

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und
Thoraxchirurgie der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Wahlers

Thymektomie bei Thymom und Myasthenia gravis: Vergleich MIC-Thymektomie vs. Sternotomie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Stephan Nienaber
aus Hamburg

promoviert am 17. Oktober 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hekmat
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Adam

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

1. Professor Dr. med. K. Hekmat
2. Dr. med. Hruy Menghesha
3. Dr. med. Asmae Gassa

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen eines rein retrospektiven Forschungsprojektes dem Datensatz der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln entnommen. Folgende Personen waren an der Datenerhebung beteiligt:

1. Professor Dr. med. K. Hekmat
2. Dr. med. Hruy Menghesha
3. Dr. med. Asmae Gassa
4. Stephan Nienaber

Die in dieser Arbeit angegebenen Auswertungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Khosro Hekmat von mir selbstständig durchgeführt worden.

Die retrospektiven Patientendaten wurden von mir anonymisiert übermittelt und vollständig von mir selbst ausgewertet.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde vollständig von mir selbst unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Khosro Hekmat angefertigt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.05.2022

Unterschrift: .....

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Khosro Hekmat, der es mir ermöglichte meine Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie durchzuführen. Zusätzlich möchte ich mich bei Frau Dr. med. Asmae Gassa für die Unterstützung bei der Auswahl des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Hruy Menghesha für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Herr Dr. med. Hruy Menghesha stand mir bei jeglicher Art von Fragen und Problemen stets zur Seite und war eine fundamentale Hilfe zur Fertigstellung des Projektes.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir seit jeher zur Seite steht und auf die ich mich immer verlassen kann. Ich danke meiner Mutter, die mich stets ermutigt hat. Außerdem möchte meinem Vater danken, der in produktiven Gesprächen mit seiner fachlichen Kenntnis stets Anregungen und Motivation für mein Studium und für die Dissertation geliefert hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir auf meinem gesamten Lebensweg immer eine große Stütze waren und mich gemeinsam mit meiner Familie zu dem Menschen geformt haben, der ich heute bin.

Gewidmet meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	13
2.1. Myasthenia gravis	13
2.1.1. Anatomie der motorischen Endplatte	13
2.1.2. Epidemiologie	15
2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie	15
2.1.4. Klassifikation	16
2.1.5. Klinik	20
2.1.6. Diagnostik	21
2.1.7. Komplikationen	28
2.1.8. Therapie	29
2.2. Fragestellung und Ziele der Studie	36
3. MATERIAL UND METHODEN	37
3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	37
3.2. Material	38
3.3. Wissenschaftliche Software	38
3.4. Statistik	38
4. ERGEBNISSE	40
4.1. Demographische und klinische Daten der Patienten	40
4.2. Präoperative Medikation und klinische Scores	42
4.3. Effizienz der operativen Resektion des Thymus	43
4.4. Vergleich zwischen MIC und offen-chirurgischer Thymektomie	47
4.4.1. Vergleich der demographischen und klinischen Charakteristika	47
4.4.2. Vergleich der präoperativen Medikation und Scores	49
4.4.3. Vergleich der intra- und perioperativen Charakteristika	50

4.4.4.	Vergleich der postoperativen Medikation und Scores	52
5.	DISKUSSION	53
5.1.	Gegenwärtige Therapiestandards und Leitlinien	53
5.2.	Vergleich mit der aktuellen Literatur	53
5.3.	Limitationen der vorliegenden Analyse	58
5.4.	Ausblick	59
6.	LITERATURVERZEICHNIS	61
7.	ANHANG	69
7.1.	Abbildungsverzeichnis	69
7.2.	Tabellenverzeichnis	69

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
Anti-ACh-Ak	Anti-Acetylcholin-Antikörper
Anti-LRP4-Ak	Antikörper gegen Lipoprotein-Rezeptor-assoziiertes Protein 4
Anti-IL12-Ak	Anti-Interleukin 12-Antikörper
Anti-MuSK-Ak	Antikörper gegen muskelspezifische Tyrosinkinase
Anti-Ryr-Ak	Anti-Ryanodin-Rezeptor-Antikörper
Anti-Titin-Ak	Anti-Titin-Antikörper
Anti-TRPC3-Ak	Anti-Transient Receptor Potential Cation Channel C3- Antikörper
Anti-VGCC-Ak	Anti-Voltage gated calcium channel-Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CT	Computertomographie
CMAP	Summenaktionspotenzial
d	Tag
d.F.	der Fälle
EMG	Elektromyogramm
EOMG	Early-Onset-Myasthenia gravis
Et al.	Und andere
FEV1	Einsekundenkapazität
Ggf.	Gegebenenfalls
Hz	Hertz
IBM	International Business Machines (US-amerikanisches IT- Unternehmen)
ID	Identifikationsnummer
I.d.R.	In der Regel

i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOMG	Late-Onset-Myasthenia gravis
M.	Musculus
m ²	Quadratmeter
MAMG	Anti-Muskelspezifische-Rezeptor-Tyrosinkinase-Antikörper-assozierte Myasthenia gravis
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL-Score	Myasthenia gravis Activities of Daily Living-Score
MG-QoL-Score	Myasthenia gravis Quality of Life-Score
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MIC	Minimal-invasive Chirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PIS	Post-Intervention-Status
Präo	Präoperativ
P-Wert	Signifikanzwert
QMG-Score	Quantitative Myasthenia gravis Score
RATS	Robotor-assistierte thorakoskopische Chirurgie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

TAMG	Thymom-assoziierte Myasthenia gravis
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
u.a.	Unter anderem
UVA	Ultraviolettstrahlung A
v.a.	Vor allem
VATS	Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie
z.B.	Zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Trotz moderner immunsuppressiver und chirurgischer Therapie stellt die Myasthenia gravis weiterhin eine ernstzunehmende Autoimmunerkrankung dar, die mit einer deutlichen Ermüdbarkeit der Muskulatur und hohem Leidensdruck einhergeht. Durch Bildung von Antikörpern werden Acetylcholin-Rezeptoren im synaptischen Spalt blockiert. Langfristig kann es über die Aktivierung des humoralen Komplementsystems und das Auslösen einer Immunreaktion zu einer dauerhaften Zerstörung der postsynaptischen Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte verschiedener Muskelgruppen kommen. Obwohl moderne Therapien eine langfristige Remission der Erkrankung herbeiführen können, ist eine komplette Heilung in den meisten Fällen ausgeschlossen. Zusätzlich sind die konventionellen Therapien aufgrund von Nebenwirkungen und dem individuell sehr unterschiedlichen therapeutischem Ansprechen limitiert (Wang et al., 2018). Eine Heilung der Patienten ist nur in wenigen Fällen beschrieben und kann allenfalls durch eine multimodale Therapie mit chirurgischer Resektion des Thymus (Thymektomie) erfolgen. Aufgrund dessen und der Annahme, dass die Thymektomie zum Erreichen einer stabilen Remission beiträgt, hat die Thymektomie bereits seit Jahrzehnten ihren festen Platz in der Therapie der Myasthenia gravis, obwohl kontrollierte, randomisierte Studien zur Effektivität der Thymektomie bis vor kurzer Zeit fehlten (Melzer et al., 2016).

Die ersten Ergebnisse einer randomisierten Studie zur Effektivität der Thymektomie wurden im Jahre 2016 publiziert. Es konnte erstmals bewiesen werden, dass die Thymektomie eine entscheidende Rolle in der Therapie der Myasthenia gravis einnimmt, denn bei insgesamt 126 Patienten, die auf zwei Gruppen randomisiert wurden, zeigte die Studie einen Vorteil für die Thymektomie. In der ersten Gruppe wurden die Patienten ausschließlich mit Prednison behandelt, während Patienten der Vergleichsgruppe Prednison und eine Thymektomie erhielten. Die wesentlichen Ergebnisse der Studie sind, dass die Patienten der Thymektomie-Gruppe einen niedrigeren, durchschnittlichen QMG-Score (6.15 vs. 8.99, $p < 0.001$) sowie eine niedrigere mittlere Prednison-Dosis (32 mg vs. 54 mg, $p < 0.001$) über eine dreijährige Periode aufwiesen als Patienten in der Vergleichsgruppe, die ausschließlich Prednison erhielten. Außerdem benötigten in der Thymektomie-Gruppe weniger Patienten eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin als in der Prednison-Gruppe (17% vs. 48%, $p < 0.001$). Mit der geringeren Notwendigkeit für Immunsuppressiva erklärt sich die geringere Rate an Nebenwirkungen in der Thymektomie-Gruppe ($p < 0.001$). Auch die Hospitalisierungsrate aufgrund von Exazerbationen war in der Thymektomie-Gruppe deutlich niedriger (9% vs. 37%, $p < 0.001$) (Wolfe et al., 2016).

Zu erwähnen ist jedoch, dass eine Besserung der Symptomatik nach Thymektomie in vielen Fällen erst nach mehreren Monaten oder Jahren eintreten kann (Cabrera-Maqueda, Alba-Isasi, Hernández, Arroyo-Tristán, & Morales-Ortiz, 2020; Yu et al., 2015).

In der Folge haben die vielversprechenden Ergebnisse der randomisierten Studie einen Anstoß zum Vergleich der Effektivität verschiedener chirurgischer Techniken geliefert. Insbesondere minimal-invasive Verfahren sind aufgrund ihres weniger traumatischen und ästhetischen Ansatzes interessant. Die Suche nach einem optimalen chirurgischen Verfahren ist auch heute nicht abgeschlossen und unterliegt aufgrund des kontinuierlichen technischen Fortschritts einem stetigen Wandel. Die Zielsetzung dieser Studie ist daher, einen Beitrag zur Etablierung eines minimal-invasiven Verfahrens zu leisten und die Effektivität im Vergleich zur offenen chirurgischen Therapie zu untersuchen. Konkret werden hier der Zugang über eine offene Sternotomie mit der minimal-invasiven video-assistierten thorakoskopischen Chirurgie (VATS) verglichen.

Zunächst konnte die Effektivität der Thymektomie anhand eines Vergleiches der prä- und postoperativen Medikation sowie der prä- und postoperativen Scores (MG-ADL, MG-QoL-15) belegt werden. Die Pyridostigminrate des Gesamtkollektivs lag ein Jahr nach Thymektomie bei 61,7 %, was im Vergleich zur präoperativen Rate (83 %) eine signifikante Reduktion bedeutet ($p = 0,039$). Die Anzahl der Patienten, die Kortison benötigen, war ein Jahr nach der Operation ebenfalls deutlich geringer ($p = 0,001$). Die anfängliche, tägliche Kortisondosis (9,8 mg) konnte nach einem Jahr auf 4 mg und nach 3 Jahren auf 3,8 mg gesenkt werden ($p < 0,001$; $p = 0,005$), womit die Cushing-Schwelle unterschritten ist. Entsprechend der reduzierten Medikamenteneinnahme, konnte auch eine Reduktion des MG-ADL und des MG-QoL-15-Scores verzeichnet werden. Der präoperative MG-ADL (5,1 Punkte) lag ein Jahr nach Thymektomie bei 2,1 Punkten ($p < 0,001$) und drei Jahre nach der Operation bei 3,1 mg ($p < 0,005$). Zwischen den prä- und postoperativen Parametern der beiden verglichenen Operationstechniken ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, sodass von einer vergleichbaren Effektivität beider Techniken oder einer Nicht-Unterlegenheit der MIC-Thymektomie im Vergleich zur offenen chirurgischen Therapie auszugehen ist.

Die einzige Ausnahme ist die postoperative Kortisonrate, welche nach MIC-Thymektomie sogar signifikant niedriger als nach offener Sternotomie ist ($p = 0,04$), was den Vorteil der minimal-invasiven Methode unterstreicht. Die demographischen und klinischen Charakteristika beider Gruppen sind ebenfalls weitestgehend vergleichbar. Allerdings ist zu erwähnen, dass sie sich in zwei Punkten signifikant unterscheiden. Zum einen lag bei 50 % der Patienten in der Sternotomie-Gruppe ein Thymom vor, während es in der MIC-Gruppe nur bei 11,4 % der Patienten vorlag ($p = 0,01$). Außerdem ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der vorliegenden Myasthenieformen in beiden Gruppen ($p = 0,017$). Während bei den Patienten in der MIC-Gruppe häufig eine Early-onset MG oder eine Late-onset MG vorlag, war in der Sternotomie-Gruppe die Thymom-assoziierte MG vorherrschend (s. Tabelle 15).

Der entscheidende Vorteil der MIC-Thymektomie gegenüber der offenen Sternotomie liegt in der kürzeren stationären Verweildauer. Diese zeigte sich mit 7,4 Tagen nach MIC-Thymektomie signifikant kürzer als nach offener Sternotomie, die einen stationären Aufenthalt von $11,9 \pm 9,9$ Tagen zur Folge hatte ($p = 0,043$). Ferner war die Verweildauer auf der Intensivstation nach MIC-Thymektomie kürzer als nach Sternotomie. Bei einem p-Wert von 0,054 ist dieser Unterschied allerdings knapp oberhalb Signifikanzniveau. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es sich bei der MIC-Thymektomie um das schonendere Verfahren handelt, da sich die Patientin schneller von dem Eingriff erholen und weniger intensivmedizinischer Betreuung benötigen. Der minimalinvasive Ansatz scheint zudem der kosteneffektivere zu sein, da bei geringerer Verweildauer mehr Patienten pro Jahr behandelt werden können.

2. Einleitung

2.1. Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung mit Bildung von Antikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren oder funktionell verwandte Moleküle in der postsynaptischen Membran der neuromuskulären Endplatte wie die muskelspezifische Rezeptortyrosinkinase, das Lipoprotein-related-protein 4 (LRP4) oder Agrin. Die Antikörper gegen die genannten Strukturen an der postsynaptischen Membran führen zu Störungen der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte. Dies führt zu einer verstärkten Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur. Diese Muskelschwäche nimmt typischerweise mit wiederholter Beanspruchung der Muskulatur zu, fluktuiert im Tagesverlauf und bessert sich nach Erholungsphasen. Die Klassifizierung der Erkrankten in Subgruppen erfolgt meist nach Antikörperserologie (ACh-Antikörper, MuSK-Antikörper, LRP4-Antikörper, Agrinantikörper, seronegativ) und klinischen Gesichtspunkten (Early-onset MG, Late-onset MG, Thymom-assoziierte MG, okuläre und generalisierte MG). Die Diagnosestellung erfolgt anhand typischer klinischer Befunde, neurophysiologischer Untersuchungen und dem laborchemischen Nachweis typischer Antikörper. Die pharmakologische Therapie basiert auf Cholinesterasehemmern und Immunsuppressiva. Die symptomatische Therapie mit Cholinesterasehemmern führt zu einer erhöhten Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt und verringert dadurch die Muskelschwäche. Eine immunsuppressive Therapie beugt der Bildung neuer Antikörper vor. Bei den meisten Formen ist zudem die chirurgische Thymektomie sinnvoll und sorgt für eine bessere Prognose. Die beiden Verfahren mit der größten Verbreitung sind die transsternale Thymektomie und die videoassistierte thorakoskopische Thymektomie (Nils E. Gilhus, 2016; Nils Erik Gilhus & Verschuuren, 2015; Mantegazza, Bernasconi, & Cavalcante, 2018).

2.1.1. Anatomie der motorischen Endplatte

Die motorische Endplatte bzw. die neuromuskuläre Synapse dient der Übertragung einer Erregung von präsynaptischen, efferenten Nervenfasern auf die postsynaptisch liegenden Muskelfasern (Mattle, Mumenthaler, & Schroth, 2015b). Die neuromuskuläre Synapse ist damit erforderlich für jede muskuläre Kontraktion im Körper und unerlässlich für die richtige Ausführung von Bewegungsabläufen.

Die motorische Endplatte besteht aus den folgenden, wesentlichen Bestandteilen:

- Präsynaptische Membran (gehört einem Axonende an)
- Synaptische Vesikel (enthalten den Neurotransmitter Acetylcholin)
- Synaptischer Spalt (ca. 100nm breit)
- Postsynaptische Membran der Muskelfaser

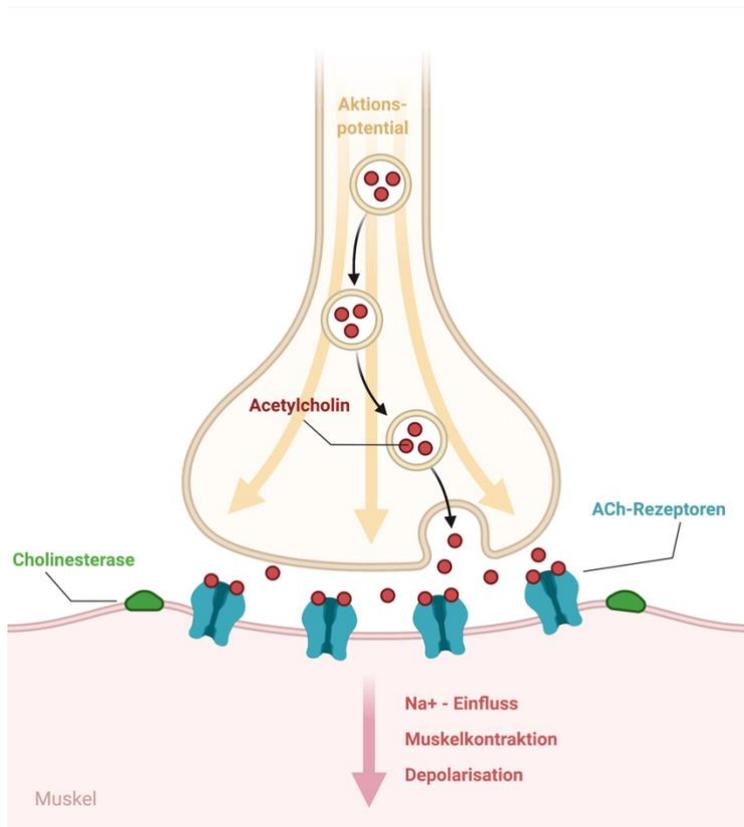


Abbildung 1: Neuromuskuläre Endplatte

Quelle: in Anlehnung an „Neuromuscular junction“ von Biorender.com, 2021.

Neben den Hauptbestandteilen einer Synapse gibt es noch weitere Faktoren, die für die einwandfreie Signalübertragung an der motorischen Endplatte unabdingbar sind. Zu ihnen zählen u.a. die zahlreichen Ionenkanäle in der Zellmembran und der Neurotransmitter Acetylcholin (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Der Funktionsablauf an der motorischen Endplatte ist ein hochkomplexer Vorgang, welcher ein präzises Zusammenspiel aller Faktoren erfordert.

Zuerst breitet sich ein Aktionspotential über das Axon in Richtung der motorischen Endplatte aus. Das Aktionspotential sorgt an der Präsynapse für die Öffnung von spannungsgesteuerten Kalziumkanälen, die den Einstrom von Calcium in das synaptische Endköpfchen ermöglichen. Das einströmende Calcium bewirkt über eine Mobilisierung der Vesikel die Ausschüttung des Neurotransmitters ACh in den synaptischen Spalt. Dort bindet ACh an die postsynaptischen ACh-Rezeptoren, was dann zur Öffnung postsynaptischer Ionenkanäle führt. Die dadurch entstehende Depolarisation des Aktionspotentials an der Zellmembran führt, bei Übersteigen des Schwellenwerts des Ruhemembranpotentials, zur Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle, die schließlich für ein Aktionspotential in der Muskelzelle sorgen. Dieses Aktionspotential ist dann der Auslöser für eine muskuläre Kontraktion (Mattle et al., 2015b). Die postsynaptisch lokalisierte Acetylcholinesterase beendet die synaptische Übertragung durch Spaltung des Acetylcholins in Cholin und Acetat (Huppelsberg & Walter, 2013).

