

Is the complex therapy of achalasia by application of botulotoxin in combination with balloon dilatation a prospective approach?

Hep A, Dolina J, Plottova Z, Valek V, Novotny I, Kala Z

Je komplexní terapie achalasia aplikací botulotoxinu v kombinaci s balonkovou dilatací perspektivním postupem?

Abstract

Hep A, Dolina J, Plottova Z, Valek V, Novotny I, Kala Z:
Is the complex therapy of achalasia by application of botulotoxin in combination with balloon dilatation a prospective approach?
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (8): 433–437

Background: Achalasia (ACHL) is not a very frequent disease and its etiology is still unclear. In addition to the oldest therapeutical approach represented by myotomy, two conservative methods are commonly used — balloon dilatation and application of botulotoxin. So far, both methods have been used only separately, and their effects have been compared. Literature provides no evidence of the renewal of oesophageal propulsive peristalsis in result of conservative treatment.

Objectives: The aim is to use both approaches subsequently within a short period of time, in order to potentiate their effects and at the same time to reduce the risk of possible complications.

Methods: The group was formed by 9 patients. Achalasia was diagnosed by flow manometry. Pseudoachalasia was excluded endoscopically and endosonographically. The treatment included application of 250 J of botulotoxin (Dysport) into the region of the lower oesophageal sphincter, and balloon dilatation which was applied 7 days later. Following this treatment, patients were observed for 24 hours. The clinical and manometric examinations were performed in 3-month intervals.

Results: All patients felt significantly better after treatment. The clinical state in two patients required the performance of Heller's myotomy. After 1 year, evident clinical and manometric improvement was observed in 7 patients. The longest improvement so far lasted for 36 months. The treatment has renewed the propulsive oesophageal peristalsis in two women.

Conclusion: The treatment of primary achalasia by means of combining the application of botulotoxin (Dysport) and balloon dilatation is effective, and it is possible to assume that

Abstrakt

Hep A., Dolina J., Plottová Z., Válek V., Novotný I., Kala Z.:
Je komplexní terapie achalasia aplikací botulotoxinu v kombinaci s balonkovou dilatací perspektivním postupem?
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 8, s. 433–437

Pozadí problému: Achalasia (ACHL) je nepříliš časté onemocnění se stále nejasnou etiologií. Mimo nejstaršího léčebného postupu — myotomie jsou obecně používány dvě konservativní metody — balonková dilatace a aplikace botulotoxinu. Zatím byly obě použity pouze samostatně a jejich efektivita porovnávána. V literatuře dosud nebyla popsána obnova propulsivní peristaltiky jícnu po konservativní léčbě.

Cíl a východiska sledování: Použít oba postupy v krátké časové návaznosti s cílem potencovat jejich efektivitu a zároveň snížit riziko možných komplikací.

Metody: Skupinu tvořilo 9 nemocných. Achalasia byla diagnostikována metodou průtokové manometrie. Pseudoachalasia byla vyloučena endoskopicky a endosonograficky. V léčbě použito 250 J botulotoxinu (Dysport) aplikovaného do oblasti dolního jícnového svěrače a s odstupem 7 dnů byla provedena balonková dilatace, po které následovala 24 h observace na lůžku. Klinicky i manometricky byli ošetření kontrolováni v tříměsíčních intervalech.

Výsledky: Všichni ošetření se cítili po výkonu subjektivně výrazně lépe. Klinický stav následně vyžadoval u dvou ošetřených provedení Hellerovy myotomie. Klinické i manometricky prokazatelné zlepšení bylo pozorováno za rok u 7 nemocných. Zatím nejdéle trvajícím zlepšení 36 měsíců. U dvou nemocných žen se podařilo obnovit propulsivní peristaltiku jícnu.

Závěry: Kombinovaná léčba primární achalasia aplikací botulotoxinu (Dysport) a balonkovou dilatací je efektivní a lze předpokládat, že i klinické remise budou delší než při použití obou metod samostatně. Současně ošetření funkčních bloků v oblasti krční a hrudní páteře a soustavně prováděná rehabilitace se na dobrém klinickém efektu může příznivě podílet.

