

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Roboter-assistierte Thymektomie mit dem da Vinci-Robotersystem  
– Evaluation einer neuen Operationsmethode

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc Swierzy

aus Burgstädt

Gutachter/in:      1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-C. Rückert  
                             2. Prof. Dr. med. H.-G. Rau  
                             3. Prof. Dr. med. M. A. Kadry

Datum der Promotion: 03. Juni 2012

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>3 EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
3.1 ANATOMIE DER THYMUSDRÜSE .....	5
3.2 MYASTHENIA GRAVIS .....	5
3.2.1 <i>Klassifikation</i> .....	7
3.2.2 <i>Diagnostik</i> .....	8
3.3 THYMOME .....	9
3.3.1 <i>Klassifikation</i> .....	9
3.3.2 <i>Diagnostik</i> .....	10
3.4 KURZSYNOPSIS ZUR THERAPIE DER MYASTHENIA GRAVIS .....	10
3.5 THYMEKTOMIE .....	10
3.5.1 <i>Entwicklung der Thymektomie von den Anfängen bis heute</i> .....	11
3.5.2 <i>Roboter-assistierte Thymektomie</i> .....	13
3.6 EVALUATION NACH THYMEKTOMIE .....	15
3.7 ZIELSTELLUNG .....	15
<b>4 MATERIAL &amp; METHODEN</b> .....	<b>17</b>
4.1 PATIENTEN & STUDIENDESIGN .....	17
4.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	17
4.3 KLASSEFICATION NACH MGFA .....	17
4.4 DAS DA VINCI ROBOTERSYSTEM .....	18
4.5 POSTOPERATIVER VERLAUF .....	19
4.6 HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	19
4.7 FOLLOW UP .....	20
4.7.1 <i>MG-spezifisches Follow up</i> .....	20
4.7.2 <i>Thymom-spezifisches Follow up</i> .....	21
4.7.3 <i>Follow up bei mediastinalen Tumoren</i> .....	22
4.8 ENDPUNKT DER STUDIE .....	22
4.9 ETHISCHE ASPEKTE .....	22
4.10 STATISTISCHE ANALYSEN .....	23
<b>5 ERGEBNISSE</b> .....	<b>24</b>
5.1 TECHNIK DER ROBOTER-ASSISTIERTEN THYMEKTOMIE .....	24
5.2 DEMOGRAFIE .....	29
5.2.1 <i>Geschlechtsverteilung</i> .....	31
5.2.2 <i>Operationsalter</i> .....	31
5.3 PATIENTENGRUPPEN NACH INDIKATION .....	32
5.3.1 <i>Patienten mit Myasthenia gravis</i> .....	32
5.3.2 <i>Patienten mit Thymomen</i> .....	35
5.3.3 <i>weitere Indikationen</i> .....	36
5.4 OPERATIONSZEITEN .....	37
5.5 HISTOLOGIE .....	38
5.6 STATIONÄRE AUFENTHALTSDAUER .....	39
5.7 KOMPLIKATIONEN .....	40
5.8 VOLLREMISSION .....	40
5.8.1 <i>Vollremission Gesamtgruppe</i> .....	40
5.8.2 <i>Vollremission geschlechtsspezifisch</i> .....	40
5.8.3 <i>Vollremission thymomspezifisch</i> .....	41
5.9 ADL-SCORE .....	42
5.10 POSTINTERVENTIONSSTATUS .....	43
5.11 FOLLOW UP BEI THYMOM .....	44
5.12 ERGEBNISSE ZU MEDIASTINALEN NEBENSCHILDDRÜSENADENOMEN .....	44
5.13 KOSMETISCHES ERGEBNIS .....	44
<b>6 DISKUSSION</b> .....	<b>46</b>
6.1 ROBOTERSYSTEME IN DER CHIRURGIE .....	46
6.2 ENTWICKLUNG DER THYMEKTOMIE AN DER CHARITÉ .....	47

6.3	SPEZIFISCHE BETRACHTUNG DER DA VINCI-ROBOTER-THYMEKTOMIESERIE AN DER CHARITÉ.....	48
6.4	MACHBARKEIT DER ROBOTER-ASSISTIERTEN THYMEKTOMIE .....	49
6.5	VERGLEICH DER ROBOTER-ASSISTIERTEN VS. DER THORAKOSKOPISCHEN THYMEKTOMIE.....	51
6.6	LAGERUNG UND OPERATIVER ZUGANG .....	52
6.7	DIE THYMEKTOMIE ALS BESTANDTEIL DER THERAPIE DER MYASTHENIA GRAVIS .....	53
6.8	THYMEKTOMIE BEI THYMOMEN .....	54
6.9	THYMEKTOMIE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	55
6.10	NUTZEN DER THYMEKTOMIE.....	57
6.11	KOSMETISCHE ERGEBNISSE .....	59
6.12	PRAXISRELEVANTE VORTEILE DES DA VINCI-ROBOTERSYSTEMS .....	59
6.13	NACHTEILE DES DA VINCI-ROBOTERSYSTEMS.....	60
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>PUBLIKATIONEN UND PREISE.....</b>	<b>77</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>ERKLÄRUNG.....</b>	<b>80</b>
<b>13</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>81</b>

## 2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AChR	Acetylcholinrezeptor
ADL	Activity of daily-life
AESOP	Automated Endoscopic System
AK	Antikörper
bzw.	beziehungsweise
Charr.	Charrière
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CSR	complete stable remission
CT	Computertomographie
d	Tag
d.h.	das heißt
et al.	et alia
g	Gramm
I	improved
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group.
k.A.	keine Angabe
Lig.	Ligamentum
m	männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M.	Morbus
MEN	multiple endokrine Neoplasien
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MIC	minimal-invasive Chirurgie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MM	minimal manifestations
MRT	Magnetresonanztomographie
MuSK	muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase

## Abkürzungsverzeichnis

n	Anzahl
N.	Nervus
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NSD	Nebenschilddrüse
p	Signifikanzwert
PR	pharmaceutical remission
QMG-Score	quantitativer Myasthenia gravis-Score
R0/R1/R2	Resektionsstatus
RAT	roboter-assistierte Thymektomie
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Tab.	Tabelle
TH1 / TH2	T-Helferzellen Typ 1 und 2
Tr.	Truncus
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V.	Vena
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional
€	Euro

## **3 Einleitung**

### ***3.1 Anatomie der Thymusdrüse***

Die Thymusdrüse besteht aus epithelialen und lymphoiden Anteilen. Ihre Funktion beim Aufbau des Immunsystems ist von essentieller Bedeutung <sup>1</sup>. In der Thymusdrüse ist größtenteils die T-Zell-Reifung lokalisiert <sup>2</sup>. In der 5. Entwicklungswoche generiert sich das retikuläre Grundgewebe aus dem entodermalen Epithel der ventralen Ausstülpung der 3. Schlundtasche. Der Thymus erfährt einen nach kaudal und medial gerichteten Deszensus zu seiner endgültigen retrosternalen Lage, um sich dort mit der Thymusanlage der Gegenseite zu vereinigen <sup>3</sup>. Mikroskopisch gliedert sich der Aufbau in eine lymphozytenreiche Rinde und ein lymphozytenarmes Mark. Makroskopisch finden sich in der Regel ein Hauptlappen und jeweils 2 untere und 2 obere Pole. Jedoch sind akzessorische Lappen keine Seltenheit.

Während des Deszensus kann es zum „Hängenbleiben“ vom Thymusgewebe kommen. Studien von Ashour, Jaretzki III und Masaoka zeigen, dass im vorderen Mediastinum von ektopen, disseminierten Inseln im parathyreoidalen, präkardialen und aortokavalen Fettgewebe auszugehen ist <sup>4-7</sup>. Die oberen Pole reichen bis zur Schilddrüse. Nach lateral grenzt beidseits der N. phrenicus an den Thymus. Die arterielle Blutversorgung stammt aus den Arteriae mammae internae und dem Tr. thyrocervicalis. Die venöse Drainage erfolgt über 2 – 4 Thymusvenen in die V. anonyma. Im Verlauf des Lebens verändert sich die Größe des Thymus. Männliche Neugeborene haben ein mittleres Thymusdrüsengewicht von 12+/-5g, Mädchen 10+/-5g <sup>8</sup>. Bis zur Pubertät kann das mittlere Gewicht 11,18 – 37,52g betragen <sup>8</sup>. Ein Involutionsprozess im Erwachsenenalter bewirkt, dass das Drüsengewicht sich reduziert. Das Ausmaß der Reduktion wird in der Literatur mit einer großen Streuung angegeben <sup>9</sup>.

### ***3.2 Myasthenia Gravis***

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, welche durch eine rasche belastungsabhängige Ermüdbarkeit bzw. Muskelschwäche der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet ist. Nach kurzer Ruhepause ist eine Restitutio wieder erreicht. Die MG ist eine Autoimmunerkrankung <sup>10</sup>. Die Symptomatik der MG wird durch Antikörper (AK) vermittelt, die gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) gerichtet sind <sup>11, 12</sup>. Bei bis zu 50% der Patienten mit einer okulären Symptomatik und 10%, die eine generalisierte MG

## Einleitung

haben, sind die Nachweise von AK nicht möglich. In diesen Fällen spricht man von einer seronegativen MG<sup>12</sup>. Die Definition der MG basiert auf klinischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Befunden<sup>13</sup>. Verschiedene epidemiologische Studien kamen nahezu zum gleichen Ergebnis, dass die MG weltweit in allen Altersgruppen und bei allen Rassen auftreten kann<sup>14-17</sup>. Sie wurden jeweils an großen Patientenkollektiven und an einem epidemiologisch klar definierten Krankengut durchgeführt. Die Prävalenz wird zwischen 4,4 – 10 / 100000 Einwohner angegeben. Die Inzidenz ist abhängig vom Alter und dem Geschlecht und beträgt 0,17 – 2,1 / 100000 Einwohner / Jahr<sup>18</sup>. Es zeigt sich eine bimodale Häufigkeitsverteilung. Frauen erkranken häufiger zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade und Männer zwischen dem sechzigsten und siebzigsten Lebensjahr, unabhängig von ethnischer oder endemischer Prädilektion<sup>15, 19</sup>. Der Pathomechanismus der raschen Erschöpfbarkeit und die verzögerte Rekonvaleszenz der quergestreiften Muskulatur beruht auf einer Störung der Signalübertragung an der motorischen Endplatte. Dabei stellt der nikotinerge AChR im Bereich der neuromuskulären Verbindung das spezifische Autoantigen dar. Die bei der MG vorhandenen polyklonalen AChR-AK stören diese Signalübertragung und sind Ursache der Symptomatik<sup>12</sup>. In 40% der Patienten, bei denen ein anti-AChR-AK-Nachweis negativ ausfällt, ist der Nachweis von AK gegen muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase (MuSK) positiv. Eine reine okuläre Ausprägung der Myasthenie mit positivem MuSK-Befund ist selten<sup>20, 21</sup>. Seronegative Myastheniker sollten eine Untersuchung hinsichtlich dieses Antikörpers erhalten. Bei Patienten, die einen positiven MuSK-AK-Befund haben, ist ebenfalls die Signaltransduktion gestört. Die myasthenierelevante Produktion von Autoantikörpern ist ein T-Zell abhängiger Prozess, wobei T-Helferzellen (TH1- und TH2-Zellen) beteiligt sind<sup>13</sup>. Auf Grund der Häufung der Thymusveränderungen bei MG ist deren Bedeutung bei der Pathogenese unbestritten. Getragen wird diese Erkenntnis durch den Zusammenhang zwischen histomorphologischen und klinisch-epidemiologischen Befunden<sup>13</sup>.

Folgende Thymusveränderungen listet Marx et al.<sup>22</sup> auf:

- lymphofollikuläre Thymitis bei MG
- Thymitis mit diffuser B-Zell-Vermehrung
- Thymitis bei seronegativer MG
- Thymusatrophie bei MG



## Einleitung

Simpson postulierte erstmals die Hypothese einer Autoimmungnese der MG <sup>23</sup>. Das Verständnis der Immunpathologie der MG basiert zu einem großen Teil auf experimentellen Arbeiten von Lindstrom. Es wurden im Tiermodell Ratten mit AChR-Antagonisten sensibilisiert. Er beobachtete muskuläre Schwächen, deren Ursache er auf neuromuskulärer Ebene fand. Mit der Applikation von Acetylcholinesteraseinhibitoren waren diese reversibel <sup>24</sup>. Die MG erfüllt fünf Kriterien einer AK-vermittelten Autoimmunerkrankung:

- AChR-Auto-AK sind bei 80-90% der Patienten mit generalisierter MG nachweisbar <sup>24</sup>
- Die Interaktion der AChR-Auto-AK mit dem Autoantigen ist morphologisch darstellbar <sup>25</sup>
- Der Transfer von AChR-AK induziert myasthene Symptome im Empfängertier <sup>26</sup>
- Immunisierung mit dem Autoantigen führt zur AK-Bildung und zu Krankheitssymptomen <sup>27</sup>
- Therapeutische Maßnahmen zur Reduktion der AK-Aktivität führen zu einer Besserung der klinischen Symptomatik <sup>28</sup>.

### 3.2.1 Klassifikation

Die amerikanische Myasthenie-Gravis-Gesellschaft (MGFA) hat eine Modifikation der von Osserman 1958 entwickelten Einteilung der MG initiiert <sup>29</sup> (Tab. 3.1). Patienten mit den gleichen Symptomen werden in Kohorten kategorisiert. Diese Klassifikation beschreibt den klinischen Schweregrad <sup>30</sup>.

1	Okuläre Form: Augenmuskeln betroffen
2a	Leichte generalisierte MG: okuläre Symptome und Schwäche der Nacken- und Extremitätenmuskulatur
2b	Leichte generalisierte MG: mit bulbären Symptomen
3	Akute schwere MG mit bulbären und respiratorischen Störungen
4	Spätform mit generalisierter Symptomatik, die in 2 Jahren aus Typ I oder II entstanden ist
5	Defektmyasthenie: chronisch, mit Muskelatrophien

Tab. 3.1: Osserman-Klassifikation <sup>29</sup>

### 3.2.2 Diagnostik

Für eine suffiziente Diagnosestellung bedarf es einer genauen Anamnese. Die Dunkelziffer der nicht erkannten MG-Fälle wird als nicht unerheblich eingeschätzt<sup>31</sup>. Pathognomisch sind folgende Symptome: Diplopie, Ptosis, Dysarthrie, Dysphagie, Schwäche der proximalen Muskulatur, Zunahme der Beschwerden nach Belastung sowie in den Abendstunden. Initial sind bei mehr als der Hälfte der Patienten die äußeren Augenmuskeln betroffen, in 20% der Fälle werden bulbäre Symptome beschrieben. Insgesamt imponiert eine Facies myopathica<sup>32</sup>. Trotz dieser eindeutigen Charakteristik ist die Diagnosefindung nicht immer ganz einfach<sup>33</sup>. Zur Quantifizierung der Muskelschwäche werden normierte Testverfahren, wie der okuläre Score nach Schumm, die im angloamerikanischen Raum genutzte Drachman-Klassifikation sowie von der MGFA modifizierte Besinger-Score genutzt<sup>12, 34, 35</sup>. Die MGFA hatte den Besinger-Score neu überarbeitet. Dieser quantitative Score zur Beurteilung der Myasthenie (QMG-Score) bietet eine ausführlichere und für die Auswertung von klinischen Studien besser verwertbare Datengrundlagen<sup>30</sup>. Eine zusätzliche Beurteilung der Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens wird mit dem Activity of daily-life score (ADL-Score) dokumentiert<sup>36, 37</sup>.

Scores ermöglichen eine Aussage über den aktuellen Zustand des Patienten durch einfache, am Krankenbett durchzuführende, nichtapparative klinische Funktionsprüfungen. Auf Grund der beliebigen Wiederholungsmöglichkeit ist man dazu in der Lage, den Verlauf besser zu dokumentieren, eine akute Exazerbation zu erkennen oder die Effizienz der angewandten Therapie zu beurteilen. Zur Zusatzdiagnostik gehören pharmakologische Testverfahren, wie z. B. der Tensilon-Test, wo Edrophoniumchlorid verwendet wird. Der rasche Wirkungseintritt dieser Substanz kann für wenige Minuten die myasthene Symptomatik deutlich lindern. Dieser Test wird als sicher angesehen, dennoch können muskarinerge Nebenwirkungen auftreten<sup>38</sup>. Elektrophysiologisch können Belastungssituationen mittels standardisierter Nervenstimulationen simuliert werden. Dabei kommt es durch eine repetitive supramaximale Stimulation zu Summenaktionspotentialen. Diese werden aufgezeichnet. Ein Dekrement, d. h. eine Abnahme der Amplitude von mehr als 10% wird als pathologisch interpretiert<sup>39</sup>. Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose kann die Testung auf AChR-Auto-AK einen wichtigen Beitrag leisten. Bei bis zu 90% aller Patienten mit einer generalisierten MG können Anti-AChR-AK nachgewiesen werden. Die okuläre Form weist noch in bis zu 50% einen positiven Antikörperstatus nach<sup>32</sup>. Keinesfalls ist von der absoluten Höhe eines AK-Wertes auf ein etwaiges Stadium der MG oder auf einen Schweregrad zurückzuschließen<sup>35</sup>. Bei einem Teil der Patienten ist dieser Test jedoch negativ. In diesen Fällen können AK gegen MuSK

vorliegen oder die Immunantwort richtet sich gegen postsynaptische Oberflächenmoleküle, welche die Acetylcholinfunktion regulieren<sup>40, 41</sup>. Hoch et al. konnten 2001 den Nachweis von Antikörpern gegen MuSK führen. Somit konnte in einem Teil der bisher als seronegativ geltenden Myasthenien ein Antikörper nachgewiesen werden. Die Therapie dieser Myasthenie ist differenziert zu betrachten<sup>42, 43</sup>. Der verbliebene Anteil der seronegativen Myastheniker unterscheidet sich kaum von der anti-AChR-positiven Myasthenie, so dass ein laborspezifisches Problem der Nachweisbarkeit angenommen wird<sup>44</sup>.

### **3.3 Thymome**

Die häufigsten Neoplasien des vorderen Mediastinums sind durch Thymustumoren verursacht. Die Thymome stellen mit rund 30% - 50% den größten Anteil dar<sup>45-47</sup>. Thymome sind von epithelialer Herkunft und sind prozentual die häufigsten Thymustumoren im adulten Lebensalter. Die Inzidenz beträgt 0,15/100000<sup>48</sup>. Thymome sind langsam wachsende Tumoren. Metastasen finden sich häufig an Pleura, Perikard oder Diaphragma<sup>49, 50</sup>. Thymome neigen zu einer späten Rezidivierung und unterliegen nicht zwingend einer Adenom-Karzinom-Sequenz<sup>51, 52</sup>. Im Gegensatz dazu haben Thymuskarzinome maligne zytologische Eigenschaften<sup>53, 54</sup>. Thymustumoren lymphoider Abstammung sind im Kindesalter weitaus häufiger als Thymome. Keimzelltumoren und mesenchymale Tumoren des Thymus sind seltene Entitäten<sup>2</sup>. Es besteht eine kausale Verknüpfung zwischen MG und Thymomen. In 15 – 20% der Fälle ist die MG mit einem Thymom assoziiert, währenddessen 30 – 50% der Patienten mit einem Thymom ebenfalls eine MG entwickeln<sup>12, 55, 56, 57</sup>.

#### **3.3.1 Klassifikation**

Die Einteilung erfolgt meist nach der World Health Organisation (WHO) -Klassifikation. Diese beschreibt folgende Subtypen: A, AB, B1-3, C. Thymome vom Typ A und AB sind als benigne einzustufen, B1-3 zeigen in zunehmender Häufigkeit klinisch maligne Eigenschaften, wobei das B3 – Thymom einen besonderen Typ eines bereits hochdifferenzierten Karzinoms darstellt. Die Thymome vom C-Typ gelten als hochmaligne bezüglich der zytologischen und klinischen Charakteristika<sup>58</sup>. Diese werden nicht mehr zu den Thymomen gezählt. Das Stadium der Invasivität des Wachstums wird durch das Masaoka-Stadium beschrieben<sup>59</sup>.

### 3.3.2 Diagnostik

Alle Patienten mit dem Verdacht auf ein Thymom erhalten eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax. Die radiologische Bildgebung des Mediastinums, speziell die CT des Thorax sind sehr gut geeignet, Thymome oder den Verdacht zu evaluieren <sup>60</sup>.

### ***3.4 Kurzsynopsis zur Therapie der MG***

Die Therapie der Myasthenie beruht auf 4 Säulen. Die Basis bilden Acetylcholinesteraseinhibitoren bei der okulären Form. Darauf aufbauend folgen Immunsuppressiva, vorrangig Glucocorticoide und Azathioprin, sowie die Thymektomie als chirurgische Therapieform bei den generalisierten Ausprägungen. Im Akutfall stehen die Plasmapherese und Immunadsorption als adäquate Therapieoption zur Verfügung. Der Schweregrad der Myasthenie bestimmt das Maß der Therapie.

### ***3.5 Thymektomie***

Die Thymektomie als operative Behandlungsoption hat das Ziel, eine Remission zu induzieren oder zumindest die Dosis von Immunsuppressiva und/oder Acetylcholinesteraseinhibitoren zu reduzieren. Hierbei ist es wichtig, eine vollständige Thymektomie mit allem perithymischen Fettgewebe vorzunehmen <sup>5</sup>. Es gibt verschiedene Indikationen, die eine Thymektomie rechtfertigen. Am häufigsten werden Thymektomien bei Patienten, die an MG erkrankt sind, durchgeführt. Die Indikationsstellung diesbezüglich ist sehr variabel. Eine einheitliche Meinung ist einerseits bei generalisierter MG gegeben, die schlecht oder gar nicht auf eine medikamentöse Therapie anspricht und andererseits bei einem positiven radiologischen Thymusbefund <sup>61</sup>. Eine kurze Krankheitsdauer vor dem operativen Eingriff scheint sich vorteilhaft auf den weiteren Krankheitsverlauf auszuwirken <sup>62</sup>. Als relative Indikation wird die Thymektomie bei Kindern und Erwachsenen über 60 Jahre, bei rein okulären Formen und stabil eingestellten Myasthenien angesehen <sup>62</sup>. In der Literatur besteht ein Konsens, Patienten im Alter zwischen der Pubertät und dem 60. Lebensjahr zu

thymektomieren<sup>63</sup>. In den letzten Jahren ergaben sich Erweiterungen des Indikations- sowie des Altersspektrums<sup>62</sup>.

Der Nachweis oder Verdacht auf ein Thymom stellt eine absolute Indikation zur Thymektomie dar. Hierbei haben die vollständige Entfernung der Drüse selbst und allen parathymischen Fettgewebes oberste Priorität. Kontraindikationen ergeben sich aus dem operativen Risiko von Komorbiditäten. Bei Erkrankungen ganz anderer Art, in denen die Pathogenese nicht vom Thymus selbst ausgeht, sondern die Thymusdrüse vielmehr als Absiedlungsort von ektopen Nebenschilddrüsenadenomen dient oder die prophylaktische Thymektomie im Rahmen eines MEN-Syndrom erfolgen muss, ist diese Operation indiziert<sup>64</sup>.

