

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thymektomie bei Kindern mit Myasthenia gravis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Döring

aus: Leipzig

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

Datum der Promotion: 30.11.2012

1 Inhaltsverzeichnis

2 Abkürzungsverzeichnis	2
3 Einleitung	3
3.1 Basis der Myasthenis gravis	3
3.2 Symptomatik der Myasthenia gravis	9
3.3 Pathophysiologie der Myasthenia gravis	12
3.4 Diagnostik der Myasthenia gravis	14
3.5 Aktueller Stand der Therapie	16
3.6 Thymektomie	17
3.7 Zielsetzung dieser Arbeit	19
4 Material und Methodik	20
4.1 Material	20
4.1.1 Klassifikationen	21
4.2 Methodik	23
4.2.1 Statistik	24
4.2.2 Operative Verfahren der Thymektomie	27
4.2.3 Da Vinci Roboter	27
4.2.4 Da Vinci Roboter an der Charité	30
4.2.5 Vorbereitung der Thymektomie unter Verwendung des da Vinci Roboters	31
4.2.6 Operatives Vorgehen	34
4.2.7 Pathologie und Histologie	38
4.2.8 Nachsorge	38
4.2.9 Systematische Literaturrecherche	38
5 Ergebnisse	40
5.1 Schweregrad der Myasthenia gravis	40
5.2 Ergebnisse der Thymektomie	43
5.3 Befund der Thymusresektate	47
5.3.1 Makroskopische Befundung nach Thymektomie	47
5.3.2 Mikroskopische Befundung nach Thymektomie	48
5.4 Verlaufskontrollen	49
5.5 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	51
5.5.1 Präoperative Klassifikationen	52

5.5.2 Postoperative Klassifikationen.....	53
5.5.3 Systematische Literaturrecherche	56
6 Diskussion	62
6.1 Diskussion der Literaturrecherche.....	62
6.2 Thymektomie bei Kindern mit Myasthenia gravis	67
6.3 Bedeutung roboterassistierter Thymektomie bei Kindern mit Myasthenia gravis	69
6.4 Perspektive der Thymektomie bei Myasthenia gravis im Kindesalter	70
7 Zusammenfassung.....	75
8 Literaturverzeichnis	77
9 Bild-, Diagramm- und Tabellenverzeichnis	89
10 Erklärung.....	92
11 Lebenslauf.....	93
12 Danksagung.....	94

2 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholinrezeptor
ADL	activities of daily living- Score
CSR	Vollremission
cThx	transzervikale Thymektomie
EOMG	Early-Onset Myasthenia Gravis
HLA	Human Leukocyte Antigen
I	Verbesserung
LOMG	late onset myasthenia gravis
MG	Myasthenia gravis pseudoparalytica
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplexe
MM	Minimale Manifestationen
MuSK	Muskelspezifische- Rezeptor- Tyrosin- Kinase
n. b.	nicht bekannt
PR	Pharmakologische Remission
QMG	Quantified Myasthenia Gravis Strength Score
rThx	roboterassistierte Thymektomie
RyR	Ryanodin-Rezeptor
sThx	transsternale Thymektomie
T	Tod durch Myasthenie
tThx	thorakoskopische Thymektomie
U	unverändert
W	Verschlechterung

3 Einleitung

3.1 Basis der *Myasthenis gravis*

Myasthenia Gravis pseudoparalytica (MG) ist eine autoimmun induzierte neurologische Erkrankung. Sie gilt als eine der am besten erforschten und verstandenen Autoimmunerkrankungen. Kennzeichnend für diese Krankheit ist eine belastungsabhängige Muskelschwäche, welche sich nach einer Ruhephase bessert. Mit einer Häufigkeit von ca. 5-10 unter 100000 Einwohner ist die MG ein seltenes Krankheitsbild. Bei rund 10-15% der MG- Patienten beginnt die Krankheit bereits im frühen Kindesalter. Das weibliche Geschlecht ist zwei bis vierfach häufiger betroffen. Die Krankheit kann in jedem Lebensalter auftreten (1-3).

Erste Beschreibungen über dieses Krankheitsbild lassen sich im Jahre 1672 finden. Der Arzt Professor Thomas Willis beschrieb einen Patientenpool mit Symptomen einer Muskelschwäche, welche sich nach gegenwärtigem Kenntnisstand einer typischen MG zuordnen lassen. In seinem Werk „De Anima Brutorum“ vermutet er schon damals unter dem Titel „Paralysis spuria non habitualis“ eine mögliche Störung zwischen Nerv und Muskel (4).

Weitere Fälle wurden erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts veröffentlicht, z. B. von Sir Samuel Wilks (Wilks, 1877) (5), Wilhelm-Heinrich Erb (Erb, 1879) (5-7) Hermann Oppenheim (Oppenheim, 1887) (8) und Samuel Wulfowicz Goldflam (Goldflam, 1893) (5). Zu dieser Zeit war die MG als Bulbärparalyse und Hysterie bekannt. 1894 gab der Direktor der psychiatrischen Klinik der Charité Friedrich Jolly der Krankheit den uns heute bekannten Namen „Myasthenia gravis pseudoparalytica“. Anlass für diesen Namen war der Fall eines 14- jährigen Kindes mit beidseitig hängenden Augenlidern, Schluckstörung und systemischer Muskelschwäche. Jolly verglich diese Symptome einer MG mit der Wirkung des Pfeilgiftes Curare. Dieser Überlegung folgend wurde vorgeschlagen, sowohl die kompetitive Hemmung des Curaregiftes als auch die Symptome der MG mit einem Cholinesterase- Inhibitor (Physostigmin) zu behandeln (4, 5, 9). In den 80-iger Jahren des 20. Jahrhunderts konnte der Beweis erbracht werden, dass die Symptome auf Autoimmunantikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholinrezeptor (AChR) zurückzuführen sind (10). In ca. 10% der MG Fälle sind keine Antikörper gegen den AChR nachweisbar. Bisher konnte bei diesen

Einleitung

„seronegativen Myasthenie¹- Fällen“ gegebenenfalls auch ein anderer Antikörper, Muskelspezifische- Rezeptor- Tyrosin- Kinase (MuSK)- Antikörper, nachgewiesen werden. Der Nachweis weiterer Antikörper ist nach bisherigem Kenntnisstand nicht ausgeschlossen. Bei AChR- Antikörpern werden auf Grund unterschiedlicher polyklonaler Reifung drei Typen unterschieden, nach (11, 12).

Ein Typ von AChR- Antikörpern verändert und vernetzt AChR- Ionenkanäle. In Folge werden AChR verstärkt abgebaut.

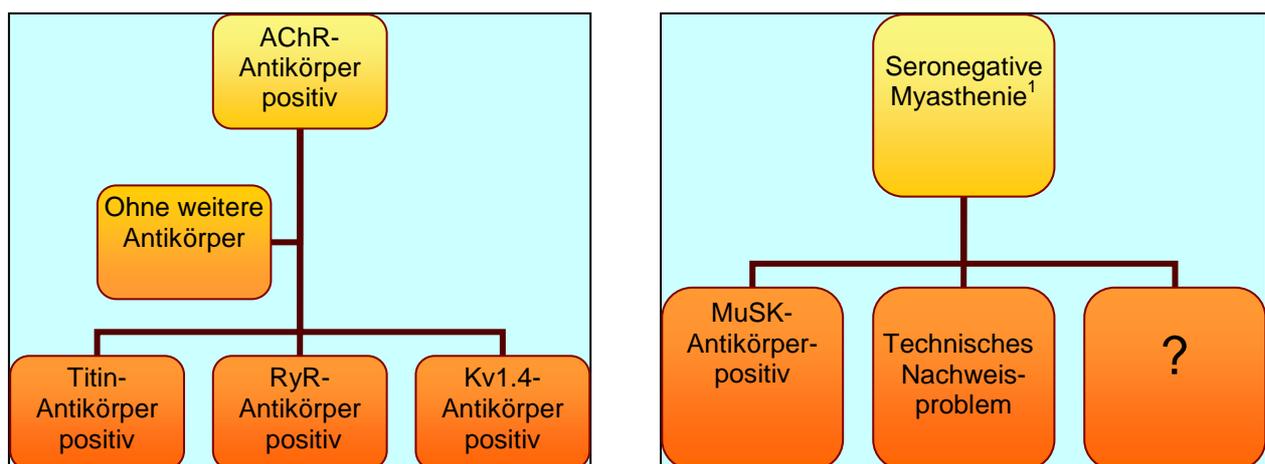
Ein weiterer Typ von AChR- Antikörpern bindet sich an die α - Untereinheit des AChR- Ionenkanals. Diese irreversible Bindung führt zur Zerstörung der postsynaptischen Endplatte.

Die dritte Form blockiert direkt die Bindung des Acetylcholins (ACh) an den AChR.

Grundsätzlich beeinträchtigt jeder Typ von AChR- Antikörpern die elektrochemische Kopplung zwischen Nerv und Muskel. Der Schweregrad korreliert individuell unabhängig von der Antikörperkonzentration (11, 12).

Weitere Immunglobuline, die bei der Myasthenie Bedeutung haben, sind MuSK- , Titin- , Ryanodin-Rezeptor (RyR)- , präsynaptische Kaliumkanal Kv1.4- Antikörper (11, 13, 14).

Diagramm 1: Antikörperstatus bei Myasthenie Patienten durch Autor erstellt, nach (11, 13, 14)



Titin-, RyR- und Kaliumkanal Kv1.4- Antikörper weisen auf immunologische Untergruppen AChR- Antikörper positiver Patienten hin.

¹ Historisch bedingte volkstümliche Bezeichnung

Einleitung

2001 wurde erstmalig durch die Arbeitsgruppe Hoch (15) der diagnostische Nachweis erbracht, dass MuSK- Antikörper neben AChR- Antikörpern eine generalisierte Myasthenie auslösen können. In dieser Arbeitsgruppe wurden 24 Patienten mit seronegativer generalisierter Myasthenie untersucht. Mittels ELISA konnte bei 70% dieser Patienten der serologische Nachweis für MuSK- Antikörper erbracht werden. Bei seropositiven Patienten wurden diese bisher nicht nachgewiesen (15). 2009 bestätigten Marouf und Sieb vorgenannte Aussage für ca. 40-60% der seronegativen Patienten. Zu diesem Ergebnis gelangten Marouf und Sieb mit der Auswertung anderer Veröffentlichungen (11).

Der MuSK- Rezeptor ist eine extrazelluläre Bindungsstelle an der motorischen Endplatte. Die Muskelspezifische Tyrosin- Kinase beeinflusst über diesen Rezeptor mittels Agrin die Ausbildung von ACh- Rezeptoren (16). Ein Mensch- Maus- Versuch zeigte, dass bei einer Störung dieser Wirkkette weniger AChR vorhanden sind. MuSK- Antikörper wurden bei diesem Versuch von Myasthenie- Patienten auf Mäuse übertragen (17).

MG- Patienten im Kindesalter sind zu 80% seropositiv. Juvenile seronegative MG Patienten sind häufig MuSK- Antikörper positiv (15, 18, 19).

Im immunologischen Geschehen spielt die Thymusdrüse eine zentrale Rolle. Der Thymus, ein primär lymphatisches Organ, befindet sich im oberen Mediastinum hinter dem Sternum und legt sich mit seiner Rückseite dem Perikard auf. Die kraniale Begrenzung kann sich bis zur Schilddrüse erstrecken. Kaudal befindet sich das Diaphragma, lateral die Nervi phrenici (20, 21).

In der Entwicklung des menschlichen Immunsystems erfolgt im Thymus die Prägung der aus dem Knochenmark stammenden Lymphozyten. Lymphozyten reifen im Thymus zu T- Lymphozyten. Mittels positiver Selektion, d. h. Prüfung auf die Fähigkeit, Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) zu binden, und negativer Selektion, d. h. Ausbleiben einer Reaktion mit dem MHC- Antigenpeptid, erlangen die T- Zellen ihre immunologische Toleranz. Eine dabei auftretende fehlerhafte Immun- toleranzentwicklung kann zu pathologischen Störungen führen, welche sich als Autoimmunerkrankung äußert. Die MG ist eine solche antikörpervermittelte, T- Zell- bedingte Erkrankung. In der Folge werden T- Zell- vermittelt Antikörper durch B- Zellen gebildet. Mit dem Einsetzen der Pubertät und zunehmenden Alter wird das Thymusgewebe fast komplett durch Fettgewebe ersetzt (20, 22, 23). Eine Reaktivierung ist nach dieser Umwandlung lebenslang möglich (24).

Einleitung

Erstmals wurden Veränderungen der Thymusdrüse durch Obduktion von Kindern festgestellt, die an plötzlichen Kindstod verstorben sind. Bekannt wurden diese Veränderungen unter den Synonymen „Mors Thymica“ oder „Status thymico-lymphaticus“ (25, 26). Bei der Obduktion eines im Alter von 5 Monaten an plötzlichen Kindstod verstorbenen Jungen entdeckte der Schweizer Felix Platter 1614 eine Hyperplasie der Thymusdrüse. Anlass für die Obduktion war in diesem Fall der Umstand, dass zwei Geschwister dieses Jungen ebenfalls an plötzlichen Kindstod starben. Der Status thymico-lymphaticus wurde als Zustand in Folge krankhaft vergrößerter Thymusdrüse interpretiert. Klinisch zeigte sich in diesen Fällen das Bild einer Verengung der Luftwege mit Dyspnoe und möglichem Alveolarödem mit Blutkonglomerat gefolgt von Fibrosierung. Dieses Bild wurde als Disposition für einen Thymustod verstanden (25-28).

Zum Anfang des 20. Jahrhunderts wurde schließlich der kausale Zusammenhang zwischen Myasthenia gravis und der Thymusdrüse hergestellt. So wurden MG-Fälle bekannt, in denen post mortem pathologische Veränderungen der Thymusdrüse festgestellt werden konnten (29). Basierend auf der Vermutung, dass zwischen MG und pathologischen Veränderungen der Thymusdrüse ein Zusammenhang besteht, wurde erstmalig im Jahre 1911 durch Ferdinand Sauerbruch bei einer 20-jährigen MG-Patientin mit Hyperthyreose eine Thymektomie durchgeführt. Histologisch konnte in diesem Fall eine Hyperplasie der Thymusdrüse festgestellt werden. Nach einer anschließenden Schilddrüsenentfernung besserten sich die Symptome beider Erkrankungen (7, 30, 31). Zwei weitere Versuche von Sauerbruch scheiterten postoperativ in Folge letaler Mediastinitis (9).

Alfred Blalock ist es zu verdanken, dass die Thymektomie als chirurgische Therapie bei MG erstmalig anerkannt wurde. In den 40-iger Jahren des 20. Jahrhunderts konnte er mit einer Reihe von 20 Thymektomien bei MG-Patienten sichtbare Verbesserungen der Symptome erreichen (32). Weitere erfolgreiche Thymektomien bei MG an zum Teil größeren Patientenpopulationen folgten in den nächsten Jahrzehnten (7, 9). Heute ist die Thymektomie eine wichtige Behandlungsoption bei MG. Zwingend erforderlich ist eine Thymektomie bei Vorliegen eines Thymoms. Ein Thymom kann in 30 bis 50% der Fälle sekundär eine MG auslösen. Im Falle einer primären MG liegt in 15 bis 30% zusätzlich ein Thymom vor (33). Der Altersgipfel eines Thymoms liegt zwischen 40-60 Jahren. Mit 25% stellen diese die häufigste Raumforderung im vorderen Mediastinum

Einleitung

dar. Immerhin 0,2-1,5% aller malignen Veränderungen sind auf diese zurückzuführen (34, 35).

Abhängig vom klinischen Manifestationsalter werden zwei Gruppen der MG unterschieden, die Myasthenie des Kindes- und „jungen“ Erwachsenen-Alters, Early-Onset Myasthenia Gravis (EOMG), und die sog. Altersmyasthenie, late onset myasthenia gravis (LOMG) (36).

Die MG des Kindesalters wird in drei Arten differenziert, die transiente neonatale MG, die juvenile MG und die kongenitale MG (19).

Bei der transienten neonatalen MG sind die Neugeborenen von MG- Patientinnen betroffen. Bei ca. 12-54% schwangerer MG- Patienten entwickelt sich eine transiente neonatale MG. Verursacht wird die Krankheit durch plazentagängige AChR- Antikörper der an MG erkrankten Mutter. AChR- Antikörper richten sich meistens gegen α 1-Untereinheiten des AChR der Muskelendplatte. Der Rezeptor setzt sich aus zwei α -, einer β -, einer δ - sowie einer ϵ - Untereinheit zusammen. Sowohl Mutter als auch Fötus besitzen die α - Untereinheiten. Neben der α 1 Angriffsstelle, besitzt der fetale AChR statt einer ϵ - eine γ - Untereinheit. Diese Untereinheit des unreifen AChR wird im Laufe der Entwicklung durch eine ϵ - Untereinheit ersetzt. Gegen diese Untereinheit kann die Mutter Antikörper ausbilden, von denen ausschließlich Ungeborene und Neugeborene betroffen sein können. Mit der Trennung vom mütterlichen System sinkt der Antikörpertiter des Neugeborenen, so dass sich die transiente neonatale MG mit der Zeit zurückbildet (37-39). Als Komplikation dieser Form der MG kann das Krankheitsbild Arthrogryposis multiplex congenita auftreten. Schwere Missbildungen der Gelenke, Organe, Muskeln und des ZNS können daraus resultieren (40, 41). Als endgültige Konsequenz kann unter der transienten neonatalen MG der intrauterine Fruchtod auftreten (3).

Im Unterschied zur transienten neonatalen MG werden die Antikörper bei der juvenilen Myasthenie vom Erkrankten selbst gebildet. Auch im Kindesalter sind AChR- Antikörper häufigste Ursache der MG. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass Umweltfaktoren und genetische Aspekte evtl. Einfluss auf die Krankheitsentwicklung haben können (19, 42). Während die MG bei Erwachsenen weltweit annähernd gleiche Prävalenz, Inzidenz und Mortalitätsrate besitzt, scheint dies nicht für die juvenile Form zu gelten. In Nordamerika entsprechen 10- 15% der MG- Fälle der juvenilen Form. In China und Japan betrifft dies bis zu 43% (43).

Einleitung

Von der EOMG ist die kongenitale MG ein Sonderfall. Im Gegensatz zu allen anderen Arten wird diese Erkrankung nicht durch das Vorhandensein von Antikörpern verursacht. Krankheitsursache ist ein grundsätzlicher autosomal- rezessiv oder autosomal- dominant vererbbarer genetischer Defekt (44). Die Auswirkung dieses Defektes führt ebenso wie bei den anderen Arten zu einer Störung der elektrochemischen Kopplung zwischen Nerv und Muskelendplatte. Das Auftreten einer von der Tageszeit unabhängigen MG- Symptomatik mit fehlendem Antikörpernachweis im frühen Kindesalter sollte als Hinweis auf das Vorliegen einer evtl. kongenitalen MG betrachtet werden. Der Defekt kann sowohl prä- und postsynaptisch, als auch im synaptischen Spalt lokalisiert sein. Präsynaptisch liegt eine gestörte ACh- Vesikel-Freisetzung, synaptisch ein Mangel an ACh- Esterase und postsynaptisch ein gestört funktionierender AChR vor. Ein Rezeptordefekt ist bei 80% der kongenitalen MG ursächlich (45, 46).

Die ab dem fünften Lebensjahrzehnt auftretende MG wird als Altersmyasthenie (LOMG) bezeichnet. Häufiger betroffen ist das männliche Geschlecht (w:m; 1:2). Beim überwiegenden Teil der Erkrankten ist eine Atrophie der Thymusdrüse festzustellen. In 12% der LOMG ist ein Thymom vorhanden (47). In 90% der Altersmyasthenie sind anti-AChR- Antikörper nachweisbar (18).

Bei 15% der MG- Patienten sind weitere Erkrankungen vorhanden. Häufig sind Schilddrüsenentzündungen und die rheumatoide Arthritis (11).

1977 untersuchte die Arbeitsgruppe Hertel einen Patientenpool von 308 MG- Patienten. Aus diesem Pool waren 63 Patienten (20,4%) von Begleiterkrankungen betroffen. Einen weiteren Pool von 142 MG- Patienten untersuchte die Gruppe Kanazawa. Hier traten bei 28 Fällen (19,7%) Begleiterkrankungen auf. Die **Tabelle 1** zeigt diese.

Tabelle 1: Begleiterkrankungen bei 308 Myasthenie- Patienten (2) und 142 Myasthenie Patienten (48)

	Hertel et al. 1977	Kanazawa et al. 2007
Patientenkollektiv	308	142
Schilddrüsenerkrankungen	29 (9,4%)	17 (11,9%)
Rheumatoide Arthritis	24 (7,8%)	6 (4,2%)
Neoplasien	6 (2%)	
Epilepsien	2 (0,6%)	
Lupus erythematodes	1 (0,3%)	2 (1,4%)
Perniziöse Anämie	1 (0,3%)	
Idiopatische trombozytopenische Purpura (ITP)		2 (1,4%)
Sjögren Syndrom		1 (0,7%)

Wöhrle bestätigte in seiner Dissertation, dass Schilddrüsenerkrankungen die häufigsten Begleiterkrankungen bei MG darstellen. Von 1430 MG- Fällen waren 92 (6,4%) betroffen (m:w, 84:8) (49).