Department of Gastroenterology, University Hospital Bohunice, Brno. bill@fmed.uniba.sk

Department of Radiodiagnostics, University Hospital Bohunice, Brno, and Department of Surgery, University Hospital Bohunice, Brno
Address for correspondence: A. Hep, MD, PhD, Dpt of Gastroenterology, University Hospital, Jihlavská 20, CZ-639 00 Brno, Czech Republic.
Phone: +420.5.4319 3500, Fax: +420.5.4319 3901

Gastroenterologická klinika, Radiodiagnostická klinika a Chirurgická klinika Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích

Adresa: Doc. MUDr. A. Hep, CSc., Gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice, Jihlavská 20, 639 00 Brno.

the clinical remission will last longer than that in result of separate use of just one of the methods. The synchronous treatment of functional blocks in the cervical and thoracic regions of the spine and continuous rehabilitation can participate in the favourable clinical effect. The renewal of primary peristalsis of the oesophagus was achieved in two out of 9 patients. No such change has been either manometrically verified or described in literature. (Fig. 5, Tab. 1, Ref. 39.)

Key words: botulotoxin, balloon dilatation, oesophageal peristaltic.

Achalasie (ACHL) je nepříliš časté onemocnění se stále nejasnou etiologií (34, 14). Snížení tonu LES lze dosáhnout transkutánní stimulací akupunkturních bodů, které mimo to rovněž zvyšují počet peristaltických kontrakcí (18). Na tonus LES má např. vliv i hladina sérového gastrinu (16, 17). Achalasia-like syndrom může být prvním příznakem CREST syndromu i s velkým časovým předstihem (až 4 roky) (7). Poměrně přesnou a pro nemocného nenáročnou diagnostickou metodou je hodnocení polykacího aktu radionuklidem označenou tekutinou (31, 16), které zachytí již diskretní změny motility.

Zpočátku bylo léčení ACHL pouze doménou chirurgie, která je stále velmi cenná nejen u ACHL, ale i v léčbě nutcracker oesophagu a difuzních jícnových spasmů (26). Kompletní přerušení LES může vést k refluxní esofagitidě a v krátké době k následné stenose a recidivě dysfagií (4). I výrazný kyselý reflux není vždy provázen subjektivní symptomatologií (35). Myotomie s parciální fundoplikací jsou v léčbě achalasiae efektivnější (5). Relativně méně invazivní bylo zavedení balonkové dilatace v různých modifikacích (12, 10). Působení silného tlaku na stěnu jícnu je ale výkon riskový, zejména ve vyšším věku (39). Zajímavé je zjištění, že průměr jícnu před dilatací nemá vliv na efektivitu léčby ani počet komplikací (28).

Invazivitu léčby ACHL snížilo nepochybně zavedení aplikace botulotoxinu (13, 27, 36), který se ukázal vcelku efektivním (úspěšný u 2/3 nemocných při sledování za 1,3 roku) a cenný i u nemocných nad 50 let věku a u vigorosní achalasiae (15). Lze jej využít rovněž při diferenciální diagnostice např. při symptomatologii odpovídající achalasiae, kdy pacient nesplňuje manometrická kritéria, nebo u atypických projevů achalasiae. Dále v případě, kdy nelze podle klinického obrazu jednoznačně určit, že provedení myotomie bude pro nemocného výrazným léčebným přínosem a ve zvláště indikovaných případech po Hellerově myotomii (19). Cenný je i při diferenciální diagnostice jícnových dysmotilitních syndromů (20) nebo nelze-li intervenovat chirurgicky (38). Myotomie je objektivně bezesporu nejefektivnějším postupem, ale v hodnocení kvality života po výkonu je vnímána hůře než ošetření balonkovou dilatací a to zejména sportujícími nemocnými (22).

Oba nechirurgické postupy — podání botulotoxinu i balonková dilatace byly zatím dle dostupných pramenů použity alternativně a srovnávaný mezi sebou (24, 23).