### 3.5.1 Entwicklung der Thymektomie von den Anfängen bis heute

Erste Berichte über die Thymuschirurgie reichen bis in das 19. Jahrhundert zurück. Indikationen waren Kompressionserscheinungen durch eine vergrößerte Thymusdrüse bei Kleinkindern, die an Stridor und Dyspnoe litten. 1896 führte Rehn eine transzervikale Exothymopexie bei einem Kleinkind durch. Das war der erste thymuschirurgische Eingriff<sup>65</sup>. Als erster führte Ferdinand Sauerbruch die gezielte Thymektomie bei einem Erwachsenen 1911 durch. Zu diesem Zeitpunkt war aber noch nicht klar, dass es sich um eine MG handelt. Er wählte ebenfalls den transzervikalen Zugang<sup>66</sup>. Die Indikation war eine Morbus Basedow-Erkrankung einer jungen Frau, welche gleichzeitig an MG erkrankt war. Postoperativ besserten sich die Symptome der MG deutlich<sup>66</sup>. Nachfolgende Thymektomien verliefen meistens letal. Der Grund war eine postoperative Mediastinitis, die damals unter den gegebenen Möglichkeiten schwer zu beherrschen war. 1936 wurde erneut das Interesse an der Thymektomie zur Behandlung der MG geweckt. Blalock thymektomierte eine junge Patientin mit einer MG und einem Thymom<sup>67</sup>. Blalock kam 1940 zu der Erkenntnis, dass eine partielle oder komplette mediane Sternotomie notwendig ist, um adäquat thymektomieren zu können<sup>68-71</sup>. Bis 1941 operierte Blalock 20 Patienten, führte diese Serie wegen einer Mortalität von 25% und postoperativen Ergebnissen der Besserung der Myasthenie, welche hinter seinen Erwartungen lagen, nicht weiter fort<sup>69, 70, 72</sup>. Erst in den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts hatte Keynes die Thymektomie wieder als Therapieoption der MG in den Fokus der Aufmerksamkeit bringen können<sup>73</sup>. Er wählte ebenso den Zugang über eine Sternotomie. In den Jahren 1942 – 1954 thymektomierte er insgesamt 260 Patienten<sup>73</sup>. Er beschäftigte sich intensiv mit der Thymektomie und erwarb spezialisierte Kenntnisse über die

## Einleitung

Anatomie des Thymus. Anschließend kam es zu einem Stillstand der operativen Weiterentwicklung der Thymektomie. Mit der Einführung der Immunsuppressiva in den sechziger Jahren durch Mertens et al. als neue Behandlungsoption wurde die Notwendigkeit erkannt, die Invasivität der Thymektomie zu reduzieren<sup>74, 75</sup>. 1971 rückte der transzervikale Zugang wieder in das Blickfeld des chirurgischen Interesses. Die Intention war die Umsetzung einer Minimierung der Invasivität, um das Risiko einer myasthenen Krise zu reduzieren<sup>75</sup>. Cooper führte den von ihm entwickelten Retraktor ein und konnte somit diese Operationsmethode verbessern<sup>68</sup>. Bis zum heutigen Tag findet dieses Verfahren Anwendung<sup>56, 68, 71, 75-77</sup>.

Die Erkenntnis über die Verteilung von Thymusgewebe im vorderen Mediastinum, besonders ektoper Thymuszellnester, ließ die Technik der Thymektomie erneut zum Thema einer andauernden Kontroverse werden<sup>5, 7, 78-81</sup>. Einer der Befürworter der anterioren Exenteration bzw. maximalen Thymektomie war Jaretzki. Die Grundlage dieser Überlegungen resultierte aus Analysen zur Verteilung von ektopen Thymusgewebe im vorderen Mediastinum<sup>5, 78-82</sup>. Dieses Verfahren wurde kaum angewendet, ist dennoch nach Jaretzki notwendig<sup>79</sup>. Es bleibt jedoch zu ergänzen, dass die erweiterte Thymektomie über eine Sternotomie allgemein propagiert wurde<sup>83</sup>.

Mit der thorakoskopischen Thymektomie ergab sich die Möglichkeit, den Widerspruch zwischen der notwendigen Radikalität bei möglichst geringem Operationstrauma zu lösen. Dies war der Beginn der minimal-invasiven Thoraxchirurgie. Die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet, welche durch die National Aeronautics and Space Administration (NASA) seit Ende der 80`er, Anfang der 90`er Jahre unterstützt wurde, brachte das Gebiet der „telepresence surgery“, später „telesurgery“ genannt, in das medizinwissenschaftliche Interesse<sup>84</sup>. Die NASA verfolgte das Ziel, unbemannte Rettungsaktionen ferngesteuert vorzunehmen<sup>84</sup>. Es wurde erstmals die Idee verfolgt, die „telesurgery“ - später Telemanipulation genannt - für die operative Medizin zu nutzen. Die initiale Konfiguration des Systems bestand aus einer virtuellen Konsole und Handschuhen. Alle Bewegungen wurden mit einer Software verarbeitet und in Instrumentenbewegungen übersetzt<sup>84</sup>. In der Weiterentwicklung wurden die Handschuhe durch eine Eingabekonsolle ersetzt. Bis 1994 waren 2 Robotersysteme entwickelt worden. Einerseits das da Vinci-Robotersystem von Intuitive Surgical und andererseits das „Computer-Motion-System“ ZEUS. Letzteres wurde schon sehr früh als integriertes roboterchirurgisches System entwickelt<sup>84</sup>. Das derzeit am häufigsten in der Anwendung befindliche System ist das da Vinci-Robotersystem<sup>85</sup>. Die Zahlen der roboter-assistierten Operationen steigen exponentiell an. Seit 2007 hat sich die

Zahl dieses Operationsverfahren in den USA und Europa nahezu verdreifacht. Von 80000 (2007) auf 205000 (2009). Im selben Zeitraum stieg die Anzahl der installierten da Vinci-Systeme von 200 auf 400 in Europa <sup>86</sup>. Die größten Zuwachsraten wurden im Bereich Urologie mit der Prostatektomie erreicht (Datenbank Intuitive Surgical). Mit der Einführung des da Vinci-Robotersystems für die Thymektomie konnten die Vorteile eines telemanipulatorischen Systems in gleichbleibende Radikalität bei reduziertem Operationstrauma umgesetzt werden. Die aktuelle weltweite Datenlage zeigt, dass der Zugewinn an Vollständigkeit der Radikalität der Resektion zu einem besseren Therapieergebnis führen kann <sup>6</sup>. Diese Messung der Besserung der MG ist durch eine Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie beeinflusst. Die publizierte Erfahrung der Roboter-assistierten Thymektomie ist klein <sup>65, 87</sup>.

### 3.5.2 Roboter-assistierte Thymektomie

Ein Ziel der Weiterentwicklung der endoskopischen Operationstechnik war die technische Unterstützung des Operateurs. Eine Richtung dieser Entwicklung war die Entwicklung der Telemanipulation. Das bedeutet: eine auf Software und Mechanik basierende Technik, die dem Operateur als Unterstützung dient. Es werden durch technische Verbesserungen die Bewegungen des Operateurs sicher in Instrumentenbewegungen übersetzt. Die 3-dimensionale (3D) Sicht auf den Situs und durch Miniaturisierung der Instrumente wird eine neue Qualität der Chirurgie in anatomisch engen Räumen ermöglicht. Retrospektiv gesehen ist die Entwicklung der roboter-assistierten Verfahren durch die Nachteile der Endoskopie beeinflusst worden <sup>88</sup>. Innovationen der roboter-assistierten Chirurgie sind die Darstellung eines vergrößerten 3D-Bildes und die natürliche Hand-Auge-Koordination ist wieder gegeben. Dieses System ermöglicht die Translation in allen 3 Raumachsen und damit 6 Freiheitsgrade des Instrumentariums. Die Bewegungen können skaliert übertragen werden. Der Tremor wird Software-basiert herausgefiltert. Das derzeit am häufigsten angewendete System ist das da Vinci-Robotersystem von Intuitive Surgical, bestehend aus Masterkonsole und surgical-arm-cart (Abb. 3.1 und 3.2) <sup>85</sup>. Roboter-assistierte Verfahren wurden in allen Bereichen der Chirurgie klinisch getestet <sup>6, 89-93</sup>. Eine häufige Indikation im anterioren Mediastinum ist die Thymektomie. Das thorakoskopische Spektrum der roboter-assistierten Chirurgie hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Die Zahl der durchgeführten Eingriffe ist enorm gestiegen. In Bereichen mit anatomisch engen Räumen, wie dem Mediastinum, zeigen sich die Vorteile des Systems besonders deutlich. Die 3D-Darstellung,

## Einleitung

die 6 Freiheitsgrade und die Wiederherstellung der natürlichen Hand-Auge-Koordination ermöglichen eine Operationspräzision, die in Hinblick auf die Radikalität den Anforderungen entspricht. Das Operationstrauma ist gering. Dieses Verfahren ist bei Kindern und älteren Patienten, bei denen Komorbiditäten bestehen, sehr gut anzuwenden.

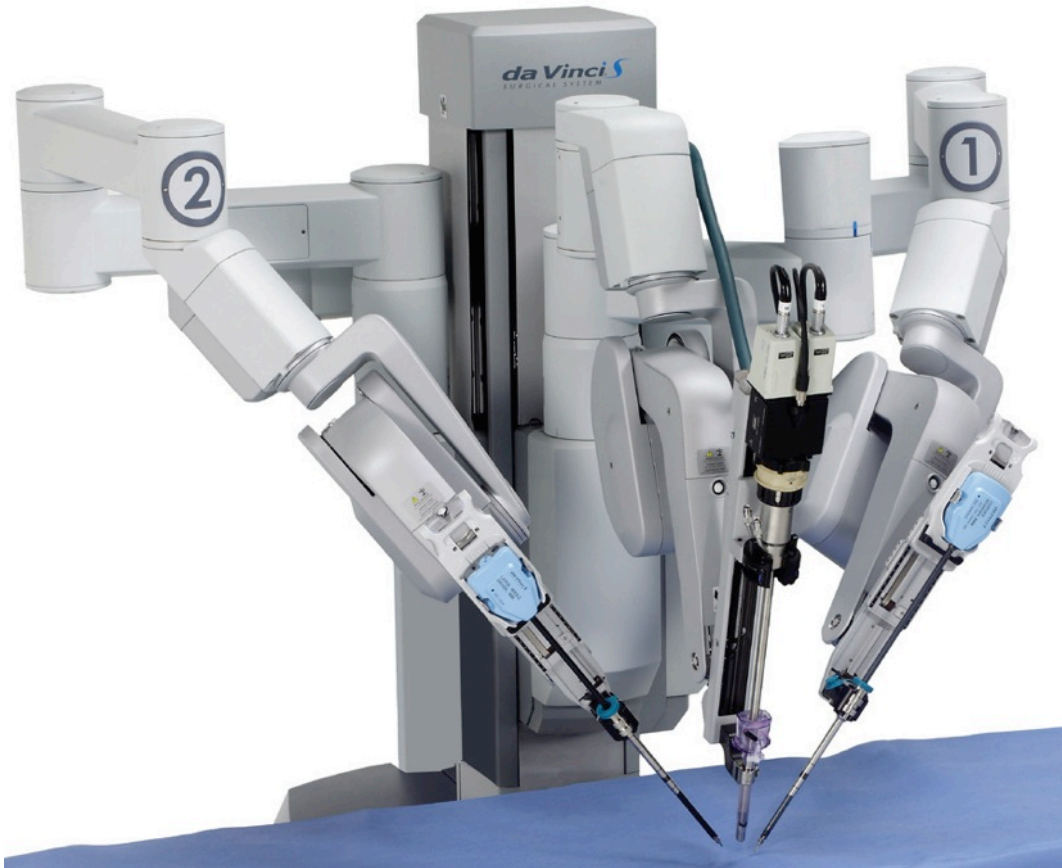


Abb. 3.1: da Vinci S System; aus: [www.intuitivsurgical.com](http://www.intuitivsurgical.com)





Abb. 3.2: Konsole des da Vinci Systems der S-Serie; [www.intuitivsurgical.com](http://www.intuitivsurgical.com)

### ***3.6 Evaluation nach Thymektomie***

Patienten sollten über einen mehrjährigen Zeitraum postoperativ beobachtet werden, um Veränderungen der Myasthenie, speziell im Sinne einer stabilen Vollremission, festzustellen. Weiterhin können auch Modifikationen in der antimyasthenen Medikation Aufschluss über die Tendenz des Krankheitsverlaufes geben. Hierzu können normierte Testverfahren wie der Postinterventionsstatus oder der ADL-Score benutzt werden (siehe 3.7.1) <sup>36</sup>.

### ***3.7 Zielstellung***

In der vorliegenden Arbeit wird eine Weiterentwicklung der Operationstechnik der Thymektomie beschrieben werden. Die Grundlage dieses Operationsverfahrens ist die

## Einleitung

thorakoskopische Thymektomie, welche seit 1994 an der Charité durchgeführt wird. Die Fortschritte der technischen Entwicklung, insbesondere im Bereich der minimal-invasiven, roboter-assistierten Chirurgie ermöglichten neue Optionen für die Thymektomie. Weiterhin soll ein Diskussionsbeitrag zu der seit langem bestehenden Kontroverse über den geeignetsten operativen Zugang gegeben werden<sup>94</sup>.

Folgende genannte Aspekte sollen mit dieser Arbeit geklärt werden.

- Ist die Operation mit dem Robotersystem im gleichen Maße durchführbar wie die bisherige thorakoskopische Variante?
- Kann ein intraoperatives Vorgehen vorab festgelegt werden und ist die Erstellung eines Operationsstandards möglich?
- Kann der linksseitige/rechtsseitige Zugang sowie die Position der Trokare validiert werden?
- Ist dieses Operationsverfahren mit überzeugenden Resultaten als Standard in der Klinik einzuführen?
- Welche sind die Vorteile und Nachteile dieses Operationsverfahrens?
- Ist es möglich, dieses Verfahren weltweit zu etablieren?
- Welche Perspektiven könnten sich der roboter-assistierten Chirurgie zukünftig eröffnen?
- Zur Ergebnisanalyse erfolgte eine Entwicklung einer Datenbank basierend auf Access und SPSS, welche suffiziente Analysen erbringen kann.

## **4 Material & Methoden**

### ***4.1 Patienten & Studiendesign***

Die prospektive Studie wurde an der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité Campus Mitte durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum reicht von Januar 2003 bis Dezember 2009. Alle mit dem da Vinci-Robotersystem (Intuitive Surgical, USA) thymektomierten Patienten wurden erfasst. Alle Thymektomien wurden nach einem standardisierten Operationsverfahren durchgeführt.

### ***4.2 Ein- und Ausschlusskriterien***

Alle Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen sind, hatten zum Zeitpunkt der Operation eine MG und/oder ein Thymom oder einen mediastinalen Tumor. Patienten mit der Diagnose MG wurden uns durch die behandelnden Neurologen zur Operation überwiesen. Als Ausschlusskriterium für die minimal-invasive Chirurgie gelten anatomische oder den Tumor selbst betreffende Eigenschaften, die ein solches Vorgehen nicht zulassen, wie z.B. ein Thymuskarzinom.

### ***4.3 Klassifikation nach MGFA***

Die MG wurde nach den Kriterien der MGFA klassifiziert <sup>30</sup> (Tab. 4.1). Die Einstufung erfolgte durch Neurologen. Diese Klassifikation ermöglicht eine einheitliche Einteilung jeden Schweregrades. Weiterhin wird durch die Unterverteilung a und b jeweils die Prädominanz für axiale bzw. bulbäre Symptomaten zum Ausdruck gebracht.

Klasse	Symptomatik
I	okulär, sonstige Muskeln unauffällig
II	Leichte generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IIa	Überwiegend Rumpf und Extremitäten betroffen (evtl. orofaziale Symptome)
IIb	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskulatur (evtl. Rumpf- /Extremitätenmuskulatur betroffen)
III	Mäßiggradige generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IIIa	Überwiegend Rumpf und Extremitäten betroffen (evtl. orofaziale Symptome)
IIIb	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskulatur (evtl. Rumpf- /Extremitätenmuskulatur betroffen)
IV	Schwere generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IVa	Überwiegend Rumpf und Extremitäten betroffen (evtl. orofaziale Symptome)
IVb	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskulatur (evtl. Rumpf- /Extremitätenmuskulatur betroffen), Magensonde
V	Intubationspflicht

Tab 4.1: Klinische Klassifikation der MG (nach MGFA)

#### ***4.4 Das da Vinci-Robotersystem***

Alle Patienten wurden Ein-Lungen-beatmet. Nach Lagerung erfolgte der Zugang über 3 Trokare, sowie die Konnektion mit dem da Vinci-System. Das Robotersystem besteht aus einer Eingabekonsole sowie dem surgical-arm-cart, welches die Bewegungsinformationen des Operateurs an der Konsole in Bewegungen in situ umwandelt. Das 3D-Bild kann bis zu 5-fach vergrößert werden. Bewegungen werden skaliert übertragen. Die Operationsprozedur ist standardisiert und leitet sich aus der thorakoskopischen Erfahrung her. Das Instrumentarium

bestand aus einer Faszange, welche mit bipolarem Strom ausgestattet ist, weiterhin aus einem Dissektor, der auf der Basis von Ultracision arbeitet und einem Clipsetzer. Selten wurde auch ein Hook-Haken eingesetzt (Abb. 4.1).

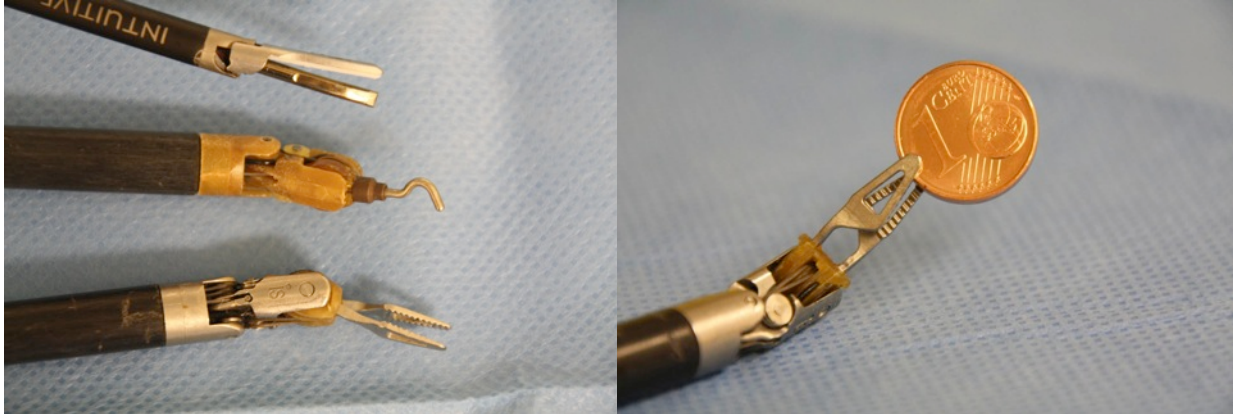


Abb. 4.1: da Vinci-Instrumentarium; links von oben: Ultracision, Hook-Haken, bipolare Faszange; rechts: Größenvergleich mit einem 1-Cent-Stück

In den meisten Fällen wurde der Zugang von links gewählt. Besondere anatomische Gegebenheiten oder Lokalisationen von Tumoren können den rechtsseitigen Zugang notwendig werden lassen. Die Thymusdrüse und das sie umgebenden Fettgewebe wurden en bloc entfernt. Zum Abschluss wurde eine Thoraxdrainage eingelegt, die Inzisionsstellen verschlossen und der Patient im Operationssaal extubiert.

### ***4.5 Postoperativer Verlauf***

Direkt postoperativ wurden die Patienten intensivmedizinisch überwacht. Die Patienten wurden in einem stabilen Allgemeinzustand zurück auf die Normalstation verlegt. Es erfolgten eine intensive Atem- u. Physiotherapie, sowie die Entfernung der Thoraxdrainage bei unauffälligem Röntgenthoraxbefund und einer Sekretionsmenge < 200ml/d.

### ***4.6 Histologische Untersuchungen***

Alle Präparate wurden im Pathologischen Institut der Charité, Campus Mitte histopathologisch untersucht. Die Referenzuntersuchung erfolgte bei Prof. Müller-Hermelink in Würzburg und ab 2009 bei Prof. Marx in Mannheim. Die Maße werden in mm, das

## Material & Methoden

Gewicht in g dokumentiert. Bei Thymomen wird der Befund durch das WHO-Stadium, das Masaoka-Stadium, Resektionsstadium und Tumorgröße ergänzt (siehe Tab. 4.2 und 4.3)<sup>95</sup>.

A	medulläres Thymom
AB	Thymom vom Mischtyp
B1	vorwiegend kortikal
B2	kortikal
B3	gut differenziertes Thymuskarzinom
C	hochmalignes Thymuskarzinom

Tab. 4.2: WHO-Klassifikation der Thymome

Stadium	Definition
I	Mikroskopisch komplett bekapselter Tumor
IIa	Mikroskopisch transkapsuläre Invasion
b	Makroskopische Invasion in perithymisches Gewebe ohne die mediastinale Pleura oder das Perikard zu durchbrechen
III	Invasion in benachbarte Organe (Perikard, große Venen, Lunge)
IVa	Pleurale oder perikardiale Metastasen
b	Lymphogene oder hämatogene Metastasen

Tab. 4.3: Thymomklassifikation nach Masaoka/Koga<sup>59</sup>

### **4.7 Follow up**

Die Nachkontrolle erfolgte um den 10. postoperativen Tag zur Verlaufskontrolle und der Nahtmaterialentfernung. Es wurden der histologische Befund und das sich daraus ergebende Procedere besprochen.

#### **4.7.1 MG-spezifisches Follow up**

Die Medikation bezüglich der Myasthenie wurde direkt postoperativ nicht verändert. Dies erfolgte in den nachfolgenden Visiten in der Myasthenieambulanz, wohin die Patienten zur

## Material & Methoden

regelmäßigen Kontrolle einbestellt wurden. Zusätzlich wurde einmal pro Jahr ein Interview mit den Patienten durchgeführt, bei dem folgende Fragenkomplexe bearbeitet wurden:

- Aktuelle Symptomatik
- Änderung der Symptomatik nach der Thymektomie
- Aktuelle Medikation und deren Änderung postoperativ
- Zustand der Narben und subjektives Wohlbefinden
- Abfrage des ADL-Fragebogens

Aus diesen Daten erfolgte die Einteilung des Postinterventionsstatus nach den Beurteilungskriterien nach Thymektomie bei MG (Tab. 4.4). Die Verläufe der MG jedes einzelnen Patienten wurden in einer Kohortenanalyse dargestellt. Dabei wurden Zeitpunkte nach 1; 2; 3 und 6 Jahren gewählt.

Komplette Remission (CSR)	Symptomfreiheit ohne Therapie (mind. 1 Jahr), isolierte Augenheberschwäche wird nicht berücksichtigt
Pharmakologische Remission (PR)	wie CSR unter Therapie, Patienten mit Acetylcholinesteraseinhibitoren werden exkludiert
Minimale Manifestationen (MM)	nahezu symptomfrei, keine funktionelle Einschränkung, leichte Schwäche
MM-0	ohne spezifische Therapie seit einem Jahr
MM-1	Pat. unter Immunsuppression, ohne Acetylcholinesteraseinhibitoren
MM-2	geringe Tagesdosis Acetylcholinesteraseinhibition (< 120 mg/d Pyridostigmin)
MM-3	> 120 mg/d Pyridostigmin

Tab. 4.4: Beurteilungskriterien des Postinterventionsstatus nach RAT bei MG (nach MGFA)<sup>30</sup>

Der ADL-Score bewertet Handlungen und Aktivitäten des täglichen Lebens (Tab. 4.5).

### 4.7.2 Thymom-spezifisches Follow up

Entsprechend des histologischen Befundes wurde in einem interdisziplinären Tumorboard über eine adjuvante Radiotherapie entschieden. Im ersten postoperativen Jahr erfolgte halbjährlich eine CT-Thoraxuntersuchung, ab dem 2. Jahr einmal jährlich.