Häufigste Begleiterkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen und Rheumatoide Arthritis) bei MG sind ebenfalls häufigste Autoimmunerkrankungen in der Gesellschaft (50, 51).

Auch andere Erkrankungen können eine MG begleiten. Dazu gehören z. B. die Sarkoidose, Dermo- oder Polymyositis, immunologische Blutzellenbildungsstörungen und entzündliche Darmerkrankungen (11).

3.2 Symptomatik der *Myasthenia gravis*

Die Symptome bei MG können sich abhängig von der Schwere vielfältig darstellen. Häufig entspricht das klinische Bild einer ausgeprägten unilateralen oder bilateralen Muskelschwäche. Diese kann unterschiedlich lokalisiert und ausgeprägt sein und bessert sich meistens in Ruhephasen. Abhängig von den Arbeits- und Lebensbedingungen der Erkrankten kann sich der Krankheitsverlauf verändern. Infektionen, Medikamente, seelische Situation, Jahreszeiten, Umstellungen führen häufig zu einer Variation der Symptome. Auch tageszeitabhängige Verläufe werden

Einleitung

beobachtet. Die Krankheit kann schleichend oder auch plötzlich beginnen. Erste Krankheitszeichen sind oft okuläre Störungen, auffallend durch Ptosis, Ophthalmoplegie und Doppelbilder. Im weiteren Verlauf können Kau- und Schluckmuskulatur, die Skelettmuskulatur und auch die Atemmuskulatur betroffen sein. Bei einer singulären Störung der Augen sollte zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose MG gezielt getestet werden (1, 3, 44, 52). Es handelt sich bei dieser Erkrankung um eine rein motorische Symptomatik. Sensibilitätsverlust, Gleichgewichtsstörungen oder andere zentrale Symptome sind nicht vorhanden. Muskelatrophien sind selten und treten in der Regel bei schweren und langjährigen Verläufen auf (11). **Tabelle 2** zeigt das Verteilungsmuster von Initialsymptomen bei 1430 deutschen MG- Erkrankten.

Tabelle 2: Darstellung des Initialsymptoms bei 1430 MG Patienten nach Wöhrle (49)

Okulär	56,4%
Okulär und / oder bulbär	9,7%
Okulär und Extremitäten	4,0%
Bulbär	13,6%
Bulbär und Extremitäten	1,3%
Extremitäten	8,2%
Rumpf	0,8%
Sonstige	5,9%

Nach der Diagnose MG erlaubt der Antikörperstatus des Betroffenen eine Prognose über den zu erwarteten Verlauf der Erkrankung. So ist z. B. der Nachweis von Titin-Antikörpern bei jungen Patienten ein möglicher Hinweis auf das Vorliegen eines Thymoms. Einen weiteren Zusammenhang gibt es bei Patienten mit positivem Kaliumkanal Kv1.4- Antikörper und einer Myositis oder Myokarditis. Eine oropharyngeale Myasthenie mit möglicher myasthener Krise tritt gehäuft bei MuSK-Antikörper positiven MG- Patienten auf (11, 53).

Einleitung

Die myasthene Krise ist oft gekennzeichnet durch eine akute Atem-, Bulbär-, Oculär-, Extremitäten- und Kopf-Schwäche (54). Bei der Betrachtung von 63 Fällen der myasthenen Krise sind in 17% der Fälle auch Herzarrythmien aufgetreten (55).

Auf den ersten Blick untypische Symptome wie z. B. Müdigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche können durch eine MG verursacht sein. Während des Schlafes ändert sich der Tonus der Muskulatur. Sie wird in der Regel hypoton. Die Zwerchfellmuskulatur ist nicht davon betroffen. Außerhalb des REM-Schlafes wird das Diaphragma bei der Atmung von der Intercostalmuskulatur unterstützt. Diese Unterstützung bleibt meistens während des REM-Schlafes aus, so dass eine beim Diaphragma durch MG gestörte elektrochemische Kopplung zwischen Neuron und Muskulatur eine relative Sauerstoffunterversorgung bewirken kann. Auch wenn es in Folge eines solchen Verlaufes nicht zu einer myasthenen Krise kommt, können zentrale Apnoe und systemische Azidose mit o. g. untypischen Symptomen auftreten. (56).

Festzustellen ist, dass sich die MG nicht immer durch ein einheitliches Krankheitsbild beschreiben lässt. In Abhängigkeit von der betroffenen Muskulatur äußert sich diese in vielfältigen Formen. Bei schwersten Ausprägungen sind Atem- und Bulbärmuskulatur betroffen.

Nach Wöhrle (**Tabelle 2**) sind okuläre Störungen initial die häufigste Form der Erstmanifestation dieser Erkrankung. Im weiteren Krankheitsverlauf bleibt die Störung nur bei 10% auf die Augen beschränkt. Wöhrle beobachtete in seiner Arbeit bei 1430 MG Patienten mit fortschreitendem Verlauf eine zunehmende Generalisierung. Beginnend mit Störungen der Augen breitet sich die Muskelschwäche auf Gesichts-, Schlund- und Extremitäten-Muskulatur aus. Während die Augenproblematik sich zunehmend schwächer präsentiert, nimmt die Bewegungsschwäche in den Extremitäten und des Rumpfes zu. Im späten Krankheitsverlauf ist dann die Schwäche in den Extremitäten wieder rückläufig. Selten aber zunehmend tritt eine Schwäche der Atemmuskulatur auf (49).

Auch bei Kindern sind okuläre Störungen häufigste Form der klinischen Präsentation. Bis zu 90% weisen diese auf. Im Verlauf gibt es bei bis zu 50% der Kinder Tendenzen, dass sich initial okuläre Störungen innerhalb von 2 Jahren generalisieren können (57).

Die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission ohne Therapie liegt bei der MG zwischen 10% und 20%. Tritt die Erkrankung in jungem Alter oder leichter Ausprägung auf, erhöht sich die Remissionswahrscheinlichkeit (2, 58). Seybold beziffert die Remissionsrate bei Kindern auf bis zu 20% (24).

Einleitung

Von Bedeutung sind weiterhin Medikamente, die Symptome einer MG auslösen können, oder Medikamente welche den Verlauf einer MG- Erkrankung beeinflussen, z. B. Ampicillin, Beta- Blocker, Östrogen. **Tabelle 3** fasst die Wichtigsten zusammen.

Tabelle 3: Medikamente die Symptome einer MG verstärken bzw. MG ähnliche Symptome verursachen (59, 60).

Analgetica	Flupirtin, Morphin
Antiarrythmika	Chinidin, Mexitil, Procainamid
Antibiotika	Aminoglykoside, Makrolide, Lincomycine, Gyrase- Hemmer, Sulfonamide, Tetrazykline, Penicilline
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva vom Amitryptilin- Typ
Antikonvulsiva	Benzodiazepine, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Ethosuximid, Gabapentin
Antimalariamittel	Chinin, Chloroquin
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin
Betablocker	Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Timolol
Kalziumantagonisten	Verapamil, Diltiazem, Nifedipin
Diuretika	Azetazolamid, Benzothiadiazine, Schleifendiuretika
Interferone	Interferon- alpha
Lithium	Bei lang anhaltender Behandlung oder Überdosierung
Lokalanästhetika	Procain
Magnesium	In hohen Dosen
Muskelrelaxanzien	Curare- Derivate, Succinylcholin
Psychopharmaka	Chlorpromazin, Promazin, Benzodiazepine
Statine	Berichte über mögliche Probleme bei MG- Patienten

3.3 Pathophysiologie der Myasthenia gravis

Die Rolle des ACh und seines Rezeptors werden im Folgenden anhand der normalen neuronalen Rezeptorwirkung klar.

Die Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel findet an der sogenannten motorischen Endplatte statt. Das Axon des Nervs und der Muskel sind durch den synaptischen Spalt voneinander getrennt. Das Axon ist zum Muskel demyelinisiert und enthält in diesem Abschnitt einen hohen Anteil an Mitochondrien und acetylcholin-

Einleitung

gefüllte Vesikel. Eine Besonderheit bei der motorischen Endplatte ist, dass der Spalt auf Muskelseite tiefere, so genannte sekundäre Spalten besitzt. In diesen Spalten, die sich in den Membranbereich des Myoplasma falten, befindet sich die Mehrzahl der ACh-Rezeptoren für das ACh. Dieser Bereich wird auch als postsynaptische Membran bezeichnet. Wenn das Aktionspotential das Ende des demyelinisierten Axons, auch präsynaptische Membran genannt, erreicht, öffnen sich spannungsabhängige Kalziumkanäle. Das einströmende Kalzium induziert die Synapsinkinase, die Synapsin I phosphoryliert und dadurch die Freisetzung des in den Vesikeln gespeicherten ACh in den synaptischen Spalt bewirkt. Das freigesetzte ACh diffundiert durch den Spalt zu den ACh-Rezeptoren, die an einen Ionenkanal gekoppelt sind. Durch das Wirken des ACh öffnen sich die Ionenkanäle und die postsynaptische Membran depolarisiert. Wenn das entstehende Membranpotenzial den Schwellenwert von -60 mV überschreitet, kommt es zu einer Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen. Das aus dem Extrazellularraum einströmende Natrium bewirkt weiterhin eine intramuskuläre Kalziumfreisetzung. Die Muskelfasern kontrahieren durch die Menge an Kalzium. Bei dieser Kette an Ereignissen wird von einer „Alles oder Nichts Reaktion“ gesprochen. Die postsynaptische Membran besitzt ein Ruhepotential von -90 mV. Diese Ruhespannung wird durch die ACh-abhängige Depolarisierung verändert. Erreicht diese den Schwellenwert von -60 mV, kommt es über die beschriebene Kette an Ereignissen zur Kontraktion der Muskelfasern, der „Alles Reaktion“. Ist die Depolarisation nicht ausreichend, z.B durch das Fehlen funktionierender ACh-Rezeptoren, wie bei der MG, reicht die Depolarisation nicht aus um eine Kontraktion auszulösen, „Nichts Reaktion“ (61, 62).

Die verschiedenen möglichen ACh-Antikörper bewirken entweder eine Vernetzung der Rezeptoren, eine Bindung über die α - Untereinheit des Ionenkanals, oder eine direkte Blockade des ACh-Rezeptors. Dadurch werden die Rezeptoren verstärkt abgebaut. Der MuSK-Antikörper bewirkt eine mangelnde Ausbildung von AChR an der postsynaptischen Membran, weil agrinabhängige Endozytose über funktionierenden MuSK nicht stattfindet. Es wird davon ausgegangen, dass die auslösende T-Zell abhängige Antikörperproduktion durch B-Zellen vor allem bei einer vorliegenden Thymitis im Thymus stattfindet (11, 12).

Eine Streuung der selektionsbedingten (3.1) fehlerhaften T-Zellen in periphere Lymphorgane ist dennoch möglich und kann ebenfalls die Hauptlokalisation antikörperinduzierter Zellen darstellen (13). Ein Thymom kann in 30% bis 50% der Fälle

Einleitung

MG auslösen (33). In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass das Thymom selbst keine Antikörper produziert, aber sich meistens Antikörper im Serum nachweisen lassen. Der auslösende Mechanismus wird durch fehlerhafte negative und positive Selektion der T- Zellen erklärt. Daher verlassen zunehmend unreife T- Zellen das Thymom und streuen in die Peripherie, wo in Folge Antikörper gebildet werden (13). Neben einem Thymom stellen bei MG auch andere Thymusveränderungen eine wesentliche Charakteristik in der Krankheitsentstehung MG dar. Marx et al. (63) stellte folgende Klassifizierung bei MG dar:

Lymphofollikuläre Thymitis

Thymitis mit diffuser B- Zell- Vermehrung

Thymitis bei seronegativer MG

Thymusatropie

MG- Patienten sind häufig positiv auf bestimmte Human Leukocyte Antigen (HLA). Bei Vorliegen einer Thymushyperplasie ist der HLA- B8 und der HLA- DR3 Typ häufig. Während bei thymomassoziierter MG oft der HLA- DR Typ auftritt, lässt sich der HLA- B7 und der HLA- DR Typ häufig bei MG mit atrophiertem Thymus nachweisen. Bei MG- Patienten aus dem asiatischen Raum sind andere HLA- Assoziationen möglich (11, 64).

3.4 Diagnostik der Myasthenia gravis

Zur Diagnostik einer jeden Erkrankung gehört die ausführliche Anamnese. Wichtig für die MG ist das Erfragen typischer Symptome. Treten Doppelbilder auf, sind Kau- oder Schluckprobleme festgestellt worden, sind die proximalen Muskelgruppen betroffen, wird die Erkrankung bei körperlicher Belastung verstärkt (65), oder werden evtl. MG verstärkende Medikamente eingenommen (66), **Tabelle 3?**

Besteht der Verdacht auf MG, sollte in der körperlichen Untersuchung explizit auf eine vorliegende Muskelschwäche unter Belastung geachtet werden. Die Dauer eines Arm- und Beinhalteversuches kann als Verlaufsparemeter erfasst werden. Im Simpson- Test soll der Patient seine Augen nach oben richten. Bei positivem Test wird nach einer Minute eine vorhandene Ptose verstärkt oder induziert (66). Bei einem MG- Patienten mit positivem Simpson- Test ist häufig auch der M. orbicularis betroffen. In diesen Fall kann der Untersucher mit wenig Krafteinsatz die Augenlider gegen den Willen des Patienten öffnen. Das Vorliegen von Doppelbildern deutet auf eine Schwäche der

Einleitung

inneren Augenmuskeln hin, kann aber auch durch eine supranukleäre- oder Hirnnerven-Störung verursacht sein (9, 67).

Zur Feststellung der Schwere, der Progression oder von Therapieerfolgen wurde eine Reihe von Scores entwickelt (5.5.1 und 5.5.2). Für den klinischen Gebrauch sind die Klassifikation nach Osserman und Genkins (52, 68), DeFilippi (69), „activities of daily living“ – Score (ADL) (70), „Quantified Myasthenia Gravis Strength Score“ (QMG) (71), „Besinger Score“ (72) sowie die Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (60) am gebräuchlichsten.

Mittels des Edrophonium- Testes, früher auch als Tensilon- Test bekannt, kann kurzfristig der vorhandene ACh- Mangel an der Muskelendplatte eines MG- Patienten kompensiert und eine kurzzeitige Besserung der Muskelproblematik erzielt werden (73). Der Test ist nicht MG- spezifisch. Eine notfallgerechte Vorbereitung ist erforderlich. Für den Fall, dass eine Bradykardie oder ein Kreislaufkollaps auftreten, muss als Antidot Atropin verfügbar sein (74). Neben der pharmakologischen Testung kann eine elektrische Reizung von Muskeln klinische Belastungszustände simulieren und gegebenenfalls eine MG- Symptomatik erkennbar machen. Laborchemisch muss auf vorhandene Antikörper getestet werden. Bei Verdacht einer MG müssen mögliche Thymusveränderungen mittels bildgebender Verfahren, CT oder MRT, abgeklärt werden. Dabei sind nicht nur tumoröse Veränderungen, sondern auch anatomische Varianten mit chirurgischer Relevanz im Blickfeld der Diagnostik. Kann bei Verdacht auf MG keine sichere Diagnose gestellt werden, ist auch eine mögliche psychosomatische Störung in Erwägung zu ziehen (9, 75).

Hinsichtlich der erwähnten diagnostischen Verfahren ergeben sich keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern mit MG.

Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist die Elektromyographie (EMG). Hier werden mit Hilfe von Nadelelektroden Potentiale von Muskeln oder Muskelgruppen abgeleitet. Bei der MG können abnormale Veränderungen festgestellt werden (76). Dieses Verfahren stellt vor allem bei Kindern hinsichtlich der zu erwartenden induzierten Schmerzen eine Ausnahme dar und sollte nur in Einzelfällen angewandt werden (57).

Zu Beginn der Erkrankung ist eine zielgerichtete differenzielle diagnostische Krankheitsbestimmung schwierig. Besteht der Verdacht auf eine neuromuskuläre Übertragungsstörung, ist neben dem Lambert- Eaton- Syndrom und der kongenitalen Myasthenie auch an eine MG zu denken. Werden die typischen MG Symptome berücksichtigt, ist die Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen, wie z. B.

Wernicke- Encephalopathie, Intoxikation, Multiple Sklerose, usw. (66, 67, 77) sehr gut möglich.

3.5 Aktueller Stand der Therapie

Neben einer guten hausärztlichen Betreuung und neurologischen Versorgung werden grundsätzlich vier Therapieoptionen zur Behandlung von MG- Patienten genutzt (78-80). Als erste Option wird die Wirkungsdauer des ACh durch eine reversible Hemmung der ACh- Esterase verlängert. In Deutschland kommen dafür im Wesentlichen zwei zugelassene ACh- Esterase- Inhibitoren, Pyrostigminbromid und Neostigmin zum Einsatz. Mit dieser medikamentösen symptomatischen Behandlung wird in der Regel eine deutliche Besserung erzielt. Bei der rein okulären MG- Form kann eine ACh- Esterase- Inhibitor Monotherapie ausreichend sein (60, 78). Überdosierung kann eine cholinerge Krise auslösen. In diesem Fall führt der Überfluss von ACh zur Desensibilisierung der Rezeptoren. Als Folge treten belastungsabhängige Muskelschwäche, Faszikulationen, oder allgemeine Vergiftungserscheinungen auf (74). Die zweite Option ist der Einsatz immunologisch wirksamer Medikamente. Eine reine Monotherapie kann auch bei der rein okulären MG ausreichend sein (60, 78-80). In anderen Fällen werden diese mit den ACh- Esterase- Inhibitoren kombiniert. Schlussendlich sind auch hier wie bei jeder medikamentösen Therapie Wechselwirkungen, individuelle Besonderheiten, Nebenerkrankungen und mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Gebräuchlichste Medikamente sind Glukokortikoide und Azathioprin. Glukokortikoide, Prednisolon und Methylprednisolon wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend. In Kombination mit ACh- Esterase- Inhibitoren ist eine geringe Dosierung in der Regel ausreichend. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten oder die Intensität typischer glukokortikoider Nebenwirkungen, wie z. B. Osteoporose, Adipositas, Infektionen u. a. reduziert (60, 81). Speziell bei Kindern ist während einer Therapie mit Glukokortikoiden an die typischen kortikoid induzierten Nebenwirkungen zu denken. Formen der Wachstumsretardierung sind frühzeitig zu erkennen. Nach Beendigung der Therapie mit Glukokortikoiden sind diese rückläufig (82).

Azathioprin ist ein Prodrug und wird vom Körper in seine biologisch wirksame Form überführt. Es gilt als ein Analogon zum Purin und bewirkt eine verminderte

Einleitung

Lymphozytenproliferation. Effektiv werden dadurch die Reaktionen der T- Zellen und die Antikörperproduktion durch die B-Zellen reduziert. Typische reversible Nebenwirkungen sind das Auftreten einer Leukopenie durch Knochenmarkssuppression oder gastrointestinale Probleme. Eine laborchemische Überwachung ist bei Einsatz von Azathioprin nötig. Da Azathioprin ein Purinanalogon ist, muss beim gleichzeitigem Einsatz von Xantinoxidase- hemmenden Substanzen (z. B. Allopurinol) an eine deutliche Dosisreduzierung gedacht werden. Bei Azathioprin- Unverträglichkeit können andere Immunsuppressiva, z. B. Ciclosporin und Cyclophosphamid, eingesetzt werden (60, 83, 84).

Unter Umständen ist bei Kindern, aber auch im Einzelfall bei Erwachsenen, die Diagnose der MG von einer Phase der Beobachtung ohne medikamentöse Therapie gefolgt (57).

Bei progredienten Verläufen, einschließlich myasthener Krise wird als dritte Behandlungsoption eine Plasmabehandlung oder eine Immunadsorption durchgeführt. Mittels Plasmapherese oder Gabe von Immunglobulinen wird eine deutlich verbesserte klinische Situation erreicht (85, 86).

Die Thymektomie ist die vierte Behandlungsoption für MG- Patienten. Im Unterschied zur symptomatischen Behandlung handelt es sich dabei um eine kausale Therapie (21).

3.6 Thymektomie

Die Thymektomie ist eine invasive Option. Wesentlich für den Behandlungserfolg sind elektive Planung, ein stabiler Patientenzustand und die Ausführung in Kliniken mit interdisziplinärer Erfahrung. Dabei ist eine Risiko- Nutzen- Betrachtung wie bei jeder Art von Behandlung zwingend erforderlich.

Vierzehn operative Verfahren, unter Verwendung vier verschiedener Prinzipien (cThx, sThx, tThx, rThx), werden genutzt um die Thymusdrüse zu entfernen. Im Mediastinum befinden sich teilweise ektope Thymusanteile. Historisch sind diese Erkenntnisse, wie auch die unterschiedliche Morbidität Anlass für Entwicklung derartig vieler variabler OP- Verfahren gewesen. Es konkurrieren stets der Anspruch minimaler Beeinträchtigung des Patienten mit der Notwendigkeit einer radikalen Thymusentfernung einschließlich ektoper Bestandteile (87).

Einleitung

Die zervikale Schnittführung, transzerikale Thymektomie (cThx), war das erste operative Prinzip und wurde erstmals durch Sauerbruch im Jahre 1911 ausgeführt (30). Das zweite Operationsprinzip beinhaltet die Eröffnung des Mediastinums durch Brustbeindurchtrennung. Bei dieser so genannten „Sternotomie“, transsternale Thymektomie (sThx) wird die Brustbeindurchtrennung komplett oder inkomplett ausgeführt (88).

