilweise verstanden. Sie können primärer Natur sein oder systemische Erkrankungen komplizieren [1].
- Die Systematik der Pathogenese gastrointestinaler neuromuskulärer Erkrankungen unterscheidet im Wesentlichen neurale, muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen.
- Mittels neuer Untersuchungsmethoden wie der High-Resolution-Manometrie lässt sich das ganze axiale Druckprofil vom Pharynx bis in den oberen Magen darstellen; herdförmige

ge Zonen gesteigerten Wanddrucks des Ösophagus können so exakt lokalisiert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. E. Bruder

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstr. 40, 4031 Basel
Schweiz
Elisabeth.bruder@unibas.ch

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Thomas Schürch für die Bearbeitung der Archivbilder.

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Noffsinger A, Fenoglio-Preiser C, Maru D, Gilinsky N (2007) AFIP atlas of nontumor pathology, fascicle 5. Gastrointestinal Diseases. Washington
- Anker MC, Arnmann J, Neumann K et al (2003) Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis. *Am J Med Genet A* 119(A):381–385
- Annese V, Bassotti G, Caruso N et al (1999) Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 29:171–177
- Armstrong D, Halliday W, Hawkins C, Takashima S (2007) *Pediatric Neuropathology. A text-atlas.* Springer, Tokyo
- Beckerman RC, Taussig LM, Froede RC et al (1980) Fibromuscular hamartoma of the esophagus in an infant. *Am J Dis Child* 134:153–155
- Castagliuolo I, Brun P, Costantini M et al (2004) Esophageal Achalasia: ist he herpes simplex virus really innocent? *J Gastrointest Surg* 8:24–30
- Cheuk W, Chan JK (2010) IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 17:303–332
- Clark SB, Rice TW, Tubbs RR et al (2000) The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 24:1153–1158
- Crispin JS, McIver DK, Lind JF (1967) Manometric study of the effect of vagotomy on the gastroesophageal sphincter. *Can J Surg* 10:299–303
- Degraeuwe J, Van Laecke E, De Muyck M et al (2011) Faecal incontinence due to atrophy of the anal sphincter in myotonic dystrophy: a case report. *Acta Gastroenterol Belg* 74:88–90
- De Jong AL, Macdonald R, Ein S et al (2001) Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 57:203–211
- Drenkhahn D (2003) In: Benninghoff, Drenkhahn „Anatomie“, Urban & Fischer
- Ehrlich E, Aranoff G, Johnson WG (1987) Familial achalasia associated with adrenocortical insufficiency, alacrima, and neurological abnormalities. *Am J Med Genet* 26:637–644
- Eng C, Marsh DJ, Robinson BG et al (1998) Germ-line RET codon 918 mutation in apparently isolated intestinal ganglioneuromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 83:4191–4194
- Ertekin C, Yüceyar N, Aydogdu I, Karasoy H (2001) Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 70:363–371
- Facco M, Brun P, Baesso I et al (2008) T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to hsv-1 antigens. *Am J Gastroenterol* 103:1598–1609
- Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE, Stemmermann GN et al (2008) Chapter 2 the nonneoplastic esophagus. In: *gastrointestinal pathology*, 3. Aufl. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 11–84
- Finsterer J (2011) Metabolic myopathies – part 1: disorders of the carbohydrate metabolism. *Fortschr Neurol Psychiatr* 79:598–605
- Frick H, Leonhardt H, Starck D (1980) *Spezielle Anatomie II. Kopf-Hals-Eingeweide-Nervensystem. Kapitel „Brusteingeweide“*, 3. Speiseröhre. 2. Überarbeitete Aufl, Thieme, Stuttgart, S 252–256
- Furuta GT (2002) Eosinophilic oesophagitis: an emerging clinicopathologic entity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2:67–72
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al (2007) First international gastrointestinal eosinophil research symposium (FIGERS) subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 133:1342–136
- Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD (1994) Achalasia: amorphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 18:327–337
- Gray's Anatomy Chapter. In: Standring S (ed) (2008). 40. Aufl. Mosby, 59:986–990
- Hadj-Rabia S, Salomon R, Pelet A et al (2000) Linkage disequilibrium in inbred north African families allows fine genetic and physical mapping of triple a syndrome. *Eur J Hum Genet* 8:613–620
- Hirano M, Garone C, Quinzii CM (2012) CoQ(10) deficiencies and MNGIE: two treatable mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta* 1820:625–631
- Hallal C, Kieling CO, Nunes DL et al (2012) Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int* [Epub ahead of print]
- Johnson NE, Heatwole CR (2012) Myotonic dystrophy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 32:246–254
- Jorge JX, Panao EA, Simoes MA et al (2012) Esophageal body motility in people with diabetes: comparison with non-diabetic healthy individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 97:77–81
- Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE (2008) Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 42:627–635
- Katzka DA, Farrugia G, Arora AS (2012) Achalasia secondary to neoplasia: a disease with a changing differential diagnosis. *Dis Esophagus* 25:331–336
- Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K et al (2001) Relationship between esophageal dysfunction and neuropathy in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 96:2026–2032
- Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP et al (2010) The London classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut* 59:882–887
- Koudounarakis E, Balamatsis Z, Xenaki E, Kyrmizakis DE (2011) Herpes zoster laryngitis and Ramsay-Hunt syndrome in a patient with chronic renal failure. *B-ENT* 7:293–295
- Lin YY, Kao CH, Wang CH (2011) Varicella zoster virus infection of the pharynx and larynx with multiple cranial neuropathies. *Laryngoscope* 121:1627–1630
- Lind JF, Crispin JS, McIver DK (1968) The effect of atropine on the gastroesophageal sphincter. *Can J Physiol Pharmacol* 46:233–238
- Liu CH, Chang HC, Goan YG (2008) Large pedunculated lipoma of the esophagus. *J Formos Med Assoc* 107:424–427
- Meier-Ruge WA, Bruder E (2012) *Histopathology of Chronic Constipation*, 2. Aufl. Karger, Basel
- Meijssen MA, Tilanus HW, van Blankenstein M et al (1992) Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study in 195 patients. *Gut* 33:155–158
- Mueller LA, Camilleri M, Emslie-Smith AM (1999) Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: manometric and diagnostic features. *Gastroenterology* 116:959–963
- Nguyen NQ, Holloway RH (2005) Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 21:478–484
- NIH Genetics Home Reference 2012 <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/myotonic-dystrophy>
- Nonaka M, Goulet O, Arahan P et al (1989) Primary intestinal myopathy, a cause of chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome (CIPS): clinicopathological studies of seven cases in children. *Pediatr Pathol* 9:409–424
- O'Dell K, Staren E, Bassuk A (1987) Total colonic aganglionosis (Zuelzer-Wilson syndrome) and congenital failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). *J Pediatr Surg* 22:1019–1020
- Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C et al (2000) The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 95:1422–1430
- Padberg BC, Emmermann A, Zornig C et al (2007) Leiomyomatosis of the colon: a case report and literature review. *Pathologie* 28:161–165
- Perrin C, Gerber T (2012) Prophylaxe der Ösophagitis bei Cardiainsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 12:315
- Pinheiro PF, Simões e Silva AC, Pereira RM (2012) Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol* 18:3662–3672
- Pohlson EC, Schaller RT, Tapper D (1988) Improved survival with primary anastomosis in the low birth weight neonate with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 23:418–421
- Puliti A, Covone AE, Biccocchi MP et al (1993) Cytogenet Cell Genet 63:102–106
- Rohof WO, Boeckstaens GE (2012) Treatment of the patients with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 28:389–394
- Romeo E, Foschia F, de Angelis P et al (2011) Endoscopic management of congenital esophageal stenosis. *J Pediatr Surg* 46:838–841
- Ruttenstock E, Puri P (2009) A meta-analysis of clinical outcome in patients with total intestinal aganglionosis. *Pediatr Surg Int* 25:833–839
- Ruuska TH, Karikoski R, Smith VV, Milla PJ (2002) Acquired myopathic intestinal pseudoobstruction may be due to enteric leiomyositis. *Gastroenterology* 122:1133–1139
- Sartoretti C, Sartoretti S, DeLorenzi D, Buchmann P (1996) Intestinal non-rotation and pseudoobstruction in myotonic dystrophy: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 11:10–14
- Sauvat F, Grimaldi C, Lacaille F et al (2008) Intestinal transplantation for total intestinal aganglionosis: a series of 12 consecutive children. *J Pediatr Surg* 43:1833–1838
- Schildhaus HU, Büttner R, Binot E et al (2009) Inflammatory fibroid polyps are true neoplasms with PDGFRA mutations. *Pathologie* 30(Suppl 2):117–120
- Smith VV, Eng C, Milla PJ (1999) Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 45:143–146
- Sonnenberg A, El-Serag HB (1999) Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 72:81–92
- Staiano A, Cucchiara S, De Vizia B et al (1987) Disorders of upper esophageal sphincter motility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6:892–898
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R et al (1994) Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 124:1419–1429
- Straumann A, Safroneeva E (2012) Eosinophils in the gastrointestinal tract: friends or foes? *Acta Gastroenterol Belg* 75:310–315

