

Aus der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-,Thorax-  
und Kinderchirurgie der Alb Fils Klinik, Göppingen  
Chefarzt Prof. Dr. Riedl  
und  
der Abteilung für Neurologie, Christophsbad Göppingen  
Chefarzt Prof. Dr. Sommer

**Klinische Ergebnisse und Titerverlauf über sechs Jahre  
nach radikaler, transsternaler Thymektomie bei okulärer  
und generalisierter Myasthenia gravis**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von  
Mariette Solange Nago Ngnetiwe  
aus Bafoussam / Kamerun  
2013



Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Roland Eisele  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Friedrich Schumm  
Tag der Promotion: 08. 05. 2014



Für meine Kinder Jan und Philip

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	VI
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1	Geschichte der Myasthenia gravis	1
1.2	Entwicklungsgeschichte des Thymus	3
1.3	Epidemiologie und Pathophysiologie der Myasthenia gravis	3
1.4	Begründung der Arbeit	4
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	
2.1	Patienten und Gruppenbildung	8
2.2	Klinische Klassifikation	9
2.3	Scoreerhebung	10
2.4	Immunologische Parameter/ Antikörpertiter	12
2.5	Medikamentöse Therapie	13
2.6	Operationsindikation	13
2.7	Topographie des Thymus	14
2.8	Narkose und Operationstechnik	15
2.9	Postoperative Behandlung	16
2.10	Histologie	17
2.11	Statistik	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	
3.1	Operation und klinischer postoperativer Verlauf	19
3.2	Score	20
3.2.1	im postoperativen Verlauf	20
3.2.2	in Abhängigkeit vom histologischen Befund	23
3.2.3	in Abhängigkeit vom Geschlecht	26
3.2.4	in Abhängigkeit vom Alter	29
3.2.5	in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer	32
3.2.6	in Abhängigkeit von Antikörper gegen AChR- Protein	35
3.3	Antikörpertiter gegen AChR-Protein	38
3.3.1	im postoperativen Verlauf	38
3.3.2	in Abhängigkeit vom histologischen Befund	40

3.3.3	in Abhängigkeit vom Geschlecht	44
3.3.4	in Abhängigkeit vom Alter	47
3.3.5	in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer	50
3.4	Medikamentöse Therapie	53
3.4.1	im postoperativen Verlauf	53
3.4.2	in Abhängigkeit vom histologischen Befund	56
3.4.3	in Abhängigkeit vom Geschlecht	58
3.4.4	in Abhängigkeit vom Alter	60
3.4.5	in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer	62
3.4.6	in Abhängigkeit von Antikörper gegen AChR-Protein	64
3.5	Klinische Ergebnisse	66
3.5.1	im postoperativen Verlauf	66
3.5.2	in Abhängigkeit vom histologischen Befund	67
3.5.3	in Abhängigkeit vom Geschlecht	68
3.5.4	in Abhängigkeit vom Alter	68
3.5.5	in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer	68
3.5.6	in Abhängigkeit von Antikörper gegen AChR-Protein	69
3.6	Statistik	73
3.6.1	Remission in Abhängigkeit vom Antikörperabfall gegen AChR-Protein (Kaplan-Meier-Analyse)	73
3.6.2	Vergleich der Prognosegruppen im Score und Titerabfall (Wilcoxon-Test)	74
3.6.3	Korrelation zwischen Titerabfall und Scoreabfall (Korrelationskoeffizient)	75
3.6.4	Vergleich der Gesamtremission bei verschiedenen Myasthenieformen	75
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1	Operativer und postoperativer Verlauf	76
4.2	Score	83
4.3	Antikörper gegen AChR-Protein	85
4.4	Medikamentöse Therapie	89
4.5	Klinische Ergebnisse	91
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	97
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	99
<b>7</b>	<b>Tabellenanhang</b>	112

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AK	Antikörper
d	Tag
F	Frauen
Gruppe 1	Patienten mit okulärer Myasthenia gravis
Gruppe 2	Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis
Gesamtgruppe	Patienten mit okulärer und generalisierter Myasthenia gravis, Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammen
J	Jahr
M	Männer
m	männlich
MG	Myasthenia gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of Amerika
MuSK	Muskelspezifische Thyrosinkinase
n	Anzahl der Patienten
nmol/l	nanomol / Liter
Pat.	Patient
postop.	postoperativ
praeop.	praeoperativ
Std. Abw.	Standardabweichung
VATS	Video-assistierte thorakoskopische Thymektomie
w	weiblich
z.B	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1 Geschichte der Myasthenia gravis

Erstmalig wurden die Symptome einer Myasthenia gravis (MG) mit charakteristischer, ausgeprägter Ermüdbarkeit der Willkürmuskulatur bei Belastung durch den englischen Arzt Willis im Jahr 1672 (Poudel et al. 2003) beschrieben. Über 200 Jahre später wurde die Symptomatik als eigenständiges Krankheitsbild erwähnt (Erb 1879). Goldflam (1893) und Jolly (1895) bezeichneten diese typische Erschöpfungsreaktion dann als myasthenische Reaktion, woraus sich der Name der Myasthenia gravis ableitet.

Nachdem zwischenzeitlich die Symptome der MG anderen Krankheiten wie der Bulbärparalyse (Wilks 1877) oder der Hysterie (Oppenheim 1887) zugeordnet wurden, hat die autoptische Beobachtung eines Thymustumors bei einem myasthenischen Patienten durch Laquer und Weigert (1901) den Zusammenhang zwischen MG und Thymuserkrankungen nahegelegt.

Zu Beginn des 20sten Jahrhunderts wurde die erste in der Literatur beschriebene Operation am Thymus vorgenommen (Rehn 1906). Dabei wurde der Thymus von cervical unter dem Brustbein nach cranial luxiert und an der Hinterseite des Manubriums fixiert, was zu einer Verbesserung der Atmung führte.

Die 1911 von Ferdinand Sauerbruch erstmals durchgeführte transzervikale Thymektomie zeigte eindrucksvoll die postoperative Rückbildung der Myastheniesymptome. Schumacher und Roth (1912) haben dies unter dem Titel „Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedow mit Myasthenia“ publiziert. Von Haberer konnte 1917 ebenfalls von einem deutlichen Therapieerfolg bei einem Myastheniepatienten mit Thymom nach Thymektomie berichten (von Haberer 1917).

Die erste transsternale Thymektomie wurde von Blalock im Jahr 1936 vorgenommen, die er jedoch erst 1939 veröffentlichte (Blalock et al. 1939). Die erste größere Studie über den Verlauf nach Thymektomie bei 20 Patienten folgte dann 1944 (Blalock 1944). Große Zurückhaltung gegenüber dem operativen Vorgehen resultierte jedoch aus der relativ hohen Morbidität und Mortalität.

Während Blalock als Pionier der modernen Thymektomie angesehen werden kann, hat Keynes in den vierziger und fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts das transsternale Vorgehen perfektioniert, welches über lange Zeit als Standard

für die Thymektomie galt (Keynes 1946, Keynes 1954).

Die Thymektomie ist bis heute bei bestimmten Formen der MG eine bedeutsame Therapieoption (Gronseth u. Barohn 2000). So ist es verständlich, dass in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts unterschiedliche, auch weniger invasive Operationstechniken entwickelt wurden, wobei von allen Operateuren die totale Entfernung allen Thymusgewebes im Thorax und Halsbereich gefordert wurde (Merlini u. Clarke 1990).

So wurde zum Beispiel die transcervicale Thymektomie unter Verwendung spezieller Retraktoren favorisiert (Ferguson 1996). Ein Schritt weiter in Richtung Thorakotomie war die Kombination des cervicalen Zuganges mit einer partiellen Sternotomie (LoCicero III 1996). Jaretzki et al. haben jedoch bereits 1988 die „en bloc transcervicale, transsternale maximale Thymektomie“ als obligates Vorgehen für die Thymektomie als therapeutischen Schritt im Rahmen der MG herausgestellt und standardisiert (Jaretzki et al. 1988).

Diese Operation ist heute nur noch mit einer sehr geringen Mortalität und Morbidität verbunden (Jaretzki u. Wolff 1988). Um das Operationstrauma und kosmetische Probleme weiter zu reduzieren, wurde in den neunziger Jahren das minimal-invasive Verfahren entwickelt (Landreneau et al. 1992, Mack u. Scruggs 1998), wobei ähnlich wie beim cervicalen Vorgehen Zweifel hinsichtlich der Radikalität des Eingriffs bestehen (Jaretzki 1997).

Alternativ zur Operation entwickelten sich medikamentöse Therapieformen. Insbesondere die Einführung der Cholinesterasehemmer (Walker 1934) verbesserte die Prognose der Myastheniepatienten grundlegend (Keeney u. Keeney 1997). Vor allem die Erkenntnis, dass es sich bei MG um eine Autoimmunerkrankung handelt (Simpson 1960), eröffnete die Möglichkeit, neben der symptomatischen Behandlung mit Cholinesterasehemmern auch immunsuppressive Medikamente wie Glukokortikosteroide und Zytostatika einzusetzen. Über die Plasmapherese wurde eine weitere Therapiemethode entwickelt, durch die mittels Entfernung von Antikörpern (AK) eine Befundverbesserung erzielt werden kann (Pinching et al. 1976).

Eine erste umfassende und auch heute noch klinisch relevante Einteilung der MG wurde 1958 von Osserman publiziert, wobei die Patienten in Anhängigkeit von betroffenen Muskelgruppen und der Schwere der Funktionsstörung in insgesamt fünf Klassen eingeteilt werden. Diese Einteilung ist von der „Myasthenia Gravis Foundation of America“ (MGFA) modifiziert worden, indem zusätzlich Subgruppen

gebildet werden, die die betroffenen Muskelregionen charakterisieren.

## **1.2 Entwicklungsgeschichte des Thymus**

Aus dem Schlunddarm entwickeln sich am Ende des ersten Monats mehrere Schlundtaschen, was nach epithelialer Auskleidung zur Entstehung von inneren Organen führt. Thymusgewebe, das in der sechsten Entwicklungswoche aus der dritten Schlundtasche entsteht, wandert nach caudal ins vordere obere Mediastinum. Entlang dieser Organverlagerung können kleinere Thymusfragmente losgelöst werden, die sich komplett zurückbilden können oder aber als ektopes Thymusgewebe persistieren. Das Wachstum setzt sich nach der Geburt bis zur Pubertät fort, der Thymus verkleinert sich dann im zunehmenden Maße, das Parenchym atrophiert und wird durch Fettgewebe ersetzt (Sadler 2003).

## **1.3 Epidemiologie und Pathophysiologie der Myasthenia gravis**

Die MG ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die durch eine Autoimmunreaktion gegen nicotinerge postsynaptische Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) und/oder andere Bestandteile auf der postsynaptischen Membran bedingt ist.

Die jährliche Inzidenz beträgt 1 bis 2, die Prävalenz 20 bis 50 bezogen auf 100000 Menschen. Alter und Geschlecht spielen bei der Zuordnung eine Rolle. In der zweiten und dritten Lebensdekade sind mehr Frauen, in der sechsten und siebten Dekade mehr Männer betroffen (Gold u. Schneider-Gold 2008).

In der überwiegenden Zahl werden AK gegen die nicotineren AChR der postsynaptischen Membran gebildet. Die AChR der motorischen Endplatte werden als Antigen attackiert, die postsynaptische Membran wird zerstört. Es kommt zu einer Reduktion der für die Bildung eines normalen Endplattenpotentials zur Verfügung stehenden AChR und bei repetitiver Aktivierung zu einer zunehmenden Verkleinerung des Endplattenpotentials (Skeie et al 2006).

In den anderen Fällen ist in fast der Hälfte die muskelspezifische Thyrosinkinase (MuSK) als Antigen und als Ziel für die immunologischen Attacken nachgewiesen. Dabei kommt es zur Zerstörung der Cytoskeleton-Membran in der Endplattenregion (Hoch et al 2001). Die restlichen Patienten bilden wahrscheinlich AK gegen noch unbekannte Strukturen der neuromuskulären Verbindung (Sieb 2012).

Die Ursache für die Autoimmunreaktion bei der MG ist nicht bekannt. Eine

genetische Disposition wird angenommen. Pathogenetisch bedeutsam ist eine Dysbalance von Immunreaktionen mit einer T- und B-zellvermittelten zellulären und humoralen Autoimmunreaktion gegen AChR-Protein, MuSK und andere noch nicht eindeutig klassifizierte Antigene auf der postsynaptischen Membran (Sommer et al. 2010).

Zumindest initial hat der Thymus bei der seronegativen Myasthenie und bei der AChR-AK positiven Myasthenie eine wesentliche pathogenetische Bedeutung. 90% der Patienten haben histologisch eine Thymusdysplasie, davon 70 bis 80% eine Hyperplasie, 15 bis 20% ein Thymom (Berrih et al. 1984, Roxanis et al 2001). Im Thymus exprimieren epitheliale myoide Zellen AChR-Proteine, gegen die ein Autoimmunprozess aktiviert wird. Es werden polyklonale AK vom IgG-Typ gegen antigene Determinanten des AChR beziehungsweise andere postsynaptische Membranteile gebildet. Dies führt zur Funktionsminderung der AChR unter anderem über eine Komplementaktivierung mit schlussendlicher Zerstörung der postsynaptischen Membran. Thymompatienten bilden oft auch zusätzlich AK gegen Antigene der quergestreiften Muskulatur wie Titin (Aarli et al. 1990) und gegen Ryanodine-Rezeptoren (Mygland et al. 1992).

Das klinische Erscheinungsbild der MG ist durch belastungsabhängige Schwäche und Ermüdbarkeit der Willkürmuskulatur mit Erholung in Ruhe gekennzeichnet. Entsprechend des klinischen Schweregrades und der topographischen Manifestation der betroffenen Muskulatur werden nach Klassifikation der Amerikanischen Myasthenie-Gesellschaften (MGFA) im Jahr 2000 (Wiendl 2012) die Patienten in fünf Klassen mit Subgruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1).

#### **1.4 Begründung der Arbeit**

Es ist allgemein akzeptiert, dass beim Vorliegen eines Thymoms unabhängig vom Ausmaß einer MG der potentiell maligne Tumor unter onkologischen Gesichtspunkten über eine Thorakotomie, meist die mediane Sternotomie entfernt wird (Wiendl 2012).

Bislang gibt es jedoch keine prospektiv randomisierte Untersuchung, die die Wirksamkeit der Thymektomie bei der MG belegt. In methodisch gut konzeptionierten Arbeiten konnte der deutliche Hinweis auf einen Nutzen dieser

Operation zumindest bei bestimmten Stadien und Ausprägungen der MG geführt werden (Skeie et al. 2006).

Verlaufsbeobachtungen nach Thymektomie zeigen, dass auf Grund unzureichender operativer Radikalität die MG nicht positiv beeinflusst werden konnte oder Jahre nach stattgehabter Operation ein neu entstandenes Rezidiv zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes führte (Rosenberg et al. 1983). Weiter haben histologische Untersuchungen des an den Thymus angrenzenden Fettgewebes in bis zu 98% Thymus-Gewebe nachgewiesen (Masaoka et al. 1975, Jaretzki u. Wolf 1988).

Diese Beobachtungen unterstreichen neben der Exstirpation des Thymus die Bedeutung einer radikalen Entfernung von allem mit dem Thymus in Zusammenhang stehendem Gewebe im Thorax- und Halsbereich, sodass vom Prinzip her die maximale Thymektomie angestrebt werden sollte (Jaretzki et al. 1988).

Der ausschließlich cervikale Zugangsweg zur Thymektomie wird heute unter dieser Prämisse von vielen als nicht adäquat angesehen (Masaoka et al. 1982; Henze et al. 1984). Das transsternale maximale Vorgehen, das dem Radikalitätsanspruch genügt, hat jedoch durch minimal-invasive Operationsmethoden einen ernst zu nehmenden Konkurrenten bekommen (Novellino et al. 1994; Bachmann et al. 2008), da das Operationstrauma geringer und die postoperative Narbenkosmetik günstiger ist, was die Akzeptanz für eine Operation insbesondere bei weiblichen Patienten angeblich erhöht. Für diese minimal-invasiven Eingriffe gibt es jedoch bislang keine prospektiven Vergleichsstudien mit der über eine Thorakotomie vorgenommenen „radikalen“ Thymusentfernung, sodass die thorakoskopische Thymektomie gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Wiendl 2012), nicht als neuer Therapiestandard gelten kann.

Die Radikalität der derzeitigen Operationsverfahren ist nicht vergleichbar. Der Nachweis von Thymusgewebe im Fett des Thorax- und Halsbereichs ist intraoperativ nicht zu leisten. Deshalb wäre eine entsprechende, das operative Vorgehen vergleichende Studie wünschenswert.

Eine prospektiv randomisierte Studie zur Evaluierung der unterschiedlichen Thymektomieverfahren bei der MG ist jedoch aus ethischen und auch Praktikabilitätsgründen heutzutage schwerlich vorstellbar. Andererseits haben Benson u. Hartz (2000) die Meinungen vertreten und auch überprüft, dass methodisch gut konzipierte Untersuchungen bezüglich der Aussage, dem Umfang und der Qualität gegenüber kontrollierten, randomisierten Studien nicht

zurückstehen müssen.

Die vorliegende Studie möchte die skizzierten Probleme berücksichtigen und Ergebnisse aufzeigen, die nach standardisiertem chirurgischem Vorgehen im Rahmen von jährlichen Nachuntersuchungen über sechs Jahre gewonnen wurden. Dabei soll durch Differenzierung nach Patientengruppen auch zur Operationsindikation für eine Thymektomie und zum Verhalten des immunologischen Status Stellung bezogen werden. Erfasst wurden der Score, der Antikörpertiter, die medikamentöse Begleittherapie und die klinischen Ergebnisse. Das operative Vorgehen ist einem vorgegebenen Standard unterworfen. Es wird eine maximale, extensive Thymusentfernung am Hals und im Thorax vorgenommen. Die Radikalität umfasst neben der eigentlichen Thymusentfernung die Resektion sämtlichen Fettgewebes im Mediastinum und im Halsbereich entlang der Thymushörner bis zu den unteren Schilddrüsenpolen und orientiert sich maßgeblich an den Vorgaben von Jaretzki (1997), um die größtmögliche Sicherheit zu haben, ein Rezidiv zu verhindern.

## 2. Methodik

Die Studie umfasst 111 Patienten, die in der Zeit von 1988 bis 2004 wegen einer MG thymektomiert wurden und bei denen die Operation mindestens sechs Jahre zurückliegt. Fünf Patienten sind während der Nachbeobachtungszeit verstorben, wobei die Todesursache nach Auskunft der behandelnden Hausärzte oder Neurologen nicht im Zusammenhang mit der MG oder der Thymektomie stand. Sieben Patienten waren im Nachbeobachtungszeitraum nicht mehr auffindig zu machen oder es konnten nicht alle geforderten Daten erhoben werden, sodass schlussendlich die Ergebnisse von 99 Patienten ausgewertet werden konnten.

Die Anlaufstelle für die zum Teil aus größerer Entfernung kommenden Patienten war die Neurologische Klinik Christophsbad in Göppingen (Prof. Dr. F. Schumm), wo die präoperative Diagnostik einschließlich Computertomographie oder Magnetresonanztomographie und die medikamentöse Einstellung durchgeführt wurden. Nach der Thymektomie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Klinik am Eichert in Göppingen (Prof. Dr. R. Eisele) wurden die Patienten postoperativ in die Neurologische Abteilung des Christophsbads Göppingen zurückverlegt, falls nötig die Medikation modifiziert und danach über mindestens sechs Jahre nachbetreut.

Die Untersuchungen wurden präoperativ bis zu vier Wochen vor der Operation, postoperativ bis zu vier Wochen nach der Operation sowie dann jährlich ein Mal über sechs postoperative Jahre durchgeführt. Die erfassten Parameter sind:

- der okuläre und generalisierte Score,
- der Antikörpertiter gegen AChR-Protein,
- die eventuell notwendige immunsuppressive Therapie,
- das klinische Stadium.

Bei klinischer Verschlechterung beziehungsweise Verdacht auf ein Rezidiv wurde eine Bildgebung veranlasst.

Es wurden folgende Stadien für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes definiert:

- komplette Remission: keine myasthenietyische Symptome (subjektiv und objektiv) und keine medikamentöse Therapie.
- pharmakogene Remission: keine myasthenietyische Symptome, aber noch medikamentöse Therapie notwendig.
- Gesamtremission: Summation von kompletter und pharmakogener Remission.
- Verbesserung: Klinische Beschwerden rückläufig im Vergleich zum prae-

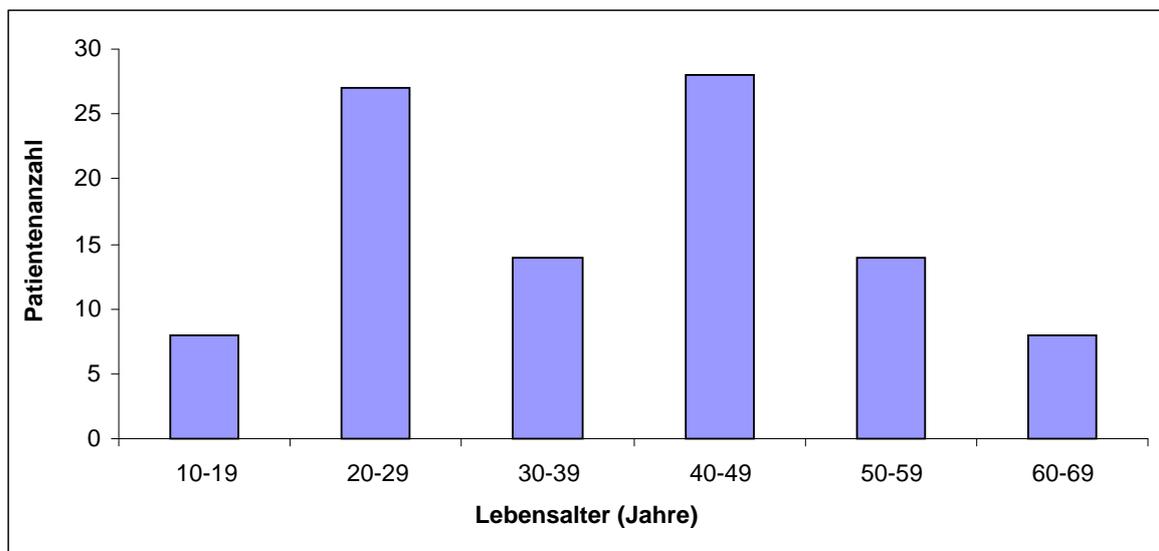
operativen Ausgangsbefund, weitere medikamentöse Therapie notwendig.

