

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,  
Gefäß- und Thoraxchirurgie  
der Ludwig – Maximilians – Universität München  
Direktor: Prof. Dr. K.-W. Jauch

## Vergleich verschiedener Operationsverfahren zur Thymektomie



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Marina Kufner  
aus Nischnekamsk

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: **Prof. Dr. Dr. med. Rudolf Hatz, FACS**

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. med. Peter K. Wagner**

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: **Dr. med. Michael Lindner**

Dekan: **Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR**

Tag der mündlichen Prüfung: .....13.06.2013.....

Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen eines Wissenschaftlichen Kolloquiums der Ludwig Maximilians Universitätsklinikum München-Großhadern durch PD Dr. med. Winter H. vorgestellt.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Der Thymus und das Thymom .....	1
1.2 Thymome und Myasthenia Gravis .....	5
1.3 Weitere Thymustumoren und tumorähnliche Läsionen .....	7
1.3.1 Thymuskarzinoide .....	7
1.3.2 Thymuslipome .....	8
1.3.3 Hyperplasie des Thymus .....	8
1.3.4 Zysten im Thymus .....	8
1.3.5 Entzündungen des Thymus .....	8
1.4 Die Thymektomie.....	9
1.4.1 Geschichtlicher Überblick .....	9
1.4.2 Operative Methoden .....	9
2. Zielsetzung.....	16
3. Patienten und Methoden.....	17
3.1 Patienten .....	17
3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung.....	18
4. Ergebnisse .....	20
4.1 Gesamtes Patientenkollektiv .....	20
4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	20
4.1.2 Präoperative Symptomatik und Diagnostik.....	21

4.1.3	Prozentuale Verteilung der angewandten operativen Zugänge .....	23
4.1.4	Die mediane Operationsdauer.....	23
4.1.5	Makro- und mikropathologischer Befund .....	24
4.1.6	Die Morbidität .....	26
4.1.7	Postoperative Komplikationen .....	29
4.1.8	Krankenhausaufenthaltsdauer.....	33
4.1.9	Postoperative Behandlung nach Thymektomie .....	35
4.2	Patienten mit histologisch gesichertem Thymom.....	36
4.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	36
4.2.2	Präoperative Symptome und Diagnosen .....	37
4.2.3	Verteilung der operativen Zugänge .....	37
4.2.4	Thymom-Klassifikationen.....	38
4.2.5	Postoperative Komplikationen innerhalb der WHO-Klassen.....	40
4.2.6	Postoperative Behandlung nach Thymektomie .....	41
4.3	Patienten mit Myasthenia Gravis .....	42
4.3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	42
4.3.2	Laborchemische Untersuchungen und präoperative Symptome .....	43
4.3.3	Verteilung entsprechend der Klassifikation nach Ossermann.....	44
4.3.4	Verteilung der operativen Zugänge .....	45
4.3.5	Histopathologische Diagnosen .....	45
4.3.6	Häufigkeit von Thymomen.....	46
4.3.7	Postoperative Komplikationen .....	47

5. Diskussion.....	49
5.1 Gesamtes Patientenkollektiv .....	49
5.2 Patienten mit histologisch gesichertem Thymom.....	54
5.3 Patienten mit Myasthenia Gravis .....	55
6. Zusammenfassung.....	59
7. Anhang.....	61
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	61
7.2 Tabellenverzeichnis.....	62
7.3 Abkürzungsverzeichnis.....	63
8. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	64
9. Danksagung.....	72
10. Lebenslauf.....	73

# 1 Einleitung

## 1.1 Der Thymus und das Thymom

Der Thymus ist ein im vorderen Mediastinum hinter dem Manubrium Sterni gelegenes lymphoepitheliales Organ. Er besteht aus zwei unterschiedlich großen Lappen, dem Lobus dexter und dem Lobus sinister (vgl. Abb. 1). In ihm erfolgt die primäre Reifung der T-Zellen, die eine zentrale Rolle in der zellulären und humoralen Immunabwehr des Körpers spielen. Störungen der T-Zell-Reifung können entweder zu Immundefekten oder zu Autoimmunphänomenen führen<sup>65, 73</sup>. Des Weiteren ist der Thymus eine endokrine Drüse, die für die Produktion der Hormone Thymosin, Thymusfaktor und Thymopoetin verantwortlich ist. Diese Hormone steuern die Reifung der Immunzellen in den Lymphknoten.

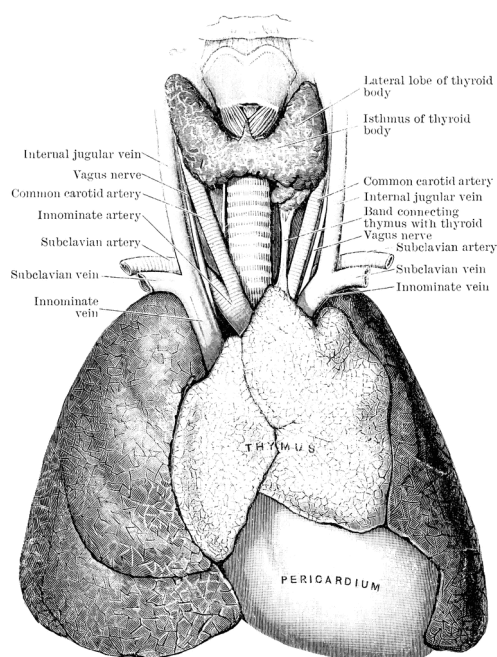


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Thymus<sup>13</sup>

Der zum Zeitpunkt der Geburt bis zu 35 g schwere Thymus nimmt postnatal noch wenige Wochen an Gewicht zu und kann bis zu ca. 50 g schwer werden. Danach beginnt bis zum Alter von etwa 35 Jahren eine relativ kontinuierliche Atrophie (Altersinvolution) des lymphoepithelialen Parenchyms auf ca. 20 % der Ausgangsmenge. Die Involution setzt sich verlangsamt bis ins hohe Alter fort. Im Rahmen von akuten oder chronischen Stresssituationen oder durch Kortikosteroid-, Che-

mo- oder Radiotherapie kann es zu einer Beschleunigung der Thymusatrophie kommen. Diese akzidentelle Involution ist im Gegensatz zur Altersinvolution lange Zeit reversibel<sup>8, 29, 49, 96</sup>.

Tumoren des Thymusepithels werden als Thymome bezeichnet. Thymome sind seltene, meist gelappte oder knotige Tumore, die in der Regel ein langsames Wachstum unter Kompression der umliegenden Organe (Trachea, Bronchien, obere Hohlvene) aufweisen.

Etwa 0,2 - 1,5 % aller malignen Tumore sind Thymome. Ihr Anteil an allen primären mediastinalen Tumoren beträgt etwa 20 - 30 %; ihr Anteil an allen Tumoren im vorderen oberen Mediastinum etwa 50 %<sup>25, 28</sup>. In 5 % der Fälle entstehen Thymome extra-mediastinal aus ektopem Thymusgewebe, insbesondere in Lunge, Trachea und den Halsgeweben<sup>95</sup>.

Die jährliche Inzidenzrate bei Thymomen in Deutschland beträgt etwa 0,2 - 0,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die jährliche Prävalenzrate von Thymomen schwankt zwischen 0,1 und 0,4 Erkrankten pro 100.000 Einwohner. Thymome kommen bei Männern und Frauen gleichermaßen häufig vor. Sie können in jedem Lebensalter auftreten, wobei die Wahrscheinlichkeit zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr am größten ist<sup>33</sup>.

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme, die dem Kliniker helfen sollen, die Prognose abzuschätzen und Missverständnisse bezüglich der Therapie zu vermeiden. Die histologischen Besonderheiten des Thymus haben jedoch zu einer Vielzahl verwirrender und widersprüchlicher Klassifikationen und Nomenklaturen der Thymome geführt<sup>12, 45, 53, 62, 64, 97, 108, 109</sup>. Die Klassifikationssysteme beziehen zum Teil die Histologie des Tumors ein, berücksichtigen den Ausbreitungsgrad im Mediastinum oder das Vorhandensein von Tochtergeschwüren bzw. Lymphknotenmetastasen. Dabei wurden im Alltag bisher hauptsächlich zwei Klassifikationen angewendet: zum einen die nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO), zum anderen die Klassifikation nach Massaoka<sup>121</sup>.

Seit dem Jahr 2004 hat sich die Einteilung der Tumore nach verschiedenen Zelltypen (histologische Klassifikation) entsprechend der WHO-Klassifikation weltweit durchgesetzt. In dieser Klassifikation, die WHO im Jahr 1999 für die epithelialen Thymustumoren vorgelegt hat, werden Thymome basierend auf morphologischen Kriterien in die Subtypen A, AB und B (letztere mit den Untergruppen B1, B2 und B3) sowie C unterteilt. Während die Subtypen A, AB und B1 in der Regel einen günstigen klinischen Verlauf aufweisen, handelt es sich bei den Thymomen vom



Subtyp B2, B3 und C um aggressive Tumoren mit der Fähigkeit zur Metastasierung<sup>7, 94</sup>. In der klinischen Praxis hat sich aufgrund der guten Einschätzung des zu erwartenden Verlaufs sowie der Überlebenschancen des Patienten die Massaoka-Klassifikation bewährt. Hier wird eine klinische Einteilung der Thymome in vier Stadien vorgenommen, wobei Stadium I das Stadium mit der besten Prognose und Stadium IV das mit der schlechtesten Prognose darstellt. Eine detaillierte Übersicht über die einzelnen Stadien liefert Tabelle 1.

<b>Stadien</b>	<b>Tumorausdehnung</b>
<b>Stadium I</b>	Vollständig umkapselter Tumor
<b>Stadium II</b>	Tumor durchbricht die Kapsel mit Einbruch in das umgebende Fettgewebe bis zum Brustfell
<b>Stadium III</b>	Tumor durchbricht das Brustfell oder den Herzbeutel oder bricht in benachbarte Organe (Lunge, große Gefäße) ein
<b>Stadium IV a</b>	Lymphknotenmetastasen
<b>Stadium IV b</b>	Fernmetastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Thymome nach Massaoka<sup>67</sup>

Etwa 30 – 50 % aller Patienten weisen bei Diagnosestellung keine Symptome auf; die Diagnose wird meist als Zufallsbefund anlässlich einer Röntgenthorax-Untersuchung aus anderem Grund gestellt<sup>28</sup>. Bei dem Großteil der Patienten wurde im weiteren Verlauf ein Computertomogramm des Thorax angefertigt (vgl. Abb. 2).

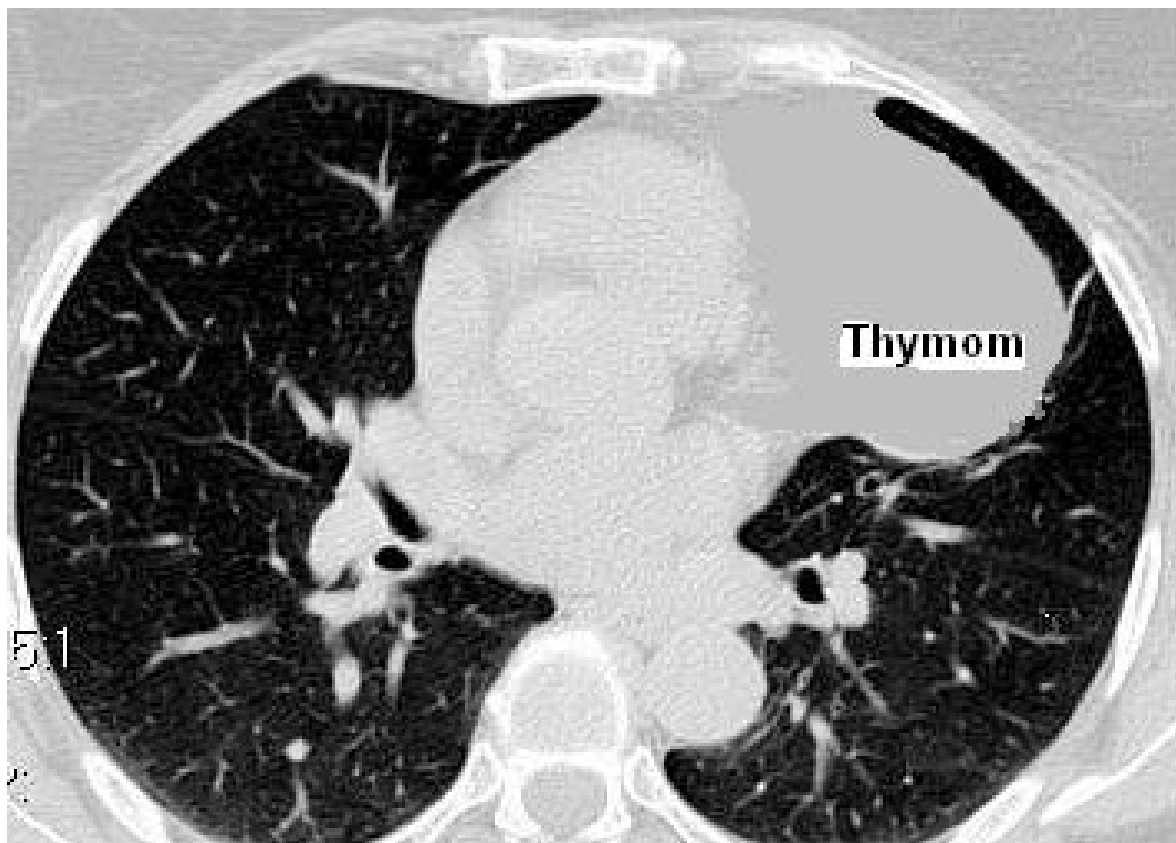


Abbildung 2: Computertomographie des Thorax mit Nachweis eines Thymustumors (aus dem Patientenarchiv)

Viele Patienten fallen durch Symptome auf, die durch das lokale Wachstum von Thymomen ausgelöst werden. Dabei kommt es vor allem zu Beschwerden wie Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerz, Dysphagie, Heiserkeit, Stridor, obere Einflusstauung oder Hämoptysen.

Häufig werden Patienten erst durch die Symptomatik einer assoziierten Erkrankung auffällig, da das Thymom auch mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Zweittumors zu entwickeln vergesellschaftet ist<sup>83, 122</sup>.

Auch werden Thymome häufig von Autoimmunerkrankungen begleitet (vgl. Tabelle 2), der pathogenetische Zusammenhang ist dabei bislang noch nicht vollständig geklärt. Die häufigste dieser Autoimmunerkrankungen ist die Myasthenia Gravis, die bei ca. 20 – 40 % der Thymom-Patienten nachweisbar ist<sup>67, 81</sup>) (vgl. Tabelle 2). Außerdem kann ein Thymom mit Zytopenien, einer Hypogammaglobulinämie oder mit anderen Erkrankungen des autoimmunen Formenkreises auftreten. Diese Erkrankungsbilder werden unter dem Begriff der parathymischen Syndrome zusammengefasst<sup>81</sup>, auch hier konnte nach heutigem Stand der Forschung der Zusammenhang noch nicht ausreichend geklärt werden (vgl. Tabelle 2).

Autoimmunerkrankungen (bei 70% der Thymompatienten <sup>105</sup> )	Myasthenia Gravis <sup>99</sup> Zytopenien (Pure Red Cell Aplasia) <sup>43, 60, 70</sup> Hypogammaglobulinämie <sup>46</sup> Polymyositis <sup>42</sup> Systemischer Lupus erythematodes <sup>43, 117</sup> Lambert-Eaton-Syndrom <sup>71</sup> Rheumatoide Arthritis <sup>23, 113</sup> Thyreoiditis <sup>10</sup> Sjögren-Syndrom <sup>68</sup> Aplastische Anämie <sup>26</sup> Raynaud-Syndrom <sup>76</sup> Sarkoidose <sup>112</sup> Dermatomyositis <sup>37</sup> Sklerodermie <sup>125</sup> Takayasu-Syndrom <sup>102</sup>
Endokrine Störungen (bei 15 % der Thymompatienten)	Morbus Addison <sup>72</sup>
Andere Erkrankungen	Glomerulonephritis <sup>124</sup>

Tabelle 2: Begleitsyndrome und -erkrankungen von Thymomen

## 1.2 Thymome und Myasthenia Gravis

Das Leitsymptom der Erkrankung Myasthenia Gravis ist eine ausgeprägte Schwäche der quergestreiften Muskulatur von wechselnder Intensität. Diese Muskelschwäche ist häufig asymmetrisch ausgeprägt, in der Regel proximal betont und belastungsabhängig<sup>74</sup>. Initialbeschwerden der Myasthenia Gravis sind oft okuläre (z.B. Doppelbilder, Ptosis) sowie bulbäre Symptome (z.B. Schluckstörung, Dysarthrie, Kauschwäche). Sensibilitäts-, Gleichgewichts- oder andere zentrale Störungen sowie psychische Beeinträchtigungen treten seltener auf, Muskelatrophien finden sich meist erst spät im Verlauf<sup>77</sup>.

Die Myasthenia Gravis kommt in allen Altersgruppen vor und wird mit zunehmendem Alter häufiger diagnostiziert. Die jährliche Inzidenz in Deutschland bewegt sich dabei zwischen 0,25 und 2,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, die jährliche Prävalenz liegt zwischen 3 und 20 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner<sup>87, 88, 90, 104</sup>. Sechzig Prozent der an Myasthenia Gravis Erkrankten sind Frauen.

Der Erkrankungsgipfel liegt bei Frauen meist in der zweiten bis dritten, bei Männer in der fünften bis sechsten Lebensdekade. Eine familiäre, autoimmune Myasthenia Gravis kommt in drei bis fünf Prozent aller Fälle vor<sup>36</sup>. In Deutschland sind derzeit etwa 12.000 Menschen an Myasthenia Gravis erkrankt<sup>103</sup>.

In 80 % der Fälle geht die Erkrankung dabei mit Thymusveränderungen einher<sup>65</sup>, dabei weisen etwa 65 % der Patienten eine Thymushyperplasie und 10-28 % der Betroffenen ein Thymom auf<sup>86, 107</sup>.

Die „Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)“ hat eine Modifikation der im Jahr 1958 ursprünglich von Osserman entworfenen Klassifikation der Erkrankung vorgeschlagen, um Patienten mit gleichartigen klinischen Charakteristika in Kohorten zu kategorisieren (vgl. Tabelle 3). Diese Klassifikation dient nicht der Messung des klinischen Behandlungserfolges und des aktuellen Status, sondern folgt dem maximalen klinischen Schweregrad.

<b>Klasse I</b>	rein okuläre Myasthenia Gravis
<b>Klasse II a</b>	milde generalisierte Myasthenia Gravis mit okulären Symptomen
<b>Klasse II b</b>	deutlich generalisierte Myasthenia Gravis mit milder ausgeprägter bulbärer Schwäche.
<b>Klasse III</b>	akute schwerste generalisierte Myasthenia Gravis mit Bulbärparalyse und Ateminsuffizienz
<b>Klasse IV</b>	chronische schwere generalisierte Myasthenia Gravis, die sich zumeist aus Typ II und III entwickelt.

Tabelle 3: Schweregradeinteilung der Myasthenia Gravis nach Ossermann<sup>79, 98</sup>

Bei der Myasthenia Gravis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die zu unterschiedlichen Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung führt. Diverse Autoantikörper beeinträchtigen die Acetylcholin-Rezeptoren und induzieren damit eine belastungsabhängige Erschöpfung der neuromuskulären Übertragung bei intaktem Nerv und Muskel. Labordiagnostisch kann die neurologische Verdachtsdiagnose so mittels Untersuchung von Autoantikörpern weiter abgeklärt werden. Ein Großteil der Myasthenie-Patienten weist typischerweise Antikörper

gegen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR-AK) auf. Bei etwa 10 - 20% der Erkrankten lassen sich keine AChR-AK nachweisen. Bei negativem AChR-AK-Befund sollte zusätzlich auf Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK-AK) getestet werden. Thymome wurden bei Patienten mit Antikörpern gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase bisher nur in Einzelfällen gefunden<sup>52</sup>. Mit der Untersuchung auf beide Autoantikörper lassen sich 95 % aller Patienten mit Myasthenia Gravis serologisch erfassen. Anti-Titin-Antikörper sind bei Patienten unter 60 Jahren häufig mit einem Thymom assoziiert<sup>119</sup>. Der Thymus weist bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit Myasthenia Gravis pathologische Veränderungen auf. Bis zu 70 % der Patienten zeigen eine Thymitis (lymphofollikuläre Hyperplasie) mit Keimzentren als Ausdruck eines aktiven immunologischen Prozesses. Ursache hierfür scheint eine genetisch bedingte Störung der Toleranzinduktion gegenüber den Acetylcholinrezeptoren (AChR) im Thymus zu sein<sup>21, 22</sup>. Bei 10 - 15 % der Patienten tritt die Myasthenia Gravis unabhängig von der klinischen Ausprägung als paraneoplastisches Syndrom eines Thymoms auf. Unter den thymomassoziierten paraneoplastischen Syndromen ist die Myasthenia Gravis mit 40 - 60 % am häufigsten. Nach der Entfernung der Thymusdrüse bzw. eines Thymoms sind diese Beschwerden in den meisten Fällen rückläufig. Petkov et al.<sup>86</sup> berichten, dass sich bei 77 % aller Patienten mit Myasthenia Gravis postoperativ die klinische Situation verbesserte. Deswegen wird neben der medikamentösen Therapie mit speziellen Medikamenten (Mestinon, Kortikosteroide) die Tumorsektion empfohlen. Die Thymektomie ist eine etablierte Intervention, die neben der konservativen Behandlung mit Immunsuppressiva und Mestinon zu einer wesentlichen Verbesserungen der Myasthenia Gravis führen kann<sup>3, 110</sup>.