Mit Einführung videoassistierter Technik konnte sich die thorakoskopische Thymektomie (tThx) als ein minimal- invasives drittes Prinzip entwickeln. Über mehrere Trokare werden eine stabförmige Kamera sowie stabförmige Instrumente zum mediastinalen OP- Feld geführt (87).

Das vierte und neueste Operationsprinzip ist die roboterassistierte Thymektomie (rThx). Bei diesem Verfahren wird die Trokarteknik mit Robotertechnik kombiniert (89).

Welches Verfahren den optimalen Zugangsweg darstellt, ist auch gegenwärtig Diskussionsgegenstand innerhalb der Thoraxchirurgie. Einigkeit herrscht darüber, dass zwischen Vollständigkeit der Thymusresektion und maximal erreichbarer Besserung der Myasthenie ein Zusammenhang besteht (7, 87). Grundsätzlich ist daraus folgende Forderung abzuleiten: Eine erfolgreiche Thymektomie sollte unter Einbeziehung ektooper Thymusanteile, operativ radikal und mit geringster Patientenbelastung erfolgen (21).

Nach Diagnose wird eine frühzeitige Operation empfohlen. Initial liegt häufig eine okuläre Myasthenie vor, welche mit fortschreitender Krankheitsentwicklung generalisiert (31, 49).

Eine uneingeschränkte Indikation zur Thymektomie besteht bei Verdacht auf Thymom. Bei einer vorhandenen MG ohne erkennbare Veränderung der Thymusdrüse existieren keine einheitlichen Richtlinien zur Thymektomie. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt die Thymektomie als Therapie in einer seropositiven Altersgruppe von 15 bis 50 Jahren. Für Patienten unter 15 Jahren wird empfohlen, erst nach erfolgloser medikamentöser Behandlung zu operieren. Als Grundlage für diese Empfehlung wird offensichtlich die Gefahr einer Beeinträchtigung des Immunsystems bei Präadulten gesehen (35, 60).

In einer von Masaoka et al. veröffentlichten Studie aus dem Jahre 1996 wurde über einen Zeitraum von 20 Jahren der Verlauf nach erweiterter Thymektomie bezüglich des operativen Erfolges untersucht. Gegenstand der Untersuchung waren 286 Myasthenie-Patienten ohne Thymom und 98 Myasthenie- Patienten mit einem Thymom. In der Patientengruppe mit Thymom wurden eine Verbesserungsrate von 85,2% und eine

Einleitung

Remissionsrate von 23% erzielt. In der Patientengruppe ohne Thymom betrug die Verbesserungsrate 91,6% und die Remissionsrate 36,9% (90).

Mit einer Mortalitätsrate bei einer Thymusentfernung von weit unter einem Prozent ist das Operationsverfahren eine sichere Therapie (60, 91).

Für die minimal- invasive Chirurgie sind weit niedrigere Mortalitätsraten zutreffend (Charité Database).

3.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Die Myasthenia gravis pseudoparalytica ist mit einer Inzidenz von 0,2 bis 2,1 pro 100000 Einwohner ein seltenes neurologisches Krankheitsbild (92). Gegenwärtig sind vier Therapieoptionen (**3.5**) als medizinischer Standard etabliert. Von diesen Optionen stellt eine Thymektomie die einzige direkt ursächliche Behandlung dar (**3.3**). Fünfzehn Prozent der Erkrankten in der westlichen Welt sind Kinder (43). Während die Thymektomie bei Erwachsenen akzeptiert wird, ist diese bei der juvenilen Form bisher „nur“ als eine relative Indikation angesehen.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, die Thymektomie bei Präadulten mit Myasthenia gravis bezüglich ihrer therapeutischen Relevanz zu bewerten. Eigene Erhebungen werden mit Erfahrungen anderer Autoren verglichen.

Insbesondere sind die Sicherheit und die Ergebnisse der minimal- invasiven Operationstechnik mit Roboterassistenz Gegenstand dieser Untersuchung.

Grundlage ist in diesem Zusammenhang ein Patientenkollektiv der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, sowie eine systematische Literaturrecherche in der Pubmed- Datenbank.

Das Kollektiv wird anhand einer Subgruppenanalyse aus einem Patientenpool von 443 thymektomierten Patienten rekrutiert. Bis zum Zeitpunkt Februar 2012 wurden 28 Kinder aufgrund von Myasthenia gravis operiert.

4 Material und Methodik

4.1 Material

Zwischen September 1995 und Februar 2012 wurde an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin bei 28 Präadulten eine Thymektomie aufgrund von Myasthenia gravis durchgeführt. Elf Patienten mussten aufgrund des zu geringen postoperativen Beobachtungszeitraums ausgeschlossen werden. Die Gruppe von 17 eingeschlossenen Präadulten repräsentiert 3,8% der Fälle bis Februar 2012 in denen eine Thymektomie stattfand. Der Gesamtpool an thymektomierten Patienten beläuft sich zum Zeitpunkt Februar 2012 auf 443.

Das in folgenden Kapiteln gezeigte Bildmaterial (**Bild 4- 11**) wurde beispielhaft anhand der, nicht einschließbaren, 18ten „präadulten Thymektomie“ erstellt. Die dargestellte Patientin war zum Operationszeitpunkt 10 Jahre alt.

Tabelle 4: Aufteilung nach Operationsalter

Operationsalter	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
4	2	11,8
7	1	5,9
9	1	5,9
11	1	5,9
12	2	11,8
13	4	23,5
14	1	5,9
15	1	5,9
16	3	17,6
17	1	5,9

Dreizehn Patienten waren weiblich und vier männlich. Bei allen MG- Erkrankten wurde über einen thorakoskopischen Zugang operiert. Von den 17 thorakoskopisch Operierten, wurden 11 unter Einsatz des da Vinci Roboters operiert. Sechs Patienten

wurden klassisch ohne Roboter therapiert. Eine Konversion von thorakoskopischer zur medianen Sternotomie fand bei einer Patientin statt.

Das mittlere Operationsalter betrug zwölf Jahre. (Median 13, -9/+4)

4.1.1 Klassifikationen

Die Einschätzung des Myasthenie- Score erfolgte für diese Patienten auf Grundlage der Klassifikation nach der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (93).

Tabelle 5: Modifizierte MGFA Klassifikation zur Klinik der MG (93)

Klasse I	Okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und ggf. Ptosis
Klasse II	Leichtgeneralisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenie
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen
Klasse V	Intubationsbedürftige Myasthenia gravis

Für die Einschätzung des MG- Verlaufes erfolgte eine Quantifizierung im „activities of daily living“- Score (ADL), **Tabelle 6**. Der ADL- Score ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt und im Vergleich zum „QMG“ aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit und seiner Aussagekraft ein qualitativ hochwertiges Instrument (70).

Die Krankheitsverläufe sind im Rahmen dieser Arbeit bis 2010 bekannt.

Tabelle 6: Einschätzung der Schwere einer MG mittels ADL- Score (70)

	0	1	2	3
Sprache	Normal	Vereinzelt undeutliche oder nasale Sprache	Konstant undeutliche oder nasale Sprache	Schwer verständliche Sprache
Kauen	Normal	Ermüdung bei fester Nahrung	Ermüdung bei weicher Nahrung	Magensonde
Schlucken	Normal	Gelegentliches Würgen	Oftmaliges Würgen	Magensonde
Atmung	Normal	Kurzatmigkeit unter Belastung	Kurzatmigkeit in Ruhe	Beatmungspflichtig
Beeinträchtigung beim Haare kämmen oder Zähne putzen	Keine	Ermüdend, aber keine Pausen nötig	Pausen sind zwingend erforderlich	Kann eine/zwei Tätigkeiten nicht vollziehen
Beeinträchtigung beim Aufstehen aus einem Stuhl	Keine	Mäßig, Armhilfe gelegentlich benötigt	Mittel, Armhilfe nötig	Schwer, Hilfe Dritter benötigt
Doppelbilder	Keine	Tritt nicht täglich auf	Tritt täglich, aber nicht dauerhaft auf	Konstant vorhanden
Ptoxis	Keine	Tritt nicht täglich auf	Tritt täglich, aber nicht dauerhaft auf	Konstant vorhanden
Gesamtpunktzahl:				

Zur Beurteilung der postoperativen Ergebnisse erfolgte eine Klassifikation anhand der Kriterien der MGFA nach Thymektomie (93), **Tabelle 7**.

Tabelle 7: Postoperative MGFA- Klassifikation nach Jaretzki (93)

Vollremission (CSR)	Keine Muskelschwäche für mindestens ein Jahr, isolierte Ptosis möglich
Pharmakologische Remission (PR)	Keine Symptome, unter pharmakologischer Therapie. Acetylcholinesterase- Hemmer sind aufgrund der möglichen Symptomunterdrückung nicht erlaubt
Minimale Manifestationen (MM)	Weitestgehend symptomfrei, keine funktionellen Einschränkungen unter leichter Muskelschwäche
MM-0	Keine Symptome für mindestens ein Jahr
MM-1	Patient erhält immunsuppressive Therapie
MM-2	Patient unter ACh- Esterase- Inhibitor (< 120mg Phyridostigmin)
MM-3	Patient unter ACh- Esterase- Inhibitor (> 120mg Phyridostigmin)
Verbesserung (I)	Klinische Verbesserung im Myasthenie- Score, oder Dosisreduktion der Medikamente
Unverändert (U)	Keine klinische Verbesserung im Myasthenie- Score, oder unveränderte Medikation
Verschlechterung (W)	Klinische Verschlechterung im Myasthenie- Score, oder Medikamentendosiserhöhung
Exazerbation	Patienten unter CSR, PR, MM die eine Verschlechterung erfahren.
Tod durch Myasthenie (T)	Oder nach Therapiekomplikation, Ein-geschlossen der Tod bis 30 Tage nach Thymektomie bei MG

4.2 Methodik

Die erhobenen Daten wurden in zwei parallel geführten Systemen erfasst und gepflegt. Unter Microsoft Access im Rahmen von Microsoft Office 2003 erfolgte eine passwortgesicherte Kontaktpflege. Die weiterführende anonymisierte Erfassung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics, seit Januar 2010 als PASW Statistics Data Editor bekannt. Graphische, tabellarische Darstellungen wurden mit dem PASW Statistics Data Editor oder nach Übertragung in Microsoft Excel erstellt und in Microsoft

Word eingefügt. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde EndNote X2 (Build 3210) verwendet.

4.2.1 Statistik

Im Unterschied zur rein beschreibenden, d. h. datensammelnden und zusammenstellenden Statistik, war es ursprüngliche Aufgabe der mathematischen Statistik, Massenerscheinungen zu untersuchen und zu beurteilen. Arbeitsgrundlage für diese Untersuchungen sind dabei die Gesetze der Wahrscheinlichkeit (94).

Im Rahmen dieser Arbeit muss auf Grund der relativ geringen Fallzahl von 17 Patienten davon ausgegangen werden, dass die Aussagekraft rein beschreibender tabellarisierter Statistik für eine Ergebnisbewertung begrenzt sein kann.

Ergebnisbewertung, Ableitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen erfolgen deshalb im Wesentlichen in Gegenüberstellung zu den Ergebnissen anderer Autoren, die aufgrund der geringen Krankheitshäufigkeit ebenfalls mit vergleichsweise geringer Fallzahl gearbeitet haben.

Für Wissensgebiete, die mit relativ kleiner Fallzahl arbeiten, bietet die mathematische Statistik Mittel und Werkzeuge zu aussagekräftigen (d. h. mit bestimmter Wahrscheinlichkeit „richtiger“) Ergebnisbewertung. Zur Begriffswelt der mathematischen Statistik gehören u .a. die Zufälligkeit von Ereignissen für bestimmte Merkmale, Grundgesamtheit, Stichprobe und Normalverteilung, sowie die Arbeit mit Hypothesen und statistischen Tests.

Beispielhaft für das Merkmal Patientenalter hat der Autor den Versuch unternommen Möglichkeiten mathematischer Statistik anzuwenden. Ziel ist dabei, die Anregung zu prüfen, in welchem Maß die Vergleichbarkeit ähnlicher oder weiterführender Untersuchungen mit Mitteln mathematischer Statistik bezüglich unterschiedlicher Merkmale standardisiert und vereinfacht werden kann.

Ohne tiefer in die Grundlagen mathematischer Statistik einzudringen (dazu reichen Ausbildung und Kenntnisse des Autors nicht aus), werden nachfolgend einige wesentliche Begriffsbedeutungen auszugsweise aus (94) zitiert.

Zufälliges Ereignis

„Ein zufälliges Ereignis E ist im Gegensatz zu einem sicheren oder einem unmöglichen Ereignis ein solches, das bei einer Messung, oder einen Versuch eintreten kann, aber nicht eintreten muß.“ (94)

Bekanntheit erlangte die Thymektomie bei juveniler MG u. a. durch die Nutzung neuer Medien. Das Internet bietet Experten- und Erfahrungsberichte und ermöglicht die Vernetzung von Betroffenen und Bekannten bei MG- Erkrankten. In diesem Zusammenhang kann im statistischen Sinne davon ausgegangen werden, dass Patienten mit juveniler MG weder bezüglich Alter, noch bezüglich Therapieempfehlung nach vorgegebenem Regelwerk an der Charité behandelt wurden. Bezüglich der in dieser Arbeit ausgewerteten Ergebnisse für 17 operierte Patienten handelt es sich damit aus Autorensicht um eine Stichprobe zufälliger Ereignisse aus der Grundgesamtheit aller Patienten mit vergleichbarer Diagnose. Zufällig sind in diesem Zusammenhang Patientenalter, Therapieempfehlung und Überweisung an die Charité. Damit eröffnet sich die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Patienten bezüglich eines Merkmales einer normalverteilten Grundgesamtheit, für die sich bestimmte Ergebnisparameter ermitteln lassen, unterliegen.

Normalverteilung

„Die wichtigste Verteilung einer stetigen Zufallsgröße ist die Normalverteilung. Sie gilt sowohl für Zufallsgrößen, wie sie bei vielen statistischen Untersuchungen auftreten, als auch für zufällige Messfehler, ihre Dichtefunktion wurde von C.F.G. gefunden, ist auch unter dem Namen Gaußsches Fehlergesetz oder Gaußsche Glockenkurve bekannt.“ (94)

Grundgesamtheit und Stichprobe

„Die Grundgesamtheit ist das mathematische Modell einer unendlichen Menge gleichartiger Einheiten, die hinsichtlich eines oder mehrerer Merkmale untersucht werden. Eine Stichprobe ist dabei eine der Grundgesamtheit entnommene endliche Menge entsprechender Merkmale.“ (94)

Als Grundgesamtheit konnten beispielsweise im Rahmen dieser Arbeit alle Patienten mit juveniler MG betrachtet werden.

Allgemein bekannte Begriffe sind in diesem Zusammenhang Gaußsche Glockenkurve, Mittelwert und Varianz.

Für eine Prüfung auf eine normalverteilte Grundgesamtheit stehen verschiedene statistische Tests zur Verfügung. Dazu gehören u. a. folgende: Binominaltest, Chi-Quadrat- Test, Kolmogorov- Smirnov- Test, Anderson- Darling- Test, Jarque- Bera- Test, Shapiro- Wilk- Test (PASW Statistics Date Editor).

Mit Verweis auf (95) hat der Autor bezüglich des Merkmales „Alter“ den Kolmogorov- Smirnov- Anpassungstest- Test genutzt. Dieser Test ist besonders bei einer kleinen Fallzahl als Anpassungstest auf Normalverteilung geeignet. Signifikante Abweichungen von der Normalverteilung sind bei diesem Test selten zu beobachten, d. h. die Werte müssen ziemlich auffällig sein. Der Test ist damit einerseits sehr robust und andererseits begrenzt genau (96).

Nullhypothese

Die Stichprobe stammt bezüglich des Merkmals Operationsalter aus einer normalverteilten Grundgesamtheit.

Testergebnis: Kolmogorov- Smirnov- Anpassungstest:

		Operationsalter
N		17
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	12,06
	Standardabweichung	3,976
Extremste Differenzen	Absolut	,200
	Positiv	,107
	Negativ	-,200
Kolmogorov-Smirnov-Z		,825
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,505

Die Prüfgröße, d. h. der kritische Wert, der bei $N = 17$ und $\alpha = 5\%$ (Signifikanzniveau) zur Ablehnung der Hypothese führt, beträgt nach Tabelle = 0,318 (97). Im vorliegenden Fall beträgt die maximale Abweichung 0,200. Da $0,200 < 0,318$ wird die Nullhypothese angenommen. Die Stichprobe entspricht damit bezüglich Operationsalter einer normalverteilten Grundgesamtheit.

4.2.2 Operative Verfahren der Thymektomie

In der Thoraxchirurgie werden vier Hauptprinzipien zur Thymektomie angewendet (3.6). Klassische Prinzipien sind die transsternale Thymektomie, die transzervikale Thymektomie, minimal- invasive die thorakoskopische Thymektomie und roboterassistierte Thymektomie. Eine prinzipielle Beschreibung der OP- Technik geben u. a. folgende Arbeiten.

transsternale Thymektomie: (88, 98)

transzervikale Thymektomie: (30, 99, 100)

thorakoskopische Thymektomie: (87)

Die Thymektomie unter Nutzung des da Vinci Roboters (rThx) wird im Überblick nachfolgend beschrieben.

4.2.3 Da Vinci Roboter

Ausgangspunkt für die Entwicklung von Robotersystemen zur Anwendung in der Medizin sind Anforderungen des Militärs und der Raumfahrt. Entwicklungsziel sind in diesem Zusammenhang Systeme, die operative Eingriffe über große Distanzen zwischen Patient und Operateur ermöglichen (101).

Auch wenn diese Zielstellung bisher auf Grund verschiedener technischer Probleme noch nicht im gewünschten Umfeld umgesetzt werden konnte, steht seit 1998 das erste einsatzfähige Robotersystem „da Vinci“ für die Nutzung in Operationssälen zur Verfügung. Seit Einführung werden technische Fortschritte der Mikroelektronik, der Mess- Steuer- und Regeltechnik sowie der Softwaretechnologie zur stetigen Modernisierung des Systems genutzt (102).

Das System besteht aus zwei Hauptkomponenten, einer Steuereinheit (auch „surgeons console“ genannt) mit 3D- Monitor und zwei Handcontrollern, sowie dem fahrbaren Stativ (auch „table cart“ genannt), an dem die Roboterarme montiert sind (**Bild 1** und **Bild 2**). Das Bildmaterial wurde mit dem „da Vinci- Chirurgie- System IS1200“ erstellt.

Bild 1: Hauptkomponente Steuereinheit mit 3D- Anzeige und Handcontrollern



Die Steuereinheit ist der Arbeitsplatz des Operateurs. An diesem Arbeitsplatz steuert der Operateur über zwei Handcontroller die Bewegung der Roboterarme (Hauptkomponente **Bild 2**) Die Bewegung der Roboterarme verfolgt der Operateur über einen eingebauten Stereo- Bildbetrachter mit 3D- Anzeige. Das 3D- Bild wird durch synchrone Überlagerung der Bilder von zwei unabhängigen Kameras realisiert. Die Kameras sind an einem der Roboterarme befestigt. Die Bewegungen des Operateurs werden tremorfrei, gefiltert übertragen und bei Bedarf skaliert.

Bild 2: Handcontroller



Bild 2 zeigt einen der zwei Handcontroller. Über diese Griffe der Hauptkomponente Steuerungseinheit erfolgt eine tremorfreie Übertragung seitens des Operators auf die Roboterarme. Das System vollzieht keine automatisierten oder selbständigen Abläufe. Analog zu den Handbewegungen des Operators vollziehen die Arme skalierte und gefilterte Bewegungen.

Die Roboterarme werden über elektrisch gesteuerte Servomotoren bewegt. Rotations- und Translations- Geber wandeln die Analogbewegung des Operators dazu in digitale Steuersignale um. Die simultane Übertragung von Bewegungen in sechs Freiheitsgraden ermöglicht Komplexe operative Vorgänge auf kleinsten Raum. Mögliche Bewegungen sind (103):

- Verschieben nach oben und unten
- Bewegung nach links und rechts
- Vorwärts und zurück
- Kippen nach oben und unten
- Drehen links und rechts
- Kippen einer Seite zur anderen

Bild 3: Hauptkomponente Stativ mit Roboterarmen



4.2.4 Da Vinci Roboter an der Charité

Das da Vinci Robotersystem „da Vinci- Chirurgie- System IS1200“ wird in der Charité seit Anfang 2003 eingesetzt. Für Operationen wurde es zeitweise von Gynäkologen und aktuell von Thoraxchirurgen und Urologen genutzt. Bisher wurden in der derzeit größten Serie überhaupt 274 Thymektomien mit dem da Vinci System an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin durchgeführt. Darunter befanden sich 22 Kinder. Sechs Kinder wurden vor der Systemeinführung des da Vinci- Roboter thorakoskopisch thymektomiert.

Gegenwärtig ist das „da Vinci SIHD- Surgical System“ als vierarmige, minimalisierte, weiterentwickelte Version verfügbar, welches die neuen Qualitäten der Chirurgie noch deutlicher werden lässt.