Scorewerte	0	1	2	3
Sprechen	normal	zeitweise undeutlich, nasal	dauernd undeutlich oder nasal, noch verständlich	Sprache nicht mehr verständlich
Kauen	normal	Ermüdung bei festen Speisen	Ermüdung bei weichen Speisen	Magensonde
Schlucken	normal	gelegentliches Würgen, Husten	häufiges Würgen, Husten; Diätänderung nötig	Magensonde
Atmen	normal	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Beatmung
Zähneputzen	normal	anstrengend, ohne Pause möglich	Pausen nötig	nicht selbständig möglich
Aufstehen aus einem Stuhl	normal	mühsam, gelegentliche Hilfe mit den Armen	sehr mühsam, geht mit Hilfe der Arme	nicht selbständig möglich
Diplopie	nie	gelegentlich, nicht täglich	täglich, nicht konstant	konstant
Ptose	nie	gelegentlich, nicht täglich	täglich, nicht konstant	konstant

Tab. 4.5: ADL-Score<sup>36</sup>

### 4.7.3 Follow up bei mediastinalen Tumoren

In diesen Fällen entspricht das Nachbehandlungsschema den speziellen Anforderungen der jeweiligen Entität.

## 4.8 Endpunkt der Studie

Als Endpunkt der Studie gilt das Ende der Beobachtungszeit (31.12.2010).

## 4.9 Ethische Aspekte

Alle Patienten wurden über diese anerkannte und gut etablierte Operationsmethode mit dem da Vinci-Robotersystem aufgeklärt und haben dieser Operation zugestimmt. Weiterhin waren



die Patienten einverstanden, dass Daten über den postoperativen Krankheitsverlauf in anonymisierter Form erhoben und weiterverarbeitet wurden. Dabei wurden die Kriterien des Good Clinical Practice berücksichtigt.

### ***4.10 Statistische Analysen***

Die Datenbank wurde mit der Software Microsoft Access 2003 programmiert und die Daten prospektiv eingepflegt. Alle weiteren Berechnungen von Häufigkeiten, die deskriptive Datenanalyse, Berechnung des Follow up und der kumulativen Wahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier wurden mit der Software SPSS 17.0 durchgeführt <sup>96</sup>. Die Signifikanzberechnung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Maße und Gewichte der Präparate, sowie die Zeiten des Follow up werden jeweils mit dem Medianwert sowie der Range angegeben. Nominaldaten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (+/-SD) angegeben.

Die Auswertung des Verlaufes der MG wurde mittels Kohortenanalysen durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Technik der roboter-assistierten Thymektomie

Das Robotersystem steht seit Januar 2003 der chirurgischen Klinik der Charité, CCM zur Verfügung. Das roboter-assistierte Operationsverfahren der Thymektomie beruht auf Erfahrungswerten, welche im Vorfeld mit der herkömmlichen thorakoskopischen Methode seit 1994 gesammelt wurden. Diese Anwendungsbeobachtung diente unter anderem dazu, das Verfahren zu entwickeln und zu etablieren.

Der Patient wird auf einer Vakuummatratze an der linken Kante des Operationstisches gelagert. Der linke Arm wird unterhalb des Operationstischniveaus positioniert (Abb. 5.1). Diese spezielle Lagerung erlaubt einen großen Aktionsradius der Arbeitsarme des da Vinci-Robotersystem. Eine Variation der Lagerung des Armes war bei Patienten, die sehr adipös waren notwendig. Nach Aktivierung der Vakuummatratze ist die Lagerung des Patienten kippstabil und der Operationstisch wird in eine Rechtsseitenlage von 30° geneigt. Der OP-Tisch wird so gestellt, dass das Robotersystem problemlos am rechten Kopfende zum Patienten gefahren werden kann.



Abb. 5.1: Die Lagerung des Patienten auf dem Rücken mit unterhalb des Operationstischniveaus gelagertem linken Arm bei operativen Zugang von links; die Inzisionen wurden vorab schon markiert

## Ergebnisse

Bei der Desinfektion und dem sterilen Abdecken des Operationsfeldes werden eine Erweiterung zur zervikalen Inzision oder ein zusätzlicher Zugang von rechts, sowie eine mögliche Konversion zur Sternotomie als Option eingeplant. Es erfolgte die Ein-Lungen-Beatmung. Der Operateur und sein Assistent stehen an der linken Seite des Patienten. Der Monitor wird am linken Kopfende des Patienten aufgestellt. Unter Einlungenbeatmung der rechten Seite erfolgt die Platzierung des ersten 12mm Trokars im 4. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie. Durch diesen Trokar wird eine 10mm 30° Optik eingeführt. Unter visueller Kontrolle werden die beiden anderen 8mm Trokare platziert. Der obere im 3. Interkostalraum im Bereich zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie. Der Untere im 5. Interkostalraum der Medioklavikularlinie. Diese drei Platzierungen liegen bei Frauen in der submammären Umschlagsfalte, was für den späteren subjektiven Eindruck der Kosmetik positiv wahrgenommen wird (Abb. 5.2).

Die Trokare werden mit den drei Armen des Robotersystems konnektiert.

Nun erfolgte die Exploration des anterioren Mediastinum. Dabei kann die Thymusdrüse teilweise durch das präkardiale Fettgewebe hindurchschimmern. Der linke N. phrenicus stellt die laterale Begrenzung des allgemein anerkannten Operationsausmaßes nach links dar. Die im Folgenden genannten Schritte können jederzeit modifiziert werden. Sie stellen unserer Meinung nach eine optimale Abfolge der Operationsprozedur dar. In Fällen mit reichlich präkardialem Fettgewebe kann die initiale Insufflation von Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) indiziert sein. In der Regel erfolgt der Gaseinsatz erst im späteren Verlauf der Operation. Die en-bloc Resektion beginnt am linken N. phrenicus im mittleren Abschnitt des Perikards, welches nur mit wenig Fettgewebe bedeckt ist (Abb. 5.3). Häufig ist der Herzbeutel bei schlanken Patienten frei von Fettgewebe.

Die Dissektion wird bis zum Erreichen der subxiphoidalen Umschlagsfalte der Pleura vorangeführt. Für die Präparation werden das Ultraschallskalpell, der Precise bipolar dissector und selten ein Hook-Haken verwendet. Dann erfolgt die Inzision der Pleura, welche bis zur jugularen Umschlagsfalte geführt wird. Das gesamte, auf dem Perikard befindliche Gewebe wird in toto von kaudal präpariert, worin sich der rechte Thymushauptlappen abgrenzen lässt (Abb. 5.4).

## Ergebnisse



Abb. 5.2: typische Trokarlage, bei Frauen in der submammären Umschlagsfalte; der mittlere Trokar verfügt über den Anschluß zur CO<sub>2</sub>-Insufflation und dient als Kameratrokar

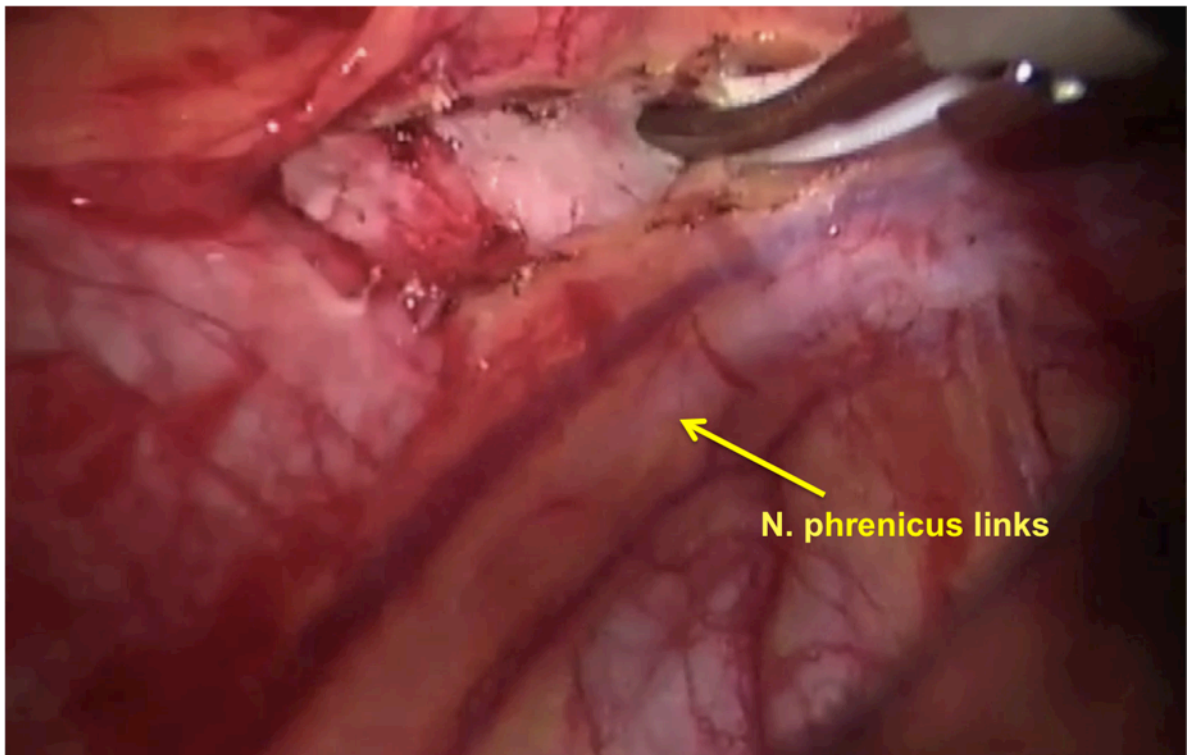


Abb. 5.3: Beginn der Dissektion am linken N. phrenicus und Aufsuchen der Grenzschicht zwischen Thymus und Perikard

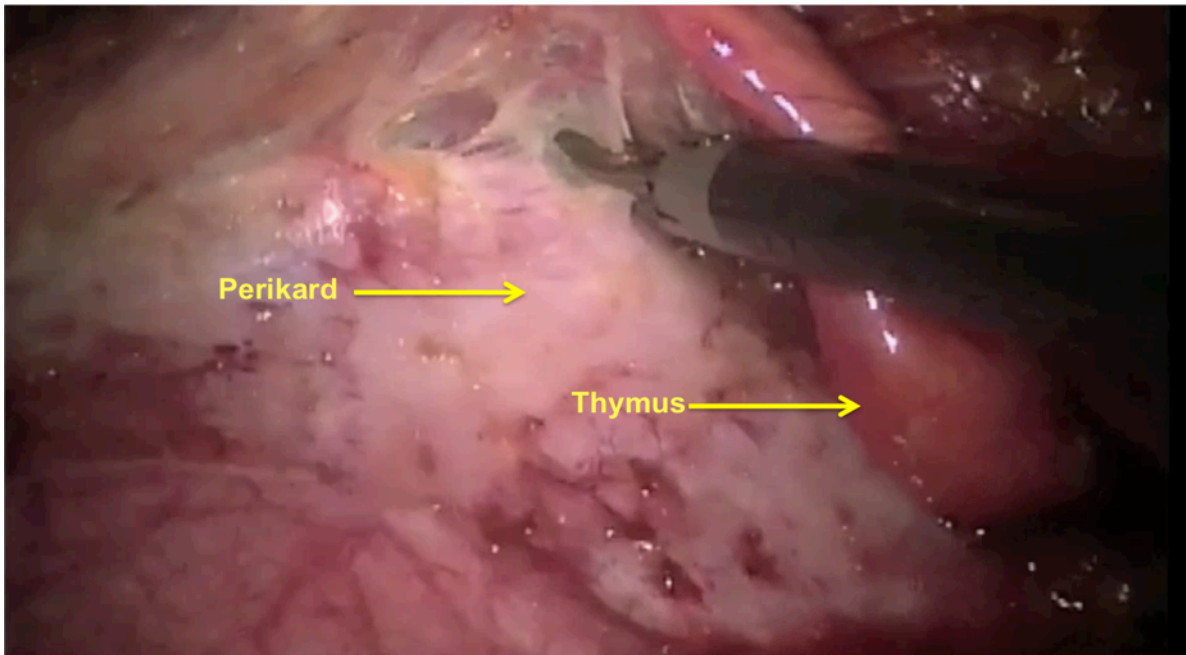


Abb. 5.4: Präparation des Thymusgewebes auf dem Perikard

Die Präparation erfolgt weiter bis in den aortokavalen Graben, der vollständig freipräpariert wird und zur rechten Lunge, die nur noch von der Pleura visceralis bedeckt ist. Für die weitere Resektion hinter dem Manubrium sterni und im Hals ist die Inzision der mediastinalen Umschlagsfalte notwendig. Hier findet sich meist ein zentrales venöses Gefäß, welches aus der Thymusdrüse kommend in die Vena anonyma mündet. Diese Vene wird nach Sir G. Keynes, welcher maßgeblich die Thymektomie etabliert hatte, Keynes-Vene genannt<sup>73</sup>. Weiterhin sind meistens bis zu 4 Thymusvenen zu finden, die mit Clips nach zentral ligiert oder mit Ultracision durchtrennt werden (Abb. 5.5).

Die oberen Thymuspole werden vorsichtig zwischen Aorta und V. anonyma hervor luxiert. Am kranialen Ende ist das Ligamentum (Lig.) thyrothymicum gut sichtbar und wird durchtrennt (Abb. 5.6).

An dieser Stelle unterscheiden sich die EndoWrist-daVinci-Instrumente durch die zusätzlichen Freiheitsgrade vom herkömmlichen, thorakoskopischen Instrumentarium und eröffnen somit neue Präparations- und Resektionsmöglichkeiten.

Einerseits können beide oder nur ein Pol unter den Gefäßen liegen. Weiterhin sind Venenanomalien nicht ausgeschlossen. Bei diesem Operationsschritt erweisen sich die abwinkelbaren Instrumentenspitzen und das vergrößerte 3D-Bild für die Präparation als äußerst vorteilhaft.

## Ergebnisse

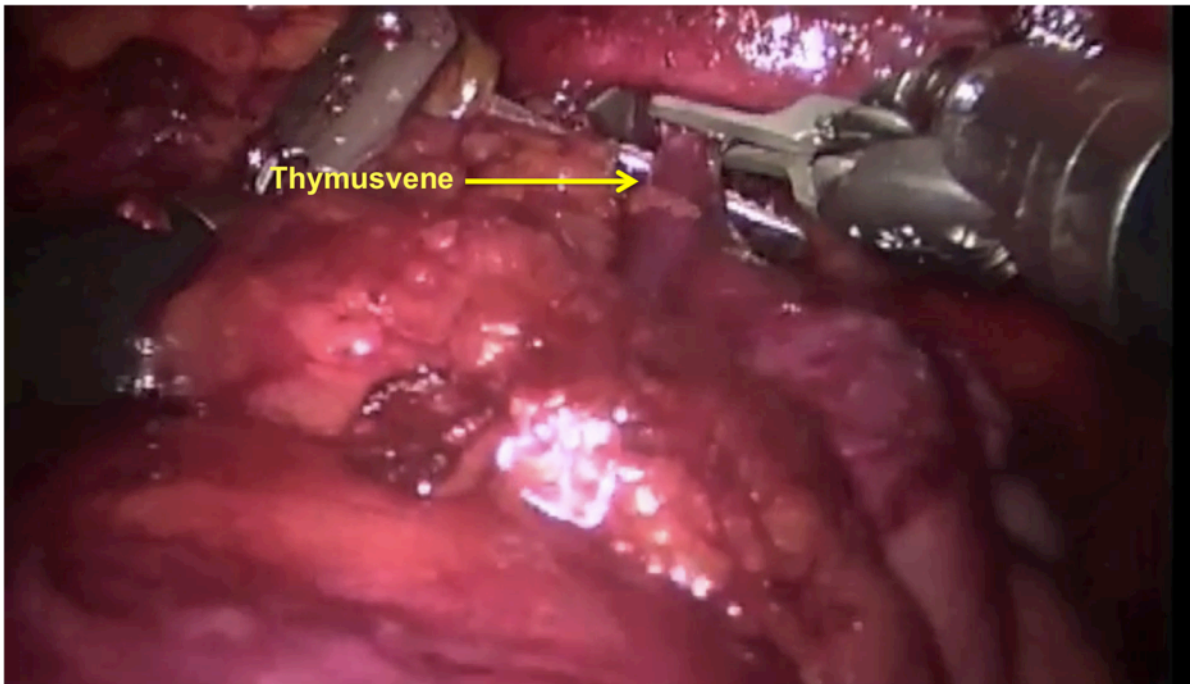


Abb. 5.5: Clipping einer Thymusvene mittels Clipsetzers

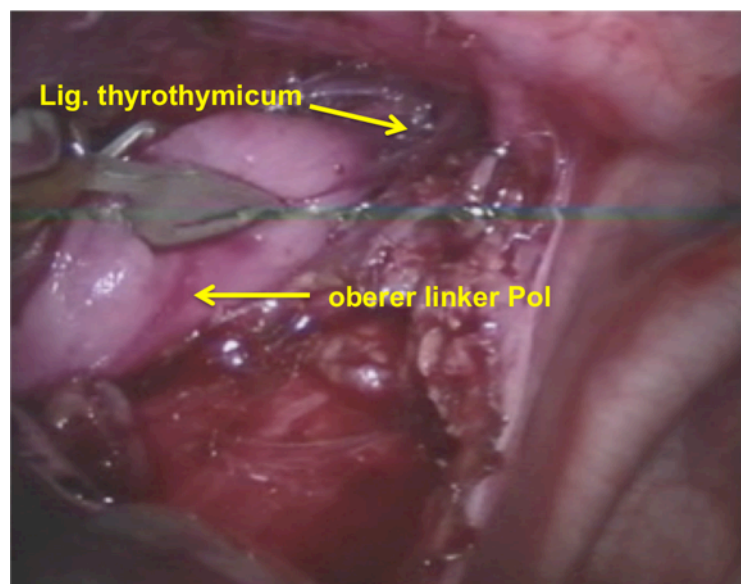


Abb. 5.6: Hervorluxieren des linken oberen Pols, welcher am Lig. Thyrothymicum aufgehängt ist

Die Präparation des rechten Lappen erfolgt unter CO<sub>2</sub>-Insufflation. In den meisten Fällen ist der gesamte rechte N. phrenicus gut sichtbar. Falls die rechte Pleurahöhle eröffnet wurde, sollte die Öffnung ein wenig erweitert werden, damit kein Pneumothorax darin gefangen wird (Abb. 5.7). Nach Abschluss der Präparation wird das da Vinci-System wieder dekonnektiert. Das Präparat wird in einen Beugebeutel (endo-bag) verbracht und über die mittlere Trokarinzision aus dem

## Ergebnisse

Operationsitus entfernt. Anschließend erfolgt eine sorgfältige Kontrolle des Situs auf verbliebenes Thymusgewebe und Bluttrockenheit. Eine Thoraxdrainage (20 oder 24 Charr.) wird eingelegt. Die Trokarinzisionen werden anatomiegerecht verschlossen. Danach wird die Thoraxdrainage unter Blähung der Lunge an das Wasserschloss angeschlossen. Eine Extubation wird noch im Operationssaal angestrebt. Anschließend wird der Patient auf die Intensivstation zur postoperativen Überwachung verlegt. Die Thoraxdrainage kann nach röntgenologischer Kontrolle schon am 1. postoperativen Tag entfernt werden.

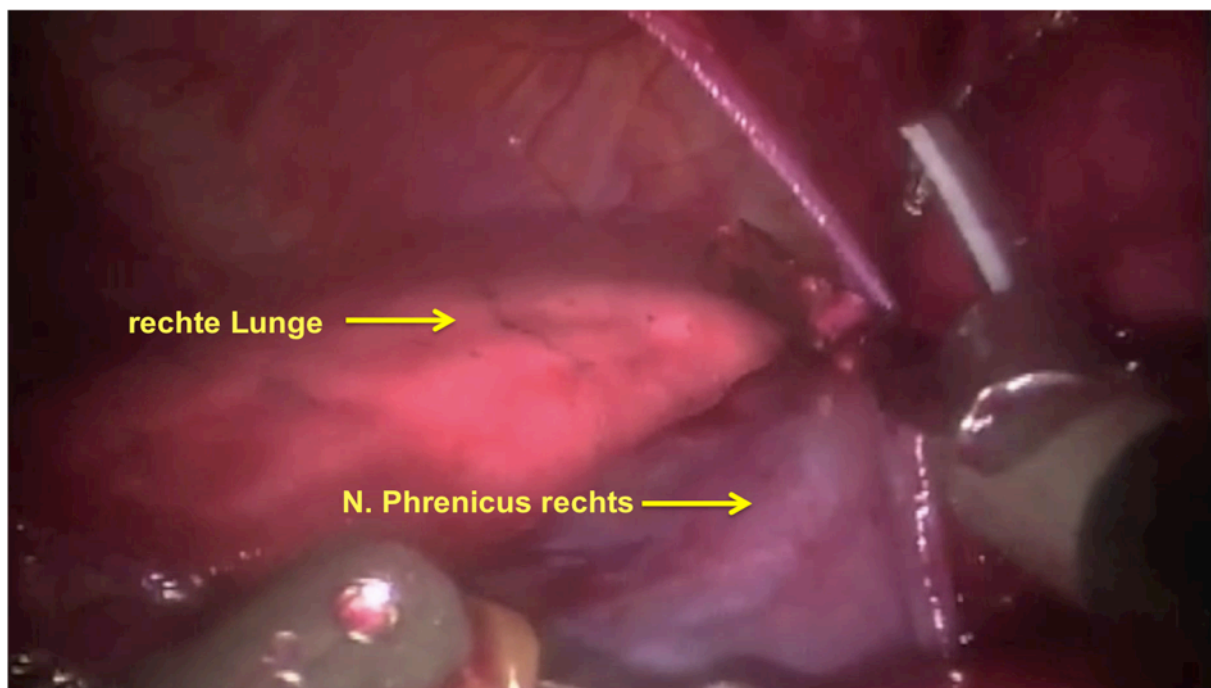


Abb. 5.7: eröffnete rechte Pleurahöhle; Blick hinter den rechten N. Phrenicus

### **5.2 Demografie**

Vom 29. Januar 2003 bis zum 31.12.2009 wurden 184 roboter-assistierte Thymektomien (RAT) durchgeführt. Ein Fall ist als Hybridverfahren zu werten. In dieser Operation war die Unterstützung von der rechten Seite mit einem starren Thorakoskop sowie 2 Instrumenten notwendig. In zwei Fällen wurde das da Vinci-Robotersystem zur Evaluation der Resektabilität eingesetzt. In beiden Fällen war eine minimal-invasive Operationsweise nicht zielführend. Diese beiden Fälle werden aus den weiteren Betrachtung exkludiert. Somit wurden im Folgenden 182 roboter-assistierte Fälle betrachtet (Tab. 5.1).

## Ergebnisse

159 (87,4%) Patienten wurden wegen einer MG operiert. In 30 (16,5%) Fällen war ein Thymom der Grund der Operationsindikation. Im Beobachtungszeitraum sind 4 Patienten verstorben. 2 Patienten hatten eine schwere Pneumonie und zwei waren herzinsuffizient. Die Todesfälle stehen in keinem Zusammenhang mit der postoperativen Phase.

Die Entwicklung der Operationszahlen an der Chirurgischen Klinik der Charité zeigt eine moderate Steigerung nach der Initialphase. Die Zahlen konnten 2010 und 2011 nach der Vorbereitung und Zertifizierung des Myastheniezentrums 2011 deutlich gesteigert werden. Jeweils 41 und 44 Patienten wurden in diesem Zeitraum thymektomiert. Diese Zahlen fließen in keine weitere statistische Betrachtung ein und werden als schwarz umrandete Balken im Diagramm aufgeführt (Abb. 5.8).