### **1.3 Weitere Thymustumoren und tumorähnliche Läsionen**

#### **1.3.1 Thymuskarzinoide**

Primäre Thymuskarzinoide sind sehr selten (zwei bis vier Prozent aller Tumore des vorderen Mediastinums) und treten gewöhnlich nach dem 40. Lebensjahr überwiegend beim männlichen Geschlecht auf. Sie werden häufig bei Endokrinopathien entdeckt; insbesondere im Rahmen einer Multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (MEN I) und mit dem Bild eines Cushing-Syndroms. Sie weisen häufiger eine ungewöhnliche Histologie auf (muzinöses Stroma, Melanin, onkozytische oder

spindelzellige Differenzierung) und sind atypischer als Karzinoide anderer Lokalisationen. Darüber hinaus sind sie klinisch aggressiver als die Karzinoide der Lunge, sodass sie als gut oder mäßig differenzierte neuroendokrine Karzinome einzustufen sind<sup>95</sup>.

### **1.3.2 Thymuslipome**

Thymuslipome weisen histologisch Thymusrestgewebe auf, wodurch sie von den nicht thymogenen mediastinalen Lipomen zu unterscheiden sind. Sie machen zwei bis neun Prozent aller Thymustumore aus, werden als Hamartome angesehen und kommen hauptsächlich in der zweiten Lebensdekade vor. Sie können mit Myasthenia Gravis assoziiert sein und verhalten sich benigne.

### **1.3.3 Hyperplasie des Thymus**

Unter dem Begriff „Hyperplasie des Thymus“ wird zumeist eine Transformation des Thymus-Gewebes verstanden, die mit einer Lymphfollikelhyperplasie einhergeht, aber nicht mit einer Größenzunahme des Organs assoziiert sein muss<sup>53</sup>. Diese Art der Hyperplasie ist in mehr als 75% der Fälle mit Myasthenia Gravis assoziiert<sup>66</sup>, wird aber auch bei anderen Erkrankungen wie Lupus erythematodes, Morbus Addison, rheumatoider Arthritis und Leberzirrhose beobachtet. Eine so genannte „echte Hyperplasie“ des Thymus, die mit einer Größenzunahme des Organs einhergeht, ist dagegen selten<sup>81</sup>.

### **1.3.4 Zysten im Thymus**

Eine der häufigsten Ursachen für Raumforderungen im Mediastinum sind insbesondere bei jungen Patienten Zystenbildungen als Folge kongenitaler Missbildungen. Thymuszysten im vorderen oberen Mediastinum können sehr groß werden. Es ist wichtig, sie von einer Zystenbildung innerhalb eines Thymoms abzugrenzen. Im mittleren Mediastinum treten vorwiegend perikardiale (bzw. pleuroperikardiale) und bronchogene Zysten auf. Im posterioren Mediastinum sind zumeist gastrointestinale Zysten lokalisiert.

### **1.3.5 Entzündungen des Thymus**

Geschwulstbildungen durch entzündliche Veränderungen finden sich hauptsächlich im vorderen und mittleren Mediastinum und werden häufig verursacht durch

Lymphadenopathien wie Tuberkulose, Sarkoidose oder Pilzinfektionen. Selten handelt es sich um eine chronische Mediastinitis. Dies ist eine Entzündungsform unbekannter Ätiologie, die zumeist junge Männer befällt und mit einer ausgeprägten tumorähnlichen Fibrosklerose einhergeht<sup>17, 54</sup>.

## **1.4 Die Thymektomie**

### **1.4.1 Geschichtlicher Überblick**

Die geschichtlichen Hintergründe der Chirurgie des Thymus gehen auf den Neurologen Hermann Oppenheim zurück. Dieser fand im Jahr 1899 bei der Obduktion eines 30-jährigen Patienten mit Myasthenia Gravis als Zufallsbefund einen Tumor im Mediastinum. Dies war Anlass für Pathologen, den Thymus gezielt in Verbindung mit dem Erkrankungsbild der Myasthenia Gravis näher zu untersuchen. Die darauf folgenden Untersuchungsergebnisse trugen zum besseren Verständnis von Histologie und Funktion des Thymus bei. Die Anfänge der modernen Thymuschirurgie gehen auf Alfred Blalock zurück. Er hatte 1936 bei einer Patientin mit schwerer Myasthenia Gravis eine zystische Raumforderung aus dem Thymus durch eine mediane Sternotomie entfernt, was zu einer postoperativen Besserung der Beschwerden führte. Der englische Chirurg Sir Geoffrey Keynes bemühte sich in den 40-er Jahren des 20. Jahrhunderts, die Thymektomie als chirurgische Therapie der Myasthenia Gravis zu standardisieren. Die Ergebnisse seiner Untersuchung nach Thymektomie bei Patienten mit Myasthenia Gravis führte letztlich zur Anerkennung dieses Verfahrens in der Therapie der Erkrankung<sup>4, 29, 82, 91</sup>.

### **1.4.2 Operative Methoden**

Goldstandard der Behandlung von Patienten mit Thymomen ist die Operation. Dabei ist der wichtigste Faktor für das Überleben der Patienten die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion). Auch müssen alle dem Thymom anhängenden Strukturen einschließlich der umgebenden Lymphknoten sowie alle Fett- und Bindegewebsbestandteile mit entfernt werden. Prinzipiell stehen verschiedene operative Zugangswege zur Verfügung, die sich nach Tumorausdehnung und -größe richten. Als operative Methoden werden bevorzugt die Techniken angewendet, die von Jaretzki<sup>40</sup> beschrieben und im thoraxchirurgischen Zentrum München

an der Asklepios-Fachklinik München-Gauting und an der Thoraxchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern der Ludwig Maximilians Universitätsklinikum München angewandt wurden (vgl. Tabelle 4).

Resektionsausmass	Thymektomie
T1	Transcervicale Thymektomie a) Einfach b) Erweitert
T2	VATS a) „Klassisch“ b) Erweitert
T3	Transsternale a) Standard b) Erweitert
T4	Transsternale und Transcervikale a) Standard b) Erweitert
T5	Infrasternale
T6	Anterolaterale

Tabelle 4: Thymektomie-Klassifikation, modifiziert aus *General Thoracic Surgery*<sup>100</sup>

Es ist empfehlenswert, jede Art von Thymustumoren zu behandeln, da auch primär gutartige Geschwulste ein hohes Potential für maligne Entartungen aufweisen. Ziel der operativen Therapie ist dabei eine komplette Entfernung des Thymus und der angrenzenden mediastinalen Fettanteile, um versprengte Thymusinseln mitzuentfernen, weshalb an unserem Thoraxchirurgischen Zentrum München bei allen Methoden die erweiterte Thymektomie durchgeführt wird. In Abbildung 3 wird die erweiterte Thymusresektion schematisch dargestellt.



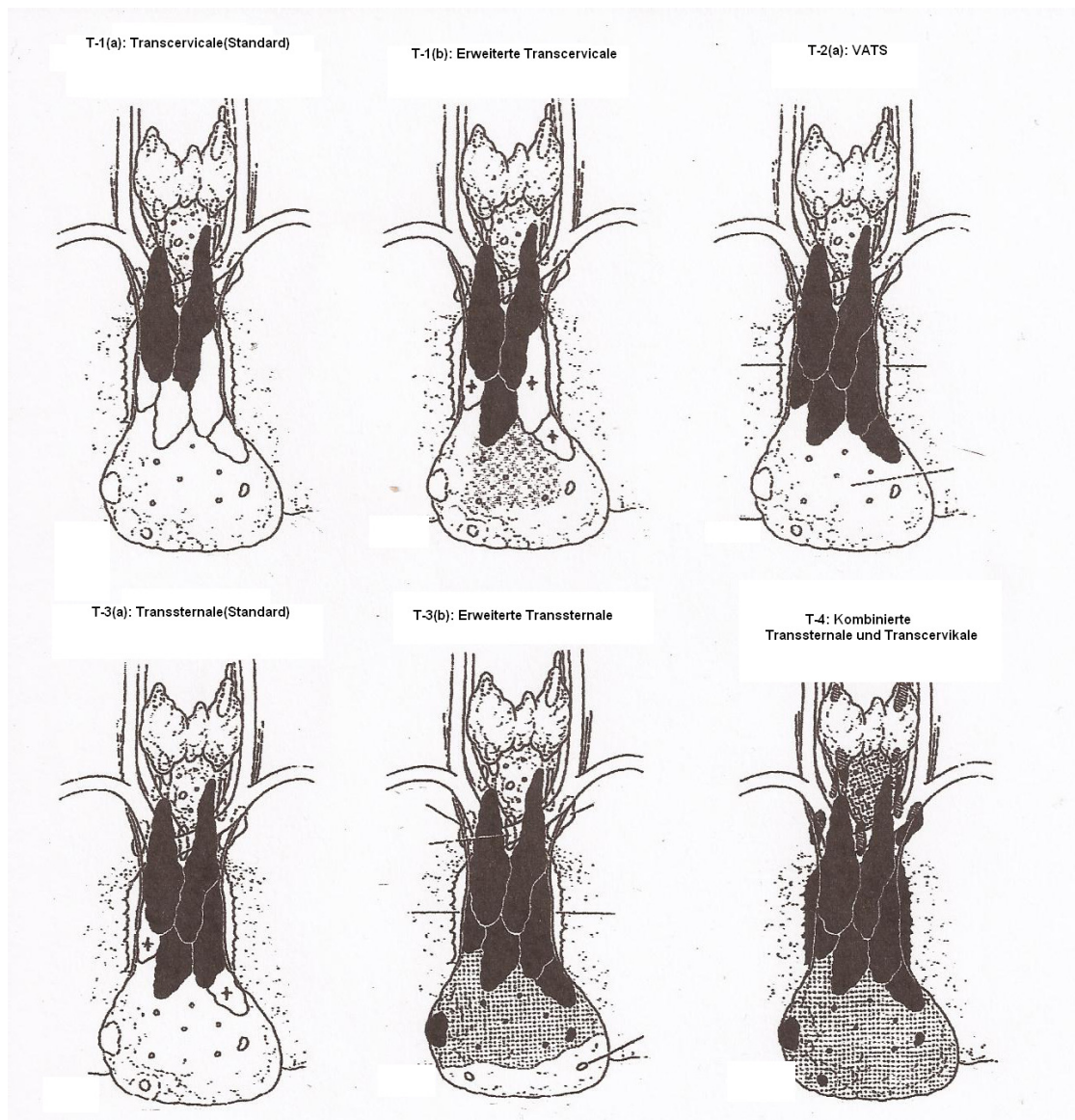


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Thymektomie, modifiziert aus General Thoracic Surgery<sup>100</sup>

Thymome können über eine videoassistierte Thorakoskopie (VATS) operiert und entfernt werden. Dabei handelt es sich um eine relativ neue Technologie zur Diagnostik und Therapie thorakaler Prozesse. Die Anfänge der Thorakoskopie gehen auf den schwedischen Internisten Hans-Christian Jacobaeus zurück (vgl. Abb. 4). Bereits im Jahr 1910 führte er die erste Thorakoskopie durch und veröffentlichte seine Ergebnisse in der Münchener Medizinischen Wochenschrift<sup>38</sup>. Dabei verwendete er starre Geräte ohne spezielle Optiken, das Blickfeld auf die Operationsoberfläche war nur für den jeweiligen Operateur gegeben. Am Klinikum Großhadern wurde die erste endoskopische Thorakoskopie im Jahr 1993 durchgeführt.



**Abbildung 4: Professor H.C. Jacobaeus und ein Assistent bei der Durchführung einer Thorakoskopie<sup>9</sup>**

Die Operation erfolgt dabei über drei bis vier Trokarzugänge unter Zuhilfenahme einer Videokamera und minimal invasiver Instrumente. Die Gesamtschnittlänge beträgt dabei weniger als 10 cm, eine Rippenspreizung erfolgt nicht. Die VATS mit Einsatz moderner HD-Video-Kamera-Systeme und 5 mm 30°-Optiken erlaubt die Exploration der gesamten Thoraxhöhle. Über die Monitore können sowohl Operateur als auch Assistenten die Operation verfolgen und entsprechend über die Trokare instrumentieren, so dass mehr als nur zweihändiges Arbeiten ermöglicht wird (vgl. Abb. 5)<sup>31, 56</sup>.

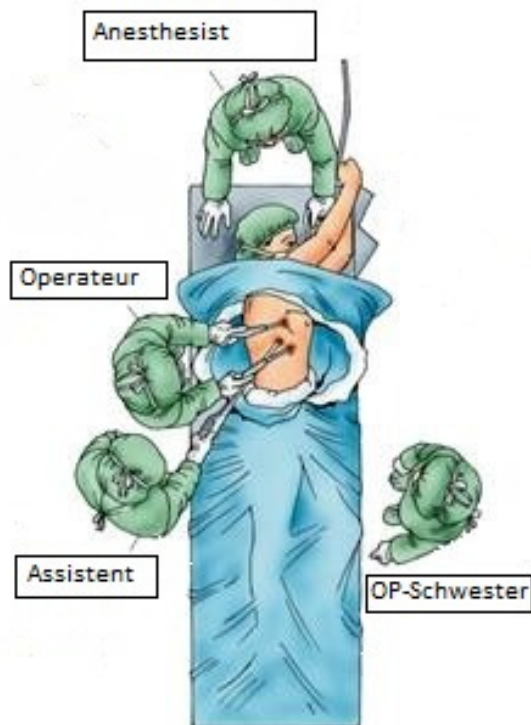


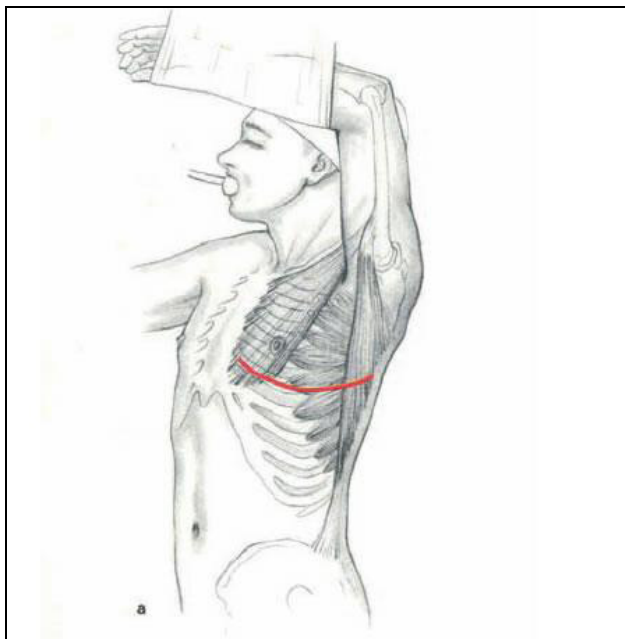
Abbildung 5: Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS): Positionen des Operationsteams im Operationssaal (modifiziert nach F. Griffith Pearson<sup>84</sup>)

Im Thoraxchirurgischen Zentrum München wurde bei allen angewandten Methoden die erweiterte Thymektomie durchgeführt. So wird eine komplette Entfernung des Thymus und der angrenzenden mediastinalen Fettanteile inklusive eventuell versprengter Thymusinseln erreicht. Dies entspricht dem Resektionsausmass T3(b) bis T4(b) nach Thymektomie-Klassifikation nach Jaretzki<sup>40</sup> (vgl. Abb. 3 sowie Tab. 4).

Nach erfolgreicher Thymektomie werden die Trokare entfernt, die sich in Atelektase befindliche Lunge entfaltet sich und wird wieder belüftet. Durch einen der Zugänge wird eine Pleuradrainage (20 bis 24 French) in den Pleuraraum eingebracht und an eine Absaugvorrichtung mit Wasserschluss mit 20 cm Wassersog konnektiert. Der Zugangsweg zur Pleura wird dicht um den Drainageschlauch vernäht und letzterer an der Haut des Thorax fixiert. Die übrigen Zugänge werden ebenfalls schichtweise verschlossen. Die thorakoskopische Resektion ist komplikationsarm und führt zu einem kosmetisch guten Ergebnis. Bei diesem Verfahren werden an manchen Zentren roboterassistierte Systeme angewendet.

Bei schwer zugänglichen Lokalisationen und zu großen Tumoren muss auf die minimal-invasive Variante verzichtet und der Zugang zum Mittelfellraum beispiel-

weise über einen Sternotomie-Zugang gewählt werden. Die Sternotomie bietet eine ausgezeichnete Sicht auf das vordere Mediastinum und eine gute Exposition der großen Gefäße bei ausgedehnten Thymustumoren mit Infiltration der mediastinalen Strukturen. Zudem wird bei Operationen am Thymus der Zugang mittels einer anterolateralen Thorakotomie in Seitenlagerung in Höhe des fünften Intercostalraums eingesetzt. Der Patient liegt auf der kontralateralen Seite und wird in Nabelhöhe durch Polster angehoben. (vgl. Abb. 6). Die anterolaterale Thorakotomie ermöglicht eine gute Exposition des Lungenhilus und bietet Vorteile bei Infiltration der Lunge. Nachteil ist der eingeschränkte Zugang zur kontralateralen Seite.



**Abbildung 6: Schnittführung bei anterolateraler Thorakotomie<sup>18</sup>**

Bei Infiltration der Tumore in die Nachbarorgane oder -gewebe (z.B. Lunge, Perikard, Pleura, Gefäße) kann es erforderlich werden, diese Strukturen anteilig mit zu entfernen, um eine Resektion des Tumors im Gesunden zu erreichen. Bei Resektion größerer Anteile des Perikards wird der Defekt durch eine PTFE®-Membran ersetzt, zur Herstellung von Patch-Materialien sowie für Gefäßprothesen wird ein Gore-Tex®-Implantat aus Polytetrafluorethylen verwendet. Zum einen sorgt die chemische Beständigkeit von Polytetrafluorethylen-Membranen für eine lange Lebensdauer und gute Verträglichkeit, zum anderen verringert die glatte Oberfläche

die Entstehung von Blutgerinnseln. Bei Wiederherstellung großer Gefäße werden heute ringverstärkte PTFE®-Prothesen bevorzugt.

Alle operativen Eingriffe werden in der Regel unter Vollnarkose durchgeführt. Die Intubation mit einem Doppellumentubus ermöglicht eine seitengetrennte bzw. einseitige Beatmung des Patienten mit kompletter Atelektase der Lunge und damit eine gute Übersicht.

Die entscheidende Frage bei der Wahl des Zuganges stellt dabei das Anstreben einer vollständigen Resektion (R0) des Tumors dar, die über den gewählten Zugang möglichst erreicht werden sollte.

## **2 Zielsetzung**

Die zugrunde liegende Studie dieser Dissertation stellt eine retrospektive Untersuchung eines Patientenkollektivs dar, das auf Grund von Thymomen oder tumorähnlichen Läsionen bei Myasthenia Gravis im Bereich des Thymus operiert wurde. Ziel dieser Arbeit ist es, die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) mit den anderen operativen Verfahren, die zum Einsatz kamen, bezüglich verschiedener Charakteristika zu vergleichen. Die wichtigen ausgewerteten Parameter gaben Antworten auf demografische Charakteristika unserer Patienten und zu operativen und postoperativen Größen. Besonderes Augenmerk wurde auf klinische Komplikationen, die mit der einen oder der anderen Operationstechnik verbunden waren, gerichtet.