- Gleich: keine Änderung des klinischen Zustands.
- Schlechter: Verschlechterung im Vergleich zum präoperativen Ausgangsbefund.

Bei wenigen Patienten, die weit entfernt wohnten und bei denen eine komplette Remission vorlag, wurde der Untersuchungsbefund des behandelnden ortsansässigen Neurologen akzeptiert.

## 2.1 Patienten und Gruppenbildung

Das mittlere Lebensalter von unseren 99 Patienten betrug 47 Jahre (11 bis 69 Jahre). Die Alteraufteilung ist in der Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1:** Altersaufteilung der Patienten (Anzahl) zum Operationszeitpunkt in der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n = 99).

Im Hinblick auf allgemein akzeptierte Prognosefaktoren (Wiendl 2012; Park et al. 2006) wurden die Patienten unterteilt nach:

- der klinischen Klassifikation (MGFA-Klassifikation) einschließlich Scorebildung
- der histologischen Differenzierung: 49 Patienten hatten eine Hyperplasie, 37 Patienten eine Involution, 13 Patienten ein Thymom (davon acht maligne).
- dem Geschlecht: 65 Patienten waren weiblich; 34 waren männlich.
- dem Lebensalter zum Operationszeitpunkt: 50 Patienten waren jünger als 40 Jahre, 49 älter als 40 Jahre.
- der präoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt):

bei 77 Patienten betrug sie weniger als 2 Jahre, bei 22 mehr als 2 Jahre.

- dem AChR-Antikörperstatus: 27 Patienten waren seronegativ, 72 Patienten seropositiv.

## 2.2 Klinische Klassifikation

Die klinische Klassifizierung erfolgte präoperativ nach Osserman in der Modifikation der Myasthenia Gravis-Foundation of Amerika, MGFA 2000 (Wiendl 2012, Siehe Tabelle: 1). Diese neue Klassifikation berücksichtigt den Schweregrad der maximal betroffenen Muskelgruppen.

**Tabelle 1:** Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (modifizierte Myasthenia Gravis- Foundation of Amerika Klassifikation, 2000).

<b>Klasse I:</b>	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
<b>Klasse II:</b>	Leicht - bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
<b>Klasse III:</b>	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
<b>Klasse IV:</b>	Schwere generalisierte Myasthenie
<b>Klasse V:</b>	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung*;
<b>Die Klassen II bis IV lassen sich in 2 Subgruppen unterteilen</b>	
<b>A:</b>	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppe
<b>B:</b>	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen
* Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit: Klasse IVb	

Nach langjährigem Krankheitsverlauf ist bei den generalisierten MG-Formen oft eine Atrophie der betroffenen Muskulatur objektivierbar, vor allem der Muskeln des Kopfhalteapparates, der mimischen Muskeln und des Schultergürtels, was im Verlauf durch elektromyographische Untersuchungen objektiviert wurde.

Entsprechend dieser Unterteilung ergab sich zum Operationszeitpunkt folgende

Klassifizierung:

- Klasse I: 28 Patienten (28,3%)
- Klasse IIA: 55 Patienten (55,6%)
- Klasse IIB: 15 Patienten (15,1%)
- Klasse IIIA: 0 Patienten (0,0%)
- Klasse IIIB: 1 Patient (1,0%)
- Klasse IV: 0 Patienten (0,0%)

Patienten, die sich primär in der Klasse III und Klasse IV befanden, wurden präoperativ so intensiv medikamentös behandelt, dass sie zum Zeitpunkt der Operation nach klinischer Besserung mit einer Ausnahme (IIIB) der Klasse II zugeordnet werden konnten. Wenn man die Patienten der Klasse II und III (leichte und mäßiggradige generalisierte Myasthenie) zusammenfasst, ergeben sich 71 Patienten (71,7%), die eine generalisierte MG hatten.

Bei 21 Patienten mit Symptomen einer Myasthenie ergab sich die Operationsindikation unabhängig vom Ausmaß der Symptomatik wegen des Verdachts auf ein präoperativ im CT oder MRT vermutetes Thymom.

### **2.3 Scorewerterhebung**

Zur Bewertung des Schweregrades der MG beziehungsweise der genaueren Quantifizierung der Muskelschwäche wurden Scores gebildet. Dadurch lässt sich die klinische Ausprägung für die okuläre Symptomatik als okulärer Score, (Schumm u. Dichgans 1985, Tabelle 2) sowie für die generalisierte Symptomatik als generalisierter Score nach Besinger (Besinger et al. 1980, 1981, 1983), modifiziert nach Schumm (Schumm 2008), genauer quantifizieren und der Verlauf sowie der therapeutische Effekt besser beurteilen (Tabelle 3).

Ausgehend von der Klassifikation der MGFA wurden die 99 Patienten für die Scorebewertung in zwei Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Patienten mit okulärer MG entsprechen Klasse I.
- Gruppe 2: Patienten mit generalisierter MG entsprechen Klasse IIA bis IIIB.
- Gesamtgruppe: umfasst die Patienten der Gruppe 1 und 2.

Für die Patienten der Gruppe 1 wurde der okuläre Score berechnet. Weil jedoch prinzipiell die Möglichkeit besteht, dass ein Patient postoperativ passagere und gering ausgeprägte generalisierte Symptome zeigt, was in der vorliegenden Arbeit auch bei wenigen Patienten vorkam, wurde für diese Patienten zusätzlich ein

generalisierter Score berechnet. Für die Gruppe 2 mit generalisierter MG wurde nicht nur der generalisierte, sondern auch der okuläre Score berücksichtigt.

Patienten, bei denen die histologische Aufarbeitung postoperativ die Diagnose eines Thymoms ergab, wurden praeoperativ je nach klinischer Ausprägung der Gruppe 1 und Gruppe 2 zugeordnet.

**Tabelle 2:** Myasthenia gravis, Berechnung des okulären Score (nach Schumm u. Dichgans 1985) anhand der klinischen Symptomatik.

<b>Symptome der äußeren Augenmuskulatur (I)</b>	<b>Punkte</b>	<b>Lidsymptome (II)</b>
Paresen äußerer Augenmuskeln fehlend, keine Doppelbilder	0	Ptose fehlend auch bei anhaltendem Blick nach oben >1min (Simpson-Test)
Paresen in Endstellung, Doppelbilder in bis zu zwei Blickrichtungen	1	ein- oder beidseits Simpson-Test bis 60 s positiv
Paresen in Endstellung, Doppelbilder in bis zu drei Blickrichtungen	2	ein- oder beidseits Simpson-Test bis 30 s positiv
Paresen außerhalb 20° Exzentrizität in drei Muskeln, keine Doppelbilder bei Blick geradeaus	3	geringe Ptose einseitig spontan
Paresen bei längerem Lesen und fast immer Doppelbilder	4	geringe Ptose beidseits spontan
dauernd Doppelbilder	5	deutliche Ptose beidseits spontan, Pupillen noch frei
schwere Parese von mindestens drei Muskeln	6	Pupillen einseitig bedeckt
schwere Parese von mindestens vier Muskeln	7	Pupillen einseitig bedeckt
nur geringe Augenbewegung möglich	8	Iris beidseits noch sichtbar
ein Auge praktisch unbeweglich	9	Iris einseitig noch sichtbar
beide Augen praktisch unbeweglich	10	Augen beidseits geschlossen
<b>Auswertung: Gesamtpunktzahl aus (I+II)/ 2</b>		

**Tabelle 3:** Myasthenia gravis, Berechnung des generalisierten Score (nach Besinger et al 1983, modifiziert nach Schumm 2008) anhand der klinischen Symptomatik.

Score	4	3	2	1	0
<b>Arme vorhalten 90°stehend</b>	< 30s	> 30s	< 1,5 min	< 3 min	>3 min
<b>Beine vorhanden (im Liegen)</b>	< 30s	> 30s	< 1 min	< 1,5 min	> 2 min
<b>Kopf heben Rückenlage</b>	< 20s	> 20s	< 45 min	< 1,5 min	> 2 min
<b>Kopf heben Bauchlage</b>	< 20s	> 20s	< 45 min	< 1,5 min	> 2 min
<b>Vitalkapazität(L) männlich, weiblich</b>	< 1,5 < 1,3	> 1,5 > 1,3	< 2,0 < 1,7	< 2,5 < 2,0	> 3,5 > 3,0
<b>Kauen</b>	schwerste Beeinträchtigung, Magensonde nötig	Mittelschwere Behinderung, welche Nahrung möglich	leichte Beeinträchtigung (sofort) und schnelle Ermüdung beim Kauen	geringgradige Störung nur bei längerer Belastung	nicht beeinträchtigt
<b>Schlucken</b>	schwerste Beeinträchtigung, Magensonde nötig	inkompletter Gaumensegelschluss	leichte Schluckstörung (sofort)	oft nur gelegentlich auftretend z. B. am Abend	nicht beeinträchtigt
<b>Gesichtsmuskeln</b>	kein mimischer Ausdruck	inkompletter Lidschluss	leichte Lidschlusschwäche (sofort)	geringgradige Störung, z. B. bei längerem Lachen	nicht beeinträchtigt
<b>Sprache</b>	kaum verständliche Sprache	nasale schwer verständliche Sprache	leichte Artikulationsstörung	geringgradige Störung, z. B. nach längerem Vorlesen	nicht beeinträchtigt

Myasthenie-Score =  $\frac{\text{Addition der einzelnen Score-Punkte (generalisierter Teil)}}{\text{Anzahl der Belastungstests bzw. Beurteilungskriterien}}$  (generalisiert)

## 2.4 Immunologische Parameter/Antikörpertiter

Der Höhe der Antikörperspiegel gegen AChR-Protein wurde nach einem modifizierten Immunpräzipitationsessay (Lindstrom et al. 1976, Toyka et al. 1979) gemessen. Die Untersuchungen wurden im Institut für Klinische Chemie der Ludwig Maximilian Universität, München ausgeführt.

Der Antikörpertiter wurde in nanomol/Liter (nmol/l) im Serum gemessen, der Antikörpertiter > 0,2 nmol/l ist beim Erwachsenen pathologisch.

## 2.5 Medikamentöse Therapie

Die prä- und postoperative Medikation von Cholinesterasehemmern, Glukokortikosteroiden und Immunsuppressiva wurde dokumentiert.

Cholinesterasehemmer wurden in der Regel bis zu 400-600 mg/d, verteilt auf vier bis sechs Einzeldosen, gegeben. Kam es zu keiner Stabilisierung, wurde frühzeitig eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikosteroiden und je nach Ansprechen, mit Azathioprin kombiniert, eingeleitet.

Anfänglich erhielten die Patienten 12,5-15 mg/d Glukokortikosteroide für eine Woche. Je nach Verlauf wurde in 12,5-25 mg Schritten gesteigert. Die Maximaldosis betrug 75-100 mg/d (1-1,5 mg/kg KG). Bei der Kombinationstherapie konnte bei Stabilisierung nachfolgend alle zwei bis vier Wochen um 12,5-25 mg reduziert werden bis hin zu einer Erhaltungsdosis von 7,5-25 mg. Initial musste auf eine bedrohliche Verschlechterung der Myasthenie unter Glukokortikosteroidgabe geachtet werden.

Die Azathioprinosis war 2-3 mg/kg KG/d, beginnend mit 50 mg. Bei guter Verträglichkeit Steigerung jeden zweiten Tag bis zum Erreichen der Enddosis von 150 - 200 mg/d. Die Kontrolle des Blutbildes erfolgte anfangs wöchentlich. Bei Leukozytenwerten unter 3000/ul wurde die Azathioprinosis halbiert. Bei einem Wert unter 2000/ul wurde die Behandlung beendet, bis der Leukozytenwert sich stabilisiert hatte. Bei diesen Patienten wurde laborchemisch ein Thiopurine-Methyltransferase-Mangel ausgeschlossen, um eine potentiell lebensgefährliche Myelodepression zu verhindern. Auf weitere bedeutsame Interaktionen von Azathioprin wie zum Beispiel mit Allopurinol, die ebenfalls zu einer lebensgefährlichen Myelodepression führen können, wurde geachtet.

## 2.6 Operationsindikation

Die Indikation zur Thymektomie wurde gestellt bei:

- Patienten mit rein okulärer Symptomatik ohne spontane Remission oder ohne befriedigende Besserung auf Cholinesterasehemmer innerhalb von sechs Monaten.
- Patienten mit klinischer und/oder neurophysiologisch objektiver generalisiert MG.
- Patienten mit Verdacht auf ein Thymom auf Grund des CT oder MRT

unabhängig vom Ausmaß der Myastheniesymptomatik.

Bei 21 Patienten bestand in der präoperativen Bildgebung ein Thymomverdacht. Dieser konnte aber intraoperativ beziehungsweise histologisch nur bei 13 Patienten bestätigt werden.

## **2.7 Topographie des Thymus**

Der Thymus unterliegt einer Involution während und nach der Pubertät. Das Parenchym wird in zunehmendem Maße durch Fettgewebe ersetzt. Der Thymus ist dann von einer blassen rosagelben Farbe. Er ist paarig angelegt, die unsymmetrischen Lappen sind in der Mitte über dem Pericard verbunden. Versprengte Thymusnester, die makroskopisch zuerst nicht erkennbar sind, lassen sich mikroskopisch im perithymischen Fettgewebe des Thorax und des Halsbereiches nachweisen (Hafferl 1957, Kirschner 2000). Der untere Thymusrand liegt in Höhe des vierten Rippenknorpels. Nach cranial gehen die von der geraden Halsmuskulatur bedeckten zwei Thymushörner meist über, selten unter der Vena brachiocephalica bis in Höhe des jeweiligen unteren Schilddrüsenpols und sind lateral und dorsal davon lokalisierbar. Nach dorsal hat der Thymus Kontakt mit dem Pericard, dem Aortenbogen mit seinen abgehenden Gefäßästen, der Vena brachiocephalica und der Trachea.

Die Gefäßversorgung des Thymus ist sehr variabel, wobei die kleinen Gefäße durch das den Thymus umgebende Fettgewebe laufen. Die arterielle Versorgung erfolgt aus der Arteria thoracica interna, über die Arteria threoidea inferior und durch kleine Äste aus der Arteria subclavia und den Carotiden, wobei diese Gefäße das den Thymus umgebende Fettgewebe mitversorgen. Von caudal her können Äste aus der Arteria cardiacophrenica den Thymus erreichen (Waldeyer 1965). Der venöse Abfluss geht über kleine, im Fettgewebe kaum erkennbare Äste nach rechts in die Vena cava superior, nach links in die Vena brachiocephalica. Gut darstellbar sind meist zwei nach cranial in die Vena brachiocephalica mündende Sammelvenen. Zusätzlich kann der venöse Abfluss in die Vena thyreoidea inferior und die Vena thoracica interna erfolgen.

Der Thymus hat keine afferenten Lymphbahnen. Die vom Thymus weggehenden Lymphgefäße gehen durch das umgebende Fettgewebe über die brachiocephalen, tracheobronchialen und parasternalen Lymphknotenzwischenstationen in die brachiomediasternalen Lymphknoten.

Die nervale Versorgung des Thymus geschieht über Fasern des Nervus phrenicus und das Ganglion stellatum, wobei die Bedeutung der Innervation bislang unklar ist (Kendall 1990).

## **2.8 Narkose- und Operationstechnik**

Die mit Pyridostigmin vorbehandelten Patienten erhielten zur Einleitung in der Anfangszeit der Studie Thiopental, später Propofol. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Isofluran. Als Analgetikum wurde Fentanyl eingesetzt. In der Regel erfolgte die Relaxierung mit einer verminderten Succinylcholin-Dosis. Zur Überwachung der Muskelrelaxierung wurde ein Relaxometer verwendet. Alle Patienten, mit einer Ausnahme in der Anfangszeit der Studie, wurden am Operationsende extubiert und nach einer Latenz im Aufwachraum auf die chirurgische Wachstation verlegt.

Die bei dieser Studie vorgenommene radikale, transsternale Thymektomie orientierte sich an dem von Jaretzki propagierten Vorgehen (Jaretzki 1997).

Nach medianer Sternotomie wurden beidseits der Nervus phrenicus, beginnend in Höhe der Thoraxapertur, nach caudal auf ganzer Länge bis zu seinem Zwerchfelleintritt freipräpariert und die mediastinale Pleura reseziert. Das Fettgewebe wurde auf dem Pericard bis in Höhe des Lungenhilus sowie caudal und dorsal davon und bis zum Recessus phrenicocostalis in toto abgesetzt und anschließend zusammen mit dem Thymus von caudal nach cranial vom Pericard en bloc abpräpariert. Auf der rechten cranialen Seite erfolgte jetzt die Freipräparation des Fettgewebes bis hin zur Vena cava superior und weiter nach cranial unter Visualisierung des rechten Nervus vagus und des Abgangs des Nervus recurrens um die Arteria subclavia rechts herum. Im linken cranialen Bereich des Operationsgebietes wurden das aortopulmonale Fenster, ebenso der rechte Nervus vagus und der Abgang und der Verlauf des um die Aorta herumgehenden Nervus recurrens dargestellt und das hiervon separierte Fettgewebe exstirpiert.

Die Vena brachiocephalica wurde dann nach Ligatur kleiner vom Thymus kommender Venenäste isoliert und vom ventral oder seltener dorsal laufendem Thymusgewebe skelettiert.

Nach cranial wurden beide Thymushörner bis zum jeweiligen unteren Schilddrüsenpol unter Mitnahme des umgebenden Fettgewebes en bloc freipräpariert,

wobei die Nervi recurrentes dargestellt oder identifiziert wurden. Um eine sichere Entfernung der cranialen Thymusanteile zu erreichen, wurde die Absetzungslinie möglichst unter Mitnahme eines kleinen Schilddrüsenrestes gewählt. Im Thorax wurde eine Drainage in jede Pleurahöhle und eine Drainage retrostrenal platziert, am Hals eine oder zwei Redondrainagen.

Bei Invasivität des Thymoms wurden die gängigen Regeln der Tumorchirurgie angewendet: neben der bereits bei jeder Thymektomie beschriebenen regionalen, die Lymphbahnen beinhaltenden Radikalität wurden benachbarte infiltrierte Gewebsstrukturen (Pericard, Lunge) mit Sicherheitsabstand reseziert.

Bei zwei dieser Thymompatienten war eine Perikardresektion nötig. Bei einem Patienten mit einem fortgeschrittenen Carcinom ließ sich aus Radikalitätsgründen der linke Nervus vagus mit dem Abgang des Nervus recurrens links nicht erhalten.

## **2.9 Postoperative Behandlung**

Postoperativ wurden die Patienten mit einer Ausnahme nach der Extubation für eine Nacht auf die Wachstation, dann auf eine periphere Station verlegt. Ein Patient wurde für eine Stunde nachbeatmet, was in der Anfangszeit der Studie vorkam und mit einer unzureichenden Narkoseführung zusammenhing.

Die Schmerzbehandlung wurde hauptsächlich frühpostoperativ mit Piritramid durchgeführt. Ab dem vierten bis fünften Tag war meistens keine Schmerzmedikation mehr nötig. Die Drainagen wurden nach allgemein praktizierten Regeln möglichst frühzeitig (am zweiten bis dritten Tag) entfernt, um eine entsprechende Mobilisierung zu erleichtern.

Die medikamentöse antimyasthene Therapie wurde direkt postoperativ je nach neurologischem Befund meist mit etwas reduzierter Cholinesterasehemmerdosis fortgeführt (Schumm u. Henze 2011).

Der stationäre Aufenthalt in der chirurgischen Abteilung, Klinik am Eichert, variierte stark und betrug durchschnittlich zwölf Tage (sechs bis einundzwanzig Tage). In den neunziger Jahren war er deutlich länger als später. Er hing auch von der Aufnahmekapazität der nachbehandelnden Neurologie ab, wo die Patienten, besonders bei weiter Entfernung zum Heimatort, nochmals neurologisch überprüft und je nach klinischem Schweregrad medikamentös eingestellt wurden.

## **2.10 Histologie**

Unmittelbar postoperativ wurden die Operationspräparate nativ in das Institut für Pathologie der Klinik am Eichert Göppingen überbracht (Prof. Dr. Karin Sorger, Priv. Doz. Dr. Volker Bürkle).

Die Präparate wurden auf Kork aufgespannt und in vier prozentige, gepufferte Formalinlösung überbracht. Während der Fixationszeit wurde das Formalin mehrfach gewechselt. Die fixierten Präparate wurden in circa vier Millimeter breite Streifen lamelliert.

Bei Tumoren wurde das Gewebe ebenfalls in vier Millimeter starke Gewebslamellen aufgeteilt und nach Entwässerung in circa drei Mikrometer starke histologische Schnitte und Färbung der mikroskopischen Begutachtung zugeführt. Dabei wurden die Resektionsränder des Gesamtpräparates und bei Tumoren sämtliche Schnittlamellen zur Begutachtung der Kapselbeziehung ausgewertet. Histologische Färbungen: Hämatoxylin-Eosin (HE), Goldner, Perjod-Acid-Schiff Reaktion (PAS), Giemsa, Gomörri, gegebenenfalls immunhistologische Nachweisreaktionen (EMA, CD 20, CD 1a, CD 34, Ki 67).