Patienten insgesamt		182
MG		159
Thymome	mit MG	21
	ohne MG	9
NSD	mit MG	1
	ohne MG	1

Tab. 5.1: Übersicht der Indikationen der RAT an der Charité im Zeitraum 29.1.03-31.12.09

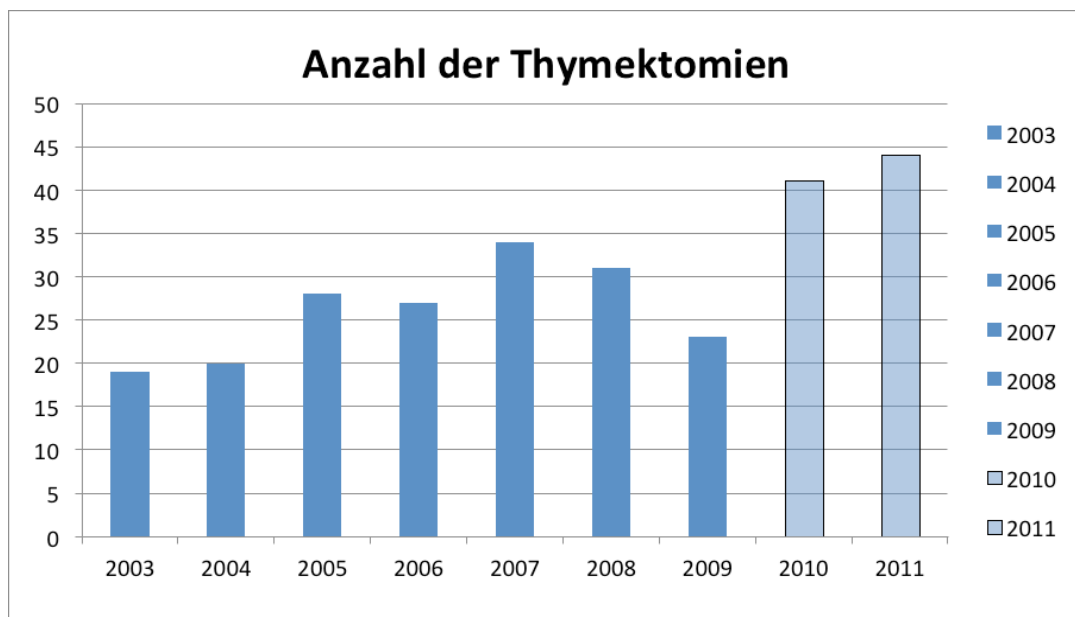


Abb. 5.8: Anzahl der durchgeführten RAT an der Charité; die schwarz umrandeten Balken zeigen die weitere Operationszahlentwicklung, diese fallen nicht in die statistische Betrachtung



### 5.2.1 Geschlechtsverteilung

Von 182 Patienten waren 115 (63%) Frauen. Somit zeigt die Geschlechtsverteilung eine Prädominanz zugunsten des weiblichen Geschlechts.

### 5.2.2 Operationsalter

Es zeigten sich 2 Häufungen des Operationsalters in Abhängigkeit vom Geschlecht. Es wurden vorrangig Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (56% aller weiblichen Patienten) und das männliche Geschlecht jenseits des 40. Lebensjahres (70% der männlichen Patienten) operiert. Dies spiegelt sich im Interquartilabstand  $w : m = 18 : 25$  wider. Das mediane Alter betrug bei den Frauen 33 Jahre vs. 52 Jahre bei den männlichen Patienten. Der Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern war signifikant ( $p=0,013$ ) (Abb. 5.9).

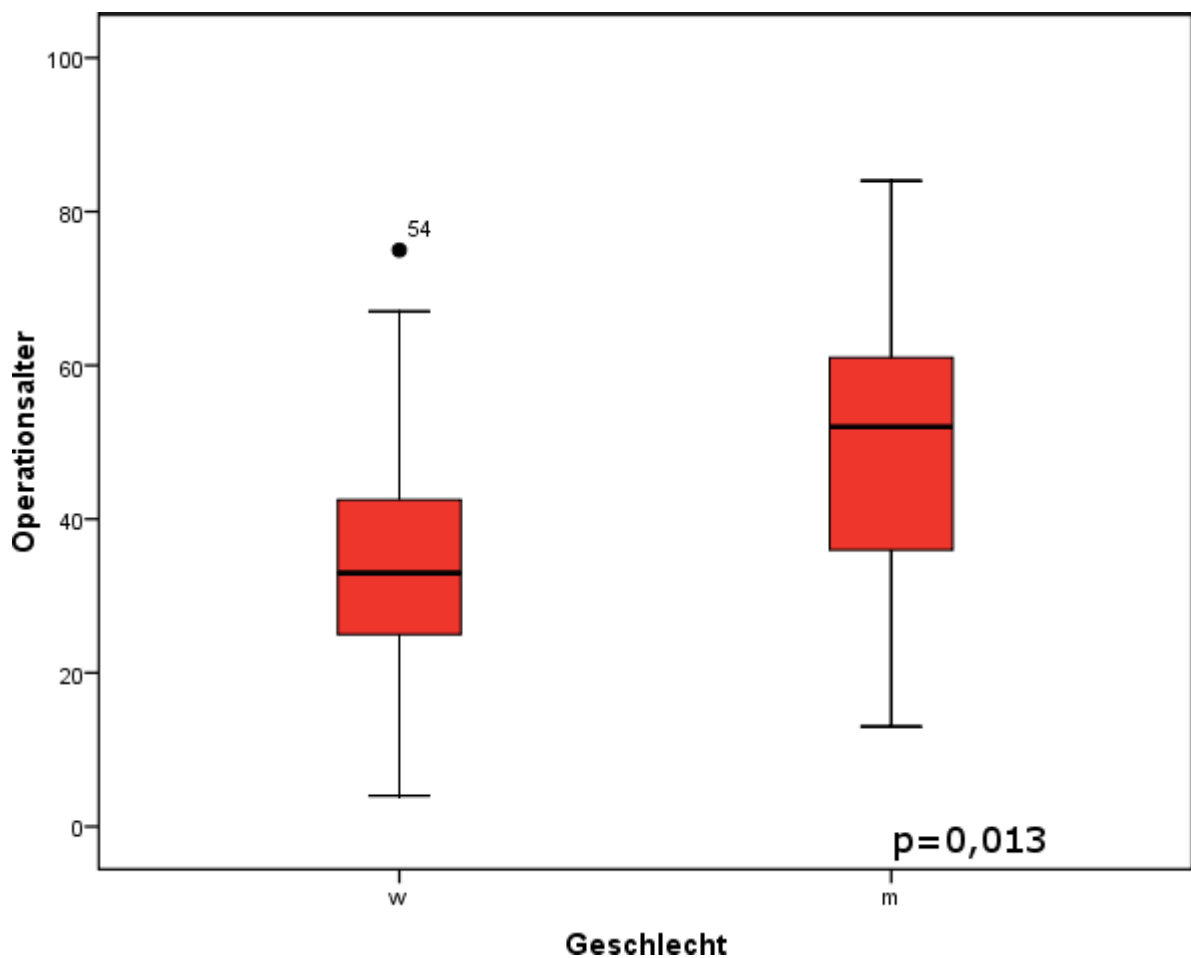


Abb. 5.9: Vergleich des Operationsalters w vs. m; der Unterschied ist signifikant

## Ergebnisse

In der folgenden Abb. 5.10 wurde der Patientenpool in Altersgruppen eingeteilt. In dieser Darstellung werden die beiden Manifestationsgipfel ersichtlich.

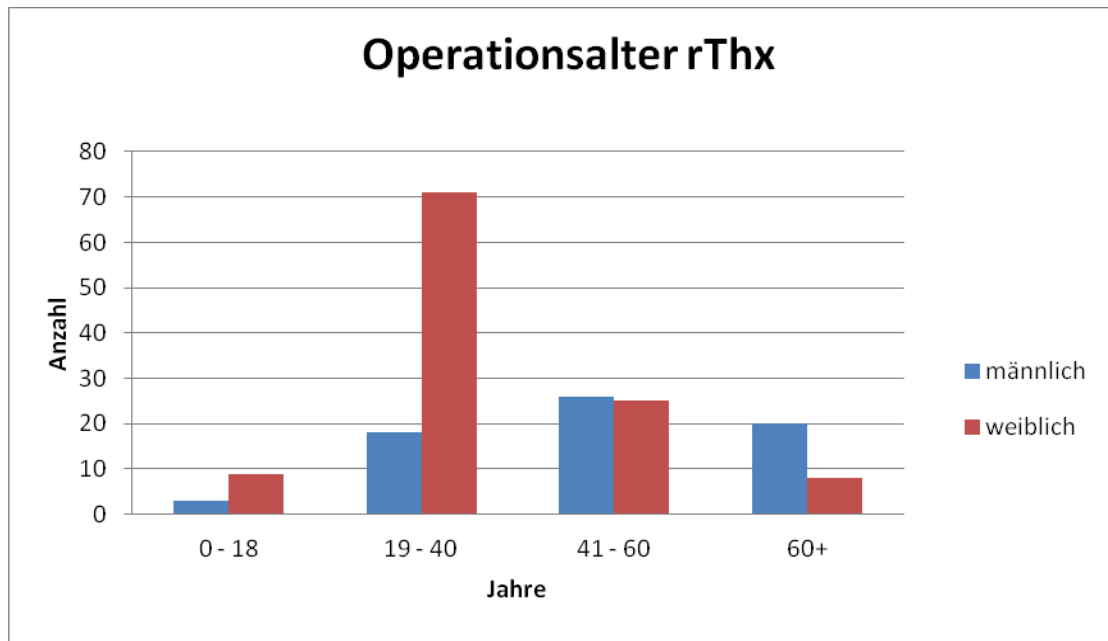


Abb. 5.10: Patientenanzahl nach Geschlecht und Altersgruppen unterteilt

### 5.3 Patientengruppen nach Indikation

#### 5.3.1 Patienten mit Myasthenia gravis

102/115 Frauen hatten eine MG. Dies entspricht einem Anteil von 88,7%. Bei den männlichen Patienten waren 57 (85%) an einer MG erkrankt. Die Schwere der MG wurde nach einer einheitlichen Klassifikation der MGFA eingeteilt<sup>97</sup>(siehe Tab. 4.1). In unserem Patientengut waren der Schweregrad II und III führend. Zusammen wurden ca. 80% aller Patienten in diesen Schweregraden subsumiert. Frauen erkrankten vorwiegend zwischen dem 20. – 40. Lebensjahr. Hierbei führen die mittleren Schweregrade II und III. In der Subgruppe der männlichen Patienten sind ebenfalls wie bei den Frauen die Schweregrade II und III zahlenmäßig am stärksten vertreten, wobei der Grad III hier fast doppelt so oft vorkommt. Ausgeprägte Formen der Myasthenie (Grad IV) manifestieren sich bei Männern noch seltener als bei weiblichen Patienten. Patienten im Alter < 19 Jahre und Frauen > 60 Jahre hatten in dieser Analyse nie eine okuläre Myasthenie. Der MGFA-Grad IV trat bei männlichen Patienten erst im Alter > 60 Jahre auf.

## Ergebnisse

Die Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosesicherung der Myasthenie umfasste mitunter beträchtliche Zeiträume. Die Patienten wurden dazu befragt, zu welchem Zeitpunkt erste myastheniespezifische Symptome auftraten. Die Daten von insgesamt 107 (58,8%) Patienten waren diesbezüglich verwertbar. Im Jahr 2003 betrug das Zeitintervall im Mittel 15,5 Monate und im Jahr 2009 9,1 Monate. Durchschnittlich vergingen 12,4 Monate vom Erstsymptom bis zur Thymektomie. Das Zeitintervall von der Diagnosestellung zum Operationstag umfasste im Durchschnitt 13,4 +/-24 (0-153) Monate. Bei 2 Patienten war die Diagnose MG 153 bzw. 135 Monate bekannt, bevor die Thymektomie durchgeführt wurde. Die beiden Werte sind als Ausreißer zu werten. Werden diese aus der statistischen Wertung exkludiert, so verringert sich der Durchschnittswert auf 10,9 +/-16 (0-79) Monate.

Der Überblick über das Alter zum Zeitpunkt der Thymektomie bei den Frauen zeigt 2 Häufungen. Die erste und deutlich ausgeprägtere Häufung ist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren zu finden. Der zweite weniger stark ausgeprägte Peak ist am Übergang 5. Dekade/6. Dekade (Abb. 5.11).

Die Verteilung der Häufigkeiten des Operationsalters bei den Männern verhält sich invers zu den der Frauen. Bis auf den Peak zwischen dem 25. – 30. Lebensjahre verteilen sich die meisten Patienten eher auf das mittlere bis fortgeschrittene Alter (Abb. 5.12).

# Ergebnisse

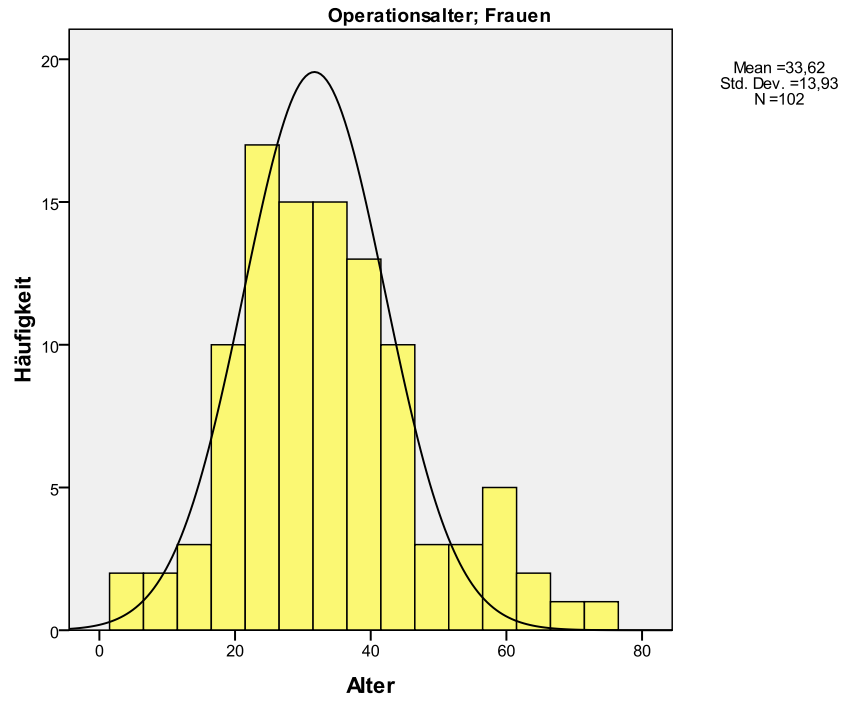


Abb. 5.11: Operationsalter der Frauen

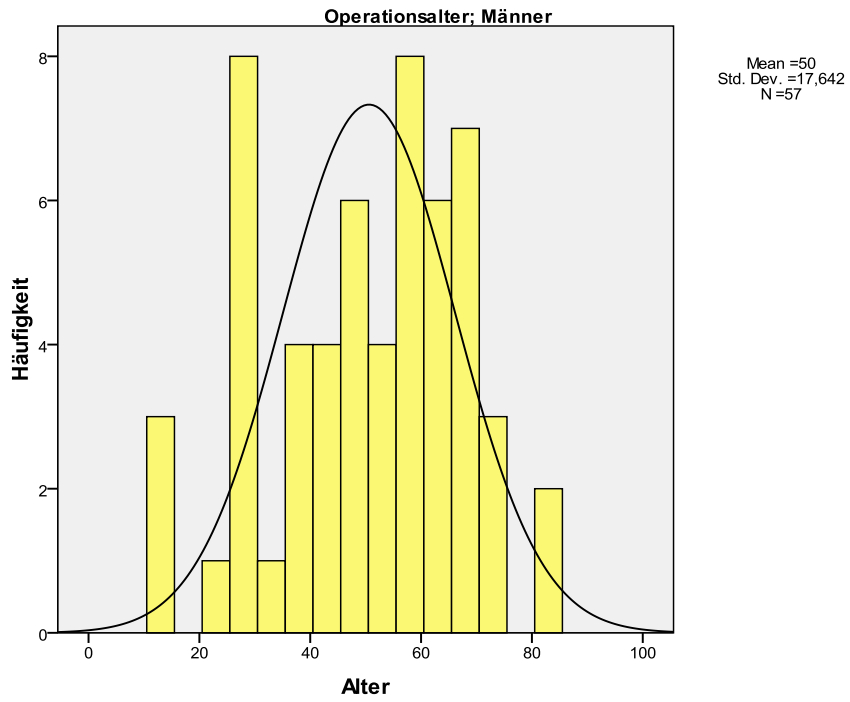


Abb. 5.12: Operationsalter der Männer

## Ergebnisse

MGFA		I	II	III	IV
Alter					
0 – 18					
w		-	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)
m		-	2 (17%)	1 (8%)	-
19 – 40					
w		8 (10%)	31(38%)	24 (30%)	4 (5%)
m		2 (2%)	3 (4%)	9 (11%)	-
41 – 60					
w		3 (7%)	11 (26%)	5 (12%)	2 (4%)
m		4 (9%)	9 (21%)	9 (21%)	-
60+					
w		-	3 (13%)	1 (4%)	1 (4%)
m		3 (13%)	3 (13%)	8 (35%)	4 (17%)

Tab. 5.2: Schweregradverteilung der MG nach Alter und Geschlecht; nach MGFA

### 5.3.2 Patienten mit Thymomen

In der vorliegenden Serie hatten 30 (16%) Patienten ein Thymom. Gleichzeitig an Myasthenie erkrankt waren 21 (70%) Thymompatienten. Das Geschlechtsverhältnis sah wie folgt aus: Männer (n=17; 57%), Frauen (n=13; 43%). Die Einteilung nach der WHO-Klassifikation ergab: A (n=2; 6,7%), AB (n=9; 30%), B1 (n=4; 13,3%), B2 (n=10; 33,3%) und B3 (n=5; 16,7%). Die Stadien nach Masaoka verteilten sich folgendermaßen: I (n=10; 33,3%), II (n=19; 63,3%) und IVa (n=1; 3,3%).

Die Planung des operativen Vorgehens, speziell des Zugangsweges von links oder rechts war abhängig von der Lage des Thymoms und möglicher Interaktionen zum N. phrenicus, Perikard und den großen Gefäßen. Die beiden folgenden Abb. zeigen das Thymom einer 43j. Frau. Dieses ist mit einer MG (IIa) assoziiert. Im CT beträgt die größte Ausdehnung 45 mm. Histologisch ergab sich der Befund eines Thymoms, WHO-Typ B1, Masaoka II (Abb. 5.13 und 5.14).

## Ergebnisse

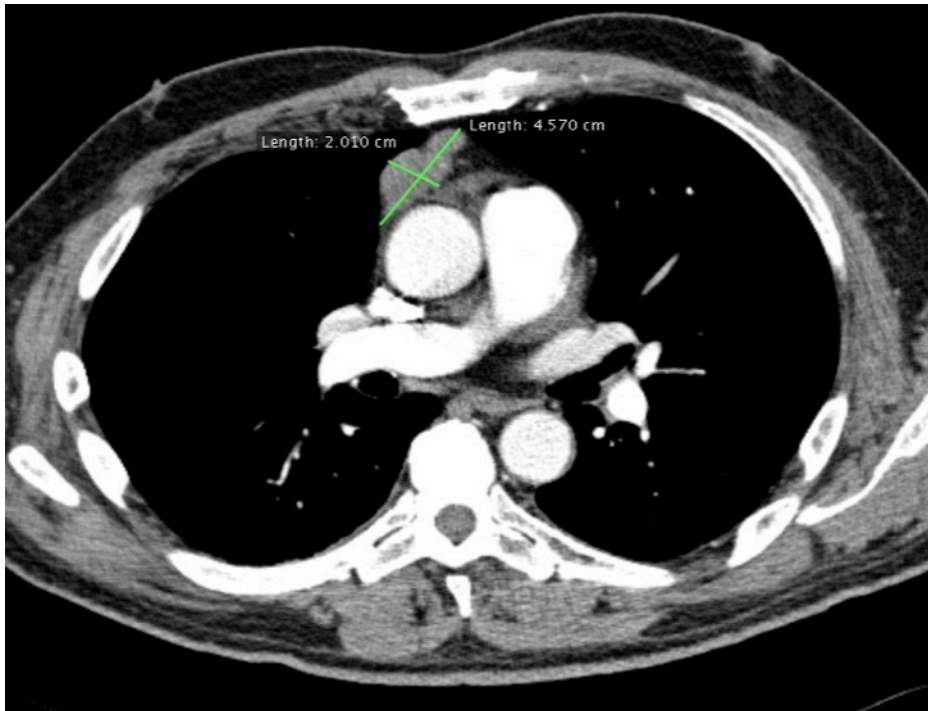


Abb. 5.13: CT-Darstellung einer mediastinalen Raumforderung von 4.5 x 2 cm



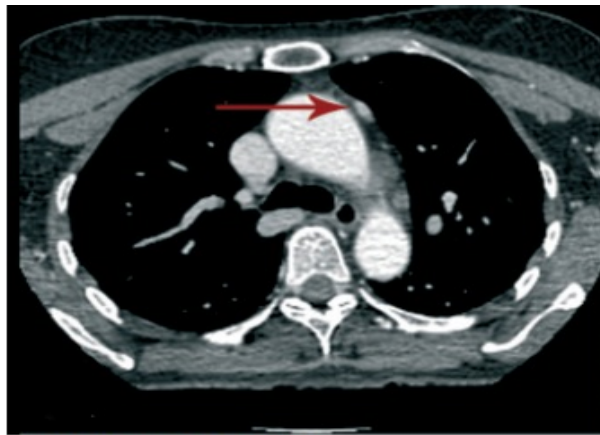
Abb. 5.14: Thymusresektat mit Thymom, partiell angeschnitten, Durchmesser 45 mm

### 5.3.3 weitere Indikationen

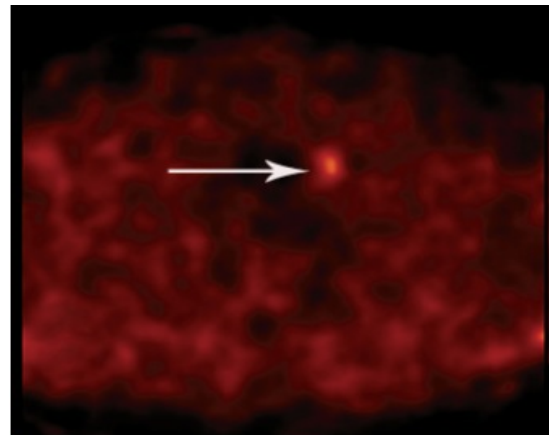
Eine weitere Indikation für das Robotersystem stellten ektope Nebenschilddrüsenadenome dar. Als präoperative Bildgebung wurde ein CT mit einer Szintigrafie softwaregestützt fusioniert. Somit konnten ektope Lagen eindeutig identifiziert werden<sup>64</sup>. Insgesamt wurden 2 Frauen mit der Indikation eines Hyperparathyreoidismus bei einer mediastinalen Nebenschilddrüsenektomie

## Ergebnisse

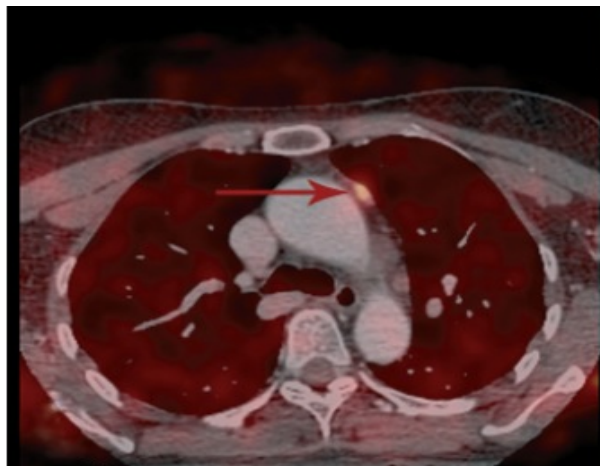
operiert. In den folgenden Abbildungen sind die Fusion sowie das intraoperative Bild dargestellt (Abb. 5.15).