Hauptziel war es zu untersuchen ob es im Hinblick auf die perioperative Morbidität sowie auf die am häufigsten vorkommenden postoperativen Komplikationen eine Präferenz hinsichtlich des operativen Zugangsweges bei Thymektomie gibt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen helfen, das Therapieregime bei Thymektomie weiterhin zu verbessern und Patienten mit Thymomen oder Myasthenia Gravis einer optimale Aufklärung und Behandlung zukommen zu lassen.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

In die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie wurden Patienten, die im Zeitraum von Februar 2000 bis einschließlich Mai 2008 am Thymus operiert wurden, eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer befanden in stationärer Behandlung und erhielten im Thoraxchirurgischen Zentrum München an der Asklepios-Fachklinik München-Gauting und an der Thoraxchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern der Ludwig Maximilians Universitätsklinikum München eine Thymektomie. Für diese Studie wurden die Patientendaten aus den Archiven beider Kliniken retrospektiv erfasst. Die Erstellung dieses Kollektivs erfolgte mit Hilfe der zentralen elektronischen Datenverarbeitung und Archivierung des Thoraxchirurgischen Zentrums München.

Bei allen Studienteilnehmern war die Indikation zur Thymektomie aufgrund des Verdachts auf ein Thymom oder im Rahmen der Therapie der Myasthenia Gravis gestellt worden.

Im Rahmen präoperativer Vorbereitungen wurde bei jedem Patienten eine körperliche und neurologische Untersuchung, eine Laborkontrolle inkl. einer Blutgasanalyse, eine Lungenfunktionsdiagnostik, ein EKG in Ruhe sowie Thoraxröntgendarstellung in zwei Ebenen durchgeführt. Des Weiteren wurde im Vorfeld der Operation beim jedem der Patienten zur Veranschaulichung der individuellen topografischen Besonderheiten und zum Zwecke der optimalen Operationsplanung ein Computertomogramm des Thorax angefertigt.

Der Thymomverdacht ergab sich jeweils aus der Anamnese, den klinischen Befunden und den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren. Die eigentliche Diagnosesicherung erfolgte postoperativ durch die histologische und zytologische Begutachtung der gewonnenen Resektate, die in den pathologischen Instituten der Ludwig Maximilians Universität (LMU) München oder der Asklepios Fachklinik München-Gauting begutachtet wurden.

Die Betrachtung der Patienten mit Thymomen wurde auf die zwei häufigsten Thymom-Klassifikationen (nach WHO und Massaoka) beschränkt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die in den Patientenakten dokumentierten Befunde den jeweiligen Thymom-Klassifikationen zugeordnet.

Wie oben bereits geschildert wurde die Thymektomie bei einem Teil der Patienten im Rahmen einer Behandlung der Myasthenia Gravis durchgeführt. Diese Studienteilnehmer wurden vorher von Neurologen untersucht und anhand der Klassifikation nach Osseman (vgl. Tab. 3) verschiedenen Gruppen zugeteilt. Labordiagnostisch wurde die neurologische Verdachtsdiagnose zuvor mittels Untersuchung von Autoantikörpern abgeklärt. Ein Großteil der Myasthenie-Patienten wiesen Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR-AK) auf. Bei negativem AChR-AK-Befund wurde zusätzlich auf Antikörper gegen die Muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK-AK) und auf Anti-Titin-Antikörper (Titin-AK) untersucht. Zudem wurden zur Sicherung der Diagnose der Myasthenia Gravis ein Tensilon-Test und eine elektrophysiologische Untersuchung mittels Elektromyogramm durchgeführt. Dabei wurden Myasthenie-Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern, des Friedrich-Bauer-Institutes und weiterer neuromuskulärer Zentren aus Deutschland sowie aus dem Ausland eingeschlossen.

Die Wahl des Operationszuganges wurde anhand der topografischen Ausdehnung und der Größe des Thymoms am präoperativ durchgeführten CT- Thorax festgelegt.

### **3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung**

Zur Erfassung der Daten des Patientenkollektivs wurde die zentrale elektronische Datenverarbeitung und -archivierung der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern sowie der Asklepios-Fachklinik München-Gauting herangezogen. In den Archiven fanden sich neben Arztbriefen mit den persönlichen Daten der operierten Patienten wichtige Eckdaten der Operation selbst (Operationsdatum, Operationsdauer, Operationsdiagnose sowie Operationstechnik). Darüber hinaus wurden anhand der Arztbriefe und Operationsprotokolle die klinisch relevanten Besonderheiten sowie die perioperative Morbidität (Operationsdauer, intraoperative Blutverlust, Nervenverletzung oder verlängerte Drainagezeit) erfasst. Auch postoperative Komplikationen wie eine Pneumonie oder respiratorische Insuffizienz, die sich als eine arterielle Hypoxämie mit Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks unter 60 mmHg bei Raumluft und eine Hyperkapnie mit einer Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes über 50 mmHg zeigten, und Ergebnisse der postoperativen Liegedauer wurden herausgearbeitet. Die Arztbriefe fanden sich in den archivierten Krankenakten des Zentralarchivs oder in elektronischer Form in der chirurgischen Dokumentation. Besonderes Augenmerk wurde bei de-



ren Durchsicht auf während des Klinikaufenthaltes aufgetretener Komplikationen gerichtet.

Die histologischen Befunde der durch Thymektomie behandelten Patienten wurden aus dem Archiv des Pathologischen Institutes durchgesehen und verwertet. Um präzisere Daten über die Operation zu erlangen, wurden zusätzlich die Operationsberichte gesichtet. Diese waren wiederum in der EDV-basierten Chirurgischen Dokumentation digital archiviert.

Alle relevanten Faktoren wie Alters- und Geschlechtsverteilung, präoperative Morbidität, Größe des Thymoms, Verteilung der operativen Zugänge, mittlere Operationsdauer, perioperative Mortalität, postoperative Weiterbehandlung und postoperative Komplikationen wurden in einer computergestützten Datenbank (Microsoft Office Excel 2007) zusammengefasst und dann anhand von Variablen mit dem statistischen Analyseprogramm SPSS für Windows 17.0 (SPSS Statistik (Version 17.0) Fa. SPSS Software, München, Deutschland) aufbereitet. Daraus folgte eine deskriptive Datenanalyse des gesamten Patientenkollektivs sowie der einzelnen Untergruppen von Patienten mit Thymom bzw. mit Myasthenia Gravis.

## **4 Ergebnisse**

Das für diese Dissertation zusammengetragene Patientenkollektiv wurde während des Beobachtungszeitraums von Februar 2000 bis Mai 2008 operiert. Indikationen für die erfolgte Thymektomie waren sowohl Thymome als auch Thymusveränderungen im Rahmen einer Myasthenia Gravis. Entsprechend den unterschiedlichen Krankheitsbildern wird in diesem Kapitel zunächst die Wertigkeit Thymektomie je nach gewähltem operativem Zugang (Sternotomie, Thorakoskopie oder VATS) für das gesamte Kollektiv analysiert. Anschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der nach Krankheitsbild eingeteilten Patienten getrennt bewertet.

### **4.1 Gesamtes Patientenkollektiv**

Die Entfernung der Thymusdrüse als absolute Operationsindikation war bei Tumoren des Thymus gestellt. Die andere Hauptindikation für eine komplette Thymektomie war in den meisten Fällen durch die gesicherte Diagnose einer Myasthenia Gravis gegeben. Während des Beobachtungszeitraumes wurden insgesamt 129 Patienten einer Thymektomie unterzogen. Präoperativ wurde bei 63 Patienten eine Myasthenia Gravis diagnostiziert und die Indikation zur operativen Therapie gestellt.

#### **4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Von den operierten Patienten war der jüngste zwölf, der älteste 83 Jahre alt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 50,0 Jahren, wobei Männer mit einem Median von 52,7 Jahren im Schnitt etwas älter waren als die untersuchten Frauen mit einem medianen Alter von 48,3 Jahren.

Der Anteil der Frauen war mit siebenzig Studienteilnehmerinnen (54,3 %) etwas größer als der Anteil der 59 teilnehmenden Männer (45,7 %), was einem Verhältnis von ca. 1,2:1 entspricht (Abb. 7).

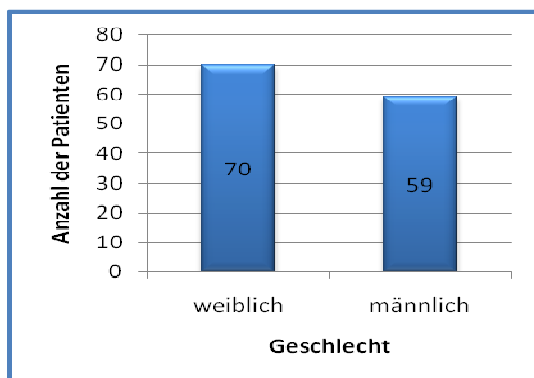


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Patienten der gesamten Patientenkollektivs

Eine genauere Altersverteilung zum Operationszeitpunkt, eingeteilt in Altersklassen von je zehn Jahren, ist in Abbildung 8 grafisch dargestellt. Die Verteilung der Patienten zeigt dabei zwei Altersgipfel: einen zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr, den zweiten zwischen 60 und 69 Jahren.

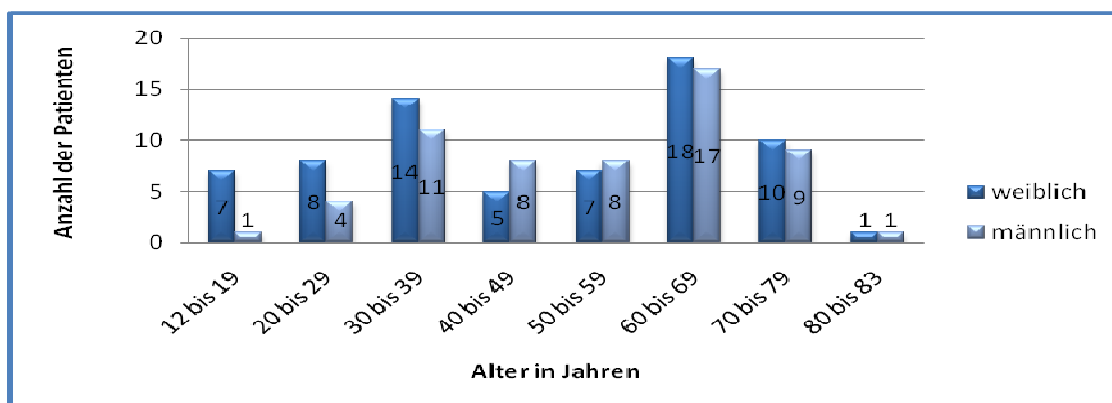


Abbildung 8: Altersverteilung der operierten Patienten zum Operationszeitpunkt

#### 4.1.2 Präoperative Symptomatik und Diagnostik

Ein Teil der Studienteilnehmer wurde zur Thymektomie als chirurgische Therapie der Myasthenia Gravis in die behandelnde Klinik eingewiesen. Bei jenen Patienten ohne Myasthenia Gravis handelte es sich bei dem die Operation begründenden Thymom um einen röntgenologischen Zufallsbefund oder um die klinische Manifestation von mechanischer Organkompression im Mediastinum wie Husten, Dyspnoe und retrosternale Schmerzen, die Anlass zur weiteren gezielten Diagnostik gaben.

Alle Patienten wurden im Rahmen der präoperativen Diagnostik einer konventionellen Röntgenthorax-Darstellung in zwei Ebenen unterzogen. Im Vorfeld der Operation wurde bei allen Patienten zur Veranschaulichung der individuellen topografischen Besonderheiten und zum Zwecke der optimalen Operationsplanung ein Computertomogramm des Thorax angefertigt. Diese erfolgte im Thoraxchirurgischen Zentrum München oder in einer externen radiologischen Praxis bzw. Klinik. Eine zusätzliche diagnostische Klärung durch eine Kernspintomographie erfolgte bei 15 Studienteilnehmern (11,6 %). In den Patientenakten wurde eine Reihe von präoperativen Symptomen dokumentiert, die Anlass zum ersten Arztkontakt gaben. Ein Teil der Patienten litt unter mehreren Symptomen gleichzeitig, so zeigten sich als typische Beschwerden der Myasthenia Gravis z. B. Muskelschwäche sowie okuläre (Doppelbilder, Ptosis) und bulbäre (Schluckstörung) Symptome. Einen Überblick über alle genannten Symptome liefert Tabelle 5.

Symptome	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Erschöpfung, Müdigkeit	78	60,5
Diplopie (Doppelbilder)	46	35,6
Husten	45	34,9
Ptosis	44	34,1
Muskelschwäche	43	33,3
arterielle Hypertonie	41	31,8
Dyspnoe	41	31,8
Schluckbeschwerden	30	23,3
Herzfunktionsstörungen	27	20,9
Sprechstörungen	23	17,8
Brustkorbschmerzen	22	17,1
Nachtschweiß	14	10,9
Ungewollter Gewichtsverlust	11	8,5
Kopfschmerzen	11	8,5
Hypotonie	9	7,0
Schwindel	5	3,9

**Tabelle 5: Überblick über präoperativen Symptome des Patientenkollektivs**

### 4.1.3 Prozentuale Verteilung der angewandten operativen Zugänge

Im Thoraxchirurgischen Zentrum München wurde bei allen operativen Verfahren die erweiterte Thymektomie durchgeführt. Das entspricht dem Resektionsausmass T3(b) sowie T4(b), siehe auch Abb.4. Die VATS war mit 69 Eingriffen (53,5%) das am häufigsten angewandte Operationsverfahren, gefolgt von 46 medianen Sternotomien (35,7%) und 14 anterolateralen Thorakotomien (10,9%) (siehe auch Tabelle 6).

Operativen Zugänge	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (in %)
Sternotomie	46	35,7
Thorakotomie	14	10,9
VATS	69	53,5
$\Sigma$	129	100,0

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der operativen Zugänge des gesamten Patientenkollektivs

### 4.1.4 Die mediane Operationsdauer

Die mediane Operationsdauer aller 46 Sternotomie-Eingriffe belief sich auf 123 Minuten, dabei lag die minimale Operationsdauer bei 65 Minuten, die maximale bei 410 Minuten.

Die 14 Thorakotomie-Eingriffe wiesen eine mediane Operationsdauer von 135 Minuten auf. Hier betrug die minimale Operationsdauer 50 Minuten, der längste Eingriff dauerte 290 Minuten. Eine Operation mittels VATS dauerte im Median 125 Minuten, die minimale Operationsdauer lag dabei bei 65 Minuten, die maximale bei 280 Minuten. Aufschluss über die Verteilung der Operationsdauer in Abhängigkeit vom gewählten operativen Zugang liefert das folgende Boxplot-Diagramm in Abbildung 9.

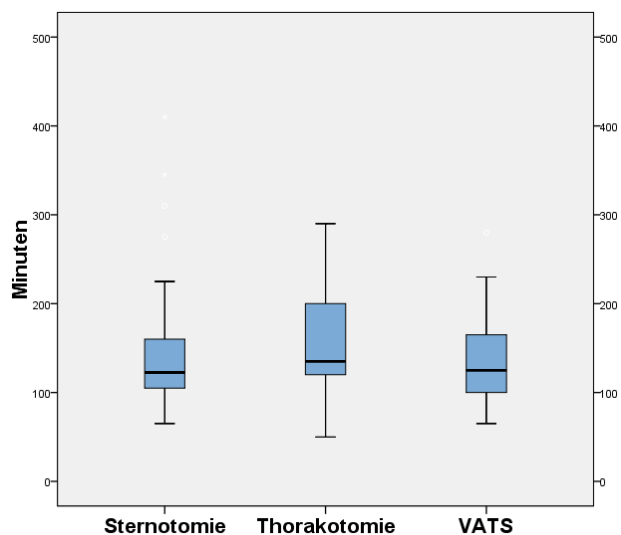


Abbildung 9: Die mediane Operationsdauer in Abhängigkeit vom operativen Zugang. Angegeben sind der Median und die Spannweite.

#### 4.1.5 Makro- und mikropathologischer Befund

##### 4.1.5.1 Histologische Diagnosen

Die Thymome stellten in dieser retrospektiven Studie die häufigste Operationsindikation für eine erweiterte Thymektomie dar. Über die Hälfte der histopathologischen Befunde aller 129 Patienten entfielen auf Thymome. Die Anzahl der Patienten mit Thymomen sowie die Anzahl der Patienten mit histopathologischen Thymusveränderungen anderer Art sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (in %)
Thymom	67	51,9
Nur Thymushyperplasie	29	22,5
Nur Thymuszyste	12	9,3
Thymushyperplasie und Thymuszyste (kumulativ)	3	2,3
Thymitis	5	3,9
Thymuslipom	5	3,9
Atrophes Thymusgewebe	3	2,3
Tumor unklarer Ätiologie	3	2,3
Atypischer Thymuskarzinoid	2	1,6
$\Sigma$	129	100

Tabelle 7: Verteilung der histopathologischen Befunde im gesamten Patientenkollektiv

Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten ist die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion). Alle Thymome wurden unabhängig vom Stadium durch eine erweiterte Thymektomie mit kompletter Resektion des Tumors und des parathymischen Gewebes entfernt.

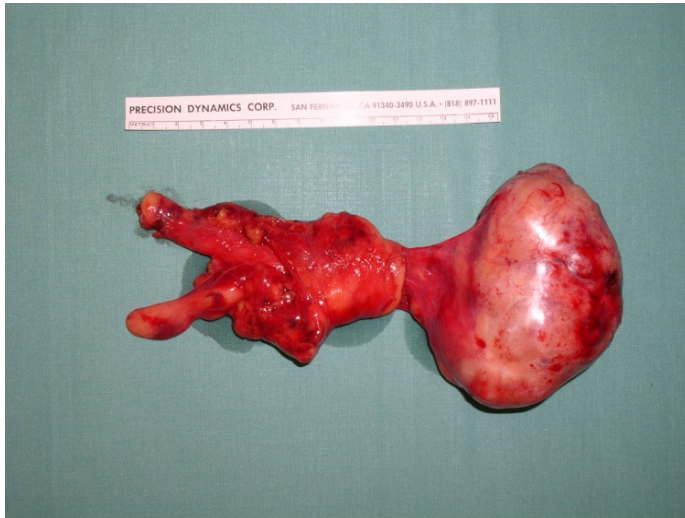
#### 4.1.5.2 Größe und Gewicht

Größe und Gewicht der gewonnenen Resektate wurden in 91 Fällen ermittelt, dies entspricht etwa 70 % des gesamten Patientenkollektivs. Das mediane Gewicht des Resektates bei über Sternotomie entfernten Thymomen lag bei 135 g. Das mediane Resektatsgewicht der zwölf anterolateralen Thorakotomie-Eingriffe lag bei 151,5 g, während das Gewicht des Resektates bei den 49 VATS-Eingriffen im Median lediglich 45 g betrug. Einen Überblick liefert hier auch Tabelle 8.

	Sternotomie	Thorakotomie	VATS
Probegewicht, g	135,0 (15,0-520,0)	151,5 (5,0-400,0)	45,0 (7,0-150,0)
Länge der Probe, cm	11,0 (7,0-20,0)	9,0 (2,8 -18,0)	8,0 (4,0-21,5)
Breite der Probe, cm	7,5 (5,0-13,0)	7,0 (2,1-129,0)	5,0 (0,5-7,5)
Dicke der Probe, cm	4,8 (1,0-10,0)	5,0 (1,3-8,0)	1,6 (0,5-5,5)

Tabelle 8: Resektatsgewicht und –größe im Median mit Spannweite ("Range") je nach gewähltem Operationszugang

Abbildung 10 zeigt das Bild eines Thymoms nach einer radikalen Resektion über Sternotomie.



**Abbildung 10: Thymomresektat nach Sternotomie (aus operativer Fotodokumentation)**

### **4.1.6 Die Morbidität**

Die Morbidität der Studienteilnehmer wurde nach präoperativ bestehenden Begleiterkrankungen und intraoperativen Ereignissen (unter anderem bei erweiterten Resektionen sowie postoperative Komplikationen) eingeteilt, wobei das Hauptaugenmerk auf respiratorische Insuffizienz nach der Operation und invasive Nachbeatmung gelegt wurde.

#### **4.1.6.1 Die präoperative Morbidität**

Bei Stratifizierung des Gesamtkollektivs wurden kardiale (koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie) und pulmonale Nebendiagnosen (COPD, Asthma sowie Lungenarterienembolie) erhoben. Bei den Stoffwechselerkrankungen wurde vor allem auf Diabetes mellitus Typ II geachtet, auch neuropsychiatrische Erkrankungen wie Depressionen wurden erfasst.