2.1.2. Epidemiologie

Bei der Myasthenia gravis handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, bei der die intakte Funktion der neuromuskulären Signaltransduktion gestört ist. Die MG weist eine Prävalenz von ca. 2,5-10 für 100.000 Einwohner in Deutschland auf. Die Inzidenz liegt bei geschätzten 0,25-2,0 Fällen für 100.000 Einwohner pro Jahr. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer, das Verhältnis ist ca. 3:2. Die Erkrankung weist 2 Häufigkeitsgipfel auf: Sie tritt v.a. zwischen dem 20.-40. Lebensjahr oder zwischen dem 60.-70. Lebensjahr auf. Generell ist die Erkrankung an MG aber in jedem Alter möglich und in ungefähr 10% der Fälle sind sogar Kinder betroffen (Binks, Vincent, & Palace, 2016; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Mattle, Mumenthaler, & Schroth, 2015a).

2.1.3. Ätiologie und Pathophysiologie

Bei der MG handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung im Bereich der motorischen Endplatte beruht. Die präsynaptischen Nervenimpulse können gar nicht oder nur unzureichend auf die postsynaptisch liegenden Muskelfasern übertragen werden.

Wie bei allen Autoimmunerkrankungen bildet das Immunsystem Antikörper gegen körpereigene Strukturen. Im Falle der MG sind diese überwiegend (in 85%) gegen die postsynaptischen, nikotineren ACh-Rezeptoren gerichtet (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Bei anderen Formen der MG können die Antikörper gegen rezeptoreigene Proteine gerichtet sein. Beispiele hierfür sind Auto-Antikörper gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (Anti-MuSK-Ak), gegen das LDL-Rezeptor related Protein 4 (Anti-LRP4-Ak) oder gegen Agrin (Anti-Agrin-Ak). Falls keine Antikörper nachgewiesen werden können, spricht man von seronegativer MG (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

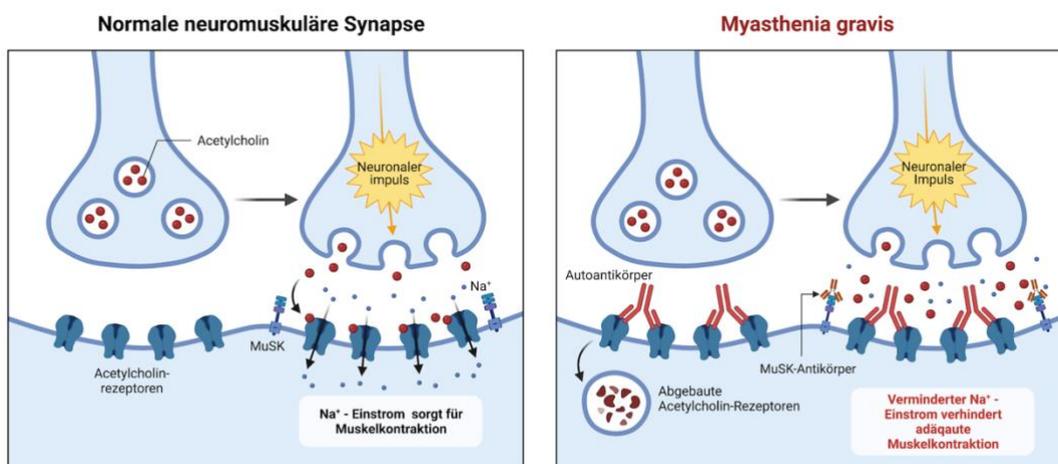


Abbildung 2: Myasthenia gravis

Quelle: In Anlehnung an "Myasthenia gravis" von Biorender.com, 2021.

Bei einem Großteil der Patienten (85%) kommt es zu Thymusveränderungen, die sich in Form einer Thymitis mit lymphofollikulärer Hyperplasie oder als paraneoplastisches Thymom präsentieren (Masuhr, Masuhr, & Neumann, 2013). Daher wird vermutet, dass der zugrunde liegende autoimmunologische Prozess der MG im Thymus stattfindet. Die Thymusdrüse ist der Ort der Antikörperbildung, welche durch immunkompetente B-Lymphozyten erfolgt und durch T-Helferzellen initiiert wird (Masuhr et al., 2013). Zunächst führen die gebildeten Antikörper zu einer Blockade der postsynaptischen ACh-Rezeptoren. Fortlaufend kann es zusätzlich zu einer Zerstörung der Rezeptoren und der gesamten Endplattenarchitektur kommen, bei der die Aktivierung der Komplementkaskade eine entscheidende pathophysiologische Rolle einnimmt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Nicht selten ist eine Assoziation der MG mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie SLE oder rheumatoider Arthritis (Sudulagunta et al., 2016). Außerdem scheint psychologische Belastung eine nicht unerhebliche Rolle in der Krankheitsentstehung zu spielen: Es wurde beobachtet, dass Symptome vermehrt nach einschneidenden Ereignissen mit emotionalem Stress, wie dem Tod von Angehörigen oder nach grundlegender Veränderung im Leben eines Individuums, auftreten (Grigor'eva & Ruin, 2007). In seltenen Fällen tritt die MG nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation im Sinne einer Graft-versus-Host-Krankheit auf (Grauer et al., 2010).

2.1.4. Klassifikation

Derzeit werden verschiedene Klassifikationen der Myasthenia gravis benutzt. Im Folgenden werden die gängigsten Klassifikationssysteme vorgestellt.

Für eine einfache Klassifizierung der MG dient die pragmatische Unterteilung in okuläre Myasthenie, generalisierte Myasthenie und die paraneoplastische Myasthenie in Zusammenhang mit einem Thymom (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Eine okuläre Myasthenie liegt vor, wenn lediglich die äußeren Augenmuskeln und der M. levator palpebrae betroffen sind. Ein Ausfall dieser Muskeln kann zu Ptosis und Doppelbildern führen. In den meisten Fällen ist die okuläre MG lediglich die Vorstufe der generalisierten MG. Die initiale Muskelschwäche der Augen weitet sich i.d.R. innerhalb von 24 Monaten auf weitere Muskelgruppen (u.a. Gesichts-, Schlund-, Hals-, Nacken-, Skelett- und Atemmuskulatur) aus. Sofern nur eine weitere Muskelgruppe neben der Augenmuskulatur betroffen ist, besteht per definitionem eine generalisierte MG. Der Befall der einzelnen Muskelgruppen wie auch die Schwere der Symptomatik können dabei individuell stark variieren (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Deutlich spezifischer ist die Klassifikation der Myasthenia gravis der „Myasthenia Gravis Foundation of America“ (MGFA). Sie unterteilt die Patienten in 5 Hauptgruppen und weiter in die Subgruppen A und B (s. Tabellen 1 und 2) und ist erstellt worden, um Patienten mit

vergleichbarer Symptomatik und Ausprägung der Beschwerden zu kategorisieren (Jayam Truth, Dabi, Solieman, Kurukumbi, & Kalyanam, 2012).

KLASSE	CHARAKTERISTIKA
I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche Augenmuskelschwäche; 2. Mögliche Schwierigkeit des Lidschlusses; 3. Alle weitere muskuläre Kraft ist unbeeinträchtigt
II	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gering ausgeprägte Muskelschwäche ohne Einbeziehung der Augenmuskulatur; 2. Zusätzliche okuläre Muskelschwäche jeglichen Schweregrades kann vorliegen
III	<ol style="list-style-type: none"> 1. Moderat ausgeprägte Muskelschwäche ohne Einbeziehung der Augenmuskulatur; 2. Zusätzliche okuläre Muskelschwäche jeglichen Schweregrades kann vorliegen
IV	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stark ausgeprägte Muskelschwäche ohne Einbeziehung der Augenmuskulatur; 2. Zusätzliche okuläre Muskelschwäche jeglichen Schweregrades kann vorliegen
V	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intubationsbedürftigkeit mit oder ohne Beatmungspflichtigkeit, ausgenommen bei Einsatz während postoperativem Routinemanagement 2. Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubation: Klasse IVb

Tabelle 1: Clinical Classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).

Die Klassen II-IV lassen sich zusätzlich in folgende Subgruppen unterteilen:

SUBGRUPPE	CHARAKTERISTIKA
A	<ol style="list-style-type: none"> 1. Betonung der Extremitäten- und/oder der Rumpfmuskulatur 2. Geringe Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur möglich
B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Betonung der oropharyngealen und/oder der Atemmuskulatur 2. Geringe oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten- und/oder der Rumpfmuskulatur

Tabelle 2: Clinical Classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America; Subgruppen (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).

Außerdem besteht die Möglichkeit die Patienten nach Erkrankungsalter oder nach nachweisbaren Antikörpern zu klassifizieren:

	EOMG	LOMG	Juvenile MG
Alter	< 50 Jahre	> 50 Jahre	< 18 Jahre
Geschlecht	Frauen > Männer	Männer > Frauen	-
Prävalenz	90 % (EOMG + LOMG)	90% (EOMG + LOMG)	ca. 10 %

*Tabelle 3: Klassifikation der Myasthenia gravis nach Erkrankungsalter
Quelle: in Anlehnung an Gilhus und Verschuuren, 2015.*

	AChR-Ak	MuSK-Ak	LRP4-Ak	Seronegativ
Relative Prävalenz	80 %	4 %	2 %	5-10 %

*Tabelle 4: Klassifikation der Myasthenia gravis nach Antikörpern
Quelle: in Anlehnung an Gilhus und Verschuuren, 2015.*

Eine häufig angewandte Klassifikation ist die Klassifikation nach klinisch-pathogenetischen Gesichtspunkten, die vor allem Erkrankungsalter, Vorliegen eines Thymoms und das Befallsmuster berücksichtigt:

	EOMG	LOMG	TAMG	MAMG	OMG
Geschätzte Häufigkeit	20%	45%	10-15%	6%	15%
Verlauf und Manifestation	Generalisiert, Maximale Krankheitsausprägung in den ersten 3 Jahren	Generalisiert, Maximale Krankheitsausprägung in den ersten 3 Jahren	generalisiert, komplette Remission ist seltener	Generalisiert; fasziopharyngealer Schwerpunkt	Okulär
Alter bei Beginn	≤ 45 Jahre	> 45 Jahre	Jedes Alter, meist 40-60 Jahre	Jedes Alter, eher jüngere Patienten	Jedes Alter
Männer : Frauen	1:3	5:1	1:1	1:3	1:2
Antikörper	Anti-AChR-Ak	Anti-AChR-Ak Anti-Titin-Ak Anti-Ryr-Ak	Anti-AChR-Ak Anti-Titin-Ak Anti-Ryr-Ak Anti-TRPC3-Ak Anti-IL12-Ak	Anti-MuSK-Ak	Anti-AChR-Ak
Typische Thymuspathologie	Lymphofollikuläre Hyperplasie	Atrophie, Involution	Thymom	Meist normal	Keine Daten
Ansprechen auf Thymektomie	Gut, sofern frühzeitig durchgeführt	Keine Daten	Häufig ungenügend	Kein Ansprechen	Keine Daten
Ansprechen auf Immuntherapie	+++	+++	+(+)	+(+)	+++

Tabelle 5: Klinisch-pathogenetische Klassifikation der MG (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

2.1.5. Klinik

Leitsymptome der Myasthenia gravis sind abnorme Muskelschwäche und abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur (Mattle et al., 2015b). Im Tagesverlauf zeigen sich die Symptome progredient und sind meist gegen Abend am stärksten ausgeprägt. Bei wiederholter Aktivierung derselben Muskelgruppen treten die Symptome besonders frühzeitig auf und zeigen eine stärkere Ausprägung. Im Rahmen von Erholungsphasen kommt es dagegen zu einer raschen Regredienz der Fatigue-Symptomatik (Jayam Truth et al., 2012).

Zu Beginn der Erkrankung sind meist kleinere Muskelgruppen betroffen, die sehr fein koordinierte Bewegungen ausführen. Da diese Muskelgruppen sehr kleine motorische Einheiten besitzen, wird ein Verlust von ACh-Rezeptoren schon früh symptomatisch. Eine motorische Einheit umfasst ein Motoneuron und alle Muskelfasern, die von diesem einen Motoneuron innerviert werden. Typische Beispiele hierfür sind die Augenmuskeln, die Lidheber, sowie die Schlund- und Kaumuskulatur. Erstsymptome der Patienten sind daher häufig Doppelbilder, Ptose und auch Schluck- und Kaustörungen (Gehlen & Delank, 2010). Dennoch können erste Symptome der MG theoretisch an jeder beliebigen Muskelgruppe erstmals auftreten. Okulomotorische Probleme treten in 60% d. F. als Erstsymptom in Erscheinung, während bei 1/6 der Patienten zunächst eine oropharyngeale Muskelschwäche auftritt, die sich als Schluck-, Sprech- oder Kaustörung manifestiert. Nur in 10% d. F. ist eine Schwäche der Extremitätenmuskulatur das Erstsymptom (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).

Der weitere Verlauf der Erkrankung ist individuell sehr variabel, aber in den meisten Fällen fortschreitend. In ca. 1/3 der Fälle beschränkt sich die Muskelschwäche auf die okuläre Muskulatur (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015). Bei den restlichen 2/3 der Patienten weitet sich die MG, meist innerhalb der ersten 2 Jahre nach Erstmanifestation, auf weitere Muskelgruppen wie die Oropharynx-, Extremitäten-, Gliedergürtel- und Atemmuskulatur aus. Zusätzlich kann es zum Befall der Gesichtsmuskulatur kommen, der zum Verlust der Mimik und somit zur Facies myopathica führt (Masuhr et al., 2013). Eine Beteiligung der respiratorischen Muskulatur stellt die größte Gefahr für den Patienten dar. Resultiert sie in einem lebensbedrohlichen Zustand mit Ateminsuffizienz, spricht man von myasthener Krise, die eine künstliche Beatmung und Ernährung über eine nasogastrale Sonde erforderlich macht (Jayam Truth et al., 2012).

Eine Vielzahl externer, teilweise vermeidbarer Faktoren wie Infektionen, erhöhte Körpertemperatur, emotionaler Stress, Hypothyreose, Hyperthyreose und verschiedene Medikamente können die Symptomatik der MG massiv verschlechtern (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).

STOFFGRUPPE	SUBSTANZ
Analgetika	Flupirtin, Morphin
Antiarrhythmika	Chinidin, Ajmalin, Mexitil, Procainamid
Antibiotika	Aminoglykoside, Makrolide, Ketolide, Lincomycine, Polymyxine, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide, Tetrazykline, Penicilline in hoher Dosierung
Antidepressiva	Amitriptylin-Typ
Antikonvulsiva	Benzodiazepine, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Ethosuximid, Gabapentin
Antirheumatika	D-Penicillamin, Chloroquin, Etarnercept
Betablocker	Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Timolol
Botulinum-Toxin	
Calciumantagonisten	Verapamil, Diltiazem, Nifedipin
Diuretika	Acetazolamid, Benzothiadiazine, Schleifendiuretika
Glukokortikoide	Transiente Verschlechterung bei Behandlungsbeginn mit hohen Dosen
Muskelrelaxanzien	Curare-Derivate
Psychopharmaka	Chlorpromazin, Promazin, alle Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon
Statine	

Tabelle 6: Medikamente, die eine MG verschlechtern können (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

2.1.6. Diagnostik

Bei typischer Symptomatik ist die Diagnose einer MG leicht zu stellen, jedoch gibt es zahlreiche Konstellationen, die eine klinische Diagnose deutlich erschweren. Bei Fehlen klarer okulomotorischer Symptome kommt es häufig zu psychopathologischen Fehldiagnosen, insbesondere bei jungen Frauen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Zusätzlich kann die Diagnostik erschwert sein, wenn betroffene Patienten an weiteren Autoimmunerkrankungen leiden wie M. Basedow, SLE oder Hashimoto-Thyreoiditis (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). In solchen Fällen ist eine ausführlichere, apparative und laborchemische Diagnostik unabdingbar.

Bei klinischem Verdacht auf MG sollte gezielt nach typischen Symptomen gefragt werden, zu denen u.a. das Auftreten von Doppelbildern, Kau- und Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust und die Ermüdung proximaler Muskelgruppen zählen. Ebenfalls typisch ist die Verschlechterung der Symptome im Tagesverlauf und unter Belastung. Außerdem sollte erfragt werden, ob sich Symptome bei Medikamenteneinnahme, während eines Infektes oder während der monatlichen Regelblutung verschlimmern (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte ein kompletter neurologischer Status samt Quantifizierung der Muskelfunktion erhoben werden. Die Funktionen der typischerweise befallenen Muskelgruppen werden anhand des Myasthenie-Scores erfasst:

	Keine Schwäche (0)	Milde Schwäche (1)	Mäßige Schwäche (2)	Starke Schwäche (3)
Armhaltezeit	> 180 Sek.	60 - 180 Sek.	10 - 60 Sek.	< 10 Sek.
Beinhaltezeit	> 45 Sek.	30 - 45 Sek.	5 - 30 Sek.	< 5 Sek.
Kopfhaltezeit	> 90 Sek.	30 - 90 Sek.	5 - 30 Sek.	< 5 Sek.
Vitalkapazität	> 4 L (m) > 3 L (w)	2,5 - 4 L (m) 2,0 - 3,0 L (w)	1,5 - 2,5 L (m) 1,2 - 2,0 L (w)	< 1,5 L (m) < 1,2 L (w)
FEV1	> 90 %	60 - 90 %	40 - 60 %	< 40 %
Kauen/Schlucken	Normal	Ermüdung (bei fester Nahrung)	Nur weiche Nahrung	Magensonde
Mimik	Normal	Lidschluss schwach	Inkompletter Lidschluss	Keine Mimik
Doppelbilder	> 60 Sek.	10 - 60 Sek.	> 0 -10 Sek.	Spontane Doppelbilder
Ptose	> 60 Sek	10 – 60 Sek.	> 0-60 Sek.	Spontane Ptose

Tabelle 7: Myasthenie-Score, modifiziert nach Besinger und Toyka (Schneider-Gold & Toyka, 2007).

Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Simpson-Test zu. Aufgrund der problemlosen Anwendung im Klinikalltag wird dieser initial durchgeführt, um einen schnellen ersten Eindruck über den Zustand des Patienten zu gewinnen. Der Patient wird hierbei gebeten nach oben zu blicken oder die Augen rasch zu schließen und wieder zu öffnen. Bei Vorliegen eines

pathologischen Befundes nimmt die myasthenische Ptose innerhalb von einer Minute deutlich zu (Mattle et al., 2015a).

Seit einigen Jahren werden rein objektive Scores, die Muskelkraft, Ausdauer und Ermüdung sorgfältig erfassen, aber die daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag und subjektive Empfindungen nicht berücksichtigen, zunehmend seltener verwendet. Ein Beispiel hierfür ist der oben genannte Myasthenie-Score (s. Tabelle 7). Vielmehr hat sich ein Trend hinsichtlich Bewertungssystemen entwickelt, die den Fokus auf die subjektive Wahrnehmung und Lebensqualität der einzelnen Patienten richten. Dies ist essenziell, da Symptome wie Schluckprobleme, Atemprobleme oder eine Lidheberschwäche individuell als unterschiedliche limitierend, gefährlich oder lästig wahrgenommen werden (Benatar et al., 2012). Der MG-QoL-15-Score dient der Erfassung der individuellen Lebensqualität der Patienten anhand von 15 Fragen. Für jede Frage werden 0-4 Punkte vergeben und je höher die Gesamtpunktzahl ausfällt, desto geringer ist die Lebensqualität der Patienten einzustufen. Neben rein körperlichen Einschränkungen, die im Alltag eine Rolle spielen können, werden auch psychosoziale Aspekte wie beispielsweise das Bewältigungsverhalten, eine mögliche Depression sowie Probleme am Arbeitsplatz und im Familienleben berücksichtigt (Burns, Graham, Rose, & Simmons, 2012; Burns et al., 2016).