## **2.11 Statistik**

Zur Evaluation des postoperativen Verlaufes wurden sowohl für den okulären als auch den generalisierten Score und den Antikörpertiter gegen AChR die Mittelwerte mit Standardabweichung, Medianwert mit Minimum und Maximum präoperativ, postoperativ und dann jährlich bis zum sechsten postoperativen Jahr berechnet.

Bedingt durch die Schiefverteilung der Daten war die Darstellung anhand des Medianwertes wenig aussagekräftig. Der Verlauf wurde deshalb für die Gesamtgruppe, die Gruppe 1 und 2 als auch die Prognosegruppen graphisch durch den Mittelwert illustriert und der prozentuale postoperative Abfall errechnet.

Für die Prognosegruppen Alter, Geschlecht, präoperative Zeitdauer, Histologie, und Serologie wurde durch den Wilcoxon-Test (Mann-Whitney-U-Test) der p-Wert (p-value) gebildet mit der Frage, ob der mittlere Unterschied (also die mittlere Differenz) von praeoperativ zu sechs Jahren postoperativ bezüglich des okulären Scores, des generalisierten Scores und des Antikörpertiters in den verschiedenen Gruppen eine Tendenz zeigt beziehungsweise ob für eine bestimmte Prognose-

gruppe mit höherer Wahrscheinlichkeit ein signifikanter Abfall dieser Größen zu erwarten ist.

Die Frage, ob ein stärkerer Abfall des Antikörpertiters (über 50 % nach 2 Jahren) zu einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Remission führt, wurde in einer Kaplan-Meier-Analyse untersucht.

Um Verlauf und Ausmaß des postoperativen Titerabfalls und des Scoreabfalls zu vergleichen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Kurvenverläufe über die sechs postoperativen Jahre gebildet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Operation und klinischer postoperativer Verlauf

Die Operationen wurden von drei Operateuren durchgeführt. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 112 Minuten. Sie lässt sich folgendermaßen unterteilen:

- 60 – 90 Minuten bei 17 Patienten
- 90 – 120 Minuten bei 67 Patienten
- 120 – 180 Minuten bei 15 Patienten

Alle Patienten überstanden die Operation. Es kam zu keiner bedeutsamen intraoperativen Blutung durch Verletzung eines großen Gefäßes, auch zu keiner Nachblutung. So waren Bluttransfusionen nicht nötig. Auch kam es zu keiner Phrenicusparese und zu keiner myasthenischen Krise.

Die Recurrensparese trat bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Thymuskarzinom auf, bei dem aus Radikalitätsgründen die Tumorsektion unter Mitnahme des Nervus vagus links und Nervus recurrens links in Höhe des Aortenbogens nötig war.

Der tiefe Wundinfekt war Folge einer Allergie auf das verwendete Drahtmaterial, das zum Verschluss der Sternotomie Verwendung fand.

Zwei Patienten mit einer postoperativen Pneumonie konnten durch antibiotische Therapie und intensive Atemtherapie innerhalb einer Woche nach der Operation aus der stationären Behandlung entlassen werden. Komplikationen zeigten sich bei 11 Patienten (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Thymektomie (n = 99) bei Myasthenia gravis, perioperative Komplikationen.

Nachbeatmung	n = 1
Pneumothorax nach Drainageentfernung	n = 3
Pneumonie	n = 2
Wundheilungsstörung	n = 4
davon oberflächlich	n = 3
tief	n = 1
Recurrensparese	n = 1

Die Aufarbeitung der Präparate ergab folgende Befunde:

- Involution bei 37 Patienten
- Hyperplasie bei 49 Patienten
- Thymom bei 13 Patienten

Die histologische Artdiagnose erfolgte nach der WHO-Typisierung (Travis et al. 2004), die Bestimmung des Tumorstadiums nach Masaoka et al. (1981), modifiziert nach Koga et al. (1994). Die Patienten mit einem malignen Thymom im Stadium 2 nach Masaoka wurden postoperativ nachbestrahlt (Giaccone 2005).

**Tabelle 5:** Einteilung der Thymome (n = 13) nach WHO-Typ (Travis et al. 2004) und Tumorstadium (nach Masaoka et al. 1981, modifiziert nach Koga et al. 1994).

Anzahl der Patienten	WHO-Typ	Stadium nach Masaoka	
		Anzahl der Patienten im Stadium 1	Anzahl der Patienten im Stadium 2
3	A	1	2
3	AB	2	1
5	B2	2	3
2	B3	2	0

## 3.2 Score

### 3.2.1 Score im postoperativen Verlauf

Bei einigen Patienten, bei denen die prae- und postoperativen Werte sowie die Endwerte vollständig vorlagen, fehlten vereinzelt die Ergebnisse für die Nachuntersuchung entweder nach dem ersten, zweiten oder vierten postoperativen Jahr.

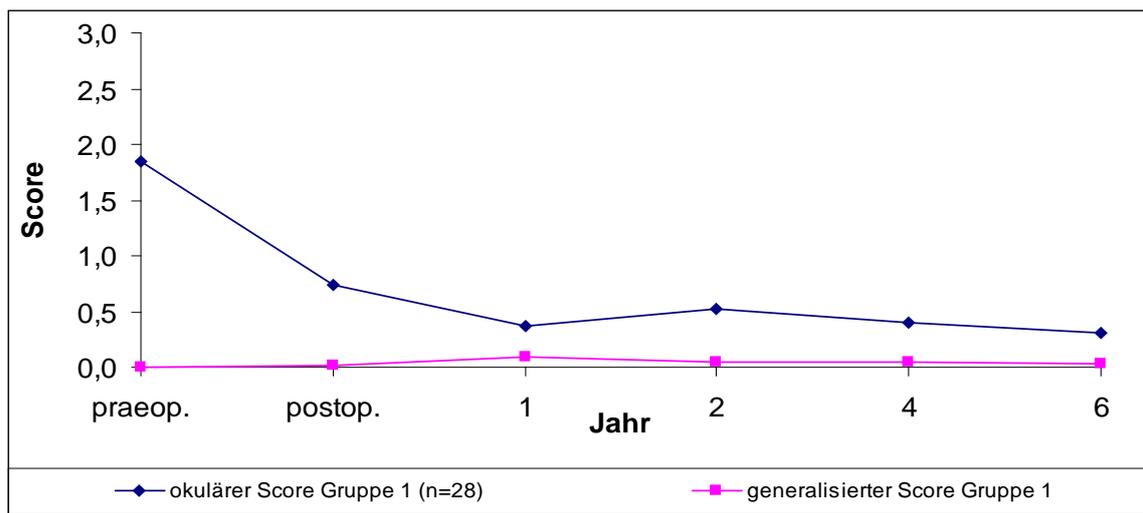
#### Gruppe 1

Von 28 Patienten hatten nach sechs Jahren noch sieben Patienten eine okuläre Symptomatik bis zu einem Score von 2,50; die restlichen 21 Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit asymptomatisch (11 komplette, 10 pharmakogene Remissionen). Bei insgesamt 11 Patienten konnte während der sechs Jahre ein generalisierter Score, meist jedoch nur passager und niedrig erhoben werden.

Der Verlauf des okulären Scores und des generalisierten Scores ist als Mittelwertskurve abgebildet (Abb. 2).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,85 ( $\pm 1,55$ ) nach sechs Jahren auf 0,30 ( $\pm 0,63$ ) ab, Abfall um 83,8%. Der aufgetretene generalisierte Scoremittelwert stieg

auf 0,09 ( $\pm 0,17$ ) an, er fiel nach sechs Jahren wieder auf 0,03 ( $\pm 0,10$ ).



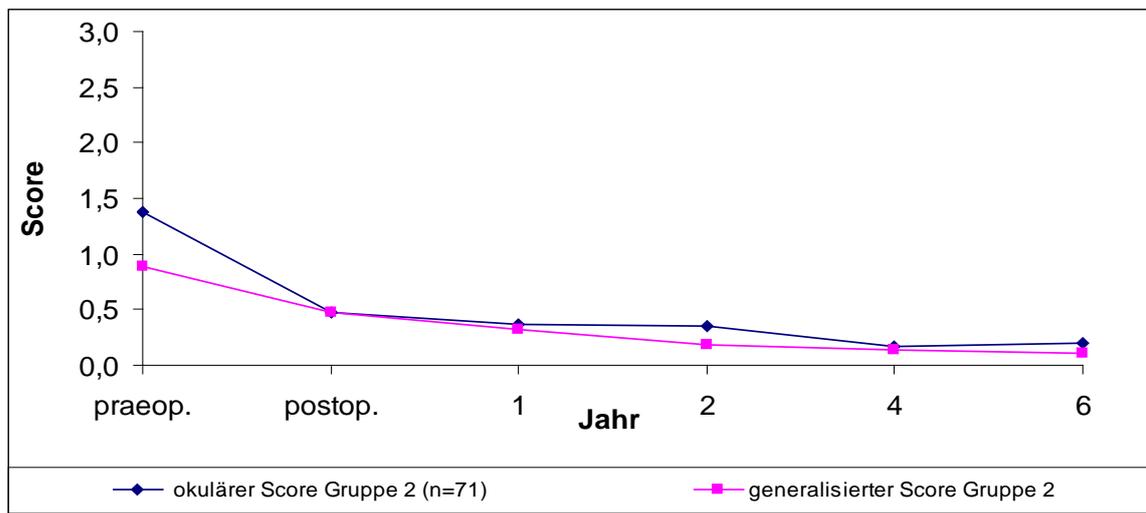
**Abb. 2:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, n = 28).

## Gruppe 2

Für die Gruppe 2 wird der Schweregrad der Erkrankung durch den generalisierten Score und den okulären Score definiert. Beide wurden getrennt ermittelt.

Von 71 Patienten hatten 11 Patienten nach sechs Jahren noch eine generalisierte Symptomatik und drei nur eine okuläre Symptomatik. Die restlichen 57 Patienten waren in Remission und ohne Symptome (29 komplette, 28 pharmakogene Remissionen). 47 Patienten hatten anfangs auch eine okuläre Symptomatik, nach sechs Jahren nur noch neun.

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,38 ( $\pm 1,40$ ) nach sechs Jahren auf 0,20 ( $\pm 0,67$ ), Abfall um 85,5% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,89 ( $\pm 0,71$ ) auf 0,11 ( $\pm 0,30$ ) ab, Abfall um 87,6% (Abb. 3).

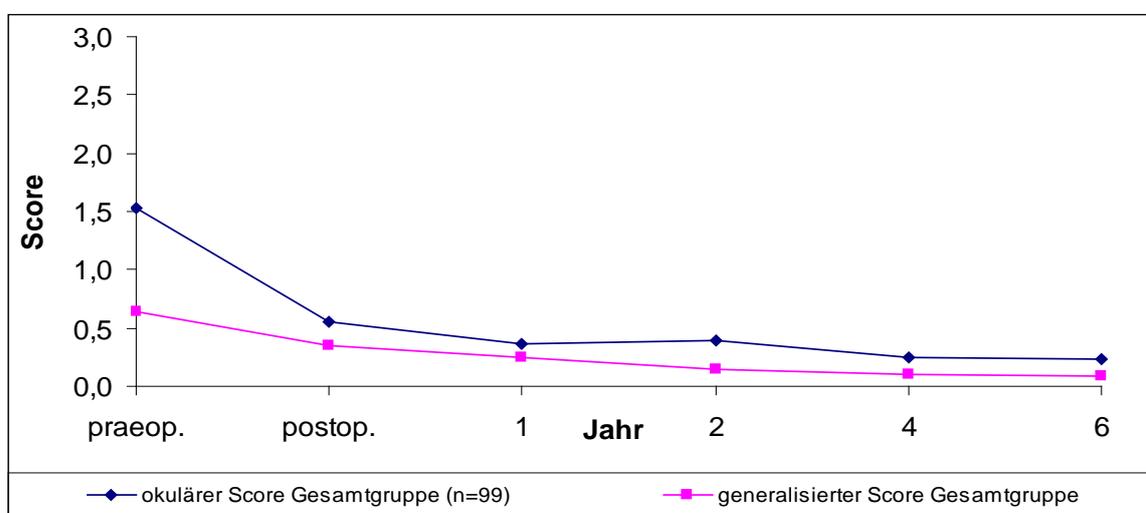


**Abb. 3:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 2 (generalisiert Myasthenia gravis, n = 71).

### Gesamtgruppe

Von 99 Patienten hatten nach sechs Jahren noch 21 (davon sieben okuläre, fünf generalisierte und neun okuläre und generalierte) Symptome. 78 Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit asmtptomatisch (40 komplette, 38 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,53 ( $\pm 1,44$ ) nach sechs Jahren auf 0,23 ( $\pm 0,66$ ), Abfall um 85,0% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,64 ( $\pm 0,72$ ) auf 0,08 ( $\pm 0,26$ ) ab, Abfall um 87,5% (Abb. 4).



**Abb. 4** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n = 99).

### **3.2.2 Score in Abhängigkeit vom histologischen Befund**

#### **A) Thymom**

##### **Gruppe 1**

Lediglich vier Patienten mit Thymom hatten eine okuläre Symptomatik. Zwei Patienten behielten dieses Problem über den Beobachtungszeitraum, zwei wurden asymptomatisch (zwei komplette, null pharmakogene Remissionen). Der individuelle Scoreverlauf der einzelnen Patienten lässt keine Tendenz erkennen.

##### **Gruppe 2**

Von neun Patienten wurden sechs beschwerdefrei (eine komplette, fünf pharmakogene Remissionen), drei Patienten behielten ihre generalisierte Symptomatik, zwei von ihnen hatten auch okuläre Symptome.

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,22 ( $\pm 1,09$ ) auf 0,57 ( $\pm 1,13$ ), Abfall um 53,3% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,97 ( $\pm 0,72$ ) auf 0,20 ( $\pm 0,25$ ) ab, Abfall um 79,4%.

##### **Gesamtgruppe**

Von 13 Patienten waren nach sechs Jahren acht Patienten asymptomatisch (drei komplette, fünf pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,17 ( $\pm 0,95$ ) auf 0,54 ( $\pm 1,03$ ), Abfall um 53,8% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,67 ( $\pm 0,75$ ) auf 0,09 ( $\pm 0,21$ ) ab, Abfall um 86,6% (Abb. 5).

#### **B) Involution**

##### **Gruppe 1**

Von acht Patienten hatten zwei nach sechs Jahren die okuläre Symptomatik behalten, zusätzlich einen geringen generalisierten Score (0,20 und 0,40). Sechs Patienten waren asymptomatisch (drei komplette, drei pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 2,38 ( $\pm 2,28$ ) auf 0,20 ( $\pm 0,37$ ) ab, Abfall um 91,6% (Abb. 6)

##### **Gruppe 2**

Von 29 Patienten waren nach sechs Jahren 24 asymptomatisch (12 komplette, 12 pharmakogene Remissionen). Zwei Patienten hatten noch einen okulären und drei einen generalisierten Score.

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,34 ( $\pm 1,51$ ) auf 0,03 ( $\pm 0,13$ ), Abfall um 97,8% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,78 ( $\pm 0,64$ ) auf 0,05 ( $\pm 0,20$ ) ab, Abfall um 92,3% (Abb. 7).

### **Gesamtgruppe**

Von 37 Patienten waren nach sechs Jahren 30 Patienten asymptomatisch (15 komplette, 15 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,60 ( $\pm 1,71$ ) auf 0,07 ( $\pm 0,21$ ), Abfall um 95,6% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,64 ( $\pm 0,65$ ) auf 0,07 ( $\pm 0,20$ ) ab, Abfall um 89,1% (Abb. 8).

## **C) Hyperplasie**

### **Gruppe 1**

Von 16 Patienten verloren 13 über die Beobachtungszeit hinweg ihre okulären Symptome, einer der drei Patienten mit persistierenden okulären Symptomen bekam zusätzlich geringe generalisierte Symptome (Score 0,30). 13 Patienten wurden asymptomatisch (sechs komplette, sieben pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,81 ( $\pm 1,21$ ) auf 0,25 ( $\pm 0,55$ ) ab, Abfall um 86,2% (Abb. 6).

### **Gruppe 2**

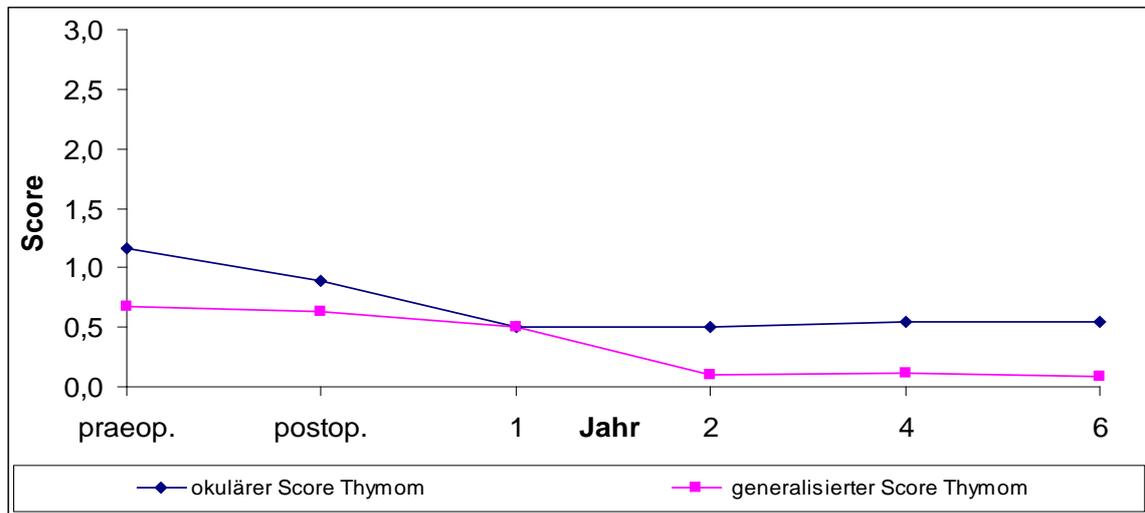
Von 33 Patienten hatten vier Patienten sechs Jahre nach der Thymektomie noch generalisierte und okuläre Symptome. Ein Patient hatte nur okuläre Symptome und einer nur generalisierte Beschwerden. 27 Patienten wurden asymptomatisch (16 komplette, 11 pharmakogene Remissionen). Diese Gruppe enthält auch vier Patienten mit den geringen Scorewerten, die unter der Verdachtsdiagnose Thymom operiert wurden. Die Histologie ergab eine Hyperplasie.

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,47 ( $\pm 1,40$ ) auf 0,31 ( $\pm 0,83$ ), Abfall um 78,9% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,94 ( $\pm 0,77$ ) auf 0,15 ( $\pm 0,39$ ) ab, Abfall um 84,0% (Abb. 7).

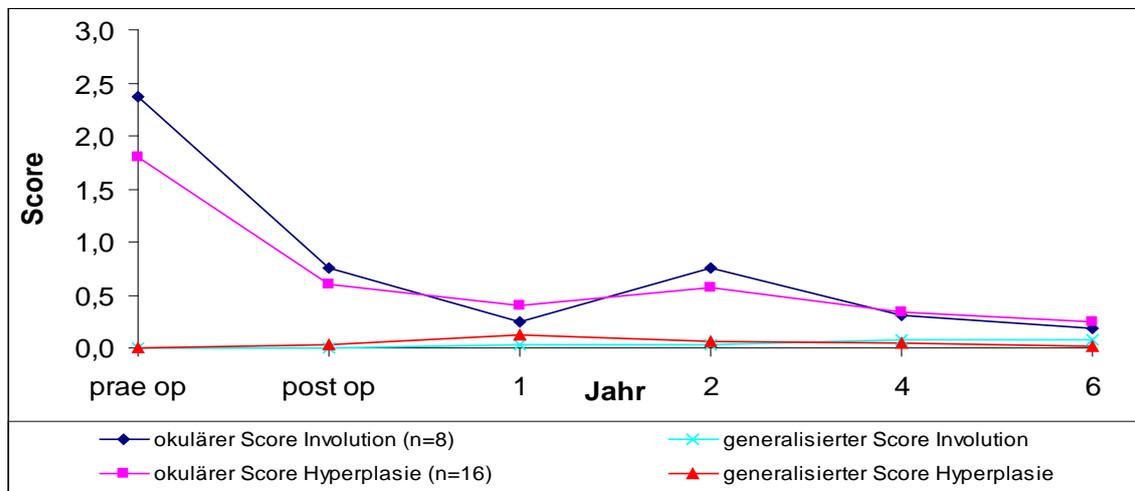
### **Gesamtgruppe**

Von 49 Patienten waren nach sechs Jahren 40 Patienten asymptomatisch (22 komplette, 18 pharmakogene Remissionen).

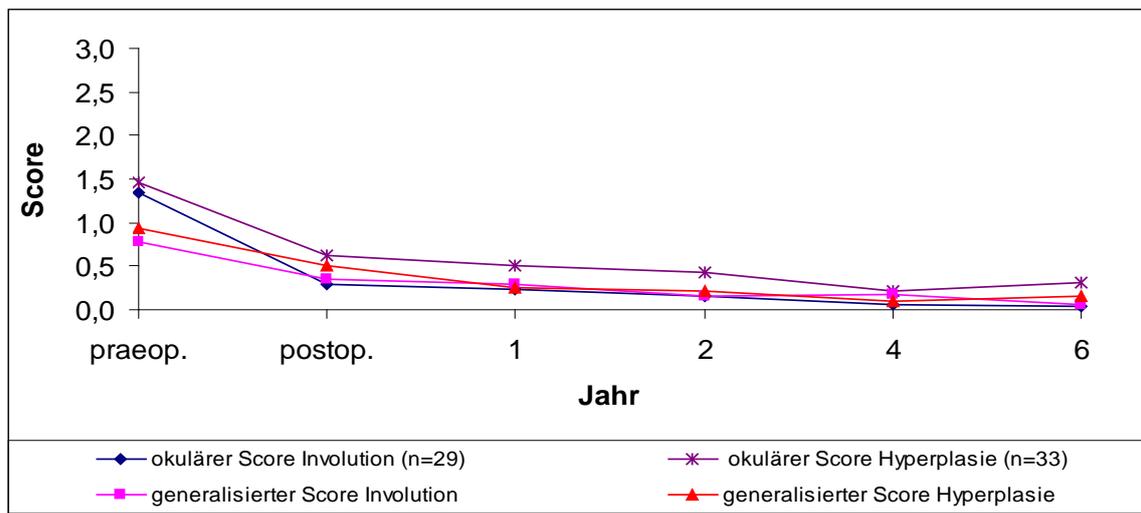
Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,59 ( $\pm 1,33$ ) auf 0,28 ( $\pm 0,73$ ), Abfall um 82,4% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,65 ( $\pm 0,78$ ) auf 0,10 ( $\pm 0,32$ ) ab, Abfall um 84,6% (Abb. 8).