Bei acht von 129 thymektomierten Patienten ergab sich die Notwendigkeit einer invasiven Nachbeatmung. Bei der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Komplikationen und chronischer Vorerkrankungen zeigte sich, dass bei den Patienten, die einen komplikationsreichen Verlauf erlitten, eine



Kombination aus mehreren Nebendiagnosen zu verzeichnen war. In Tabelle 9 wurden die am häufigsten vorliegenden Erkrankungen am Beispiel von acht postoperativ beatmeten Patienten aufgelistet.

Präoperative Erkrankungen		Sternotomie							VATS
		Patienten							
		N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8
Kardiopulmonale Erkrankungen	Herzrhythmusstörungen	1	1				1		
	Koronare Herzkrankheit	1	1	1				1	
	Arterielle Hypertonus	1	1	1					
	COPD				1		1		1
	Asthma				1	1			
Stoffwechselerkrankungen	Diabetes Melitus Typ II	1		1		1			
	Hyperuricämie				1				
	Haschimoto Thyreoiditis							1	
	Adipositas	1							
Neuropsychologische Erkrankungen	Depression			1			1		
Myasthenia Gravis					1			1	

**Tabelle 9: Die präoperative Morbidität von acht postoperativ beatmeten Patienten (N1-N8 jeweils eins von den Patienten)**

#### 4.1.6.2 Die perioperative Morbidität

Die perioperative Morbidität wurde am Beispiel von acht invasiv nachbeatmeten Patienten als Folge mit der Operation verbundenen Ereignissen unterteilt. Bei drei Patienten wurde im Rahmen der Operation ein Gefäßersatz mit Perikardteilresektion erforderlich, bei zwei Patienten wurde eine atypische Oberlappenteilresektion durchgeführt. Bei drei weiteren Patienten kam es während der Operation zu Herzrhythmusstörungen, eine postoperative Phrenikusparese wurde bei sechs (4,7%)

von 129 Patienten festgestellt, wobei zwei Patienten zu den in Tabelle 10 aufgelisteten acht invasiv nachbeatmeten Patienten gehörten.

Operationsverbundene Ereignisse	Sternotomie							VATS
	Patienten							
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8
Gefäßersatz					1	1	1	
Atypische Oberlappenteilresektion	1						1	
Perikardteilresektion					1	1	1	
Zwerchfellteilresektion							1	
Herzrhythmusstörungen	1	1				1		
Phrenikusparese			1				1	
Postoperative Nachblutung							1	1

**Tabelle 10: Die perioperative Morbidität bei beatmungspflichtigen Patienten als Folge mit der Operation verbundenen Ereignissen (N1-N8 jeweils eins von den Patienten)**

Im Hinblick auf den intraoperativen Blutverlust betrug das mediane Volumen im gesamten Patientenkollektiv bei Sternotomie 350 ml. Das Minimum lag bei 25 ml, das Maximum bei 1500 ml. Bei der Thorakotomie verloren die Patienten im Median 300 ml Blut, das Minimum betrug hier 25 ml, das Maximum 1200 ml. Der mediane Blutverlust betrug bei VATS 100 ml, minimal wurden hier 25 ml, maximal 1000 ml verloren. Genauen Aufschluss über den intraoperativen Blutverlust gibt Abbildung 11.

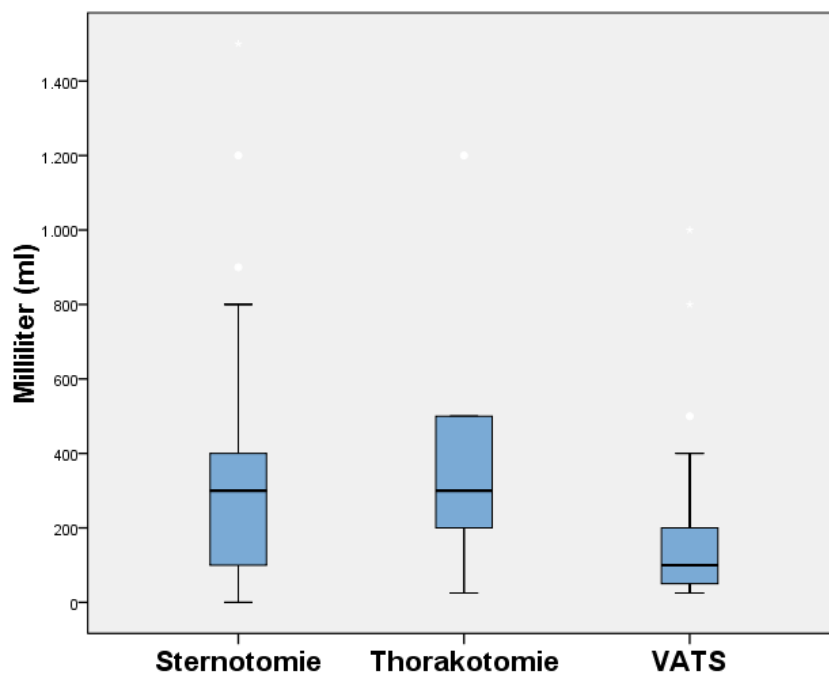


Abbildung 11: Intraoperativer Blutverlust in Abhängigkeit vom operativen Zugang. Angegeben sind der Median und die Spannweite.

#### 4.1.7 Postoperative Komplikationen

Neben der üblichen engmaschigen postoperativen Kontrolle der Vitalparameter spielte die Thoraxdrainage eine zentrale Rolle bei der Überwachung des Operationserfolges. Sie ist therapeutisch wirksam, indem sie, bedingt durch Anschluss an einen Auffangbehälter mit Wasserschloss, einen unidirektionalen Fluss von überschüssiger Luft und residualem Erguss aus dem Pleuraspalt ermöglicht. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, im System einen Unterdruck durch Anschluss an die hausinterne Absaugung zu erzeugen, um die komplette Entfaltung der Lunge zu beschleunigen. Die Drainagenentfernung nach Sternotomie sowie Thorakotomie erfolgte am dritten, nach VATS am zweiten postoperativen Tag.

Eine Phrenikusparese wurde postoperativ bei sechs Patienten (4,7%) festgestellt. Fünf der sechs Patienten waren an Thymomen erkrankt, davon wurden drei Patienten mittels Sternotomie, zwei mittels Thorakotomie und einer mittels VATS behandelt. Zwei Patienten hatten ein Thymom im Stadium III nach Masaoka mit ausgedehnter Infiltration des Zwerchfells, was ursächlich für die Nervenresektion war (vgl. Tabelle 11).

Operativer Zugang	Zwerchfellparese, Anzahl der Patienten	Drainagenentfernung, Tagen
Sternotomie	3	3 (2-10)
Thorakotomie	2	3 (2-12)
VATS	1	2 (1-13)

**Tabelle 11: Postoperative Zwerchfellparese sowie postoperative Drainagenentfernung in Abhängigkeit des operativen Zugangs**

Als häufigste postoperative Komplikationen zeigten sich eine respiratorischen Insuffizienz und eine daraus resultierende postoperative Beatmungspflichtigkeit und Pneumonie.

Eine invasive Beatmung war bei Erschöpfung der Atemmechanik nach Sauerstoffgabe, bei Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks unter einen Grenzwert von 60 mmHg und bei einer arteriellen Hyperkapnie bei Kohlenstoffdioxid-Partialdruck über 45 mmHg indiziert. Eine daraus resultierende ventilatorassoziierte Pneumonie, die mehr als 48 Stunden nach Intubation beim mechanisch beatmeten Patienten auftrat und zum Zeitpunkt des Beatmungsbeginns weder nachweisbar noch anzüchtbar war, wurde bei sieben von 129 Patienten festgestellt und mit einer antibiotischen Therapie testgerecht behandelt.

Bei zwei Patienten trat eine Pneumonie nach VATS und bei fünf Patienten nach Sternotomie auf, wobei drei davon einen schweren septischen Verlauf mit Multiorganversagen zeigten.

Einen Überblick über die postoperative Komplikationsrate liefert Tabelle 12.

Postoperative Komplikationen	Sternotomie (46 Patienten)		Thorakotomie (14 Patienten)		VATS (69 Patienten)		Gesamtes Patientenkollektiv (129 Patienten)
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	%
Postoperative Pneumonie	5	10,9	0	0	2	2,9	5,4
Sepsis nach Pneumonie	3		0	0	0	0	2,3
Respiratorische Insuffizienz	4	8,7	2	14,3	4	5,8	7,8
Maschinelle Beatmung	7	15,2	0	0	1	1,4	6,2
30-Tagen- Mortalität	2						1,6

**Tabelle 12: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom operativen Zugang**

Postoperativ wurde nach Möglichkeit eine möglichst zeitnahe postoperative Extubation angestrebt. Bei zehn Patienten trat eine respiratorische Insuffizienz auf, eine invasive Nachbeatmung musste bei insgesamt acht Patienten durchgeführt werden. Bei einer Patientin bestand die Notwendigkeit zur Nachbeatmung im Rahmen einer myasthenischen Krise mit nachfolgender respiratorischer Insuffizienz. Die Patientin zeigte eine schwerste generalisierte Myasthenia Gravis mit Bulbärparalyse und Ateminsuffizienz und befand sich im Stadium III nach Ossermann. Alle acht invasiv beatmeten Patienten wiesen sowohl präoperativ als auch perioperativ ein breites Spektrum an Comorbiditäten auf. Genauen Aufschluss über die postoperativen Ereignisse bei den acht invasiv beatmeten Patienten gibt Tabelle 13.

Postoperative Ereignisse	Sternotomie							VATS
	Patienten							
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8
Pneumonie	1	1		1			1	
Wundheilungsstörung				1	1			
Obere GI Blutung				1				
Mediastinitis				1				
Sepsis		1		1			1	
Lungenembolie				1				
Myokardinfarkt	1							
Myasthenische Krise								1
Peritonitis in Rahmen der Appendizitis								1

**Tabelle 13: Die postoperative Morbidität beatmungspflichtiger Patienten (N1-N8 jeweils eins von den Patienten)**

Drei der invasiv beatmeten Patienten wiesen Thymome im Stadium 3 nach Massaoka mit Invasion benachbarter Organe auf. Bei einem Patienten wurde ein Thymom im Stadium 2 nach Massaoka mit Invasion der mediastinalen Pleura festgestellt. Aufschluss über die Einteilung der acht nachbeatmeten Patienten nach der Massaoka-Klassifikation liefert Tabelle 14.

Stadium nach Massaoka	Kurzbeschreibung	Anzahl der Patienten
0	Thymushyperplasie bei Myasthenia Gravis	1
1	Tumor makroskopisch vollständig von einer Kapsel umgeben und mikroskopisch ohne Invasion der Kapsel	3
2	Makroskopisch: Invasion des umgebenden Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura	1
3	Makroskopisch: Invasion von benachbarten Organen (Perikard, große Gefäße, Lunge)	3
$\Sigma$		8

**Tabelle 14: Einteilung der histopathologischen Befunde der beatmungspflichtigen Patienten**

Die perioperative Mortalität betrug null Prozent. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 1,6 %, zwei Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Der eine Patient im Alter von 75 Jahren, der andere mit 67 Jahren. Beide hatten keine Myasthenia Gravis.

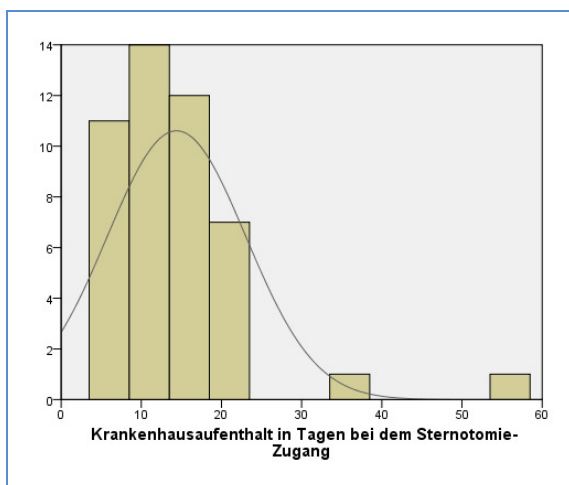
Bei einem Patienten kam es zwei Wochen nach operativer Entfernung eines malignen Thymoms im Stadium III nach Masaoka mit atypischer Oberlappenresektion zum Auftreten einer Bronchopneumonie. Des Weiteren wurden wiederholt supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen aufgezeichnet und im weiteren Verlauf wurde enzymatisch und elektrokardiografisch ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert. Es wurde die Indikation zur Intervention mittels Herzkatheter gestellt, intrainerventionell kam es nach PTCA und Stentanlage dennoch zur Asystolie und daraus resultierendem Exitus letalis.

Bei einem zweiten Patienten mit einem Thymom der Klasse AB und Zustand nach Adenokarzinom der Prostata trat postoperativ eine Pseudomonas-Pneumonie auf, die sich im weiteren Verlauf zu einer nichtbeherrschbaren Sepsis entwickelte, an der der Patient am 22. postoperativen Tag trotz testgerechter antibiotischer Therapie und intensiven Maßnahmen an Multiorganversagen verstarb.

### **4.1.8 Krankenhausaufenthaltsdauer**

Eine Messgröße für die postoperative Morbidität nach chirurgischen Eingriffen stellt die Dauer des stationären Klinikaufenthaltes dar. Die Hospitalisierungsdauer ab dem Zeitpunkt der Operation wurde in 129 Fällen ermittelt. Im Median betrug die Liegedauer nach Sternotomie dreizehn Tage, nach Thorakotomie 16 Tage und nach VATS acht Tage.

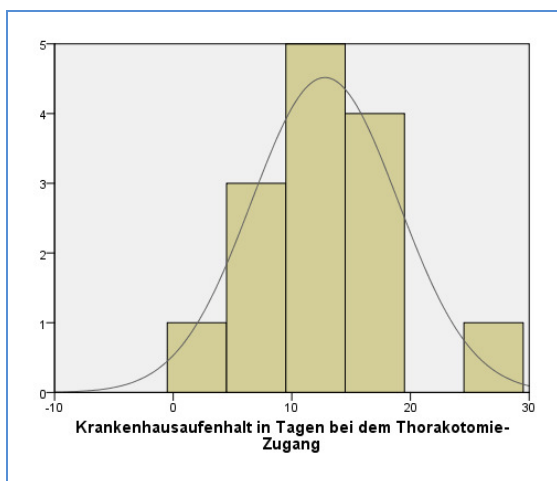
Die Verteilung der postoperativen Klinikaufenthaltsdauer bei den unterschiedlichen operativen Zugängen ist in Abbildungen 12 - 14 grafisch dargestellt.



	N	Minimum	Maximum	Median
Krankenhausaufenthalt in Tagen	46	6	57	13

Abbildung 12: Liegedauer nach Sternotomie im gesamten Patientenkollektiv

Der Krankenhausaufenthalt beim operativen Zugang mittels Sternotomie bewegte sich zwischen sechs und 57 Tagen, im Median betrug die Aufenthaltsdauer dreizehn Tage.

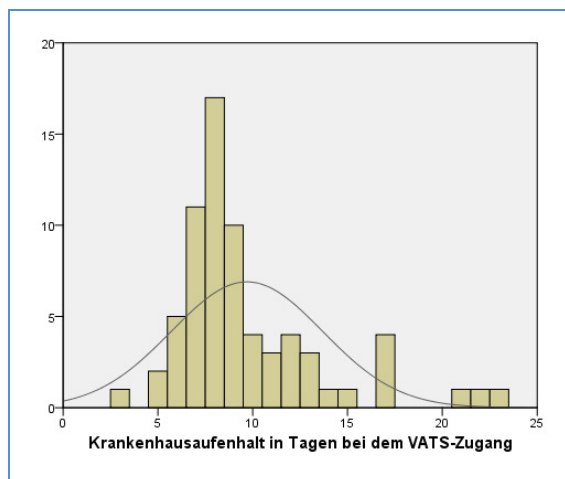


	N	Minimum	Maximum	Median
Krankenhausaufenthalt in Tagen	14	2	27	16

Abbildung 13: Liegedauer nach Thorakotomie im gesamten Patientenkollektiv



Jene Patienten, die eine Thymektomie mittels Thorakotomie erhielten, befanden sich zwischen zwei und 27 Tagen in stationärer Behandlung, dabei betrug die Liegedauer im Median sechzehn Tage.



	N	Minimum	Maximum	Median
Krankenhausaufenthalt in Tagen	69	3	23	8

Abbildung 14: Liegedauer nach VATS im gesamten Patientenkollektiv

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes beim Zugang mittels VATS bewegte sich zwischen drei und 23 Tagen, hier betrug die mediane Liegedauer acht Tage.

#### 4.1.9 Postoperative Behandlung nach Thymektomie

Eine adäquate Schmerztherapie wurde bei allen Patienten intraoperativ begonnen und postoperativ fortgeführt. Hierzu bot sich die systemische Applikation (oral oder intravenös) von nichtsteroidalen Antiphlogistika bzw. Analgetika in Kombination mit Opioiden als das anerkannte Therapieschema an. Eine Frühmobilisation, Thromboembolieprophylaxe mit niedrigmolekularem Heparin und die Fortsetzung der präoperativen Medikation gehörten zum postoperativen Standardvorgehen.

Postoperativ wurde bei jedem Patient eine intensive Atemgymnastik mit mechanischen Atemtrainern (z. B. Tri Flo Atemflußtrainer) durchgeführt. Vor Entlassung wurde mit den Patienten ein Termin zur ambulanten Nachuntersuchung in der thoraxchirurgischen Sprechstunde vereinbart.

Alle Patienten mit Thymomen wurden mit einem standardisierten Erhebungsbogen bezüglich der Erstdiagnose und der Nachsorge im Tumorregister der Stadt München aufgenommen.

## 4.2 Patienten mit histologisch gesichertem Thymom

### 4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Patientengruppe mit histologisch gesichertem Thymom-Befund setzte sich aus 36 Frauen (53,7 %) und 31 Männern (46,3 %) zusammen (vgl. Abb. 15). Das Geschlechterverhältnis betrug damit 1,2 vs. 1. Das mediane Alter lag insgesamt bei 63,0 Jahren, Frauen waren im median etwas jünger als Männer (61,5 Jahre vs. 65,0 Jahre). Dabei war der älteste Patient 83 Jahre alt, der Jüngste wies ein Alter von 19 Jahren auf.

Abbildung 18 liefert einen Überblick über das Alter der Studienteilnehmer mit gesichertem Thymom-Befund, getrennt nach Geschlecht und in Alterklassen eingeteilt. Dabei liegt der größte Anteil der Patienten im Altersbereich zwischen 60 und 69 Jahren.

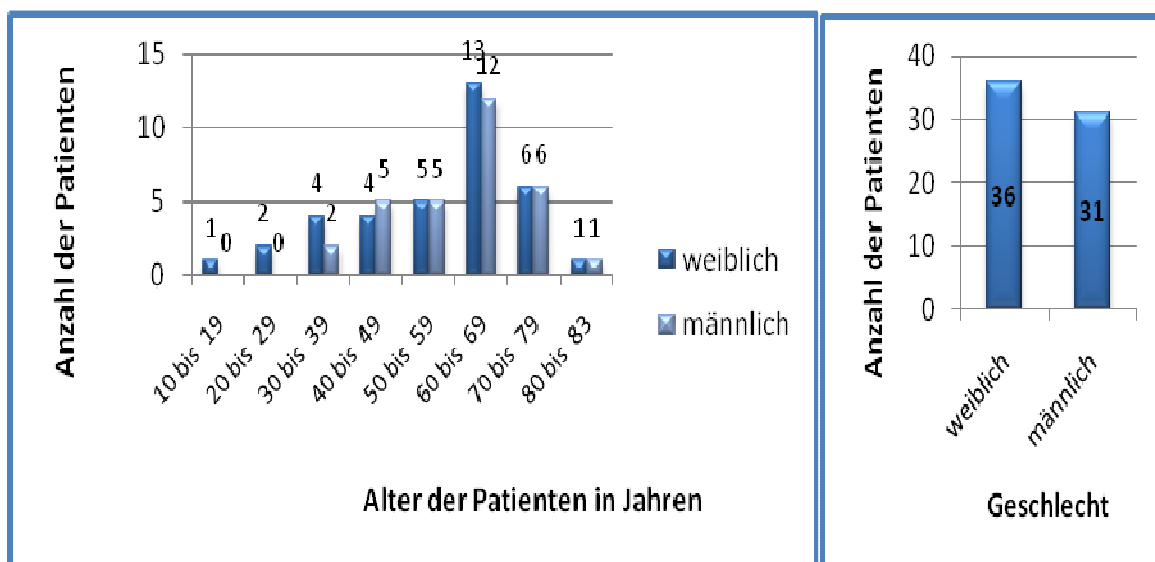


Abbildung 15: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten bei histologisch nachgewiesenem Thymom

#### 4.2.2 Präoperative Symptome und Diagnosen

Die Verdachtsdiagnose eines Thymoms war meist zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung (Röntgen-Thorax) gestellt worden. Oft mussten die Patienten mehrere Arztbesuche hinter sich bringen, da die Beschwerden meist unspezifisch waren. Die häufigsten Symptome stellten mit fast 60 % unspezifische Erschöpfung und Müdigkeit dar. Daran schlossen sich in absteigender Häufigkeit Husten (43,3 %), arterielle Hypertonie (40,3 %), Ptosis (33,3 %), Dyspnoe (32,8 %), Muskelschwäche (28,4 %), Herzfunktionsschwäche (25,4 %), Diplopie (25,4 %), Schluckbeschwerden (22,4 %) und Brustschmerzen (20,9 %) an (siehe auch Tabelle 15).