Ein weiteres Bewertungssystem, das häufig als primärer oder sekundärer Endpunkt in Studien zur Myasthenia gravis verwendet wird, ist der MG-ADL-Score (s. Tabelle 8). Der MG-ADL Score erfasst mittels 8 Fragen die Ausprägung der myastheniebedingten Symptome und des funktionellen Status. Die Datenerhebung erfolgt durch Ärzte oder geschultes Personal und je Frage können 0-3 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl ausfällt, desto ausgeprägter sind die Symptome. Vorteile des MG-ADL sind die zügige und einfache Durchführung und die häufige Anwendung in internationalen Studien, die eine problemlose Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ermöglicht. Ein Nachteil ist, dass die individuelle Lebensqualität nicht erfasst wird (Muppidi et al., 2022).

Grad	0	1	2	3
Sprechen	Normal	Zeitweise auftretendes undeutliches oder nasales Sprechen	Konstant vorhandenes undeutliches oder nasales Sprechen, aber verständlich	Schwer verständliches Sprechen
Kauen	Normal	Ermüdung bei fester Kost	Ermüdung bei weicher Kost	Magensonde
Schlucken	Normal	Seltenes Verschlucken	Häufiges Verschlucken, das eine Ernährungsumstellung erfordert	Magensonde
Atmen	Normal	Atemnot bei Belastung	Atemnot in Ruhe	Abhängig vom Beatmungsgerät
Einschränkung der Fähigkeit Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen	Keine	Zusätzliche Anstrengung, aber keine Ruhepausen notwendig	Ruhepausen notwendig	Kann keine der Aufgaben ausführen
Einschränkung der Fähigkeit von einem Stuhl aufzustehen	Keine	Mild, benutzt die Arme manchmal	Moderat, benutzt die Arme immer	Schwerwiegend, benötigt Unterstützung
Doppelbilder	Keine	Tritt auf, aber nicht täglich	Täglich, aber nicht konstant	Konstant
Herabhängen des Augenlids	Keins	Tritt auf, aber nicht täglich	Täglich, aber nicht konstant	Konstant

Tabelle 8: MG-ADL-Score in deutscher Sprache (Muppidi et al., 2022).

(1) Elektromyogramm:

Unter repetitiver Nervenstimulation nimmt die Amplitude, die mithilfe einer über dem entsprechenden Muskel angebrachten Sonde die abgeleiteten Potenziale erfasst, ab (Mattle

et al., 2015a). Häufig werden v.a. der N. accessorius und der N. facialis für das EMG verwendet. Zeigt sich ein Dekrement der Amplitude von > 10%, ist der Befund als pathologisch einzustufen. Dieser findet sich bei ca. 20% der Patienten mit okulärer und bei 80% mit generalisierter MG (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

(2) Pharmakologische Tests:

Die pharmakologische Diagnostik kann zur Bestätigung der klinischen (Verdachts-) Diagnosen angewandt werden. Die Testung ist jedoch nur sinnvoll, wenn bereits deutliche objektivierbare Symptome, vor und nach Testapplikation, vorhanden sind. Die gängigsten Tests sind der Edrophonium-Test (Tensilon-Test), der Neostigmin und der Pyridostigmin-Test (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Beim Edrophonium-Test wird Edrophonium (Acetylcholinesterase-Hemmer) intravenös appliziert und es kommt zu einem verzögerten Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt. Sofern noch intakte Rezeptoren an der Postsynapse vorhanden sind, steht das ACh hier länger und hochkonzentriert zur Verfügung, wodurch es zu einer Besserung der muskulären Symptome innerhalb von 30-60 Sekunden kommt. Dieser Effekt hält einige Minuten an (Mattle et al., 2015a). Vor und nach der Applikation sollten die Befunde und die klinische Besserung mit Fotoaufnahmen dokumentiert werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Für den Fall, dass ausgeprägte muskarinerge Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie oder ein Bronchospasmus auftreten, muss das Antidot Atropin injektionsbereit vorliegen und sofort injiziert werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Aufgrund möglicher Komplikationen sollten Nutzen und Risiko vor jeder Durchführung des Testes sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen oder Asthma bronchiale ist der Test absolut kontraindiziert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Falls die Symptomatik nicht eindeutig ist, empfiehlt sich die Anwendung des Neostigmin-Tests. Das Prinzip ist dasselbe wie beim Edrophonium-Test, jedoch tritt die Wirkung erst nach Minuten ein und hält bis zu einer Stunde lang an (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Als weitere gebräuchliche und ähnlich sensitive Alternative hat sich der orale Pyridostigmin-Test erwiesen. Besonders in der ambulanten Situation und bei älteren Patienten wird er gerne genutzt. Sollte 45-60 Minuten nach Applikation von Pyridostigmin eine Besserung der Symptomatik auftreten, so ist der Test als positiv zu werten und das Ergebnis sollte fotodokumentiert werden. Während der Wartezeit sollten die Patienten ärztlich überwacht werden, um bei möglichen Komplikationen zügig reagieren zu können (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

(3) Autoantikörperdiagnostik:

Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren (Anti-AChR-Ak) sind bei bis zu 90% der Patienten mit generalisierter Myasthenie nachweisbar und bei ca. 50% der Patienten mit okulärer Myasthenie. Liegt eine paraneoplastische Myasthenia gravis mit Thymom vor, liegt die Nachweisrate bei nahezu 100%. Teilweise sind Anti-AChR-Ak auch bei Thymom-Patienten nachweisbar, die bis zum Zeitpunkt der Thymektomie noch keine Myasthenie-Symptome aufweisen, aber postoperativ Symptome entwickeln können (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Zusätzlich sollten die Anti-Titin-Antikörper (Anti-Titin-Ak), die gegen die Skelettmuskulatur gerichtet sind, bestimmt werden. Sie können bei Patienten, die 60 Jahre alt oder jünger sind, auf ein Thymom hinweisen. Bei älteren Patienten hat eine Erhöhung aber meist keinen Krankheitswert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Sofern kein Nachweis von Anti-AChR-Ak gelingt, sollte die Autoimmundiagnostik erweitert werden. Zunächst sollte das Serum auf Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (Anti-MuSK-Ak) oder Antikörper gegen Lipoprotein-Receptor-related-Protein (Anti-LRP4-Ak) untersucht werden (Mattle et al., 2015a). Die Anti-MuSK-Ak sind bei etwa 40-70% der Patienten mit generalisierter MG ohne Anti-AChR-Ak positiv, während die Anti-LRP4-Ak bei 2-50% der Patienten mit MG ohne Anti-AChR-Ak und ohne Anti-MuSK-Ak positiv sind (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Patienten mit positiven Anti-LRP4-Ak zeigen häufig eine verstärkte Schwäche der bulbären Muskulatur, als auch der Nacken- und in seltenen Fällen der Atemmuskulatur. Außerdem zeigen diese Patienten ein schlechtes Ansprechen auf Cholinesterase-Inhibitoren (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).

Zur morphologischen Diagnostik sollte ein Thorax-CT oder Thorax-MRT veranlasst werden, um ein Thymom auszuschließen (Mattle et al., 2015a). Differentialdiagnostisch müssen auch andere Erkrankungen, die eine ähnliche Symptomatik aufweisen, ausgeschlossen werden. Hierzu können zahlreiche Zusatzuntersuchungen wie bspw. die Bestimmung Anti-VGCC-Ak, ein kraniozervikales MRT, ein PET-CT, eine Liquoruntersuchung, ein EMG, eine Muskelbiopsie oder molekulargenetische Diagnostik zum Einsatz kommen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in folgender Tabelle 9 aufgeführt.

Erkrankung	Befunde
Lambert-Eaton-Syndrom	AChR-Ak negativ, VGCC-Ak positiv (bei 85%); niedriges 1. CMAP; Dekrement in der 3-Hz-Serienreizung, Inkrement bei Doppelreiz und in der 20-50-Hz-Serienreizung; Störungen des autonomen Nervensystems (Mundtrockenheit, Impotenz); Tumorsuche (insbesondere nach kleinzelligem Bronchial-CA)
Kongenitale myasthene Syndrome	Sehr seltenen Erkrankungen; meist autosomal-rezessiver Erbgang; < 10% der Erkrankungen im Kindesalter, auch Manifestation im Erwachsenenalter möglich; AChR-Ak immer negativ, molekulargenetische Diagnostik
Medikamenteninduzierte myasthene Syndrome	Medikamentenanamnese; D-Penicillamin, Chloroquin: Myasthenie mit positive AChR-Ak, reversibel nach Absetzen
Botulismus und Überdosierung von therapeutischem Botulinum-Toxin	Manchmal mehrere Erkrankte im Umfeld; Heimkonserven, Geräuchertes; vegetative Symptomatik wie Pupillenstarre und Obstipation, Doppelbilder, Ptose
Polymyositis, Dermatomyositis	erhöhte Muskelenzyme, Schmerz, Schwellung; Hautbiopsie, Muskelbiopsie, EMG
Mitochondriale Myopathie	Progressive externe Ophthalmoplegie; symmetrische Befunde ohne Fluktuationen; Retinopathie bei Kearns-Sayre-Syndrom; Muskelbiopsie („ragged-red“-Fasern)
Okulopharyngeale Muskeldystrophie	Diplopie, Dysphagie; progredienter Verlauf; Muskelbiopsie („rimmed-red“-Vakuolen); molekulargenetische Diagnostik möglich
Motoneuronerkrankung	Klinische und elektrophysiologische Hinweise auf eine Vorderhornschädigung (Atrophie, Faszikulationen, Reflexsteigerung)
Akute Polyradikulitis	Liquorbefund mit zytoalbuminärer Dissoziation
Guillain-Barré-Syndrom	Rasch aufsteigende Paresen und Dysästhesien
Miller-Fisher-Syndrom	Akute Ataxie, Okulomotorik eingeschränkt, faziale Parese, Reflexverlust

Hirnnervenneuritis	Motorische und sensible Hirnnervenbeteiligung; Pupillenstörungen
Okuläre Myositis	Bewegungsschmerz, Augenschwellung, Orbita-CT, Orbita-Sonografie
Endokrine Orbitopathie	Schilddrüsenparameter, Orbita-CT
Multiple Sklerose (okuläre Symptome)	Internukleäre Ophthalmoplegie; Erkrankungsschübe; pathologischer Liquor, evozierte Potenziale, MRT
Raumforderung (retrobulbär, intrazerebral, an der Schädelbasis)	multiple Hirnnervenbeteiligung, auch fluktuierend, eventuell Horner-Syndrom; Röntgenaufnahme des Schädels, CT/MRT
Funktionelle Paresen (dissoziative Erkrankung)	Starke Situationsabhängigkeit, teilweise grotesk ausgestaltete Symptome, cave: MG mit psychogener Überlagerung

Tabelle 9: Differentialdiagnosen der Myasthenia gravis (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

2.1.7. Komplikationen

Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen ist die myasthene Krise, welche als akute Verschlechterung der Myasthenie definiert ist. Ursächlich können Medikamente mit Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung, Infektionen oder Narkosen sein. Außerdem kann die myasthene Krise perioperativ als auch idiopathisch auftreten. Während der myasthenen Krise können die Patienten eine Mydriasis, Ptosis, blasse Haut und eine Tachykardie aufweisen. Die größte Gefahr stellt jedoch eine akute Muskelschwäche mit möglicher Beteiligung der Atem- und Schluckmuskulatur, und der daraus resultierenden erhöhten Gefahr für respiratorische Insuffizienzen und Aspirationspneumonien, dar. Die unmittelbare Therapie besteht vor allem in einer Sicherung der Atemwege und dem Monitoring der Vitalfunktionen. Außerdem sollten Patienten in einer myasthenen Krise intravenöse Cholinesteraseinhibitoren erhalten. Ggf. sollte zusätzlich eine Plasmapherese bzw. Immunadsorption durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Erbguth et al., 2016; Mattle et al., 2015a).

Bei langen und stark symptomatischen Krankheitsverläufen kann es zu einer cholinergen Krise kommen. Diese wird durch hohe Dosen an Cholinesterasehemmern verursacht. Überdosierungserscheinungen sind u.a. Nausea, Schwitzen, verstärkte Bronchialsekretion, Bauchkrämpfe sowie Unruhe und Angst. Außerdem können Patienten eine Miosis, eine Bradykardie und eine überwärmte sowie gerötete Haut vorweisen. Die Behandlung erfolgt mit

einer intravenösen Atropin-Therapie. Im Falle eines instabilen respiratorischen Zustandes, sind zudem eine Intubation und künstliche Beatmung notwendig (Erbguth et al., 2016; Mattle et al., 2015a).

2.1.8. Therapie

Die Therapie der Myasthenia gravis sollte in Abhängigkeit vom Patienten und der Schwere der Erkrankung immer individuell ausgearbeitet und auf den Patienten zugeschnitten werden (Jayam Truth et al., 2012). Aus pathophysiologischer Sicht gibt es zwei unterschiedliche Therapieprinzipien. Ein Prinzip besteht darin, mittels eines Cholinesterasehemmers die Menge an Acetylcholin im synaptischen Spalt zu erhöhen und damit mehr postsynaptische Rezeptoren zu aktivieren. Ein weiteres Prinzip ist der Einsatz von Immunsuppressiva, die die Bindung von Autoimmunantikörpern an die postsynaptischen Rezeptoren reduzieren sollen (Jayam Truth et al., 2012).

Heutzutage gibt es 4 Basistherapien der Myasthenia gravis. Zunächst ist die symptomatische Therapie mit Acetylcholinesteraseinhibitoren zu nennen. Als nächstes wird die chronische und langanhaltende Immuntherapie mit Glukokortikoiden und anderen immunsuppressiven Substanzen erwähnt. Bei schweren Exazerbationen oder einer myasthenen Krise ist die schnellwirksame, kurzfristige Immuntherapie (Interventionstherapie) mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen und Plasmapherese von Bedeutung. Schließlich komplettiert die chirurgische Therapie mittels Thymektomie die therapeutischen Optionen.

(1) Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren stellt die Erstlinien-Therapie dar. Die Therapieerfolge variieren sehr stark und reichen von Verläufen mit deutlicher Besserung der Symptome bis zu gänzlich unveränderter Symptomatik (Jayam Truth et al., 2012). Das Fortschreiten und Outcome der Erkrankung bleiben durch diese Therapie gänzlich unbeeinträchtigt (Jayam Truth et al., 2012). Pyridostigmin ist der wichtigster Vertreter dieser Medikamenten-Klasse und aktuell das Medikament der Wahl zur oralen Langzeitbehandlung (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Der Wirkungseintritt von Pyridostigmin liegt bei ca. 15-30 min und die Wirkung hält für 3-4 Stunden an. Die initiale Dosis entspricht 15-30 mg alle 4-6 Stunden und kann erhöht werden, falls die gewünschte Wirkung nicht erzielt wird (Jayam Truth et al., 2012). Bei fortlaufender Erhöhung der Dosis ist es essenziell, mögliche Überdosierungserscheinungen früh zu erfassen. Darunter fallen typische, über muskarinerge AChR (glatte Muskulatur, Drüsen) vermittelte Nebenwirkungen wie abdominelle Krämpfe, Diarrhö, Anorexie, Hypersalivation, Bronchialsekretion, Übelkeit, Schwitzen, Miose, Akkomodationsstörungen, Hypotonie und Bradykardie. Die Stimulation nikotinerger AChR

(Skelettmuskulatur) kann zu Muskelfaszikulationen, Spasmen und Muskelschwäche führen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Jayam Truth et al., 2012). Bei oraler Einnahme sollte eine Maximaldosis von 360 mg/d daher nicht überschritten werden. Bei parenteraler Verabreichung kann die Maximaldosis kurzfristig 24mg/d i.v. betragen und sollte nur unter engmaschiger Überwachung auf einer Intermediate-Care oder Intensivstation durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

(2) Chronische und langanhaltende Immuntherapie

Eine langfristig wirksame Immuntherapie mit Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva ist indiziert, wenn unter symptomatischer Therapie, meist mit Pyridostigmin, die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht werden können (Sanders et al., 2016a). Nichtsteroidale Immunsuppressiva, die bei MG verabreicht werden können, sind Azathioprin, Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, Methotrexat und Tacrolimus. Laut einer einheitlichen Expertenmeinung sollten Glukokortikoide und Azathioprin als First-Line Medikamente verwendet werden (Sanders et al., 2016a). Die anderen genannten Immunsuppressiva können bei Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen als Therapie der 2. Wahl erwogen werden (Nils E. Gilhus, 2016). Glukokortikoide wie Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon werden sehr häufig eingesetzt und zeigen eine hohe Ansprechrate von 70-80%. Sie sollten daher primär verwendet werden. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen empfiehlt sich jedoch stets die Kombination mit einem steroid-sparenden Immunsuppressivum, meist Azathioprin (Nils E. Gilhus, 2016; Sanders et al., 2016a). Da eine Symptomkontrolle allein durch die symptomatische Therapie nur selten gelingt, findet die Immuntherapie mit Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Immunsuppressiva häufige Anwendung. Langfristig können sie den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, zu Beginn der Therapie ist jedoch mit einer Verschlechterung der Symptome zu rechnen. Aus diesem Grund sollte die Behandlung langsam und vor allem stationär begonnen werden. Die Wirkung der Glukokortikoide setzt nach ca. 2-4 Wochen ein, während Azathioprin seine Wirkung erst nach einigen Monaten entfaltet (Mattle et al., 2015a). Wird eine langanhaltende Remission unter der Therapie erreicht, kann ein Auslassversuch unternommen werden. Dabei muss ein abruptes Absetzen vermieden werden, da dies zur Wiederkehr der Symptome oder gar zu einer myasthenen Krise führen kann. Stattdessen sollten die eingesetzten Medikamente langsam ausgeschlichen werden. In einigen Fällen kann die vollständige oder zumindest weitgehende Remission nach Ausschleichen der Medikation nicht erhalten werden, sodass eine lebenslange Immunsuppression nötig wird. Eine kontinuierliche Überwachung der Therapie in Abstimmung mit einer Spezialambulanz ist empfehlenswert, da gerade mit fortschreitender Dauer der Immuntherapie schwerwiegende Komplikationen, wie opportunistische Infektionen oder Lymphome, auftreten können. Aus diesem Grund sollten

unter keinen Umständen die jeweiligen Höchstdosen und die maximale Anwendungsdauer der Medikamente überschritten werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Hauptproblem einer Dauertherapie mit Steroiden stellt die Anzahl und Schwere der Nebenwirkungen dar, sodass die Indikation nach gründlicher Abwägung der Risiken gestellt werden sollte. Ebenfalls ist eine möglichst kurze und niedrigdosierte Therapie anzustreben, da Schwere und Anzahl der Nebenwirkungen mit der kumulativ verabreichten Dosis sowie der Therapiedauer korrelieren (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Azathioprin gilt in der Myastheniebehandlung, neben den Glukokortikosteroiden, als das meist eingesetzte Immunsuppressivum. Es wird vorwiegend in der Langzeitbehandlung einer mäßig bis schwer ausgeprägten Myasthenia gravis eingesetzt. Bei Anwendung von Azathioprin als Monotherapie ist ein Wirkungseintritt und damit der Therapieerfolg nicht vor mehreren Monaten zu erwarten. Ein großer Vorteil von Azathioprin ist, dass Glukokortikosteroide in der Langzeittherapie eingespart werden können. Zudem ist eine Kombinationstherapie von Azathioprin und Prednisolon deutlich effektiver, was sich u.a. in einer längeren Remission und einer geringeren Rate an Nebenwirkungen widerspiegelt. Bei 10-20% der Patienten tritt jedoch keine zufriedenstellende Wirkung ein, sodass andere Immunsuppressiva zum Einsatz kommen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Wie bei vielen immunsuppressiv wirkenden Substanzen, sind auch bei Azathioprin einige Nebenwirkungen zu beachten. Häufig, in ca. 80 % der Fälle, kommt es zu einem erhöhtem korpuskulären Volumen (MCV) der Erythrozyten, weshalb an regelmäßige Kontrollen des Blutbildes gedacht werden sollte (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Bei der ersten Behandlung mit Azathioprin können in seltenen Fällen (< 1%) zudem perakute, unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, die einen Abbruch der Therapie erfordern. Hierzu zählen u.a. Durchfall, Erbrechen und Kreislaufkrisen (Hohlfeld, Michels, Heininger, Besinger, & Toyka, 1988). Im Falle einer geminderten Aktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT), welche bei ca. 10% der Patienten auftritt, kann es zu einer ausgeprägten Myelosuppression kommen. Um dem vorzubeugen, kann die TPMT-Aktivität vor Therapiebeginn bestimmt werden (Erbguth et al., 2016). In Einzelfällen wurde sogar schwerste Komplikationen wie Lymphome, myelodysplastische Syndrome oder opportunistische Infektionen beobachtet (Herrlinger, Weller, Dichgans, & Melms, 2000; Michels et al., 1988). Azathioprin führt zudem zu einer erhöhten UVA-Photosensibilität, welche das Risiko für Hautkrebs und kutane Hyperkeratosen erhöht. Aufgrund dessen sind regelmäßige dermatologische Kontrolluntersuchung während der Therapie empfehlenswert (O'Donovan et al., 2005). Azathioprin kann außerdem teratogen und mutagen wirken, weshalb in jedem Falle auf eine zuverlässige Antikonzeption bei Männern und Frauen während der Therapie und für mindestens 6 Monate über das Therapieende hinaus zu achten ist (Erbguth et al., 2016)

(3) Schnellwirksame und kurzfristige Immuntherapie (Interventionstherapie)

Bei drastischen Verschlechterungen, rapiden Krankheitsverläufen, schweren therapierefraktären Verläufen und dem Vorliegen einer myasthenen Krise ist eine schnellwirksame und kurzfristige Immuntherapie, die sogenannte Interventionstherapie indiziert. Die gängigen Therapiemöglichkeiten sind die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG), die Plasmapherese und die Immunadsorption (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Eine Therapie mit intravenöse Immunglobulinen (IVIG) sollte für 5 aufeinander folgende Tagen verabreicht werden. Die Dosis sollte dann 0,4 g/kg KG betragen (Imbach et al., 1981). Alternativ kann ein Therapieregime mit 1g /kg KG an 2 Tagen gewählt werden (Bain et al., 1996; Gajdos et al., 2005; Zinman, Ng, & Bril, 2007).