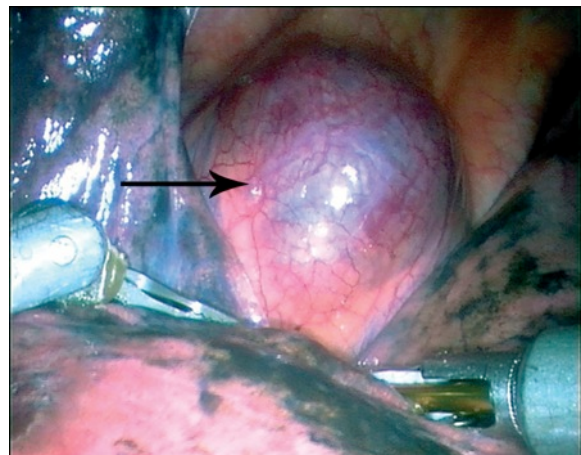
a) CT-Bild



b) SPECT-Bild



c) SPECT Fusionsbild



d) Nebenschilddrüsenkörperchen

Abb. 5.15: SPECT-Fusionsbild und intraoperative Darstellung eines ektopen Nebenschilddrüsenkörperchens<sup>64</sup>

### 5.4 Operationszeiten

Im Folgenden waren Operationszeiten Gegenstand der Untersuchung. Jeweils 20 Zeiten wurden zusammengefasst und der Durchschnitt ermittelt. Somit ergab sich eine Verlaufskurve. Die Operationszeit betrug im Mittel  $177 \pm 52$  Minuten mit einem Intervall von 55 bis 420 Minuten. Exkludiert man die Operationszeiten der Fälle, in denen ein Thymom operiert wurde, so verringert sich die Zeit auf  $175 \pm 50$  (55-360) Minuten. Thymektomien, bei denen ein Thymom als Indikation bestand, benötigten im Mittel  $192 \pm 63$  (75-420) Minuten (Abb. 5.16).

## Ergebnisse

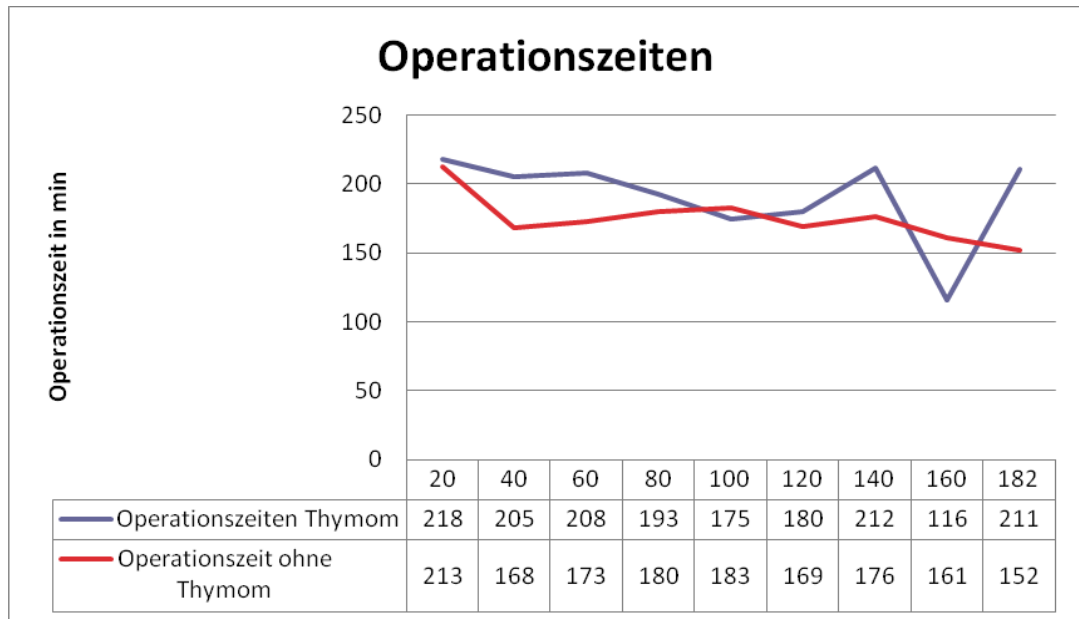


Abb. 5.16: Operationszeiten der 182 RAT

### 5.5 Histologie

Die Gesamtheit aller histologischen Befunde wird im Kreisdiagramm dargestellt (Abb. 5.17).

Die Verteilung der histologischen Ergebnisse, nach dem Geschlecht getrennt, zeigte in beiden Subgruppen ein Überwiegen der folliculären Hyperplasie. Dies war bei den weiblichen Patienten deutlich stärker ausgeprägt (53,9% vs. 28,3% zum männlichen Geschlecht).

Thymome stellten die zweithäufigste Entität in der männlichen Subgruppe dar. Die Präparate waren im Durchschnitt  $172 \pm 65 \times 76 \pm 27 \times 18 \pm 8$  mm groß und wogen  $59 \pm 43$  g. In der Tab. 5.3 wurden Patienten mit einer Myasthenie und gleichzeitigem Vorliegen eines Thymoms, sowie Myasthenie und einem solitär vorliegenden Thymom betrachtet. Die Resektate der Patienten mit einer solitären MG waren kleiner vs. Patienten mit MG und /oder Thymom. Ein Unterschied zwischen Thymom mit assoziierter MG oder solitär war nicht zu bemerken.



## Pathohistologie

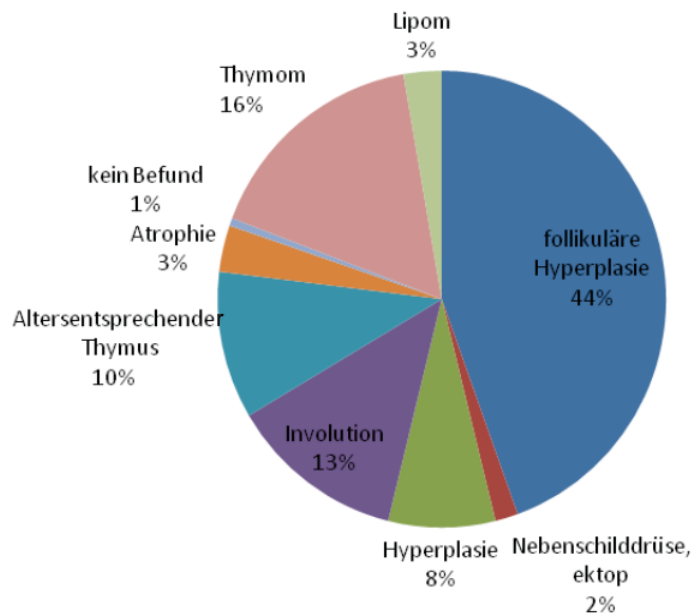


Abb. 5.17: Häufigkeit aller histologischen Befunde der RAT

	Anzahl	Länge	Breite	Dicke	Präparatgewicht
RAT nur MG	159	173+/-78	78+/-28	18 +/-8	58+/-43
RAT MG + Thymom	21	206+/-52	87+/-23	26 +/-9	93+/-55
RAT nur Thymom	9	203+/-74	74+/-24	31 +/-9	90+/-38

Tab. 5.3: Ausmaße der Resektate; Mittelwert +/- SD; Maße in mm; Gewicht in g

### 5.6 Stationäre Aufenthaltsdauer

Im Durchschnitt dauerte der gesamte neurologische und chirurgische stationäre Aufenthalt 5,3 +/- 4 Tage. Die Spannweite reichte von 2 – 46 Tagen. Im Vergleich waren die Patienten nicht länger hospitalisiert als bei anderen Verfahren. Die Spannweite bis 46 Tage ist auf einen Patienten zurückzuführen, wo präoperativ eine längere Phase zur Stabilisierung der MG indiziert war.

## 5.7 Komplikationen

Es ist von einer Komplikationen zu berichten. Es kam zu einer Nachblutung aus einer Trokarstelle, welche eine thorakoskopische Revisionsoperation erforderlich machte.

## 5.8 Vollremission

### 5.8.1 Vollremission Gesamtgruppe

Die kumulative Wahrscheinlichkeit eine Vollremission zu erreichen lag in dieser Gruppe bei ca. 42% nach rund 4 ½ Jahren (Abb. 5.18).

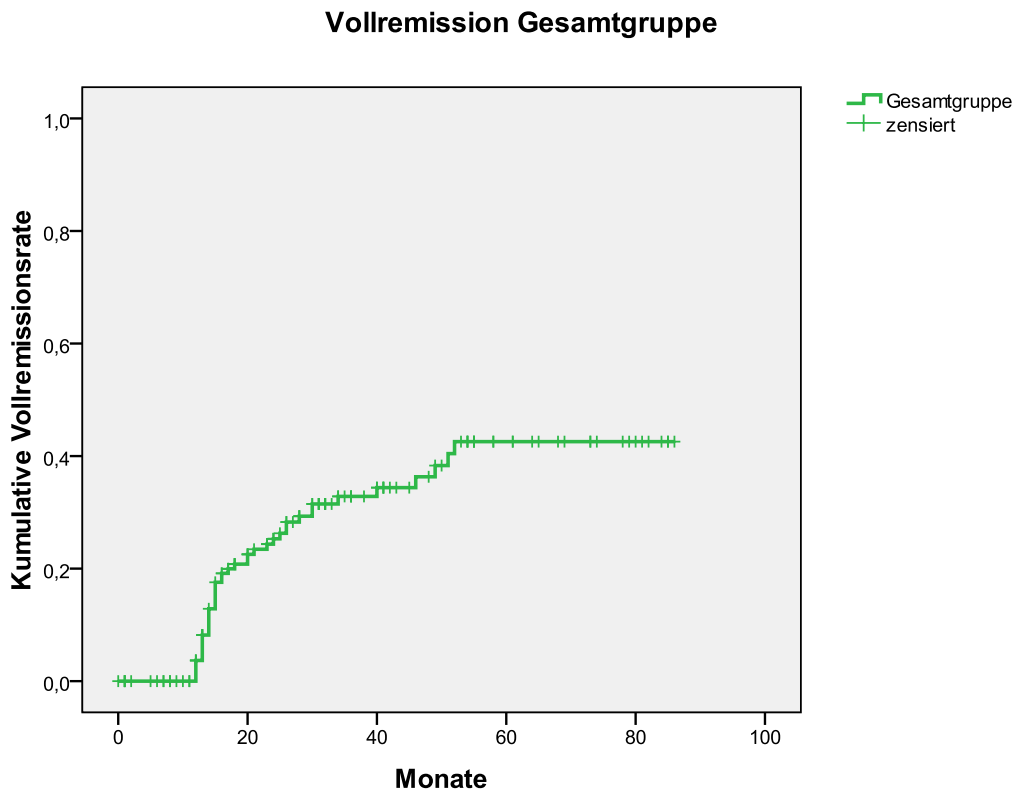


Abb. 5.18: Vollremission der Gesamtgruppe

### 5.8.2 Vollremission geschlechtsspezifisch

Werden nun die Patienten nach dem Geschlecht unterschieden und ebenfalls die Vollremission über die Zeit betrachtet, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,7$ ). Auf lange Sicht hatten Männer statistisch eine höhere Wahrscheinlichkeit, den Status einer Vollremission zu

## Ergebnisse

erreichen. Nach 60 Monaten Beobachtungszeitraum hatten Frauen eine kumulative Remissionsrate von ca. 38% im Gegensatz zu den Männern (~48%) (Abb. 5.19).

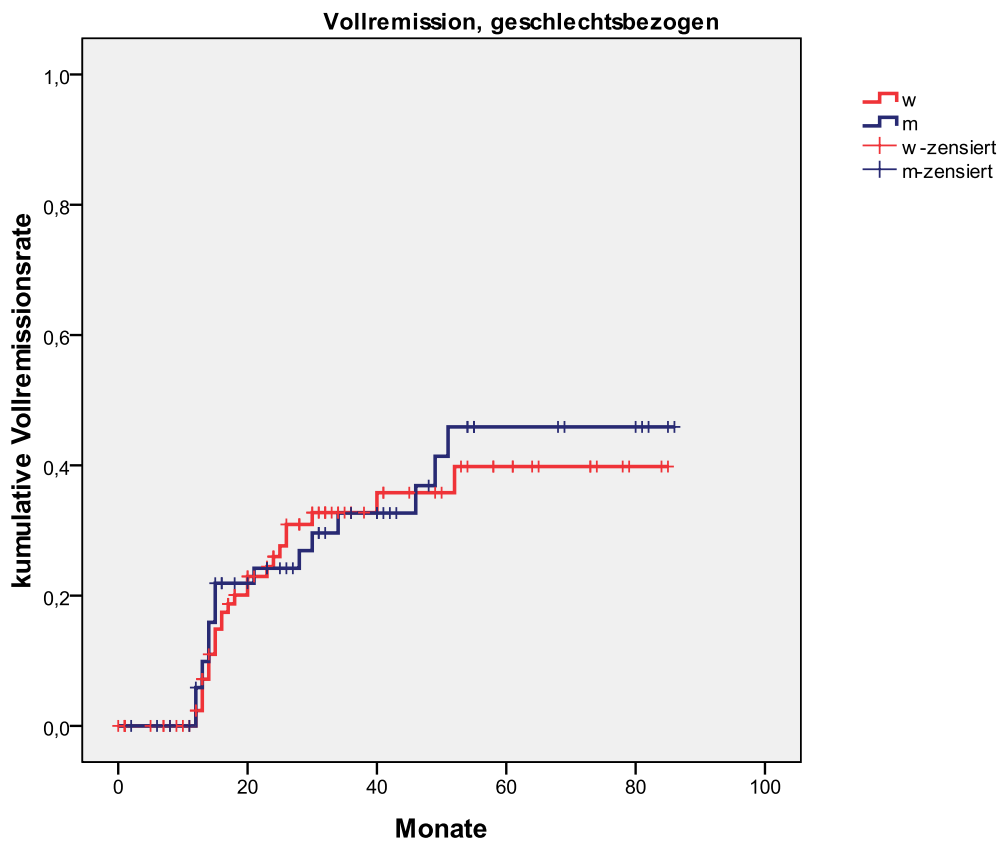


Abb. 5.19: Vollremission, geschlechtsspezifisch

### 5.8.3 Vollremission thymomspezifisch

Im Folgenden wurden nur Patienten mit einer Myasthenie und einem Thymom betrachtet. Die kumulative Vollremissionsrate erreichte fast 30%. Somit war dieses Ergebnis im Vergleich zur Gesamtgruppe Myasthenie etwas geringer. Alle Vollremissionen waren innerhalb der ersten 2 Jahre nach Thymektomie eingetreten (Abb. 5.20).

**Vollremission, Thymome gesamt**

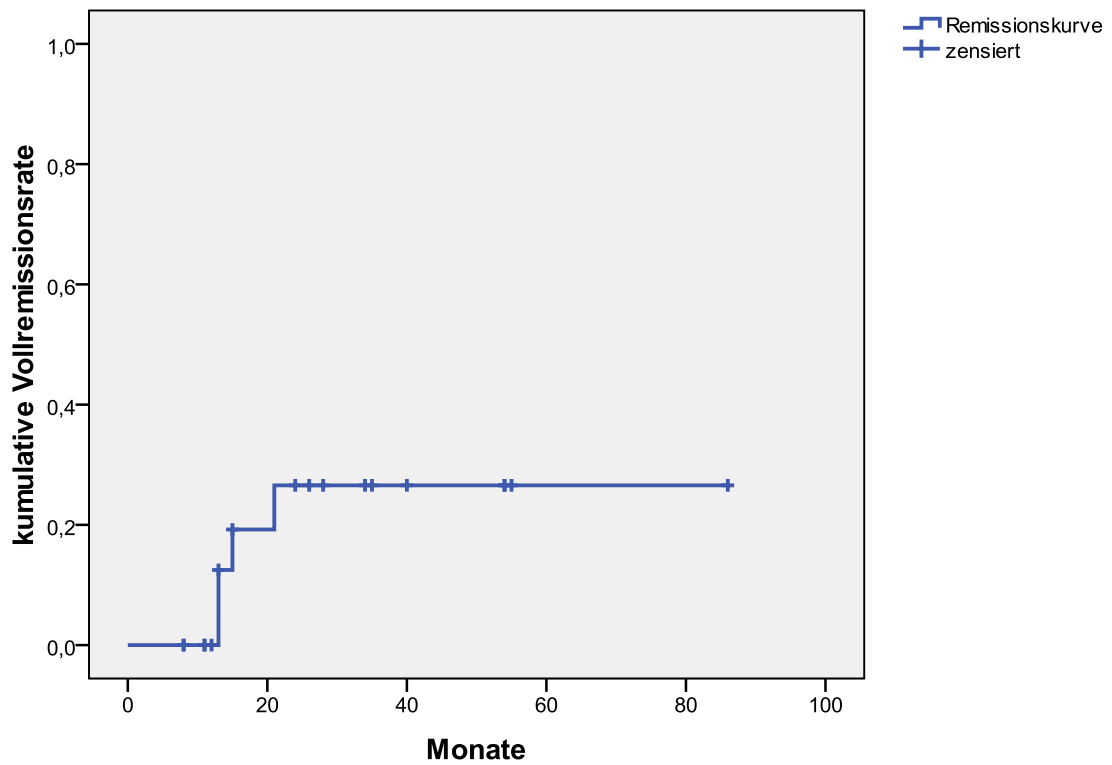


Abb. 5.20: Vollremission der gesamten Thymomgruppe

**5.9 ADL-Score**

Der Status wurde präoperativ und 1 Jahr postoperativ abgefragt (Tab. 5.4). In allen Subgruppen gab es eine Verbesserung der ADL-Werte.

## Ergebnisse

MGFA-Klassifikation	ADL-Durchschnitt präoperativ	ADL-Durchschnitt postoperativ
1	4,2 (0-7)	1 (0-6)
2a	8,8 (2-18)	1,4 (0-5)
2b	7,6 (2-16)	1,5 (0-7)
3a	8,4 (1-19)	1,6 (0-6)
3b	7,6 (4-14)	0,5 (0-4)
4a	9,6 (4-16)	2,6 (0-6)
4b	13,3 (9-21)	2 (0-4)

Tab. 5.4: Verlauf des ADL prä- und postoperativ; nach MG-Schwerestadien unterteilt

### **5.10 Postinterventionsstatus**

Im Folgenden wurden Patienten hinsichtlich des Postinterventionsstatus untersucht. Insgesamt gab es eine Verschiebung des Postinterventionsstatus hin zu leichteren Ausprägungen, d.h. es gab keine Verschlechterung der Myastheniesymptomatik. Jeder Patient hat mindestens seinen Status gehalten bzw. hat sich klinisch verbessert. Die Tabelle (Tab. 5.5) zeigt verschiedene Follow up Zeiträume. In der Tabelle werden für jeden Patienten der Postinterventionsstatus nach dem jeweiligen Follow up-Zeitraum dargestellt.

	1.Jahr	2.Jahr	3.Jahr	6.Jahr
CSR	14 (9%)	27 (22%)	32	4 (23%)
PR	2 (1%)	6 (5%)	5	0
MM-0	2 (1%)	5 (4%)	4	0
MM-1	11 (7%)	6 (5%)	4	0
MM-2	17 (11%)	9 (7%)	11	2 (12%)
MM-3	81 (51%)	54 (43%)	37	10 (59%)
I	32 (20%)	17 (14%)	7	1 (6%)
Gesamt	159	124	100	17

Tab. 5.5: Postinterventionsstatus für verschiedene Zeitpunkte des Follow up

## Ergebnisse

Im Folgenden wurden alle Patienten eines Schweregrades der Myasthenie über den gesamten Zeitraum beobachtet. Es wurde der prozentuale Anteil der kompletten stabilen Vollremission erfragt. Prozentual haben die schweren Myasthenieformen den größeren Anteil an stabilen Vollremissionen (Tab. 5.6).

MGFA-Klassifikation	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
%-Anteil CSR	16	22	24	30	27	33	50
Gesamtanzahl n	20	20	44	39	23	9	4

Tab. 5.6: stabile Vollremissionen nach MGFA-Klassifikation unterteilt; n=Anzahl aller Patienten mit dem jeweiligen Schweregrad der MG

### ***5.11 Follow up bei Thymom***

In den regelmäßigen CT-Untersuchungen waren bisher keine Rezidive zu diagnostizieren.

### ***5.12 Ergebnisse zu mediastinalen Nebenschilddrüsenadenomen***

Beide Patientinnen, die wegen einer Ektopie der Nebenschilddrüse im Rahmen eines Hyperparathyreoidismus thymektomiert worden waren, konnte suffizient das ektope mediastinale Nebenschilddrüsenkörperchen entfernt werden. Im Beobachtungszeitraum konnten keine erneut erhöhten Parathormonwerte gemessen werden.

### ***5.13 Kosmetisches Ergebnis***

Die kosmetischen Ergebnisse werden in der Abb. 5.21 veranschaulicht. Die kaudale und kraniale Narbe messen in der Regel 8 mm, die mittlere Inzision 12 mm. In einigen Fällen musste die mittlere Inzision erweitert werden, um das Präparat zu bergen.

## Ergebnisse

Auch nach der RAT bemerkten einige Patienten - wie typischerweise nach einfacher Thorakoskopie - im Bereich der vorderen Brustwand eine geringere Sensibilität, die innerhalb von Wochen wieder hergestellt ist. Insgesamt gab es keine Wundheilungsstörung.