Symptome	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Erschöpfung, Müdigkeit	40	59,7
Husten	29	43,3
arterielle Hypertonie	27	40,3
Ptosis	21	33,3
Dyspnoe	22	32,8
Muskelschwäche	19	28,4
Herzfunktionsstörungen	17	25,4
Diplopie (Doppelbilder)	17	25,4
Schluckbeschwerden	15	22,4
Brustkorbschmerzen	14	20,9
Dysathrophonie	10	14,9
Gewichtsverlust	8	11,9
Nachtschweiß	7	10,4
Hypotonie	7	10,4

Tabelle 15: Präoperative Beschwerden bei Patienten mit Thymomen

#### 4.2.3 Verteilung der operativen Zugänge

Als operative Zugänge wurde bei elf Patienten mit Thymom die laterale Thorakotomie, bei 28 Patienten die mediane Sternotomie und bei weiteren 28 Patienten die VATS gewählt (siehe Tabelle 16).

Operativer Zugang	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (in %)
Sternotomie	28	41,8
Thorakotomie	11	16,4
VATS	28	41,8
$\Sigma$	67	100,0

Tabelle 16: Verteilung der operativen Zugänge bei Patienten mit Thymom

#### 4.2.4 Thymom-Klassifikationen

Betrachtet man die Verteilung der Thymome nach Masaoka-Klassifikation, so überwiegen Thymome ohne Invasion der Kapsel entsprechend einem Stadium I, dieser Befund lag bei 29 Fällen vor (ca. 43%). An zweiter Stelle lagen mit 20 Fällen (ca. 30%) Thymome mit Invasion des umgebenden Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura in Stadium II. Die weitere prozentuale Verteilung gibt Tabelle 17 wieder.

Stadium	Kurzbeschreibung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
1	Tumor makroskopisch vollständig von einer Kapsel umgeben und mikroskopisch ohne Invasion der Kapsel	29	43,3
2	Makroskopisch: Invasion des umgebenden Fettgewebes oder der mediastinalen Pleura	20	29,9
3	Makroskopisch: Invasion von benachbarten Organen (Perikard, große Gefäße, Lunge)	13	19,4
4	Pleurale oder perikardiale Ausbreitung; Lymphogene oder hämatogene Metastasen	5	7,5
$\Sigma$		67	100,0

Tabelle 17: Stadienbeschreibung und -verteilung nach Masaoka-Klassifikation<sup>45</sup>

Die Verteilung auf die jeweiligen Stadien nach der WHO-Klassifikation ist in Abbildung 16 grafisch dargestellt.

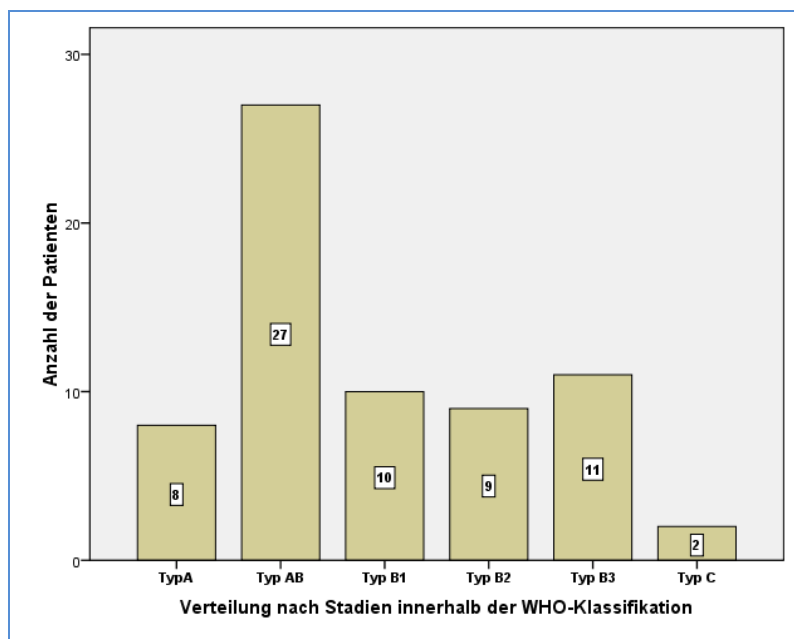


Abbildung 16: Verteilung der Thymome nach den Stadien der WHO-Klassifikation

Bei 28 der Patienten mit Thymom (41,8 %) lag auch eine Myasthenia Gravis vor, davon waren elf Männer (39,3 %) und siebzehn Frauen (60,7 %) betroffen. Die graphische Verteilung spiegelt Abbildung 17 wieder.

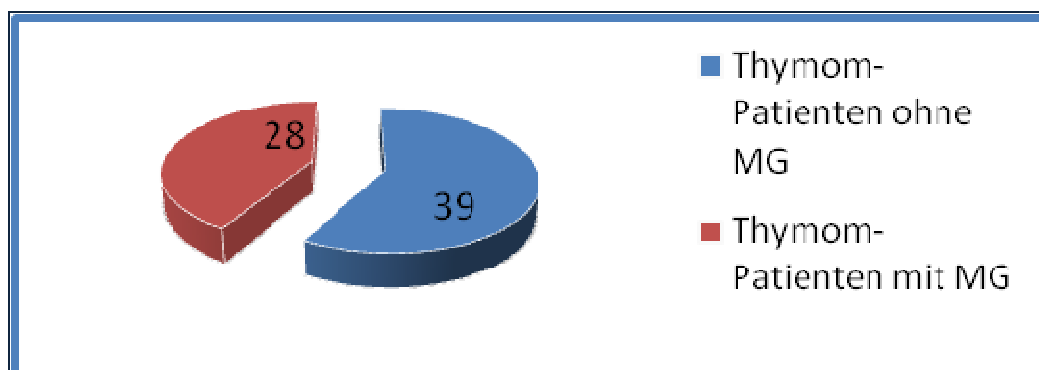


Abbildung 17: Myasthenia Gravis bei Patienten mit Thymome

Die Verteilung der Thymome nach der WHO-Klassifikation sowie nach der histopathologischen Klassifikation wird in Tabelle 18 wiedergegeben.

Klinisch-pathologische Klassifikation <sup>53</sup>	Histopathologische Klassifikation <sup>45, 64</sup>	WHO <sup>48</sup>	Häufigkeit bei Patienten mit Thymomen
Gutartige Thymome	Medulläre Thymome	A	8 (11,9%)
	Kortiko-medulläre Thymome	AB	27 (40,3%)
Maligne Thymome, Kategorie I	Kortikale Thymome	B1	10 (14,9%)
	Prädominant kortikale Thymome	B2	9 (13,4%)
Maligne Thymome, Kategorie II	Gut differenzierte Thymuskarzinome	B3	11 (16,4%)
	Thymuskarzinome verschiedener histologischer Differenzierung	C	2 (3%)

Tabelle 18: Klassifikation und Häufigkeit der Thymome nach WHO- und histopathologischer Klassifikation

#### 4.2.5 Postoperative Komplikationen innerhalb der WHO-Klassen

Die Rate der respiratorischen Insuffizienz bei Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Thymoms betrug nach erfolgter anterolateraler Thorakotomie in zwei von 11 Fällen, nach Sternotomie in drei von 28 Fällen, sowie nach VATS in drei von 28 Fällen.

Weiterhin entwickelten fünf Patienten eine Pneumonie (viermal nach Sternotomie, einmalig nach VATS) in jeweils einem Fall bei Thymomen Klasse A, B1 und B3 nach WHO sowie in zwei Fälle bei Thymomen Klasse B2. Die Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung lag bei acht der Fälle (jeweils zweimalig bei Thymome Klassen A, B3 sowie dreimalig bei Thymom Klasse B2, AB) vor.

Das Verteilungsmuster von den häufigsten Komplikationen bei den 67 Patienten mit Thymomen der WHO-Klassen A bis C jeweils nach operativem Zugangsweg ist in Tabelle 19 gelistet.

WHO Klassifikation	Anzahl der Patienten	Sternotomie N=28 (41,8 %)			Thorakotomie N=11 (16,4 %)			VATS N=28 (41,8 %)		
		P	RI	B	P	RI	B	P	RI	B
A	8	1	0	2	0	0	0	0	0	0
AB	27	0	0	2	0	1	0	0	1	1
B1	10	1	1	0	0	1	0	0	1	0
B2	9	1	2	3	0	0	0	0	1	0
B3	11	1	0	2	0	0	0	1	0	0
C	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Σ	67	4	3	7	0	2	0	1	3	1

Tabelle 19: Postoperative Komplikationen (Pneumonie (P); Respiratorische Insuffizienz (RI); Maschinelle Beatmung (B)) bei Thymomen innerhalb der WHO-Klassen in Abhängigkeit des operativen Zugangs

#### 4.2.6 Postoperative Behandlung nach Thymektomie

Postoperativ wurden 16 Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Thymoms strahlentherapeutisch sowie zwei Patienten chemotherapeutisch behandelt. Grund für die Bestrahlung waren Thymome der Stadien B1-3 sowie C nach WHO-Klassifikation. Im Rahmen der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie war es nicht möglich, den Erfolg dieser Therapien zu identifizieren. Dies liegt daran, dass einige der Patienten, die eine Indikation für eine strahlentherapeutische oder chemotherapeutische Behandlung aufwiesen, postoperativ wieder von Neurologen, Radiologen oder Allgemeinmedizinern und nicht weiter von chirurgischer Seite betreut wurden.

### 4.3 Patienten mit Myasthenia Gravis

Bei Myasthenia Gravis wird neben der medikamentösen Therapie die Entfernung der Thymusdrüse sowie ggf. eines Thymoms empfohlen.

#### 4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 63 Studienteilnehmern mit der gesicherten Diagnose einer erworbenen Myasthenia Gravis befanden sich 37 Frauen (58,7 %) und 26 Männer (41,2 %) (vgl. Abb. 18). Der Altersmedian lag bei 39 Jahren (35 Jahre bei den weiblichen Patienten, 45 Jahre bei den männlichen Patienten) mit einem Mittelwert von 43,7 Jahren. Dabei war der jüngste Patient zum Operationszeitpunkt 15 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt.

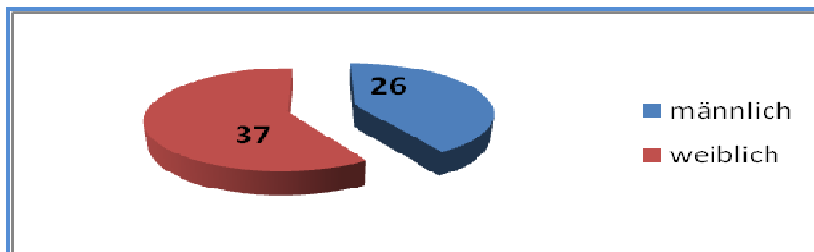


Abbildung 18: Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Myasthenia Gravis

Abbildung 19 stellt die Einteilung der Studienpopulation nach Geschlechtern getrennt in 10-Jahres-Altersklassen grafisch dar, dabei handelt es sich bei den 30-bis 39-Jährigen mit 17 Patienten um die größte Gruppe.

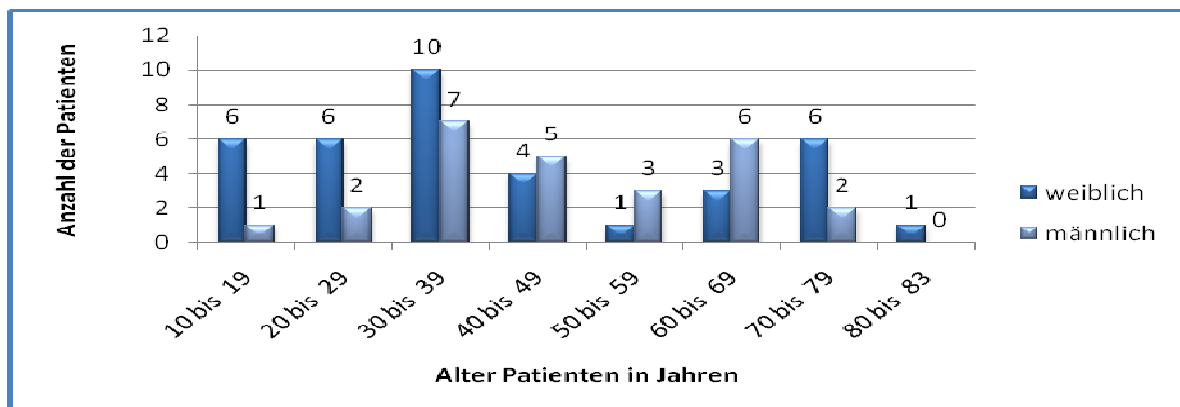


Abbildung 19: Altersverteilung der Patienten mit Myasthenia Gravis in Abhängigkeit vom Geschlecht



### 4.3.2 Laborchemische Untersuchungen und präoperative Symptome

Bei Myasthenia Gravis beeinträchtigen Autoantikörper (AChR-AK) die Acetylcholin-Rezeptoren und induzieren damit eine belastungsabhängige Erschöpfung der neuromuskulären Übertragung bei intaktem Nerv und Muskel. Labordiagnostisch wurde von insgesamt 63 Myasthenia-Gravis-Patienten bei 61 Studienteilnehmern eine Untersuchung von Autoantikörpern durchgeführt. 51 der Myasthenie-Patienten (84%) wiesen Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR-AK) auf. Bei 10 der Erkrankten (16%) ließen sich keine dieser Antikörper nachweisen. Bei negativem AChR-AK-Befund erfolgte zusätzlich eine Bestimmung der Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK-AK). Von 61 Patienten wurden bei zwei Patienten Antikörper gegen MuSK-AK gefunden, dies entspricht 3%. Positive Antikörper gegen Titin (anti-Titin-AK) waren bei elf Patienten (18%) zu eruieren.

Den Patientenakten der Betroffenen mit Myasthenia Gravis sind unterschiedliche präoperative Beschwerden und Symptome zu entnehmen. So klagten 71,4 % der Patienten über Erschöpfung und Müdigkeit. Das Leitsymptom der Myasthenia Gravis ist eine wechselnd ausgeprägte Schwäche der quergestreiften Muskulatur, häufige Symptome waren bei den Studienteilnehmern dieser Untersuchung dabei mit 66,7% eine Diplopie, mit 65,1% eine Ptosis, mit 58,7% eine Muskelschwäche. Schluckbeschwerden zeigten sich in 44,4% der Fälle, über Dysarthrophonie (Sprechstörungen) wurde von 33,3% der Fälle berichtet. Dabei litt ein Großteil der Patienten unter mehreren Symptomen gleichzeitig (vgl. Tabelle 20).

Präoperativen Beschwerden	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Erschöpfung, Müdigkeit	45	71,4
Doppelbilder	42	66,7
Ptosis	41	65,1
Muskelschwäche	37	58,7
Schluckbeschwerden, Dysphagie	28	44,4
Dysathrophonie	21	33,3
arterielle Hypertonie	13	20,6
Husten	12	19
Kopfschmerzen	8	12,7
Dysarthrie (Schwäche der Mimik )	7	11,1
Herzfunktionsstörungen:	7	11,1
ungewollter Gewichtsverlust	6	9,5
Heiserkeit	5	7,9
Hypotonie	5	7,9
Gelenkschmerzen	4	6,3
Nachtschweiß	4	6,3
Schwindel	3	4,8
Geschmackssinnstörung	3	3,2

Tabelle 20: Präoperative Symptome bei Patienten mit Myasthenia Gravis

#### 4.3.3 Verteilung entsprechend der Klassifikation nach Ossermann

Das Staging der Myasthenia Gravis erfolgte für alle 63 betroffenen Patienten nach Ossermann. Diese Klassifikation basiert auf dem Auftreten, der Intensität und dem zeitlichen Verlauf der Symptome. Zum Zeitpunkt der Thymektomie zeigten acht Patienten (12,7 %) rein okuläre Symptome und wurden dem Stadium I zugeteilt, 27 Patienten (42,9 %) zeigten mild generalisierte Myasthenia Gravis -Symptomatik und wurden dem Stadium IIa zugeordnet. Fünfundzwanzig Patienten (39,7 %) zeigten eine deutlich generalisierte Myasthenia Gravis mit mild ausgeprägter bulbärer Schwäche und wurden dem Stadium IIb zugeteilt, drei Patienten (4,8 %) zeigten eine akute schwerste generalisierte Myasthenia Gravis mit Bulbärparalyse und Ateminsuffizienz und wurden damit dem Stadium III zugeordnet.

Informationen zum Grad der Generalisierung und zu der jeweiligen Begleitsymptomatik können Tabelle 3 bzw. Tabelle 21 entnommen werden. Mit über 80 % wurden die meisten Patienten der Klasse II nach Osseermann zugeordnet.

Klasse nach Osseermann	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
I	8	12,7
II a	27	42,9
II b	25	39,7
III	3	4,8
$\Sigma$	63	100,0

**Tabelle 21: Verteilung der Myasthenia Gravis-Patienten entsprechend der Klassifikation nach Osseermann**

#### 4.3.4 Verteilung der operativen Zugänge

Knapp zwei Drittel (63,5%) aller Patienten mit Myasthenia Gravis wurden mittels VATS, gut ein Viertel (27,0%) mittels Sternotomie, etwa 10% mittels Thorakotomie operiert (vgl. Tab. 22).

Die operativen Zugänge	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Sternotomie	17	27,0
Thorakotomie	6	9,5
VATS	40	63,5
$\Sigma$	63	100,0

**Tabelle 22: Verteilung der operativen Zugänge bei Patienten mit Myasthenia Gravis**

#### 4.3.5 Histopathologische Diagnosen

Von den 63 Patienten mit Myasthenia Gravis litten 28 (44,4 %) an histologisch nachgewiesenen Thymomen, weitere 21 Patienten (31,7 %) an Thymushyperplasie, davon ein Patient zusätzlich an einer Thymuszyste (siehe auch Tabelle 23).

Patienten mit MG	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in %
Thymom	28	44,4
Thymushyperplasie	20	31,7
Thymitis	4	6,3
Atrophes Thymusgewebe	3	4,8
Thymuszyste	3	4,8
Tumor unklare Ätiologie	1	1,6
Thymuslipom	3	4,8
Thymushyperplasie und Thymuszyste	1	1,6
$\Sigma$	63	100,0

Tabelle 23: Histologische Diagnosen der Patienten mit Myasthenia Gravis

#### 4.3.6 Häufigkeit von Thymomen

Von 63 Patienten mit Myasthenia Gravis konnte bei 28 Patienten ein Thymom diagnostiziert werden. Dabei fiel auf, dass der Anteil an Thymomen vom Typ AB mit 39,2% größer war als Thymome anderer Klassen. Bei jeweils fünf Myasthenia Gravis-Patienten fanden sich Thymome vom Typ B2 (17,9 %) bzw. Typ B3 (17,9 %). Ein Thymom vom Typ B1 wiesen vier der Myasthenia Gravis-Patienten (14,3 %) auf. Bei einem Myasthenia Gravis-Patienten wurde ein Thymom vom Typ C festgestellt.

Klinisch-pathologische Klassifikation <sup>53</sup>	Histopathologische Klassifikation <sup>45, 64</sup>	WHO <sup>48</sup>	Häufigkeit bei Patienten mit MG (N=28)
Gutartige Thymome	Medulläre Thymome	A	7,1% (2)
	Kortiko-medulläre Thymome	AB	39,2% (11)
Maligne Thymome, Kategorie I	Kortikale Thymome	B1	14,3% (4)
	Prädominant kortikale Thymome	B2	17,9% (5)
Maligne Thymome, Kategorie II	Gutdifferenzierte Thymuskarzinome	B3	17,9% (5)
	Thymuskarzinome verschiedener histologischer Differenzierung	C	3,6% (1)

Tabelle 24: Vergleich der Klassifikationen von Thymomen bei Patienten mit Myasthenia Gravis

#### 4.3.7 Postoperative Komplikationen

Das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei den 63 Patienten mit Myasthenia Gravis ist in Tabelle 25 jeweils nach operativem Zugangsweg aufgelistet. Dabei wiesen insgesamt sieben Patienten respiratorische Einschränkungen auf. Nach Thorakotomie zeigte sich die respiratorische Insuffizienz in zwei von sechs Fällen, bei den durch Sternotomie operierten Patienten in einem von 17 Fällen, bei den durch VATS operierten Patienten in vier von 40 Fällen.