4.2.5 Vorbereitung der Thymektomie unter Verwendung des da Vinci Roboters

Bild 4: Lagerung bei rTHx von links (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



Die Lagerung erfolgt in einer rechtseitigen 30- Grad Halbseitenlage. Operativ wird der Zugang von links bevorzugt. Der linke Arm ist vom Tisch nach links, kaudal mittels einer Vakuummatratze ausgelagert. Während der Positionierung ist sorgfältig auf eine kantenfreie und ausreichende Polsterung des Armes zu achten. Ziel dieser Positionierung ist es, den erforderlichen Arbeitsraum für den Einsatz des Da Vinci System zu schaffen, um sowohl kaudal im kardiophrenischen Winkel als auch zervikal präparieren zu können.

Die Operation erfordert eine einseitige Lungenbelüftung. Grundsätzlich wird dafür ein Doppellumentubus verwendet. Wenn dies bei kleineren Kindern auf Grund der Größenverhältnisse nicht möglich ist, wird einseitig intubiert. Ein Doppellumentubus kann in der Regel ab einem Kindesalter von 10 Jahren verwendet werden. Die Desinfektion erfolgt neben dem linken Operationsfeld auch im Halsbereich und ausgedehnt zur rechten Seite. So wird ein möglicher nötiger zervikaler oder rechtseitiger thorakoskopischer Zugang, als auch eine evtl. nötige Konversion zur

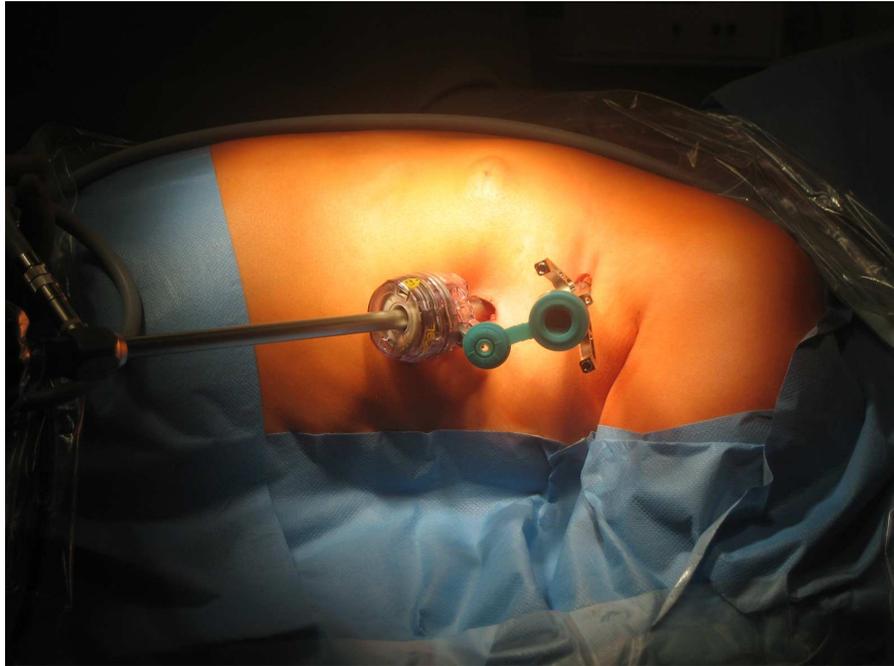
Sternotomie vorbereitet. Sterile Tücher zur Abdeckung werden unter diesem Aspekt angeordnet.

Bild 5: Erster Trokar (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



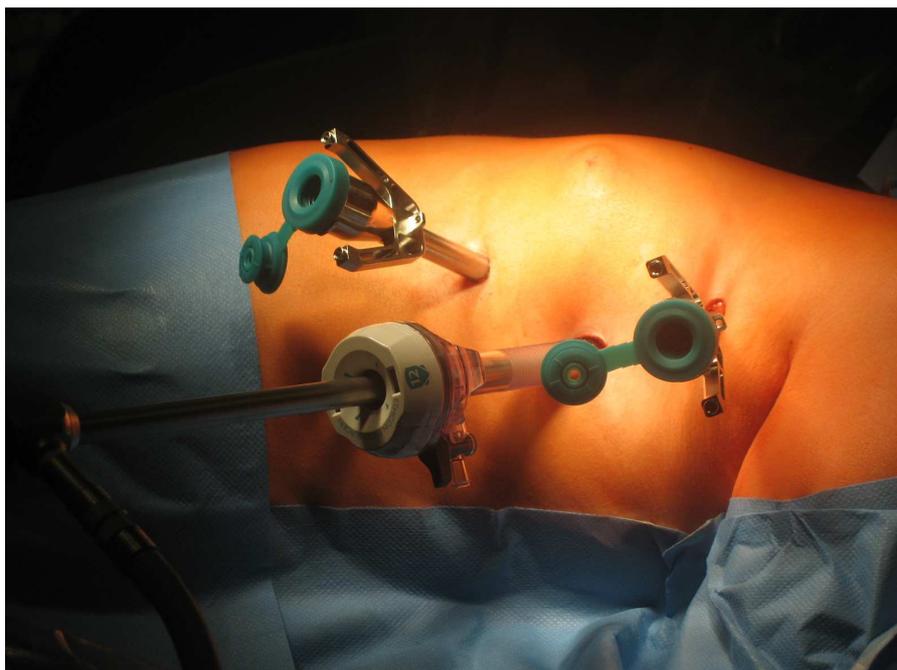
Der 12 mm mittlere geeignete Trokar für die Kamera wird auf der vorderen Axillarlinie im vierten Intercostalraum unter einseitiger rechter Lungenbelüftung positioniert. Durch eine 10 mm oder 5 mm Kamera mit einer 30- Grad- Optik erfolgt die Exploration der Pleurahöhle. Unter Sicht erfolgt die Anlage zweier weiterer Trokare in geeigneter Position, kaudal und kranial des Kameratrokars.

Bild 6: Zweiter Trokar (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



Kranial des ersten Trokars erfolgt die Einführung eines für das da Vinci- System geeigneten 8 mm Trokars auf der mittleren Axillarlinie des dritten Intercostalraum.

Bild 7: Dritter Trokar (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



Kaudal des ersten Trokars wird der dritte für das da Vinci- System geeignete 8 mm Trokar in der Medioklavikularlinie des fünften Intercostalraumes positioniert.

Bild 7 zeugt deutlich das die Trokar- Setzung entlang der submammären Hautfalte ausgerichtet ist. Eine zusätzliche Orientierung ist damit gegeben.

Bild 8: Konnektierung der Roboterarme mit den Trokaren (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)

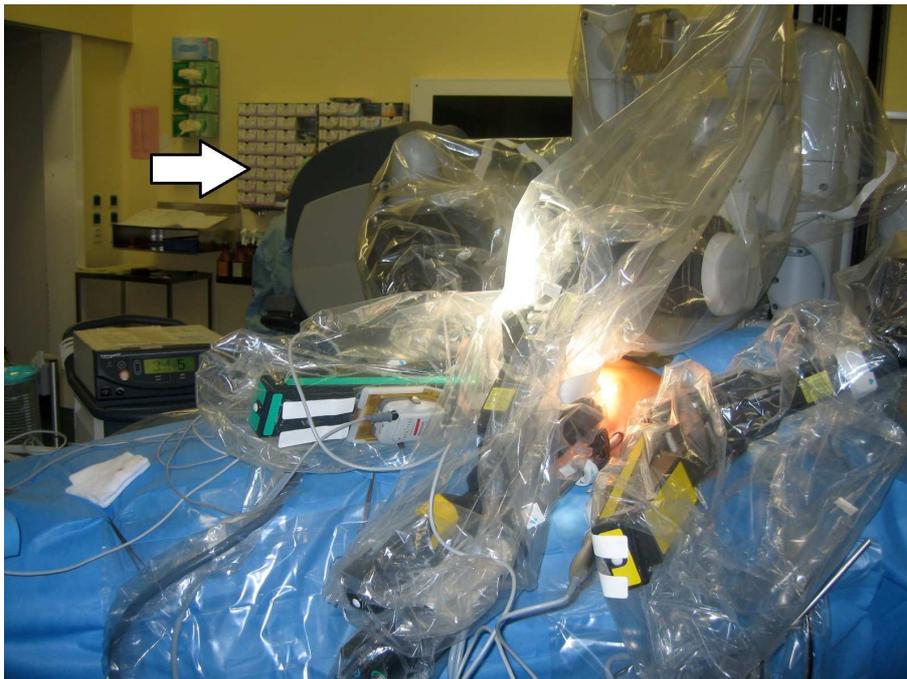


Bild 8 zeigt das Operationsfeld nachdem die Arme an die Trokare montiert wurden. Der Pfeil zeigt auf die Steuereinheit (surgeons console).

Der Operateur wird im Operationsfeld durch eine sterile OP- Schwester und einen sterilen Assistenten unterstützt. Auf Anweisung führen diese Instrumentenwechsel, Kamerareinigung und bei Bedarf CO²- Zufuhr aus. Der Operationsverlauf wird an einem externen Monitor verfolgt.

4.2.6 Operatives Vorgehen

Als Leitstrukturen und laterale Begrenzungen für die en- Bloc Thymusresektion dienen die Nervi phrenici. In der Regel ist bei Präadulten die Thymusstruktur gut erkennbar, da eine Thymusverfettung in diesem Alter selten ausgeprägt ist. Im vorliegenden Fall

beginnt die Resektion am linken Thymuslappen entlang des linken N. phrenicus. Im Operationsverlauf wird das präkardiale Gewebe mittels UltraCision entlang des linken N. phrenicus nach kaudal und kranial präpariert. Die Resektion wird kaudal bis zur subxiphoidalen Umschlagsfalte ausgeführt. Ausgehend von der Umschlagsfalte erfolgt die weitere Präparation durch den Einschnitt in die Pleura mediastinales nach kranial. Das Thymusgewebe wird bis zum aortopulmonalen Graben präpariert. Für das weitere Lösen im Halsbereich wird die mediastinale Umschlagfalte durchtrennt.

Um vaskuläre Komplikationen zu vermeiden, muss mit besonderer Sorgfalt auf die großen Gefäße im Präparationsgebiet, hier die Aorta und die Vena brachiocephalica sinistra, geachtet werden.

Nun sind die Venae thymicae, welche in die linke Vena brachiocephalica münden, durch UltraCision oder Clips zu ligieren. Bei einigen Formvarianten wird das Bild durch ein singuläres venöses Gefäß „Vena anonyma“ geprägt. Durch diese kann der venöse Blutstrom aus dem Thymus in die V. brachiocephalica drainieren. Liegt eine solche Variante vor, ist dieses Gefäß zu ligieren. Nachfolgend werden die oberen Thymuspole deszendiert und nach Sicht das Ligamentum thyrothymicum durchtrennt. Es ist darauf zu achten, dass die Durchtrennung des Ligamentum thyrothymicum unterhalb evtl. vorliegender Nebenschilddrüsen erfolgt. Nach Sicht auf den rechten N. phrenicus und Lösen des rechten Thymuslappen erfolgt die Bergung durch den mittleren 12 mm Trokar in einem Extraktionsbeutel.

Im weiteren Procedere wird der Thorax auf übrige Thymusgewebsanteile und Blutrockenheit exploriert. Im Fall einer beschädigten Pleura viscerale rechts erfolgt eine Ausdehnung der Öffnung, um einem Pneumothorax vorzubeugen. Erforderlichenfalls erfolgt die Anlage einer Thoraxdrainage. Die Trokarinzisionen werden schrittweise verschlossen, und es erfolgt die Wiederbelüftung der gesamten Lunge.

Bild 9: Ergebnis nach Instrumentenentfernung und Legen einer Thoraxdrainage
(10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



Bild 10: Verband- und Saugeinlage (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



Material und Methodik

Die Extubation wird in der Regel im OP- Saal ausgeführt. Im Anschluss erfolgt die Verlegung auf die neurologische ITS.

Bild 11: Patientin auf Intensivstation 20 Minuten nach Extubation (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)



4.2.7 Pathologie und Histologie

Bild 12: Thymusresektat eines 4 Jahre alten Mädchens (OP am 26.03.2007)



Die histologische Aufarbeitung der Kinder- Thymusresektate erfolgte im Institut für Pathologie, der Charité (CCM) – Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, Berlin.

4.2.8 Nachsorge

Postoperativ erfolgte eine Vorstellung in der thoraxchirurgischen Sprechstunde. In diesen Zusammenhang wurden die Ergebnisse der Operation begutachtet. Im Anschluss wurden die Patienten bis 2010 im Jahresrhythmus bezüglich der klinischen Symptomatik und des Medikamentenbedarfes befragt.

4.2.9 Systematische Literaturrecherche

Mit der Zielstellung, die Ergebnisse einer Thymektomie bei Kindern mit MG vergleichend Erfahrungen anderer Autoren gegenüber zu stellen, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Vergleichsschwerpunkte waren postoperative Remissionsrate und das Auftreten immunologischer Komplikationen. Die Recherche

erfolgte in der Datenbank Pubmed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Als Server diente das Chariténetzwerk. Suchkriterien waren “((((thymectomy) AND thymektomie) AND juvenile) AND children) AND child) AND myasthenia“. Limits (Ein- und Ausschlusskriterien) wurden grundsätzlich nicht festgelegt. Auswertegenstand waren jedoch ausschließlich deutsche und englische Publikationen. In Einzelfällen dienten Publikationstitel oder Abstract als Entscheidungsgrundlage für die Anforderung von Volltexten. Die Bestellung erfolgte über den internen Leihverkehr medizinischer Hochschulbibliotheken (ILV). Auswertung und Diskussion wurden grafisch und tabellarisch (**5, 6**) dargestellt. Im Rahmen vorgenannter Randbedingungen und Kriterien ist die Auswertung mit Verweis auf Erläuterungen unter Punkt **5.5** zum Stand vom 23.6.2010 vollständig. Rein vorsorglich wird darauf hingewiesen, dass unter anderen Recherchequellen / -bedingungen und Suchkriterien weitere Publikationen mit thematischem Bezug nachweisbar sind.

5 Ergebnisse

5.1 Schweregrad der Myasthenia gravis

Alle 17 operierten Myasthenie- Patienten hatten eine seropositive MG. Im Patientenkollektiv (**Diagramm 2**) war der Schweregrad III nach MGFA mit 47,1 % am häufigsten vertreten, gefolgt vom Grad II mit 35,1% und Grad IV mit 17,6%. Grad I und V traten nicht auf.

Diagramm 2: Präoperative Myasthenia gravis Klassifikation

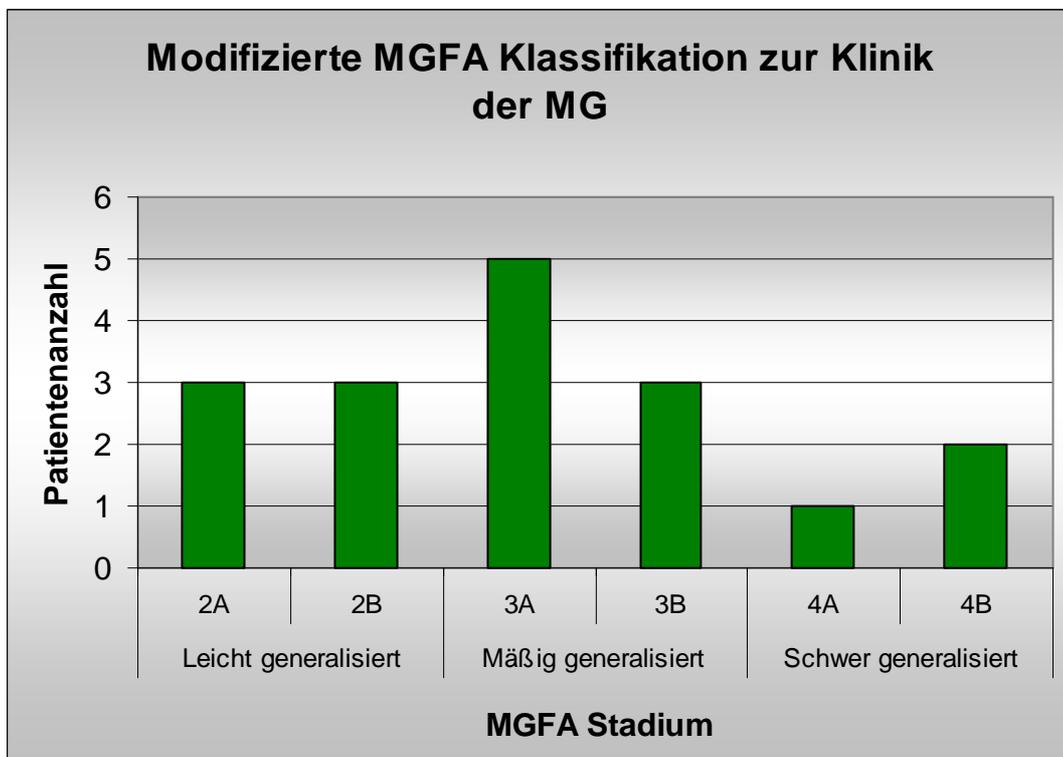


Diagramm 3: Präoperativer ADL- Score

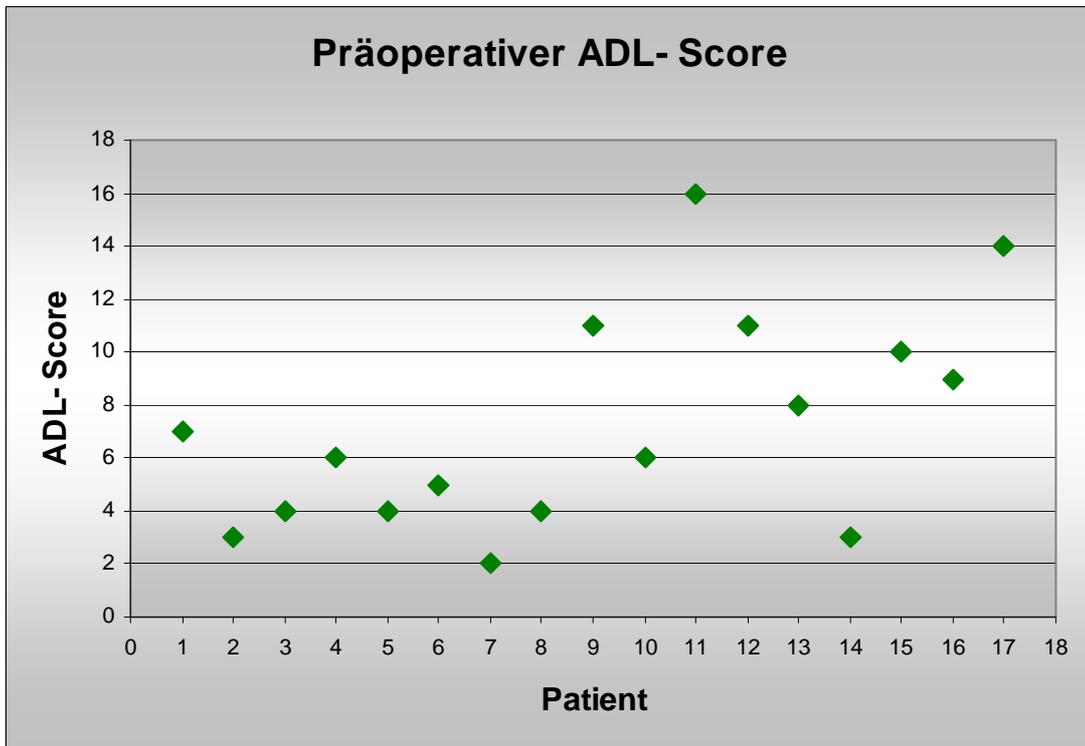


Diagramm 3 zeigt die Beeinflussung der einzelnen Kinder durch den präoperativen ADL- Score.

Ergebnisse

Tabelle 8: Präoperative Medikation zur Klassifikation

Patient	MGFA Klassifikation	Medikamentenbedarf in mg/d		
		Anticholinesterase	Cortison	Immunsuppressiva (Azathioprin)
1	2A	0	5	0
2	4B	125	5	0
3	2B	60	0	0
4	3B	190	0	0
5	2B	120	0	0
6	4B	210	10	100
7	3A	240	40	0
8	2A	270	60	50
9	3A	330	7,5	0
10	2A	180	0	0
11	4A	290	0	0
12	3A	90	0	0
13	3A	180	0	0
14	3B	90	0	150
15	3B	180	0	25
16	3A	120	0	0
17	2B	420	0	0

Der mittlere ACh- Esterase- Inhibitoren Bedarf betrug 182 mg/d. **Patientin 1** bekam keine ACh- Esterase- Inhibitoren. Trotz der vorliegenden Symptome, **Diagramm 3**, sprach diese nicht auf Mestinon an. Folglich wurde differenzialdiagnostisch an ein kongenitales Myasthenie Syndrom gedacht. Dagegen sprachen ein eindeutig positiver Tensilon- Test, positiver Acetylcholinrezeptor- Antikörper- Titer und negative molekulargenetische Untersuchungen. Sechs Patienten erhielten zusätzlich Glukokortikoide, vier Immunsuppressiva. Diese sechs Patienten unterlagen kortikoid induzierten Wachstumsretardationen, **Tabelle 8**.

5.2 Ergebnisse der Thymektomie

Die **Tabelle 9** zeigt anhand der einzelnen Patienten den Zeitraum zwischen der Diagnose MG und der Thymektomie.