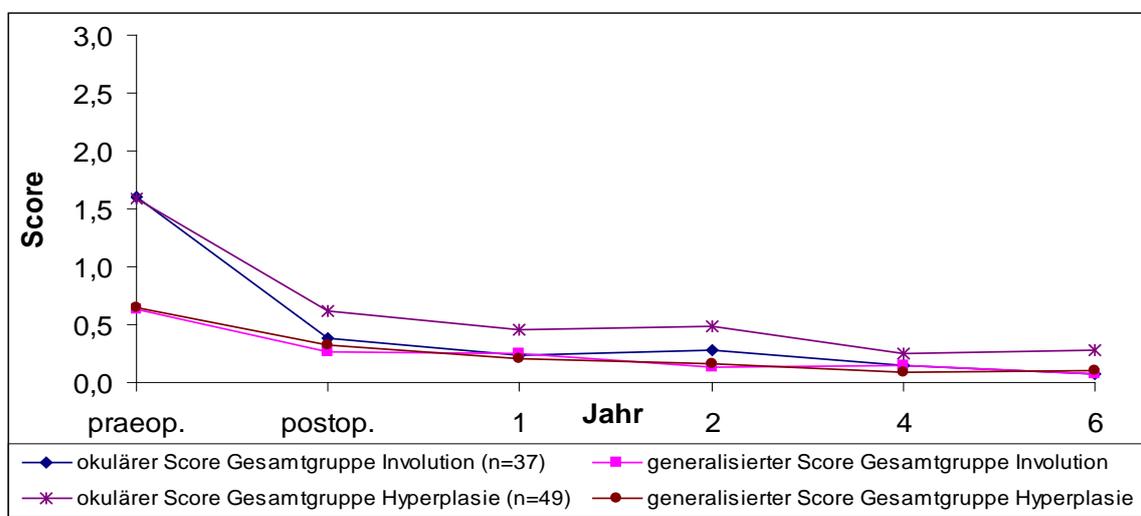
**Abb. 5:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei Thymom-Patienten (n=13).



**Abb. 6:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei Patienten der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) mit Involution (n = 8) oder Hyperplasie (n=16).



**Abb. 7:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei Patienten der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) mit Involution (n=29) oder Hyperplasie (n=33).



**Abb. 8:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) mit Involution (n = 37) oder Hyperplasie (n = 49).

### 3.2.3 Score in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### A) Frauen

##### Gruppe 1

Von 18 Frauen hatten sechs nach sechs Jahren einen okulären Score bis 2,5; drei von ihnen hatten zusätzlich eine generalisierte Symptomatik entwickelt. 12 Frauen waren asymptotisch (fünf komplette, sieben pharmakogene Remissionen). Der

okuläre Scoremittelwert fiel von 2,13 ( $\pm$  1,68) auf 0,44 ( $\pm$  0,75), Abfall um 79,3% (Abb. 9).

### **Gruppe 2**

Von 47 Frauen hatten neun generalisierte Symptome am Verlaufsende. Fünf von ihnen wiesen auch okuläre Symptome auf. 37 Frauen waren asymptomatisch geworden (20 komplette, 17 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,37 ( $\pm$  1,24) auf 0,23 ( $\pm$  0,73), Abfall um 83,2% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,97 ( $\pm$  0,74) auf 0,12 ( $\pm$  0,26) ab, Abfall um 87,6% (Abb. 10).

### **Gesamtgruppe**

Von 65 Patienten waren nach sechs Jahren 49 Patienten asymptomatisch (25 komplette, 24 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,59 ( $\pm$  1,40) auf 0,29 ( $\pm$  0,74), Abfall um 81,8% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,70 ( $\pm$  0,76) auf 0,09 ( $\pm$  0,23) ab, Abfall um 87,1% (Abb. 11).

## **B) Männer**

### **Gruppe 1**

Neun der zehn Patienten waren am Ende der Untersuchung asymptomatisch (sechs komplette, drei pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,35 ( $\pm$  1,20) auf 0,05 ( $\pm$  0,16) ab, Abfall um 96,3% (Abb. 9).

### **Gruppe 2**

Von 24 Patienten wurden 20 asymptomatisch (neun komplette, 11 pharmakogene Remissionen), zwei Patienten hatten nach sechs Jahren einen okulären Scorewert von 0,50; ein Patient hatte einen generalisierten Scorewert von 0,50 und einer noch generalisierte und okuläre Symptome.

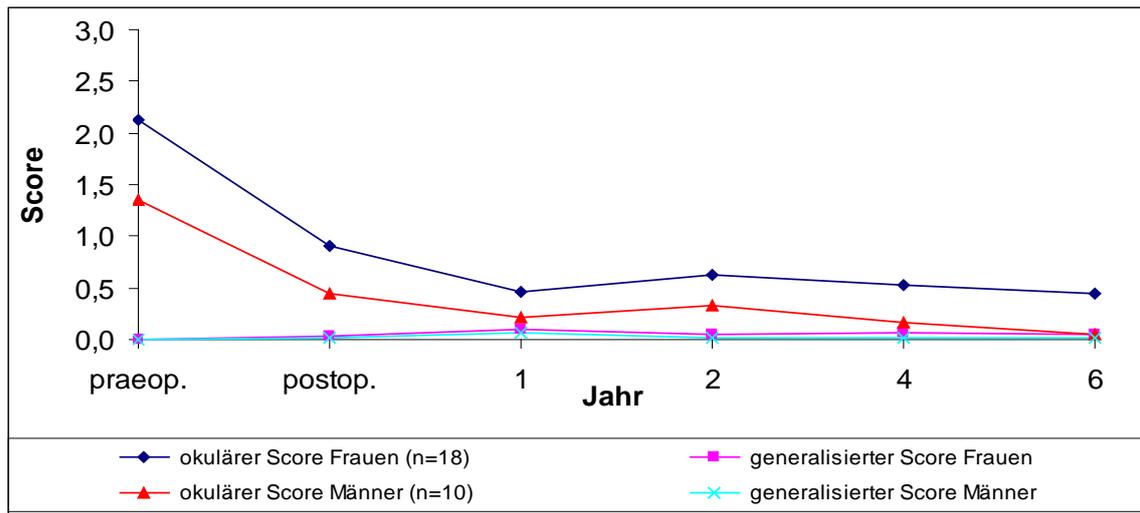
Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,41 ( $\pm$  1,69) auf 0,15 ( $\pm$  0,52), Abfall um 89,4% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,74 ( $\pm$  0,64) auf 0,10 ( $\pm$  0,38) ab, Abfall um 86,5% (Abb. 10).

### **Gesamtgruppe**

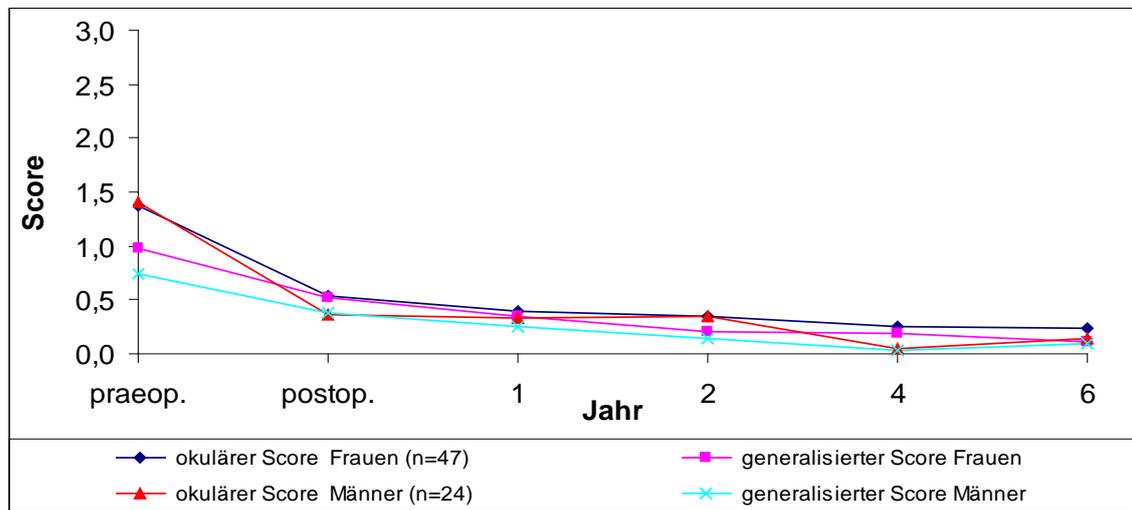
Von 34 Patienten waren nach sechs Jahren 29 Patienten asymptomatisch (15 komplette, 14 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,42 ( $\pm$  1,53) auf 0,12 ( $\pm$  0,44), Abfall um 91,6% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,52 ( $\pm$  0,63) auf 0,07 ( $\pm$  0,32)

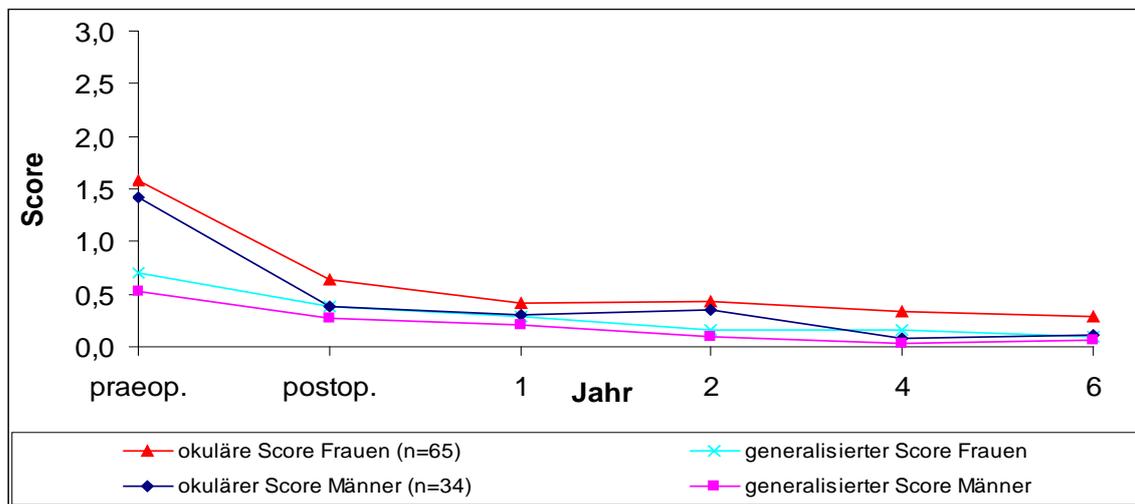
ab, Abfall um 86,5% (Abb. 11).



**Abb. 9:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 18) und Männern (n = 10).



**Abb. 10:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 47) und Männern (n = 24).



**Abb. 11:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (generalisierte und okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 65) und Männern (n=34).

### 3.2.4 Score in Abhängigkeit vom Alter (< 40 Jahre versus > 40 Jahre)

#### A) Patienten < 40 Jahre

##### Gruppe 1

Von 14 Patienten waren 12 am Ende der Untersuchung asymptomatisch (acht komplette, vier pharmakogene Remissionen), zwei Patienten hatten einen okulären Score von 0,50 beziehungsweise 1,0.

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 2,07 ( $\pm$  1,53) auf 0,11 ( $\pm$  0,29) ab, Abfall um 94,7% (Abb. 12).

##### Gruppe 2

Von 36 Patienten hatten nach sechs Jahren fünf Patienten generalisierte Symptome, drei von ihnen hatten gleichzeitig okuläre Symptome. Drei weitere Patienten hatten lediglich okuläre Symptome. 28 Patienten waren asymptomatisch (18 komplette, 10 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,35 ( $\pm$  1,53) auf 0,22 ( $\pm$  0,68), Abfall um 83,7% und der generalisierte Score von 0,89 ( $\pm$  0,68) auf 0,08 ( $\pm$  0,23) ab, Abfall um 91,0% (Abb. 13).

##### Gesamtgruppe

Von 50 Patienten waren nach sechs Jahren 40 asymptomatisch (26 komplette, 14 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,56 ( $\pm$  1,54) auf 0,19 ( $\pm$  0,60), Abfall um

87,8% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,64 ( $\pm 0,70$ ) auf 0,06 ( $\pm 0,20$ ) ab, Abfall um 90,6% (Abb. 14).

## **B) Patienten > 40 Jahre**

### **Gruppe 1**

Von 14 Patienten hatten nach sechs Jahren fünf okuläre Symptome, davon drei gleichzeitig auch generalisierte Symptome. Von den 14 Patienten waren neun am Ende der Untersuchung asymptomatisch (drei komplette, sechs pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,64 ( $\pm 1,60$ ) auf 0,50 ( $\pm 0,81$ ) ab, Abfall um 69,5% (Abb. 12).

### **Gruppe 2**

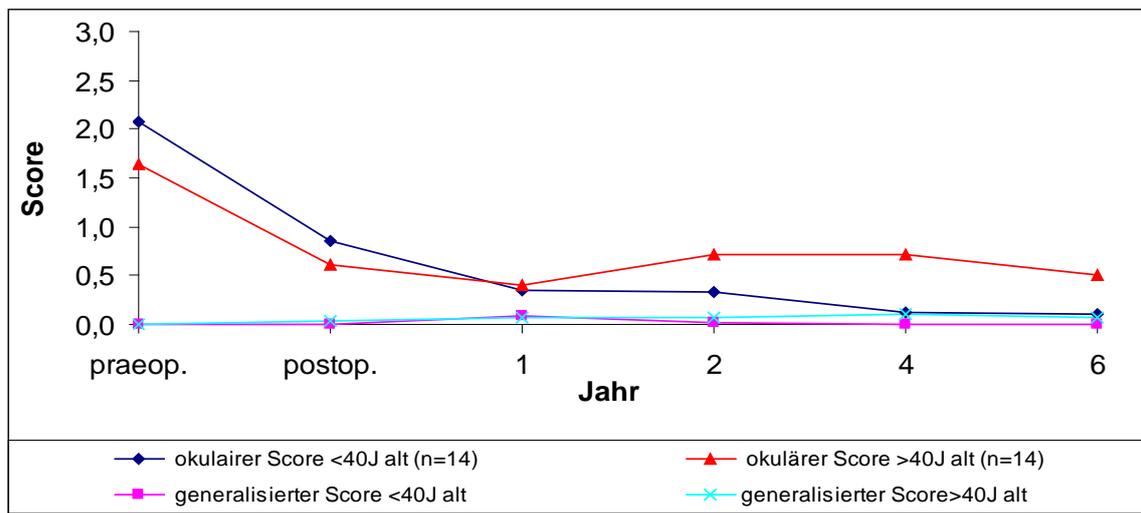
Von 35 Patienten hatten am Ende der Beobachtung sechs Patienten generalisierte Symptome und drei davon zusätzlich okuläre Symptome. 29 Patienten waren asymptomatisch (11 komplette, 18 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,43 ( $\pm 1,26$ ) auf 0,19 ( $\pm 0,67$ ), Abfall um 86,7% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,92 ( $\pm 0,73$ ) auf 0,14 ( $\pm 0,37$ ) ab, Abfall um 84,8% (Abb. 13).

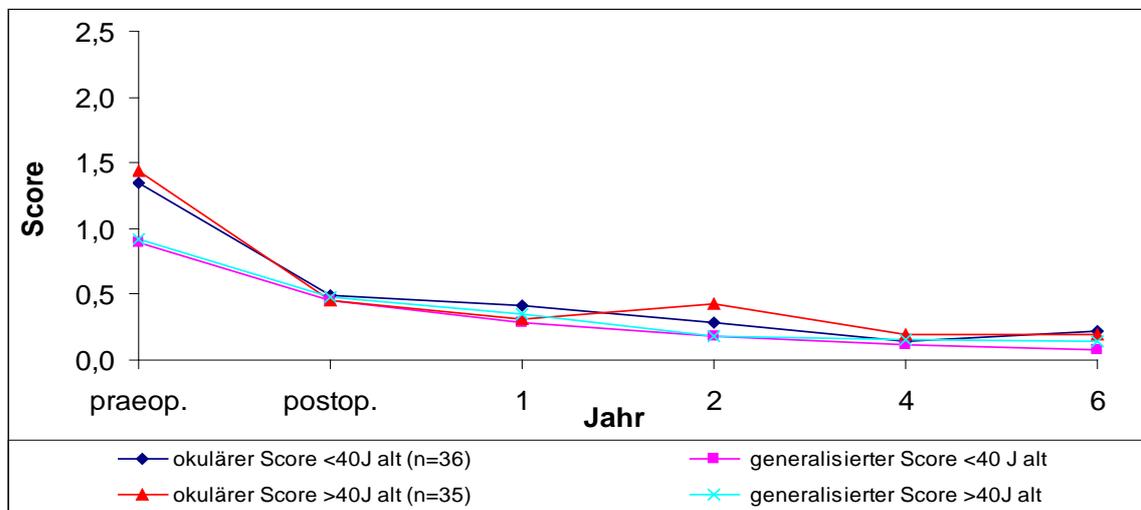
### **Gesamtgruppe**

Von 49 Patienten waren nach sechs Jahren 38 Patienten asymptomatisch (14 komplette, 24 pharmakogene Remissionen).

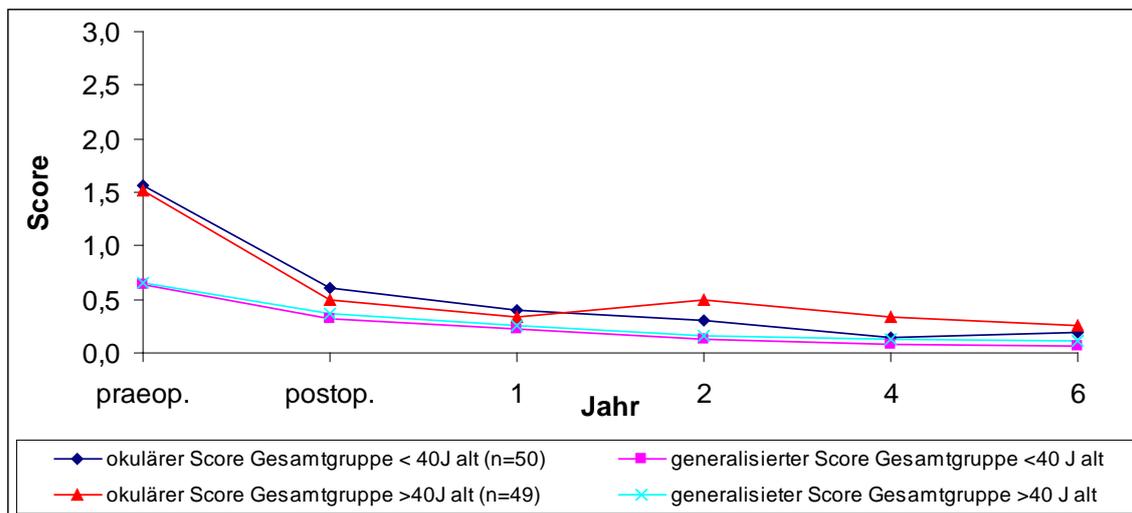
Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,52 ( $\pm 1,34$ ) auf 0,26 ( $\pm 0,71$ ), Abfall um 82,9% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,66 ( $\pm 0,75$ ) auf 0,11 ( $\pm 0,32$ ) ab, Abfall um 83,3% (Abb. 14).



**Abb. 12:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 14) und > 40 Jahre (n = 14).



**Abb. 13:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 36) und > 40 Jahre (n=35).



**Abb. 14:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 50) und > 40 Jahre (n = 49).

### 3.2.5 Score in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer (< 2 Jahre versus > 2 Jahre)

#### A) Praeoperative Zeitdauer < 2 Jahre

##### Gruppe 1

Von 21 Patienten hatten nach sechs Jahren sechs Patienten okuläre Symptome, drei von ihnen hatten auch geringe generalisierte Symptome (Score bis 0,40) entwickelt. 15 Patienten waren asymptomatisch (acht komplette, sieben pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,58 ( $\pm 1,47$ ) auf 0,40 ( $\pm 0,70$ ) ab, Abfall um 74,7% (Abb. 15).

##### Gruppe 2

Von 56 Patienten hatten nach sechs Jahren acht Patienten generalisierte Symptome, vier von ihnen hatten auch okuläre Symptome. Zwei Patienten hatten lediglich geringgradige okuläre Symptome. 46 Patienten wurden asymptomatisch (22 komplette, 24 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,33 ( $\pm 1,28$ ) auf 0,19 ( $\pm 0,67$ ), Abfall um 85,7% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,93 ( $\pm 0,74$ ) auf 0,08 ( $\pm 0,23$ ) ab, Abfall um 91,4% (Abb. 16).

## **Gesamtgruppe**

Von 77 Patienten waren nach sechs Jahren 61 asymptomatisch (30 komplette, 31 pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,41 ( $\pm 1,32$ ) auf 0,23 ( $\pm 0,68$ ), Abfall um 83,7% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,67 ( $\pm 0,75$ ) auf 0,07 ( $\pm 0,20$ ) ab, Abfall um 89,6% (Abb. 17).