Meist werden IVIG bei Patienten eingesetzt, die eine schwere Exazerbation oder eine myasthene Krise entwickeln. Primäre Therapieziele sind in diesem Falle eine Vermeidung bzw. Verkürzung der Intensivbehandlung, eine Verbesserung der Atem- und Schluckfunktion sowie das Vermeiden einer Beatmungspflichtigkeit (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Bei ca. 70% der Patientin kommt es zu einer raschen Besserung der Symptome innerhalb weniger Tage bis Wochen (Erbguth et al., 2016).

Weitere Indikationen für die Anwendung von IVIG sind die Stabilisierung labiler Krankheitszustände vor dringlichen Operationen, die nicht verschoben werden können. Außerdem können IVIG vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie von Vorteil sein. Ebenfalls wird bei Exazerbationen im Rahmen einer Schwangerschaft gerne auf IVIG zurückgegriffen, insbesondere wenn eine Steroidtherapie nicht ausreicht und eine Plasmapherese als zu riskant eingestuft wird. Obwohl keine Daten aus randomisierten Studien vorliegen, können IVIG in Einzelfällen und auf Basis von Expertenmeinungen zur Erhaltungstherapie genutzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Eienbröcker et al., 2014; Stangel & Gold, 2011). Eine Dauertherapie mit IVIG scheint besonders nützlich, wenn MG-Patienten aufgrund von (relativen) Kontraindikationen wie schwerer Komorbiditäten, Schwangerschaft oder multiplen Unverträglichkeitsreaktionen für eine herkömmliche Immuntherapie nicht in Frage kommen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Die Plasmapherese ist ein Verfahren bei dem die nicht korpuskulären Blutbestandteile über Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren entfernt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Mehrere Autoren konnten zeigen, dass die Plasmapherese bei Myasthenia gravis mit Erfolg eingesetzt wird (Dau et al., 1977; Konishi, 2008; Pinching & Peters, 1976). Die Hauptindikation ist die myasthene Krise. Außerdem kann die Plasmapherese, ähnlich wie die IVIG, bei therapierefraktären Situationen zur Stabilisierung labiler Krankheitszustände vor

Operationen sowie vor Beginn einer Steroidtherapie bei schweren Verläufen der Myasthenie eingesetzt werden. Danach kommt es zu einer raschen, aber nur kurzfristigen Besserung der Symptome, die auf wenige Wochen begrenzt ist. Um eine überschießende Antikörperbildung im Anschluss zu vermeiden, sollte die Plasmapherese immer unter medikamentöser Immunsuppression erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Erbguth et al., 2016). Im Vergleich zur IVIG ist die Plasmapherese in der Behandlung von myasthenen Krisen in puncto Effektivität als gleichwertig zu betrachten. Die Überlegenheit eines Verfahrens konnte bisher nicht gezeigt werden (Barth, Nabavi Nouri, Ng, Nwe, & Brill, 2011).

Bei multimorbiden Patienten und v.a. bei Patienten mit kardialen Erkrankungen sollte aufgrund der hohen Volumenbelastung im Rahmen der Plasmapherese eine zurückhaltende Indikationsstellung erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Bei der Immunadsorption handelt es sich um ein extrakorporales Therapieverfahren, welches der Entfernung von Antikörpern und Immunkomplexen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen dient. Durch einen Adsorber können Antikörper und Immunkomplexe gezielt entfernt werden. Als Adsorber dienen beispielsweise eine Tryptophan-Polyvinyl-Gelmatrix oder Protein-A-Säulen. Der größte Vorteil gegenüber der Plasmapherese besteht in der deutlich selektiveren Entfernung von Plasmabestandteilen, sodass ein Großteil weiterer, essenzieller Bestandteile nicht substituiert werden muss. Dies ermöglicht höhere Austauschvolumina und vermindert das Risiko für kritische Volumenschwankungen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017). Letztlich ist die Immunadsorption im Vergleich zur klassischen Plasmapherese ein eleganteres und schonenderes Verfahren bei gleicher Wirksamkeit im Falle einer Myasthenia gravis (Köhler, Bucka, & Klingel, 2011; Zeitler et al., 2006).

(4) Chirurgische Therapie

Die Thymektomie hat sich als chirurgische Therapie der Myasthenia gravis etabliert. Sie findet vor allem bei der Thymom-assoziierten MG und der Early-onset MG ohne Thymom Anwendung (Nils E. Gilhus, 2016; Sanders et al., 2016b). Bei Patienten, die an einer Early-onset MG erkranken, liegt häufig eine Thymushyperplasie vor. Obwohl bei Patienten mit Late-onset MG häufig ein atrophischer Thymus vorliegt, kann bei einem Teil dieser Patienten eine Thymushyperplasie vorliegen und eine Thymektomie daher auch in dieser Subgruppe erwogen werden (Nils E. Gilhus, 2016). In jedem Fall ist die vollständige operative Resektion des Thymus äußerst wichtig, um bestmögliche postoperative Ergebnisse zu erzielen. Eine Besserung der Symptomatik oder sogar die vollständige Heilung tritt allerdings erst nach mehreren Monaten bis Jahren nach der Thymektomie ein (Mattle & Fischer, 2021).

Die Thymom-assoziierte Myasthenia gravis stellt eine klare Indikation für die Thymektomie dar. Unabhängig von den klinischen Symptomen und der Aussicht auf Verbesserung der klinischen Symptomatik, sollte der Tumor sowie der gesamte Thymus entfernt werden. Bei multimorbiden Patienten mit hohem Operationsrisiko kann eine palliative Strahlentherapie als Alternative erwogen werden (Farmakidis, Pasnoor, Dimachkie, & Barohn, 2018).

Auch bei der generalisierten, nicht Thymom-assoziierten Myasthenia gravis hat sich die Thymektomie zur Standardtherapie entwickelt. Im Jahre 2016 wurde diesbezüglich eine internationale, randomisierte und Auswerter-verblindete Studie durchgeführt. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die rein medikamentös behandelt wurden. Einhundertsechszwanzig Patienten, die kürzlich die Diagnose einer ACh-Rezeptor positiven Myasthenia gravis erhielten und zwischen 18 und 65 Jahre alt waren wurden in 2 Gruppen randomisiert. In der ersten Gruppe erhielten die Patienten eine transsternale Thymektomie und Prednison, während die Patienten der zweiten Gruppe lediglich Prednison erhielten. Über eine Follow-up-Periode von 3 Jahren war der durchschnittliche Quantitative Myasthenia Gravis Score (qMG-Score) in der Thymektomie-Gruppe signifikant niedriger (s. Abbildung 3). Die genaue Differenz des QMG-Scores zwischen den beiden Gruppen betrug 2,85 Punkte. Zusätzlich nahmen die Patienten über die Zeit der Follow-up-Periode eine signifikant geringere Tagesdosis von Prednison ein (s. Abbildung 3). Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 32 mg in der Thymektomiegruppe und 54 mg in der Gruppe, die nur Prednison erhalten hat. Auch die Rate von zusätzlichen Immunsuppressiva, Nebenwirkungen und myasthenen Krisen war in der Thymektomie-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe (Farmakidis et al., 2018; Wolfe et al., 2016).

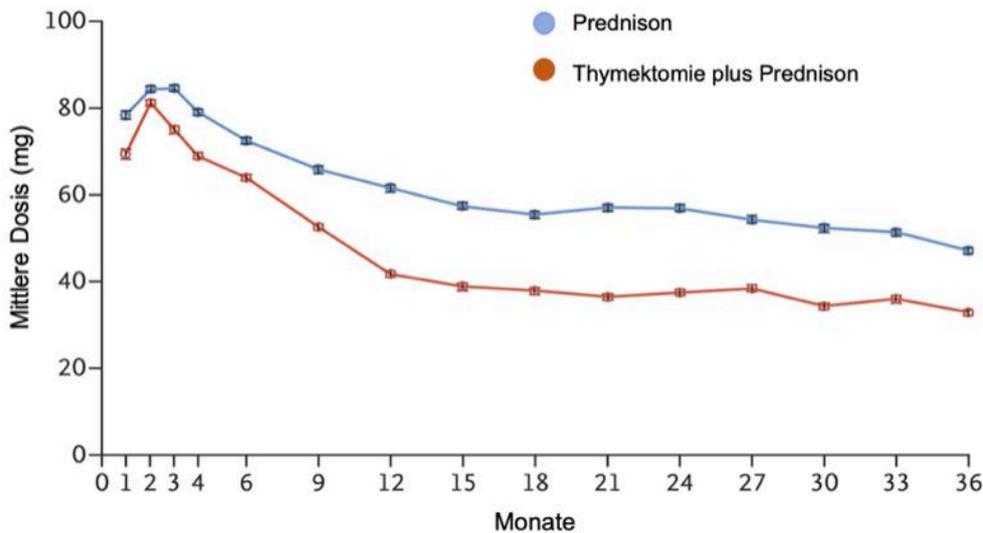
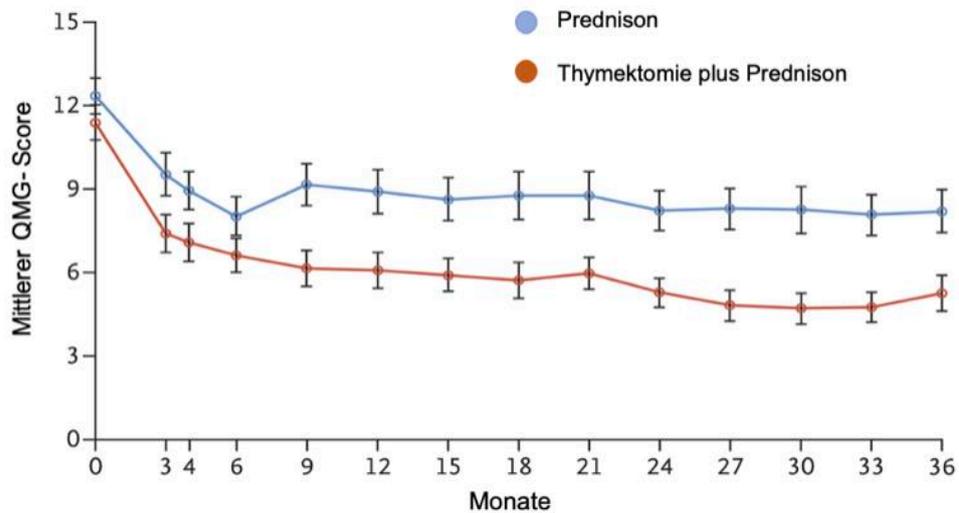


Abbildung 3: Quantitativer Myasthenia Gravis Score und Prednison-Dosis nach Behandlungsgruppe

Aufgrund limitierter Daten wurde die Indikation zur Thymektomie im Falle einer rein okulären Myasthenie ohne Thymom lange Zeit zurückhaltend gestellt. Lediglich in einzelnen Fällen, in denen Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper nachgewiesen wurden und eine medikamentöse Therapie nicht die gewünschten Erfolge brachte, wurde die Thymektomie auf Basis von Expertenmeinungen durchgeführt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017; Nils E. Gilhus, 2016; Roberts et al., 2001). Einige Autoren vermuteten bereits, dass einer Generalisation der okulären Myasthenia gravis mittels Thymektomie vorgebeugt werden könnte (Kerty, Elsaï, Argov, Evoli, & Gilhus, 2014). Im Jahre 2019 konnte die thoraxchirurgische Arbeitsgruppe aus Berlin schließlich herausarbeiten, dass eine frühzeitige Thymektomie vor Generalisierung der Symptomatik bei Patienten mit okulärer Myasthenia gravis (OMG) zu höheren

Remissionsraten (Complete stable remission) führt als eine Thymektomie nach Generalisierung der Symptomatik. Folglich empfehlen die Autoren für Patienten mit okulärer Myasthenia gravis die Thymektomie als Erstlinientherapie (Li et al., 2019).

Patienten mit Nachweis von MuSK-Antikörpern scheinen nicht von einer chirurgischen Therapie zu profitieren. Bei seronegativen Patienten wird eine Thymektomie in der Regel ebenfalls nicht empfohlen. Dennoch ist es möglich, dass ein Teil der seronegativen Patienten Acetylcholinrezeptor-Antikörper aufweisen, die nicht durch die Routinetests detektiert werden. Daher kann bei seronegativen Patienten mit generalisierter MG eine Thymektomie erwogen werden, sofern eine vorherige immunsuppressive Therapie wirkungslos bleibt (Nils E. Gilhus, 2016; Sanders et al., 2016a).

Das Standardverfahren der Thymektomie ist die offene Sternotomie mit Entfernung des gesamten Thymus und des umliegenden Fettgewebes. Aber auch minimal-invasive Eingriffe haben im letzten Jahrzehnt, insbesondere aufgrund geringerer perioperativer Komplikationen, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Besonders hervorzuheben sind die videoassistierte thorakoskopische Thymektomie (VATS) sowie die roboterassistierte thorakoskopische Thymektomie (RATS). Erste Hinweise deuten auf eine zumindest gleichwertige Effektivität der schonenderen minimalinvasiven Verfahren im Vergleich mit dem offen chirurgischen Ansatz hin (Imielski et al., 2020). Insbesondere in erfahrenen Zentren werden nach minimalinvasiven Eingriffen Ergebnisse erzielt, die den Resultaten nach offen chirurgischen Eingriffen entsprechen. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien hierzu wurden bisher allerdings nicht erhoben (Narayanaswami et al., 2021).

2.2. Fragestellung und Ziele der Studie

Dieses Dissertationsprojekt nimmt sich vor die Unterschiede zweier operativer Verfahren im Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte durch retrospektive Datenanalyse herauszukristallisieren. Verglichen werden die transsternale Thymektomie mit der minimalinvasiven chirurgischen thorakoskopischen Thymektomie. Zu den untersuchten Endpunkten zählten die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Verweildauer auf der Intensivstation, perioperative Komplikationen (Re-Operation, Re-Intubation, Tracheotomie, Pneumonie, Blutung, Wundheilungsstörung), die postoperative Einnahme von Medikamenten wie Pyridostigmin und Kortison und die Veränderung des MG-ADL-Scores und MG-QoL-Scores, sowie die Mortalität während des stationären Aufenthaltes.

Ziel der Studie ist es, die bisherigen therapeutischen Strategien retrospektiv zu vergleichen und Teilaspekte der chirurgischen Therapie zu beleuchten. Konkret soll ein Beitrag zur Etablierung eines möglichst schonenden, minimalinvasiven Verfahrens mit zusätzlich vergleichbarer Effektivität als standardisierte Therapie geleistet werden.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie. Das Studienzentrum ist die Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, herzchirurgische Intensivmedizin und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Köln in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln. Zur Analyse wurden alle Patienten inkludiert, die zwischen 2011 und 2020 an der Uniklinik Köln eine Thymektomie (offene Sternotomie oder VATS) im Rahmen einer Erkrankung mit Myasthenia gravis erhalten haben.

Zu untersuchende Parameter wurden anonymisiert aus dem medizinischen Dokumentationssystem („ORBIS“) der Uniklinik Köln und dem digitalen Archiv erhoben.

So ergab sich zunächst ein Patientenkollektiv aus 131 Patienten. Aus diesem Patientengut wurden alle Patienten exkludiert, die nicht mindestens ein 1 Jahres-Follow-up aufwiesen konnten.

Es wurden also zunächst alle Patienten (n=131) eingeschlossen, die die gesicherte Diagnose einer Myasthenia gravis sowie zwischen 2011 und 2020 an der Uniklinik Köln eine Thymektomie erhielten und mindestens zum ersten Follow-up-Termin, 12 Monate nach der Operation, erschienen sind. Zusätzlich musste sichergestellt sein, dass die Patienten keine weiteren Erkrankungen haben, welche ähnliche Symptome wie die Myasthenia gravis vorweisen. Ebenso wurden Patienten mit einer weiteren Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Pyridostigmin, Kortisonpräparaten oder Immunsuppressiva ausgeschlossen. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss war, dass die chirurgische Thymektomie entweder als offene, mediane Sternotomie oder als minimalinvasive, videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS) durchgeführt wurde.

Daraus ergab sich ein Gesamtpatientenkollektiv von 47 Patienten (n=19 männlich), von denen 12 eine offene Sternotomie (n=12) und 35 eine VATS (n=35) erhalten haben.

	Offene Sternotomie	VATS	Gesamt
TAMG	6	4	10
EOMG	4	17	21
LOMG	2	14	16
Gesamt	12	35	47

Tabelle 10: Zusammensetzung des Patientenkollektivs nach Operationsmethode und Myastheniaform

3.2. Material

Die Daten zu meiner Arbeit entstammen verschiedenen Quellen, deren Ursprung in der Datensammlung der Uniklinik Köln liegt. Über das Programm „ORBIS“ und über das mit dem Programm verknüpfte digitale Archiv, in denen alle biometrischen und medizinischen Daten der in der Uniklinik Köln behandelten Patienten zu finden sind, konnten die notwendigen Informationen gewonnen werden.