62. Takamizawa S, Tsugawa C, Mouri N et al (2002) Congenital esophageal stenosis: therapeutic strategy based on etiology. *J Pediatr Surg* 37:197–201
63. Tang DM, Pathikonda M, Harrison M et al (2012) Symptoms and esophageal motility based on phenotypic findings of scleroderma. *Dis Esophagus*:doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01349.x.[Epub ahead of print]
64. Tieleman AA, Knuijt S, van Vliet J et al (2009) Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2. *Neuromusc Disord* 19:196–198
65. Torab FC, Hamchou M, Ionescu G, Al-Salem AH (2012) Familial achalasia in children. *Pediatr Surg Int*: [Epub ahead of print]
66. Tsuboi K, Hoshino M, Srinivasan A et al (2012) Insights gained from symptom evaluation of esophageal motility disorders: a review of 4,215 patients. *Digestion* 85:236–242
67. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S et al (2000) Mutant WD-repeat protein in triple-a syndrome. *Nat Genet* 26:332–335
68. Turner C, Hilton-Jones D (2010) The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:358–367
69. Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S et al (2006) A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Hum Pathol* 37:239–243
70. Zimmerman FH, Rosenzweig NS (1984) Achalasia in a father and son. *Am J Gastroenterol* 79:506–508

Jens Hollmann, Angela Geissler **Leistungsbalance für leitende Ärzte**

Heidelberg: Springer Verlag 2013, 103 S., 21 Abb., (ISBN 978-3-642-29333-7), 44.95 EUR



In ihrem aktuellen Buch „Leistungsbalance für leitende Ärzte“ analysieren Jens Hollmann, Berater im Gesundheitswesen, und Professor Angela Geissler, Chefärztin für

Radiologie und Nuklearmedizin, persönliche Aspekte der beruflichen Situation leitender Krankenhausärzte.

Der Untertitel, „Selbstmanagement, Stress-Kontrolle, Resilienz im Krankenhaus“ erläutert die relevanten Themen des Buches. Ausgehend von der Beobachtung, dass sich der engagierte leistungsbereite Arzt in Leitungsfunktion häufig mit dem Erhalt der eigenen Kraftressourcen wenig oder nicht auseinandersetzt, werden Faktoren, die zu einer „gesunden“ Arbeitssituation im Krankenhaus beitragen, analysiert und Strategien vorgestellt, wie sich die eigene Leistungsfähigkeit und die Freude am Beruf erhalten lassen. Zunächst raten die Autoren zu einer Bestandsaufnahme der individuellen Positionierung. Wie wichtig sind Sie als Arzt für Ihren Arbeitgeber? Welche Strukturen zur Gesundheitsprävention sind heute bereits in Kliniken etabliert? Welche Stressfaktoren gibt es an Ihrem Arbeitsplatz? Glaubt man, ständig noch mehr Leistung bringen zu müssen und ständig (vermeintlich) präsent sein zu müssen? Zur Vertiefung dieser Fragen werden eine Überprüfung der eigenen Denk- und Handlungsmuster angeboten und eine Reflektion der eigenen Rolle als Arzt angeregt. Schließlich werden Alternativen dargestellt, wie wirksames Selbstmanagement in Belastungs- und Überlastungssituationen gelingen kann. Das abschließende Kapitel des Buches enthält Checklisten zur Selbstüberprüfung. Alle Kapitel werden durch Interviews mit wissenschaftlichen Experten zu den jeweiligen Themen abgerundet.

Die Autoren zeigen auf, warum die Themen der beruflichen Erschöpfung und des „burn-

out“ in den letzten Jahren so präsent sind, obwohl die Belastung im ärztlichen Beruf früher auch sehr hoch war. Mögliche gesundheitsgefährdende Faktoren im Krankenhaus umfassen beispielsweise die zunehmend geringere klinische Tätigkeit am Patienten und der Anstieg administrativer Tätigkeiten, das Treffen strategischer Entscheidungen durch die Krankenhausleitung ohne Einbezug ärztlicher Leistungserbringer, die Verantwortung für Leistungserbringung und medizinische und ökonomische Leistungsoptimierung ohne umfassende Kompetenz zur Bestimmung der hierfür erforderlichen Prozesse und belastende Teamstrukturen in der Krankenhausabteilung aufgeführt.

Welche Faktoren tragen zu einer positiven persönlichen Leistungsbalance als leitender Klinikarzt bei? Den Autoren zufolge sollte die Klinikleitung vermehrt Themen wie Mitarbeiterzufriedenheit, bzw. Arbeitszufriedenheit leitender Ärzte und ärztlicher Mitarbeiter aufgreifen und einen gezielten Dialog mit Mitarbeitern und Führungskräften zu Einstellungen und Verhaltensweisen sowie zu Arbeits- und Lebensbedingungen führen. Individuelle Faktoren des Arztes, die zu einer positiven persönlichen Leistungsbalance beitragen können, umfassen Introspektionsfähigkeit und Ausprägungsgrad der intrapersonellen Intelligenz (d.h. des Wissens über sich selbst), Fähigkeit zum Zeitmanagement, planvolle Verarbeitung belastender Situationen (coping), psychisch-mentale Widerstandsfähigkeit (Resilienz). Die Autoren zeigen mögliche Wege auf, wie diese Faktoren individuell entwickelt werden können, und sie stellen neurophysiologische Grundlagen zur Steigerung der Resilienz durch körperliches Ausdauertraining und Meditationstechniken dar. J. Hollmann und A. Geissler greifen in ihrem sehr empfehlenswerten neuen Buch das hochaktuelle Thema der Gesundheitsprävention für leitende Klinikärzte auf. Das Buch lässt sich auch neben dem zeitintensiven beruflichen Alltag gut durchlesen und kann jedem Angehörigen der Zielgruppe empfohlen werden.

H. Reichel (Villingen-Schwenningen)