## **B) Praeoperative Zeitdauer > 2 Jahre**

### **Gruppe 1**

Von sieben Patienten hatte einer am Ende noch Beschwerden. Sechs Patienten waren asymptomatisch (drei komplette, drei pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 2,71 ( $\pm 1,55$ ) auf 0,14 ( $\pm 0,38$ ) ab, Abfall um 93,5% (Abb. 15).

### **Gruppe 2**

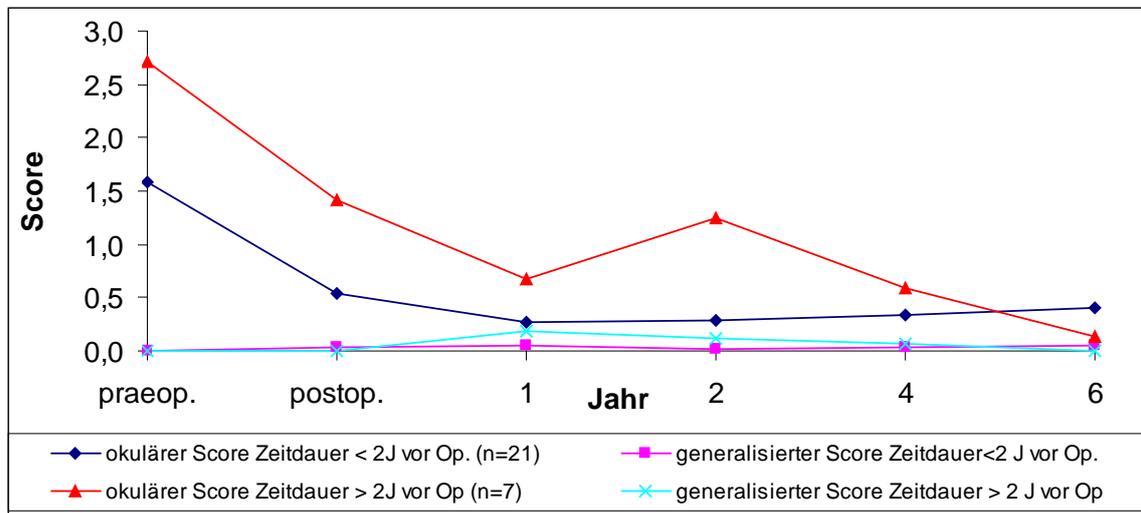
Von 15 Patienten hatten drei am Ende noch generalisierte Beschwerden, zwei davon auch okuläre Symptome. Ein Patient hatte nur okuläre Beschwerden. 11 Patienten waren asymptomatisch (sieben komplette, vier pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,66 ( $\pm 1,80$ ) auf 0,29 ( $\pm 0,70$ ), Abfall um 82,5% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,77 ( $\pm 0,60$ ) auf 0,21 ( $\pm 0,51$ ) ab, Abfall um 72,7% (Abb. 16).

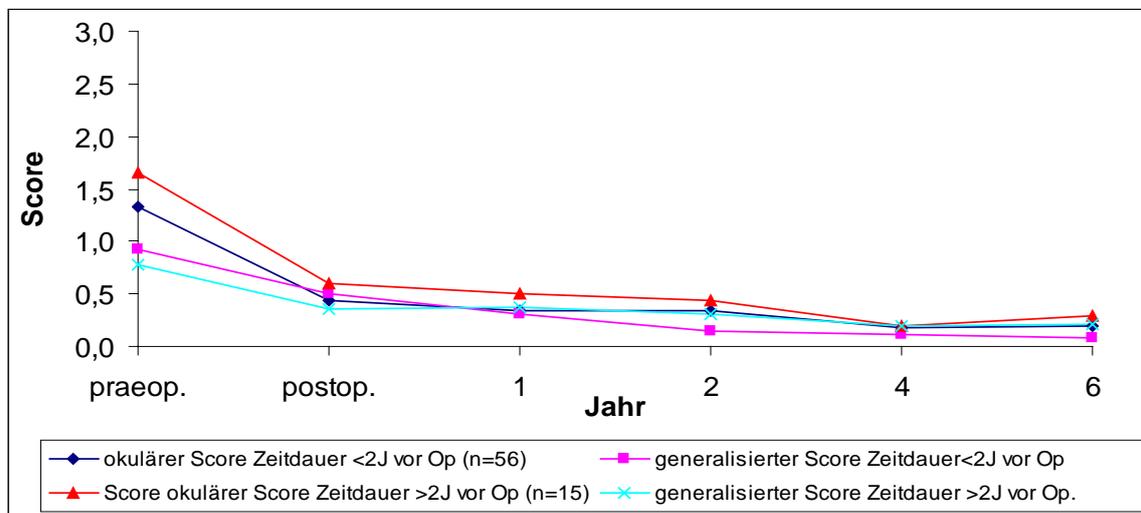
## **Gesamtgruppe**

Von 22 Patienten waren nach sechs Jahren 17 asymptomatisch (10 komplette, sieben pharmakogene Remissionen).

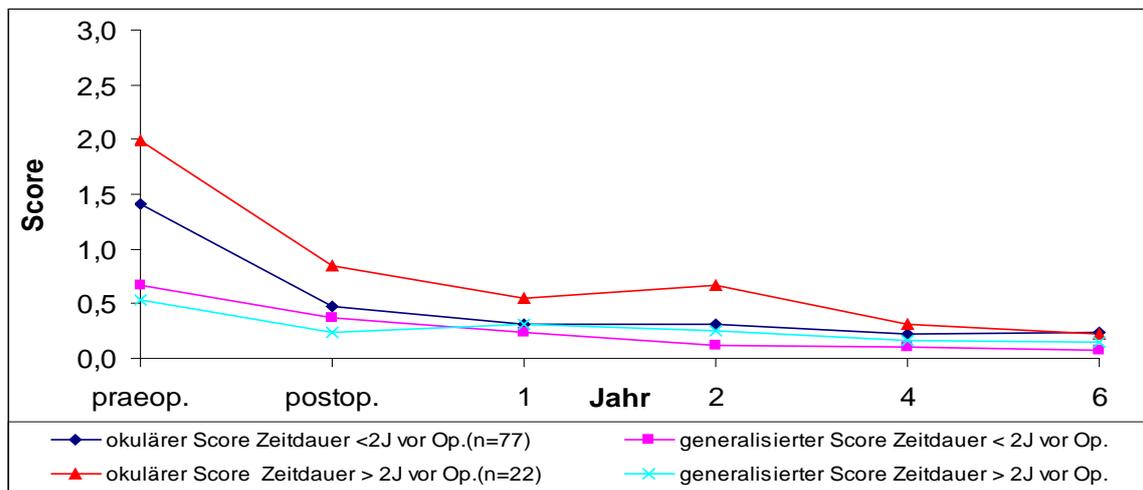
Der okuläre Scoremittelwert fiel von 2,00 ( $\pm 1,76$ ) auf 0,23 ( $\pm 0,59$ ), Abfall um 88,5% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,53 ( $\pm 0,61$ ) auf 0,15 ( $\pm 0,41$ ) ab, Abfall um 71,7% (Abb. 17).



**Abb. 15:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach der präoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n = 21) und > 2 Jahre (n = 7).



**Abb. 16:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n = 56) und > 2 Jahre (n = 15).



**Abb. 17:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n=77) und > 2 Jahre (n = 22).

### 3.2.6 Score in Abhängigkeit vom Antikörpertiter gegen AChR-Protein

#### A) Seronegativ

##### Gruppe 1

Nach sechs Jahren waren alle 11 Patienten asymptomatisch (sechs komplette, fünf pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 2,22 ( $\pm 2,06$ ) auf 0,0 ( $\pm 0$ ) ab, Abfall um 100% (Abb. 18).

##### Gruppe 2

Von 16 seronegativen Patienten hatten vier nach sechs Jahren noch generalisierte Symptome, wobei ein Patient zusätzlich okuläre Symptome hatte. Zwei Patienten wiesen lediglich okuläre Symptome auf. 10 Patienten waren asymptomatisch (sechs komplette, vier pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,65 ( $\pm 1,52$ ) auf 0,13 ( $\pm 0,29$ ), Abfall um 91,1% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,74 ( $\pm 0,61$ ) auf 0,15 ( $\pm 0,30$ ) ab, Abfall um 79,7% (Abb. 19).

##### Gesamtgruppe

Von 27 Patienten waren nach sechs Jahren 21 asymptomatisch (12 komplette, neun pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,88 ( $\pm 1,74$ ) auf 0,07 ( $\pm 0,23$ ), Abfall um 96,3% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,44 ( $\pm 0,59$ ) auf 0,09 ( $\pm 0,24$ )

ab, Abfall um 79,5% (Abb. 20).

## **B) Seropositiv**

### **Gruppe 1**

Von 17 Patienten waren nach sechs Jahren sieben Patienten okulär symptomatisch, drei dieser Patienten hatten zusätzlich generalisierte Symptome. 10 Patienten waren asymptomatisch (fünf komplette, fünf pharmakogene Remissionen).

Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,63 ( $\pm 1,08$ ) auf 0,50 ( $\pm 0,75$ ) ab, Abfall um 69,3% (Abb. 18).

### **Gruppe 2**

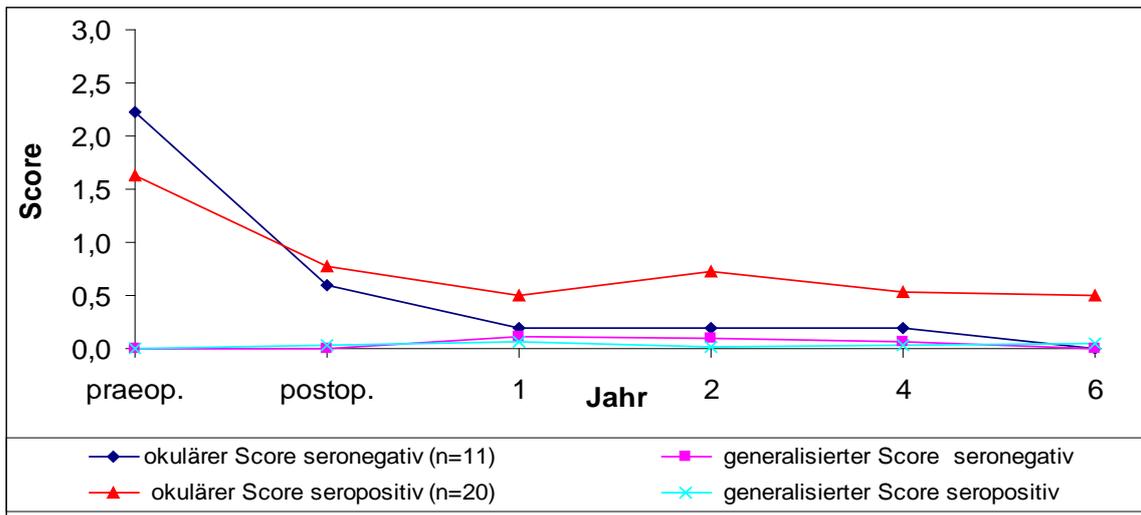
Von 55 Patienten hatten nach sechs Jahren sieben Patienten einen generalisierten Score, von denen hatten fünf auch okuläre Symptome. Ein Patient hatte lediglich okuläre Symptome. 47 Patienten waren asymptomatisch (23 komplette, 24 pharmakogene Remissionen).

Der okuäre Scoremittelwert fiel von 1,32 ( $\pm 1,35$ ) auf 0,24 ( $\pm 0,76$ ), Abfall um 81,8% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,94 ( $\pm 0,73$ ) auf 0,10 ( $\pm 0,31$ ) ab, Abfall um 89,4% (Abb. 19).

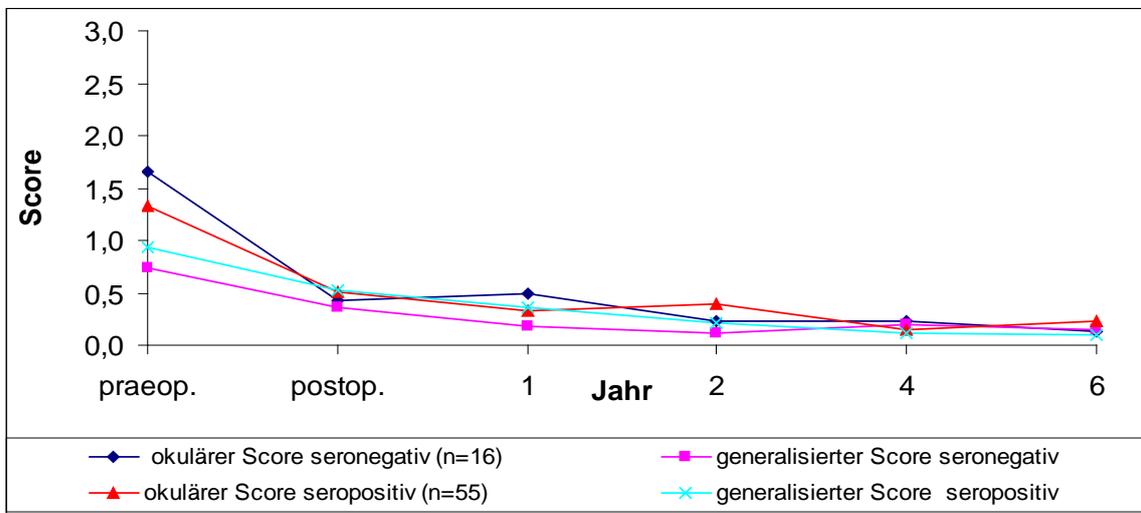
### **Gesamtgruppe**

Von 72 Patienten waren nach sechs Jahren 57 asymptomatisch (28 komplette, 29 pharmakogene Remissionen).

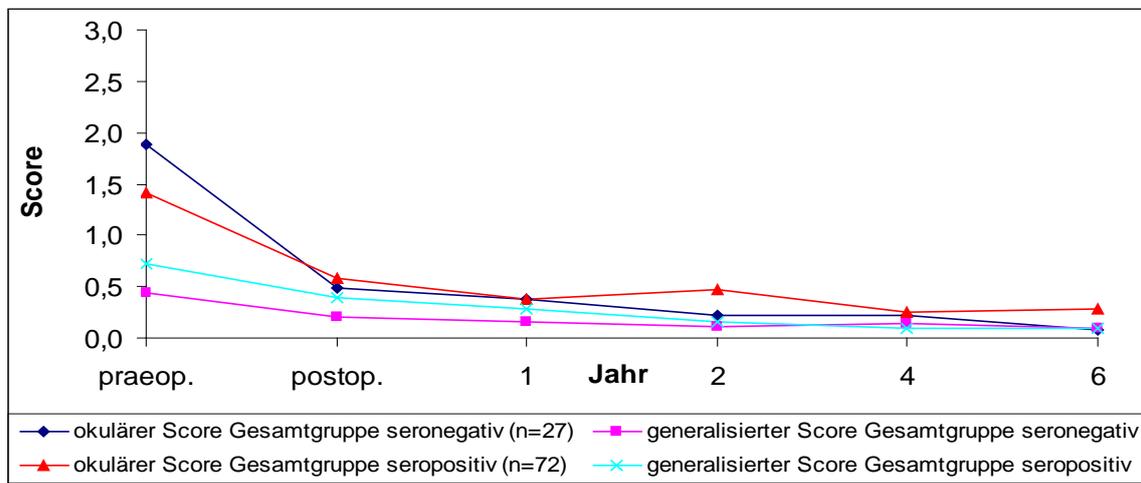
Der okuläre Scoremittelwert fiel von 1,41 ( $\pm 1,30$ ) auf 0,28 ( $\pm 0,75$ ), Abfall um 80,1% und der generalisierte Scoremittelwert von 0,73 ( $\pm 0,75$ ) auf 0,09 ( $\pm 0,28$ ) ab, Abfall um 87,7% (Abb. 20).



**Abb. 18:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach seronegativen (n = 11) und seropositiven (n = 17) Patienten.



**Abb. 19:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach seronegativen (n = 16) und seropositiven (n = 55) Patienten.



**Abb. 20:** Scoremittelwerte (okulär und generalisiert) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach seronegativen (n = 27) und seropositiven (n = 72) Patienten.

### 3.3 Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein

Die Antikörpertiterkonzentration gegen AChR > 0,2 nmol/l gilt als pathologisch.

#### 3.3.1 Antikörpertiter gegen AChR - Protein im postoperativen Verlauf

Insgesamt waren 72 Patienten seropositiv und 27 Patienten seronegativ.

##### Gruppe 1

Von 28 Patienten waren 11 präoperativ seronegativ. Ein Patient wurde seropositiv. Bei allen seropositiven Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sieben Patienten nach sechs Jahre seronegativ, 15 Patienten hatten einen Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Drei Patienten hatten einen Titerausgangswert über 50 nmol/l (52-188 nmol/l). Bei den übrigen Patienten lagen diese deutlich niedriger, bis 27 nmol/l (0,4-27 nmol/l). Bei summarischer Betrachtung aller 28 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von präoperativ 16,57 ( $\pm$  44,50) nmol/l auf 3,45 ( $\pm$  8,95) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 79,2% (Abb. 21).

##### Gruppe 2

Von 71 Patienten waren 16 präoperativ seronegativ. Ein Patient wurde im Verlauf seropositiv mit einem geringen Anstieg des Titers bis auf 2,06 nmol/l, bei einem anderen Patienten stieg der Titer im vierten postoperativen Jahr auf 0,45 nmol/l und fiel wieder auf 0,20 nmol/l im sechsten Jahr, die restlichen Patienten blieben seronegativ.

Von den 55 seropositiven Patienten kam es bei 44 nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sechs Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 30 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. 11 Patienten zeigten einen Anstieg des Tites, darunter sechs Patienten mit einem Anstieg um mehr als 50% des Ausgangswertes. 18 Patienten hatten einen Titerausgangswert über 50 nmol/l (51-760 nmol/l).

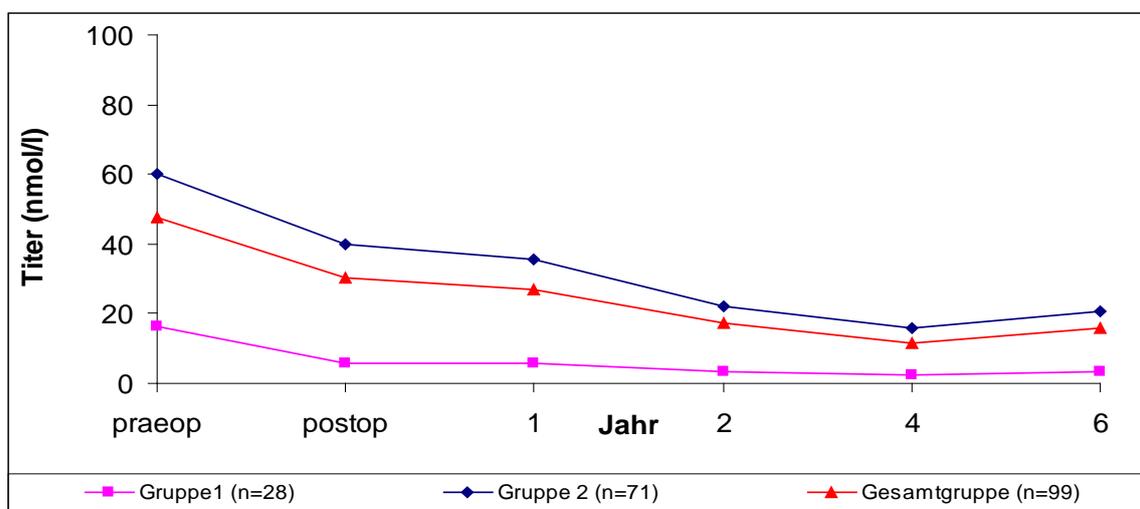
Bei Betrachtung aller 71 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 59,88 ( $\pm$  131,48) nmol/l auf 20,51 ( $\pm$  36,53) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 65,7% (Abb. 21).

### Gesamtgruppe

Von 99 Patienten waren 27 präoperativ seronegativ. Drei Patienten wurden im Verlauf seropositiv.

Von den 72 seropositiven Patienten kam es bei 61 nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren 13 Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 45 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. 11 Patienten zeigten einen Anstieg des Tites, darunter sechs Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes. 21 Patienten hatten einen Titerausgangswert über 50 nmol/l (51-760 nmol/l).

Bei Betrachtung aller 99 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 47,82 ( $\pm$  115,51) nmol/l auf 15,69 ( $\pm$  32,17) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 67,2%. Die Mittelwertskurve liegt zwischen der von Gruppe 1 und 2 (Abb.21).



**Abb. 21:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, n=28), der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, n =71) und der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n = 99).

### 3.3.2 Antikörpertiter gegen AChR in Abhängigkeit vom histologischen Befund

#### A) Thymom

Alle Thymom-Patienten waren praeoperativ seropositiv.

##### Gruppe 1

Alle vier Patienten waren praeoperativ seropositiv. Ein Patient wurde im Verlauf seronegativ. Bei allen Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers, bei zwei Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

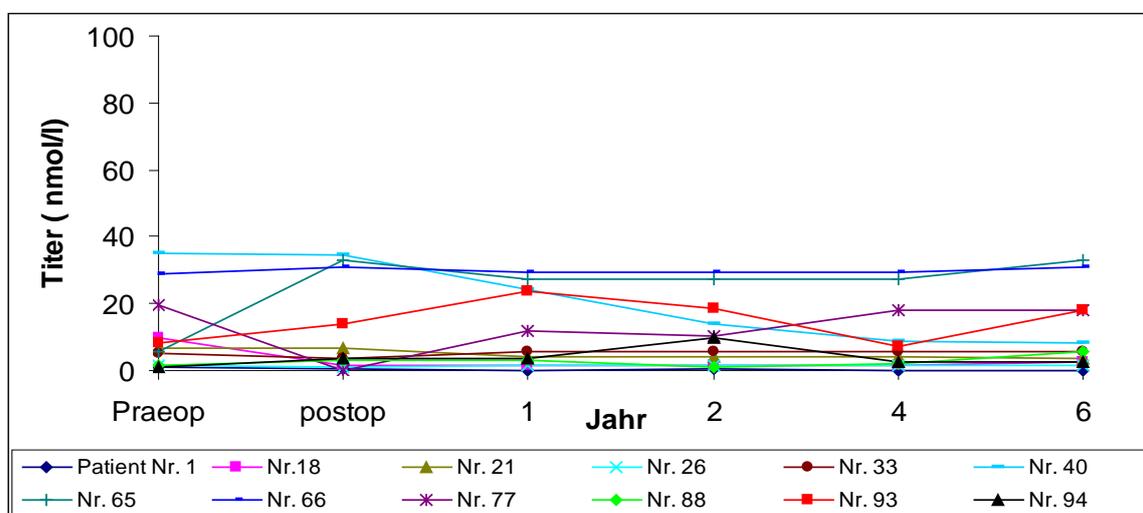
Die Titerausgangswerte lagen bis maximal 9,70 nmol/l.