Zu Beginn des Projektes wurde anhand von Operationsberichten das Operationsdatum, die Patienten-ID sowie das Geschlecht eruiert und eine Tabelle mit den notwendigen Parametern erstellt. Aus Datenschutzgründen wurde die Patientenidentität anonymisiert. Zunächst wurden das Krankheitsstadium (MGFA-Stadien), die vorliegende Symptomatik (MG-ADL-Score und MG-QoL-Score), die bisherige Diagnostik, die eingenommene Medikation (Pyridostigmin, Kortison, Azathioprin und weitere Immunsuppressiva) und die vorliegenden Laborwerte (AChR-Ak, MuSK-Ak und Titin-Ak) aus einem neurologischen Arztbrief vor der chirurgischen Thymektomie erfasst. Nach der Operation wurden dieselben Parameter aus Arztbriefen der neurologischen Poliklinik an Follow-up Terminen nach einem, drei und fünf Jahren erneut erhoben. Patienten, ohne Dokumentation des 1-Jahres-Follow-ups, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die zu vergleichen Kohorten bildeten einerseits Patienten, die eine offen chirurgische Sternotomie erhielten und andererseits jene Patienten, die mittels videoassistierter thorakoskopischer Chirurgie behandelt wurden.

Neben den bereits genannten Parametern war uns wichtig die Dauer der jeweiligen Eingriffe zu erfassen. Als primäre Endpunkte fungierten die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, die Anzahl der Tage auf der Intensivstation, das postoperative Eintreten von Komplikationen wie beispielsweise Blutungen, Pneumonien oder Wundheilungsstörungen, sowie die Notwendigkeit einer Re-Operation, Re-Intubation oder Tracheotomie. Ein weiterer entscheidender Parameter war die perioperative Mortalität.

3.3. Wissenschaftliche Software

Für die Arbeit an meiner Dissertation verwendete ich Orbis und das digitale Archiv zur Datenakquise. Microsoft Excel und SPSS Statistics wurde zur Datensammlung und statistischen Auswertung genutzt. Zur Niederschrift der Dissertation wurde Microsoft Word verwendet.

3.4. Statistik

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurden sowohl deskriptive als auch induktive statistische Analysen verwendet. Für die Bearbeitung wurden Microsoft Excel 2019 für Mac und IBM SPSS Statistics herangezogen.

Der Vergleich zwischen den Operationstechniken wurde bei unabhängigen, normalverteilten und numerischen Daten mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. In den Fällen, in denen die verglichenen Daten nicht normal verteilt waren, wurde das nicht-parametrische Äquivalent des t-Tests, der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Qualitative, kategoriale Zielgrößen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Sofern die Anforderung des Chi-Quadrat Tests nicht erfüllt werden konnten, wurde der „exact test“ nach Fisher herangezogen.

Die Hypothese der Arbeit war, dass die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS) der offenen Sternotomie im Hinblick auf Effektivität und postoperative Symptomatik der Patienten nicht unterlegen ist. Die zu widerlegende Nullhypothese war, dass sich die unterschiedlichen Operationstechniken im Hinblick auf die Effektivität und die postoperative Symptomatik unterscheiden.

Ergebnisse wurden als statistisch signifikant erachtet, sofern der p-Wert < 0.05 betrug. Die Daten wurden als relative Prozentangaben oder als Mittelwert mit entsprechender Standardabweichung dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische und klinische Daten der Patienten

Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 47 Patienten. Davon sind 19 Patientin männlichen und 28 Patienten weiblichen Geschlechts. Bezüglich der Altersverteilung ergab sich ein Mittelwert von 46, 5 Jahren, wobei die jüngste Probandin zum Zeitpunkt der Operation 15 Jahre alt war. Die älteste eingeschlossene Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 79 Jahre alt. Der Mittelwert des Body-Mass-Indexes lag bei $27,5 \text{ kg/m}^2$ und dementsprechend im Bereich des Übergewichtes oder auch im Bereich der Präadipositas. Die Spannweite reichte von Patienten mit leichtem Untergewicht mit einem BMI von $18,0 \text{ kg/m}^2$ bis zu Patienten mit extremem Übergewicht, entsprechend einer Adipositas Grad III mit einem BMI von $47,0 \text{ kg/m}^2$.

Die mittlere Operationszeit des Gesamtkollektivs lag bei 111 Minuten. Eine postoperative myasthene Krise trat in 4,3% der Fälle, also bei genau 2 Patienten, auf. Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus betrug 8,5 Tage, von denen die Patienten im Mittel 1,8 Tage auf der Intensivstation verbrachten.

Bei zehn Patienten konnte im Rahmen der Diagnosestellung ein Thymom nachgewiesen werden. Demnach sind 10 Patienten an der thymomassozierten Form der Myasthenia gravis (TAMG) erkrankt. Der Großteil, nämlich 21 Patienten, erkrankte vor dem 45. Lebensjahr und erhielt somit die Diagnose einer Early onset Myasthenia gravis (EOMG). Die weiteren 16 Patienten erkrankten erst nach ihrem 45. Lebensjahr und erkrankten demnach an der Late onset Myasthenia gravis.

	TAMG	EOMG	LOMG
Patienten	10	21	16
Häufigkeit in Prozent	21,3 %	44,7%	34%

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Myasthenieformen

Zusätzlich erfolgte die Unterteilung des Patientenkollektivs nach der klinischen MGFA-Klassifikation. 7 Patienten befanden sich präoperativ im MGFA-Stadium I und sind demzufolge an der okulären Form der Myasthenia gravis erkrankt. Weitere 26 Patienten befanden sich präoperativ im Stadium II nach MGFA. Darunter befanden sich 15 von ihnen im Stadium IIa und die restlichen 11 Patienten im Stadium IIb. Jeweils 4 Patienten befanden sich im Stadium IIIa und IIIb. Beim Erkrankungsstadium IV belief sich die Anzahl der Patienten auf lediglich 3 Patienten mit einem Patienten im Stadium IVa und zwei Patienten im Stadium IVb. Ein klinisch

weit fortgeschrittenes Stadium mit zwischenzeitlicher Intubationsbedürftigkeit (Stadium V) fand sich in einem Fall.

Präop. MGFA-Stadien	Patienten n	Häufigkeit in Prozent
Stadium I	7	14,9 %
Stadium IIa	15	31,9 %
Stadium IIb	11	23,4 %
Stadium IIIa	4	8,5 %
Stadium IIIb	4	8,5 %
Stadium IVa	1	2,1 %
Stadium IVb	2	4,3 %
Stadium V	1	2,1 %
Keine Angabe	2	4,3 %

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der MGFA-Stadien

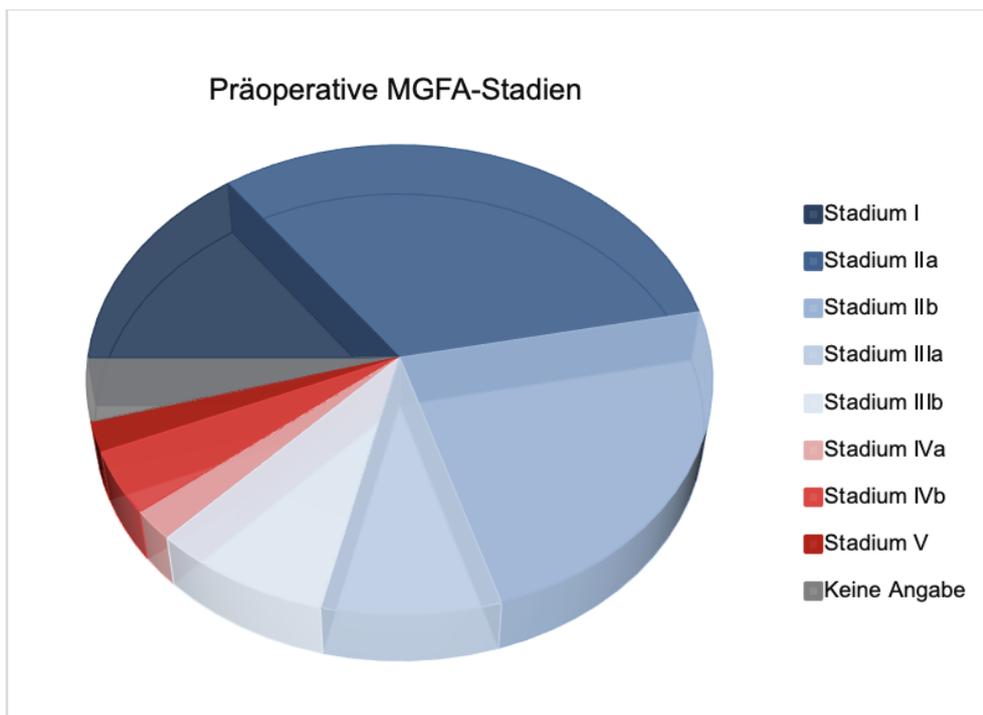


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der präoperativen MGFA-Stadien

Der Großteil der Patienten erkrankte an der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Form der Myasthenia gravis. Insgesamt konnten bei 37 Patienten des Gesamtkollektivs laborchemisch Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor nachgewiesen werden. Bei insgesamt 12 Patienten konnten präoperativ Titin-Antikörper nachgewiesen werden. Zu erwähnen ist, dass in jedem der 12 genannten Fälle mit Nachweis von Titin-Antikörpern eine seropositive Form mit gleichzeitigem Nachweis von ACh-R-Antikörpern vorgelegen hat. Bei 10 Patienten lag eine seronegative Form vor, da überhaupt keine Antikörper nachgewiesen werden konnten.

	ACh-R-Ak	Titin-Ak	Seronegativ
Patienten n	37	12	10
Häufigkeit in %	78,7 %	26,7 %	21,2%

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Myasthenieformen nach Antikörperserologie

Ein Teil der Patienten (n = 6) ist neben der Myasthenia gravis an einer weiteren Autoimmunerkrankung erkrankt. Die mittlere Exzidatgröße des resezierten Thymusgewebes lag bei 9,51 cm.

4.2. Präoperative Medikation und klinische Scores

Weitere wichtige Aspekte für die Beschreibung des Patientenkollektivs sind insbesondere die präoperative Medikation als auch die präoperative Symptomatik der Patienten, welche anhand von klinischen Scores erfasst wurde. Die Mehrheit der Patienten wurde bereits vor der Operation symptomatisch mit Cholinesterasehemmern behandelt. 39 Patienten haben Pyridostigmin präoperativ eingenommen. Die mittlere Dosis lag präoperativ bei 202,66 mg täglich. Eine immunsuppressive Therapie mit Kortison wurde von 40 Patienten des Gesamtkollektivs eingenommen. Hier lag die mittlere Dosis präoperativ bei 8 mg täglich. 12 Patienten haben weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Rituximab, Mycophenolatmofetil oder Ciclosporin eingenommen.

Bezüglich der Symptomatik lag der mittlere MG-ADL-Score des Gesamtkollektivs bei 5,09. Der MG-QoL-15-Score lag bei durchschnittlich 18,4 Punkten.

	Patienten n	Häufigkeit in Prozent
Pyridostigmin	39	83 %
Prednisolon	40	85,1 %
Andere Immunsuppressiva	12	25,5 %

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der eingenommenen Medikation

4.3. Effizienz der operativen Resektion des Thymus

Bevor ein detaillierter Vergleich der beiden operativen Verfahren erfolgt, soll zunächst die Effektivität der chirurgischen Therapie an sich belegt werden. Hierfür wurde die Anzahl der Patienten, die Pyridostigmin, Cortison oder andere Immunsuppressiva einnahmen an einem präoperativen sowie an einem oder mehreren postoperativen Zeitpunkten (1, 3 und 5 Jahre postoperativ) erfasst und miteinander verglichen.

Des Weiteren betrachteten wir den Verlauf der myastheniebedingten Symptomatik anhand des MG-QoL-15-Scores und des MG-ADL-Scores. Die genannten Scores wurden ebenfalls zu einem präoperativen und zu mehreren postoperativen Zeitpunkten erhoben.

Pyridostigmin nahmen präoperativ 39 Patienten, also 83 % des Gesamtkollektivs ein. Ein Jahr nach der Operation waren es nur noch 29 Patienten (61,7%). Somit konnte eine signifikante Reduktion von ca. 27,5% der Pyridostigmin-Rate nach durchgeführter Thymektomie gezeigt werden ($p = 0,039$).

Im Falle von Kortison ließ sich ein ähnlicher Verlauf erkennen. Während präoperativ noch 40 Patienten (85,1%) Kortison einnahmen, waren es 12 Monate nach der Operation nur noch 20 (42,5 %), was einer Reduktion von 50 % entspricht ($p = 0,001$). Nach 3 Jahren nahmen noch 8 Patienten Kortison ein. Allerdings ist zu erwähnen, dass nur noch 16 der anfangs 47 Patienten ein Follow-up nach 3 Jahren erhielten. Dennoch bedeutet eine Kortison-Rate von 50 % nach 3 Jahren eine deutliche Reduktion im Vergleich zur präoperativen Kortison-Rate von 85,1%. Obwohl dieses Ergebnis weiteren Anhalt für die Effektivität der chirurgischen Therapie liefert, ist es mit einem P-Wert von 0,065 nicht signifikant.

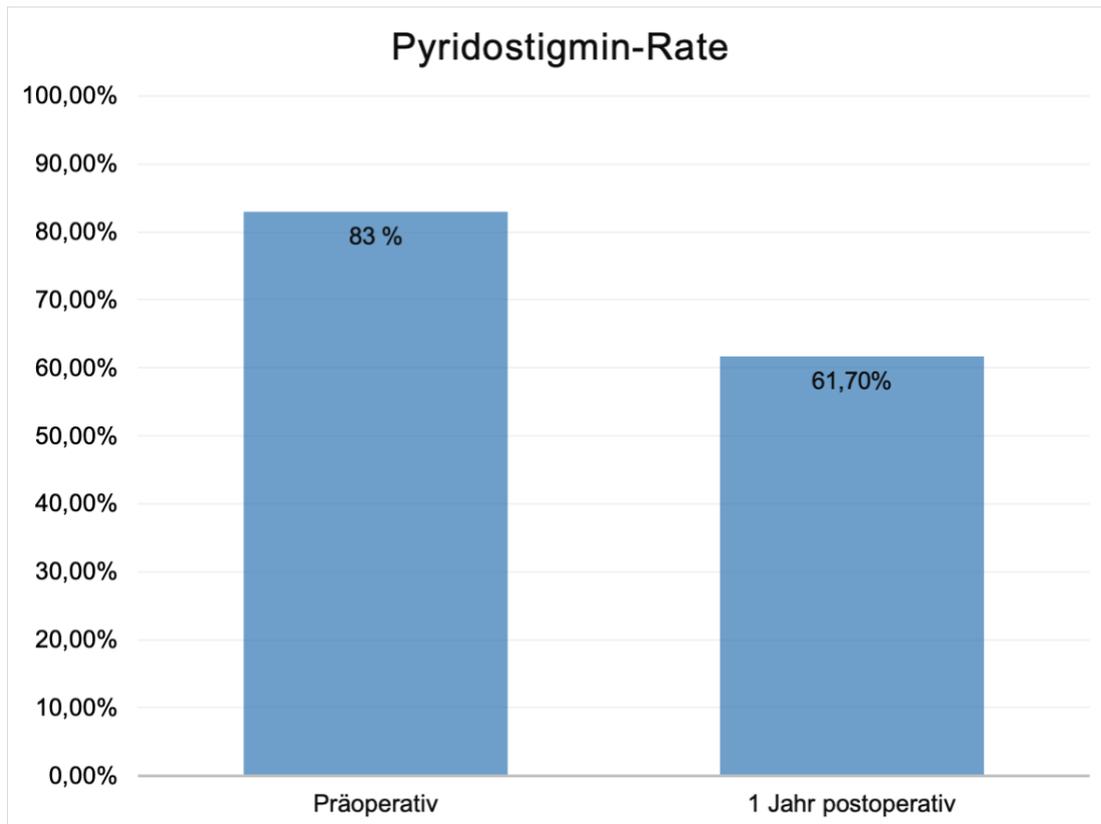


Abbildung 5: Pyridostigmin-Rate vor und nach Thymektomie

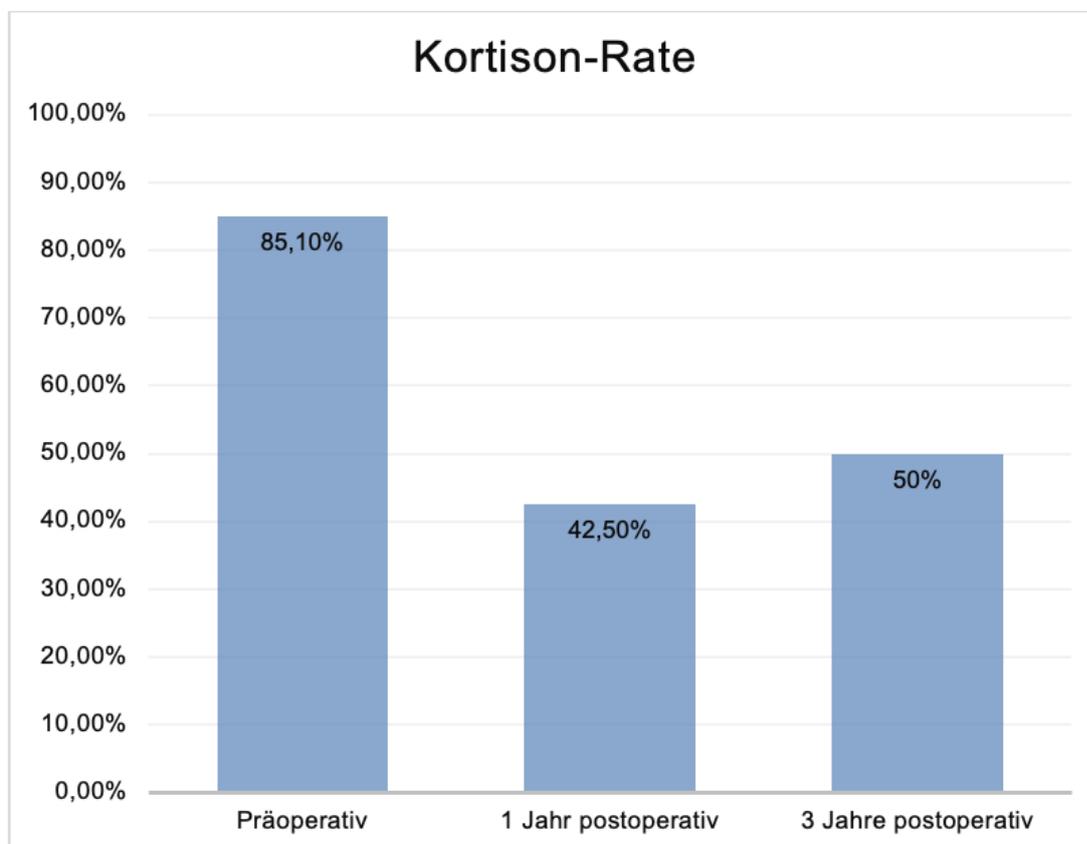


Abbildung 6: Kortison-Rate vor und nach Thymektomie

Neben der Kortison-Rate wurde zusätzlich die Kortison-Dosis erfasst. Vor der Operation nahmen die Patienten eine mittlere Dosis von 9,8 mg Kortison pro Tag ein (SD: +/- 9,5). Nach einem Jahr konnte eine signifikante Reduktion der täglichen Kortisondosis auf 4 mg (SD: 7,4 +/- 7,4) verzeichnet werden ($p < 0.001$). Nach 3 Jahren war die mittlere Dosis des Kortisons mit 3,8 mg/Tag ebenfalls signifikant niedriger als vor der Operation ($p: 0,005$).