V naší studii jsme se proto rozhodli použít oba postupy v krátké časové návaznosti s cílem potencovat jejich efektivitu a zároveň snížit riziko možných komplikací. Předpokládali jsme, že předchází podání botulotoxinu myorelaxačním efektem na dolní jícnový svěrač umožní fyziologičtější působení následné balonkové dilatace, která nebude muset překonávat křečovitě stažení LES.

U dvou nemocných z 9 ošetřených se podařilo dosáhnout obnovy primárních peristaltických vln jícnu. Taková změna zatím nebyla manometricky objektivisována a literárně popsána. (Tab. 1, obr. 5, lit. 39.)

Klíčová slova: achalasiae, botulotoxin, balonková dilatace, peristaltika jícnu.

Soubor nemocných a metodika

Skupinu tvořilo celkem 9 nemocných. U všech se jednalo o nedostatečný efekt předchozí balonkové dilatace a bylo uvažováno o provedení myotomie. Achalasiae byla diagnostikována metodou průtokové manometrie čtyřkanálovou sondou při vzdálenosti snímačů 30 mm, vždy s následným vyústěním vyššího snímače v rotaci o 90° (PC Polygraf HR, Synectics Medical), pseudoachalasiae vyloučena esofagoskopií (Olympus GIF 100) a endosonografií (Olympus GF UM 20). Sklerotizační jehlou pak bylo aplikováno 250 j. botulotoxinu (Dysport) v 2 ml F1/1 rozdělené do 4 kvadrantů v oblasti LES. S odstupem 7 dnů byla provedena balonková dilatace setem Rigidflex Achalasia Ballon Dilator Kit (ABD, Microvasive) v průměrech 30, 35 a 40 mm. Po dilataci byla oblast LES zhodnocena endosonograficky a provedena kontrolní jícnová manometrie. Subjektivní stav byl hodnocen údaji nemocného o polykání pevné stravy (mimo rýže) ve stupních: zlepšen, nezměněn, zhoršen. Klinicky i manometricky byli ošetření kontrolováni v 3 měsíčních intervalech ambulantně.

Před ošetřením byl u všech zhodnocen stav v oblasti krční a hrudní páteře a postupy manuální medicíny i s použitím akupunktury uvolněny funkční blokády. Všichni nemocní byli rovněž poučeni o nezbytnosti soustavné rehabilitace.

Výsledky

Endosonograficky nebylo prokázáno postižení stěny jícnu a to ani aplikací botulotoxinu, ani následnou balonkovou dilatací. Všichni ošetření se cítili po výkonu subjektivně výrazně lépe. Přesto však klinický stav následně vyžadoval u dvou ošetřených (jednoho muže a jedné ženy) provedení Hellerovy myotomie. Nebyla prokázána jednoznačná korelace mezi subjektivním stavem a hodnotami tonu LES. U některých osob došlo dokonce k dalšímu poklesu tonu LES teprve s časovým odstupem od výkonu. V tab. 1 jsou uvedeny hodnoty v mm Hg v oblasti LES při poslední kontrole. V této době jsou všichni nemocní bez subjektivních potíží.

U dvou nemocných (nar. 1978 a 1924) se podařilo obnovit propulsivní peristaltiku jícnu. U mladší nar. 1978 byl před ošetřením zachycen hypertonický LES a simultání kontrakce těla jícnu (obr. 1). Poprvé se propulsivní peristaltické kontrakce podařilo manometricky zachytit po aplikaci botulotoxinu a následné balonkové dilataci pouze v proximální třetině jícnu (obr. 2). V ostatní části dosud přetrvávaly kontrakce simultání. Pro skoro čtyřnásobný vzestup tlaku v oblasti LES však za dva měsíce po kombinovaném ošetření bylo nutno provést Hellerovu myotomii. Po výkonu tlak LES klesá na 13,8 mmHg a přetrvávají simultání, nízkoom-