##### Gruppe 2

Alle neun Patienten waren praeoperativ seropositiv und blieben es. Bei vier Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers, darunter zwei Patienten mit einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Bei fünf Patienten kam es zu einem Anstieg des Titerausgangswerts, bei vier Patienten um mehr als 50%.

Von neun Patienten hatte ein Patient der in die Abbildung nicht aufgenommen werden konnte, mit 760 nmol/l einen sehr hohen Ausgangswert, sonst lagen die Ausgangswerte bis zu 35 nmol/l. Der Verlauf über die sechs Jahre war völlig uneinheitlich.

Der sehr variable Verlauf für die einzelnen Patienten ist in Abb. 22 wiedergegeben.



**Abb. 22:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei Thymom-Patienten (n = 12).

## **B) Involution**

### **Gruppe 1**

Von acht Patienten waren vier Patienten praeoperativ seronegativ und blieben es. Bei allen vier seropositiven Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes, davon wurde ein Patient seronegativ.

Bei Betrachtung aller acht Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 11,25 ( $\pm 18,93$ ) nmol/l auf 2,34 ( $\pm 4,63$ ) nmol/l ab, Abfall um 79,2% (Abb. 23)

### **Gruppe 2**

Von 29 Patienten waren fünf praeoperativ seronegativ, zwei wurde seropositiv.

Von den 24 seropositiven Patienten kam es bei 21 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren fünf Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 16 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Drei Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, darunter ein Patient um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 29 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 46,47 ( $\pm 89,72$ ) nmol/l auf 15,59 ( $\pm 31,82$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 66,5%.

Insgesamt zeigt die Verlaufskurve der Gruppe 2 wie auch der Gruppe 1 eine fallende Tendenz bis hin zum Ende der Untersuchung (Abb. 23).

### **Gesamtgruppe**

Von 37 Patienten waren neun praeoperativ seronegativ. Zwei Patienten wurden seropositiv.

Von den 28 seropositiven Patienten kam es bei 25 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sechs Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 20 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Drei Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, darunter ein Patient um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 37 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 38,64 ( $\pm 80,63$ ) nmol/l auf 12,73 ( $\pm 28,68$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 67,1% (Abb. 24).

## **C) Hyperplasie**

### **Gruppe 1**

Von 16 Patienten waren sieben praeoperativ seronegativ. Ein Patient wurde seropositiv.

Bei allen neun seropositiven Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes, davon waren fünf Patienten nach sechs Jahren seronegativ.

Bei Betrachtung aller 16 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 22,57 ( $\pm 58,31$ ) nmol/l auf 4,41 ( $\pm 11,53$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 80,5% (Abb. 23).

### **Gruppe 2**

Von 33 Patienten waren 11 Patienten praeoperativ seronegativ und blieben es.

Von den 22 seropositiven Patienten kam es bei 19 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon war ein Patient nach sechs Jahre seronegativ, bei 12 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Drei Patienten zeigten einen Anstieg des Tites, darunter ein Patient um mehr als 50% des Ausgangswertes.

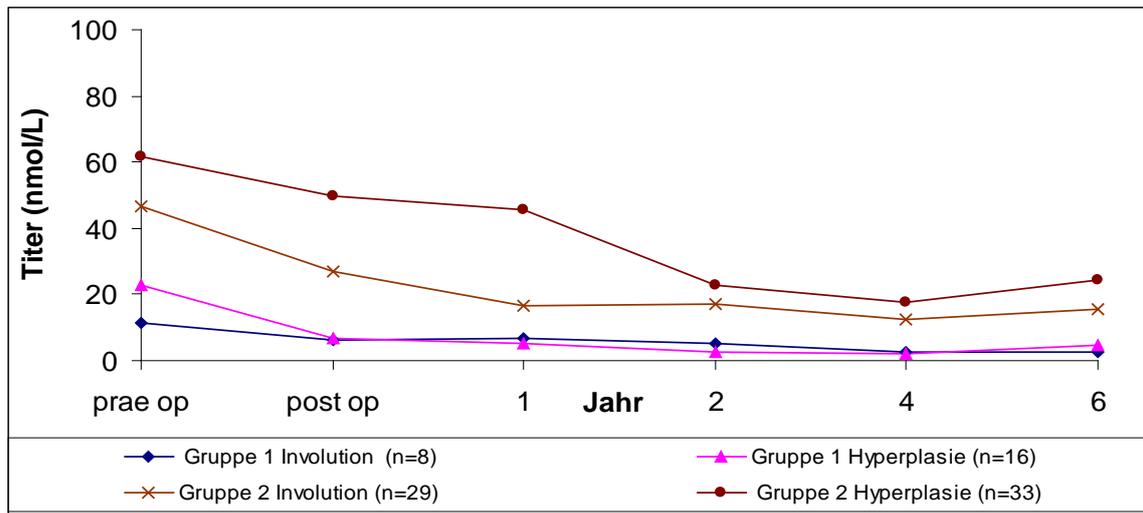
Bei Betrachtung aller 33 Patienten fiel der Antikörpetitermittelwert von 61,40 ( $\pm 120,09$ ) nmol/l auf 24,17 ( $\pm 42,83$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 60,6%. (Abb. 23).

### **Gesamtgruppe**

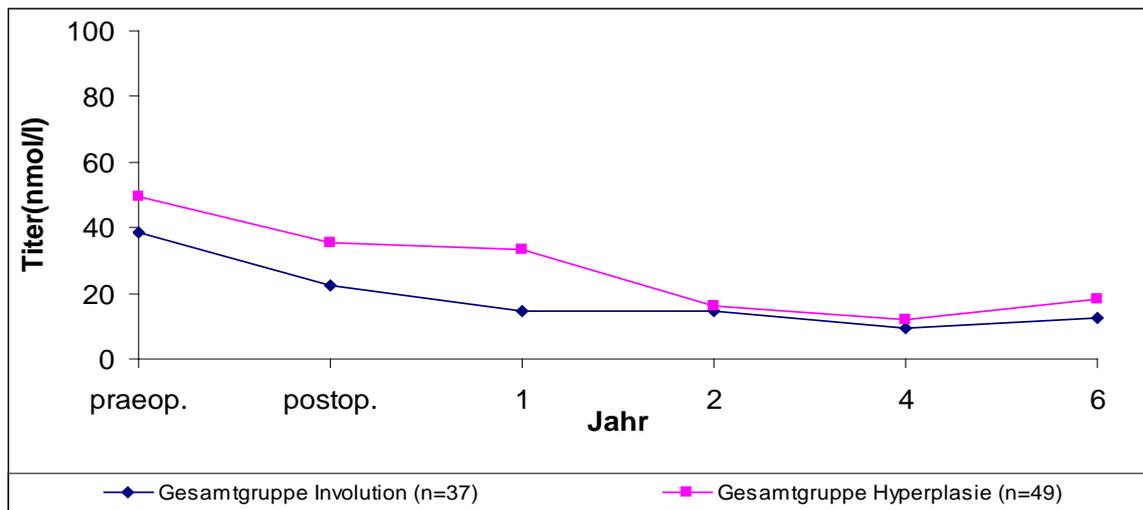
Von 49 Patienten waren 18 praeoperativ seronegativ. Ein Patient wurde seropositiv.

Von den 31 seropositiven Patienten kam es bei 28 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sechs Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 21 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Drei Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, darunter ein Patient um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 49 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 49,27 ( $\pm 105,65$ ) nmol/l auf 18,08 ( $\pm 37,07$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 63,3% (Abb. 24).



**Abb. 23:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei Patienten der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) mit Involution (n = 8) oder Hyperplasie (n = 16) und Patienten der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) mit Involution (n = 29) oder Hyperplasie (n = 33).



**Abb. 24:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) mit Involution (n = 37) oder Hyperplasie (n = 49).

### 3.3.3 Antikörpertiter gegen AChR in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### A) Frauen

##### Gruppe 1

Von 18 Patientinnen waren sechs praeoperativ seronegativ. Eine Patientin wurde im Verlauf seropositiv mit einem geringen Anstieg des Titers bis auf 0,32 nmol/l. Bei allen 12 seropositiven Patientinnen kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren vier Patientinnen nach sechs Jahre seronegativ, bei 10 Patientinnen kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 18 Patientinnen fiel der Antikörpertitermittelwert von 12,04 ( $\pm 33,90$ ) nmol/l auf 3,08 ( $\pm 9,27$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 74,4% (Abb. 25).

##### Gruppe 2

Von 47 Patientinnen waren sieben praeoperativ seronegativ und blieben es.

Von den 40 seropositiven Patientinnen kam es bei 30 Patientinnen nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren drei Patientinnen nach sechs Jahre seronegativ, bei 20 Patientinnen kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. 10 Patientinnen zeigten einen Anstieg des Titers, darunter sechs Patientinnen um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 47 Patientinnen fiel der Antikörpertitermittelwert von 70,90 ( $\pm 145,37$ ) nmol/l auf 25,91 ( $\pm 40,79$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 63,5% (Abb. 25).

Der Kurvenverlauf ist bei beiden Frauengruppen ähnlich, auf Grund der zum Teil sehr hohen Ausgangswerte bei Gruppe 2 ist das Niveau hier angehoben (Abb. 25).

##### Gesamtgruppe

Von 65 Patientinnen waren 13 praeoperativ seronegativ. Eine Patientin wurde seropositiv.

Von den 52 seropositiven Patientinnen kam es bei 42 Patientinnen nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sieben Patientinnen nach sechs Jahre seronegativ, bei 30 Patientinnen kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. 10 Patientinnen zeigten einen Anstieg des Titers, darunter sechs Patientinnen um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 65 Patientinnen fiel der Antikörpertitermittelwert von 55,26

( $\pm 128,10$ ) nmol/l auf 19,59 ( $\pm 36,39$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 64,5%.

Die Mittelwertskurve der Gesamtgruppe liegt zwischen den Kurven von Gruppe 1 und 2, ist jedoch von der Verlaufsform ähnlich (Abb. 26).

## **B) Männer**

### **Gruppe 1**

Von 10 Patienten waren fünf praeoperativ seronegativ und blieben es.

Bei allen fünf seropositiven Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Davon waren drei Patienten nach sechs Jahre seronegativ. Zwei Patienten hatten einen Titerausgangswert über 50 nmol/l (52-188 nmol/l).

Bei summarischer Betrachtung aller 10 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 24,27 ( $\pm 59,78$ ) nmol/l auf 4,12 ( $\pm 8,77$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 83,0% (Abb. 25).

### **Gruppe 2**

Von 24 Patienten waren neun praeoperativ seronegativ. Zwei Patienten wurden seropositiv.

Von den 15 seropositiven Patienten kam es bei 14 nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren drei Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 10 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Bei einem Patient stieg der Titer an. Vier Patienten hatten einen Titerausgangswert über 50 nmol/l (51-460 nmol/l).

Bei Betrachtung aller 24 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 37,36 ( $\pm 96,14$ ) nmol/l auf 9,94 ( $\pm 23,62$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 73,4%.

Beide Gruppen zeigen bei der Mittelwertsbildung eine vom Verlauf ähnliche Form (Abb. 25).

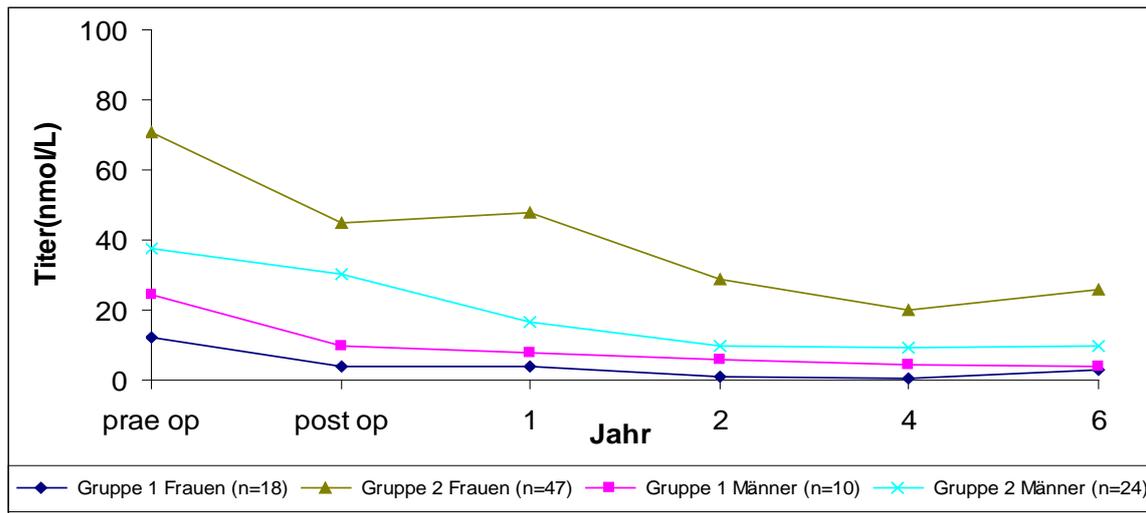
### **Gesamtgruppe**

Von 34 Patienten waren 14 praeoperativ seronegativ. Zwei Patienten wurden seropositiv.

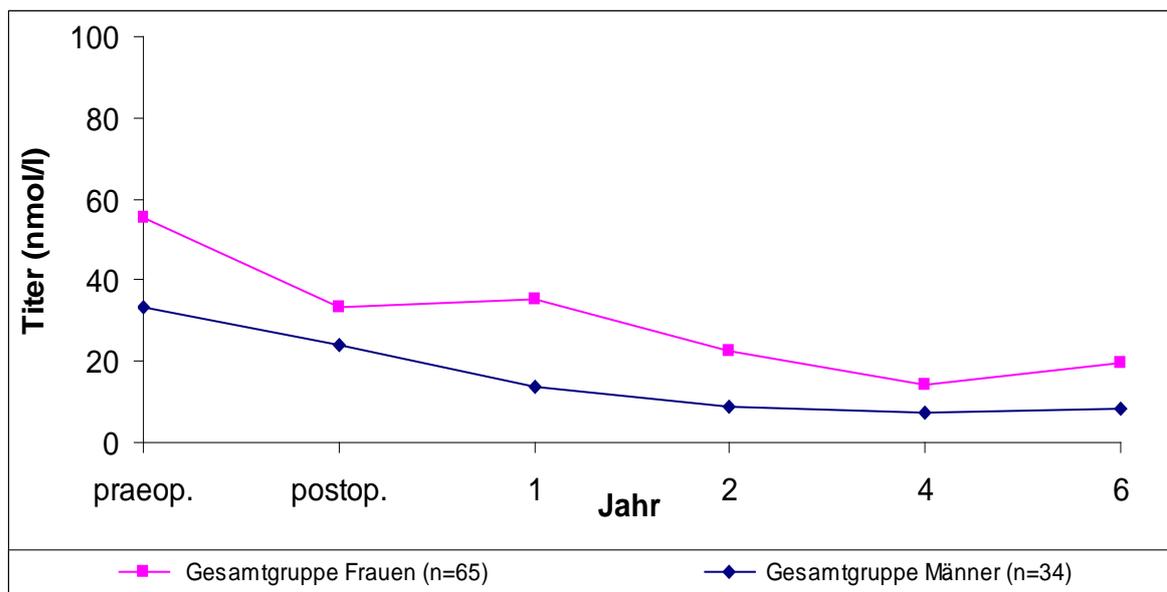
Von den 20 seropositiven Patienten kam es bei 19 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sechs Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 15 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Bei einem Patient stieg der Titer an.

Bei Betrachtung aller 34 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 33,39

( $\pm 86,00$ ) nmol/l auf  $8,23 (\pm 20,42)$  nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 73,4%.



**Abb. 25:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenie) differenziert nach Frauen (n = 18), Männern (n = 10) und der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 47), Männern (n = 24).



**Abb. 26:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 65) und Männern (n = 34).

### **3.3.4 Antikörpertiter gegen AChR in Abhängigkeit vom Alter (< 40 Jahre versus > 40 Jahre)**

#### **A) Patienten < 40 Jahre**

##### **Gruppe 1**

Von 14 Patienten waren sechs praeoperativ seronegativ. Ein Patient wurde seropositiv. Bei allen acht seropositiven Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Davon waren vier Patienten nach sechs Jahre seronegativ.

Bei summarischer Betrachtung aller 14 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 24,65 ( $\pm$  60,01) nmol/l auf 5,11 ( $\pm$  12,15) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 79,3%. (Abb. 27).

##### **Gruppe 2**

Von 36 Patienten waren sieben praeoperativ seronegativ und blieben es.

Von den 29 seropositiven Patienten kam es bei 25 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren zwei Patienten nach sechs Jahren seronegativ, bei 19 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Vier Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, davon zwei Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 36 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 94,22 ( $\pm$  172,79) nmol/l auf 27,75 ( $\pm$  42,87) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 70,5% (Abb. 27).

##### **Gesamtgruppe**

Von 50 Patienten waren 13 praeoperativ seronegativ. Ein Patient wurde seropositiv.

Von den 37 seropositiven Patienten kam es bei 33 nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sechs Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 27 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Vier Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, davon zwei Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 52 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 74,74 ( $\pm$  152,57) nmol/l auf 21,41 ( $\pm$  38,18) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 71,4% (Abb. 28).

## **B) Patienten > 40 Jahre**

### **Gruppe 1**

Von 14 Patienten waren fünf praeoperativ seronegativ und blieben es.

Bei allen neun seropositiven Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren drei Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei sieben Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Bei Betrachtung aller 14 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 7,86 ( $\pm 15,19$ ) nmol/l auf 1,79 ( $\pm 3,57$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 77,2% (Abb. 27).

### **Gruppe 2**

Von 35 Patienten waren neun praeoperativ seronegativ. Zwei Patienten wurden seropositiv.

Von den 26 seropositiven Patienten kam es bei 19 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren vier Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 11 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Sieben Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, davon vier Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

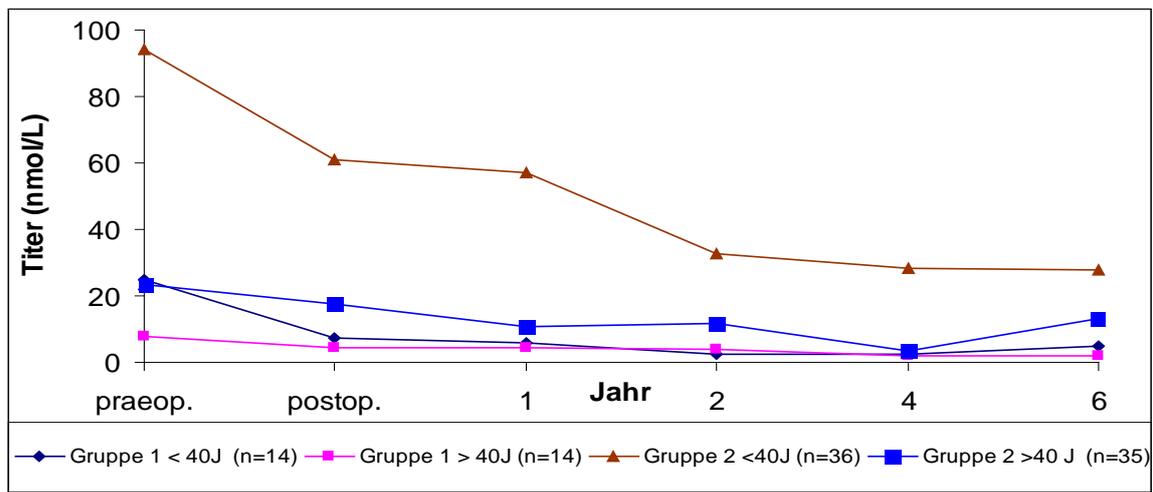
Bei Betrachtung aller 35 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 23,54 ( $\pm 42,81$ ) nmol/l auf 13,07 ( $\pm 27,25$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 44,4% (Abb. 27).

### **Gesamtgruppe**

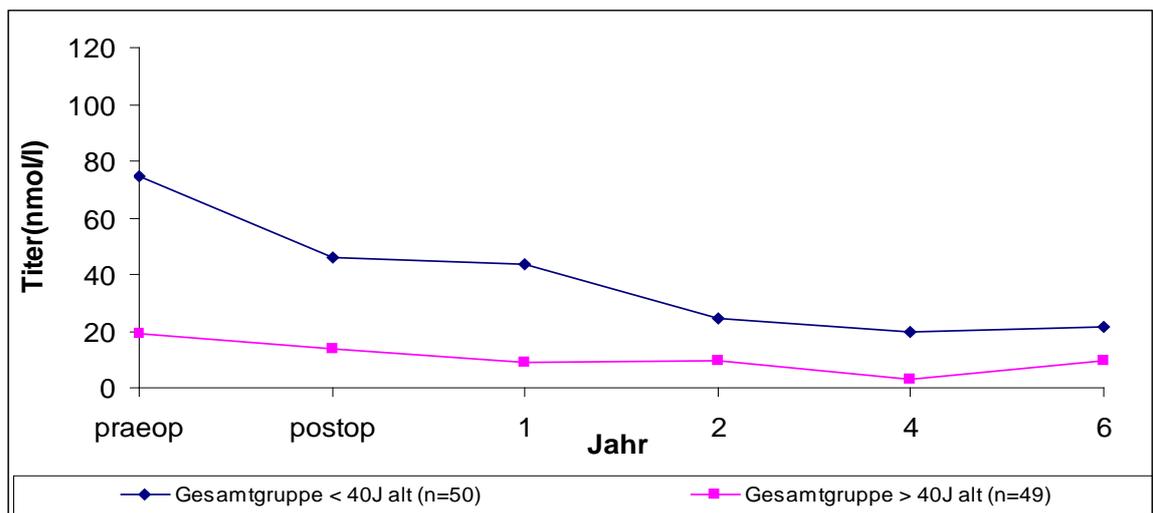
Von 49 Patienten waren 14 Patienten praeoperativ seronegativ. Zwei Patienten wurden seropositiv.