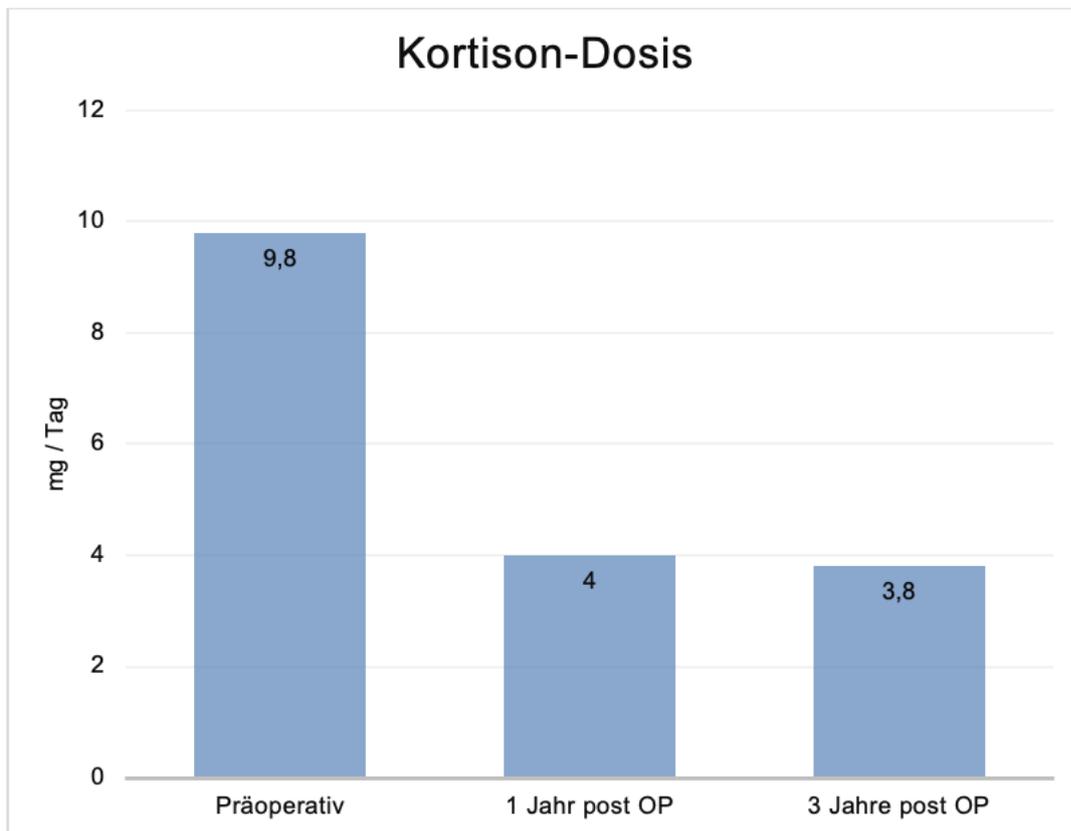


Abbildung 7: Kortison-Dosis vor und nach Thymektomie

12 Patienten (25,5 %) nahmen präoperativ andere Immunsuppressiva, also Mycophenolatmofetil, Azathioprin oder Rituximab ein. Nach einem Jahr wurde verzeichnet, dass zusätzlich 6 Patienten, also insgesamt 18 Patienten mindestens eins der genannten Medikamente eingenommen haben. Dieser Anstieg ist allerdings nicht signifikant ($p: 0,146$).

Nach stattgehabter chirurgischer Versorgung zeigte sich in den meisten Fällen eine Besserung der initial bestehenden Symptomatik. Entsprechend lag der MG-QoL-15 Score präoperativ im Mittel bei 17,56 (SD: 13,89). Bereits ein Jahr nach der Operation zeigte ein deutlicher und signifikanter Abfall auf 4,1 Punkte ($p: 0,014$).

Der Mittelwert des MG-ADL-Scores lag präoperativ bei 5,1 Punkten. Passend zum Verlauf des MG-QoL-15-Scores konnte ein Jahr nach der Operation ebenfalls ein signifikanter Abfall auf 2,1 Punkte verzeichnet werden ($p: <0,001$). Nach 3 Jahren lag der gemittelte MG-ADL-Score bei 3,1 Punkten – eine signifikante Reduktion im Vergleich zum oben genannten präoperativen

Wert ($p: 0,005$). Der positive Trend einer gebesserten Symptomatik bestätigte sich zudem im fünften Jahr nach der Operation. Hier zeigte sich mit einem mittleren MG-ADL-Score von einem Punkt eine klare Besserung im Vergleich zum Ausgangsbefund ($p: 0,022$).

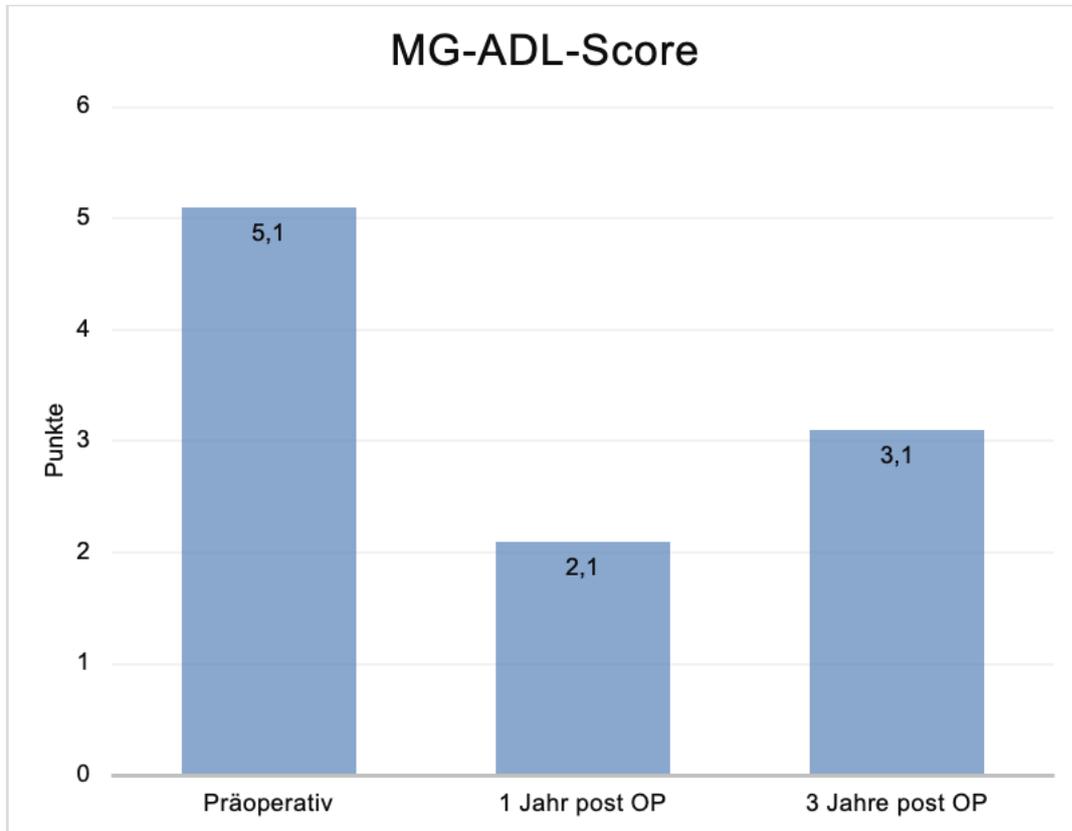


Abbildung 8: MG-ADL-Score vor und nach Thyrektomie

4.4. Vergleich zwischen MIC und offen-chirurgischer Thymektomie

4.4.1. Vergleich der demographischen und klinischen Charakteristika

	Gesamt (n=47)	MIC (n=35)	Sternotomie (n=12)	p-Wert
Alter	46,5 ± 20,2	45,7 ± 19,7	48,7 ± 22,1	0,699
Männlich	19 (40,4 %)	14 (40 %)	5 (41,7 %)	0,590
BMI	27,5 ± 5,63	27,5 ± 5,69	27,47 ± 5,69	0,985
Thymom	10 (21,3 %)	4 (11,4 %)	6 (50 %)	0,01
Myasthenieform				0,017
- TAMG	10 (21,3 %)	4 (11,4 %)	6 (50 %)	
- EOMG	21 (44,7 %)	17 (48,6 %)	4 (33,3 %)	
- LOMG	16 (34 %)	14 (40 %)	2 (16,7 %)	
Andere Autoimmunerkr.	6 (12,8 %)	5 (14,3 %)	1 (8,3 %)	0,514
MGFA-Stadium präOP				0,240
I	7 (14,9 %)	5 (14,3 %)	2 (16,7 %)	
Ila	15 (31,9 %)	12 (34,4 %)	3 (25 %)	
Ilb	11 (23,4 %)	9 (25,7 %)	2 (16,7 %)	
IIla	4 (8,5 %)	4 (11,4 %)	0	
IIlb	4 (8,5 %)	2 (5,7 %)	2 (16,7 %)	
IVa	1 (2,1 %)	1 (2,9 %)	0	
IVb	2 (4,3 %)	0	2 (16,7 %)	
V	1 (2,1 %)	1 (2,9 %)	0	

Tabelle 15: Präoperative und klinische Charakteristika

Die präoperativen demographischen und klinischen Charakteristika erwiesen sich als weitestgehend vergleichbar. Signifikante Unterschiede sind jedoch in der Prävalenz der Thymome sowie der verschiedenen Myasthenieformen innerhalb der beiden verglichenen

Kohorten zu verzeichnen. In der Patientengruppe, die mittels MIC-Thymektomie behandelt wurde, lag in 11,4 % der Fälle ein Thymom vor, während es bei den Patienten, die eine offene Sternotomie erhielten in 50% der Fälle vorlag ($p = 0,01$). Entsprechend sind in der MIC-Kohorte mehr Patienten an der EOMG (48,6 %) oder an der LOMG (40 %) erkrankt als in der Sternotomie-Gruppe. Hier macht der Anteil der EOMG 33,3 % und der Anteil der LOMG 16,7 % aus ($p = 0,017$).

4.4.2. Vergleich der präoperativen Medikation und Scores

	Gesamt (n=47)	MIC (n=35)	Sternotomie (n=12)	p-Wert
Pyridostigmin	39 (83%)	30 (85,7%)	9 (75%)	0,328
Pyridostigmindosis	202,7 ± 141,5	203,3 ± 128,4	200,8 ± 181,1	0,959
Kortison	40 (85,1%)	32 (91,4%)	8 (66,7%)	0,060
Kortisondosis	8 (5)	8 (5)	8,75 (15,75)	0,892
Andere Immunsuppressiva	12 (25,5%)	10 (28,6%)	2 (16,7%)	0,150
MG-ADL	5,09 ± 3,13	5,09 ± 2,92	5,08 ± 3,83	0,998

Tabelle 16: Präoperative Medikation und Scores

Die präoperative Medikation als auch der MG-ADL-Score weisen in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Für einen Vergleich erweisen sich die beiden Patientengruppen somit als geeignet.

4.4.3. Vergleich der intra- und perioperativen Charakteristika

	Gesamt (n=47)	MIC (n=35)	Sternotomie (n=12)	p-Wert
Exzidat (cm)	9,51 ± 5,78	8,57 ± 3,54	12,18 ± 9,41	0,063
OP-Dauer (min)	110,91 ±37,31	113,57 ± 38,27	103,17 ± 34,75	0,410
Myasthene Krise post-op	2 (4,3 %)	1 (2,9 %)	1 (8,3 %)	0,425
30-Tages-Mortalität	0	0	0	1,0
Intensivtage	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0,054
Stationär (Tage)	8,5 ± 6,6	7,4 ± 4,7	11,9 ± 9,9	0,043
Komplikationen:				
Reintubation	1 (2,1%)	1 (2,8%)	0	≈ 1,0
Tracheotomie	0	0	0	1,0
Nachblutung	0	0	0	1,0
Wundheilungsstörung	0	0	0	1,0
Pneumonie	3, (6,3%)	2 (5,7%)	1 (8,3%)	≈ 1,0
Reoperation	0	0	0	1,0

Tabelle 17: Intra- und perioperative Charakteristika

Aus Tabelle 17 lässt sich entnehmen, dass beide Operationstechniken geringe Komplikationsraten aufweisen. Weder bei der offenen Sternotomie noch bei der minimalinvasiven MIC-Thymektomie kam es zu Todesfällen während der ersten 30 Tage nach der Operation. Außerdem sind lediglich eine Reintubation nach MIC-Thymektomie, sowie insgesamt drei Fälle einer Pneumonie im postoperativen Verlauf zu verzeichnen. Eine postoperative myasthene Krise trat bei der MIC-Thymektomie und der offenen Sternotomie jeweils einmal auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verglichenen Kohorten ergab sich logischerweise nicht.

Die OP-Dauer lag für das gesamte Patientenkollektiv im Mittel bei knapp 111 Minuten (SD: ± 37,3 min). Die MIC-Thymektomie nahm mit einer mittleren Dauer von 113,57 Minuten (SD: ± 38,27) durchschnittlich 10 Minuten mehr Zeit in Anspruch als die offene Sternotomie, die im

Mittel 103,17 Minuten (SD: $\pm 34,75$) dauerte. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,410 allerdings nicht signifikant.

Ein weiterer Unterschied ergab sich bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes. Während die stationäre Verweildauer nach MIC-Thymektomie im Mittel bei 7,4 Tagen lag (SD: $\pm 4,7$), waren es nach Sternotomie 11,9 Tage (SD: 9,9). Dieser Unterschied von 4,5 Tagen ist mit einem p-Wert von 0,043 zudem signifikant. Bezüglich der Intensivtage zeigte sich bei nicht normalverteilten Daten ein grenzwertiger p-Wert von 0,054 mit beinahe signifikant längerem Aufenthalt auf der Intensivstation nach offener Sternotomie im Vergleich zur MIC-Thymektomie.

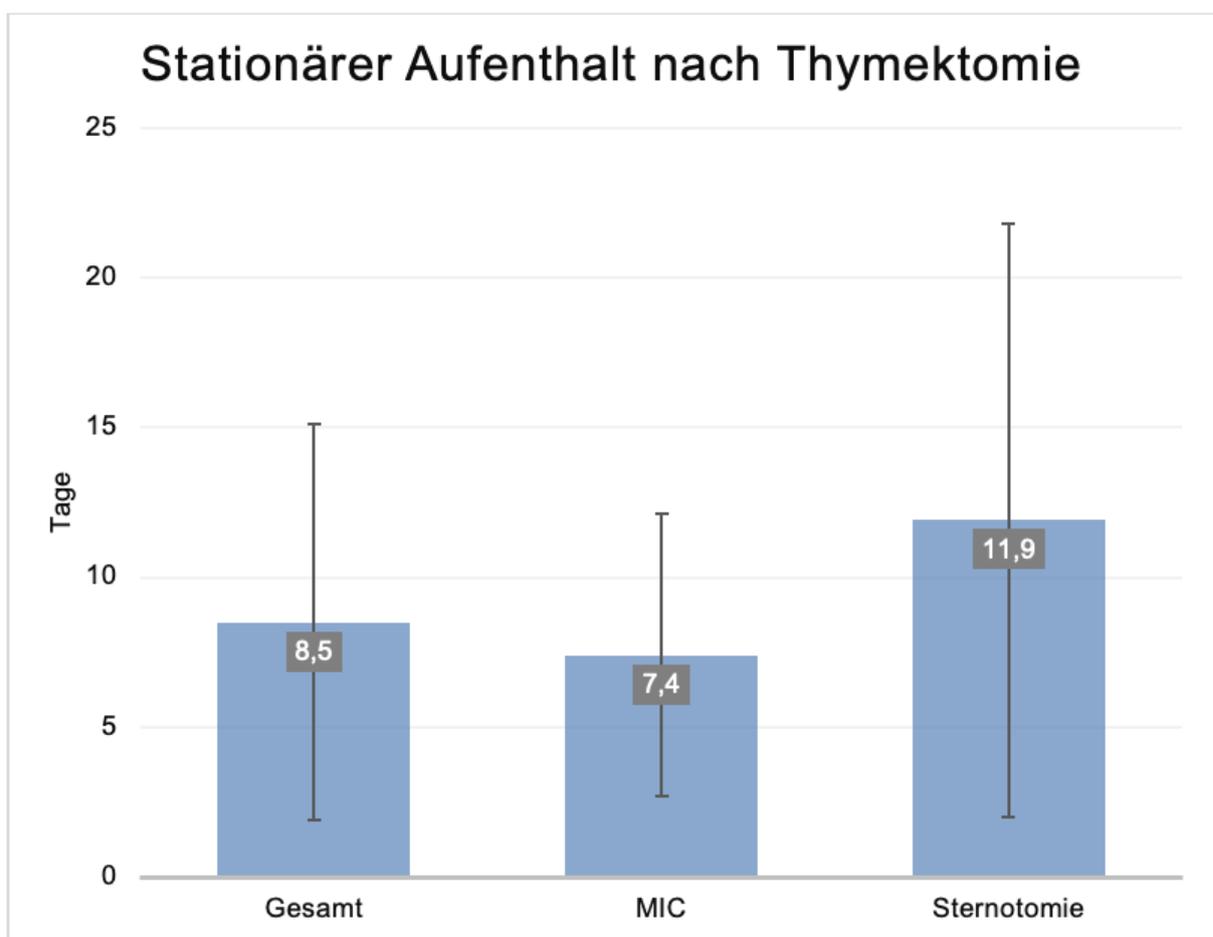


Abbildung 9: Stationärer Aufenthalt nach Thymektomie

4.4.4. Vergleich der postoperativen Medikation und Scores

	Gesamt (n=47)	MIC (n=35)	Sternotomie (n=12)	p-Wert
Pyridostigmin- Rate (1 Jahr postop)	29 (61,7 %)	23 (65,7 %)	6 (50 %)	0,287
Pyridostigmindosis (1 Jahr postop)	180 (262,5)	180 (240)	240 (385)	0,749
Kortison Rate (1 Jahr postop)	20 (42,6 %)	12 (34,3 %)	8 (66,7 %)	0,040
Kortisondosis (1 Jahr postop)	0 (5)	0 (5)	2,5 (7,5)	0,133
Andere Immunsuppressiva (1 Jahr postop)	18 (38,3 %)	14 (42,4 %)	4 (33,3 %)	0,735
Andere Immunsuppressiva (3 Jahr postop)	8 (17,2 %)	6 (17,1 %)	2 (16,7 %)	0,335
MG-ADL (1 Jahr postop)	2,12 ± 2,30	2,20 ± 2,49	2,09 ± 2,28	0,897

Tabelle 18: Postoperative Medikation und Scores

Die postoperative Medikation weist in den beiden verglichenen Gruppen weitestgehend keine signifikanten Unterschiede auf. Die einzige Ausnahme ist die postoperative Kortisonrate, welche nach MIC-Thymektomie (34,3 %) signifikant niedriger ist als nach Sternotomie (66,7%). In beiden Gruppen zeigt sich eine Reduktion der Medikation und des MG-ADL nach Thymektomie, sodass sich beide Verfahren als effektiv erwiesen haben.

5. Diskussion

5.1. Gegenwärtige Therapiestandards und Leitlinien

Die deutschen Leitlinien sehen die Thymektomie bei Patienten, die an einer generalisierten Myasthenia gravis ohne Thymom leiden, als Therapieoption an. Als Standardverfahren gilt hier weiterhin die offen chirurgische Therapie. Idealerweise sollte eine maximale Thymektomie mit Entfernung des gesamten Thymus und des retrosternalen Fettgewebes angestrebt werden. Endoskopische Verfahren werden hier als komplikationsbehaftet und allenfalls als Option in erfahrenen Zentren bewertet. Bei Patienten mit Thymom sollte daher aufgrund der notwendigen radikalen Tumorentfernung immer eine trans-sternale Thymektomie durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Die internationalen Leitlinien sprechen, insbesondere unter Berücksichtigung der großen randomisierten Studie zur Thymektomie aus dem Jahre 2016, eine deutliche Empfehlung zur Thymektomie aus. Patienten, die an der Ach-Rezeptor positiven Form der Myasthenia gravis erkrankt und 15 bis 50 Jahre alt sind, sollten bereits in einem frühen Erkrankungsstadium einer Thymektomie erhalten, um Exazerbationen, Immuntherapien und Krankenhausaufenthalte zu reduzieren. Die Thymektomie sollte außerdem bei allen Patienten mit generalisierter, Ach-Rezeptor-positiver Form der Myasthenia gravis in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus deuten die Autoren an, dass minimalinvasive Verfahren (endoskopisch oder roboter-assistiert) in erfahrenen Zentren zunehmend und sicher durchgeführt werden. Dennoch sei noch unklar, ob minimal-invasive Techniken die gleiche Effektivität und die gleichen Therapieerfolge einer offen chirurgischen Therapie aufweisen (Narayanaswami et al., 2021; Sanders et al., 2016a). Anders als die gegenwärtigen Leitlinien legen die Ergebnisse unserer Untersuchung eine andere, differenzierte Bewertung nahe und propagieren die Etablierung von endoskopischen, minimal-invasiven Verfahren, weil die Effektivität der Verfahren identisch ist, bei geringerem Trauma, gleichwertiger Komplikationsrate und kürzerem Krankenhausaufenthalt.