Abb. 5.21: kosmetisches Ergebnis am 3. postoperativen Tag und ein halbes Jahr danach

## 6 Diskussion

### 6.1 Robotersysteme in der Chirurgie

Die minimal-invasive Chirurgie, welche sich am Anfang der Neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts entwickelte und umfangreiche Veränderungen auf dem gesamten Gebiet der operativen Medizin bewirkte, erfährt durch die Roboterassistenz neue Möglichkeiten bezüglich des Indikationsspektrums, der Ausbildung und neue Aspekte hinsichtlich der technischen Assistenz. Es sind autonome, echte Robotersysteme von telematischen, nicht autonom arbeitenden Systemen zu unterscheiden. Das erste Robotersystem, welches sich im klinischen Einsatz befand, war ROBODOC. Ab 1992 wurde es in der Hüftendoprothetik eingesetzt. Dieses System arbeitete autonom. Bei der Ausfräsung der Gelenkfläche kam es bei einigen Patienten zu Verletzungen der Weichteile. Vereinzelt waren Nervenläsionen mit einem muskulären Funktionsdefizit die Folge<sup>98</sup>. Die Anwendung wurde wegen dieser Komplikationen wieder beendet. AESOP (Automated Endoscopic System) war das erste automatische Kameraführungssystem, welches für die Positionierung des Endoskopes zugelassen und eingesetzt wurde<sup>99, 100</sup>. Per voice-control und Pedale wird das System gesteuert. Das ZEUS-System als „Computer-Motion-System“ gibt dem Anwender am wenigsten das Gefühl, ein Chirurg zu sein. Die Hände in Handschuhen, mit denen die Bewegungen in Instrumentenbewegungen übersetzt werden. Das intraoperative Geschehen wird dem Anwender über eine Brille visualisiert<sup>84</sup>. Das da Vinci-Robotersystem stellt eine andere Entwicklung im Bereich der Roboterchirurgie dar. Dieses System ist ein typischer Telemanipulator (ausschließlich Bewegungen der Hand des Chirurgen werden in definierte Bewegungen des Systems übersetzt) und funktioniert nach dem Master-Slave-Prinzip. Das System besteht aus einem Stereoskop und Arbeitsinstrumenten. Das intraoperative Bild wird 3-dimensional dargestellt. Die Steigerung der Effizienz der chirurgischen Handlungen wird durch die computergestützte Verarbeitung der Bewegungen erreicht. Bewegungen des Operateurs an der Masterkonsole stellen die natürliche Hand-Auge-Koordination wieder her. Darzi et al. konnten in verschiedenen Bewegungsanalysen zeigen, dass Prozeduren sicherer und effektiver sind<sup>101</sup>. Das System ermöglicht die Translation in allen drei Raumachsen und damit 6 Freiheitsgrade. Der 7. Freiheitsgrad findet nicht einheitlich Anerkennung. Die 6 Freiheitsgrade lassen einen Bewegungsumfang zu, der dem Operieren wie im offenen Situs in nichts nachsteht. Ein weiterer Vorteil des Systems ist das Fehlen des Brennpunkteffektes. Die Drehpunkte der Instrumente sind exakt in der Thoraxwand lokalisiert. Bei den bisherigen thorakoskopischen Verfahren befindet sich der Drehpunkt außerhalb bzw. auf Hautniveau.



Der Abstand zum Operationsgebiet ist verhältnismäßig groß. Damit müssen kleine Bewegungen intrathorakal mit großen Bewegungen extrakorporal erzeugt werden und die Bewegungsrichtung ist auf dem Monitor umgekehrt. Dies ist vorteilhaft, um unerwünschte Bewegungen (Tremor) zu vermindern. Im umgekehrten Fall, wenn der größere Längenteil des Instrumentes sich intrakorporal befindet, werden kleine exakte Bewegungen deutlich schwieriger. Weiterhin können Bewegungen des Chirurgen mit dem da Vinci-System bis zu 3:1 skaliert werden. Abrupte Bewegungen werden nicht übertragen. Damit sind gleichmäßige, sehr präzise Bewegungen und Präparationen mit einem hohen Maß an Patientensicherheit in engen anatomischen Räumen möglich. Potentieller Tremor wird software-basiert herausgefiltert.

### ***6.2 Entwicklung der Thymektomie an der Charité***

Seit dem Jahr 2003 wird das System an der Charité unter anderem zur Thymektomie genutzt. Es wurden mehrere Studien zur Evaluation der RAT durchgeführt<sup>6, 87, 91, 102-104</sup>. Zur Klärung der Radikalität, d.h. einer vollständigen vorderen mediastinalen Resektion der Thymusdrüse mit umgebendem Fettgewebe wurde eine anatomische Studie initiiert. In einer Pilotstudie am humanen Leichenmodell konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Thymektomie mit einem thorakoskopischen Equipment erreicht werden kann<sup>105</sup>. Gleichzeitig war dies die einzige Möglichkeit, die Durchführung dieser komplexen Prozedur zu trainieren. Diese Studie konnte die Argumente, welche für den linksseitigen Zugang sprechen, bestätigen<sup>106-108</sup>. Zum einen ist der linke Anteil der Thymus etwas größer ausgebildet, und andererseits ist die Erreichbarkeit des aortopulmonalen Fensters deutlich einfacher. Hier kann ektopes Thymusgewebe lokalisiert sein<sup>5, 79, 107</sup>. Die Erfahrung dieser Arbeitsgruppe zeigt, dass der Zugang von rechts dem Operateur eine schlechtere Sicht im Bereich des linken N. phrenicus ermöglicht. Dennoch wird der rechtsseitige Zugang verteidigt. Die Argumentation wird derart geführt, dass die Autoren glauben, mehr Sicherheit bei der Einführung der Roboterinstrumente zu haben<sup>87</sup>. Diese Argumentation kann in diesen Punkten nicht unterstützt werden. Unter Ein-Lungen-Beatmung und Fingerführung kann der erste Trokar sicher gesetzt werden. Die weiteren Trokare können dann unter Sicht sicher platziert werden. Weiterhin geben Cerfolio et al. die begrenzte Sicht auf den linken N. phrenicus als Nachteil an<sup>87</sup>. Das ist unserer Meinung nach der wesentliche Aspekt, welcher ein erhöhtes Operationsrisiko für den Patienten darstellt.

### ***6.3 Spezifische Betrachtung der da Vinci-Roboter-Thymektomieserie an der Charité***

Das derzeit erfolgreichste kommerziell angebotene System ist das da Vinci-System von Intuitive Surgical, wobei es in seiner Art auch das Einzige ist <sup>85</sup>. Die Zahlen der roboterassistierten Operationen steigen exponentiell an. Seit 2007 hat sich die Zahl in den USA und Europa nahezu verdreifacht. Von 80000 (2007) auf 205000 (2009). Im selben Zeitraum stieg die Anzahl der installierten da Vinci-Systeme von 200 auf 400 in Europa <sup>86</sup>. Das da Vinci-System ist ebenfalls in der Thoraxchirurgie fest etabliert. Seit der Einführung bis zum Jahr 2007 wurden weltweit rund 700 Operationen durchgeführt.

Die Einführung der RAT an der Charité ist als Weiterentwicklung der seit 1994 durchgeführten thorakoskopischen Thymektomie anzusehen <sup>6</sup>. Der RAT ging eine thorakoskopische Serie voraus. Aus diesen Erfahrungen und der Standardisierung des Verfahrens entstand als Resultat eine Operationsprozedur, die weiter zur RAT entwickelt wurde. Bis Ende Dezember 2009 wurden auf diese Weise 182 Patienten thymektomiert. Dieses Operationsverfahren ermöglicht ein notwendiges Maß an Radikalität, bei einer minimalen Invasivität <sup>6</sup>. Innovationen der telemanipulatorischen Chirurgie sind die Darstellung eines 3D-Bildes, welches bis zu 5-fach vergrößert werden kann. Kleinere Inzisionen und ein reduziertes Risiko hinsichtlich postoperativer Wundheilungsstörungen stellen weitere Vorteile bei einem Patientengut dar, welches teilweise mit Glukokortikoiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten behandelt wird. Von Vorteil erweist sich auch eine exakte Trokarposition, welche nur um den interkostalen Drehpunkt bewegt wird. Weiterhin ist der Trokar am jeweiligen Roboterarm fixiert und die Position wird gehalten. Dies war bisher Aufgabe des Assistenten. Es kommt zu keinem „Abstützen“ auf knöchernen Strukturen bei langen Operationsprozeduren. Damit wird das lokale, intraoperative Trauma gering gehalten und Patienten profitieren von geringeren Schmerzen <sup>109</sup>.

Eine fehlende einheitliche Einteilung des Schweregrades der MG stellt ein Grundproblem dar. Ein Vorschlag zur Verwendung einer einheitlichen Klassifikation wurde durch die MGFA eingebracht <sup>97</sup>. Bis heute gibt es jedoch Publikationen, welche ältere, weniger genau unterteilende Klassifikationen nach Osseman/Genkins verwenden <sup>97, 110, 111</sup>. Somit wird die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien schwieriger.

#### ***6.4 Machbarkeit der roboter-assistierten Thymektomie***

Zum Zeitpunkt der Entwicklung des Verfahrens war einzig die lokale Exzision von Yoshino et al. publiziert <sup>112</sup>. Im Laufe der weiteren Tätigkeit wurde aus direkten Kontakten bekannt, dass Schmid et al. 3 Eingriffe und die Arbeitsgruppe um Ashton eine Thymektomie durchgeführt hatten <sup>102, 113</sup>. Die Beantwortung der Frage, ob dieses neue Operationsverfahren die Thymektomie funktional verbessert, ist durch eigene Daten teilweise erfolgt <sup>65</sup>. Die frühen Serien thematisierten die Machbarkeit der roboter-assistierten Thymektomie, wobei die Zugänge von rechts wie auch von links zu gleichen Teilen gewählt wurden (Tab. 6.1). Es waren < 10, teilweise nicht radikal ausgeführte Operationen erfolgt, als die Technik auf der Grundlage der thorakoskopischen Thymektomie systematisch entwickelt wurde <sup>112, 113</sup>. Bodner et al. publizierten die erste mit dem da Vinci-Robotersystem operierte Serie <sup>102</sup>. Eine Bewertung des Outcomes der Myasthenie wurde nicht vorgenommen. Auch 4 Jahre später deklarierten Augustin et al. die Besserung der Myasthenie nicht nach den Guidelines der MGFA <sup>114</sup>. Wobei anzumerken ist, dass diese Serie eine Fortsetzung der von Bodner et al. publizierten Daten ist <sup>102</sup>. Den höchsten Prozentsatz an stabilen Vollremissionen und die größte Serie mit 106 Thymektomien wurde von Rückert et al. publiziert <sup>6</sup>. 2011 folgte die Publikation über das bis dahin längste Follow up von 50 Monaten <sup>65</sup>. Auffallend ist, dass Goldstein et al. von vielen pharmakologischen Vollremissionen, jedoch von keiner stabilen Vollremission berichten <sup>115</sup>. Die Arbeit von Cerfolio et al. ist ein Gesamtüberblick über das thoraxchirurgische Roboterprogramm. Die Einzelparameter wurden nicht separat für die Thymektomie ausgewiesen <sup>87</sup>. Freeman et al. geben ebenfalls einen Überblick über ihre Serie. Die Patienten waren eher jung (mittleres Alter 38; 18-54 Jahre). Die angegebenen histologischen Befunde könnten hinsichtlich der Hyperplasie noch genauer spezifiziert werden <sup>104</sup>.

## Diskussion

Autor	Jahr	n	Follow up (Mittelwert)	CSR	Morbidität in %
Bodner	2004	10	17 Monate	k.A.	0
Rea <sup>91</sup>	2006	33	24 Monate	16,7 %	6
Augustin	2008	32	25 Monate	k.A.	6
Rückert <sup>6</sup>	2008	106	29 Monate	44 %	2
Fleck <sup>103</sup>	2009	18	18 Monate	27 %	12
Goldstein	2010	22	26 Monate	0 %	15
Freeman	2011	75	45 Monate	28 %	7
Cerfolio	2011	30	k.A.	k.A.	k.A.

Tab. 6.1: erste RAT-Serien

Zur Evaluation des Verfahrens gilt es, verschiedene Aspekte in Betracht zu ziehen. Einerseits stehen die Langzeitergebnisse, dabei besonders die klinische Besserung der MG im Fokus der Betrachtung. Unsere Arbeitsgruppe konnte eine stabile kumulative Vollremission der MG, also den bestmöglichen Status in 41,9% der thymektomierten Patienten nachweisen<sup>65</sup>.

Fleck et al. und Freeman et al. konnten annähernd über ähnlich stabile Vollremissionen berichten<sup>103, 104</sup>.

Das strukturierte Erlernen dieses Operationsverfahrens ist notwendig, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Ein wichtiges Element stellt ein hands-on-Kurs dar. In diesem werden die Grundlagen und erste praktische Schritte mit dem da Vinci-Robotersystem vermittelt. Der nächste Schritt sind Hospitationen und die praktische Unterstützung in der eigenen Klinik durch erfahrene Chirurgen im Rahmen des Proctoring-Programmes. Als Ausdruck der Reproduzierbarkeit des Verfahrens und dessen Ergebnisse ist der Vergleich unserer ersten RAT mit den ersten 17 RAT im All India Institute of Medical Sciences erfolgt. In den Resultaten zeigen sich annähernd gleiche Werte (bisher unveröffentlichte Daten). Dieses Beispiel zeigt, dass dieses Operationsverfahren nach einer erfolgreichen ersten Lernphase ohne Schwierigkeiten weltweit Verbreitung findet und Patienten mit den gleichen Ergebnissen operiert werden können.

### ***6.5 Vergleich der roboter-assistierten vs. der thorakoskopischen Thymektomie***

Zur Bewertung des roboter-assistierten Verfahrens wurde die Serie mit Daten von thorakoskopischen Thymektomien der gleichen Arbeitsgruppe verglichen<sup>65</sup>. Ab 1994 stand das thorakoskopische Verfahren an der Klinik zur Verfügung. Mit dieser Methode wurden 80 thorakoskopische Thymektomien im Zeitraum 1994–2002 operiert. Beide Verfahren erzielen im statistischen Vergleich zu konventionellen Verfahren hinsichtlich der klinischen Besserung der MG adäquate Ergebnisse<sup>6, 65, 116</sup>. Die Lernkurve für das da Vinci-System ist sehr kurz, welche unter anderem in der intuitiven Arbeitsmöglichkeit begründet ist<sup>88</sup>. Wesentliche Aspekte des Erlernens der thorakoskopischen Technik erfolgten bereits zwischen 1994 – 2002. Dieser Fakt stellt einen weiteren Grund für eine verkürzte Lernkurve für die RAT dar. Weiterhin wurden die Operationen nur durch einen einzigen Chirurgen durchgeführt. Dieser Umstand generiert ein hohes Maß an Kontinuität und die Resultatauswertung ist weniger durch systematische Fehler limitiert<sup>6</sup>. Die Operationszeiten spiegeln die schnelle Lernkurve wider und sind mit der herkömmlichen thorakoskopischen Methode vergleichbar<sup>116</sup>. Durchschnittlich dauerte die RAT 177+/- 52 vs. 195+/- 49 Minuten. Freeman et al. haben mittlere Operationszeiten von 113+/-46 Minuten<sup>104</sup>. Bei einzelnen großen Thymusdrüsen sind deutlich längere Zeiten notwendig. In solchen Fällen ist die verbesserte Ergonomie des Robotersystems ein großer Vorteil. Die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit des Operateurs sowie des Assistenten sind länger gegeben und man ist körperlich weniger erschöpft. Jedoch sind diese Parameter schwer zu erfassen und vergleichend darzustellen. Als Grundbedingungen dieser Operationstechnik sind eine umfassende anatomische Kenntnis in der variablen Konfiguration der Thymusdrüse und der eventuellen Verteilung von ektopen Anteilen von Thymusgewebe im vorderen Mediastinum notwendig. Dieses setzt eine ausreichende Operationserfahrung in der offenen und endoskopischen Thoraxchirurgie voraus. Unvollständige Resektionen würden die Ergebnisse z.B. hinsichtlich der Besserung der MG potentiell verschlechtern. Andererseits existieren Auffassungen hinsichtlich der Lerncharakteristik, nach denen die Lernkurve ohne minimal-invasive Erfahrungen kürzer ist. Dieser Aspekt ist immer wieder ein Diskussionspunkt bei Vorträgen zu dieser Thematik.

## ***6.6 Lagerung und operativer Zugang***

Die richtige Lagerung des Patienten ist essentiell für den Operationszugang. Der Patient wird am linken Rand des Operationstisches so gelagert, dass der linke Arm unterhalb des Tischniveaus positioniert werden kann. Somit ist die linke Thoraxseite frei und die Arme des da Vinci-Robotersystems haben mehr Bewegungsfreiheit. Eventuellen Affektionen des Armplexus kann so protektiv entgegengewirkt werden. Unserer Erfahrung nach ist dies die geeignetste Lagerung. Jedoch sind patientenspezifische Aspekte wie bei ausgeprägter Adipositas zu berücksichtigen. Auch technische Gegebenheiten des Operationstisches können eine andere Lagerung erforderlich machen<sup>6</sup>. Dieser Umstand verursachte bei einem jungen Mann eine Affektion des linken Armplexus, den wir 2008 im All India Institute of Medicine in Neu-Delhi/Indien im Rahmen eines Operationstransferprogramms operierten. Hier war die Lagerung des linken Armes nur nach oben überstreckt möglich. Diese Komplikation war passager, bestätigte jedoch unsere Meinung bezüglich der Lagerung des linken Armes (Abb. 5.1). Die Trokarpositionen werden präoperativ im Liegen und Sitzen unter Berücksichtigung anatomischer Gegebenheiten und kosmetischer Anforderungen markiert. Die Benutzung von Trokaren mit einem maximalen Durchmesser von 12 mm und der konstante Drehpunkt aller Bewegungen, welcher im Intercostalraum liegt, schonen das Weichteilgewebe und reduzieren Intercostalneuralgien. Drei Trokare sind nach unseren Erkenntnissen vollkommen ausreichend, um radikal zu operieren<sup>65, 82, 105</sup>. Zur Argumentation bezüglich des rechts- oder linksseitigen Zugangs sind Erfahrungswerte aus 300 Sternotomien von Mulder et al. anzumerken: die Mobilisation von perithymischen Gewebes rechtsseitig auf dem Perikard ist meistens ohne Manipulation am N. phrenicus möglich, da häufig lateral des Thymus kaum Gewebe um den Nerven vorhanden ist. Der linke Thymuslappen ist in vielen Fällen ausgedehnter und kann sich bis weit in das kaudale kardiophrenische Areal erstrecken<sup>117</sup>. Sehr oft liegt unterhalb des Nerven suspektes Gewebe, welches ebenfalls exzidiert werden muss<sup>117</sup>. Der rechte Thymuslappen ist weitaus weniger ausgedehnt. In unserer Studie wurde einmal der Zugang von rechts gewählt. In diesem Fall war die CT-Morphologie ausschlaggebend. Der Patient wies einen rechtsseitig gelegenen Mediastinaltumor auf.

Die Insufflation von CO<sub>2</sub> dient der Erweiterung des Operationsraumes und hilft beim Präparieren der Gewebeschichten. Bei schlanken Patienten setzten wir CO<sub>2</sub> nicht von Anfang an ein, da die Insufflation die Schichten verschiebt. Das ist für die ersten Präparationsschritte eher hinderlich. Jedoch ist der Einsatz ab Beginn der Operation bei adipösen Patienten notwendig, um das Operationsfeld zu erweitern. Jede Operation wurde von uns so vorbereitet, dass diese Option zur Verfügung stand. Zu beachten ist, dass mit der Insufflation von CO<sub>2</sub> die

Beatmungsdrücke angepasst werden müssen und es zu einer verstärkten Retention von CO<sub>2</sub> kommen kann.

Die Bergung des Präparates erfolgt über die mittlere Inzision. Wenn es notwendig ist, kann bei großen Präparaten diese Inzision erweitert werden.

### ***6.7 Die Thymektomie als Bestandteil der Therapie der Myasthenia gravis***

Die Thymektomie ist als Behandlungsoption in den meisten Fällen einer MG fest integriert, wenn auch der Nutzen in der Vergangenheit kontrovers diskutiert wurde<sup>5, 73, 118-124</sup>. Eine Ursache ist, dass bis heute keine prospektiv randomisierte Studie existiert, welche den möglichen Erfolg, den optimalen Zeitpunkt der Operation und das Patientenkollektiv mit den bestmöglichen Chancen im Sinne des Operationserfolges aufzeigen kann. Andererseits konnte in vielen Krankheitsverläufen eine deutliche Verbesserung der spezifischen Symptome berichtet werden<sup>6, 91, 124-128</sup>. Noch in den Anfängen des letzten Jahrhunderts basierten die Meinungen zu Therapiemodalitäten auf empirischen Erfahrungen aus Einzelfallkasuistiken. Die Indikation zur Thymektomie lässt sich heute fundierter begründen.

Mehrere retrospektive Studien belegen einen positiven Effekt der Thymektomie bezüglich des Krankheitsverlaufes<sup>15, 78, 120, 129, 130</sup>. Mit Blalock's Publikation über die erste Thymektomieserie bei Patienten mit MG entfesselte er zugleich die Debatte des operativen Zugangs zur Thymusdrüse<sup>72</sup>. Die Entwicklung von 14 operativen Zugängen beschreibt die Suche nach dem „geeigneten“ Verfahren, welches die nötige Radikalität bei einer möglichst niedrigen Invasivität ermöglichen kann. Der kausale Zusammenhang zwischen nicht-Thymom-assoziiertes MG und Thymusveränderungen, sowie der damit einhergehenden Abweichung der Immunparameter vom Normwert sind nachgewiesen<sup>118</sup>. Die zellmorphologischen Aspekte zeigen all die Charakteristika, die für die Genese und Erhaltung einer autoimmunen Reaktion gegen Acetylcholinrezeptoren Voraussetzung sind<sup>63, 131</sup>.

Wir verfolgen den Ansatz, Patienten mit einer gesicherten MG, bei denen die Thymektomie durch die Neurologen empfohlen wurde, zu einem frühen Zeitpunkt zu thymektomieren. Hierbei ist ein stabiler klinischer Zustand unabdingbar. Anfangs umfassten die Zeitintervalle zwischen dem Erstsymptom und der Diagnosestellung 15,5 Monate. Im Verlauf konnte dieser Zeitfaktor auf 9,1 Monate reduziert werden. Eine Ursache könnte in der zunehmenden Kenntnis des Krankheitsbildes in allen Bereichen der Medizin begründet sein. Die Indikation zur Thymektomie ist relativ<sup>62, 132</sup>. Die Stadieneinteilung der MG erfolgte nach den

Richtlinien der MGFA <sup>97</sup>. Nicht alle Autoren verwenden diese Klassifikation <sup>133</sup>. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse untereinander. Die Thymektomie als Therapieoption bei Patienten mit einer okulären MG wird kontrovers gesehen. Der prozentuale Anteil der Vollremissionen im Stadium der okulären Myasthenie des eigenen Patientengutes beträgt 15%, welcher geringer als die Spontanremissionsrate ist <sup>132</sup>. Dennoch wurde unseren Patienten in Hinblick auf eine mögliche Generalisierung der MG die Empfehlung durch die Neurologie gegeben, die Thymektomie durchführen zu lassen. Patienten mit dem Nachweis einer mediastinalen Raumforderung/Thymom, bzw. dem Verdacht darauf, stellen eine absolute Operationsindikation dar. Die Thymektomie bei „seronegativer“ Myasthenie mit einem positiven Anti-MuSK-AK-Befund entspricht nicht den Leitlinien zur Therapie der MG <sup>62</sup>. Eine Altersbegrenzung für die Operation wird in der Literatur mit 50-60 Jahre angegeben <sup>61</sup>. Das Altersspektrum unserer Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 4 und 84 Jahren. Besonders bei älteren Patienten und Kindern sind die Vorteile des Robotersystems von großem Nutzen. Einerseits in kleinen, engen Räumen sicher zu arbeiten und durch den minimal-invasiven Zugang andererseits das perioperative Risiko zu vermindern.