Von den 35 seropositiven Patienten kam es bei 28 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sieben Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 18 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Sieben Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, davon vier Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 47 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 19,20 ( $\pm 37,75$ ) nmol/l auf 9,85 ( $\pm 23,58$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 48,7% (Abb. 28).



**Abb. 27:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe1 (okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 14), > 40 Jahre (n = 14) und der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter < 40 Jahre (n = 36), > 40 Jahre (n = 35).



**Abb. 28:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis), differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 50) und > 40 Jahre (n = 49).

### **3.3.5 Antikörpertiter gegen AChR in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer (< 2 Jahre versus > 2 Jahren)**

#### **A) Präoperative Zeitdauer < 2 Jahre**

##### **Gruppe 1**

Von 21 Patienten waren praeoperativ sechs seronegativ. Ein Patient wurde seropositiv.

Bei allen 15 seropositiven Patienten kam es nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren sechs Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 13 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 21 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 19,67 ( $\pm 50,50$ ) nmol/l auf 3,90 ( $\pm 9,97$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 80,2%. (Abb. 29).

##### **Gruppe 2**

Von 56 Patienten waren 13 praeoperativ seronegativ. Zwei Patienten wurden seropositiv.

Von den 43 seropositiven Patienten kam es bei 33 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren fünf Patienten nach sechs Jahren seronegativ, bei 24 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. 10 Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, davon fünf Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 56 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 52,09 ( $\pm 123,99$ ) nmol/l auf 16,32 ( $\pm 30,68$ ) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 68,7% (Abb. 29).

##### **Gesamtgruppe**

Von 77 Patienten waren 19 praeoperativ seronegativ. Drei Patienten wurden seropositiv.

Von den 58 seropositiven Patienten kam es bei 48 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren 11 Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei 37 Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. 10 Patienten zeigten einen Anstieg des Titers, davon fünf Patienten um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei summarischer Betrachtung aller 77 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert

von 43,44 ( $\pm$  109,91) nmol/l auf 12,93 ( $\pm$  27,17) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 70,2% (Abb. 30).

## **B) Praeoperative Zeitdauer > 2 Jahre**

### **Gruppe 1**

Von sieben Patienten waren fünf praeoperativ seronegativ und blieben es.

Zwei Patienten waren seropositiv, von diesen wurde einer seronegativ, der andere seropositiv Patient hatte einen Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller sieben Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 7,71 ( $\pm$  19,53) nmol/l auf 2,11 ( $\pm$  5,06) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 72,3% (Abb. 29).

### **Gruppe 2**

Von 15 Patienten waren drei praeoperativ seronegativ und blieben es.

Von den 12 seropositiven Patienten kam es bei 11 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon war ein Patient nach sechs Jahre seronegativ, bei sechs Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Ein Patient zeigte einen Anstieg des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes.

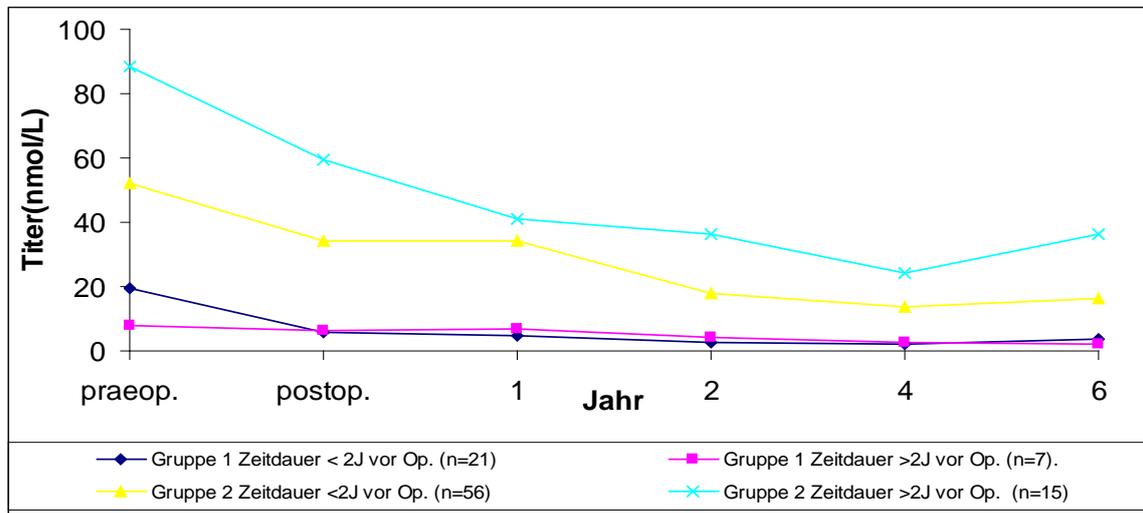
Bei Betrachtung aller 15 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 88,42 ( $\pm$  157,47) nmol/l auf 36,16 ( $\pm$  51,40) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 59,1% (Abb. 29).

### **Gesamtgruppe**

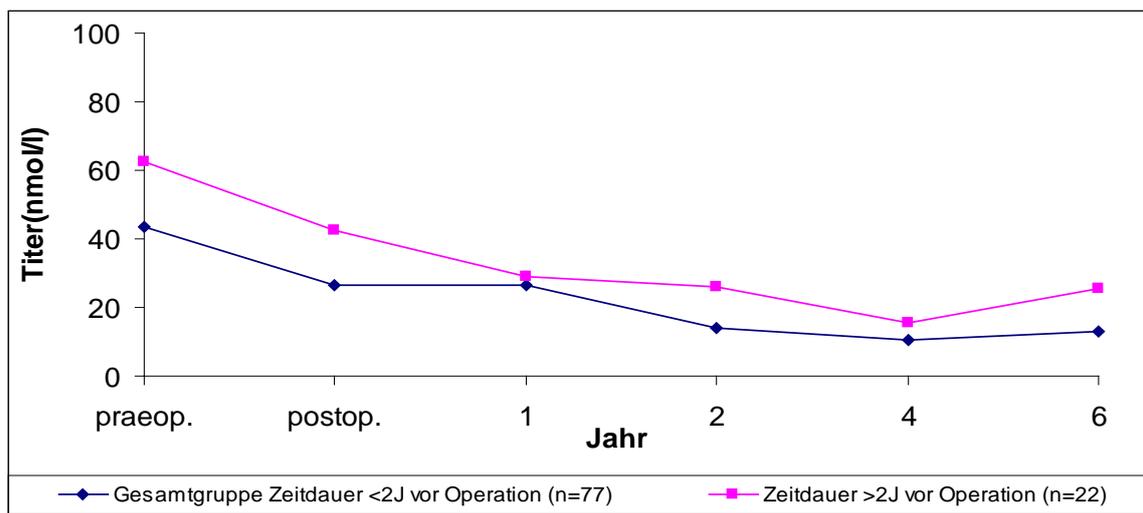
Von 22 Patienten waren praeoperativ acht seronegativ und blieben es.

Von den 14 seropositiven Patienten kam es bei 13 Patienten nach sechs Jahren zum Abfall des Titers. Davon waren zwei Patienten nach sechs Jahre seronegativ, bei acht Patienten kam es zu einem Abfall des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes. Ein Patient zeigte einen Anstieg des Titers um mehr als 50% des Ausgangswertes.

Bei Betrachtung aller 22 Patienten fiel der Antikörpertitermittelwert von 62,74 ( $\pm$  134,81) nmol/l auf 25,32 ( $\pm$  45,08) nmol/l nach sechs Jahren ab, Abfall um 59,6% (Abb. 30).



**Abb. 29:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativer Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n = 21), > 2 Jahre (n = 7) und der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativer Zeitdauer < 2 Jahre (n = 56), > 2 Jahre (n = 15).



**Abb. 30:** Antikörpertitermittelwerte (nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n = 77) und > 2 Jahre (n = 22).

### **3.4 Medikamentöse Therapie**

Präoperativ standen alle Patienten unter Pyridostigmintherapie und ergänzend unter immunsuppressiver Therapie meist mit Glukokortikosteroide und wenn nötig zusätzlich noch Azathioprin. Die Patienten mit postoperativ kompletter Remission erhielten auch kein Pyridostigmin mehr. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt jedoch auf der Beurteilung des postoperativen Abfalls der Immunsuppressiva, sodass die Reduktion von Pyridostigmin bei Patienten mit nicht kompletter Remission nicht auch noch detailliert dargestellt wird.

#### **3.4.1 Immunsuppressive Therapie im postoperativen Verlauf**

Eine immunsuppressive Therapie wurde entweder als Monotherapie durch Gabe von Glukokortikosteroide oder Azathioprin allein oder durch Kombination beider Pharmaka durchgeführt (Abb. 31 und Abb. 32)

##### **Gruppe 1**

Von 28 Patienten erhielten 22 präoperativ sowie postoperativ eine immunsuppressive Therapie, nach einem Jahr waren es noch 16, nach zwei Jahren 13, nach vier Jahren 12; nach sechs Jahren acht.

15 Patienten erhielten praeoperativ Glukokortikosteroide, postoperativ 12, nach einem Jahr acht, nach sechs Jahren zwei.

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 30,47 ( $\pm 22,33$ ) mg/d auf 4,13 ( $\pm 16,73$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Zwei Patienten erhielten praeoperativ Azathioprin, postoperativ war es zunächst abgesetzt. Nach einen Jahr benötigten aber drei, und nach sechs Jahren fünf Patienten Azathioprin.

Die durchschnittliche Azathioprindosis war praeoperativ 40,22 ( $\pm 69,39$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 82,89 ( $\pm 82,94$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 45,24 ( $\pm 65,01$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.

Fünf Patienten erhielten praeoperativ Glukokortikosteroide in Kombination mit Azathioprin, postoperativ 10, nach einem Jahr fünf, nach zwei Jahren sieben, nach vier Jahren drei; nach sechs Jahren ein.

##### **Gruppe 2**

Von 71 Patienten erhielten 58 präoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 63, nach einem Jahr waren es noch 54, nach zwei Jahren 49, nach

vier Jahren 40; nach sechs Jahren 30.

49 Patienten bekamen praeoperativ Glukokortikosteroide, postoperativ 35, nach einem Jahr 22, nach sechs Jahren acht.

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 29,82 ( $\pm$  19,24) mg/d auf 1,43 ( $\pm$  3,89) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Kein Patient erhielt praeoperativ Azathioprin als Monotherapie. Postoperativ benötigte es ein Patient. Nach einem Jahr bekamen sieben, nach sechs Jahren 16 Patienten Azathioprin als Monotherapie.

Die durchschnittliche Azathioprinindosis war praeoperativ 21,43 ( $\pm$  53,67) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 83,59 ( $\pm$  79,56) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 49,14 ( $\pm$  72,09) mg/d im sechsten Jahr möglich.

Neun Patienten erhielten praeoperativ Glukokortikosteroide in Kombination mit Azathioprin, postoperativ 27, nach einem Jahr 25, nach zwei Jahren 22, nach vier Jahren sieben, nach sechs Jahren sechs.

### **Gesamtgruppe**

Von 99 Patienten erhielten 80 präoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 85, nach einem Jahr 70, nach zwei Jahren 62, nach vier Jahren 52, nach sechs Jahren 38.

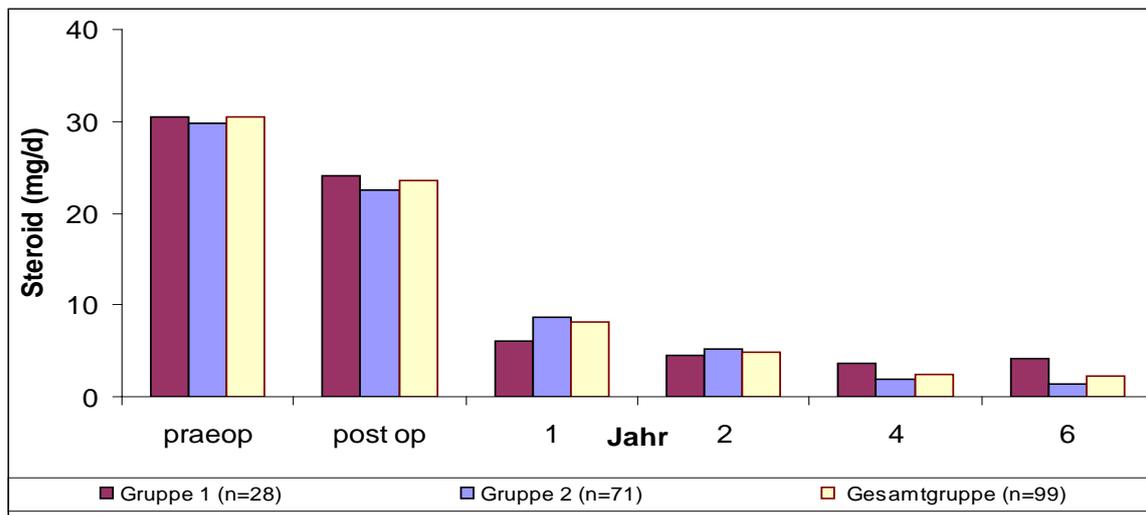
64 Patienten bekamen praeoperativ Glukokortikosteroide, postoperativ 47, nach einem Jahr 30, nach sechs Jahren 10.

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 30,55 ( $\pm$  20,17) mg/d auf 2,18 ( $\pm$  9,15) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

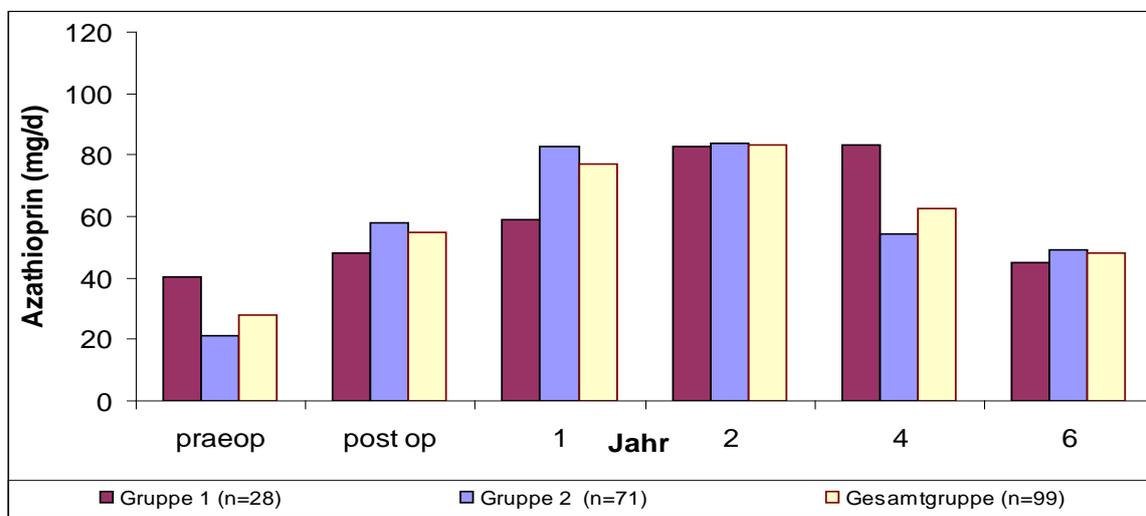
Zwei Patienten erhielten praeoperativ Azathioprin, postoperativ ein, nach einen Jahr 10, nach sechs Jahren 21.

Die durchschnittliche Azathioprinindosis war praeoperativ 27,87 ( $\pm$  59,60) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf maximal 83,43 ( $\pm$  80,14) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 48,10 ( $\pm$  69,89) mg/d im sechsten Jahr möglich.

14 Patienten erhielten praeoperativ Glukokortikosteroide in Kombination mit Azathioprin, postoperativ 37, nach einem Jahr 30, nach zwei Jahren 29, nach vier Jahren 10, nach sechs Jahren sieben.



**Abb. 31:** Mittelwerte der täglichen Glukokortikosteroiddosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, n = 28), der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, n = 71) und der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n = 99).



**Abb. 32:** Mittelwerte der täglichen Azathioprinindosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, n = 28), der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, n = 71) und der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n = 99).

### **3.4.2 Immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit vom histologischen**

#### **Befund**

#### **A) Thymom**

##### **Gruppe 1**

Von vier Patienten erhielten drei praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ vier, nach einem Jahr drei, nach sechs Jahren zwei.

##### **Gruppe 2**

Von neun Patienten bekamen fünf praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ sieben, nach einem Jahr fünf, nach sechs Jahren vier.

##### **Gesamtgruppe**

Von 13 Patienten erhielten acht praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 11, nach einem Jahr acht, nach sechs Jahren sechs.

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 30,21 ( $\pm 22,68$ ) mg/d auf 2,22 ( $\pm 2,66$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Praeoperativ wurde wegen der Tumordiagnose kein Azathioprin gegeben. Die durchschnittliche Azathioprinosis war postoperativ zunächst 41,67 ( $\pm 66,86$ ) mg/d. Dann war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten postoperativem Jahr auf maximal 104,55 ( $\pm 86,47$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 65,63 ( $\pm 76,69$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.

#### **B) Involution**

##### **Gruppe 1**

Von acht Patienten erhielten sieben praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ sieben, nach einem Jahr vier, nach sechs Jahren zwei.

##### **Gruppe 2**

Von 29 Patienten erhielten 25 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 27, nach einem Jahr 25, nach sechs Jahren 14.

##### **Gesamtgruppe**

Von 37 Patienten erhielten 32 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 34, nach einem Jahr 29, nach sechs Jahren 16 (Abb. 33 und 34).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 29,16 ( $\pm 20,39$ ) mg/d auf 0,91 ( $\pm 2,15$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprinosis war praeoperativ 26,39 ( $\pm 60,34$ ) mg/d, postoperativ ein kontinuierlicher Anstieg bis zum ersten Jahr auf 103,13 ( $\pm 83,22$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 49,16 ( $\pm 69,94$ ) mg/d im

sechsten Jahr möglich.

### C) Hyperplasie

#### Gruppe 1

Von 16 Patienten erhielten 12 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 11, nach einem Jahr neun, nach sechs Jahren vier.

#### Gruppe 2

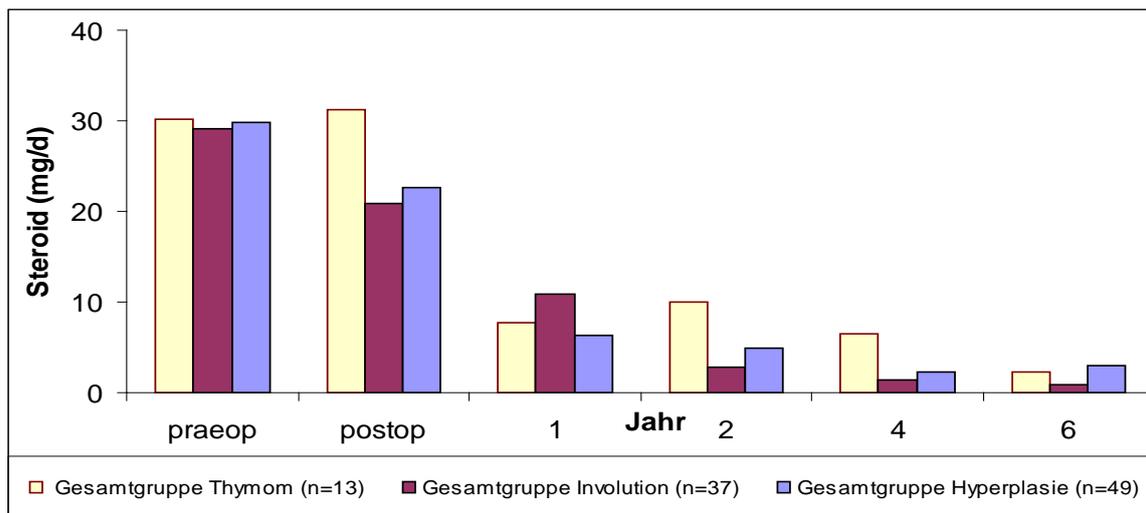
Von 33 Patienten bekamen 28 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 29, nach einem Jahr 24, nach sechs Jahren 12.