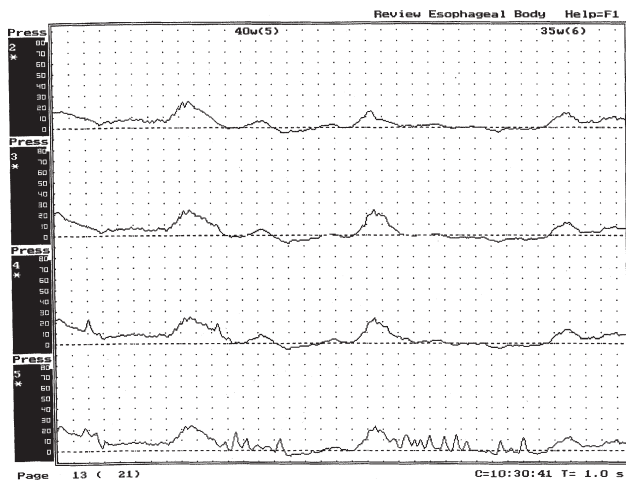


Fig. 1. Patient (1978) before treatment.
Obr. 1. Nemocná (1978) před ošetřením.

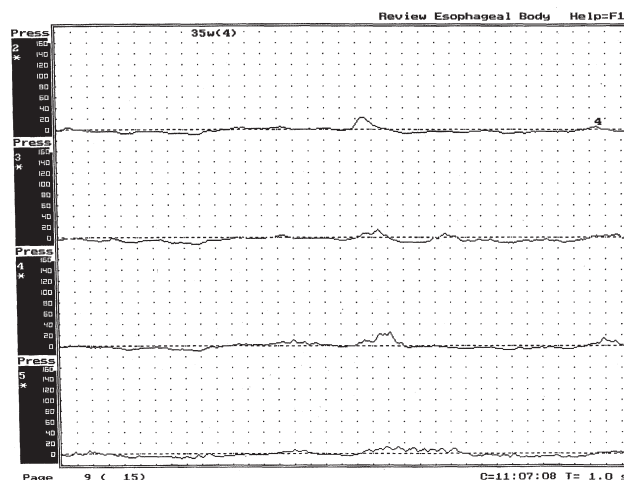


Fig. 2. Patient (1978) after application of botulotoxin and further dilatation.
Obr. 2. Nemocná (1978) po aplikaci botulotoxinu a následné dilataci.

plitudové, neperistaltické kontrakce. Subjektivně je nemocná bez potíží. Při kontrolní manometrii za další 3 měsíce je tonus LES 12,4 mmHg, ale jsou prokázány propulsivní peristaltické kontrakce v celém těle jícnu (obr. 3).

U druhé ošetření (nar. 1924) manometrické poměry před výkonem (obr. 4). Po odstupu 12-ti měsíců zde rovněž prokázána propulsivní peristaltika jícnu (obr. 5).

Diskuse

Pneumatická dilatace vede dle endosonografického vyšetření k zesílení mukosy a submukosy, nikoliv již muscularis propria. Přechodné zesílení stěny nebylo pozorováno po aplikaci botulotoxinu. Po 3 měsících byl efekt botulotoxinu a dilatace srovnatelný pokud se týká dysfagie a regurgitace (33).

Aplikace botulotoxinu (BTX), poprvé použitá Pasrichou a spol. v r. 1993, je výrazným, i když v porovnání k balonkové dilataci dražším (24), ale bezpečnějším (8) obohacením léčby achalázie nejen LES, ale rovněž achalázie krikofaryngeální provázené dysfagií (3). Jeho použití u spasmů jiných svěračů v GIT se již nezdá tak efektivní (2). Ojedinele se může objevit přechodná gastroparesa, ale s dobrou odezvou na prokinetika (9). BTX sice podle některých studií významně zvyšuje potenciální riziko Esofagomyotomie, přesto ale lze následnou laparoskopickou Hellerovu myotomii pokládat za bezpečnou (15). Platí, že balonková dilatace je pokládána za metodu efektivnější s úspěšností 83 %, zatímco BTX pouze v 75 %. V symptomové úlevě po léčbě nejsou zásadní rozdíly. Za 2,5 roku měli všichni nemocní zpočátku úspěšně léčení botulotoxinem recidivu příznaků, kdežto ve skupině léčené dilatací pouze 40 % (23).