Weiterhin entwickelten drei Patienten eine Pneumonie (zweimal nach Sternotomie, einmalig nach VATS), bei zwei dieser drei Fälle lag die Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung vor (einmal nach Sternotomie, einmalig nach VATS). Bei einer Patientin bestand die Notwendigkeit zur Nachbeatmung im Rahmen einer myasthenischen Krise mit folgender respiratorischer Insuffizienz. Die Patientin zeigte

eine akute schwerste generalisierte Myasthenia Gravis mit Bulbärparalyse und Ateminsuffizienz, sie befand sich im Stadium III nach Ossermann.

	Sternotomie	Thorakotomie	VATS
postoperative Pneumonie	2	0	1
respiratorische Insuffizienz	1	2	4
maschinelle Beatmung	1	0	1
Anzahl der Patienten	17	6	40

**Tabelle 25: Postoperative Komplikationen je nach operativem Zugang bei Patienten mit Myasthenia Gravis**

Die Häufigkeit des Auftretens einer postoperativen Pneumonie unter Patienten, die entsprechend der Klassifikation nach Osserman der Klasse I zugeordnet wurden, lag bei 0%; im Vergleich hierzu bei Klasse II bei 1,6%, bei Klasse III bei 3,2% und bei Klasse IV ebenfalls bei 0%.

## 5 Diskussion

In diesem Kapitel wird zunächst die Ergebnisse medianen Sternotomie, der anterolateralen Thorakotomie und der VATS für das gesamte Kollektiv der in diese Studie eingeschlossenen Patienten diskutiert. Anschließend werden die Ergebnisse hinsichtlich des Thymom- sowie des Myasthenia Gravis-Kollektivs begutachtet. Die Aspekte der Diskussion, die sowohl für das Gesamt- als auch für das Thymom- und Myasthenia Gravis-Kollektiv Relevanz haben, werden in den darauffolgenden Abschnitten erörtert.

### 5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In der chirurgischen Therapie von Thymuserkrankungen bestehen weiterhin kontroverse Diskussionen hinsichtlich der adäquaten Operationstechnik. Aus diesem Grund wurde diese retrospektive Studie im Thoraxchirurgischen Zentrum München durchgeführt. Retrospektive Studien verlangen eine äußerst sorgfältige Erhebung von Daten und sind für prospektive Studien in der Klinik notwendig. Die Schwierigkeiten bei der Durchführung dieser retrospektiven Studie lagen in der unterschiedlichen Beurteilung der klinischen Symptome und deren Dokumentation.

Um einen Zusammenhang zwischen dem OP-Zugang und der perioperativen Morbidität herstellen zu können, werden unsere eigenen Ergebnisse im Kontext mit der Literatur diskutiert.

Margaritora et al.<sup>63</sup> untersuchten in einer 35-Jahres-Follow-up-Studie 317 thymektomierte Patienten, wovon 276 Patienten an Myasthenia Gravis erkrankt waren. Dort betrug das Verhältnis weiblicher zu männlichen Studienteilnehmern 1,1 : 1, das mediane Alter lag bei 49 Jahren. In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung waren 70 der insgesamt 129 Patienten Frauen (54,3%) und 59 Männer (45,7%), was einem Verhältnis von ca. 1,2 : 1 entspricht. Ein ähnliches Geschlechterverhältnis hatte sich in anderen Studien wie denen von Beekmann<sup>5</sup>, Lucchi<sup>58</sup>, Prokakis<sup>89</sup> und Margaritora<sup>63</sup> gezeigt.

Der Altersmedian unserer Studienpopulation lag bei 50 Jahren. Dabei waren Frauen im Median 48,3 Jahre, Männer 52,7 Jahre alt. Der jüngste Patient war zwölf, der älteste 83 Jahre alt. Betrachtet man die Gesamtheit aller Patienten unserer Studie, so sind zwei Altersgipfel zwischen 30 und 39 Jahren sowie zwischen

60 und 69 Jahren zu verzeichnen. Ein plausibler Erklärungsansatz für dieses Phänomen sind die in diesen Altersgruppen gehäuft auftretenden Operationsindikationen: das häufigste Krankheitsbild, das bei jüngeren Patienten zu einer Thymektomie führte, war die Myasthenia Gravis. Ab dem fünften Lebensjahrzehnt traten zunehmend Thymome auf. Diese charakteristische Altersverteilung wurde bereits in anderen Untersuchungen von Lucchi<sup>58</sup> beschrieben.

Ein wichtiger Faktor für das Überleben und Outcome der Patienten ist die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion). Im Thoraxchirurgischen Zentrum München wurde bei allen Methoden unabhängig vom Stadium die erweiterte Thymektomie durchgeführt, wodurch eine komplette Entfernung des Thymus und der angrenzenden mediastinalen Fettanteile sowie versprengter Thymusinseln erreicht wird. Dabei spielt die Ausdehnung eines Thymoms eine entscheidende Rolle bei der Wahl des operativen Zugangs.

In der Arbeit von Zahid aus London<sup>123</sup> wurde die VATS mit der Sternotomie anhand mehrerer Studien verglichen. In der Untersuchung war die mittlere Operationsdauer bei der VATS mit 268±51 Minuten deutlich länger als bei der Sternotomie mit 177±92 Minuten. Dies wurde auch in Studien von Huang und Meyer<sup>34, 69</sup> so beschrieben. Rückert et al.<sup>92</sup> berichteten in ihrer matched-Pair-Studie von ihren Erfahrungen in der operativen Behandlung von 182 Patienten mit und ohne Myasthenia Gravis, die entweder mittels VATS (40 Patienten), Sternotomie (61 Patienten) oder anterolateraler Thorakotomie (81 Patienten) operiert worden waren. Dabei zeigte sich bei der VATS mit 197 Minuten die deutlich längste Operationsdauer (vs. 113 Minuten bei der Sternotomie bzw. 82 Minuten bei der anterolateralen Thorakotomie).

Im Vergleich hierzu lag die mediane Operationsdauer der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung bei der VATS bei 125 (65-280) Minuten, bei der Sternotomie bei 123 (65-410) Minuten und bei der Thorakotomie bei 135 (50-290 Minuten). Dabei war die erweiterte VATS mit 69 Eingriffen (53,5%) das häufigste Operationsverfahren, gefolgt von 46 medianen Sternotomien (35,7%) und 14 anterolateralen Thorakotomien (10,9%). Dies bestätigt eine internationale Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse.

Shiono et al.<sup>101</sup> untersuchten ein Kollektiv von 58 Patienten, bei denen entweder eine erweiterte VATS (n = 32) oder eine mediane Sternotomie (n = 26) durchgeführt wurde. Der operative Blutverlust war bei der VATS trotz einer längeren Operationszeit (230 vs. 170 min) deutlich geringer (60 ml vs. 340 ml). Im unserem



Kollektiv betrug der mediane intraoperative Blutverlust bei der VATS 100 ml, bei der Sternotomie 350 ml und bei der Thorakotomie 300 ml. Somit zeigte sich auch in dieser Studie entsprechend den Ergebnissen internationaler Studien der geringste Blutverlust im Rahmen einer VATS<sup>32, 123</sup>.

In der Studie von Lee et al.<sup>51</sup> lag das Gewicht der gewonnenen Resektate von 114 Patienten mit Myasthenia Gravis bei Sternotomie bei  $74,1 \pm 38,2$  g sowie bei VATS bei  $72,5 \pm 61,6$  g. Die Größe und das Gewicht der gewonnenen Resektate in unserer Untersuchung wurden in 91 Fällen (ca. 70%) ermittelt. Die Entscheidung zur anterolateralen Thorakotomie wurde getroffen, wenn der Verdacht auf eine Infiltration der Lunge mit Beteiligung des Lungenhilus bestand und das Thymom vornehmlich auf nur einer Seite lag. Das mediane Resektatgewicht nach anterolateraler Thorakotomie lag bei 151,5 g, bei über Sternotomie entfernten Thymomen bei 135 g, nach VATS-Eingriffen bei 45 g. Somit wurden in Rahmen der anterolateralen Thorakotomie sowie der Sternotomie wesentlich größere Thymome operiert. Diese Auswertung zeigt die Relevanz der korrekten Auswahl des operativen Zugangs.

Eine Vielfalt an nationalen und internationalen Arbeitsgruppen beschäftigte sich in der Vergangenheit mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach Thyrektomie. Interessanterweise findet sich in der Literatur keine exakte Aufschlüsselung der Nebenerkrankungen der untersuchten Patienten oder ein Hinweis auf deren Berücksichtigung. Bei der Untersuchung unseres Gesamtkollektivs auf mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Komplikationen und verschiedener chronischer kardiopulmonaler, Stoffwechsel- sowie neuropsychiatrischer Vorerkrankungen zeigte sich, dass bei Patienten, die einen komplikationsreichen Verlauf erlitten, eine Kombination aus mehreren dieser Zusatzerkrankungen zu verzeichnen war. Im Allgemeinen lagen die Nebendiagnose, bzw. Allgemeinerkrankungen der Patienten des untersuchten Kollektivs im altersentsprechenden Normbereich und entsprachen der Morbidität der Gesamtbevölkerung.

Untersuchungen von Benouaich et al.<sup>6</sup>, Ostrowska et al.<sup>80</sup>, Salati et al.<sup>93</sup> zeigten, dass eine Phrenikusparese als Komplikation in der Thoraxchirurgie eine wichtige Rolle spielt. In der Untersuchung von Lucchi et al.<sup>58</sup> wurde im Rahmen der Operation bei vier von 123 thymektomierten Patienten (3,5%) der N. phrenicus verletzt. Agasthian et al.<sup>1</sup> berichten in ihrer Arbeit bei einem von 119 mittels VATS operierten Patienten von einer Phrenikusparese. Salati et al.<sup>93</sup> untersuchten 183 Patienten, die in fünf italienischen thoraxchirurgischen Kliniken an Thymomen oder Thy-

muskarzinomen operiert wurden. Dort trat eine Verletzung des N. phrenicus bei 13 Patienten (7%) auf. In unserer Untersuchung wurde postoperativ eine Phrenikusparese bei sechs von 129 Patienten (4,7%) festgestellt. Huang<sup>34</sup> nahm in seiner Arbeit ebenfalls Bezug auf die Phrenikusparese und nannte sie als eine wichtige Ursache für eine respiratorische Insuffizienz.

In der Untersuchung von Villani et al.<sup>118</sup> war nach transsternaler oder transzervikaler Thymektomie bei zehn von 115 Patienten postoperativ eine längere invasive Beatmung erforderlich. Zudem entwickelten zehn Patienten eine postoperative Pneumonie. Auch in unserer Studie korrelierte der operative Zugang mittels Sternotomie mit den häufigsten postoperativen Komplikationen wie einer respiratorischen Insuffizienz in 7, 8% der Fälle oder einer Pneumonie bei 5,4% der Patienten.

Postoperative Komplikationen waren beim Zugang mittels VATS im Vergleich zu den beiden anderen operativen Zugängen deutlich seltener. Ein höherer Prozentsatz an respiratorischer Insuffizienz ergab sich in unserer Studie bei der anterolateralen Thorakotomie. Hierbei muss jedoch die insgesamt schlechtere Prognose der Patienten im Rahmen dieses Eingriffs und der mit 14 Fällen insgesamt geringe Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv berücksichtigt werden.

In der Untersuchung von Vachlas et al.<sup>116</sup> zeigte sich eine postoperative Mortalität nach Thymektomie von 1,3%, dabei starb ein Patient am 17. postoperativen Tag. Die Todesursache war hier eine Sepsis durch längere Intubation im Zusammenhang mit einer myasthenen Krise. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie lag die 30-Tages-Mortalität bei 1,6%, wobei zwei Patienten im Alter von 75 bzw. 67 Jahren verstarben. Bei einem dieser Patienten ereignete sich zwei Wochen nach operativer Entfernung eines malignen Thymoms im Stadium III nach Massaoka mit atypischer Oberlappenresektion ein Myokardinfarkt. Bei dem zweiten Patienten mit einem Thymom der Klasse AB trat postoperativ eine *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie auf, dieser Patient verstarb an Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine andere Untersuchung vom Badakhshi<sup>4</sup> aus Berlin, die sich auf 40 Patienten bezog, bei denen in einem Zeitraum von 15 Jahren eine Thymektomie erfolgte. Hier lag die postoperative Mortalität bei 2,5%. In einer anderen Studie vom Fabre<sup>19</sup> wurden 17 Patienten mit Thymomen im Stadium IVa nach Massaoka im Zeitraum zwischen 1970 und 2009 untersucht, dort lag die 30-

Tages-Mortalität mit 17,6% deutlich höher. Diese hohe postoperative Mortalität lässt sich auf das schwere Krankheitsstadium nach Massaoka zurückführen. Messgrößen für die postoperative Morbidität nach chirurgischen Eingriffen sind der Zeitpunkt der postoperativen Drainagenentfernung, aber auch die Dauer des stationären Klinikaufenthaltes. Toker et al.<sup>115</sup> untersuchten 51 Patienten, die mittels Thymektomie behandelt worden waren. Der Eingriff wurde bei 19 Patienten mittels Sternotomie, bei 32 Patienten mittels VATS durchgeführt. Die Drainagenentfernung bei Sternotomie erfolgte im Mittel nach 48,8 Stunden, bei VATS nach 29,8 Stunden. Die Dauer des Klinikaufenthaltes war bei Sternotomie-Patienten mit 5,6 Tagen deutlich länger als bei VATS-Patienten mit 2,3 Tagen. Diese Ergebnisse korrelieren mit unserer Analyse: die Drainagenentfernung nach Sternotomie und Thorakotomie erfolgte im Median am dritten, nach VATS am zweiten postoperativen Tag.

Die Liegedauer ab dem Zeitpunkt der Operation konnte in der vorliegenden Studie in 129 Fällen ermittelt werden. Dabei zeigte sich, dass der mediane Krankenhausaufenthalt beim Zugang mittels VATS mit 8 Tagen am kürzesten war. Beim Zugang mittels Sternotomie dauerte ein Klinikaufenthalt im Median 13 Tage, während die Patienten, die mittels Thorakotomie behandelt wurden, im Median 16 Tage im Krankenhaus verblieben. Die Beobachtung anderer Autoren, dass der postoperative Klinikaufenthalt nach einer VATS kürzer und somit die Morbidität der Patienten bei minimal-invasivem Vorgehen geringer ist als nach den Operationen am offenen Thorax, ließ sich auch in ähnlichen Studien bestätigen<sup>75, 78, 85, 115, 123</sup>. Der kürzere Krankenhausaufenthalt bei VATS kann auf ein geringeres Operations-trauma mit signifikanter Abnahme der postoperativen Schmerzen und der Lungenfunktionsverluste zurückgeführt werden. Der kosmetische Vorteil ist ebenfalls relevant, aber eher als sekundär zu werten.

Trotz der geringen Inzidenz von Thymomen hat die Thymektomie einen wesentlichen Anteil am elektiven Operationsaufkommen im thoraxchirurgischen Zentrum München. Die vorgelegte Studie zählt aufgrund der relativ hohen Zahl an durchgeführten Thymektomien an Thoraxchirurgischen Zentrum München zu den derzeit umfangreichsten Auswertungen. Der direkte Vergleich zwischen operativen Methoden hängt dabei sowohl von der Erfahrung als auch der Ausbildung der Chirurgen ab.

Die unterschiedliche Größe, das Stadium und die Lokalisation der Thymome sowie allgemeine Vorerkrankungen des Patientenkollektivs ergaben eine sehr heterogene Kohorte.

## 5.2 Patienten mit histologisch gesichertem Thymom

Um die erhobenen Daten der vorliegenden Untersuchung über Thymom-Patienten mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vergleichen zu können, sollen zunächst Kennzahlen unseres Patientenkollektivs denen anderer Studien gegenübergestellt werden. Die Anzahl der erfassten Patienten in der vorliegenden Studie, die bei histologisch gesichertem Thymom operiert wurden, spiegelt die geringe Inzidenz der Thymome wieder<sup>4, 114</sup>.

Pennathur et al.<sup>85</sup> hat in seiner retrospektiven Analyse von 40 Patienten, die einer chirurgischen Resektion von Thymomen während eines 12-Jahres-Zeitraum unterzogen wurden, ein Altersmedian von 64 Jahren festgestellt. Das Kollektiv setzte sich aus 21 Frauen und 19 Männer zusammen. Das Altersspektrum von Patienten mit Thymom in unserer Untersuchung lag zwischen 19 und 83 Jahren, der Altersmedian lag hier bei vergleichbaren 63,0 Jahren (61,5 Jahre bei den Frauen vs. 65,0 Jahre bei den Männern). Hinsichtlich der Altersverteilung entspricht dies international vergleichbaren Angaben<sup>33</sup>.

Das Patientenkollektiv mit Thymomen in dieser Untersuchung setzte sich aus 36 Frauen und 31 Männern zusammen. Das Geschlechtsverhältnis betrug damit 1,2 : 1, was den internationalen Ergebnissen entspricht (z. B. betrug das Geschlechtsverhältnis in einer Studie aus Taiwan<sup>35</sup> mit 44 Thymom-Patienten (davon 24 Männer und 20 Frauen) ebenfalls 1,2 : 1). In unsere Studie ließ sich feststellen, dass Thymome in 41,8% der Fälle mit einer Myasthenia Gravis einhergingen. Eine schwedische Studie von Gadalla et al.<sup>20</sup> berichtete dagegen von einer niedrigeren Koexistenz eines Thymoms mit einer Myasthenia Gravis (24.5%). In einer italienischen Studie von Margaritora et al.<sup>63</sup> lag dieser Prozentsatz im Vergleich hierzu bei 87.1%. Betrachtet man die histopathologischen Verteilungsmuster der Thymome nach der WHO- sowie nach der histopathologischen Klassifikation, so überwiegen kortiko-medulläre Thymome im Stadium AB mit ca. 40%. Mit ca. 16 % lagen gut differenzierte Thymuskarzinome im Stadium B3 an zweiter Stelle. Thymome des Typs B1 (nach histopathologischer Klassifikation: kortikale Thymome) hatten einen Anteil von 15%, der Typ B2 (prädominant kortikale Thymome) war

mit etwa 13% vertreten, der Typ A (medullären Thymome) mit fast 12% und der Typ C (Thymuskarzinome verschiedener histologischer Verteilungsmuster) mit 3%. In einer griechischen Studie von Vachlas et al.<sup>116</sup> wurden retrospektiv 79 Patienten analysiert, die wegen Thymomen oder wegen Myasthenia Gravis thymektomiert wurden. Vergleicht man die Thymom-Verteilung unseres Kollektivs mit denen von Vachlas et al. mit Hilfe der WHO-Klassifikation, so erhält man in Vachlas Gruppe einen deutlich höheren Prozentsatz an Thymomen der Klassen B2 und B3.

Insgesamt ist die Prognose bei Thymomen gut, am besten jedoch bei einem vollständig abgekapselten und komplett entfernten Tumor. In manchen Fällen kann das Thymom nicht vollständig entfernt werden, da der Tumorbefall zu weit ausgeht. Eine Operation ist aber auch in diesem Fall sinnvoll, da durch die Reduktion der Tumormasse die Überlebenschancen der Patienten erhöht werden kann.

Jiao et al.<sup>41</sup> untersuchte anhand von 108 Patienten die 5-Jahres-Überlebensrate nach Thymektomie. Die Überlebensrate betrug bei Thymomen in den Stadien A und AB 100%, im Stadium B1 93%, im Stadium B2 83% und im Stadium B3 43%. Insgesamt wird das Überleben dabei stark vom lokalen Wachstumsverhalten sowie dem etwaigen Auftreten eines Rezidivs beeinflusst. Nur in sehr wenigen Fällen treten Metastasen auf, so wurde in der Untersuchung von Kondo et al.<sup>47</sup> bei lediglich 1,8 % der Fälle von einer lymphogenen Metastasierung berichtet.