Tabelle 9: Zeit t in Monaten präoperativ

Patient	Patientenalter zum Operationszeitpunkt	Zeit t in Monaten zwischen Diagnose der MG und Thymektomie
1	4	18
2	4	12
3	7	2
4	9	5
5	11	5
6	12	84
7	12	0
8	13	6
9	13	21
10	13	13
11	13	1
12	14	2
13	15	0
14	16	6
15	16	8
16	16	48
17	17	18

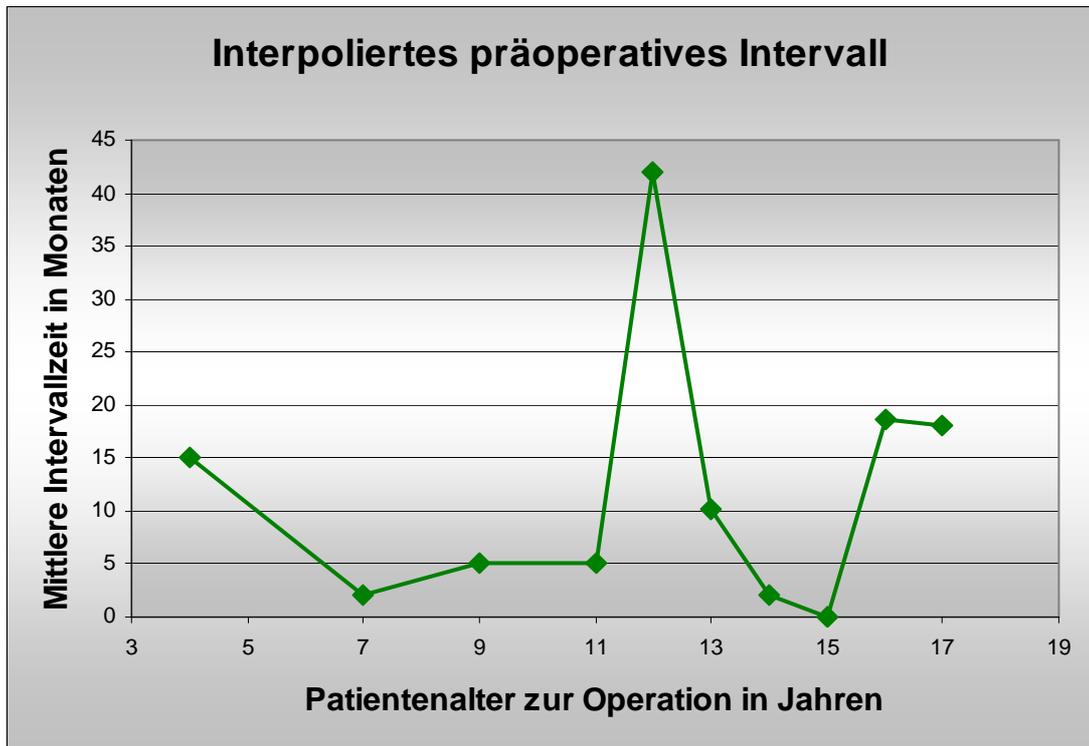
Das kürzeste- betrug 0 Monate und das längste- Intervall 84 Monate. Die durchschnittliche präoperative Zeit lag bei 14,6 Monaten.

Im untersuchten Patientenpool trat MG deutlich häufiger beim weiblichen Geschlecht auf.

Diagramm 4 stellt das mittlere interpolierte präoperative Intervall bezogen auf das Operationsalter nach **Tabelle 9** dar.

Ergebnisse

Diagramm 4: Mittleres präoperatives Intervall



Ergebnisse

Diagramm 5: Geschlechterverteilung operierter Kinder mit Myasthenia gravis

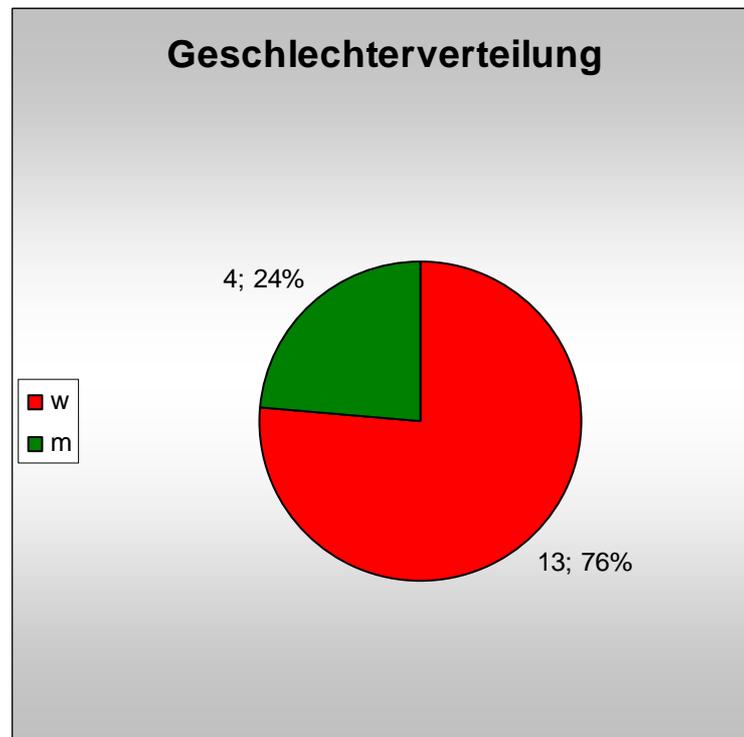


Tabelle 10: Operationszeiten, differenziert nach Operationsprinzip

Operationsprinzip	Mittlere Operationszeit in min	Minimale Operationszeit in min	Maximale Operationszeit in min
rThx; tThx (N = 17)	173	120	300
rThx (N = 11)	151	120	180
tThx (N = 6)	213	137	300

Bei 16 Operationen traten keine intra- oder postoperativen Komplikationen auf. In einer zunächst thorakoskopisch durchgeführten Operation (**Patientin 8**) zeigte sich nach einer ultraschallgestützten Durchtrennung eines arteriellen Zuflusses, ausgehend von der Aorta ascendens zur Thymusdrüse, im Verlauf eine Sickerblutung. Aufgrund der starren Möglichkeiten der Thorakoskopie war eine sichere Naht nicht möglich. Es erfolgte die Konversion zur Sternotomie. Der weitere operative Verlauf gestaltete sich

Ergebnisse

komplikationslos. Postoperativ konnte eine Nachblutung ausgeschlossen werden. Im Ergebnis postoperativer Echokardiographie ergab sich ein alterstypischer Befund. In allen Fällen erfolgte eine unkomplizierte Wundheilung.

Diagramm 6: Steigende Thymektomiefrequenz mit der Etablierung minimal- invasiver Thymektomie

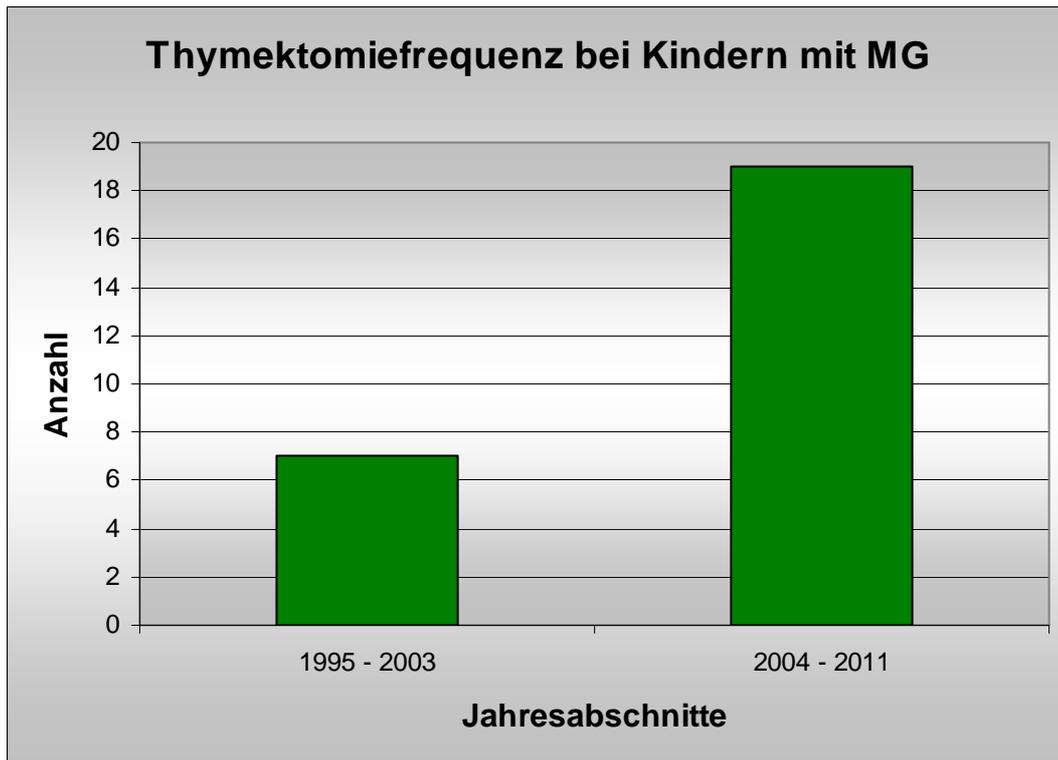


Diagramm 6 stellt die Operationsfrequenz bis 2011 bei 26 an der Charité thymektomierten Kindern im Intervall von acht Jahren dar. Im Zeitraum 1995- 2003 wurde die minimal- invasive tThx entwickelt und etabliert (87). Der technischen Perfektionierung des Verfahrens, begünstigt durch die Einführung der rThx (2003), folgte eine zentrumsorientierte Operationsfrequenz an der Klinik für Allgemein- , Viszeral- , Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin.

5.3 Befund der Thymusresektate

Die Thymusresektate wurden im pathologischen Institut der Charité (CCM) – Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, Berlin untersucht. Untersuchungsgegenstand waren Größe, Gewicht und Histologie.

5.3.1 Makroskopische Befundung nach Thymektomie

Tabelle 11: Makroskopische Befundung nach Thymektomie

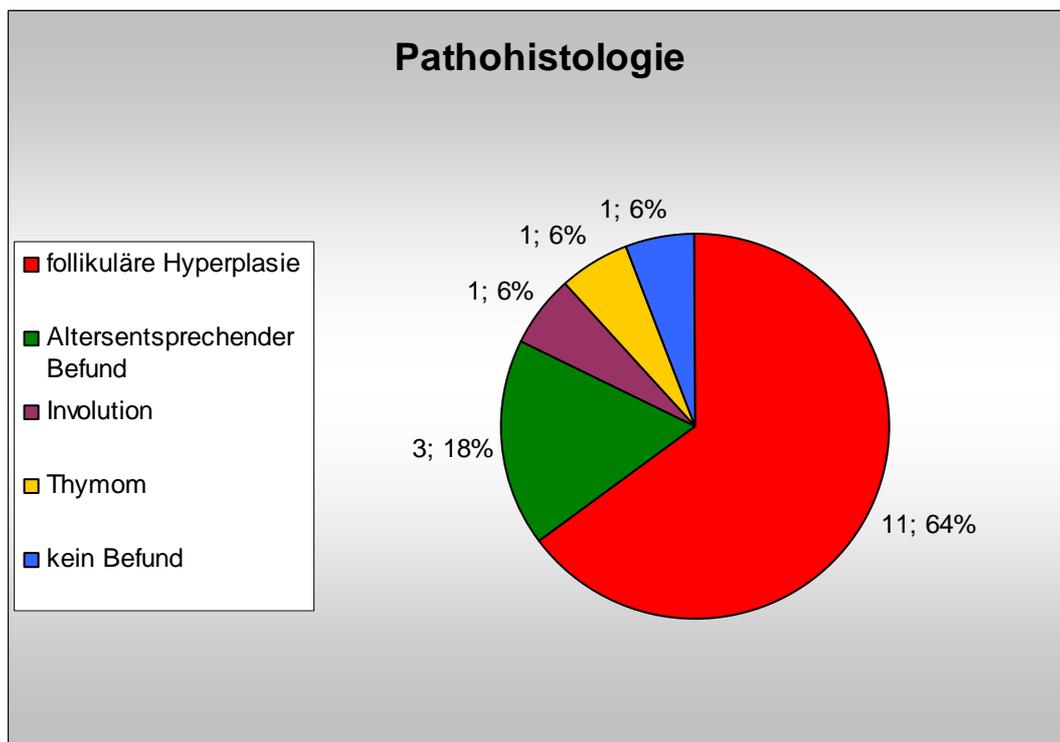
Patient	Gewicht des Resektats in g	Länge des Resektats in mm	Breite des Resektats in mm	Tiefe des Resektats in mm
1	32	122	83	20
2	30	90	75	20
3	23	75	50	15
4	43	85	65	17
5	23	45	45	15
6	29	149	80	12
7	61	40	20	10
8	13	40	32	15
9	48	118	70	23
10	32	200	75	17
11	<u>180</u>	<u>120</u>	<u>100</u>	<u>40</u>
12	36	120	80	25
13	36	200	70	20
14	35	155	70	20
15	67	135	50	20
16	55	160	50	40
17	38	190	78	6

Die mittlere Resektatgröße beträgt 119,7 mm x 64,3 mm x 19 mm. Das mittlere Gewicht beträgt 46 g. Hervorzuheben sind die Ausmaße des Patienten Nummer 11 (5.3.2).

5.3.2 Mikroskopische Befundung nach Thymektomie

Die histologische Befundung zeigt mit 64,7% einen überwiegenden Anteil follikulärer Hyperplasie. **Diagramm 7** zeigt die weitere Verteilung von Persistenz, Involution, Thymom und unverändertem Thymusgewebe.

Diagramm 7: Histologische Befunde nach Thymektomie



Bei **Patient 11** wurde histologisch ein WHO- B2 Thymustumor, entsprechend einem Tumorstadium II nach Masaoka, festgestellt. Das Resektat des Patienten hatte bei einer Größe von 120 mm x 100 mm x 40 mm ein Gewicht von 180 g (**Tabelle 11**). Der eigentliche Tumor hatte einen Durchmesser von 5 cm. Das Auftreten eines Thymoms stellt bei Kindern eine seltene Ausnahme dar. Die Befundung wurde durch das Labor von Prof. Müller- Hermelink und Prof. Marx, als Referenz, bestätigt. Zeitnah erfolgte eine medizinische Standardbestrahlung mit 33 Zyklen.

5.4 Verlaufskontrollen

Nach Entlassung erfolgte einmalig eine Vorstellung in der thoraxchirurgischen Sprechstunde der Charité. Kontrolliert wurden allgemeiner Gesundheitszustand und Wundheilung. Alle Patienten wurden postoperativ ambulant neurologisch betreut. Mindestens einmal im Jahr wurde ein Patientenkontakt hergestellt. Gelegentlich informierten Patienten oder Eltern über aktuelle Veränderungen im Krankheitsverlauf. Zusätzlich wurden alle Patienten telefonisch interviewt. Befragungsgegenstand war der ADL- Score (**Tabelle 6**). In Kombination mit dem Medikamentenbedarf ergab sich die „Postoperative MGFA- Klassifikation“ nach Jaretzki (**Tabelle 7**).

Zum Zeitpunkt Mai 2010 waren alle Kinder symptomfrei. Neun Patienten (53%) haben eine Vollremission. Im Durchschnitt trat nach 31,7 Monate eine Vollremission ein.

Eine Patientin ist seit Dezember 2009 ohne Medikamente symptomfrei (pharmakologische Remission). Drei Patienten (17,6%) erhalten bis max. 120 mg ACh- Esterase- Inhibitoren/d. Vier (23,5%) erhalten mehr als 120 mg ACh- Esterase- Inhibitoren/d. Im Follow- up ließ sich feststellen, dass kein Kind mehr die Einnahme von Glukokortikoiden benötigte. **Tabelle 12** zeigt den Patientenzustand zum Zeitpunkt Mai 2010. Bei keinem Kind wurden immunologische Defizite in Folge möglicher Immunbeeinträchtigung durch Thymektomie festgestellt.

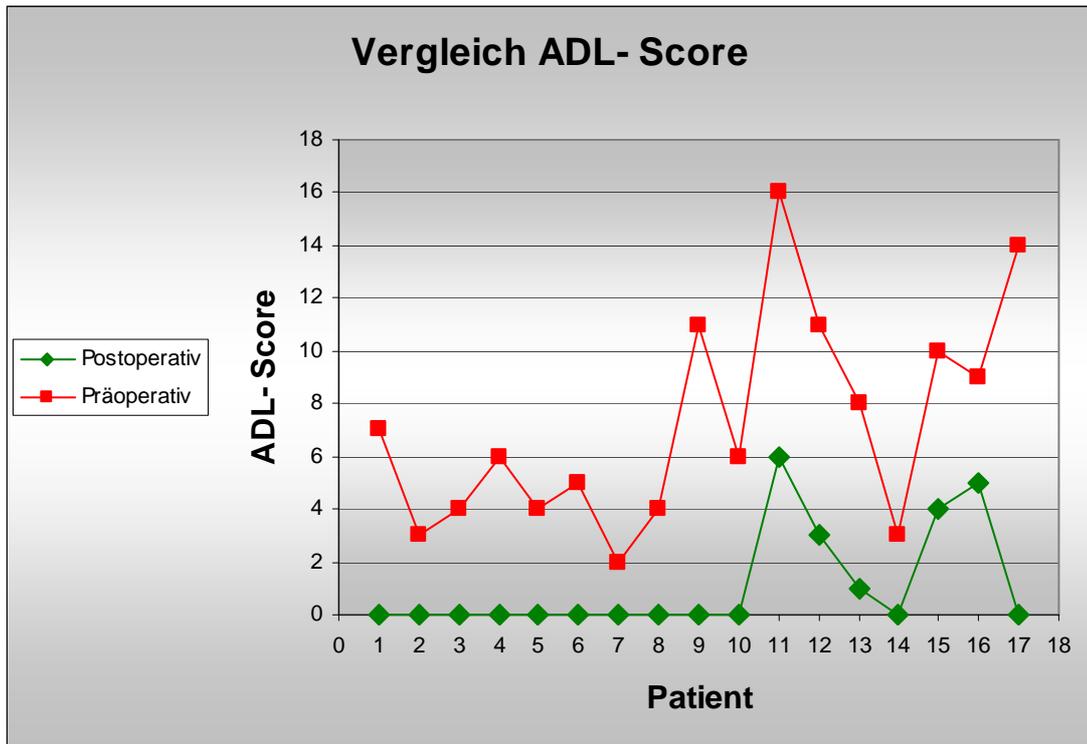
Ergebnisse

Tabelle 12: Patientenzustand Mai 2010

Patient	Zeit t in Monaten postoperativ bis zum Ereignis	Postoperative MGFA Klassifikation
1	23	CSR
2	33	MM- 2
3	20	CSR
4	17	CSR
5	84	PR
6	12	CSR
7	13	MM- 3
8	80	CSR
9	49	CSR
10	28	MM- 3
11	54	MM- 2
12	46	CSR
13	50	MM- 3
14	26	CSR
15	174	MM- 2
16	12	CSR
17	24	MM- 3

Im Vergleich zum Präoperativen ADL- Score (**Diagramm 3, 5.1**) ergeben sich deutliche Verbesserungen. Den direkten Vergleich zeigt **Diagramm 8**.

Diagramm 8: Verbesserung präoperativer ADL -/ postoperativer ADL- Score



Im Rahmen der Untersuchung wurden die Parameter Operationsalter, OP- Technik, Operationsdauer, Histologie der Thymusresektate, Remissionsrate, präoperatives Intervall, sowie das Geschlecht in Kreuzungstabellen mittels PASW Statistics Date Editor hinsichtlich einer möglichen Korrelation überprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen (Signifikanzniveau $p < 0,05$) zwischen den aufgeführten Parametern.

5.5 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Unter dem Suchkriterium „thymectomy, thymektomie, juvenile, children, child myasthenia“ wurden im Pubmed zum Stand 23.6.2010 436 Publikationen nachgewiesen. Davon konnten 24 Publikationen für vergleichende Auswertungen verwendet werden. Der Ausschluss von weiteren 412 Publikationen erfolgte aus nachstehenden Gründen.

Ergebnisse

1. Volltext, Abstract oder Titel weisen keinen inhaltlichen Bezug zur Thymektomie bei Kindern mit MG aus.
2. kein Follow- up mit Ergebnisdarstellung
3. juvenile Formen können nicht aus dem Patientenkollektiv gefiltert werden.
4. Publikationssprache nicht deutsch oder englisch

Drei der vorgenannten 24 Publikationen waren online nicht einsehbar. Als Auswahlkriterium dienten hier Abstract oder Titel. Diese Arbeiten mit den Titeln „Myasthenia gravis in young“ (104); „Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese“ (105); „Thoracoscopic Thymectomy in Children with Myasthenia Gravis“ (106) wurden im Volltext über den ILV bestellt. Literaturergebnisse enthält **Tabelle 21**. Auswertegenstand waren **Autor, Patientenzahl, Operationsprinzip, Verteilung w:m, Mittleres Operationsalter in Jahren, Mittlere Erkrankungsdauer präoperativ in Monaten, Klassifikation der MG- Patienten, Mittlere Follow- up Zeit in Monaten, Ergebnis im Follow- up**.