Do 1 měsíce po podání BTX lze očekávat u idiopatické achalázie zlepšení v 70 % (6). K udržení klinického efektu jeden rok při 50 % úspěšnosti (29), či 2 roky s efektivitou 75 % (1) je ale nutno podávat BTX opakovaně. Recidiva skoro u poloviny ošetřených se však může objevit již po 6 měsících (8).

Hodnoty získané v krátké době po léčebném zásahu v oblasti LES nekorelují s klinickým obrazem a nemají ani význam prog-

nostický. Tento poznatek je v soulase s již dříve publikovanými pracemi (32, 37).

Předpokládané maximum efektu BTX lze očekávat za cca 7–10 dnů. Balonkovou dilatací jsme proto provedli v tomto intervalu a předpokládali, že nezpůsobí disrupci, ale pouze šetrnější „protažení“ svalových struktur LES.

U souboru nemocných, který jsme ošetřili kombinovaným postupem BTX s balonkovou dilatací se podařilo zatím dosáhnout zjedlého, i objektivně prokazatelného zlepšení v intervalu 36 měsíců, bez dalších léčebných zásahů. Povzbudivá je skutečnost, že z celkového počtu 9 ošetřených zatím minimálně rok po pouhém konservativním postupu zůstává subjektivně i objektivně zlepšeno 7.

Tab. 1. LES pressure in mmHg in all patients.

Tab. 1. Hodnoty v mmHg v oblasti LES u celého souboru.

Patient	Press. after dilata.	Surveillance in month LES pressure in mmHg						Surgery Chirurgie
G year of birth		3	6	12	16	24	36	
Nemocný G rok narození	Tlaky po dilata.	Doba sledování v měsících Tlaky v mmHg						
F 1978	4,8	16,0	12,4+					done
F 1960	16,7		13,0					
M 1950	24,2			17,6				done
F 1935	10,8		15,8					
F 1945	20,8			7,2				
F 1963	41,4					7,0		
M 1943	41,9					12,5		
F 1947	4,0				28,1			
F 1924	12,3		21,4					

Legend: G — sex, F — female, M — male, done — Hellers' myotomy done, + — LES pressure after myotomy.

Legenda: G — pohlaví, F — žena, M — muž, done — provedena Hellerova myotomie, + — tonus LES po myotomii.

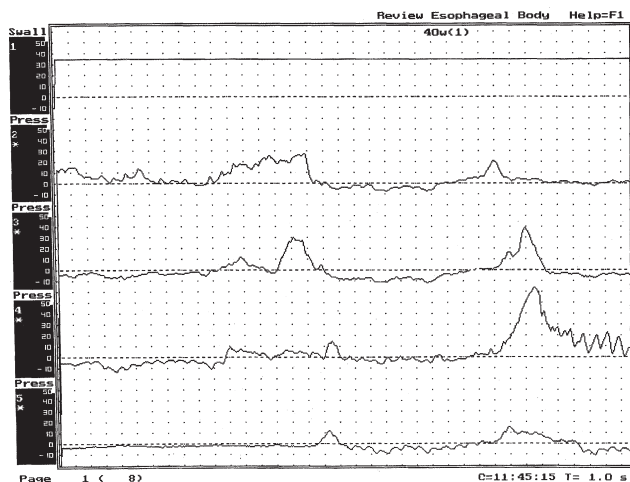


Fig. 3. Patient (1978) after the conservative treatment followed by Heller's myotomy.
Obr. 3. Nemocná (1978) po konservativní léčbě a následně Hellerově myotomii.

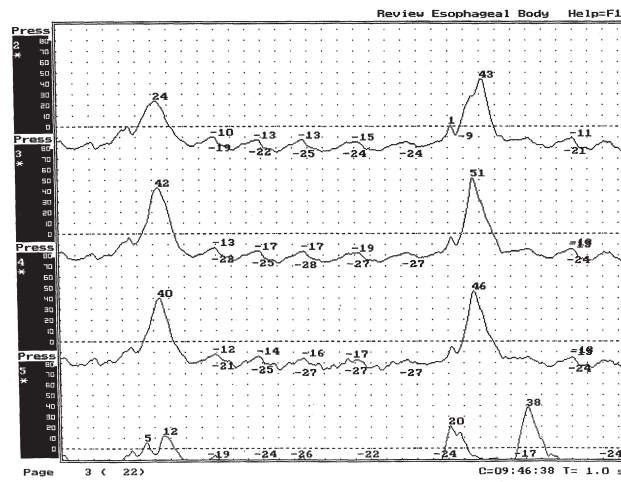


Fig. 4. Patient (1924) before treatment.
Obr. 4. Nemocná (1924) před ošetřením.