Insgesamt gibt es einige wichtige Faktoren, die die Überlebenschancen positiv beeinflussen. Dazu gehören die Entfernung des Tumors im Gesunden, ein niedriges WHO- bzw. Masaoka-Stadium und das Vorhandensein einer Kapsel.

### **5.3 Patienten mit Myasthenia Gravis**

Neben der medikamentösen Behandlung der Myasthenia gravis wird auch die Entfernung der Thymusdrüse bzw. eines Thymoms empfohlen. Die Thymektomie führt zu einer wesentlichen Besserung der Myasthenia Gravis und nimmt einen bedeutenden Platz im Vergleich zur konservativen Therapie ein. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich in der chirurgischen Behandlung von Patienten mit Myasthenia Gravis eine große Veränderung. Dies bezieht sich auf chirurgische Techniken mit dem Übergang von der offenen zur minimal-invasiven Chirurgie unter Beibehaltung des Ziels der maximalen Radikalität. Die komplette Remissionsrate

nach Thymektomie variiert in mehreren internationalen Studien von 14,3 bis 97,9 %<sup>34, 57, 61, 69, 89, 111, 123</sup>.

Entsprechend der aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)<sup>16</sup> zur Behandlung von Myasthenia Gravis profitieren die Patienten im Alter zwischen 15 und 50 Jahren am deutlichsten von der Thymektomie, besonders wenn diese innerhalb von eins bis zwei Jahren nach Sicherung der Diagnose durchgeführt wird. Patienten mit einer Myasthenie Gravis ohne nachweisbare Autoantikörper gegen Azetylcholinrezeptoren, aber mit positivem Nachweis von Antikörper gegen Muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase profitieren nach der aktuellen Datenlage eher nicht von einer Thymektomie. Thymome stellen unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie eine Operationsindikation dar.

Beinahe die Hälfte (49%) der 129 in diese Studie eingeschlossenen Patienten war von einer Myasthenia Gravis betroffen. Diese 63 Patienten setzten sich aus 37 Frauen (59%) und 26 Männern (41%) zusammen. Die Geschlechtsverteilung ist vergleichbar mit einer Studie mit 122 Myasthenia Gravis -Patienten von Aguiar Ade aus Brasilien<sup>2</sup>. Hier wurde ein Verhältnis von 69,7% weiblichen zu 30,3% männlichen Patienten festgestellt.

Der Altersmedian in einer italienischen Studie vom Margaritora<sup>63</sup> lag bei 49 Jahren. Im Vergleich hierzu lag der Altersmedian unserer Kohorte bei 43,7 Jahren (Frauen 35 Jahre, Männer 45 Jahre); der jüngste Patient war 15, der älteste 83 Jahre alt. Histologisch gesicherte Thymome lagen bei 28 Myasthenia Gravis-Patienten (44,4%) vor. Somit ist die Geschlechts- und Altersverteilung sehr typisch für die Myasthenia Gravis und entspricht den Daten anderer Studien wie denen von Bulkley, De Perrot, Deeb und Jaretzki<sup>11, 14, 15, 39</sup>.

Notash et al.<sup>77</sup> führten eine retrospektive Studie mit 61 Myasthenia Gravis-Patienten durch, die in drei thoraxchirurgischen Kliniken in Teheran thymektomiert wurden. Sie stellten fest, dass die häufigsten präoperativen Symptome mit 77% eine Ptosis sowie mit 70,4% eine muskuläre Schwäche waren. Dies korreliert mit den Ergebnissen unserer Studie, hier klagten 71% der Myasthenia Gravis-Patienten über Erschöpfung und Müdigkeit. Häufige Symptome waren auch Doppelbilder mit 67%, Ptosis mit 65%, Muskelschwäche mit 59%, Schluckbeschwerden und Dysphagie mit 44% und Dysarthrophonie (Sprechstörungen) mit 33%. Eine Reihe von Patienten litt zeitgleich unter mehreren Symptomen.

Das Staging der Myasthenia Gravis erfolgte in unserer Studie für alle 63 betroffenen Patienten nach Ossermann. 80% der Patienten wurden dabei der Klasse II zugeordnet. Machens et al.<sup>59</sup> untersuchten 125 Patienten mit Myasthenia Gravis, die durch Sternotomie operiert wurden und nahmen Bezug auf das Auftreten einer postoperativen Pneumonie. Deren Inzidenz stieg mit der Schwere der Myasthenia Gravis und lag bei Patienten der Klasse I nach Osserman bei 0%, bei Klasse II bei 10%, bei Klasse III bei 21% und bei Klasse IV bei 44%. Im Vergleich hierzu lag die Inzidenz der postoperativen Pneumonie in unserer Untersuchung unter Patienten mit Osserman der Klasse I bei 0%, der Klasse II bei 1,6%, der Klasse III bei 3,2% und der Klasse IV bei 0%. Somit gab es in unserer Untersuchung keine sichere Korrelation zwischen der Inzidenz einer postoperativen Pneumonie und dem Schweregrad einer Myasthenia Gravis.

Kumar et al.<sup>50</sup> untersuchten in einer retrospektiven Studie 80 Patienten mit Myasthenia Gravis. Histopathologische Diagnosen wurden bei 79 Patienten eruiert und in 34,2% der Fälle Thymome diagnostiziert. Petkov et al.<sup>86</sup> stellten bei 28,4% Myasthenia Gravis-Patienten ein Thymom fest. Im Vergleich hierzu zeigten sich in unserer Studie histologisch nachgewiesene Thymome bei 44,4 % der Myasthenia Gravis-Patienten.

In der Studie von Lucchi<sup>58</sup> wurde bei insgesamt 123 Patienten mit Myasthenia Gravis eine erweiterte Thymektomie durchgeführt. Die Verteilung nach WHO Klassifikation in der italienischen Studie zeigte den Anteil an Thymomen Typ A in 22 (17,9%), Typ AB in 18 (14,6%), Typ B1 in 33 (26,8%), Typ B2 in 22 (17,9%) und Typ B3 in 28 (22,8%) Fällen. Vachlas<sup>116</sup> stellte in seiner Untersuchung von 39 Patienten mit Myasthenia Gravis und Vorhandensein von Thymomen fest, dass Myasthenia Gravis häufiger bei aggressiven Histotypen wie Typ B2 und Typ B3 auftritt. Im Vergleich hierzu war der Anteil an Thymomen Typ AB in unserer Untersuchung bei insgesamt 63 Patienten mit Myasthenia Gravis mit 39,2% höher als bei den Thymomen anderen Klassen.

In der bereits erwähnten Studie von Kumar et al.<sup>50</sup> wurden postoperative Komplikationen ausgewertet. Dabei wurde postoperativ bei fünf Patienten eine Mediastinitis, bei drei Patienten eine respiratorische Insuffizienz mit Indikation zur Tracheotomie und längeren invasiven Beatmung, bei einem Patienten eine Phrenikusparese festgestellt. Ein Patient starb infolge einer Sepsis. In einer Studie von Späth et al.<sup>106</sup> betrafen Phrenikus- (2,7%) und Rekurrensparesen (1,3%) nur Thymompatienten, bei welchen auch alle übrigen Komplikationen gehäuft auftraten. In einer

Studie von Lin et al.<sup>55</sup> stellte postoperativ bei einer Patientin die Verletzung des Plexus brachialis fest. Meyer et al.<sup>69</sup> stellten in ihrer Untersuchung von 95 Patienten mit Myasthenia Gravis die Notwendigkeit einer postoperativen Beatmung fest. Diese betrug 4,2% nach einer VATS und 16,2% nach einer Sternotomie. Gracey et al.<sup>24</sup> versuchten in ihrer Studie, anhand von 53 Patienten mit Myasthenia Gravis, die durch Sternotomie operiert worden waren, eine Verbindung zwischen einer extrem hohen Inzidenz der postoperativen Ateminsuffizienz (in der Studie war die Indikation zur längeren invasiven Beatmung bei fünf Patienten gegeben) und dem Schweregrad der Myasthenia Gravis nach Osserman festzustellen. Er kam zu dem Ergebnis, dass Patienten im Stadiums III und IV nach Osserman eine extrem hohe Inzidenz der postoperativen Ateminsuffizienz mit folgender invasiver Beatmung aufwiesen. In unserer Studie entwickelten zwei von 63 Patienten mit Myasthenia Gravis eine respiratorische Insuffizienz mit folgender invasiver Beatmung. Beide Patienten wiesen ein Stadium III nach Osserman auf.

Die Häufigkeit des Auftretens einer postoperativen myasthenen Krise nach Sternotomie variierte zwischen 6% bis 34%<sup>11, 30, 44, 120</sup>. In Untersuchung von Gritti<sup>27</sup> in deren Rahmen 110 Patienten durch erweiterte VATS operiert wurden, entwickelten zwei (1,8%) der Patienten eine myasthene Krise. Späth et al.<sup>106</sup> untersuchten 75 Patienten mit Myasthenia Gravis, die über eine mediane Sternotomie operiert worden waren. In dieser Studie waren Myasthene Krisen bei 9,3 % der Patienten zu verzeichnen. Im Vergleich hierzu entwickelte in unserer Studie eine Patientin postoperativ eine myasthene Krise, so dass die Notwendigkeit zur invasiven Nachbeatmung bestand. Die Patientin zeigte eine akute schwerste generalisierte Myasthenia Gravis mit Bulbärparalyse und Ateminsuffizienz. Die niedrige Tendenz für eine myasthene Krise ist wahrscheinlich auf die Optimierung der präoperativen Vorbereitung der Patienten und den minimale Einsatz von Muskelrelaxantien, insbesondere aber auf die minimalinvasive Chirurgie, die weniger traumatisch für die Lungenfunktion ist, zurückzuführen.



## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit Patienten, bei denen im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik eine retrosternale Raumforderung aufgefallen war, die durch klinische Symptome auffällig geworden waren oder bei denen der Verdacht auf einen Thymom geäußert wurde sowie Patienten, bei denen in Rahmen der Therapie einer Myasthenia Gravis eine Thymektomie durchgeführt wurde. Insgesamt konnten 129 Patienten, die im Zeitraum von acht Jahren (Februar 2000 bis einschließlich Mai 2008) im Thoraxchirurgischen Zentrum München mittels Thymektomie behandelt worden waren, in die Studie aufgenommen werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Vergleich verschiedener operativer Verfahren vorzunehmen. Besonders wurde dabei auf intra- und postoperative Komplikationen geachtet. Eines der zentralen Ziele dieser Arbeit war es dabei zu untersuchen, ob es im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen und die Ergebnisse der Operations- sowie Liegedauer eine Präferenz hinsichtlich des operativen Zugangsweges bei Thymektomie gibt.

Die postoperative histologische Analyse ergab in 67 Fällen ein Thymom und in 62 Fällen eine andere Thymusveränderung (z.B. Thymuszyste, -lipom, -hyperplasie). Die Betrachtung der 67 Patienten mit Thymomen wurde auf die zwei häufigsten Thymom-Klassifikationen (nach WHO und Massaoka) beschränkt. Das Patientenkollektiv mit Thymomen setzte sich aus 36 Frauen und 31 Männern zusammen. Der Altersmedian lag hier bei 63,0 Jahren (Frauen 61,5 Jahre, Männer 65,0 Jahre). Der jüngste Patient war 12, der älteste 83 Jahre alt. Es ließ sich feststellen, dass Thymome in 41,8% der Fälle mit Myasthenia Gravis einhergehen.

Patienten mit gesicherter Diagnose einer erworbenen Myasthenia Gravis (63 Patienten) setzten sich aus 37 Frauen (58,7 %) und 26 Männern (41,2 %) zusammen. Der Altersmedian lag bei 39 Jahre mit einem Mittelwert von 43,7 Jahren (der Altersmedian bei Frauen 35 Jahre, bei Männern 45 Jahre), wobei der jüngste Patient 15, der älteste 83 Jahre alt war. Thymom wurde bei 28 Patienten mit Myasthenia Gravis (44,4%) diagnostiziert.

Als operative Zugänge wurde bei insgesamt 129 Patienten die laterale Thorakotomie in 11% (bei 14 Patienten), die mediane Sternotomie in 36% (bei 46 Patienten) und die VATS in 53% (bei 69 Patienten) gewählt.

In der Untersuchung der Operationszeit (Schnitt-Nahtzeit) zeigte sich, dass die mediane Operationsdauer bei VATS 125 (65-280) Minuten, bei Sternotomie, 123 (65-410) Minuten und bei Thorakotomie 135 (50-290 Minuten) betrug. In der Untersuchung der Hospitalisierungszeit in Abhängigkeit von der Art der Operation konnte festgestellt werden, dass der mediane Krankenhausaufenthalt beim Zugang mittels VATS bei 8 Tagen lag, während Patienten, die mittels Sternotomie bzw. Thorakotomie behandelt wurden, im Median 13 bzw. 16 Tage im Krankenhaus verblieben.

Die operative Mortalität betrug 0%, die postoperative Mortalität lag bei 1,6 %. Die postoperativen Komplikationen hinsichtlich der betrachtenden Komplikationen beim operativen Zugang mittels VATS waren im Vergleich zu den beiden anderen operativen Zugängen minimal.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die VATS im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen, die Ergebnisse der postoperativen Liege- und Operationsdauer, die minimalen Gewebeschäden und kosmetische Ergebnisse im Vergleich zur Sternotomie bzw. zur anterolateralen Thorakotomie deutliche Vorteile aufweist. Bei größeren Thymomen, insbesondere mit einer Infiltration der Lunge oder Beteiligung von Nachbarnorganen ist dennoch häufig eine Sternotomie bzw. anterolaterale Thorakotomie erforderlich, um eine Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion) zu erreichen.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Thymus <sup>13</sup> .....	1
Abbildung 2: Computertomographie des Thorax mit Nachweis eines Thymustumors (aus dem Patientenarchiv) .....	4
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Thymektomie, modifiziert aus General Thoracic Surgery <sup>100</sup> .....	11
Abbildung 4: Professor H.C. Jacobaeus und ein Assistent bei der Durchführung einer Thorakoskopie <sup>9</sup> .....	12
Abbildung 5: Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS): Positionen des Operationsteams im Operationssaal (modifiziert nach F. Griffith Pearson <sup>84</sup> ) .....	13
Abbildung 6: Schnittführung bei anterolateraler Thorakotomie <sup>18</sup> .....	14
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Patienten der gesamten Patientenkollektivs.....	21
Abbildung 8: Altersverteilung der operierten Patienten zum Operationszeitpunkt .....	21
Abbildung 9: Die mediane Operationsdauer in Abhängigkeit vom operativen Zugang. Angegeben sind der Median und die Spannweite. ....	24
Abbildung 10: Thymomresektat nach Sternotomie (aus operativer Fotodokumentation) .....	26
Abbildung 11: Intraoperativer Blutverlust in Abhängigkeit vom operativen Zugang. Angegeben sind der Median und die Spannweite. ....	29
Abbildung 12: Liegedauer nach Sternotomie im gesamten Patientenkollektiv.....	34
Abbildung 13: Liegedauer nach Thorakotomie im gesamten Patientenkollektiv .....	34
Abbildung 14: Liegedauer nach VATS im gesamten Patientenkollektiv.....	35
Abbildung 15: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten bei histologisch nachgewiesenem Thymom .....	36
Abbildung 16: Verteilung der Thymome nach den Stadien der WHO-Klassifikation.....	39
Abbildung 17: Myasthenia Gravis bei Patienten mit Thymome.....	39
Abbildung 18: Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Myasthenia Gravis .....	42
Abbildung 19: Altersverteilung der Patienten mit Myasthenia Gravis in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	42

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Thymome nach Massaoka <sup>67</sup> .....	3
Tabelle 2: Begleitsyndrome und -erkrankungen von Thymomen .....	5
Tabelle 3: Schweregradeinteilung der Myasthenia Gravis nach Ossermann <sup>79, 98</sup> .....	6
Tabelle 4: Thymektomie-Klassifikation, modifiziert aus General Thoracic Surgery <sup>100</sup> .....	10
Tabelle 5: Überblick über präoperativen Symptome des Patientenkollektivs .....	22
Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der operativen Zugänge des gesamten Patientenkollektivs .....	23
Tabelle 7: Verteilung der histopathologischen Befunde im gesamten Patientenkollektiv .....	24
Tabelle 8: Resektatsgewicht und –größe im Median mit Spannweite ("Range") je nach gewähltem Operationszugang .....	25
Tabelle 9: Die präoperative Morbidität von acht postoperativ beatmeten Patienten (N1- N8 jeweils eins von den Patienten) .....	27
Tabelle 10: Die perioperative Morbidität bei beatmungspflichtigen Patienten als Folge mit der Operation verbundenen Ereignissen (N1-N8 jeweils eins von den Patienten) .....	28
Tabelle 11: Postoperative Zwerchfellparese sowie postoperative Drainagenentfernung in Abhängigkeit des operativen Zugangs .....	30
Tabelle 12: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit vom operativen Zugang .....	31
Tabelle 13: Die postoperative Morbidität beatmungspflichtiger Patienten (N1-N8 jeweils eins von den Patienten) .....	32
Tabelle 14: Einteilung der histopathologischen Befunde der beatmungspflichtigen Patienten .....	32
Tabelle 15: Präoperative Beschwerden bei Patienten mit Thymomen .....	37
Tabelle 16: Verteilung der operativen Zugänge bei Patienten mit Thymom .....	38
Tabelle 17: Stadienbeschreibung und -verteilung nach Massaoka-Klassifikation <sup>45</sup> .....	38
Tabelle 18: Klassifikation und Häufigkeit der Thymome nach WHO- und histopathologischer Klassifikation .....	40
Tabelle 19: Postoperative Komplikationen (Pneumonie (P); Respiratorische Insuffizienz (RI); Maschinelle Beatmung (B)) bei Thymomen innerhalb der WHO-Klassen in Abhängigkeit des operativen Zugangs .....	41
Tabelle 20: Präoperative Symptome bei Patienten mit Myasthenia Gravis .....	44
Tabelle 21: Verteilung der Myasthenia Gravis-Patienten entsprechend der Klassifikation nach Ossermann .....	45

Tabelle 22: Verteilung der operativen Zugänge bei Patienten mit Myasthenia Gravis .....	45
Tabelle 23: Histologische Diagnosen der Patienten mit Myasthenia Gravis .....	46
Tabelle 24: Vergleich der Klassifikationen von Thymomen bei Patienten mit Myasthenia Gravis .....	47
Tabelle 25: Postoperative Komplikationen je nach operativem Zugang bei Patienten mit Myasthenia Gravis.....	48

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

**Abb.:** Abbildung

**AChR:** Acetylcholinrezeptoren

**AChR-AK:** Acetylcholin-Rezeptoren Antikörper(Antikörper, die gegen quergestreifte Muskulatur und gegen verschiedene Antigene (z.B. Aktin, Myosin, Connectin, Alpha-Aktin u.a.) gerichtet sind)

**AWMF:** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

**MEN I –Syndrom:** die Multiple endokrine Neoplasie, Wermer-Syndrom(ist durch eine Neoplasie der Nebenschilddrüsen, der Hypophyse und der Inselzellen im Pankreas gekennzeichnet)

**MG:** Myasthenia gravis

**MGFA:** Die Myasthenia Gravis Foundation of America

**MuSK-AK:** Antikörper gegen Muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase

**Anti-Titin-AK:** Antikörper gegen Titin

**VATS:** videoassistierte Thorakoskopie (englisch: videoassisted thoracic surgery = VATS)

**WHO:** World Health Organisation

**PTFE®-Membran:** Gore-Tex®-Implantat aus Polytetrafluoräthylen die zur Herstellung von Patch-Materialien sowie für Gefäßprothesen verwendet wird. Zum einen sorgt chemische Beständigkeit von Polytetrafluoräthylen-Membran für eine lange Lebensdauer und gute Verträglichkeit, zum anderen verringert die glatte Oberfläche die Entstehung von Blutgerinnseln.