Nicht verfügbare (auswertbare Informationen) wurden als nicht bekannt „n. b.“ gekennzeichnet.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass bei der juvenilen Form der MG verschiedene Autoren mit unterschiedlichen Klassifikationen und Altersobergrenzen arbeiten. In der Serie der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin gelten als Altersobergrenze der juvenilen MG 17 Jahre. Andere Autoren arbeiten mit Altersobergrenzen zwischen 15 und 23 Jahren. Aus unterschiedlichen Klassifikationen resultieren Unterschiede in der prä- und postoperativen Einschätzung.

5.5.1 Präoperative Klassifikationen

Für das eigene Patientenkollektiv erfolgte die präoperative Klassifizierung modifiziert nach **Tabelle 5** (Klassifizierung MGFA). Mit gleicher Klassifizierung arbeitete auch Kanzaki et al., 2008. In anderen Publikationen wurde auf eine Klassifizierung verzichtet oder Klassifizierungen nach Osseman (**Tabelle 13**), bzw. nach Oosterhuis (**Tabelle 14**) verwendet. In Fällen in denen auf Grund der Patientenbeschreibungen eine Klassifikation nach MGFA möglich war, hat der Autor diese vorgenommen und in

Ergebnisse

Tabelle 21 mit dem Zusatz „**Durch Autor**“ gekennzeichnet. „**n. b.**“ kennzeichnet Fälle in denen eine Klassifizierung nicht möglich war.

Tabelle 13: Klassifikation nach Osserman und Genkins zur Schwere der Myasthenia gravis (52, 68)

I	Weakness of extraocular muscles without progression
II	Generalized weakness, bulbar and skeletal a. Mild b. Moderate
III	Acute fulminating weakness with severe bulbar manifestations
IV	Late, severe
V	Muscle atrophy

Tabelle 14: Klassifikation nach Oosterhuis zur Schwere der Myasthenia gravis (107)

1	Minimal signs and symptoms
2	Mildly disabled
3	Moderately disabled
4	Severely disabled
5	Respiratory support needed

5.5.2 Postoperative Klassifikationen

Für das eigene Patientenkollektiv erfolgte die postoperative Klassifizierung an Hand der MGFA- Klassifikation nach Jaretzki **Tabelle 7** (93).

Andere Autoren arbeiteten mit nachfolgenden sechs verschiedenen Klassifikationen: Millichap and Dodge (**Tabelle 15**), Simpson (**Tabelle 16**), Fonkalsrud (**Tabelle 17**), Ryniewicz and Badurska (**Tabelle 18**), Osserman (**Tabelle 19**), DeFilippi (**Tabelle 20**).

Ergebnisse

Tabelle 15: Postthymektomie- Klassifikation nach Millichap and Dodge (108)

A	Complete remission
B	Good Improvement
C	Slight subjective/objective improvement
D	No change or worse
E	Death

Tabelle 16: Postthymektomie- Klassifikation nach Simpson (109)

A	Full working life with no restrictions. No medication. No subjective weakness. (Small degree of permanent objective weakness permitted.) Markedly different from pre-operative state
B	Full life. Minor symptoms not requiring neostigmine or controlled by not more than 60 mg. (or equivalent dose of pyridostigmine). Significantly better
C	Full life with few restrictions: (a) Demonstrable myasthenia, but not requiring neostigmine (b) Still requiring neostigmine, but at least 40 per cent less than before operation, and with improved response
D	(a) Improved, but on the same or greater dose of drugs (b) Unimproved, irrespective of dosage
Died	(a) Death due to myasthenia gravis after three weeks (b) Post-operative death within three weeks (c) Death due to other causes

Tabelle 17: Postthymektomie- Klassifikation nach Fonkalsrud (110)

A	Rission with full activity, no subjective weakness, and no anticholinesterase drugs required
B	Active life with only minor-to-moderate weakness, performance and activity measurably improved over preoperative conditions. Anticholinesterase requirement significantly reduced
C	Major reduction of medication requirements
D	General condition worse than prior to thymectomy
E	Death

Ergebnisse

Tabelle 18: Postthymektomie- Klassifikation nach Ryniewicz and Badurska (111)

A	Full remission without drugs
B	Significant improvement with reduction of the dosage of drugs by one half
C	Slight improvement
D	No improvement
E	Deterioration

Tabelle 19: Postthymektomie- Klassifikation nach Osserman (68)

A	Complete remission without medication for a period longer than 90 days
B	Market improvement under control with decreased Ach- Esterase-Inhibitor
C	Clinical improvement, no reduction in medication
D	No Improvement, but no medications
E	No change
F	Worse

Tabelle 20: Postthymektomie- Klassifikation nach DeFilippi (69)

1	Remission, off medication
2	Asymptomatic, reduction medication
3	Improved, on medication
4	No change
5	Worse

Lindner et al., 1997, Wong et al., 1992 und Skelly et al., 2003 arbeiteten mit einer eigenen Klassifikation. In Fällen, in denen auf Grund der Patientenbeschreibungen eine Klassifikation an Hand MGFA- Klassifikation nach Jaretzki möglich war, hat der Autor diese vorgenommen und in **Tabelle 21** mit dem Zusatz „**Durch Autor**“ gekennzeichnet. „**n. b.**“ kennzeichnet Fälle, in denen eine Klassifizierung nicht möglich war.

Ergebnisse

5.5.3 Systematische Literaturrecherche

Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse

Autor	Patientenzahl	Operations- prinzip	Verteilung w:m	Mittleres Operationsalter in Jahren	Mittlere Erkrankungsdauer präoperativ in Monaten	Klassifikation der MG- Patienten	Mittlere Follow- up Zeit in Monaten	Ergebnis im Follow- up
Millichap and Dodge, 1960 (108)	21	n. b.	21:0	17	48	n. b.	n. b.	Klassifikation nach Millichap and Dodge 6 x A 12 x B 2 x C 1 x D
Henson et al., 1965 (109)	13	13 x sThx	13:0	15,7	13,8	n. b.	87	Klassifikation nach Simpson 8x A 3x B 2x D
Fonkalsrud et al., 1970 (110)	14	14 x sThx	1:6	13,3	30	n. b.	n. b.	Klassifikation nach Fonkalsrud et. al. 2 x A 11 x B 1 x E

Ergebnisse

Seybold et al., 1971 (112)	8	n. b.	7:1	11,4	n. b.	8 x pharmakoresistente generalisierte MG	133,5	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 2 x CSR 4 x I 1x U 1 x W
Ryniewicz and Badurska, 1977 (111)	28	n. b.	1,8:1	6- 16jahre	n. b.	Nach Osserman 4 x IIA 16 x IIB 1 x III 7 x IV	n. b.	Klassifikation nach Ryniewicz and Badurska 12 x A 4 x B 3 x C 2 x D 1 x E 6 x Death
Snead et al., 1980 (113)	7	n. b.	6:1	12,7	n. b.	n. b.	64	Klassifikation nach Millichap and Dodge 2 x A 3 x C 2 x D
Youssef, 1983 (68)	8	8 x sThx	3:1	11,8	11,8	Nach Osserman 4 x IIb 4 x III	88	Klassifikation nach Osserman 6 x A 1 x B 1 x C

Ergebnisse

Rodriguez et al., 1983 (114)	85	85 x sThx	n. b.	14	n. b.	Nach Osserman 15 x IIa 67 x IIb 3 x III	180	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 42 x CSR 25 x I 18 x n. b.
Verma et al., 1986 (104)	6	6 x sThx	6:0	10	55,3	1 x pharmakoresistente, okuläre MG 5 x generalisierte pharmakoresistente, MG	76	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 3 x CSR 2 x I 1 x W
Schück et al., 1988 (115)	5	5 x sThx	2:3	10,6	6,8	Durch Autor nach MGFA 3 x MGFA 1 1 x MGFA 3 1 x MGFA 4	43	Klassifikation nach Osserman 2 x A 2 x B 1 x C
Adams et al., 1990 (116)	24	24 x sThx	7:1	10,6	7	Nach Osserman 14 x IIA 9 x IIB 1 x III	121,2	Klassifikation nach Osserman 16 x A 7 x B 1 x C
Wong et al., 1992 (105)	12	n. b.	2:1	9	n. b.	12 x pharmakoresistente, schwere generalisierte MG	104	Klassifikation durch Wong et. all 1992 2 x CSR 2 x good response 8 x fair

Ergebnisse

								respons
Andrews et al., 1994 (117)	81	n. b.	2:1	max. 20	25 < 12 56 > 12	n. b.	n. b.	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 10 x CSR 65 x I 6 x n. b.
Lakhoo et al., 1997 (107)	12	12 x sThx	3:1	4,5	3,6	Nach Oosterhuis 7 x IIa 4 x IIb 1 x III	66	Durch Autor Nach MGFA Klassifikation 6 x CSR 4 x I 1 x U 1 x T
Lindner et al., 1997 (118)	65	65 x sThx	n. b.	max. 19	11	n. b.	94	Klassifikation durch Lindner et al., 39 x remission 10 x much improvement 13 x slight improvement 3 x unchange
Ramelli et al., 1997 (119)	3	3 x sThx	3:0	11,4	17	Durch Autor nach MGFA 3 x IIb	260,4	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 2 x CSR 1 x MM- 2

Ergebnisse

Kolski et al., 2001 (69)	12	6 x sThx	3,7:1	9,7	9	Nach Osserman	44	Klassifikation nach DeFilippi 6 x 1 2 x 2 4 x 3
		6 x tThx				3 x IIa 5 x IIb 4 x III		
Essa et al., 2003 (120)	30	30 x sThx-cThx	3,3:1	13,2	53,5	Nach Osserman	54	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 13 x CSR 14 x I 3 x U
						14 x II 12 x III 4 x IV		
Skelly et al., 2003 (106)	5	5 x tThx	4:1	15	n. b.	n. b.	n. b.	Klassifikation durch Skelly et al., 2003 4 x Resolved 1 x Persistent
Seguier-Lipszyc et al., 2005 (121)	2	2 x tThx	2:0	10,7	54	n. b.	13	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 2 x I
Wagner et al., 2006 (122)	14	5 x sThx	1,8:1	9,7	20,4	Nach Osserman	27	Klassifikation nach DeFilippi 6 x 1 1 x 2 3 x 3
		6 x tThx 3 x cThx				4 x I 3 x IIa 3 x IIb 4 x III		

Ergebnisse

								1 x 4 1 x 5 2 x n. b.
Kanzaki et al., 2008 (123)	3	3 x tThx + cThx	0:3	13,3	11,3	Nach MGFA 2 x MGFA III 1 x MGFA II	128	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 1 x CSR 1 x MM- 2 1 x I
Tracy et al., 2009 (124)	13	n. b.	5,5:1	10,8	9,2	n. b.	31	Klassifikation nach Millichap and Dodge 4 x A 3 x B 3 x C 3 x D
Gadient et al., 2009 (19)	4	4 x sThx	3:1	12,5	6,3	Durch Autor nach MGFA 2 x MGFA I 1 x MGFA III 1 x MGFA IV	123	Durch Autor nach MGFA Klassifikation 1 x CSR 2 x I 1 x W

(**Durch Autor** = Aufgrund genauer Beschreibung erfolgte die Anwendung der MGFA- Klassifikation, da keine Klassifikation durch die Autoren erfolgte.

n. b. = nicht bekannt)

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Literaturrecherche

Im Pubmed wird die erste Publikation zur Thymektomie bei juvenilen MG- Patienten einschließlich Follow- up für das Jahr 1960 nachgewiesen. Die jüngsten Publikationen zu dieser Arbeit stammen aus dem Jahr 2009 (19, 124).

Den hier diskutierten 24 Publikationen können Informationen über insgesamt 475 thymektomierte juvenile MG- Patienten entnommen werden.

Für 301 (63,4%) dieser Patienten liegt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 12,5 Jahren. Für weitere 174 (36,6%) Patienten ist das mittlere Alter nicht bekannt. Für diese Fälle kann aus den Veröffentlichungen (111, 117, 118) ein maximales Alter von 20 Jahren angenommen werden.

Für vorgenannte Patienten werden nachfolgend diskutiert:

Geschlechterverteilung

Operationsprinzip

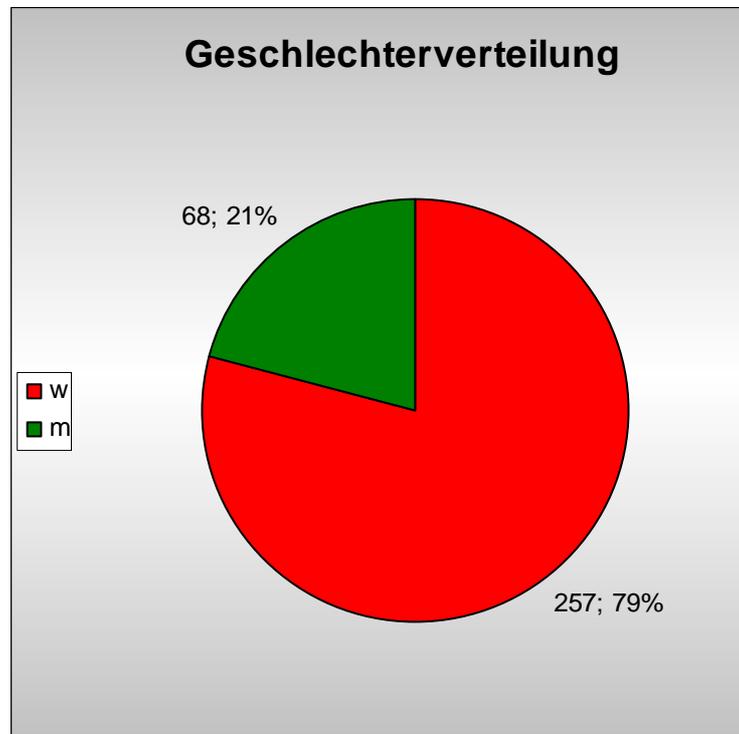
Follow- up

Immunologische Komplikationen

Fallzahl je Patientenkollektiv

Geschlechtsbezogen zeigt sich bei 325 operierten Kindern ein deutlich häufigeres Auftreten des weiblichen Geschlechtes (**Diagramm 8**). Für 150 Patienten (114, 118) ist die Geschlechterverteilung nicht auswertbar.

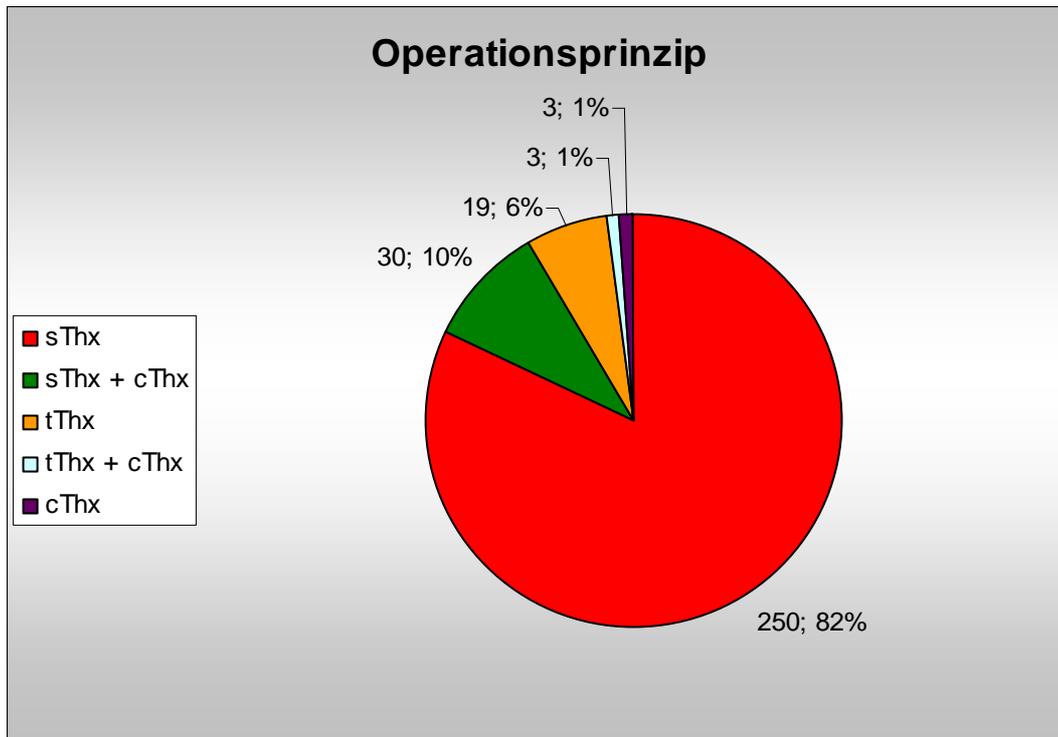
Diagramm 9: Geschlechterverteilung von 325 operierten Kindern mit Myasthenia gravis (**Tabelle 21**)



Für 170 Fälle wurde in den Publikationen das Operationsprinzip nicht beschrieben. Für diese Fälle kann ausgehend vom Publikationsdatum angenommen werden, dass bei 157 Operationen (108, 111-113, 117) ein transsternales- oder transzervikales-Verfahren angewandt wurde. Bei weiteren 13 Operationen könnte neben einem transsternalem- oder transzervikalem- auch ein minimal- invasives Verfahren angewendet worden sein (124). Für zukünftige Untersuchungen zur Evaluation des am besten geeigneten Verfahrens zur Thymektomie bei Kindern wird empfohlen, Angaben über die Verfahrensweise aufzuführen.

Bei weiteren 305 Fällen ist das Operationsverfahren bekannt. Bei diesen Fällen wurde am häufigsten die transsternale Thymektomie (sTHx) ausgeführt. Weitere Operationsverfahren waren eine Kombination sThx + cThx, tThx + cThx, sowie cThx und tThx. Die Häufigkeitsverteilung zeigt **Diagramm 10**.

Diagramm 10: Operationsprinzipien bei 305 Patienten mit juveniler MG (**Tabelle 21**)



Die Möglichkeiten zur vergleichenden Follow- up- Auswertung werden dadurch eingeschränkt, dass von den Autoren keine einheitlichen postoperativen Klassifikationen (**Tabelle 21** und **5.5.2**) zur Bewertung des Therapieerfolges genutzt wurden. Unabhängig davon wird jedoch der Status „Vollremission“ grundsätzlich in allen Arbeiten als Symptomfreiheit ohne Einnahme von Medikamenten definiert. (**5.5.2**)

Die erreichten Vollremissionsraten streuen in den Publikationen zwischen 12,3% (117) und 80% (106). Die Aussagekraft dieser Feststellung wird erheblich dadurch eingeschränkt, dass die zugrunde liegenden Follow- up- Zeiträume zwischen 13 (121) und 260,4 Monaten (119) liegen.

In fünf Arbeiten (106, 108, 110, 111, 117) wurden keine Angaben zum Follow- up- Zeiträumen gemacht.

Als allgemein anerkannt gilt, dass die maximal erreichbare Vollremissionsrate erst über lange Beobachtungszeiträume nachweisbar wird. Masaoka et al. gaben in ihrer Arbeit dazu Beobachtungszeiträume bis zu 20 Jahren an. Eine Nachbetrachtung von Patientenkollektiven über einen Mindestzeitraum von 15 bis 20 Jahren könnte in diesem

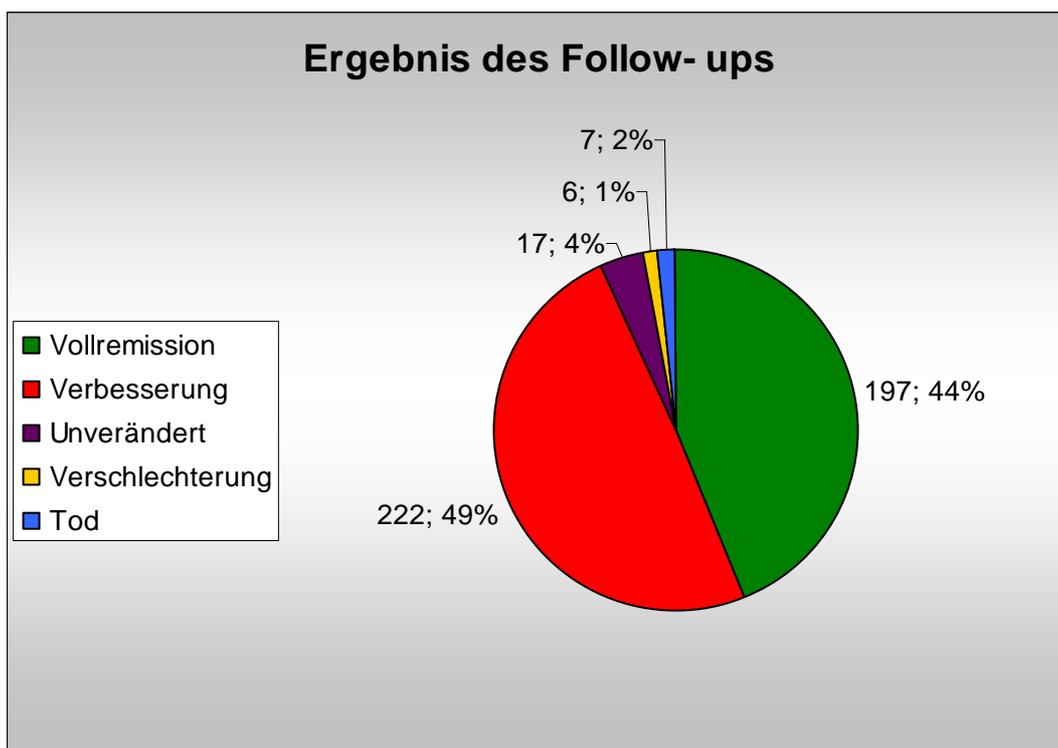
Diskussion

Zusammenhang wahrscheinlich verlässlichere Aussagen über maximale Vollremissionsraten liefern (90).