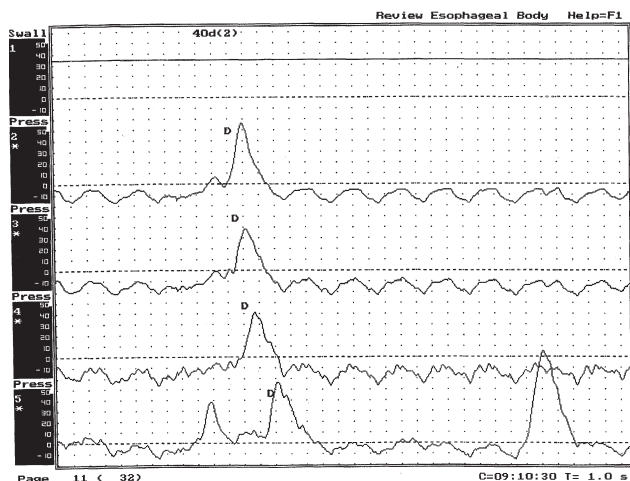


Fig. 5. Patient (1924) after application of botulotoxin and further dilatation.
Obr. 5. Nemocná (1924) po aplikaci botulotoxinu a následně dilataci.

Obecně se předpokládá, že achalasiu nelze vyléčit, tj. nelze obnovit normální propulsivní motilitu jícnu, která zajišťuje průchod stravy do žaludku i při stožení na hlavě. Čeho lze dosáhnout je otevření a rozšíření kardia (21).

V souboru, který jsme ošetřili kombinovaným postupem se u dvou nemocných z 9 podařilo dosáhnout obnovy propulsivní peristaltiky jícnu, i když se peristaltika v rozsahu celého jícnového těla objevila v prvním případě až po provedené Hellerově myotomii. Podobná změna nebyla zatím v nám dostupné literatuře popsána.

Předpokládáme, že propulsivní peristaltika je obrazem návratu fyziologických poměrů v neuromuskulární dráždivosti jícnu a peristaltickou vlnou vyvolané relaxace LES pak nejlepší záru-

kou, že nedojde k recidivě achalasia. Protože u všech nemocných byl kladen velký důraz na soustavnou rehabilitaci předpokládáme na základě již dříve publikované studie (11), že pohybová soustava a vertebroviscerální reflexy mají v obnově a udržení optimálních poměrů motility jícnu značný význam.

Závěr

Kombinovaná léčba primární achalasia aplikací botulotoxinu (Dysport) a balonkovou dilatací je efektivní a lze předpokládat, že i klinické remise budou delší než při použití obou metod samostatně. Současně ošetření funkčních bloků v oblasti krční a hrudní pateru a soustavně prováděná rehabilitace se na dobrém klinickém efektu může příznivě podílet. U dvou nemocných z 9 ošetřených se podařilo dosáhnout obnovy primárních peristaltických vln v části jícnu. Taková změna zatím nebyla manometricky objektivována a literárně popsána. Obnovy peristaltiky v rozsahu celého jícnového těla bylo v jednom případě dosaženo až po Hellerově myotomii.

Literatura

1. Annese V, Basciani M, Borrelli O. et al.: Intrasphincteric injection of botulinum toxin is effective in long-term treatment of esophageal achalasia *Muscle Nerve*, 21, 1998, č. 11, s. 1540–1542.
2. Albanese A, Bentivoglio A.R., Cassetta E.: Review article: the use of botulinum toxin in the alimentary tract *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 9, 1995, č. 6, s. 599–604.
3. Blitzer A., Brin M.F.: Use of botulinum toxin for diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.*, 116, 1997, č. 3, s. 328–330.
4. Del Genio A., Di Martino N., Maffettone V. et al.: Failure of surgical treatment for achalasia: diagnosis and treatment. *Ann. Ital. Chir.*, 66, 1995, č. 5, s. 587–595.