### **6.8 Thymektomie bei Thymomen**

Die Indikation zur Thymektomie bei Verdacht auf bzw. bei nachgewiesenem Thymom ist unstrittig. Kontrovers werden der Zugangsweg sowie das notwendige Ausmaß der Resektion diskutiert <sup>134, 135</sup>. Blalock et al. forderten den Zugang so zu wählen, dass eine komplette Exploration möglich ist <sup>72</sup>. Dies entspricht der oberen Sternotomie. Diese Empfehlung ist ebenfalls Gegenstand der Leitlinien <sup>62</sup>. Es wurde der offene Zugangsweg über eine Sternotomie als Standard festgelegt. Minimal-invasive Verfahren wurden zu diesem Zeitpunkt nicht empfohlen <sup>136</sup>. Die International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) befasst sich mit dieser Thematik. Studienergebnisse werden zusammengefasst und fließen in die Leitlinien ein <sup>134</sup>. Einen Einfluss auf die Leitlinien der ITMIG hatten die Ergebnisse der Pilotserie zur Thymektomie bei Thymomen unserer Arbeitsgruppe <sup>134</sup>. Die Ergebnisse dieser thorakoskopischen Serie waren der Machbarkeitsnachweis des minimal-invasiven Operierens. Diese Daten stellen die Grundlage späterer Diskussionen der ITMIG bezüglich des operativen Zugangs dar. Zuerst ist die Definition festzulegen. Wird eine Thymomektomie oder eine Thymektomie vorgenommen <sup>112, 137</sup>? Die Entfernung von Thymus und dem umgebenden



Fettgewebe wird als Standard angesehen. Das einheitliche Vorgehen ist deshalb so wichtig, da in ca. 2% der Fälle Thymome multilokulär vorkommen. Auch besteht ein erhöhtes Risiko für eine postoperative MG und ein Risiko eines Rezidives bei unvollständiger Resektion. Die 10-Jahres-Überlebensrate bei einer R1/R2- Situation wird in der Literatur für alle Stadien mit 20 – 72% vs. R0-Situation 48 – 94% angegeben <sup>138</sup>. Ein weiterer wesentlicher Faktor für die Prognose ist der Chirurg selbst. Die intraoperative Untersuchung der Areale mit möglichem, invasiven Wachstum ist ein prognostisch wichtiger Operationsschritt <sup>54</sup>. Das Auftreten einer postoperativen MG nach Thymektomie ist selten. Kondo et al. beschreiben einen Anteil von 1%. In der Subgruppenanalyse kommen sie zum Schluss, dass eine Entfernung der Drüse keinen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen MG hat <sup>139</sup>. Nakajima et al. geben eine Rate von 9% an und vermuten, dass ein positiver präoperativer Rezeptor-AK-Titer ein erhöhtes Risiko für eine postoperative MG darstellt <sup>140</sup>.

### ***6.9 Thymektomie bei Kindern und Jugendlichen***

Die MG ist im Kindesalter eine eher seltene Erkrankung. Erste Berichte reichen bis in das 19. Jahrhundert zurück. Erste große Serien beschreiben einen Anteil von 10% von MG-Manifestationen im Kindesalter <sup>141</sup>. Die juvenile Form der MG unterscheidet sich von der adulten Form lediglich im Manifestationsalter. Die Erfahrung in der Behandlung der Myasthenie im Kindesalter ist auf wenige Zentren beschränkt. Die Anzahl der Thymektomien in diesem Lebensalter ist nochmals geringer. Dies mag eine Ursache der wenigen Publikationen sein, welche die MG und Thymektomie im Kindesalter thematisieren. In diesem Zusammenhang stellt sich die folgende Frage: wie ist die Thymektomie beim Kind bezüglich des Risikos der postoperativen Immundefizienz vs. der alternativen medikamentösen Immunsuppression hinsichtlich der Genese von Neoplasien zu bewerten? Seybold et al. sind der Ansicht, dass eine Thymektomie für Kinder und junge Erwachsene eine akzeptierte Behandlungsoption darstellt <sup>142</sup>. In keiner Publikation wurde über eine abnormale Funktion der humoralen Immunabwehr und über eine damit kausal vermehrte Infektanfälligkeit berichtet <sup>143-146</sup>. Weiterhin gab es keine Unterschiede in der Inzidenz von Neoplasien zwischen Kindern, welche thymektomiert wurden und der Kontrollgruppe <sup>142, 143, 147</sup>. Die Diagnostik der MG im Kindesalter zeigt im Vergleich zu den Erwachsenen eine zusätzliche Schwierigkeit. Wurde im peri- und postpubertären Alter eine MG diagnostiziert, lassen sich in den meisten Fällen AChR-AK detektieren <sup>142, 148</sup>. Sind die Patienten im

## Diskussion

präpubertären Alter, kann der Anteil an seronegativen MG bis zu 44% betragen<sup>142, 148</sup>. Dann bestehen zwei Differentialdiagnosen: seronegative vs. kongenitale MG. Zur Differenzierung dienen neben einer ausführlichen Anamnese und Familienanamnese, ein positiver Effekt der Immunsuppression, Plasmapherese sowie Acetylcholinesteraseinhibitoren. Die Differenzierung der Heterogenität der Symptomkausalitäten dieser beiden Myasthenieformen hat eine hervorgehobene Bedeutung in der Therapie. Eine Thymektomie hätte im Fall der kongenitalen Form keinerlei positiven Effekt.

Die Inzidenzen der Remissionen zwischen Kindern, welche medikamentös behandelt vs. thymektomiert wurden, zeigen einen möglichen Vorteil für das operative Verfahren. Die Ergebnisse schwanken von 8 – 30% für die Gruppe der ausschließlich medikamentös behandelten Kinder und 28 – 67% für die Thymektomie-Gruppe<sup>143, 148-150</sup>. Der Vergleich dieser Daten unterliegt Einflussfaktoren, wie die zeitliche Dauer der bestehenden MG-Symptomatik. Werden nur Patienten berücksichtigt, deren Thymektomie innerhalb der ersten 2 Jahre liegt, so liegen die Remissionsraten bei 57% und 25% (alle thymektomierten Kinder) nach einem 15jährigen Follow up<sup>151</sup>. Die Effektivität von Immunsuppressiva ist gut bekannt. Studien zu den gewünschten und unerwünschten Wirkungen von Steroiden und anderen Immunsuppressiva liegen aus anderen Indikationsbereichen vor. Kerrebijn et al. untersuchten Kinder im Alter zwischen 6 und 10 Jahren, die wegen Asthma bronchiale mit Kortikosteroiden behandelt wurden<sup>152</sup>. Lag die tägliche Dosis bei maximal 3 mg/m<sup>2</sup>/d Prednisolon, so gab es keine Auffälligkeiten im Wachstum der Kinder. Wurden mehr als 3 mg/m<sup>2</sup>/d verabreicht, kam es zu einer Verzögerung der Wachstumsgeschwindigkeit<sup>152</sup>. Ähnliche Resultate wurden in Studien publiziert, die Kinder mit nephrotischem Syndrom und Steroidtherapie untersuchten. War die Therapiedauer geringer als 3 Monate, so wurde keine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt. 3/14 Kindern wurden längstens 6 Monate behandelt. In diesen Fällen war die Wachstumsgeschwindigkeit vermindert, alle erreichten im Intervall jedoch Normalwerte. Musste die Therapie länger als ein halbes Jahr durchgeführt werden, kam es bei 12/16 Kindern zu einem verzögerten Wachstum. 33% erreichten nicht im Intervall nach Beendigung der Medikamentengabe die normale Rate. Jedoch können die unerwünschten Wirkungen von Steroiden und Immunsuppressiva womöglich abgemildert werden, wenn die Gabe alternierend erfolgt<sup>153-155</sup>. Das vorliegende Datenmaterial unterstützt die Vorstellung, dass eine Thymektomie das Remissionsverhalten der MG bei Kindern bis zu ca. ¼ verbessert. Voraussetzung hierfür ist eine zeitnahe Operation, d. h. innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erstmanifestation. Danach passt sich die Remissionskurve immer mehr der Kurve des natürlichen Verlaufes der MG an und der

Vorteil der frühelektiven Thymektomie verringert sich. Keine Studie lässt eine postoperative Immundefizienz bei Kindern, sowie ein erhöhtes Risiko, eine Neoplasie zu entwickeln, erkennen. Die tägliche Gabe von Steroiden über den Zeitraum > 6 Monate kann bei einigen Kindern zu Wachstumsretardierungen führen<sup>142, 151</sup>.

In unserem Patientengut waren insgesamt 11 Kinder und Jugendliche. 8 Mädchen und 3 Jungen im Alter zwischen 4 und 18 Jahren. Alle hatten ein MGFA-Stadium II. Insgesamt gab es 4 Vollremissionen, wovon 75% auf den histopathologischen Befund einer follikulären Hyperplasie entfielen. Alle anderen Kinder haben sich klinisch verbessert (7 haben ein MM-Stadium, 1 Kind hat das Stadium „Improved“). Alle Kinder wurden innerhalb von 18 Monaten nach der Diagnosestellung frühzeitig thymektomiert.

### ***6.10 Nutzen der Thymektomie***

Die Frage nach dem Nutzen der Thymektomie ist nicht einfach mit Ja oder Nein zu beantworten. Bis zu 20% der Patienten erreichen eine spontane Vollremission<sup>132</sup>. Dem stehen rund 50% stabile Vollremissionen und bis zu 97% klinische Verbesserung der myasthenen Symptomatik nach Thymektomie gegenüber<sup>156</sup>. Wöhrle<sup>157</sup> zeigte in einer Untersuchung des postoperativen Verlaufes bei 646 Patienten, dass es nach 8 Jahren bei 36% zu einer Vollremission der Myasthenie kam. 45,3 % gaben eine deutliche Besserung der Symptomatik an. Hierbei gilt es zu beachten, dass die Formulierung „klinische Besserung“ nicht mit einer stabilen Vollremission gleichzusetzen ist. Vielmehr subsumieren Autoren unter diesem Begriff Patienten, welche – nach MGFA-Postinterventionsstatus eingeteilt – den Status CSR/PR/MM/I entsprechen<sup>97</sup>. Somit erklären sich Verbesserungsraten > 75%. Unsere Daten zeigen nach 6 Jahren eine Vollremissionsrate von 29,7%. Weitere 62,1% haben eine deutliche klinische Besserung erfahren. Da das Patientenkollektiv äußerst heterogen ist, entsteht die Notwendigkeit, eine Subgruppenanalyse zu erstellen. In der geschlechtsspezifischen Betrachtung hatten männliche Patienten in unserer Untersuchung öfter, vor allem ab der 5. Lebensdekade eine stabile Vollremission. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Dies ist aber nicht zu verallgemeinern, da die Patientenzahl viel zu klein ist und mögliche Selektionsbias nicht auszuschließen sind. Nach 60 Monaten Beobachtungszeitraum haben Frauen eine kumulative Remissionsrate von ca. 38% im Gegensatz zu den Männern (~48%). Betrachtet man die histologischen Befunde der Resektate bezüglich des postoperativen Outcomes, so haben die Patienten mit einer Hyperplasie am häufigsten eine stabile

Vollremission. In unserem Patientenpool hatten 10 Patienten eine Hyperplasie und 5 davon eine Vollremission. Geschlechtsspezifisch betrachtet waren bei den Männern in dieser Subgruppe 100% Vollremissionen im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen. Bei den Frauen hatten 37,5% eine Vollremission. Die Subgruppen folliculäre Hyperplasie, Involution und altersentsprechender Thymus verzeichneten jeweils noch knapp 30% Vollremissionen beim weiblichen Geschlecht. Die Befunde Thymom, Atrophie und Lipom bei den Frauen und Lipom bei den Männern konnten weniger von einer Thymektomie profitieren. In den absoluten Zahlen haben Männer (32,1%) eine um 6,6 Prozentpunkte mehr Vollremissionen als Frauen (25,5%). In unserem Patientenkollektiv waren 17 Fälle mit einer seronegativen Myasthenie. Es waren vorwiegend die Schweregrade 1 und 2 betroffen (75%). Insgesamt gab es 4 Vollremissionen. Unter den Vollremissionen war kein Patient mit einer okulären Myasthenie. Der Vergleich mit anderen Studien kann durch die Verwendung alter Schweregradeinteilungen, wie der Osserman-Klassifikation in der Aussagekraft verringert werden. Der ADL-Score dient als optionales, indirektes Messinstrument, den Verlauf einer MG zu beschreiben<sup>36</sup>. Die Aussagekraft ist durch subjektives Erleben der Patienten eingeschränkt. Die chirurgische Thymektomie als kausale Behandlungsform hat das Ziel, eine Vollremission zu induzieren. Dies ist nicht in allen Fällen möglich und so sehen wir eine Verringerung des Medikationsbedarfes bei gleicher Symptomatik ebenfalls schon als Erfolg der Thymektomie an. Jedoch ist die Thymektomie nicht als solitäres Therapieinstrument zu sehen, sondern als ein Baustein des Gesamttherapieplanes<sup>158, 159</sup>. In der Literatur werden Empfehlungen ausgesprochen, Patienten zwischen dem Pubertätsalter und dem 60. Lebensjahr zu operieren<sup>63, 157</sup>. Dem Operationsalter sind unserer Meinung nach diesbezüglich keine Grenzen gesetzt. Unser derzeitiges Altersspektrum umfasst ein Intervall vom 4. – 84. Lebensjahr. Ein Diskussionspunkt stellt sich bei der Beantwortung der Frage, ob eine okuläre MG operiert werden sollte. Hierzu sind die Meinungen noch kontrovers. Es ist bekannt, dass in 60 - 80% der okulären Formen eine Generalisierung innerhalb der ersten 2 Erkrankungsjahre beobachtet wurde<sup>47, 160</sup>. Weiterhin wäre das längere Zeitintervall bis zum Erreichen einer Generalisierung und damit verbundene Indikation zur Thymektomie hinsichtlich des Langzeitverlaufes der MG weniger zuträglich. Dennoch gibt es Autoren, die eine Thymektomie im Stadium der rein okulären myasthenen Symptomatik nicht als indiziert erachten<sup>161, 162</sup>. In den seltenen Fällen einer okulären MG mit positiven MuSK-AK wird eine Thymektomie ebenfalls nicht empfohlen<sup>43</sup>.

Die Reduktion bzw. der Verlauf der AChR-AK ist zur Beurteilung allein nicht geeignet. Dieser Parameter ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und korreliert weder mit der Schwere der MG noch mit dem klinischen Verlauf<sup>12</sup>.

### ***6.11 Kosmetische Ergebnisse***

Die MG betrifft vor allem junge Frauen. Das zu erwartende kosmetische Ergebnis trägt wesentlich zur Entscheidungsfindung bei den Patienten bei. Die Verwendung des da Vinci-Robotersystems stellte einen wesentlichen Faktor dar, ein anspruchsvolles kosmetisches Ziel zu erreichen. Einerseits stellen kleine Inzisionen ein geringeres Risiko für Wundinfektionen dar. Dies war besonders bei Patienten wichtig, welche mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Andererseits wurden die Gewichte der Kamera und der Instrumente durch den jeweiligen Arm des surgical-arm-cart gehalten. Der Drehpunkt der speziellen da Vinci-Trokare lag exakt im Intercostalraum. Damit wurde das intraoperative Weichteil- und Nerventrauma im Intercostalraum deutlich reduziert. Für Patienten wurden diese Vorteile des Robotersystems in einer kleinen Inzisionslänge, geringeren postoperativen Schmerzen und in einem verminderten Risiko, eine Wundheilungsstörung zu entwickeln, deutlich. Nicht nur die Kosmetik ist ein Aspekt zur Entscheidungsfindung bei den Patienten, da die Sternotomie mit einem längeren stationären Aufenthalt verbunden ist. Die Patienten benötigen ein längeres Zeitintervall zur Rekonvaleszenz. Patienten nach RAT sind schneller wieder belastbar. Ein weiterer Fakt ist zu bedenken. Dieser betrifft weniger die Kosmetik. Patienten, die sich im Laufe ihres Lebens einer kardiovaskulären Operation unterziehen müssen, haben einen operationstechnischen Vorteil, wenn das retrosternale Gebiet durch keine stattgehabte Sternotomie vorbelastet ist. Insgesamt zeigen die eigenen Erkenntnisse, sowie die in der Literatur geführte Argumentation, dass der thorakoskopische Zugang Standard ist<sup>108, 111, 163-165</sup>.

### ***6.12 Praxisrelevante Vorteile des da Vinci-Robotersystems***

Der Fortschritt der Robotersysteme ist im ständigen Fluss. Die aktuell letzte Weiterentwicklung des Systems stellt die *SiHD*-Konfiguration dar. Als Innovation eröffnet es

dem Chirurgen neue Perspektiven in der operativen Ausbildung. Es besteht die Möglichkeit, neben der Masterkonsole auch eine weitere Konsole zu konnektieren und 2 Chirurgen können gleichzeitig einen Patienten operieren. Gleichzeitig können mit Simulationssoftware wesentliche Operationsschritte trainiert werden. Diese Variante eröffnet neue Möglichkeiten, die Ausbildung von Nachwuchschirurgen effizienter zu gestalten<sup>65, 166</sup>. Ein wesentlicher Vorteil des da Vinci-Robotersystems sehen wir bei adipösen Patienten. In diesen Fällen gelangt die herkömmliche thorakoskopische Methode an ihre Grenzen. Mit speziellen verlängerten Trokaren ist die Operation bei diesem Patientenspektrum ebenfalls möglich. Besonders in diesen Fällen mit einem erhöhten perioperativen Risiko kann diese minimal-invasive Operationstechnik helfen, Komplikationen zu vermeiden<sup>167</sup>. Unsere Patienten waren durchschnittlich 5,3 +/-4 Tage stationär. Die Aufenthaltsdauer reichte von 2 – 46 Tagen. Unserer Meinung nach kann das Operationsverfahren bei optimalem Zusammenspiel aller Beteiligten bis zum 1-Tagesaufenthalt reduziert werden. Ein Bett auf der Intensivstation sollte zur Sicherheit verfügbar sein.

### ***6.13 Nachteile des da Vinci-Robotersystems***

Ein wesentlicher Nachteil ist der hohe finanzielle Investitionsbedarf. Weiterhin entstehen Wartungskosten von ca. 100000 € jährlich und Mehrkosten je Operation von ca. 1000€ durch spezielles Abdeckmaterial und begrenzt wieder verwendbares Instrumentarium. Die finanziellen Risiken können verringert werden, in dem das System in großen Kliniken zur Anwendung gelangt. Es sind deutlich größere Patientenzahlen zu erwarten, mehrere Fachrichtungen beteiligen sich und können eine höhere Auslastung erreichen. Ein weiteres Argument, da Vinci-Systeme nur in spezialisierten Kliniken einzusetzen, ist die Phase der Vorbereitung bis zum endgültigen Einsatz des Systems. Diese kann durch gezieltes Training des gesamten Team reduziert werden<sup>168</sup>. In Trainingszentren können Chirurgen unter Anleitung erfahrener Kollegen die Operation mit dem da Vinci-Roboter erlernen. Es werden auch die Inhalte vermittelt, welche zur Erlangung eines Zertifikates notwendig sind. Dieses Vorgehen gleicht dem in anderen Bereichen der MIC. Kritiker sehen in der weltweit zunehmenden Akzeptanz der roboter-assistierten Technik ein vermindertes Interesse an den konventionellen thorakoskopischen und offen chirurgischen Verfahren und damit ein Nachlassen der Ausbildung in diesem Segment<sup>109</sup>. Neben all den gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ist die fehlende taktile und propriozeptive Sensation ein weiterer Nachteil

## Diskussion

des Systems. Die Entwicklung der Augmented Reality, also die Integration der präoperativen Bildgebung in das optische System des da Vinci-Systems soll helfen, diesen Nachteil in Zukunft zu relativieren<sup>169</sup>.

## **7 Zusammenfassung**

Die Thymektomie als relative chirurgische Therapieoption einer Myasthenia gravis oder absolute Indikation zur Operation eines Thymoms muß dem Anspruch der Radikalität genügen. Aus Patientensicht ist eine minimale Invasion wichtig. Eine lange Kontroverse über den am meisten geeigneten chirurgischen Zugang wird bis in die heutige Zeit geführt. Ein Ziel der Weiterentwicklung der etablierten thorakoskopischen Operationstechniken war die technische Verfeinerung und Perfektionierung dieser Technik sowie die Unterstützung des Operateurs. Das da Vinci-Robotersystem ist in Funktionalität und Praktikabilität das am weitesten entwickelte telemanipulatorische System und derzeit weltweit am häufigsten im Einsatz. Die vorliegende Arbeit beschreibt die technische Durchführung der roboterassistierten Thymektomie (RAT). Alle Operationsschritte wurden modifiziert und standardisiert sowie auch in Alternativen beschrieben. In einer prospektiven Studie wurden 182 Thymektomien mit dem da Vinci-Robotersystem durchgeführt. Die führende Indikation war die Myasthenia gravis bei 159 Patienten. Außerdem wurde eine prospektive Studie von 30 konsekutiven RAT bei Thymomen analysiert. Es konnten für beide Indikationen überzeugende und vielversprechende Resultate nachgewiesen werden. Bei einem starken Anstieg der weltweit durchgeführten RAT umfaßt die vorliegende Arbeit die größte Serie derartiger Operationen.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Leonhardt H. Histologie, Zytologie, und Mikroanatomie des Menschen: Stuttgart : Thieme; 5. neubearb. Aufl. 1977.
2. Hasserjian RP, Strobel P, Marx A. Pathology of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 17(1): 2-11.
3. Sadler, Thomas W. ; Langman, Jan [Begr.]. Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen / Thomas W. Sadler. Begr. von Jan Langman. Dt. Übers. von Ulrich Drews: Stuttgart ; New York : Thieme. 9., überarb. und neugestaltete Aufl. 1998
4. Masaoka A, Maeda M, Monden Y, Nakahara K, Tani Y. [Distribution of the thymic tissue in the anterior mediastinum--studies on the methods of thymectomy]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1975; 23(8): 1016-21.
5. Jaretzki A, 3rd, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 95(5): 747-57.
6. Ruckert JC, Ismail M, Swierzy M, Sobel H, Rogalla P, Meisel A, et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1132: 329-35.
7. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109(4): 632-5.
8. Schulz DM, Giordano DA, Schulz DH. Weights of organs of fetuses and infants. *Arch Pathol.* 1962; 74: 244-50.
9. Kendall MD, Johnson HR, Singh J. The weight of the human thymus gland at necropsy. *J Anat.* 1980; 131(Pt 3): 483-97.
10. Heidenreich F. Neue Entwicklungen in der Immunpathogenese neuromuskulärer Übertragungsstörungen. *Klin Neurophysiol.* 2000; 31.
11. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve.* 2000; 23(4): 453-77.
12. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994; 330(25): 1797-810.
13. Marx A. Immunpathologie der Myasthenia gravis. *Z Herz Thorax Gefäßchir.* 1998; 12: 5.
14. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand.* 1995; 91(3): 192-5.

## Literaturverzeichnis

15. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52(10): 1121-7.
16. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. A family study of 264 Finnish patients. *Acta Neurol Scand*. 1977; 56(5): 365-88.
17. Hokkanen E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. *J Neurol Sci*. 1969; 9(3): 463-78.
18. Phillips LH, 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin*. 1994; 12(2): 263-71.
19. Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R, Rosler K, Schmid RA. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(4): 664-70.
20. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol*. 2005; 62(6): 1002-3.
21. Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol*. 2006; 253(5): 659-60.
22. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlohner S, Nenninger R, Muller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch*. 1997; 430(5): 355-64.
23. Simpson JA, Behan PO, Dick HM. Studies on the nature of autoimmunity in myasthenia gravis. Evidence for an immunodeficiency type. *Ann N Y Acad Sci*. 1976; 274: 382-9.
24. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976; 26(11): 1054-9.
25. Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA. The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis. A quantitative ultrastructural study. *Ann N Y Acad Sci*. 1976; 274: 60-79.
26. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science*. 1975; 190(4212): 397-9.
27. Patrick J, Lindstrom J, Culp B, McMillan J. Studies on purified eel acetylcholine receptor and anti-acetylcholine receptor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973; 70(12): 3334-8.
28. Lindstrom J, Shelton D, Fujii Y. Myasthenia gravis. *Adv Immunol*. 1988; 42: 233-84.
29. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971; 38(6): 497-537.
30. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000; 55(1): 16-23.