In der Vergleichsgruppe von 475 Patienten wurden für 26 Fälle (114, 117, 122) keine Aussagen zum Operationserfolg getroffen.

Bei weiteren 449 Patienten wurde im Follow-up in 419 (93%) Fällen eine Verbesserung durch Thymektomie festgestellt. Davon erreichten 197 (44%) Patienten eine Vollremission. Der Verbesserungsgrad weiterer 222 (49%) Patienten ist in Folge unterschiedlicher postoperativer Klassifikationen nicht detailliert quantifizierbar. Bei 20 (7%) Patienten trat nach Thymektomie keine Verbesserung, eine Verschlechterung oder der Tod ein.

Diagramm 11: Zusammenfassung des Follow-up bei 449 Patienten (**Tabelle 20**)



Das Auftreten von immunologischen Komplikationen nach Thymektomie wurde in den Publikationen nicht festgestellt bzw. nachgewiesen.

Generell sind intra- oder postoperative Komplikationen der operierten Kinder nicht in allen Publikationen vermerkt, bzw. im Kontext eines größeren Gesamtkollektives nicht extrahierbar (19, 68, 105, 112-115, 117, 119, 123, 124). Häufigste nicht immer

Diskussion

spezifisch eruierbare Komplikationen waren pulmonaler Genese (108-111, 116, 118, 120). In drei Publikationen wurden postoperative Wundheilungsstörungen (69, 109, 118) aufgeführt. Eine Veröffentlichung berichtete des weiteren über einen postoperativen Perikarderguss (120). Komplikationslos waren die Publikationskollektive von Verma et al., Skelly et al., Segquier-Lipszyc et al., Wagner et al. (104, 106, 121, 122). Im Zuge der Etablierung der Thymektomie bei Kindern wird empfohlen, dass in zukünftigen Arbeiten die Angabe über intra- und postoperative Komplikationen erfolgt.

Bezüglich der Fallzahl kann aus **Tabelle 21** entnommen werden, dass in sieben Publikationen die Patientenkollektive größer waren, als die hier ausgewertete Vergleichsgruppe von 17 Kindern (**Tabelle 22**).

Tabelle 22: Auflistung der größten Thymektomie- Kinderserien (**Tabelle 20**)

Autor	Kollektiv -größe	Zeitraum in Jahren	Thymektomie pro Jahr ca.	Klinik/en
Millichap and Dodge, 1960	21	24	0,9	Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston
Ryniewicz and Badurska, 1977	28	11	2,5	Medical Academy, Warsaw
Rodriguez et al., 1983	85	44	1,9	Mayo Clinic, Rochester
Adams et al., 1990	24	30	0,8	Hospital für Sick Children, Toronto.
Andrews et al., 1994	81	7- 11	7,4	University of Virginia, Duke University Medical Center und der University of North Carolina
Lindner et al., 1997	65	31	2,1	University of Würzburg
Essa et al., 2003	30	31	1	King Khalid University Hospital and King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia

Unter Berücksichtigung eines Zeitintervalls von 15 Jahren repräsentiert die Vergleichsgruppe (17 Kinder) der Charité jedoch neben Ryniewicz and Badurska, 1977 aktuell eines der größten Patientenkollektive aus einer unizentrischen Institution. Für die Charité gilt eine Jahres- Thymektomie- Frequenz bei Kindern mit MG von 1,7.

Die aktuell prospektiv laufende Analyse mit 28 Kindern (Stand Februar 2012) hat nur noch vier größere multizentrische Arbeiten zum Vergleich.

6.2 Thymektomie bei Kindern mit Myasthenia gravis

Nicht immer wird die Therapieoption einer Thymektomie bei Kindern mit MG aus neurologischer (60, 125) und chirurgischer Sicht (19, 31, 124, 126, 127) gleich beurteilt. Mittlerweile scheint eine Optimierung der verschiedenen Ansatzpunkte realisierbar, der praktische Weg besteht in einer Zertifizierung der komplexen Behandlung der Myasthenie in spezialisierten Myasthenie- Zentren. Daraus resultiert die Verpflichtung zur interdisziplinären Festlegung der Therapierichtlinien. Dies ist insbesondere bei Kindern aufgrund ihrer individuellen Voraussetzungen wichtig.

Die Aussagekraft und Belastbarkeit unterschiedlicher Einschätzungen zur Thymektomie bei Kindern ist in diesem Zusammenhang dadurch begrenzt, dass nur relativ wenige Publikationen zur Thematik, und bis 30.10.2010, keine prospektiven randomisierten Studien zur Verfügung stehen. Diskussionsschwerpunkt ist das Risiko immunologischer Komplikationen nach Thymektomie (60). Vor diesem Hintergrund gibt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie eine Empfehlung zur Thymektomie bei Präadulten nur für Fälle pharmakoresistenter MG. Manchmal helfen so genannte „Guidelines“ nur bedingt weiter. Die Erstellung ist oft zu träge und langwierig. Neue Daten werden und können bei langwierigen Prozessen nicht immer berücksichtigt werden.

In der Vergleichsgruppe der Charité wurde in einem mittleren Follow- up- Zeitraum von 43,8 Monaten auch im Ergebnis gezielter Nachfrage in keinem Fall von immunologischen Komplikationen berichtet.

Auch bei den jüngsten Kindern mit MG wird als therapeutisches Konzept die Thymektomie durchgeführt (**Diagramm 4**). (Sonst würde es keine Thymektomie über sehr kleine Kinder in der Literatur geben).

Diskussion

Für im Rahmen der Literaturrecherche ausgewertete Publikationen (**Tabelle 21**) ist im Einzelfall nicht bekannt, mit welchem Stellenwert immunologische Komplikationen Berichtsgegenstand waren.

Es finden sich jedoch auch bei keinem Autor Hinweise auf das Auftreten solcher Komplikationen.

Deutsche Pädiater haben in ihrer Jahressitzung 2009 unter anderem folgende Feststellung getroffen:

„Thymektomie bei Herzoperationen im Kindesalter ist gekennzeichnet durch eine Abnahme von CD4+ und CD8+ Zellen des na(t)iven T-Zell-Pools.

Methoden: In einer prospektiven, kontrollierten Studie am Department für Pädiatrie wurden 44 thymektomierte Kinder (87±51 Monate) und 56 nicht- thymektomierte eingeschlossen. Alle Probanden wurden mit FSME Immun Junior dreimalig geimpft.

Ergebnisse: Nach der 3. Teilimpfung zeigten die thymektomierten Kinder vergleichbare Antikörperkonzentrationen wie die Kontrollgruppe

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse deuten bei thymektomierten Kindern auf eine Störung der primären Immunantwort hin, jedoch auf eine gute Gedächtnisfunktion des Immunsystems.“ (128).

Seybold publizierte 1998 einen Überblick über die bis zu diesem Zeitpunkt erschienen Publikationen zur Thematik Immundefizite nach Thymektomie.

Aus den Seybold vorliegenden Quellen konnte eine T- Zell- Verminderung, jedoch keine klinisch relevante Immunschwäche oder gesteigerte Infektanfälligkeit abgeleitet werden (24).

Eine Analyse von 164 wissenschaftlichen Publikationen der Arbeitsgruppe Afifi et al. 2010 zum Thema der Thymektomie bei Neonaten durch Herzchirurgen zeigt, dass eine Verminderung der T- Zellen aus der Thymektomie resultiert.

Eine Beeinflussung auf B- Zell- Ebene wird nicht abgeleitet.

Hervorzuheben ist, dass auch in dieser aktuellen Untersuchung, erneut nach Thymektomie, ein Einfluss auf T- Zell- Ebene, ohne bisher nachweisbare klinische Konsequenzen bestätigt wird.

Unabhängig davon schließt diese Arbeitsgruppe jedoch klinische Konsequenzen nicht grundsätzlich aus.

In diesem Zusammenhang und sicher auch mit Blick auf zukünftige weitere Untersuchungen, wird von der Arbeitsgruppe eine Registrierung aller von Herzchirurgen neonatal ausgeführten Thymektomien gefordert (129).

Diese Forderung sollte mit dem Ziel einer Verbesserung der Datenlage auf alle Thymektomien an Präadulten erweitert werden.

Nach Vorgenanntem, stellt aus Sicht des Autors gegenwärtig das befürchtete Risiko von immunologischen Komplikationen nach Thymektomie keinen Ausschlussgrund zur Thymektomie bei juveniler MG dar.

Es wird empfohlen diese Feststellung durch weitere zielführende Untersuchungen ergebnisoffen im Rahmen evidenzbasierter Studien zu überprüfen. Eine solche Untersuchung sollte die Klassifizierung immunologischer Komplikationen nach Thymektomie bei juveniler MG einschließen.

6.3 Bedeutung roboterassistierter Thymektomie bei Kindern mit Myasthenia gravis

Thymektomie bei Kindern stellt Thoraxchirurgen vor besondere Herausforderungen. In Abhängigkeit von Kindesalter und Entwicklung spielen dabei vor allem die räumlichen Verhältnisse im Operationsgebiet eine Rolle. Operationsverfahren diskutieren Thoraxchirurgen mit dem Ziel, eine maximale Thymektomie mit minimal- invasiven Eingriff und geringster Patientenbelastung zu erreichen (3.6).

Das medizinische Robotersystem da Vinci bietet dafür gegenwärtig optimale Möglichkeiten. Am Beispiel der unter 5.2 beschriebenen intraoperativen Komplikation wird deutlich, dass mit den Möglichkeiten der rThx eine Konversation möglicherweise nicht nötig gewesen wäre.

Freiheitsgrade, Systemsteuerung und dreidimensionale Wiedergabe des Operationsgebietes ermöglichen minimal- invasiv maximalen Operationserfolg (4.2.3).

In Gegenüberstellung zur tThx wird beim Patientenkollektiv der Charité mit rThx eine Reduzierung der Operationsdauer erreicht (Tabelle 10). Bezüglich der Gesamtkinderserie von 28 Kindern (Stand Februar 2012) konnte unter Anwendung der rThx eine weitere Reduzierung der mittleren Operationszeit (143min) erreicht werden.

Aus Patientensicht ist das positive kosmetische Ergebnis ein wesentlicher Vorteil (Bild 13).

Bild 13: Kosmetisches Ergebnis 4 Monate postoperativ (10 Jahre alte Patientin
OP am 19.10.2011)



6.4 Perspektive der Thymektomie bei Myasthenia gravis im Kindesalter

Für ein Kollektiv von 17 Patienten der Charité wurden Ergebnisse nach Thymektomie (rTHx und tTHx) bei juveniler MG ausgewertet. Aufgrund einer vergleichsweise scheinbar geringen Patientenzahl kann möglicherweise die Frage gestellt werden, welche Aussagekraft diese Ergebnisse haben. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,2 bis 2,1 pro 100000, davon 10- 15% Kinder, ein seltenes Krankheitsbild ist. In Gegenüberstellung zu

anderen vergleichbaren Publikationen wird deutlich, dass es sich mit Bezug auf Zeitraum und Follow- up um eines der größten aktuell untersuchten Patientenkollektive einer unizentrischen Einrichtung handelt (**Tabellen 21/22** und **6.1**).

Mit einem statistischen Test wurde ergänzend nachgewiesen, dass die Patienten des Kollektivs bezüglich des Altersmerkmals einer normalverteilten Grundgesamtheit entsprechen (**4.2.1**).

Bei allen 17 Patienten ist postoperativ (**Diagramme 3/7**) eine deutliche Verbesserung eingetreten. 53% der Patienten erreichten Vollremission. Ein Patient befindet sich unter pharmakologischer Remission, 41,1% benötigen ACh- Esterase- Inhibitoren und sind bezüglich der Myasthenie stabil (**Tabelle 12**).

Nach Masaoka et al. werden nach einer längeren Beobachtungszeit von bis zu 20 Jahren weitere Verbesserungen erwartet (90).

In den Vergleichsgruppen aus der Literaturrecherche (**Tabelle 21**) streut die Vollremissionsrate zwischen 12,3% und 80%. Für Insgesamt 449 Patienten beträgt die durchschnittliche Remissionsrate 44% und eine nicht näher qualifizierbare Verbesserungsrate aller Patienten 93%.

Ein grundsätzlicher Vergleich mit symptomatischen Behandlungsoptionen wurde nicht vorgenommen.

Spontanremission bei Kindern mit juveniler MG wird von Seybold mit 20% angegeben (24). In einer anderen Studie von Pineles et al. 2010 ist die Spontanremission bei 39 Kindern mit initial okulärer MG lediglich 5,1%. Diese Arbeitsgruppe stellte für ihre Kinderserie fest, dass vor allem eine frühzeitige Thymektomie höhere Remissionsraten bewirkt und möglicherweise protektiv hinsichtlich einer Generalisierung ist (57).

Eine Erweiterung des Suchradius über den „Tellerrand“ von Pubmed führt zur wahrscheinlich ersten Publikation über thymektomierte Kinderkollektive bei MG. In dieser Lancet- Publikation aus dem Jahre 1954 präsentiert Keynes 21 thymektomierte Kinder.

Patientenalter, Ausprägung der MG und **Ergebnis** nach Thymektomie werden in **Tabelle 23** dargestellt.

Ausprägung in den Graden 1 (gering), 2 (mild), 3 (schwer) und 4 (sehr schwer), sowie **Ergebnis nach MGFA** wurden durch den Autor klassifiziert.

Da keine Angaben über Follow- up Zeiträume vorliegen, hat der Autor Vollremission als CSR/PR interpretiert. Der Grad postoperativer Verbesserung war nicht quantifizierbar.

Diskussion

Eine Verbesserung „I“ schließt in diesem Zusammenhang nach MGFA alle MM Stadien ein (130).

Tabelle 23: Historische Serie der Thymektomie bei Kindern mit MG nach Keynes, 1954
(130)

Patientenalter in Jahren	Ausprägung der MG durch Autor klassifiziert	Das Ergebnis der Thymektomie (Durch Autor nach MGFA Klassifikation)
2,5	4	I
4,5	4	I
5	1	CSR/PR
6	1	T
7	1	I
10	1	CSR/PR
12	3	CSR/PR
12,5	3	T
14	1	CSR/PR
14	1	CSR/PR
14	2	CSR/PR
15	2	CSR/PR
15	3	I
16	3	CSR/PR
16	2	CSR/PR
16	4	T
16	3	I
16	2	CSR/PR
16	3	I
16	2	CSR/PR
16,5	2	CSR/PR

Aus der Keynes- Publikation und der daraus resultierten **Tabelle 23** lassen sich folgende Grundaussagen ableiten.

Diskussion

1. Die Mortalität von 19% war im Vergleich zu heutigen Verhältnissen ($\leq 1\%$) sehr hoch.
2. Der überwiegende Teil der Kinder mit MG konnte jedoch durch eine Thymektomie bereits 1954 erfolgreich therapiert werden.
3. Keynes vertrat die Auffassung, dass eine (heute) nicht näher quantifizierbare globale Verbesserungsrate (CSR/PR + I) für 81% der Kinder ohne Thymektomie nicht erreichbar gewesen wäre.

Im Unterschied zur fachlichen Diskussion zwischen Neurologen und Thoraxchirurgen erleben Betroffene und Angehörige insbesondere auf sehr persönlicher und emotionaler Ebene einen Konflikt, wenn es darum geht, sich bei Kindern mit MG für eine Thymektomie als Therapieoption zu entscheiden.

Hier liegt es in besonderer Verantwortung der behandelnden Ärzte sachlich und umfassend über Chancen und Risiken bei konservativer symptomatischer oder kausal operativer Therapie zu informieren.

Gegenstand dieser Information sollten bei einer symptomatisch immunsuppressiven Therapie auch die zum Teil erst mit fortschreitender Zeit auftretenden Nebenwirkungen sein. Neben kortikoid induziertem Aussehen, Wachstumsretardation, Akne und Diabetes gehört dazu eine erhöhte Infektanfälligkeit. Diese Nebenwirkungen können insbesondere für Kinder und Heranwachsende im sozialen Umfeld eine erhebliche psychische Belastung und Einschränkung der Lebensqualität zur Folge haben.

Die Thymektomie als etablierte operative invasive Behandlungsalternative sollte in Gegenüberstellung zur symptomatischen Therapie insbesondere bezüglich Mortalität, kosmetischem Ergebnis und Lebensqualität Beratungsgegenstand sein.

Erhebliche Verbesserungen medizinischer Möglichkeiten, modernste weiterentwickelte Operationstechniken und langjährige Erfahrung hoch qualifizierter Operateure führten im Unterschied zum Keynes-Kollektiv dazu, dass heute die Mortalität bei Thymektomie unter 1% liegt. Ein gutes kosmetisches Ergebnis und die erreichbare sehr gute Lebensqualität empfehlen, nach Vorgenanntem, die Thymektomie als effektive und wirksame Behandlungsoption.

Die Kinderserie der Charité und die in dieser Arbeit ausgewerteten Publikationen führen, beim gegenwärtigen Kenntnisstand, den Autor zu folgenden Schlussfolgerungen:

Diskussion

1. Unter vergleichbaren Randbedingungen bezüglich Behandlungserfahrung, technischer Ausstattung und postoperativer Nachsorge können die, an der Charité erreichten, Ergebnisse als repräsentativ für die Erfolgsrate der Thymektomie bei juveniler MG betrachtet werden.
2. Aus Sicht des Autors ist die Thymektomie auch bei juveniler MG, als einzige kausale Therapie, eine etablierte effektive und wirksame Behandlungsoption. In Abhängigkeit von Erfahrung, Kenntnisstand und Grundeinstellung behandelnder Ärzte sowie dem Informationsstand bei Angehörigen wird das Verfahren zunehmend therapeutische Bedeutung erlangen.
3. Der Autor erwartet, dass die Vorteile des medizinischen Robotersystems da Vinci in diesem Zusammenhang perspektivisch eine wachsende Rolle spielen.

7 Zusammenfassung

Nicht immer wird die Therapieoption einer Thymektomie bei Kindern mit MG aus neurologischer und chirurgischer Sicht gleich beurteilt. Diskussionsgegenstand sind Therapieergebnis und das Risiko immunologischer Komplikationen. Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit ist ein Kollektiv von 17 Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin. Als operatives Verfahren kamen thorakoskopische Thymektomie und roboterassistierte Thymektomie zum Einsatz. Beschrieben werden Basis der Myasthenia gravis und in einem Überblick die Thymektomie mit dem medizinischen telematischen Robotersystem da Vinci.

Nach systematischer Literaturrecherche werden postoperative Ergebnisse aus 24 vergleichbaren deutschen und englischen Publikationen mit insgesamt 475 Patienten ausgewertet und den Ergebnissen im eigenen Patientenkollektiv gegenübergestellt. Auswerteschwerpunkt waren Therapieerfolg (Remissionsrate) und immunologische Komplikationen. Aus einem für 449 von 475 Patienten verfügbaren Follow- up dieser Vergleichsgruppe, ergaben sich nach teilweise unterschiedlichen nicht normierbaren Klassifikationen Verbesserungen für 93% der Patienten und für 44% Vollremission.

Keine Publikation berichtet von immunologischen Komplikationen. Im eigenem Patientenkollektiv wurden nach mittlerem Follow- up von 43,8 Monaten, klassifiziert nach MGFA, in allen Fällen Verbesserung und für 52% Vollremission erreicht. Gezielte Auswertung ergab auch hier keinen Hinweis auf immunologische Komplikationen.

In Gegenüberstellung zu vergleichbaren Publikationen stellt der Autor fest, dass es sich bei dem Patientenkollektiv der Charité, mit Bezug auf Zeitraum und Follow- up, repräsentativ um eines der größten aktuell untersuchten Kollektive einer unizentrischen Einrichtung handelt. Ein statistischer Test zeigt, dass dieses Kollektiv der Charité, als Stichprobe betrachtet, altersbezogen einer normalverteilten Grundgesamtheit entspricht.

Aus Autorensicht wird bestätigt, dass die Thymektomie im Rahmen der komplexen Therapie bei juveniler Myasthenia gravis, als ursächliche Therapie, eine etablierte, effektive, wirksame Behandlungsoption mit wachsender Bedeutung ist.

Eine maßgebliche Rolle werden in diesem Zusammenhang Vorteile roboterassistierter Thymektomie mit dem da Vinci System spielen.

Zusammenfassung

Weiterführende substantiierte Untersuchungen, die zu klassifizierbaren Erhebungen immunologischer Komplikationen nach Thymektomie bei juveniler Myasthenia gravis führen, werden empfohlen.