5. **Ferguson M.K., Reeder L.B., Olak J.:** Results of myotomy and partial fundoplication after pneumatic dilation for achalasia. *Ann. Thorac. Surg.*, 62, 1996, č. 2, s. 327—330.
6. **Fishman V.M., Parkman H.P., Schiano T.D. et al.:** Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Amer. J. Gastroenterol.*, 91, 1996, č. 9, s. 1724—1730.
7. **Garrigues V., Ponce J., Galvez C. et al.:** Achalasia-like syndrome as the first manifestation in a patient with CREST syndrome. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 8, 1996, č. 3, s. 289—2891.
8. **Gordon J.M., Eaker E.Y.:** Prospective study of esophageal botulinum toxin injection in high-risk achalasia patients. *Amer. J. Gastroenterol.*, 92, 1997, č. 10, s. 1812—1817.
9. **Gutierrez-Galiana E., Botoman V.A., Bech H.:** Symptomatic gastroparesis in a patient with achalasia. *J. Clin. Gastroenterol.*, 27, 1998, č. 2, s. 166—168.
10. **Hammond P.D., Moore D.J., Davidson G.P. et al.:** Tandem balloon dilatation for childhood achalasia. *Pediatr. Radiol.*, 27, 1997, č. 7, s. 609—613.
11. **Hep A., Vaňásková E., Tošnerová V. et al.:** Radionuclide oesophageal transit scintigraphy — a useful method for verification of oesophageal dysmotility by cervical vertebralopathy. *Dis. Esophagus*, 12, 1999, s. 47—50.
12. **Hildebrand T., Podracký J., Režucha P. et al.:** Clinical monitoring of patients following pneumatic dilatation and surgery of achalasia II. United European gastroent. Week, Barcelona, July, 1993, Abstr. A 256.
13. **Hildebrand T., Veseliny E., Fedurco M. et al.:** A contribution to the estimation of achalasia treatment efficiency pneumatic dilatation and botulotoxin (Dysport. 9th World Congress, Joint meeting of surgeons and gastroenterologist, Nagasaki, Oct. 1999, Abstr. 356.
14. **Hildebrand T., Podracký J., Zakuciová M.:** Diagnostická liečba ochorenia ezofágu. *Vnitř. Lék.*, 39, 1993, č. 2, s. 132—135.
15. **Horgan S., Hudda K., Eubanks T.:** Does botulinum toxin injection make esophagomyotomy a more difficult operation? *Surg. Endosc.*, 13, 1999, č. 6, s. 576—579.
16. **Hyrdel R., Hendrich F., Slameň J.:** Význam stanovenia bazálneho sérového gastrínu a rôznych stimulačných testov pre upresnenie príčiny recidivy vredu po resekcčných operáciách. XIX. Czechoslovak Congress of gastroenterology with int. particip Karlove Vary, listopad 1984, Abstr. 196.
17. **Hyrdel R.:** osobní sdělení Brno, 1999.
18. **Chang F.Y., Chey W.Y., Ouyang A.:** Effect of transcutaneous nerve stimulation on esophageal function in normal subjects — evidence for a somatovisceral reflex. *Amer. J. Chin. Med.*, 24, 1996, č. 2, s. 185—192.
19. **Katzka D.A., Castell D.O.:** Use of botulinum toxin as a diagnostic/therapeutic trial to clarify an indication for definitive therapy in patients with achalasia. *Amer. J. Gastroenterol.*, 94, 1999, č. 3, s. 637—642.
20. **Koshy S.S., Nostrant T.T.:** Pathophysiology and endoscopic/balloon treatment of esophageal motility disorders. *Surg. Clin. North Amer.*, 77, 1997, č. 5, s. 971—992.
21. **Mařatka Z. a spol.:** Klinická gastroenterologie. Praha, Avicenum 1988.
22. **Meshkinpour H., Haghghat P., Meshkinpour A.:** Quality of life among patients treated for achalasia. *Dig. Dis. Sci.*, 41, 1996, č. 2, s. 352—326.