5.2. Vergleich mit der aktuellen Literatur

Die Grundlage dieser Arbeit bildete ein Patientenkollektiv aus 47 Patientin. Davon sind 19 Patienten weiblich und 27 Patienten männlich. Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 79 Jahren, bei einem Mittelwert von 46,5 Jahren. Im Durchschnitt wiesen die Patienten einen BMI von 27,5 kg/m² auf, was einer Präadipositas entspricht. Bei zehn Patienten wurde zudem ein Thymom diagnostiziert. 21 Patienten erkrankten vor dem 45. Lebensjahr und litten somit an der Early-onset-Myasthenia gravis (EOMG). Weitere 16 Patienten erkrankten erst später und erkrankten somit an der Late-onset-Myasthenia-gravis (LOMG).

Die Mehrzahl der Patienten befand sich präoperativ im MGFA-Stadium II. Insgesamt waren 26 Patienten (55,3%) in der Gruppe der leicht- bis mittelschweren, generalisierten Form der Myasthenia gravis. Sieben Patienten (14,9%) befanden sich präoperativ im MGFA-Stadium I,

entsprechend der rein okulären Form der Myasthenia gravis. Insgesamt 12 Patienten (25,5%) befanden sich vor dem operativen Eingriff bereits in den MGFA-Stadien III-V.

Insgesamt 78,7 % (n=37) des Gesamtkollektivs erkrankten an der Acetylcholin-Rezeptor-positiven-Form der MG. Bei 26,7 % (n=12) der Probanden wurden außerdem Titin-Antikörper nachgewiesen. Bei 10 Probanden (21,2 %) lag eine seronegative Form, ohne jeglichen Antikörpernachweis vor. Vor Einleitung einer chirurgischen Therapie wurden bereits 83% symptomatisch mit Pyridostigmin behandelt. Einer präoperativen, immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon unterlagen sogar 85% der Probanden.

In der bereits erwähnten, wegweisenden und ersten randomisierten Studie zur Thymektomie bei Myasthenia gravis wurde, über 36 Zentren und einen Zeitraum von 6 Jahren, ein Kollektiv von 126 Patienten rekrutiert. Das Alter der rekrutierten Patienten lag hier bei 18-64 Jahren mit einem mittleren Alter von 33 Jahren, also bedingt vergleichbar mit unserem Kollektiv. Die Patienten waren aber im Mittel knapp 14 Jahre jünger als in dem Patientenkollektiv unserer Studie. In der Vergleichsstudie wurden außerdem nur Patienten eingeschlossen, die an der Acetylcholin-Rezeptor-positiven-Form erkrankten. Patienten mit einem Thymom wurden, anders als in unserer Studie, ausgeschlossen. Patienten im MGFA-Stadium I in der randomisierten Studie wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Ähnlich wie in unserer Studie (55,3%) macht der Anteil der Patienten im MGFA-Stadium II mit 65% den Großteil des Kollektivs aus. Auch der Anteil der schwer erkrankten Patienten im MGFA-Stadium III und IV ist mit 33% durchaus vergleichbar mit dem unserer Studie (25,5%). Auch hier hat der Großteil (92%) der Patienten bereits vor der chirurgischen Therapie Pyridostigmin eingenommen. Der Anteil der Patienten, der einer immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon unterlag, entspricht mit 76 % nahezu dem Wert aus unserer Studie (85%) (Wolfe et al., 2016).

Zusammenfassend umfassten beide Studien ein vergleichbares Patientenkollektiv. Insbesondere bezüglich der präoperativ bestehenden MGFA-Stadien und der präoperativen Medikation zeigten sich deutliche Übereinstimmungen. Die größten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven stellen sicherlich das Durchschnittsalter der Probanden und die Exklusion von Thymompatienten sowie die Fokussierung auf die Acetylcholin-Rezeptor-positiv Form der MG in der Vergleichsstudie dar.

In einer retrospektiven Single-Center-Studie aus Thailand, welche ebenfalls den minimal-invasiven thorakoskopischen Ansatz mit der offenen transsternalen Thymektomie bei MG-Patienten verglich, zeigte sich folgendes Patientenkollektiv: Patienten waren im Durchschnitt 40,3 Jahre alt mit 30,6 % weiblichen Patienten. Der Anteil der Patienten im MGFA Stadium II war auch hier mit 79,6 % der größte, nahm aber einen noch dominanteren Anteil des Gesamtkollektivs als in unserer Studie ein (55,3%). Entsprechend war der Anteil der

schwersterkrankten Patienten aus dem MGFA-Stadium III und IV mit 12,2 % etwas geringer als in unserem Kollektiv (25,5%). In der Studie aus Thailand litten 41,8 % der Patienten an der Thymom-assoziierten Form der MG, was nahezu der Hälfte des Patientenkollektivs entspricht, während es in unserer Studie lediglich 21,3 % waren. Die präoperative Einnahme von Pyridostigmin und Kortison lässt sich nur schwer vergleichen, da in der thailändischen Studie ausschließlich Bezug auf die präoperativen mittleren Dosen von Pyridostigmin und Prednisolon eingegangen wurde (Siwachat et al., 2018). Insgesamt handelt es sich um ein vergleichbares Kollektiv, obwohl es sich aus etwas jüngeren und weniger schwer erkrankten Patienten rekrutierte. Als größten Unterschied offenbarte sich jedoch der größere Anteil an Patienten mit einer TAMG.

Das Ziel der chirurgischen Thymektomie ist die vollständige oder zumindest die größtmögliche Entfernung von Thymusgewebe. Nicht selten findet sich im umliegenden mediastinalen, zervikalen und perikardialen Fettgewebe ektopes Thymusgewebe, welches bei unvollständiger Entfernung für eine Persistenz der myasthenen Symptomatik sorgen kann. Daher ist es von essentieller Bedeutung, eine radikale Resektion des Gewebes anzustreben, ohne bedeutende Strukturen wie beispielsweise den N. vagus, den N. recurrens, oder den N. phrenicus zu verletzen (Aydin, Ulas, Mutlu, Colak, & Eroglu, 2017; Menghesha et al., 2021; Sonett & Jaretzki, 2008). Selbst das Verbleiben von minimalem, versprengtem Thymusgewebe kann Grund für eine notwendige Reoperation bei persistierender Symptomatik sein (Masaoka, Nagaoka, & Kotake, 1975; Miller, Filler-Katz, Kiprof, & Roan, 1991).

Die in der Literatur propagierten Operationstechniken sind neben der offenen transsternalen Thymektomie und der videoassistierten thorakoskopischen Thymektomie (VATS), die Roboter-assistierte thorakoskopische Thymektomie (RATS) und die transzervikale Thymektomie (Aydin et al., 2017; Menghesha et al., 2021).

Genau wie bei der VATS handelt es sich auch bei der RATS um ein minimalinvasives Verfahren. Wie der Name des Verfahrens bereits vermuten lässt, wird die Thymektomie mit Hilfe eines Operationsroboters durchgeführt. Aufgrund eines kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthaltes, einer geringeren Rate an Komplikationen und perioperativen Blutungen sowie ähnlicher oder besserer therapeutischer Erfolge im Vergleich zur offenen chirurgischen Therapie gewann die RATS in den letzten Jahren zunehmend an Interesse. Ein weiterer Aspekt, der vor allem bei den Patienten auf Interesse stößt, ist ein deutlich besseres ästhetisches Ergebnis (O'Sullivan, Kreaden, Hebert, Eaton, & Redmond, 2019; Qian et al., 2017).

Angesichts des technischen Fortschritts und des generellen Trends zur Minimal-invasivität drängt sich zudem ein Vergleich von RATS und VATS auf. Fok et al. konnten in einer retrospektiven Vergleichsstudie mit 350 Patienten zeigen, dass sowohl RATS und VATS gute und sichere Operationsverfahren darstellen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

hinsichtlich Mortalität, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Auftreten von Komplikationen oder Konversion zur offenen Thymektomie. Die Operationsdauer war bei RATS jedoch signifikant länger als bei VATS (Fok et al., 2017). Ein großer Vorteil der RATS liegt zudem in der hochauflösenden, dreidimensionalen Darstellung des Operationsfeldes, die eine kontrollierte und vollständige Thymusresektion in der anatomisch anspruchsvollen Region des Mediastinums ermöglicht (Kauppi et al., 2020). In weiteren Studien deutete sich sogar eine Überlegenheit der RATS gegenüber der VATS an, denn Patienten, die sich einer RATS unterzogen, profitierten von einem kürzeren Krankenhausaufenthalt. Außerdem lässt die kürzere Verweildauer einer post-operativen Pleuradrainage sowie eine geringere Fördermenge nach RATS vermuten, dass es sich um ein noch atraumatischeres Verfahren als die VATS handeln könnte (Qian et al., 2017; Ye et al., 2013). In einigen Fällen war die RATS zudem mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das dauerhafte Erreichen des Status einer „Complete Stable Remission“ nach Thymektomie assoziiert (Kauppi et al., 2020). Dennoch ist zu erwähnen, dass Daten aus großen randomisierten Studien, aus denen sich konkrete Therapieempfehlungen bezüglich der beiden minimalinvasiven Verfahren ableiten ließen, bis zum jetzigen Zeitpunkt fehlen.

Die klassische transzervikale Thymektomie wurde in den 1960er Jahren als Standardzugang bei Myasthenia gravis Patienten ohne Thymom festgelegt. Dieses Verfahren zeichnet sich unter anderem durch die geringe ästhetische Beeinträchtigung mit geringer Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen aus (Menghesha et al., 2021). Außerdem ist der postoperative Aufenthalt mit einem oder maximal zwei Tagen signifikant kürzer als nach transsternaler Thymektomie oder nach anderen minimal-invasiven Verfahren, mit dem Effekt einer gewissen Kosteneffektivität und Ressourcenschonung (Aydin et al., 2017; Sholtis et al., 2020). Auf der anderen Seite geht der transzervikale Ansatz, aufgrund einer mangelhaften Visualisierung des Operationsgebietes, häufig mit einer insuffizienten Thymusresektion einher. Folglich ergibt sich ein höheres Risiko für persistierende Symptome und der Notwendigkeit einer Re-operation. Solis-Pazmino et al. haben die Langzeit-Ergebnisse nach klassischer transzervikaler und transsternaler Thymektomie verglichen und kamen zu dem Schluss, dass 10 Jahre nach transzervikaler Thymektomie weniger Patienten in „Complete stable remission“ waren als nach der transsternalen Thymektomie (Jaretzki, Steinglass, & Sonett, 2004; Menghesha et al., 2021; Solis-Pazmino et al., 2021). Aus den genannten Gründen hat sich die Operationstechnik nicht etabliert und wird heute nur noch selten verwendet.

Im Jahre 2012 hat eine aus führenden Experten bestehende Task Force der „Myasthenia gravis foundation of America (MGFA)“ ein Schreiben mit Empfehlungen für das Design von Studien zur Myasthenia gravis publiziert. Das Ziel der Expertengruppe war, eine Richtlinie für

klinisch Studien zu schaffen, sodass voneinander unabhängig initiierte Studien vergleichbar bleiben. Dies ist insbesondere bei einer seltenen Erkrankung wie der MG und der schwierigen Patientenrekrutierung von essenzieller Bedeutung. Des Weiteren werden Zielparameter und klinischen Scores genannt und konkrete Handlungsempfehlungen gegeben. Zunächst empfiehlt die Task Force von Scores, die Muskelkraft und Ausdauer anhand mehrerer Tests quantifizieren, Abstand zu nehmen. Die Task Force begründet ihre Entscheidung damit, dass verschiedene Einschränkungen wie beispielsweise Ptosis, Dysphagie, Doppelbilder sowie Probleme beim Sprechen oder beim Bewegen der Extremitäten nicht gleichwertig sind, da sie unterschiedlich gefährlich, relevant und limitierend sind. Des Weiteren haben die genannten Einschränkungen einen unterschiedlichen Einfluss auf die Lebensqualität jedes einzelnen Patienten. Aus diesem Grund ist die Bedeutung des QMG-Scores eher in den Hintergrund gerückt. Der Fokus sollte vielmehr auf Scores gelegt werden, die die Lebensqualität und die klinische Signifikanz aus Patientensicht widerspiegeln. Grund hierfür ist die Tatsache, dass myastheniebedingte Symptome naturgemäß fluktuieren und es nicht unwahrscheinlich ist, bei ärztlichen Vorstellungen einen falschen Eindruck über den Krankheitsverlauf zu gewinnen. Scores, die die Selbsteinschätzung und das Empfinden des Patienten mitberücksichtigen, wirken einer solchen Fehleinschätzung entgegen. Beispiele hierfür sind unter anderem der MG-ADL-Score, der MG-QoL-15-Score sowie der MG-Composite-Score. Zudem empfiehlt die Task Force die Erhebung des Post-Intervention-Scores, der den klinischen Status der Patienten nach Therapie dokumentiert. Zusätzlich werden Veränderungen (Improved, Unchanged, Worse, Exacerbation, Death) abgefragt. Die Messung des Medikamentenbedarfes stellt ebenfalls ein probates Mittel zur Messung der Effektivität einer Therapie dar; besondere Bedeutung kommt dabei den Steroiden zu. Die Reduktion des Steroidbedarfs sollte, aufgrund der zahlreichen und relevanten Nebenwirkungen, eines der primären Therapieziele in der Behandlung von MG-Patienten sein. Die Task Force betont daher die Bedeutung eines möglichst genauen Monitorings des Steroidbedarfs und empfiehlt die regelmäßige Messung der Steroiddosis als Darstellung der „area under the dose-time curve“ (AUDTC) sowie die Darstellung des Anteils steroidbedürftiger Patienten im Verhältnis zum Gesamtkollektiv zu verschiedenen Zeitpunkten.

Hinsichtlich der Patientenrekrutierung empfiehlt die Task Force die Einschlusskriterien nicht zu streng zu formulieren, weil sehr restriktive Einschlusskriterien in der Vergangenheit zu einer erschwerten Patientenrekrutierung geführt haben. Darüber hinaus ist es problematisch aus Daten einer hochselektierten Patientenpopulation Therapieempfehlungen für eine in der Praxis deutlich heterogenere Population abzuleiten.

Vor Einschluss in eine klinische Studie sollte zudem eine Optimierung der Medikation, insbesondere der Cholinesterasehemmer erfolgen. Gemeint ist hiermit eine sorgfältige Dosisanpassung entsprechend dem Schweregrad der Symptomatik. Es gilt insbesondere eine

Überdosierung zu Studienbeginn zu vermeiden, um einer späteren Symptomverschlechterung aufgrund einer Dosisreduktion vorzubeugen. Dies könnte beispielweise die positiven Effekte einer in der Zwischenzeit erfolgten Thymektomie verschleiern. Außerdem sollten die Einschlusskriterien wie z.B. die Medikation, ihre jeweilige Dosis und klinische Scores an mehreren Zeitpunkten vor Beginn der Studie erhoben werden, um Ausreißer zu vermeiden. Ziel muss es sein, Ausgangswerte zu erheben, die dem wahren Schweregrad der Erkrankung möglichst nahekommen. Als Studiendesign sollte nach Möglichkeit eine randomisierte kontrollierte Studie geplant werden, die den Goldstandard darstellen würde. Die Task Force räumt aber gleichzeitig ein, dass ausreichend große RCTs bei einer seltenen Erkrankung wie der MG häufig nicht umsetzbar sind. Folglich wird die Unverzichtbarkeit bereits existierender Daten und retrospektiver Analysen betont, da Ergebnisse aus retrospektiven Analysen zudem essenziell für die Legitimation und Planung zukünftiger randomisierter Studien sind (Benatar et al., 2012).

Die detaillierten Forderungen der Task Force scheinen jedoch im klinischen Alltag nicht umsetzbar, was sich daran erkennen lässt, dass selbst die Autoren der aktuell führenden und einzigen randomisierten Studie zum Thema Thymektomie bei MG nicht alle dieser Forderungen berücksichtigen konnten. Im MGTX-Trial aus dem Jahre 2016 wurde beispielsweise der QMG-Score und nicht die empfohlenen Scores wie der MG-Composite, der PIS oder der MG-QoL-Score erhoben. Gemeinsam mit dem Verlauf der durchschnittlichen täglichen Dosis von Prednison war der Verlauf des QMG-Scores als „dual primary outcome“ festgelegt. Als „secondary outcomes“ wurden der MG-ADL-Score, die Einnahmerate von Azathioprin, die Komplikationsrate, die Anzahl der Hospitalisierungen während der ersten 3 Jahre nach Studienbeginn, sowie der Anteil der Patienten, die sich im 36. Monat nach Studienbeginn im „minimal manifestation status“ befanden, herangezogen (Wolfe et al., 2016).

5.3. Limitationen der vorliegenden Analyse

Zunächst ist zu erwähnen, dass die Patienten meiner Arbeit an lediglich einem präoperativen Termin hinsichtlich ihrer Medikation und Symptomatik evaluiert wurden, die an diesem Zeitpunkt erhobenen Daten wurden als Ausgangswerte festgelegt. Wie bereits erwähnt, besteht bei der naturgemäß fluktuierenden Symptomatik der Myasthenia gravis die Gefahr den Schweregrad der Erkrankung anhand nur einer Untersuchung nicht immer korrekt einzuschätzen. Diesbezüglich wäre es besser gewesen die Probanden an mehreren, zeitlich kurz aufeinander folgenden Terminen zu evaluieren, und einen gemittelten klinischen Score zu ermitteln. Folglich konnte auch keine sorgfältige Adjustierung der Dosierung von Pyridostigmin stattfinden. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Patienten vor Studienbeginn eine zu hohe Dosis von Pyridostigmin eingenommen haben und es nach der Thymektomie nur aufgrund einer Dosisreduktion von Pyridostigmin zu einer Verschlechterung der Symptomatik gekommen ist und nicht aufgrund einer Aggravation der Erkrankung. Die

Dosis von Prednisolon wurde aufgrund des Risikos einer Wundheilungsstörung präoperativ allerdings auf die minimale, symptom-kontrollierende Dosis reduziert.

Nach dem Empfehlungsschreiben der Task Force hätten am präoperativen Ambulanztermin, wie auch an den postoperativen Kontrollterminen Scores erhoben werden sollen, um die Lebensqualität der Patienten abzubilden. Dies hat zwar in Form des MG-ADL-Scores stattgefunden, jedoch wäre es von Vorteil gewesen auch Scores wie den MG-Composite, den MG-QoL-15 und den PIS erneut zu erheben, was im klinischen Alltag aufgrund des engen Zeitplans in den Ambulanzen kaum zu realisieren war. Neben den erhobenen Zielparametern (MG-ADL, Pyridostigmin, Kortison, stationäre Verweildauer, Intensivtage, 30-Tages-Mortalität und Komplikationen) wäre es dennoch erstrebenswert gewesen, zumindest einen weiteren Score zu erheben, um die Ergebnisse anderer internationaler Studien besser vergleichen zu können.