8 Literaturverzeichnis

1. Strümpell D. Ueber die asthenische Bulbärparalyse (Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund, Myasthenia gravis pseudoparalytica). Dtsch Z Nervenheilk. 1886;8:16-40.
2. Hertel G, Mertens HG, Ricker K, Schimrigk K. Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Thieme. 1977.
3. Voit T. Myasthenia gravis. Pädiatrie, 3 vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2007:1553-4.
4. Nix WA, Urban PP. Myasthenia gravis. Notfall + Rettungsmedizin. 2005;4:275-80.
5. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2005 Dec;15(12):878-86.
6. Jost WH. A tribute to Wilhelm H. Erb. J Neurol. 2006 Feb;253 Suppl 1:11-2.
7. Overhaus M, Kaminski M, Hirner A, Schäfer N. Die Geschichte der Thymuschirurgie. Der Chirurg. 2007;10:950-3.
8. Oppenheim H. Ueber einen Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund Virchows Arch. 1887;108(3):522-30.
9. Köhler W, Sieb JP. Myasthenia gravis 3. Auflage: Geschichte der Myasthenia gravis. Uni Med Science. 2008:20-5.
10. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science. 1975 Oct 24;190(4212):397-9.
11. Marouf W, Sieb JP. [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes]. Z Rheumatol. 2009 Aug;68(6):465-70.
12. Seelig HP. Muskuläre Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper. <http://www.seelig.de/analysenspektrum/DOCS/00/Muskulaere-Acetylcholinrezeptor-Autoantikoeper.html>. 2011;20.12.2011.

Literaturverzeichnis

13. Marx A. Immunpathologische Grundlagen der Myasthenia gravis. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie. 1998;12:243-9.
14. Hain B, Hanisch F, Deschauer M. „Seronegative“ Myasthenie mit Antikörpern gegen die muskelspezifische Tyrosin-Kinase. Der Nervenarzt. 2004;4:362-7.
15. 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 Mar;7(3):365-8.
16. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004 Mar;24(1):125-33.
17. Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD. Anti-MuSK Patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. Annals of Neurology. 2008;63(6):782-9.
18. 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 Nov;26(11):1054-9.
19. Gadiant P, Bolton J, Puri V. Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review. J Child Neurol. 2009 May;24(5):584-90.
20. Weninger WJ, Meng S, Geyer SH, Weninger SUG. Morphologie und funktionelle Anatomie des wachsenden Thorax. Der Radiologe. 2003;43(12):1036-44.
21. Ruckert JC, Ismail M, Swierzy M, Braumann C, Badakhshi H, Rogalla P, et al. [Minimally invasive thymus surgery]. Chirurg. 2008 Jan;79(1):18, 20-5.
22. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Immunsystem. Biochemie und Pathobiochemie 8 völlig neu bearbeitete Auflage 2007:1103-36.
23. Löffler G. Angeborene und erworbene Immunantwort. Basiswissen Biochemie 7 komplett überarbeitete Auflage. 2008:381-400.
24. Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 13;841:731-41.

Literaturverzeichnis

25. Waldbott GL. Zur Genese des Thymustodes. *Journal of molecular medicine*. 1932;11(47):1960.
26. Otto HF. Thymushyperplasie. *Pathologie des Thymus 2 Auflage*. 1998:114-5.
27. Nádrai A. Die Elektrokardiographie im Säuglingsalter *European journal of pediatric*. 1940;61:659-69.
28. Silverman FN. A la recherche du temps perdu and the thymus (with apologies to Marcel Proust). *Radiology*. 1993 Feb;186(2):310-1.
29. Buzzard EF. The clinical history and postmortem examination of five cases of myasthenia gravis *Brain*. 1905;28:438-83.
30. Sauerbruch F. Aus der Chirurgischen Klinik zu Zürich: Die Eröffnung des vorderen Mittelfellraumes. *Beiträge zur klin Chirurgie* 1911;77:1-18.
31. Schulze W, Laczkovics A, Richter J, Sindere E. Thymektomie bei Myasthenia gravis – eine Standortanalyse. *Der Chirurg*. 1998;69:1345-51.
32. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: Report of twenty cases. *J Thorac Surg*. 1944;13:316-39.
33. Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1987 Jul;206(1):79-88.
34. Gripp S, Bölke E, Orth K. Thymome. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005;117(18):620-7.
35. Wolf HH, Loehrer PJ, Schneider P, Schmoll J. Thymom. *Kompedium internistische Onkologie 4 Auflage*. 2006:3658-99.
36. Okumura M, Inoue M, Kadota Y, Hayashi A, Tokunaga T, Kusu T, et al. Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today*. 2010;40(2):102-7.
37. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. *J Child Neurol*. 1992 Apr;7(2):135-41.

Literaturverzeichnis

38. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve*. 2000 Apr;23(4):453-77.
39. Licht C, Model P, Kribs A, Herkenrath P, Michalk DV, Haupt WF, et al. Transiente neonatle Myasthenia gravis. *Der Nervenarzt*. 2002;73:774-8.
40. Polizzi A, Huson SM, Vincent A. Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis. *Teratology*. 2000 Nov;62(5):332-41.
41. Klehmet J, Dudenhausen J, Meisel A. [Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy]. *Nervenarzt*. 2010 Aug;81(8):956-62.
42. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994 Jun 23;330(25):1797-810.
43. Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis [corrected]. *Autoimmun Rev*. 2009 Mar;9(5):A383-6.
44. Gärtner J. Erkrankungen des Nervensystems. *Kinder- und Jugendmedizin*. 2007:559-605.
45. Spuler S, Lehmann TN, Engel AG. [Differential congenital myasthenia syndrome diagnosis]. *Nervenarzt*. 2004 Feb;75(2):141-4.
46. Sieb JP, Hans M, Swandulla D, Marquard K, Steinlein OK. Diagnose und Therapie der kongenitalen Myastheniesandrome *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2005;5:453-62.
47. Mertens HG. The ability to work of patients with muscular diseases. *Med Welt*. 1976 Mar 26;27(13):617-21.
48. Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Journal of Neurology*. 2007;14(12):1403-4.
49. Wöhrle G. Untersuchungen zu Epedimiologie und Verlauf der Myasthenia gravis in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes während des Menstruationszyklus. *Dissertation*. 2000.
50. Mackay IR. Tolerance and autoimmunity *British Medical Journal*. 2000;321:93-6.

Literaturverzeichnis

51. Piper W. Autoimmunkrankheiten. Innere Medizin 1 Auflage. 2007:733.
52. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med. 1971 Nov-Dec;38(6):497-537.
53. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Satoh T, Terayama Y, Suzuki N, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. Arch Neurol. 2007 Aug;64(8):1121-4.
54. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology. 1997 May;48(5):1253-60.
55. Mayer SA, Thomas CE. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med. 1998 Jun;26(6):1136-7.
56. Stepansky R, Hoppe S, Zeitlhofer J. Myasthenia gravis: Zentralnervöse Beteiligung und Schlaf Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. 2000;2:79-83.
57. Pineles SL, Avery RA, Moss HE, Finkel R, Blinman T, Kaiser L, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. Am J Ophthalmol. 2010 Oct;150(4):453-9 e3.
58. 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 Jun;67(6):1568-71.
59. Traufeller K, Zierz S. Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung. Klinische Neurologie 2 Auflage. 2006:292-303.
60. Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deutschl G, Elger C, Gold R, et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 4. überarbeitete Auflage. 2008:1-32.
61. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie, 2 korrigierte Auflage Thieme. 2005:1-15.

Literaturverzeichnis

62. Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Membranpotential und Signalübertragung. Physiologie 6 Auflage. 2010:60-94.
63. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlohner S, Nenninger R, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. Virchows Arch. 1997 May;430(5):355-64.
64. Machens A, Loliger C, Pichlmeier U, Emskotter T, Busch C, Izbicki JR. Correlation of thymic pathology with HLA in myasthenia gravis. Clin Immunol. 1999 Jun;91(3):296-301.
65. Büfler J. Myasthenia gravis and Myasthenic Syndroms: Pathogenesis, Diagnostic and Therapy Klin Neurophysiol. 2007;38(4):205-15.
66. Oberwittler C. Klinische Differentialdiagnostik der Myasthenie gravis. Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir. 1998;12(6):250-6.
67. Schmidt D. Diagnostik myasthenischer Augensymptome Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde. 1975;167:651-64.
68. Youssef S. Thymectomy for myasthenia gravis in children. J Pediatr Surg. 1983 Oct;18(5):537-41.
69. Kolski HK, Kim PC, Vajsar J. Video-assisted thoracoscopic thymectomy in juvenile myasthenia gravis. J Child Neurol. 2001 Aug;16(8):569-73.
70. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999 Apr 22;52(7):1487-9.
71. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. J Neurol. 2000 Apr;247(4):286-90.
72. Klein M, Heidenreich F, Madjlessi F, Granetzny A, Dauben HP, Schulte HD, et al. Early and late results after thymectomy in myasthenia gravis: a retrospective study [correction of analysis]. Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Jun;47(3):170-3.

Literaturverzeichnis

73. Osserman KE, Kaplan LI. Rapid diagnostic test for myasthenia gravis: increased muscle strength, without fasciculations, after intravenous administration of edrophonium (tensilon) chloride. *J Am Med Assoc.* 1952 Sep 27;150(4):265-8.
74. Müllges W, Gold R, Toyka KV. Myasthene Krise. *Intensivmed.* 2003;40:111-23.
75. Schalke B, Marienhagen J, Merk J, Marx A, Schuierer G. Bildgebung bei Myasthenia gravis. *Bildgebung in der klinischen Neuroimmunologie.* 2004:181-2.
76. Sanders DB, Howard JF, Jr., Johns TR. Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Neurology.* 1979 Jan;29(1):68-76.
77. Schnieder-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(7).
78. Kiefer R, Ringelstein EB. Myasthenic crisis and antensive care treatment of myasthenia gravis. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie.* 1998;12(6):276-81.
79. Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis and Related Disorders.* 2009:157-73.
80. Schalke BCG. Therapeutische Konzepte in der Behandlung der Myasthenia gravis (MG). *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie.* 1998;12(6):282-8.
81. Masuhr KF, Neumann M. Myasthenia gravis. *Duale Reihe - Neurologie 6 Auflage.* 2007:483-5.
82. Henzen C. Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen. *Schweiz Med Forum.* 2003 07.05.2003;19:442-6.
83. Gerlach R, Bölke E. Myasthenia gravis. *Fallbuch Neurologie* 2005:89-90.
84. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Hormonsystem Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkung verstehn - Medikamente gezielt einsetzen 16 Auflage 2006:416-23.
85. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology.* 2003 Dec 23;61(12):1652-61.

Literaturverzeichnis

86. Wagner S, Janzen RW, Mohs C, Pohlmann S, Klingel R, Grutzmacher PW. [Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption]. Dtsch Med Wochenschr. 2008 Nov;133(46):2377-82.
87. Rückert JC. Die Entwicklung der thorakoskopischen Thymektomie - Klinische und experimentelle Untersuchungen. Habilitationsschrift. 2003:39-43.
88. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL. THE TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS BY REMOVAL OF THE THYMUS GLAND. JAMA. 1941;117(18):1529-33.
89. Rückert 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.
90. 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 Sep;62(3):853-9.
91. Breuning F. Myasthenia gravis. Anästhesie und Begleiterkrankungen: Peroperatives Managment des kranken Patienten. 2006:368-9.
92. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.
93. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey 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 Jul 12;55(1):16-23.
94. Reißmann G. Statistische Auswertung geodätischer Beobachtungen. Die Ausgleichsrechnung Vierte, vollständig neubearbeitete Auflage. 1976:302-8.
95. Bankhofer U, Vogel J. Signifikanztests. Datenanalyse und Statistik. 2008:137.
96. Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS 6., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. 2007:569.

Literaturverzeichnis

97. Center DL. Table 7: Kolmogorov-Smirnov Test.
<http://www.eridlccom/onlinetextbook/indexcfm?fuseaction=textbookappendix&FileName=Table7>. 2012; Zugriff: 04.03.2012.
98. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, Diener-West M, George S, Reilly PA, et al. Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1997 Sep;226(3):324-34; discussion 34-5.
99. Kark AE, Kirschner PA. Total thymectomy by the transcervical approach *British Journal of Surgery*. 1971;58(5):321-6.
100. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, Brinster CJ, Childers HE, Marshall MB, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg*. 2002 Aug;74(2):320-6; discussion 6-7.
101. Urologie Uniklinikum Dresden. Da Vinci™ - OP - Roboter.
http://urologieuniklinikum-dresdende/resources/lib_doc/specifications/da_vinci_roboter.html 2011; Zugriff: 30.05.2011.
102. Intuitivesurgical.com. da Vinci Surgical System (Standard). Zugriff 30.05.2011.
103. da Vinci® Surgical System User Manual IS. Fourth Printing 2004.
104. Verma AK, Behari M, Ahuja GK. Myasthenia gravis in young. *Indian Pediatr*. 1986 May;23(5):363-9.
105. Wong V, Hawkins BR, Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 2. Paediatric disease. *Acta Neurol Scand*. 1992 Jul;86(1):68-72.
106. Skelly CL, Jackson CC, Wu Y, Hill CB, Chwals WJ, Liu DC. Thoracoscopic thymectomy in children with myasthenia gravis. *Am Surg*. 2003 Dec;69(12):1087-9.
107. Lakhoo K, Fonseca JD, Rodda J, Davies MR. Thymectomy in black children with juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int*. 1997 Feb;12(2-3):113-5.

Literaturverzeichnis

108. Millichap JG, Dodge PR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood, and adolescence: a study of 51 patients. *Neurology*. 1960 Nov;10:1007-14.
109. Henson RA, Stern GM, Thompson VC. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Brain*. 1965 Mar;88:11-28.
110. Fonkalsrud EW, Herrmann C, Jr., Mulder DG. Thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg*. 1970 Apr;5(2):157-65.
111. Ryniewicz B, Badurska B. Follow-up study of myasthenic children after thymectomy. *J Neurol*. 1977 Dec 13;217(2):133-8.
112. Seybold ME, Howard FM, Jr., Duane DD, Payne WS, Harrison EG, Jr. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 1971 Nov;25(5):385-92.
113. Snead OC, 3rd, Benton JW, Dwyer D, Morley BJ, Kemp GE, Bradley RJ, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1980 Jul;30(7 Pt 1):732-9.
114. Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM, Jr., Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1983 May;13(5):504-10.
115. Schuck R, Galewski D, Hummer HP, Strehl E, Drexler S, Druschky KF. [Surgical intervention on the thymus in children and adolescents]. *Z Kinderchir*. 1988 Aug;43(4):239-42.
116. Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol*. 1990 Jul;5(3):215-8.
117. Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Jr., Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1208-14.
118. Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol*. 1997 Aug;244(8):515-20.

Literaturverzeichnis

119. Ramelli GP, Sturzenegger M, Bianchetti MG, Vassella F. Thymectomy in children with generalized myasthenia gravis. *Neuropediatrics*. 1997 Oct;28(5):292.
120. Essa M, El-Medany Y, Hajjar W, Hariri Z, Al-Mulhim F, Salih M, et al. Maximal thymectomy in children with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Aug;24(2):187-9; discussion 90-1.
121. Segquier-Lipszyc E, Bonnard A, Evrard P, Garel C, De Ribier A, Aigrain Y, et al. Left thoracoscopic thymectomy in children. *Surg Endosc*. 2005 Jan;19(1):140-2.
122. Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, Grethel EJ, Clifton MS, Harrison MR, et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic vs open. *J Pediatr Surg*. 2006 Jan;41(1):50-4; discussion -4.
123. Kanzaki M, Obara T, Sasano S, Hikawa Y, Onuki T. Long-term clinical outcome after extended thymectomy combined postoperative high-dose steroid therapy for juvenile myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Apr;14(2):119-22.
124. Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol*. 2009 Apr;24(4):454-9.
125. Zimprich F, Assem-Hilger E. Myasthenia gravis. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2010;11(2):52-63.
126. Balzereit F, Bay V, Otto H, Rittmeyer P, Sobirey C. [Thymectomy in the management of myasthenia]. *Z Neurol*. 1972;201(2):136-59.
127. Bril V, Keshavjee S. Management of Myasthenia Gravis: Does Thymectomy Provide Benefit over Medical Therapy Alone? . *Difficult Decisions in Thoracic Surgery*. 2007;Part 7:463-8.
128. Pädiater D. Abstracts und ausgewählte Vorträge der 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) zusammen mit der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). *Monatsschr Kinderheilkd*. 2009;157:493-514.
129. Afifi A, Raja SG, Pennington DJ, Tsang VT. For neonates undergoing cardiac surgery does thymectomy as opposed to thymic preservation have any adverse

Literaturverzeichnis

immunological consequences? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010 Sep;11(3):287-91.

130. Keynes G. SURGERY OF THE THYMUS GLAND* SECOND (AND THIRD) THOUGHTS. The Lancet. 1954;1(6824):1197-202.

9 Bild- , Diagramm- und Tabellenverzeichnis

<u>Bilder</u>		Seite
Bild 1:	Hauptkomponente Steuereinheit mit 3D- Anzeige und Handcontrollern	28
Bild 2:	Handcontroller	29
Bild 3:	Hauptkomponente Stativ mit Roboterarmen	30
Bild 4:	Lagerung bei rTHx von links (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	31
Bild 5:	Erster Trokar (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	32
Bild 6:	Zweiter Trokar (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	33
Bild 7:	Dritter Trokar (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	33
Bild 8:	Konnektierung der Roboterarme mit den Trokaren (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	34
Bild 9:	Ergebnis nach Instrumentenentfernung und Legen einer Thoraxdrainage (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	36
Bild 10:	Verband- und Saugelinge (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	36
Bild 11:	Patientin auf Intensivstation 20 Minuten nach Extubation (10 Jahre alte Patientin OP am 16.03.2010)	37
Bild 12:	Thymusresektat eines 4 Jahre alten Mädchens (OP am 26.03.2007)	38
Bild 13:	Kosmetisches Ergebnis 4 Monate postoperativ (10 Jahre alte Patientin OP am 19.10.2011)	70
 <u>Diagramme</u>		
Diagramm 1:	Antikörperstatus bei Myasthenie Patienten durch Autor erstellt, nach (11, 13, 14)	4
Diagramm 2:	Präoperative Myasthenia gravis Klassifikation	40

Bild-, Diagramm- und Tabellenverzeichnis

Diagramm 3:	Präoperativer ADL- Score	41
Diagramm 4:	Mittleres präoperatives Intervall	43
Diagramm 5:	Geschlechterverteilung operierter Kinder mit Myasthenia gravis	45
Diagramm 6:	Steigende Thymektomiefrequenz mit der Etablierung minimal- invasiver Thymektomie	47
Diagramm 7:	Histologische Befunde nach Thymektomie	48
Diagramm 8:	Verbesserung präoperativer ADL - postoperativer ADL – Score	51
Diagramm 9:	Geschlechterverteilung von 325 operierten Kindern mit Myasthenia gravis (Tabelle 21)	63
Diagramm 10:	Operationsprinzipien bei 305 Patienten mit juveniler MG (Tabelle 21)	64
Diagramm 11:	Zusammenfassung des Follow- up bei 449 Patienten (Tabelle 20)	65

Tabellen

Tabelle 1:	Begleiterkrankungen bei 308 Myasthenie- Patienten (2) und 142 Myasthenie Patienten (48)	9
Tabelle 2:	Darstellung des Initialsymptoms bei 1430 MG Patienten nach Wöhrle (49)	10
Tabelle 3:	Medikamente die Symptome einer MG verstärken bzw. MG ähnliche Symptome verursachen (59, 60).	12
Tabelle 4:	Aufteilung nach Operationsalter	20
Tabelle 5:	Modifizierte MGFA Klassifikation zur Klinik der MG (93)	21
Tabelle 6:	Einschätzung der Schwere einer MG mittels ADL- Score (70)	22
Tabelle 7:	Postoperative MGFA- Klassifikation nach Jaretzki (93)	23
Tabelle 8:	Präoperative Medikation zur Klassifikation	42
Tabelle 9:	Zeit t in Monaten präoperativ	43
Tabelle 10:	Operationszeiten, differenziert nach Operationsprinzip	45
Tabelle 11:	Makroskopische Befundung nach Thymektomie	47

Bild-, Diagramm- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 12:	Patientenzustand Mai 2010	50
Tabelle 13:	Klassifikation nach Osserman und Genkins zur Schwere der Myasthenia gravis (52, 68)	53
Tabelle 14:	Klassifikation nach Oosterhuis zur Schwere der Myasthenia gravis (107)	53
Tabelle 15:	Postthymektomie- Klassifikation nach Millichap and Dodge (108)	54
Tabelle 16:	Postthymektomie- Klassifikation nach Simpson (109)	54
Tabelle 17:	Postthymektomie- Klassifikation nach Fonkalsrud (110)	54
Tabelle 18:	Postthymektomie- Klassifikation nach Ryniewicz and Badurska (111)	55
Tabelle 19:	Postthymektomie- Klassifikation nach Osserman (68)	55
Tabelle 20:	Postthymektomie- Klassifikation nach DeFilippi (69)	55
Tabelle 21:	Darstellung der Ergebnisse	56
Tabelle 22:	Auflistung der größten Thymektomie- Kinderserien (Tabelle 20)	66
Tabelle 23:	Historische Serie der Thymektomie bei Kindern mit MG von 1954 (130)	72

10 Erklärung

„Ich, Christian Döring (geb. am 16.07.1986, Leipzig), erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Thymektomie bei Kindern mit Myasthenia gravis 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

11 Lebenslauf

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern, welche mir das Studium nicht nur finanziert, sondern auch dieses stets mit motivierenden Worten unterstützt haben, bedanken. Ich danke euch für eure dauerhafte, immerwährende „offene Tür“.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Liebe Juliane Polster bedanken, welche mir nicht nur einmal den Rücken „freigehalten“ hat.

Großer Dank gilt dem Team der Thoraxchirurgie (CCM), PD Dr. J.C. Rückert, MU Dr. M. Ismail, sowie Marc Swierzy. Eure Bekanntschaft, euer Rat und die Diskussionen waren und werden immer erwünscht sein.