23. **Mueldorfer S.M., Schneider T.H., Hochberger J. et al.:** Esophageal achalasia: Intrasphincteric injection of botulinum toxin a versus balloon dilatation. *Endoscopy*, 31, 1999, č. 7, 417—521.
24. **Panaccione R., Gregor J.C., Reynolds R.P. et al.:** Intrasphincteric botulinum toxin versus pneumatic dilatation for achalasia: a cost minimization analysis. *Gastrointest. Endosc.*, 50, 1999, č. 4, s. 492—498.
25. **Pasricha P.J., Rai R., Ravich W.J. et al.:** Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology*, 110, 1996, č. 5, s. 1410—1415.
26. **Patti M.G., Pellegrini C.A.:** Endoscopic surgical treatment of primary oesophageal motility disorders. *J.R. Coll. Surg. Edinb.*, 41, 1996, č. 3, s. 137—142.
27. **Pokorný J.:** Achalázie jícnu — léčba botulotoxinem. *Čes. a Slov. Gastroent.*, 51, 1997, č. 5, s. 173—176.
28. **Ponce J., Garrigues V., Ramirez J.J. et al.:** The clinical significance of the magnitude of esophageal dilatation in idiopathic achalasia. *Gastroenterol. Hepatol.*, 19, 1996, č. 5, s. 235—239.
29. **Prakash C., Freedland K.E., Chan M.F. et al.:** Botulinum toxin injections for achalasia symptoms can approximate the short term efficacy of a single pneumatic dilatation: a survival analysis approach. *Amer. J. Gastroenterol.*, 94, 1999, č. 2, s. 328—333.
30. **Prášek J.:** Dynamická scintigrafie jícnu, metodika a hodnocení. *Slov. Radiol.*, 1, 1999, č. 6, s. 40—43.
31. **Prášek J., Dítě P.:** Normální hodnoty dynamické scintigrafie jícnu. *Slov. Radiol.*, 1, 1999, č. 6, s. 57—59.
32. **Pratschner T., Schiessel R., Stacher M. et al.:** Dilatationsbehandlung der Achalázie als Initialtherapie. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Wien. klin. Wschr.*, 108, 1996, č. 7, s. 191—195.
33. **Schiano T.D., Fisher R.S., Parkman H.P. et al.:** Use of high-resolution endoscopic ultrasonography to assess esophageal wall damage after pneumatic dilatation and botulinum toxin injection to treat achalasia. *Gastrointest. Endosc.*, 44, 1996, č. 2, s. 151—157.
34. **Seelig M.H., DeVault K.R., Seelig S.K. et al.:** Treatment of achalasia: recent advances in surgery. *J. Clin. Gastroenterol.*, 28, 1999, č. 3, s. 202—207.
35. **Shoenut J.P., Duerksen D., Yaffe C.S.:** A prospective assessment of gastroesophageal reflux before and after treatment of achalasia patients: pneumatic dilatation versus transthoracic limited myotomy. *Amer. J. Gastroenterol.*, 92, 1997, č. 7, s. 1109—1112.
36. **Široký M., Rejchrt S., Bureš J.:** Použití botulotoxinu v terapii achalázie. První vlastní zkušenosti s léčbou u tří nemocných. *Čes. a Slov. Gastroent.*, 52, 1998, č. 3, s. 106—109.
37. **Vaezi M.F., Richter J.E., Wilcox C.M. et al.:** Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomised trial. *Gut*, 44, 1999, č. 2, s. 231—239.
38. **Vaezi M.F., Richter J.E.:** Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J. Clin. Gastroenterol.*, 27, 1998, č. 1, s. 21—35.
39. **Wehrmann T., Kokabpick H., Jacobi V.:** Long-term results of endoscopic injection of botulinum toxin in elderly achalasic patients with tortuous megaesophagus or epiphrenic diverticulum. *Endoscopy*, 31, 1999, č. 5, s. 352—358.

Received February 9, 2000.

Accepted June 8, 2000.