## Literaturverzeichnis

31. Ruckert JC, Ismail M, Swierzy M, Braumann C, Badakhshi H, Rogalla P, et al. [Minimally invasive thymus surgery]. *Chirurg*. 2008; 79(1): 18, 20-5.
32. Köhler WS, Sieb JP. *Myasthenia gravis*: Bremen ; London ; Boston : UNI-MED-Verl.; 2. Aufl. 2008.
33. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006; 16(7): 459-67.
34. Schumm F, Dichgans J. [Clinical evaluation system (score) of ocular symptoms in myasthenia gravis]. *Nervenarzt*. 1985; 56(4): 186-7.
35. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology*. 1983; 33(10): 1316-21.
36. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999; 52(7): 1487-9.
37. Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A, 3rd, Swan A, Newsom-Davis J. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 998: 473-80.
38. Van Dyk HJ, Florence L. The Tensilon test. A safe office procedure. *Ophthalmology*. 1980; 87(3): 210-2.
39. Padua L, Tonali P, Aprile I, Caliandro P, Bartoccioni E, Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK+ and MuSK- patients. *Eur J Neurol*. 2006; 13(3): 273-6.
40. Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, Vincent A. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2002; 25(1): 4-16.
41. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001; 7(3): 365-8.
42. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: 76-83.
43. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 2005; 64(3): 536-8.
44. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008; 131(Pt 7): 1940-52.

## Literaturverzeichnis

45. Wilkins KB, Sheikh E, Green R, Patel M, George S, Takano M, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg.* 1999; 230(4): 562-72; discussion 72-4.
46. Otto, Herwart F.; Pathologie des Thymus. Berlin ; Heidelberg ; Singapur ; Tokio ; New York ; Barcelona ; Budapest ; Hongkong ; London ; Mailand ; Paris ; Santa Clara : Springer Sonderausg. 1998
47. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg.* 1986; 42(3): 338-45.
48. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer.* 2003; 105(4): 546-51.
49. Gray GF, Gutowski WT, 3rd. Thymoma. A clinicopathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol.* 1979; 3(3): 235-49.
50. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112(2): 376-84.
51. Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113(1): 55-63.
52. Awad WI, Symmans PJ, Dussek JE. Recurrence of stage I thymoma 32 years after total excision. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66(6): 2106-8.
53. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol.* 1978; 9(5): 495-515.
54. DeVita VH, S.; Rosenbergg, SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*: Lippincott-Raven; 1997.
55. Papatestas AE, Pozner J, Genkins G, Kornfeld P, Matta RJ. Prognosis in occult thymomas in myasthenia gravis following transcervical thymectomy. *Arch Surg.* 1987; 122(11): 1352-6.
56. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg.* 1987; 206(1): 79-88.
57. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol.* 1999; 17(7): 2280-9.
58. Marx A, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(6): 739-42.
59. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int.* 1994; 44(5): 359-67.

## Literaturverzeichnis

60. Marom EM, Rosado-de-Christenson ML, Bruzzi JF, Hara M, Sonett JR, Ketani L. Standard report terms for chest computed tomography reports of anterior mediastinal masses suspicious for thymoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(7 Suppl 3): S1717-23.
61. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990; 40(12): 1828-9.
62. Toyka K. Leitlinien der DGN 2008.
63. Rowland LP. Therapy in myasthenia gravis: introduction. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; 505: 566-7.
64. Ismail M, Maza S, Swierzy M, Tsilimparis N, Rogalla P, Sandrock D, et al. Resection of ectopic mediastinal parathyroid glands with the da Vinci robotic system. *Br J Surg*. 97(3): 337-43.
65. Ruckert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(3): 673-7.
66. Schumacher ER, J. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. *Grenzgeb d Med u Chir*. 1912; 25.
67. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia Gravis and Tumors of the Thymic Region: Report of a Case in Which the Tumor Was Removed. *Ann Surg*. 1939; 110(4): 544-61.
68. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1988; 45(3): 242-7.
69. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of 20 cases. *J Thorac Surg*. 1944: 316-39.
70. Blalock A. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus. *JAMA*. 1941; 18: 1529-33.
71. Ferguson MK. Transcervical thymectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 1996; 6(1): 105-15.
72. Blalock A, Ford F, Lilienthal JJ. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *Br J Surg*. 1946; 32: 13.
73. Keynes G. Surgery of the thymus gland; second (and third) thoughts. *Lancet*. 1954; 266(6824): 1197-202.
74. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol*. 1969; 2(6): 321-39.
75. Kark AE, Kirschner PA. Total thymectomy by the transcervical approach. *Br J Surg*. 1971; 58(5): 321-6.
76. Kark AE, Papatestas AE. Some anatomic features of the transcervical approach for thymectomy. *Mt Sinai J Med*. 1971; 38(6): 580-5.

## Literaturverzeichnis

77. Ferguson MK. Transcervical thymectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 11(1): 59-64.
78. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62(3): 853-9.
79. Jaretzki A, 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96(5): 711-6.
80. Masaoka A, Monden Y. Comparison of the results of transsternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy. *Ann N Y Acad Sci.* 1981; 377: 755-65.
81. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975; 70(4): 747-54.
82. Ashour MH, Jain SK, Kattan KM, al-Daeef AQ, Abdal Jabbar MS, al-Tahan AR, et al. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995; 9(8): 461-4.
83. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, Diener-West M, George S, Reilly PA, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg.* 1997; 226(3): 324-34; discussion 34-5.
84. Satava RM. Robotic surgery: from past to future--a personal journey. *Surg Clin North Am.* 2003; 83(6): 1491-500, xii.
85. Guthart GS, J. The intuitive telesurgery system: overview and application. *Proc of the IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA).* 2000: 4.
86. Barbash GI, Glied SA. New technology and health care costs--the case of robot-assisted surgery. *N Engl J Med.* 363(8): 701-4.
87. Cerfolio RJ, Bryant AS, Minnich DJ. Starting a robotic program in general thoracic surgery: why, how, and lessons learned. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(6): 1729-36; discussion 36-7.
88. Darzi A, Mackay S. Assessment of surgical competence. *Qual Health Care.* 2001; 10 Suppl 2: 64-9.
89. Braumann C, Jacobi CA, Menenakos C, Ismail M, Rueckert JC, Mueller JM. Robotic-assisted laparoscopic and thoracoscopic surgery with the da Vinci system: a 4-year experience in a single institution. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008; 18(3): 260-6.
90. Braumann C, Menenakos C, Rueckert JC, Mueller JM, Jacobi CA. Computer-assisted laparoscopic repair of "upside-down" stomach with the Da Vinci system. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005; 15(5): 285-9.
91. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Feltracco P, Zuin A, Sartori F. Experience with the "da Vinci" robotic system for thymectomy in patients with myasthenia gravis: report of 33 cases. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(2): 455-9.

## Literaturverzeichnis

92. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Laufer G, Kolbitsch C, Margreiter J, et al. Robotic totally endoscopic coronary artery bypass and catheter based coronary intervention in one operative session. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79(6): 2138-41.
93. Giulianotti PC, Addeo P, Buchs NC, Ayloo SM, Bianco FM. Robotic Extended Pancreatectomy With Vascular Resection for Locally Advanced Pancreatic Tumors. *Pancreas.* 2011.
94. Rückert J. Die Entwicklung der thorakoskopischen Thymektomie - Klinische und experimentelle Untersuchungen. *Habilitationsschrift Berlin;* 2003.
95. Rosai JS, L. Histological typing of tumours of the thymus. In Anonymous. *World Health Organization, International Histological Classification of Tumours.:* Springer; 1999.
96. Kaplan EM, P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-81.
97. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70(1): 327-34.
98. Zipper SG, Puschmann H. [Nerve injuries after computer-assisted hip replacement: case series with 29 patients]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2005; 143(4): 399-402.
99. Hanly EJ, Marohn MR, Bachman SL, Talamini MA, Hacker SO, Howard RS, et al. Multiservice laparoscopic surgical training using the daVinci surgical system. *Am J Surg.* 2004; 187(2): 309-15.
100. Marohn MR, Hanly EJ. Twenty-first century surgery using twenty-first century technology: surgical robotics. *Curr Surg.* 2004; 61(5): 466-73.
101. Darzi A. Hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2000; 14(11): 999-1004.
102. Bodner J, Wykypiel H, Wetscher G, Schmid T. First experiences with the da Vinci operating robot in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25(5): 844-51.
103. Fleck T, Fleck M, Muller M, Hager H, Klepetko W, Wolner E, et al. Extended videoscopic robotic thymectomy with the da Vinci telemanipulator for the treatment of myasthenia gravis: the Vienna experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9(5): 784-7.
104. Freeman RK, Ascoti AJ, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Robison RJ. Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(3): 1018-22; discussion 22-3.
105. Ruckert JC, Czyzewski D, Pest S, Muller JM. Radicality of thoracoscopic thymectomy--an anatomical study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 18(6): 735-6.
106. Mack MJ, Scruggs GR, Kelly KM, Shennib H, Landreneau RJ. Video-assisted thoracic surgery: has technology found its place? *Ann Thorac Surg.* 1997; 64(1): 211-5.

## Literaturverzeichnis

107. Mineo TC, Pompeo E, Ambrogi V. Video-assisted thoracoscopic thymectomy: from the right or from the left? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114(3): 516-7.
108. Ruckert JC, Gellert K, Muller JM. Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc.* 1999; 13(9): 943-6.
109. Schlag PM; Adermann J, Eulenstein S. *Computerassistierte Chirurgie: München :* Elsevier, Urban & Fischer; 1.Aufl. 2010.
110. Osserman KE, Genkins G. Critical reappraisal of the use of edrophonium (tensilon) chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann N Y Acad Sci.* 1966; 135(1): 312-34.
111. Yim CNA. Video-assisted Thoracic Surgery for Thymectomy. *Chest.* 1995; 108(5): 3.
112. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Tomiyasu M, Suemitsu R, et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122(4): 783-5.
113. Ashton RC, Jr., McGinnis KM, Connery CP, Swistel DG, Ewing DR, DeRose JJ, Jr. Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(2): 569-71.
114. Augustin F, Schmid T, Sieb M, Lucciarini P, Bodner J. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery thymectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85(2): S768-71.
115. Goldstein SD, Yang SC. Assessment of robotic thymectomy using the Myasthenia Gravis Foundation of America Guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(4): 1080-5; discussion 5-6.
116. Ruckert JC, Sobel HK, Gohring S, Einhaupl KM, Muller JM. Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis. *Surg Endosc.* 2003; 17(5): 711-5.
117. Mulder DG. Extended transsternal thymectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 1996; 6(1): 95-105.
118. Buckingham JM, Howard FM, Jr., Bernatz PE, Payne WS, Harrison EG, Jr., O'Brien PC, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg.* 1976; 184(4): 453-8.
119. Schumm F, Wietholter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985; 48(4): 332-7.
120. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989; 3(6): 504-9; discussion 10-1.
121. Nix WA. [Indications and value of thymectomy in myasthenia gravis]. *Nervenarzt.* 1997; 68(2): 85-93.



## Literaturverzeichnis

122. Hohlfeld R. Myasthenia gravis: cell transfer from man to mouse. *Neurology*. 1999; 52(3): 443-5.
123. Keynes G. The history of myasthenia gravis. *Med Hist*. 1961; 5: 313-26.
124. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, Yousuf O, Spence A, Chen Z, et al. Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(5): 1863-9.
125. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, et al. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg*. 1994; 79(4): 378-81.
126. Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbura O, Popescu I. Thoracoscopic thymectomy mid-term results. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(3): 1003-7.
127. Melfi FM, Menconi GF, Mariani AM, Angeletti CA. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(5): 864-8.
128. Gellert K, Bottger J, Martin T, Werner J, Mangler C, Martin H. Thoracoscopic thymectomy in the treatment concept for myasthenia gravis. *Surg Technol Int*. 2005; 14: 99-104.
129. Papatestas AE, Genkins G, Jaretzki A. Symposium on therapeutic controversies. Myasthenia gravis. Cervical thymectomy. *Trans Am Neurol Assoc*. 1978; 103: 286-91.
130. Molnar J, Szobor A. Myasthenia gravis: effect of thymectomy in 425 patients. A 15-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990; 4(1): 8-14.
131. Wekerle H, Hohlfeld R, Ketelsen UP, Kalden JR, Kalies I. Thymic myogenesis, T-lymphocytes and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1981; 377: 455-76.
132. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67(6): 1568-71.
133. Hennessey IA, Long AM, Hughes I, Humphrey G. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27(6): 591-4.
134. Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(7 Suppl 3): S1739-42.
135. Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. *Chest Surg Clin N Am*. 2001; 11(2): 421-37.
136. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(7): 911-9.
137. Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo WM, Ferson PF. Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54(1): 142-4.

## Literaturverzeichnis

138. Dettnerbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77(5): 1860-9.
139. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28(1): 22-5.
140. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(3): 941-5.
141. Osserman KE, Teng P. Studies in myasthenia gravis: neonatal and juvenile types. *J Mt Sinai Hosp N Y.* 1956; 23(5): 711-27.
142. Seybold ME, Lindstrom JM. Myasthenia gravis in infancy. *Neurology.* 1981; 31(4): 476-80.
143. Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM, Jr., Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol.* 1983; 13(5): 504-10.
144. Brearley S, Gentle TA, Baynham MI, Roberts KD, Abrams LD, Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol.* 1987; 70(2): 322-7.
145. Ramos SB, Garcia AB, Viana SR, Voltarelli JC, Falcao RP. Phenotypic and functional evaluation of natural killer cells in thymectomized children. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996; 81(3): 277-81.
146. Reszke S, Smogorzewska E, Borysewicz G, Traczyk J, Bielowicz-Hilgier A, Siwinska-Golebiowska H. Evaluation of immune response after thymectomy. *Probl Med Wiekuj Rozwoj.* 1990; 16: 75-80.
147. Seybold ME, Howard FM, Jr., Duane DD, Payne WS, Harrison EG, Jr. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 1971; 25(5): 385-92.
148. Andrews PI, Massey JM, Sanders DB. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology.* 1993; 43(5): 977-82.
149. Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 1990; 5(3): 215-8.
150. Millichap JG, Dodge PR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood, and adolescence: a study of 51 patients. *Neurology.* 1960; 10: 1007-14.
151. Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 841: 731-41.
152. Kerrebijn KF, de Kroon JP. Effect of height of corticosteroid therapy in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1968; 43(231): 556-61.
153. Soyka LF, Saxena KM. Alternate-Day Steroid Therapy for Nephrotic Children. *JAMA.* 1965; 192: 225-30.

## Literaturverzeichnis

154. Lam DS, Fan DS, Ng JS, Yu CB, Wong CY, Cheung AY. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005; 33(3): 252-8.
155. Morris CR, Becker AB, Pinieiro A, Massaad R, Green SA, Smugar SS, et al. A randomized, placebo-controlled study of intravenous montelukast in children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 104(2): 161-71.
156. Sanders DB, Kaminski HJ, Jaretzki A, 3rd, Phillips LH, 2nd. Thymectomy for myasthenia gravis in older patients. *J Am Coll Surg.* 2001; 193(3): 340-1.
157. Wöhrle G. Untersuchungen zur Epidemiologie und Verlauf der Myasthenia Gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus. 2000 Dissertationsschrift.
158. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; 505: 472-99.
159. Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskotter T, Izbicki JR. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg.* 1996; 224(2): 225-32.
160. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology.* 1990; 40(5): 786-90.
161. Evoli A, Batocchi AP, Lo Monaco M, Servidei S, Padua L, Majolini L, et al. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 1996; 6(3): 155-61.
162. Evoli A, Batocchi AP, Tonali P. A practical guide to the recognition and management of myasthenia gravis. *Drugs.* 1996; 52(5): 662-70.
163. Mineo TC, Pompeo E, Pistolese C, Cristino B, Bernardi G, Curatola M. Video-assisted extensive thymectomy in the treatment of autoimmune myasthenia. *Ann Ital Med Int.* 1998; 13(4): 194-9.
164. Liu HP, Li JF, Wu YC, Xie MR, Liu YH, Jiang GC, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 107 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2005; 43(10): 625-7.
165. Sabbagh MN, Garza JS, Patten B. Thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1995; 18(12): 1475-7.
166. Allemann P, Leroy J, Asakuma M, Al Abeidi F, Dallemagne B, Marescaux J. Robotics may overcome technical limitations of single-trocar surgery: an experimental prospective study of Nissen fundoplication. *Arch Surg.* 2010; 145(3): 267-71.
167. Weiner RA. Obesity - principles of surgical therapy. *Chirurg.* 2008; 79(9): 826-8, 30-6.
168. Sim HG, Yip SK, Lau WK, Tan JK, Cheng CW. Early experience with robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Asian J Surg.* 2004; 27(4): 321-5.

## Literaturverzeichnis

169. Sim HG, Yip SK, Cheng CW. Equipment and technology in surgical robotics. *World J Urol.* 2006; 24(2): 128-35.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen	Seite	
Abb. 3.1	da Vinci S System	14
Abb. 3.2	Konsole des da Vinci Systems	15
Abb. 4.1	da Vinci-Instrumentarium	19
Abb. 5.1	Lagerung des Patienten	24
Abb. 5.2	Trokarlage	26
Abb. 5.3	Beginn der Dissektion	26
Abb. 5.4	Präparation der Thymusgewebes auf dem Perikard	27
Abb. 5.5	Clipping einer Thymusvene	28
Abb. 5.6	Hervorluxieren des oberen linken Thymuspols	28
Abb. 5.7	eröffnete rechte Pleurahöhle	29
Abb. 5.8	Anzahl der durchgeführten RAT an der Charité	30
Abb. 5.9	Vergleich des Operationsalters w vs. m	31
Abb. 5.10	Patientenanzahl nach Geschlecht und Altersgruppen unterteilt	32
Abb. 5.11	Operationsalter der Frauen	34
Abb. 5.12	Operationsalter der Männer	34
Abb. 5.13	CT-Darstellung einer mediastinalen Raumforderung	36
Abb. 5.14	Thymusresektat mit Thymom	36
Abb. 5.15	SPECT fusion image und intraoperative Darstellung von ektopen Nebenschilddrüsen	37
Abb. 5.16	Operationszeiten der 182 RAT	38
Abb. 5.17	Häufigkeiten aller histologischen Befunde der RAT	39
Abb. 5.18	Vollremission der Gesamtgruppe	40

Abb. 5.19	Vollremission, geschlechtsspezifisch	41
Abb. 5.20	Vollremission der gesamten Thymomgruppe	42
Abb. 5.21	kosmetisches Ergebnis	45
Tabellen		
Tab. 3.1	Osserman-Klassifikation	7
Tab. 4.1	klinische Klassifikation der MG (nach MGFA)	18
Tab. 4.2	WHO-Klassifikation der Thymome	20
Tab. 4.3	Thymomklassifikation nach Masaoka/Koga	20
Tab. 4.4	Beurteilungskriterien des Postinterventionsstatus nach RAT bei MG	21
Tab. 4.5	ADL-Score	22
Tab. 5.1	Übersicht der Indikationen der RAT an der Charité	30
Tab. 5.2	Schweregradverteilung der MG nach Alter und Geschlecht nach MGFA	35
Tab. 5.3	Ausmaße der Resektate	39
Tab. 5.4	Verlauf des ADL prä- und postoperativ	43
Tab. 5.5	Postinterventionsstatus für verschiedene Zeitpunkte des Follow up	43
Tab. 5.6	stabile Vollremission nach MGFA-Klassifikation unterteilt	44
Tab. 6.1	erste RAT-Serien	50

## Publikationen und Preise

Sep. 2009: 1. Preis im Posterwettbewerb des Berlin-Brandenburger Chirurgenkongresses

Rückert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 141:673-7.

Koplin G, Swierzy M, Menenakos C, Schwenk W, Hartmann J. Thoracoscopic resection of a combined esophageal leiomyoma and diverticulum: a case report. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011 Feb;21(1):e16-8.

Ismail M, Maza S, Swierzy M, Tsilimparis N, Rogalla P, Sandrock D, Rückert RI, Müller JM, Rückert JC. Resection of ectopic mediastinal parathyroid glands with the da Vinci robotic system. Br J Surg 2010; 97(3):337-43.

de Bucourt M, Swierzy M, Dankof A, Teichgräber U, Rückert JC.

Observation and extirpation of a giant-size type-B2 thymoma IIb with its histological, macroscopic, and computer tomogram correlate, and literature review. Rare Tumors. 2010 June 30; 2(2): e30.

de Bucourt M, Swierzy M, Ismail M, Gregor J, Webler M, Rückert JC. A novel sternal closure technique with implants suitable for complex dehiscences. Surg Innov. 2010 Dec;17:353-5. Epub 2010 Aug 10.

Raue W, Swierzy M, Koplin G, Schwenk. Comparison of electrical velocimetry and transthoracic thermodilution technique for cardiac output assessment in critically ill patients. Eur J Anaesthesiol. 2009 Dec;26(12):1067-71.

Ismail M, Swierzy M, Einhäupl KM, Rogalla P, Rückert RI, Rückert JC. Robotic-Assisted Thymectomy for Myasthenia Gravis. Ann Neurol 2008; 64:12 (4-64).

Rückert JC, **Swierzy M**, Ismail M, Rogalla P, Meisel A, Rückert RI. Robotic-assisted thymectomy? Report of 134 patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7:147-200.

Rückert JC, **Swierzy M**, Ismail M. Robotic assisted thymectomy: a 5 year experience, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:1107-1109.

Rückert JC, Ismail M, **Swierzy M**, Sobel H, Rogalla P, Meisel A, Wernecke KD, Rückert RI, Müller JM. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132:329-35.

Rückert JC, Ismail M, **Swierzy M**, Braumann C, Badakhshi H, Rogalla P, Meisel A, Rückert RI, Müller JM. Minimally invasive thymus surgery. *Chirurg* 2008; 79(1):18, 20-5.

Rückert JC, Ismail M, **Swierzy M**, Sobel HK, Braumann C, Jacobi CA, Rogalla P, Rückert RI, Egert M, Müller JM, Results of robotic-assisted thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 2007; 21: 1-106.

Rückert JC, Ismail M, **Swierzy M**, Sobel HK, Braumann C, Jacobi CA, Rogalla P, Einhäupl KM, Müller JM. The Advantage Of Robotic – Assisted Thymectomy. *Int J Med Robot* 2007; 3(2):178-180.

Rückert JC, Ismail M, **Swierzy M**, Sobel HK, Jacobi CA, Rogalla P, Einhäupl KM, Müller JM. Results of Robotic-assisted Thoracoscopic Thymectomy. *Surg Lap Endosc Percut Tech* 2006; 16(4):295.

Rückert JC, Ismail M, **Swierzy M**, Sobel HK, Badakhshi H, Rogalla P, Rückert RI, Müller JM, Chirurgische Therapieverfahren bei Erkrankungen des Thymus. *Viszeralchirurgie* 2005; 635.

Tsilimparis N, Gregor JI, **Swierzy M**, Ismail M, Rogalla P, Weichert W, Rückert JC. Intrapericardial paraganglioma in a 78-year-old female patient. *The American Surgeon*. 2009.



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich Herrn PD Dr. J.C. Rückert für Ratschläge und Diskussionen danken, die mir für die Arbeit neue Denkanstöße gaben.

Außerordentlicher Dank gilt Herrn MU Dr. M. Ismail, der unermüdlich den Fortgang der Arbeit bewirkte.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med.-univ. V. Tscholl bedanken, die mir in der Anfangsphase eine wertvolle Unterstützung war.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie, die mir dieses Studium und das, was ich bisher erreicht habe, erst ermöglicht hat.

## **Erklärung**

„Ich, Marc Swierzy, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Roboter-assistierte Thymektomie mit dem da Vinci-Robotersystem – Evaluation einer neuen Operationsmethode“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.