Ein weiterer Kritikpunkt der Studie ist das kleine Patientenkollektiv von 47 Patienten. Dies beruht zum einen auf der Tatsache, dass es sich bei der MG um eine sehr seltene Erkrankung handelt und eine monozentrische Rekrutierung somit nicht einfach ist. Der zweite Grund für die geringe Patientenzahl ist ein hoher Anteil an Patienten, der nicht zur Nachkontrolle erschienen ist (Lost to follow-up); daher sind die Daten aus den Kontrollterminen nach 3 und 5 Jahren lückenhaft. Für ein Weiterführen der Studie wäre es daher von essenzieller Bedeutung, in Zukunft mehr Probanden zu den Kontrollterminen zu rekrutieren. Um dies zu gewährleisten, sollten die Kontaktdaten des Patienten und der zuweisenden Ärzte ausnahmslos aufgenommen werden und bereits vor der Operation ambulante Wiedervorstellungstermine präferenziell im Studienzentrum der Universitätsklinik oder eines federführenden Zentrums vereinbart werden. Sofern die Wiedervorstellung in der Uniklinik Köln aufgrund einer großen Entfernung zum Wohnort nicht möglich ist, so sollte versucht werden, die Informationen telefonisch, in einem Gespräch mit dem Patienten sowie dem externen Behandler, einzuholen. Um einem möglichen Informationsverlust bestmöglich vorzubeugen, sollten zudem obligate Patientenregister mit den zu erhebenden Parametern erstellt und fortlaufend aktualisiert werden.

5.4. Ausblick

In dieser und in einigen Studien konnte bereits eine Gleichwertigkeit oder sogar Überlegenheit der minimalinvasiven Verfahren (VATS oder RATS) im Vergleich zur offen chirurgischen Thymektomie belegt werden (Buentzel et al., 2017; Erşen et al., 2018; O'Sullivan et al., 2019; Qian et al., 2017). Es fehlen jedoch weiterhin Daten aus randomisierten und kontrollierten Studien. Allerdings erscheinen randomisiert-kotrollierte Studien zunehmend unrealistisch, um die Effektivität und den Nutzen von minimalinvasiven Verfahren im Vergleich zur Thymektomie via Sternotomie zu belegen. Die Mehrzahl der Patienten würde ohnehin minimalinvasive Verfahren vorziehen, wegen kosmetisch besserer Ergebnisse und kürzerer

Krankenhausaufenthalte bei gleicher Effektivität, und sich gegen die offene Sternotomie entscheiden. Ein Studiendesign ähnlich des MGTX-Trials, in dem die offene Sternotomie durch ein minimal-invasives Verfahren ersetzt wird, wäre jedoch denkbar (Mengheshia et al., 2021). In Zukunft wird neben der Effektivität zunehmend der sozioökonomische Einfluss bedeutsam, wobei minimal-invasive Verfahren im Trend liegen. Ein Vergleich verschiedener minimal-invasiver Verfahren im Rahmen einer randomisierten und kontrollierten Studie erscheint daher attraktiv und aufgrund der Ergebnisse kleinerer Studien auch ethisch vertretbar. Alternativ könnten prospektive Register für jeden Patienten, der sich einer chirurgischen Thymektomie unterzieht, angelegt werden. Diese haben im Vergleich zu randomisiert kontrollierten Studien den Vorteil, dass sie deutlich kostengünstiger sind, es keine speziellen Einschlusskriterien gibt und dementsprechend auch Patienten, die sich für eine offen chirurgische Therapie entscheiden, weiterhin miterfasst werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Aydin, Y., Ulas, A. B., Mutlu, V., Colak, A., & Eroglu, A. (2017). Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The Eurasian journal of medicine*, 49(1), 48-52. doi:10.5152/eurasianjmed.2017.17009
- 2) Bain, P. G., Motomura, M., Newsom-Davis, J., Misbah, S. A., Chapel, H. M., Lee, M. L., . . . Lang, B. (1996). Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 47(3), 678-683. doi:10.1212/wnl.47.3.678
- 3) Barth, D., Nabavi Nouri, M., Ng, E., Nwe, P., & Bril, V. (2011). Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 76(23), 2017-2023. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e5505
- 4) Benatar, M., Sanders, D. B., Burns, T. M., Cutter, G. R., Guptill, J. T., Baggi, F., . . . Wolfe, G. I. (2012). Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve*, 45(6), 909-917. doi:10.1002/mus.23330
- 5) Binks, S., Vincent, A., & Palace, J. (2016). Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *Journal of neurology*, 263(4), 826-834. doi:10.1007/s00415-015-7963-5
- 6) Buentzel, J., Straube, C., Heinz, J., Roever, C., Beham, A., Emmert, A., . . . Emmert, A. (2017). Thymectomy via open surgery or robotic video assisted thoracic surgery: Can a recommendation already be made? *Medicine*, 96(24), e7161-e7161. doi:10.1097/MD.00000000000007161
- 7) Burns, T. M., Graham, C. D., Rose, M. R., & Simmons, Z. (2012). Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve*, 46(1), 9-25. doi:https://doi.org/10.1002/mus.23245
- 8) Burns, T. M., Sadjadi, R., Utsugisawa, K., Gwathmey, K. G., Joshi, A., Jones, S., . . . Conaway, M. (2016). International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle & Nerve*, 54(6), 1015-1022. doi:https://doi.org/10.1002/mus.25198

- 9) Cabrera-Maqueda, J. M., Alba-Isasi, M. T., Hernández, R., Arroyo-Tristán, A., & Morales-Ortiz, A. (2020). [Thymectomy in thymomatous and non-thymomatous myasthenia gravis: analysis of a cohort of 46 patients]. *Rev Neurol*, 70(6), 213-219. doi:10.33588/rn.7006.2019411
- 10) Dau, P. C., Lindstrom, J. M., Cassel, C. K., Denys, E. H., Shev, E. E., & Spitler, L. E. (1977). Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 297(21), 1134-1140. doi:10.1056/nejm197711242972102
- 11) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2017). Leitlinien der DGN: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Retrieved from <https://www.dgn.org/leitlinien/3005-II-68-II-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>
- 12) Eienbröker, C., Seitz, F., Spengler, A., Kurz, H., Seipelt, M., Sommer, N., . . . Tackenberg, B. (2014). Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve*, 50(6), 999-1004. doi:10.1002/mus.24259
- 13) Erbguth, F. J., Grehl, H., Grehl, T., Hahn, J.-M., Hecht, M., Jaspert-Grehl, A., . . . Wiltfang, J. (2016). Myasthenia gravis. In H. Grehl & F.-M. Reinhardt (Eds.), *Checkliste Neurologie* (6. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- 14) Erşen, E., Kılıç, B., Kara, H. V., İşcan, M., Sarbay, İ., Demirkaya, A., . . . Kaynak, K. (2018). Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma and myasthenia gravis. *Wideochirurgia i inne techniki maloinwazyjne = Videosurgery and other miniinvasive techniques*, 13(3), 376-382. doi:10.5114/wiitm.2018.75835
- 15) Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*, 36(2), 311-337. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.011
- 16) Fok, M., Bashir, M., Harky, A., Sladden, D., DiMartino, M., Elsyed, H., . . . Shackcloth, M. J. (2017). Video-Assisted Thoracoscopic versus Robotic-Assisted Thoracoscopic Thymectomy: Systematic Review and Meta-analysis. *Innovations*, 12(4), 259-264. doi:10.1097/imi.0000000000000382

- 17) Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., Bolgert, F., Eymard, B., Stojkovic, T., . . . Chevret, S. (2005). Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*, 62(11), 1689-1693. doi:10.1001/archneur.62.11.1689
- 18) Gehlen, W., & Delank, H.-W. (2010). Myasthenia gravis pseudoparalytica (Erb-Goldflam). In W. Gehlen & H.-W. Delank (Eds.), *Neurologie* (12., vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- 19) Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(26), 2570-2581. doi:10.1056/NEJMra1602678
- 20) Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, 14(10), 1023-1036. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3
- 21) Grauer, O., Wolff, D., Bertz, H., Greinix, H., Kühl, J.-S., Lawitschka, A., . . . Kleiter, I. (2010). Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*, 133(10), 2852-2865. doi:10.1093/brain/awq245
- 22) Grigor'eva, V. N., & Ruin, V. A. (2007). [The influence of psychic stress on the clinical manifestations and course of myasthenia gravis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 107(6), 17-25.
- 23) Herrlinger, U., Weller, M., Dichgans, J., & Melms, A. (2000). Association of primary central nervous system lymphoma with long-term azathioprine therapy for myasthenia gravis? *Ann Neurol*, 47(5), 682-683.
- 24) Hohlfeld, R., Michels, M., Heininger, K., Besinger, U., & Toyka, K. V. (1988). Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology*, 38(2), 258-261. doi:10.1212/wnl.38.2.258
- 25) Huppelsberg, J., & Walter, K. (2013). Die chemische Synapse. In J. Huppelsberg & K. Walter (Eds.), *Kurzlehrbuch Physiologie* (4. aktualisierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.

- 26) Imbach, P., Barandun, S., d'Apuzzo, V., Baumgartner, C., Hirt, A., Morell, A., . . . Wagner, H. P. (1981). High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, *1*(8232), 1228-1231. doi:10.1016/s0140-6736(81)92400-4
- 27) Imielski, B., Kurihara, C., Manerikar, A., Chaudhary, S., Koterski, S., Odell, D., . . . Bharat, A. (2020). Comparative effectiveness and cost-efficiency of surgical approaches for thymectomy. *Surgery*, *168*(4), 737-742. doi:10.1016/j.surg.2020.04.037
- 28) Jaretzki, A., Steinglass, K. M., & Sonett, J. R. (2004). Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, *24*(1), 49-62. doi:10.1055/s-2004-829596
- 29) Jayam Trough, A., Dabi, A., Solieman, N., Kurukumbi, M., & Kalyanam, J. (2012). Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*, *2012*, 874680. doi:10.1155/2012/874680
- 30) Kauppi, J., Atula, S., Strbian, D., Robinson, E., Alho, H., Sihvo, E., . . . Räsänen, J. (2020). Improvement in symptom remission rate following robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, *30*(6), 827-833. doi:10.1093/icvts/ivaa021
- 31) Kerty, E., Elsaï, A., Argov, Z., Evoli, A., & Gilhus, N. E. (2014). EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*, *21*(5), 687-693. doi:10.1111/ene.12359
- 32) Köhler, W., Bucka, C., & Klingel, R. (2011). A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher*, *26*(6), 347-355. doi:10.1002/jca.20317
- 33) Konishi, T. (2008). [Plasmapheresis in patients with myasthenia gravis]. *Nihon Rinsho*, *66*(6), 1165-1171.
- 34) Li, F., Li, Z., Chen, Y., Bauer, G., Uluk, D., Elsner, A., . . . Rückert, J.-C. (2019). Thymectomy in ocular myasthenia gravis before generalization results in a higher remission rate. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *57*(3), 478-487. doi:10.1093/ejcts/ezz275

- 35) Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). Synapse. In R. Lüllmann-Rauch & E. Asan (Eds.), *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- 36) Mantegazza, R., Bernasconi, P., & Cavalcante, P. (2018). Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Current Opinion in Neurology*, 31(5), 517-525. doi:10.1097/wco.0000000000000596
- 37) Masaoka, A., Nagaoka, Y., & Kotake, Y. (1975). Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum: Current procedures in thymectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 70(4), 747-754. doi:https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)40309-7
- 38) Masuhr, K.-F., Masuhr, F., & Neumann, M. (2013). Myasthenia gravis. In K.-F. Masuhr & M. Neumann (Eds.), *Duale Reihe Neurologie* (7. Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- 39) Mattle, H., & Fischer, U. (2021). Erkrankungen der Muskulatur (Myopathien). In H. Mattle & U. Fischer (Eds.), *Kurzlehrbuch Neurologie* (5., überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag KG.
- 40) Mattle, H., Mumenthaler, M., & Schroth, G. (2015a). Myasthenia gravis pseudoparalytica. In H. Mattle, M. Mumenthaler, & G. Schroth (Eds.), *Kurzlehrbuch Neurologie* (4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- 41) Mattle, H., Mumenthaler, M., & Schroth, G. (2015b). Reizübermittlung an der motorischen Endplatte und Reizweiterleitung. In H. Mattle, M. Mumenthaler, & G. Schroth (Eds.), *Kurzlehrbuch Neurologie* (4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- 42) Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., . . . Wiendl, H. (2016). Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of neurology*, 263(8), 1473-1494. doi:10.1007/s00415-016-8045-z
- 43) Menghessa, H., Schroeter, M., Doerr, F., Schlachtenberger, G., Heldwein, M. B., Chiapponi, C., . . . Hekmat, K. (2021). Der Stellenwert der Thymektomie ohne Thymom in der Therapie der Myasthenia gravis. *Der Chirurg*. doi:10.1007/s00104-021-01436-3

- 44) Michels, M., Hohlfeld, R., Hartung, H. P., Heininger, K., Besinger, U. A., & Toyka, K. V. (1988). Myasthenia gravis: discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol*, 24(6), 798. doi:10.1002/ana.410240619
- 45) Miller, R. G., Filler-Katz, A., Kiproff, D., & Roan, R. (1991). Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology*, 41(6), 923. doi:10.1212/WNL.41.6.923
- 46) Muppidi, S., Silvestri, N. J., Tan, R., Riggs, K., Leighton, T., & Phillips, G. A. (2022). Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle & Nerve*, n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1002/mus.27476
- 47) Myasthenia Gravis Foundation of America. (2015). Clinical Overview of MG. Retrieved from <https://myasthenia.org/For-Professionals/Clinical-Overview-of-MG>
- 48) Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., . . . Verschuuren, J. (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *2020 Update*, 96(3), 114-122. doi:10.1212/wnl.00000000000011124
- 49) O'Donovan, P., Perrett, C. M., Zhang, X., Montaner, B., Xu, Y. Z., Harwood, C. A., . . . Karran, P. (2005). Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*, 309(5742), 1871-1874. doi:10.1126/science.1114233
- 50) O'Sullivan, K. E., Kreaden, U. S., Hebert, A. E., Eaton, D., & Redmond, K. C. (2019). A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. *Ann Cardiothorac Surg*, 8(2), 174-193. doi:10.21037/acs.2019.02.04
- 51) Pinching, A. J., & Peters, D. K. (1976). Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet*, 2(8000), 1373-1376. doi:10.1016/s0140-6736(76)91917-6
- 52) Qian, L., Chen, X., Huang, J., Lin, H., Mao, F., Zhao, X., . . . Ding, Z. (2017). A comparison of three approaches for the treatment of early-stage thymomas: robot-assisted thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery, and median sternotomy. *J Thorac Dis*, 9(7), 1997-2005. doi:10.21037/jtd.2017.06.09

- 53) Roberts, P. F., Venuta, F., Rendina, E., De Giacomo, T., Coloni, G. F., Follette, D. M., . . . Benfield, J. R. (2001). Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *122*(3), 562-568. doi:10.1067/mtc.2001.116191
- 54) Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., . . . Narayanaswami, P. (2016a). International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Executive summary*, *87*(4), 419-425. doi:10.1212/wnl.0000000000002790
- 55) Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., . . . Narayanaswami, P. (2016b). International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*, *87*(4), 419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790
- 56) Schneider-Gold, C., & Toyka, K. V. (2007). Myasthenia gravis: Pathogenese und Immuntherapie. *Deutsches Ärzteblatt*, *104*(7), 420-426.
- 57) Sholtis, C., Teymourash, M., Berry, M., Backhus, L., Bhandari, P., He, H., . . . Shrager, J. (2020). Transcervical Thymectomy Is the Most Cost-Effective Surgical Approach in Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg*, *109*(6), 1705-1712. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.01.047
- 58) Siwachat, S., Tantraworasin, A., Lapisatepun, W., Ruengorn, C., Taioli, E., & Saeteng, S. (2018). Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian Journal of Surgery*, *41*(1), 77-85. doi:https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.006
- 59) Solis-Pazmino, P., Baiu, I., Lincango-Naranjo, E., Trope, W., Prokop, L., Ponce, O. J., & Shrager, J. B. (2021). Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis. *Neurology*, *97*(4), e357. doi:10.1212/WNL.0000000000012153
- 60) Sonett, J. R., & Jaretzki, A., 3rd. (2008). Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci*, *1132*, 315-328. doi:10.1196/annals.1405.004

- 61) Stangel, M., & Gold, R. (2011). [Administration of intravenous immunoglobulins in neurology. An evidence-based consensus: update 2010]. *Nervenarzt*, 82(4), 415-416, 418, 420 passim. doi:10.1007/s00115-010-3059-8
- 62) Sudulagunta, S. R., Sepehrar, M., Sodalagunta, M. B., Settikere Nataraju, A., Bangalore Raja, S. K., Sathyanarayana, D., . . . Burra, H. K. (2016). Refractory myasthenia gravis - clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci*, 14, Doc12. doi:10.3205/000239
- 63) Wang, S., Breskovska, I., Gandhi, S., Punga, A. R., Guptill, J. T., & Kaminski, H. J. (2018). Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(7), 573-588. doi:10.1080/14737175.2018.1491310
- 64) Wolfe, G. I., Kaminski, H. J., Aban, I. B., Minisman, G., Kuo, H.-C., Marx, A., . . . Cutter, G. R. (2016). Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 511-522. doi:10.1056/NEJMoa1602489
- 65) Ye, B., Tantai, J. C., Li, W., Ge, X. X., Feng, J., Cheng, M., & Zhao, H. (2013). Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma. *World J Surg Oncol*, 11, 157. doi:10.1186/1477-7819-11-157
- 66) Yu, S., Li, F., Chen, B., Lin, J., Yang, M., Fu, X., . . . Bu, B. (2015). Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurol Scand*, 131(2), 94-101. doi:10.1111/ane.12289
- 67) Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Hoffmann, L., Kornblum, C., Schmidt, S., Vetter, H., & Walger, P. (2006). Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Organs*, 30(8), 597-605. doi:10.1111/j.1525-1594.2006.00268.x
- 68) Zinman, L., Ng, E., & Brill, V. (2007). IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 68(11), 837-841. doi:10.1212/01.wnl.0000256698.69121.45

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuromuskuläre Endplatte	14
Abbildung 2: Myasthenia gravis	15
Abbildung 3: Quantitativer Myasthenia Gravis Score und Prednison-Dosis nach Behandlungsgruppe	35
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der präoperativen MGFA-Stadien	41
Abbildung 5: Pyridostigmin-Rate vor und nach Thymektomie	44
Abbildung 6: Kortison-Rate vor und nach Thymektomie	44
Abbildung 7: Kortison-Dosis vor und nach Thymektomie	45
Abbildung 8: MG-ADL-Score vor und nach Thymektomie	46
Abbildung 9: Stationärer Aufenthalt nach Thymektomie	51

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Clinical Classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).	17
Tabelle 2: Clinical Classification of the Myasthenia Gravis Foundation of America; Subgruppen (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015).	17
Tabelle 3: Klassifikation der Myasthenia gravis nach Erkrankungsalter	18
Tabelle 4: Klassifikation der Myasthenia gravis nach Antikörpern	18
Tabelle 5: Klinisch-pathogenetische Klassifikation der MG (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).	19
Tabelle 6: Medikamente, die eine MG verschlechtern können (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).	21
Tabelle 7: Myasthenie-Score, modifiziert nach Besinger und Toyka (Schneider-Gold & Toyka, 2007).	22
Tabelle 8: MG-ADL-Score in deutscher Sprache (Muppidi et al., 2022).	24
Tabelle 9: Differentialdiagnosen der Myasthenia gravis (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).	28
Tabelle 10: Zusammensetzung des Patientenkollektivs nach Operationsmethode und Myastheniaform	37
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Myasthenieformen	40
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der MGFA-Stadien	41
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Myasthenieformen nach Antikörperserologie	42
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der eingenommenen Medikation	42
	69

Tabelle 15: Präoperative und klinische Charakteristika	47
Tabelle 16: Präoperative Medikation und Scores	49
Tabelle 17: Intra- und perioperative Charakteristika	50
Tabelle 18: Postoperative Medikation und Scores	52