**PTCA:** Perkutane transluminale koronare Angioplastie

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Agasthian T, Lin SJ. 2010. *Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma*. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 18: 234-239.
2. Aguiar AA, Carvalho AF, Costa CM et al. 2010. *Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects*. Arq Neuropsiquiatr. 68: 843-848.
3. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I et al.. 2008. *Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients*. Surg Endosc. 22: 2470-2477.
4. Badakhshi HR. 2001. *Thymustumoren – die Rolle der Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept; Prognosefaktoren anhand des Krankengutes der Charité zwischen 1983 - 1998 und einer systematischen Literaturanalyse*; Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité. S.36-57 von 83.
5. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. 1997. *Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients*. J Neurol 244: 112-8.
6. Benouaich V, Porterie J, Bouali O. et al. 2012. *Anatomical basis of the risk of injury to the right laryngeal recurrent nerve during thoracic surgery*. Surg Radiol Anat. 34: 509-512.
7. Benton SM, Rogers RP, Reed CE. 2010. *Invasive thymoma with endobronchial metastasis*. Ann Thorac Surg. 89: 612-614.
8. Bommas U, Teubner P, Voß R. 2006. *Der Thymus*. Kurzlehrbuch der Anatomie und Embryologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 294 von 564.
9. Braimbridge MV. 1993. *The history of thoracoscopic surgery*. Ann Thorac Surg. 56: 610-614.
10. Brinkane A, Bellamy J, Leroy-Terquem E, Levy R. 2003 *Thymoma and autoimmune thyroiditis*. Rev Pneumol Clin. 59: 213-215.
11. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR et al. 1997. *Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis*. Ann Surg Oncol. 226: 324-334.
12. Chen G, Marx A, Chen WH et al. 2002. *New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China*. Cancer. 95: 420-429.
13. Cunningham DJ. 1903. Textbook of Anatomy. New York, William Wood and Co University of California. Medical Center Library. *Thymus gland*. Copyright: ClipArt ETC 2004-2013 by the University of South Florida.
14. De Perrot M, Liu J, Bril V. et al. 2002. *Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis*. Ann Thorac Surg. 74: 1658-1662.
15. Deeb ME, Brinster CJ, Kucharzuk J et al. 2001. *Expanded indications for transcervical thymectomy in the management of anterior mediastinal masses*. Ann Thorac Surg. 72: 208-11.

16. Diener HC, Puzki N, Berlit P. 2008. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *Myasthenia gravis*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 4. Auflage. S. 686-704.  
Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Elektronische Publikation: AWMF online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030087\\_S1\\_Myasthenia\\_gravs\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030087_S1_Myasthenia_gravs_10-2008_10-2013.pdf)). Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008
17. Dines DE, Payne WS, Bernatz PE et al. 1979. *Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis*. Chest. 75: 320-324.
18. Eggeling S, Passlick B. 2005. *Chirurgische Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms*. Abteilung Thoraxchirurgie, Chirurgische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Freiburg. Onkologie 2000 - 2013, Zeitschrift online - Ausgabe 06-05.
19. Fabre D, Fadel E, Mussot S et al. 2011. *Long-term outcome of pleuropneumectomy for Masaoka stage IVa thymoma*. Eur J Cardiothorac Surg. 39: 133-138.
20. Gadalla SM, Rajan A, Pfeiffer R et al. 2011. *A population-based assessment of mortality and morbidity patterns among patients with thymoma*. Int J Cancer. 128: 2688-2694.
21. Girard N, Mornex F, Van Houtte P et al. 2009. *Thymoma: a focus on current therapeutic management*. J Thorac Oncol. 4:119-126.
22. Giraud M, Taubert R, Vandiedonck C et al. 2007. *An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus*. Nature. 448: 934-937.
23. Gowing EC, McKown KM. 2002. *Myasthenia gravis in a patient with pauciarticular juvenile chronic arthritis*. J Clin Rheumatol. 8: 269-72.
24. Gracey DR, Divertie MB, Howard FM et al. 1984. *Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis. A 3 year experience in 53 patients*. Chest. 86: 67-71.
25. Gripp S, Bölke E, Orth K. 2005. *Thymoma*. Wiener Klinische Wochenschrift. 117: 620-627.
26. Grips KH, Ochs H, Otten H. et al. 1976. *Aplastische Anämie und Thymom*. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 101: 1389-1392.
27. Gritti P, Sgarzi M, Carrara B. 2012. *A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients*. Acta Anaesthesiol Scand. 56: 66-75.
28. Gütz S. 2009. *Mediastinaltumoren*. Der Pneumologe. 6: 151-160.
29. Haselmann H. 1944. *Bemerkungen zu der Arbeit: "Die Stellung des Thymus im Organismus"*. Virchows Archiv. 313: 150-155.
30. Hatton PD, Diehl JT, Daly BD et al. 1989. *Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review*. Ann Thorac Surg. 47: 838-840.
31. Hatz R, Lindner M, Thetter O. 2009. *Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie/minimal invasive Chirurgie*. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH. Bandherausgeber Huber R.M. S. 93-95 von 268.

32. Hiratsuka M, Iwasaki A, Shirakusa T et al. 2006. *Role of video-assisted thoracic surgery for the treatment of myasthenia gravis: extended thymectomy by median sternotomy versus the thoracoscopic approach with sternal lifting*. Int Surg. 91: 44-51.
33. Hirner A, Weise K. 2008. *Tumore des Thymus*. Chirurgie. Schnitt für Schnitt. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 2. Auflage. S.677 von 963.
34. Huang CS, Cheng CY, Hsu HS et al. 2011. *Video-assisted thoracoscopic surgery versus sternotomy in treating myasthenia gravis: Comparison by a case-matched study*. Surgery Today. 41:338-345.
35. Huang HY, Chen WJ. 1997. *Malignant thymoma: a review of 44 cases*. Chang Gung medical journal. 20: 174-80.
36. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. 2009. *Myasthenia Gravis*. Neurologie compact. Buch und CD-ROM: Leitlinien für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 5. Auflage. S. 499 von 823.
37. Iacovelli R, Palazzo A, Conte D et al. 2010. *Dermatomyositis as first clinical appearance for a thymic epidermoid cell carcinoma*. Acta Biomed. 81: 68-71.
38. Jacobaeus H. 1910. *Über die Möglichkeit der Zystoskopie bei der Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden*. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 57: 2090-2092.
39. Jaretzki A. 2003. *Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results*. Neurologist. 9: 77-92.
40. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. 2000. *Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of Myasthenia gravis Foundation of America*. Neurology. 55: 16-23.
41. Jiao X, Yin HL, Lu ZF et al. 2008. *Histologic subtyping and prognosis of thymoma: a study of 108 cases*. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 37: 445-9.
42. Jordan B, Eger K, Zierz S. 2009. *Thymomassozierte Polymyositis*. Der Nervenarzt. 80: 708-711.
43. Karras A, de Montpreville V, Fakhouri F et al. 2005. *Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy: report of 21 cases and review of the literature*. Nephrol Dial Transplant. 20: 1075-82.
44. Kas J, Kiss D, Simon V et al. 2001. *Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies*. Ann Thorac Surg. 72: 1691-1697.
45. Kirchner T, Muller-Hermelink HK. 1989. *New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors*. Prog Surg Pathol. 10: 167-184.
46. Kondo K. 2008. *Optimal therapy for thymoma*. J Med Invest. 55: 17-28.
47. Kondo K, Monden Y. 2003. *Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors*. Ann Thorac Surg. 76: 1859-1864.
48. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M et al. 2004. *WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma*. Ann Thorac Surg. 77: 1183-1118.



49. Kuhn E, Wistuba II. 2008. *Molecular pathology of thymic epithelial neoplasms*. Hematol Oncol Clin North Am. 22: 443-455.
50. Kumar N, Verma AK, Mishra A et al. 2011. *Factors predicting surgical outcome of thymectomy in myasthenia gravis: A 16-year experience*. Ann Indian Acad Neurol. 14: 267-271.
51. Lee CY, Kim DJ, Lee JG et al. 2011. *Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy has a surgical extent similar to that of transsternal extended thymectomy with more favorable early surgical outcomes for myasthenia gravis patients*. Surg Endosc. 25: 849-854.
52. Leite MI, Ströbel P, Jones M et al. 2005. *Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG*. Ann Neurol. 57: 444-448.
53. Levine GD, Rosai J. 1978. *Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts*. Hum Pathol. 9: 495-515.
54. Light AM. 1978. *Idiopathic fibrosis of mediastinum: a discussion of three cases and review of the literature*. J Clin Pathol. 31: 78-88.
55. Lin MW, Chang YL, Huang PM, Lee YC. 2010. *Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors*. Eur J Cardiothorac Surg. 37: 7-12.
56. Linder A, Friedel G, Toomes H. 1994. *Stellenwert der operativen Thorakoskopie in der Thoraxchirurgie*. Chirurg. 65: 687-692.
57. López-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E et al. 2003. *Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis*. Ann Surg Thorac. 76: 1643-1649.
58. Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F et al. 2009. *Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment*. Eur J Cardiothorac Surg. 35: 812-816.
59. Machens A, Emskötter T, Busch C et al. 1998. *Postoperative infection after transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a retrospective analysis of 125 cases*. Surg Today. 28: 808-810.
60. Malhotra P, Muralikrishna GK, Varma N et al. 2008. *Spectrum of pure red cell aplasia in adult population of north-west*. Hematology. 13: 88-91.
61. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P et al. 2003. *Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up*. J Neurol Sci. 212: 31-36.
62. Marchevsky AM, Gupta R, McKenna RJ et al. 2008. *Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: the World Health Organization classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma*. Cancer. 112: 2780-2788.
63. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G et al. 2010. *Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery*. Ann Thorac Surg. 89: 245-252.

64. Marino M, Müller-Hermelink HK. 1985. *Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus.* Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 407: 119-149.
65. Marx A. 1998. *Immunpathologische Grundlagen der Myasthenia gravis.* Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 12: 245-249.
66. Marx A, Wilisch A, Schultz A et al. 1997. *Pathogenesis of myasthenia gravis.* Virchows Arch. 430: 355-464.
67. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. 1981. *Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages.* Cancer. 2485-2492.
68. Matsumoto Y, Hirai S, Ohashi M, Imaizumi M. 1996. *Sjögren's syndrome associated with thymoma.* J Am Acad Dermatol. 35: 639-640
69. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC et al. 2009. *Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches.* Ann Thorac Surg. 87: 385-390.
70. Mizobuchi S, Yamashiro T, Nonami Y et al. 1998. *Pure red cell aplasia and myasthenia gravis with thymoma: a case report and review of the literature.* Jpn J Clin Oncol. 28: 696-701.
71. Morimoto M, Osaki T, Nagara Y et al. 2010. *Thymoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome.* Ann Thorac Surg. 89: 2001-2003.
72. Morita H, Hirota T, Mune T et al. 2005. *Paraneoplastic neurologic syndrome and autoimmune Addison disease in a patient with thymoma.* Am J Med Sci. 329: 48-51.
73. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. 1986. *Pathology of thymic epithelial tumors.* Curr Top Pathol. 75: 207-268.
74. Nations SP, Wolfe GI, Amato AA et al. 1999. *Distal myasthenia gravis.* Neurology. Neurology. 52: 632-4.
75. Ng CS, Wan IY, Yim AP. 2010. *Video-assisted thoracic surgery thymectomy: the better approach.* Ann Thorac Surg. 8: 2135-2141.
76. Nomura T, Kawasaki T, Tanabe T et al. 2007. *Ectopic cystic thymoma associated with Raynaud's phenomenon.* Ann Thorac Cardiovasc Surg. 13: 118-121.
77. Notash AY, Salimi J, Ramezanli F et al. 2009. *Clinical features, diagnostic approach, and therapeutic outcome in myasthenia gravis patients with thymectomy.* Acta Neurol Taiwan. 18: 21-25.
78. Odaka M, Akiba T, Yabe M et al. 2010. *Unilateral thoracoscopic subtotal thymectomy for the treatment of stage I and II thymoma.* Eur J Cardiothorac Surg. 37: 824-826.
79. Osserman KE, Genkins G. 1971. *Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients.* Mt Sinai J Med. 38: 497-537.
80. Ostrowska M, de Carvalho M. 2012. *Prognosis of phrenic nerve injury following thoracic interventions: four new cases and a review.* Clin Neurol Neurosurg. 114: 199-204.

81. Otto H. 1984. *Pathologie des Thymus*. Spezielle Pathologische Anatomie. Ed. Doerr, W., Scifert, G., Velinger, E. Berlin, Springer Verlag. S.142-143 von 370.
82. Overhaus M, Kaminski M, Hirner A, Schäfer N. 2007. The history of thymus surgery. *Chirurg*. 78: 950-953.
83. Pan CC, Chen PC, Wang LS et al. 2001. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer*. 92: 2406-2411.
84. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J et al. 2008. *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, 2- Volume Set. Expert Consult. Volume 1 Thoracic. Section 7 – Mediastinum. Chapter 131 - Thymic Tumors: A Review Of Current Diagnosis, Classification, And Treatment*. Ed. Pearson F.G. Edition 3. pp. 1707-1800: 2766.
85. Pennathur A, Quereshi I, Schuchert MJ et al. 2011. *Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection*. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 141: 694-701.
86. Petkov R, Kütev N, Mladenovski V et al. 2004. *Thymectomy for myasthenia gravis: 25-year experience*. *Khirurgija*. 60: 27-29.
87. Phillips LH. 1994. *The epidemiology of myasthenia gravis*. *Neurol Clin*. 12: 263-271.
88. Poulas K, Tsiabri E, Kokla A et al. 2001. *Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71: 352-356.
89. Prokakis C, Koletsis E, Apostolakis E et al. 2009. *Modified maximal thymectomy for thymic epithelial tumors: predictors of survival and neurological outcome in patients with thymomatous myasthenia gravis*. *World J Surg*. 33: 1650-1658.
90. Robertson NP, Deans J, Compston DA. 1998. *Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 65: 492-496.
91. Rückert J. 2003. *Die Entwicklung der thorakoskopischen Thymektomie - klinische und experimentelle Untersuchungen*. Habilitationsschrift, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité. S. 36-117 von 149.
92. Rückert JC, Sobel HK, Göhring S et al. 2003. *Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis*. *Surg Endosc*. 17: 711-715.
93. Salati M, Cardillo G, Carbone L et al. 2010. *Iatrogenic phrenic nerve injury during thymectomy: the extent of the problem*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 139: 77-78.
94. Sano, A., Kosugi, N., Kitano, K. et al. 2010. *Thymoma with synchronous pulmonary metastasis; report of a case*. *Kyobu Geka*. 63: 1090-1093.
95. Schalhorn A, Astner S, Fend F, Hatz R, Huber RM, Müller-Lisse U, Strauss T, Winter H. 2009. *Tumore des Mediastinum*. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH. Bandherausgeber Huber R.M. S. 169-193 von 268.
96. Schirren J, Siewert J. 2008. Aktuelle Diagnostik und Chirurgie des Mediastinums. *Der Chirurg*. 79: 6-8.

97. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schüller H et al. 2003. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol.* 82: 69-76.
98. Schneider-Gold C, Toyka KV. 2007. Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Dtsch Arztebl.* 104: 420-426.
99. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. 2011. *Thymoma and autoimmunity.* *Cell Mol Immunol.* 8: 199-202.
100. Shields TW, Locicero J., Reed CE et al. 2009. *Primary Mediastinal Tumors and Syndromes Associated with Mediastinal Lesions.* General Thoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins. 7th revised edition. Volume two. Section XXIX. Editor Brown B, Seto J. pp. 2267-2363: 2672.
101. Shiono H, Kadota Y, Hayashi A, Okumura M. 2009. *Comparison of outcomes after extended thymectomy for myasthenia gravis: bilateral thoracoscopic approach versus sternotomy.* *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 19: 424-427.
102. Shul'tsev GP, Pyzhova LI. 1969. *A case of thymoma in combination with Takayasu syndrome.* *Sov Med.* 32: 130-131.
103. Sieb JP. 2007. *Leben mit Myasthenie.* *Psychoneuro.* 33: 167.
104. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. 1991. *Epidemiology of Myasthenia Gravis in Denmark. A Longitudinal and Comprehensive Population Survey.* *Arch Neurol.* 748: 733-739.
105. Souadjian JV, Enriquez P, Siverstein MN, Pepin JM. 1974. *The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome?* *Arch Intern Med.* 134:374-379.
106. Späth G, Brinkmann A, Huth C, Wiethölter H. 1987. *Complications and efficacy of transsternal thymectomy in myasthenia gravis.* *Thorac Cardiovasc Surg.* 35:283-289.
107. Spillane J, Kullmann D. 2010. *History central to diagnosing myasthenia gravis.* *Practitioner.* 254(1732): 15-8, 2.
108. Stremmel C, Dango S, Thiemann U et al. 2007. Thymome - incidence, classification and therapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 132: 2090-2095.
109. Suster S, Moran CA. 2008. *Histologic classification of thymoma: the World Health Organization and beyond.* *Hematol Oncol Clin North Am.* 22: 381-392.
110. Takanami I , Abiko T, Koizumi S. 2009. *Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis.* *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 15: 373-377.
111. Tan QY, Wang RW, Jiang YG et al. 2008. *Thymectomy for myasthenia gravis by video-assisted thoracoscopic surgery through right anterior-lateral approach.* *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 46: 408-410.
112. Tanaka F, Yoshitani M, Esaki H et al. 1990. *A malignant thymoma combined with sarcoidosis.* *Kyobu Geka.* 43: 823-825.
113. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Mimenza-Alvarado A et al. 2003. *The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases. Effects of thymectomy in six cases with rheumatoid arthritis and one case with systemic lupus erythematosus.* *Neurologia.* 18: 54-58.

114. Thomas PA. 2011. The need for organization and collaboration: establishing a thymoma registry. *Thorac Surg Clin.* 21: 131-134.
115. Toker A, Eroglu O, Ziyade S et al. 2005. *Comparison of early postoperative results of thymectomy: partial sternotomy vs. videothoracoscopy.* *Thorac Cardiovasc Surg.* 53: 110-113.
116. Vachlas K, Zisis C, Rontogianni D et al. 2012. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 20: 48-52.
117. Vaiopoulos G, Sfikakis PP, Kapsimali V et al. 1994. *The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis.* *Postgrad Med J.* 70: 741-745.
118. Villani A, Primeri P, Adducci G et al. 1993. *Anesthesia in thymectomy. Experience with 115 cases.* *Minerva Anesthesiol.* 59: 93-99.
119. Voltz RD, Albrich WC, Nägele A et al. 1997. *Paraneoplastic myasthenia gravis: Detection of anti MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor.* *Neurology.* 49:1454-1457.
120. Watanabe A, Watanabe T, Obama T et al. 2004. *Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 127: 868-876.
121. Weydert JA, De Young BR, Leslie KO. 2009. *Recommendations for the reporting of surgically resected thymic epithelial tumors.* *Human Pathology.* 40: 918-923.
122. Yen YT, Lai WW, Wu MH et al. 2011. Thymic neuroendocrine carcinoma and thymoma are both associated with increased risk of extrathymic malignancy: a 20-year review of a single institution. *Ann Thorac Surg.* 91: 225-226.
123. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. 2011. *Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis?* *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 12: 40-46.
124. Zbiti N, Ouadnoui Y, Arrayhani M et al. 2009. *Glomerulonephritis and thymoma: A case report and review of the literature.* *Rev Pneumol Clin.* 65: 322-324.
125. Zivković SA, Medsger TA. 2007. Myasthenia gravis and scleroderma: two cases and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 109: 388-391.

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn **Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch**, dem Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, an dessen Klinik ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn **Prof. Dr. med. Rudolf Hatz** bedanken, der das Thema stellte und mir mit seinen Anregungen und Ratschlägen zur Seite stand. Den Gedankenaustausch über spezielle Fragen und Probleme habe ich als sehr hilfreich und bereichernd empfunden. Einen besonderen Dank für die kompetente, hervorragende Betreuung, das unermüdliche Engagement, den Ansporn sowie die weiterführenden Ideen und Diskussionen während der gesamten Zeit der Arbeit möchte ich auch meinem Betreuer Herrn **Dr. med. Michael Lindner** aussprechen, der mich neben alltäglichen Themen zu dieser Arbeit besonders durch fachkundige Betreuung und die Beantwortung klinischer Fragen tatkräftig unterstützt hat. Vor allem danke ich ihm für seine Offenheit, seine Flexibilität und seine Geduld.

Dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München danke ich für die Durchführung des eines Kurses über die Analyse- und Statistiksoftware SPSS. Darüber hinaus möchte ich Herrn **Michael Schmidt** meinen Dank für die Hilfe in Bereichen der Datenverarbeitung und Statistik aussprechen, für die umfassende und kompetente Betreuung während der statistischen Bearbeitung der Daten sowie für wichtige, neue Impulse während der Auswertung.

Genauso gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des **Archivs** des Klinikums Großhadern und der Asklepios-Kliniken für ihre Hilfsbereitschaft und das nette Arbeitsklima. Sie standen mir bei den Recherchen im Archiv stets mit Rat und Tat zur Seite.

Auch meinen Eltern, meinem Ehemann, meinem Sohn und meinen Freunden möchte ich für den psychologischen Beistand während der Anfertigung der Dissertation sehr herzlich danken.

## **10 Lebenslauf**

*Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen nicht mitveröffentlicht.*