#### Gesamtgruppe

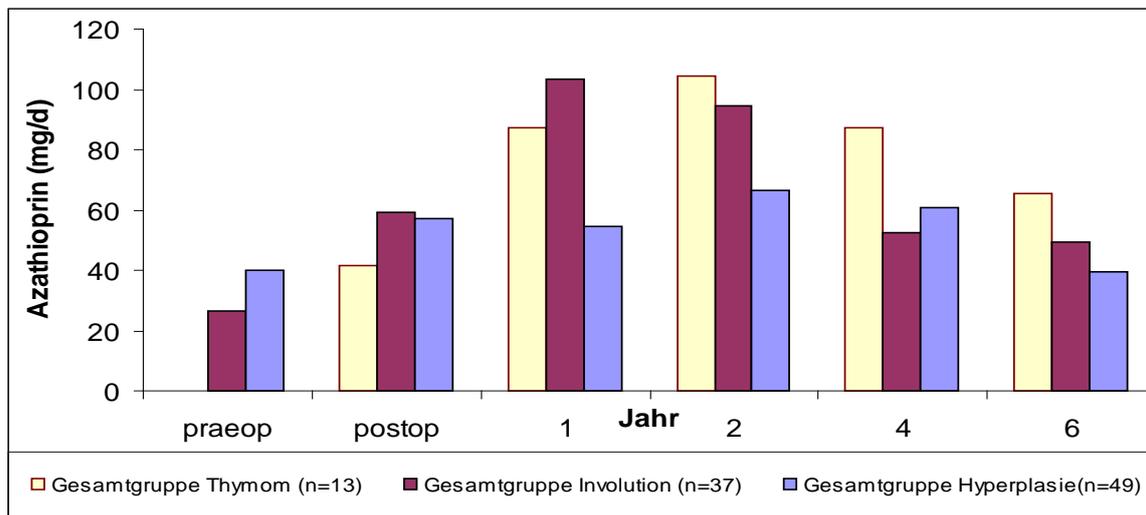
Von 49 Patienten erhielten 40 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 40, nach einem Jahr 33, nach sechs Jahren 16 (Abb. 33 und 34).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 29,89 ( $\pm 20,93$ ) mg/d auf 2,92 ( $\pm 12,13$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathiopridosis war praeoperativ 39,88 ( $\pm 68,53$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 66,46 ( $\pm 78,38$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 39,29 ( $\pm 67,43$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.



**Abb. 33:** Mittelwerte der täglichen Glukokortikosteroiddosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Patienten mit Thymom (n = 13), Involution (n = 37) und Hyperplasie (n = 49).



**Abb. 34:** Mittelwerte der täglichen Azathioprinosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Patienten mit Thymom (n = 13), Involution (n = 37) und Hyperplasie (n = 49).

### 3.4.3 Immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### A) Frauen

##### Gruppe 1

Von 18 Patientinnen erhielten 13 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 12, nach einem Jahr neun, nach sechs Jahren sechs.

##### Gruppe 2

Von 47 Patientinnen bekamen 36 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 41, nach einem Jahr 34, nach sechs Jahren 18.

##### Gesamtgruppe

Von 65 Patientinnen erhielten 49 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 53, nach einem Jahr 43, nach sechs Jahren 24 (Abb. 35 und 36).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 28,87 ( $\pm$  21) mg/d auf 2,75 ( $\pm$  11) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprinosis war praeoperativ 30,36 ( $\pm$  62,83) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 83,80 ( $\pm$  78,33) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 45,19 ( $\pm$  67,71) mg/d im sechsten Jahr möglich.

## B) Männer

### Gruppe 1

Von 10 Patienten erhielten neun praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 10 Patienten, nach einem Jahr sieben, nach sechs Jahren zwei.

### Gruppe 2

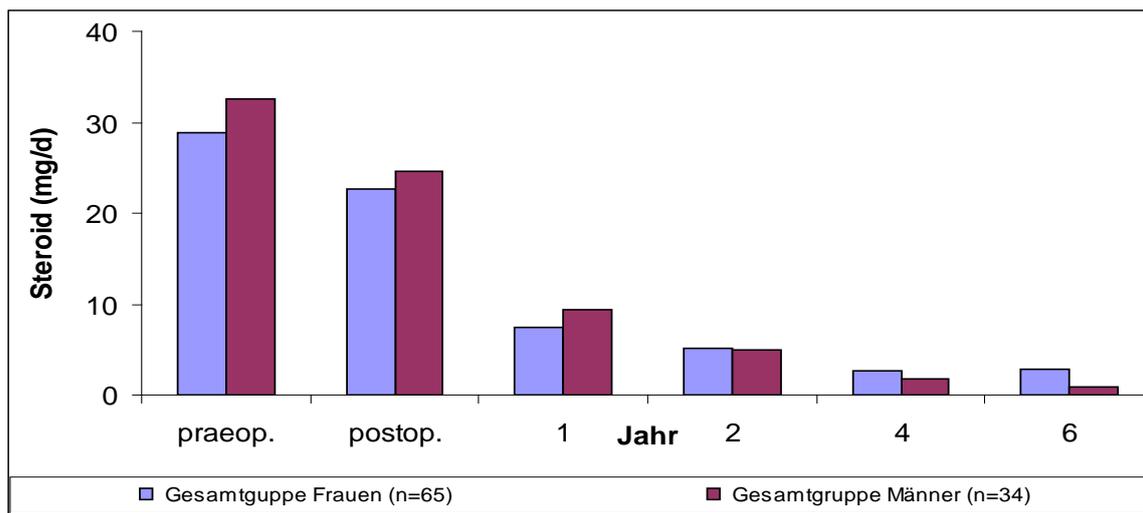
Von 24 Patienten bekamen praeoperativ 22 eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 22 Patienten, nach einem Jahr 20, nach sechs Jahren 12.

### Gesamtgruppe

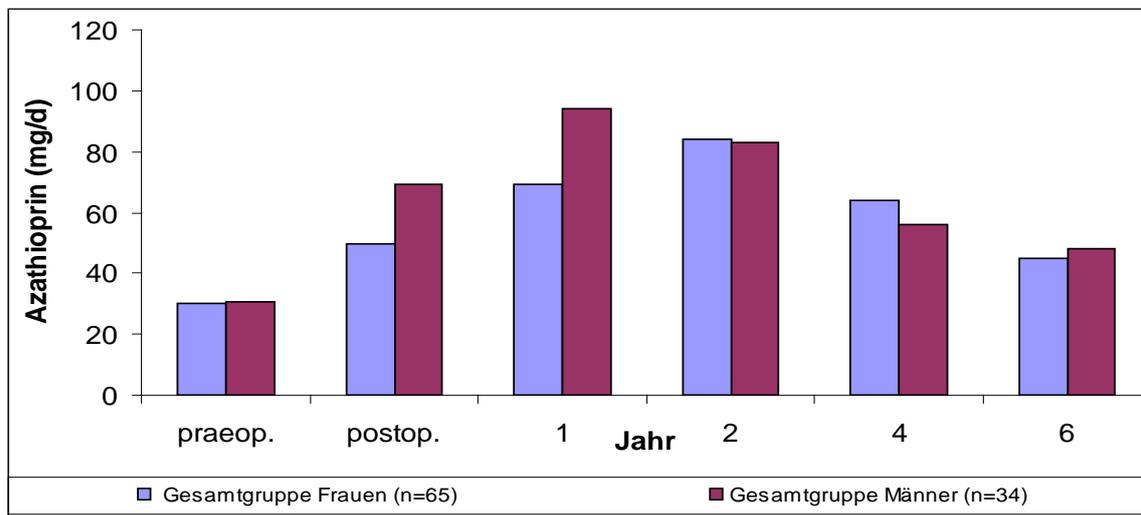
Von den 34 Patienten erhielten 31 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 32, nach einem Jahr 27, nach sechs Jahren 14 (Abb. 35 und 36).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 32,58 ( $\pm 18,53$ ) mg/d kontinuierlich auf 0,86 ( $\pm 1,50$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprindosis war praeoperativ 30,65 ( $\pm 64,13$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum ersten Jahr auf 94,35 ( $\pm 88,91$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 48,08 ( $\pm 70,33$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.



**Abb. 35:** Mittelwerte der täglichen Glukokortikosteroiddosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 65) und Männer (n = 34).



**Abb. 36:** Mittelwerte der täglichen Azathioprin-dosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach Frauen (n = 65) und Männer (n = 34).

### 3.4.4 Immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit vom Alter (< 40 Jahre versus > 40 Jahre)

#### A) Patienten < 40 Jahre

##### Gruppe 1

Von 14 Patienten erhielten neun präoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 10, nach einem Jahr neun, nach sechs Jahren zwei.

##### Gruppe 2

Von 36 Patienten bekamen 32 präoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 33, nach einem Jahr 28, nach sechs Jahren 11.

##### Gesamtgruppe

Von 50 Patienten erhielten 41 präoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 43, nach einem Jahr 37, nach sechs Jahren 13 (Abb. 37 und 38).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 29,89 ( $\pm$  19,07) mg/d auf 1,13 ( $\pm$  4,35) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprin-dosis war präoperativ 22,73 ( $\pm$  53,32) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 81,52 ( $\pm$  82,90) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 35,80 ( $\pm$  63,89) mg/d im sechsten Jahr möglich.

## B) Patienten > 40 Jahre

### Gruppe 1

Von 14 Patienten erhielten 13 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 12, nach einem Jahr sieben, nach sechs Jahren sechs.

### Gruppe 2

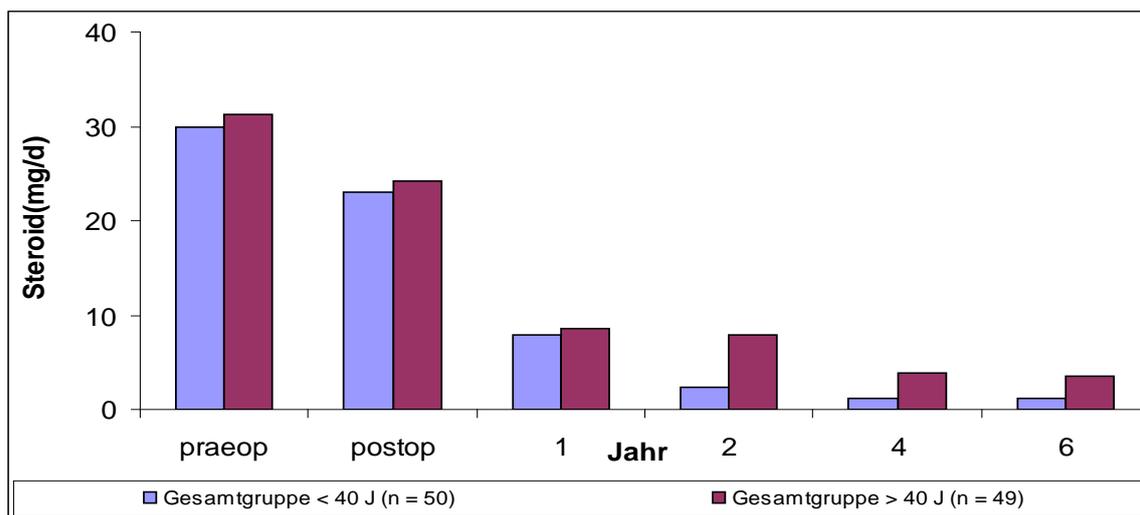
Von 35 Patienten bekamen 26 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 30, nach einem Jahr 26, nach sechs Jahren 19.

### Gesamtgruppe

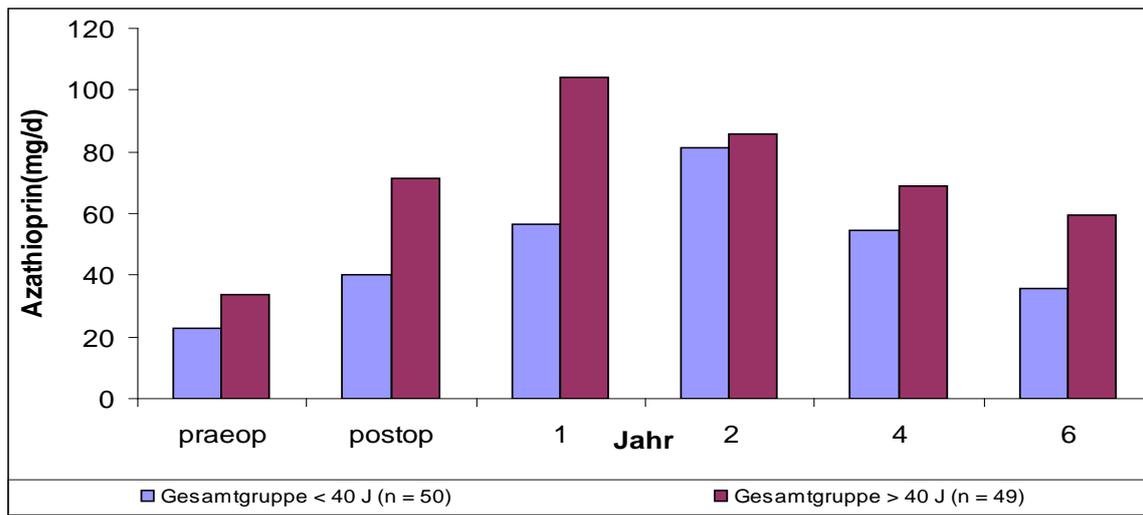
Von 49 Patienten erhielten 39 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 42, nach einem Jahr 33, nach sechs Jahren 25 (Abb. 37 und 38).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 31,21 ( $\pm 21,39$ ) mg/d auf 3,47 ( $\pm 12,79$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprindosis war praeoperativ 33,93 ( $\pm 66,22$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg im ersten Jahr bis auf 104,05 ( $\pm 84,47$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 59,56 ( $\pm 72,04$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.



**Abb. 37:** Mittelwerte der täglichen Glukokortikosteroiddosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 50) und > 40 Jahre (n = 49).



**Abb. 38:** Mittelwerte der täglichen Azathioprin-dosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach dem Lebensalter (zum Operationszeitpunkt) < 40 Jahre (n = 50) und > 40 Jahre (n = 49).

### 3.4.5 Immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer (< 2 Jahre versus > 2 Jahre)

#### A) Praeoperative Zeitdauer < 2 Jahre

##### Gruppe 1

Von 21 Patienten erhielten 17 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 16, nach einem Jahr 11, nach sechs Jahren fünf.

##### Gruppe 2

Von 56 Patienten bekamen 47 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 48, nach einem Jahr 42, nach sechs Jahren 24.

##### Gesamtgruppe

Von 77 Patienten erhielten 64 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 64, nach einem Jahr 53, nach sechs Jahren 29 (Abb. 39 und 40).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 29,80 ( $\pm 19,73$ ) mg/d auf 2,54 ( $\pm 10,29$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprin-dosis war praeoperativ 26,45 ( $\pm 58,77$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 87,70 ( $\pm 79,30$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 50,95 ( $\pm 70,25$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.

## B) Praeoperative Zeitdauer > 2 Jahre

### Gruppe 1

Von sieben Patienten erhielten fünf praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ sechs, nach einem Jahr fünf, nach sechs Jahren drei.

### Gruppe 2

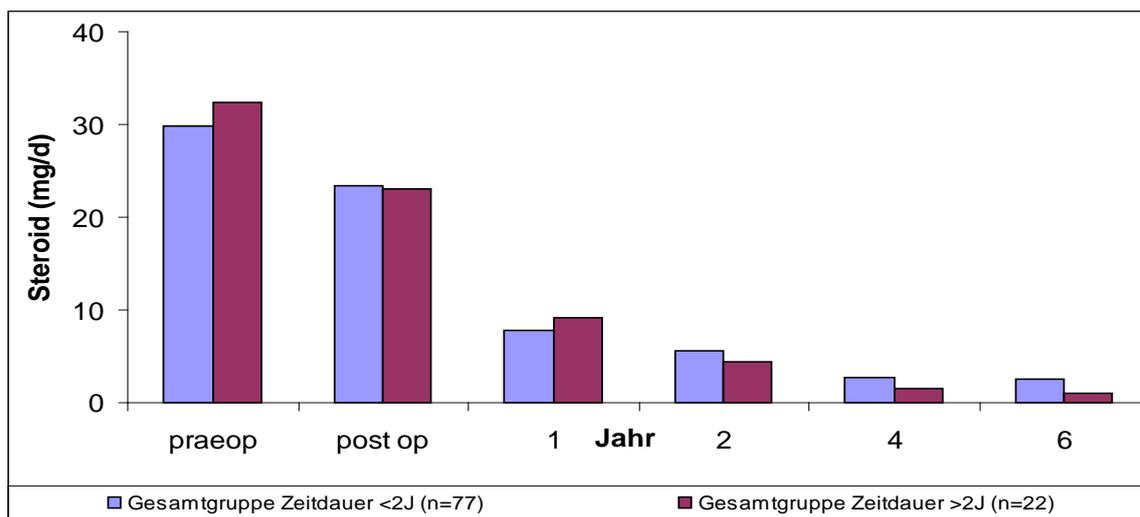
Von 15 Patienten bekamen 11 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 15, nach einem Jahr 12, nach sechs Jahren sechs.

### Gesamtgruppe

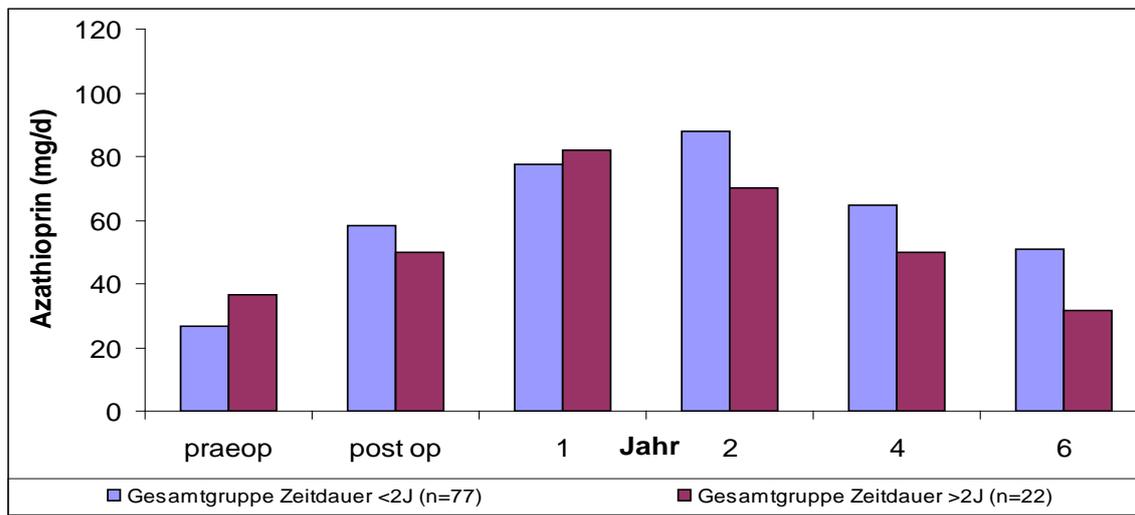
Von 22 Patienten erhielten 16 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 21, nach einem Jahr 17, nach sechs Jahren neun (Abb. 39 und 40).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 32,30 ( $\pm 22,23$ ) mg/d auf 0,98 ( $\pm 2,45$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprindosis war praeoperativ 36,76 ( $\pm 68,53$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum einen Jahr auf 82,94 ( $\pm 86,52$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 31,58 ( $\pm 60,58$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.



**Abb. 39:** Mittelwerte der täglichen Glukokortikosteroiddosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n = 77) und > 2 Jahre (n = 22).



**Abb. 40:** Mittelwerte der täglichen Azathioprinosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) differenziert nach der praeoperativen Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) < 2 Jahre (n = 77) und > 2 Jahre (n = 22).

### 3.4.6 Immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit vom Antikörpertiter gegen AChR- Protein

#### A) Seronegativ

##### Gruppe 1

Von 11 Patienten erhielten sieben praeoperativ sowie postoperativ eine immunsuppressive Therapie, nach einem Jahr fünf, nach sechs Jahren drei.

##### Gruppe 2

Von 16 Patienten bekamen 15 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 14, nach einem Jahr 10, nach sechs Jahren sechs.

##### Gesamtgruppe

Von 27 Patienten erhielten 22 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 21, nach einem Jahr waren es 15, nach sechs Jahren neun (Abb. 41 und 42).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 32,17 ( $\pm$  22,19) mg/d auf 1, 31 ( $\pm$  2,67) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprinosis war praeoperativ 42,05 ( $\pm$  70,45) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg im ersten Jahr bis auf 67,05 ( $\pm$  86,26) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 35 ( $\pm$  67,08) mg/d im sechsten Jahr möglich.

## B) Seropositiv

### Gruppe 1

Von 17 Patienten erhielten 15 praeoperativ sowie postoperativ eine immunsuppressive Therapie, nach einem Jahr waren es noch 11 Patienten, nach sechs Jahren fünf.

### Gruppe 2

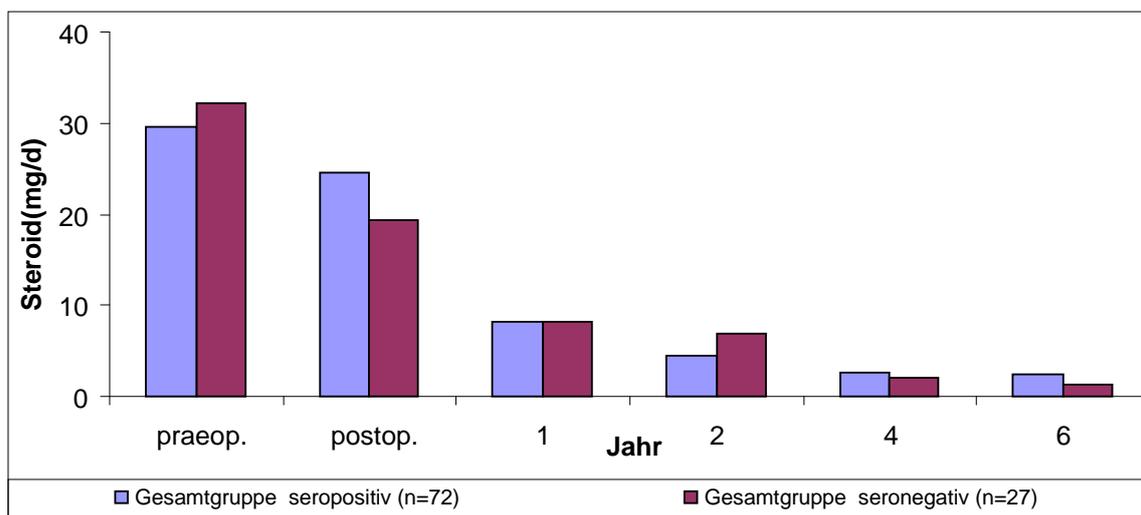
Von 55 Patienten bekamen 43 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 49, nach einem Jahr 44, nach sechs Jahren 24.

### Gesamtgruppe

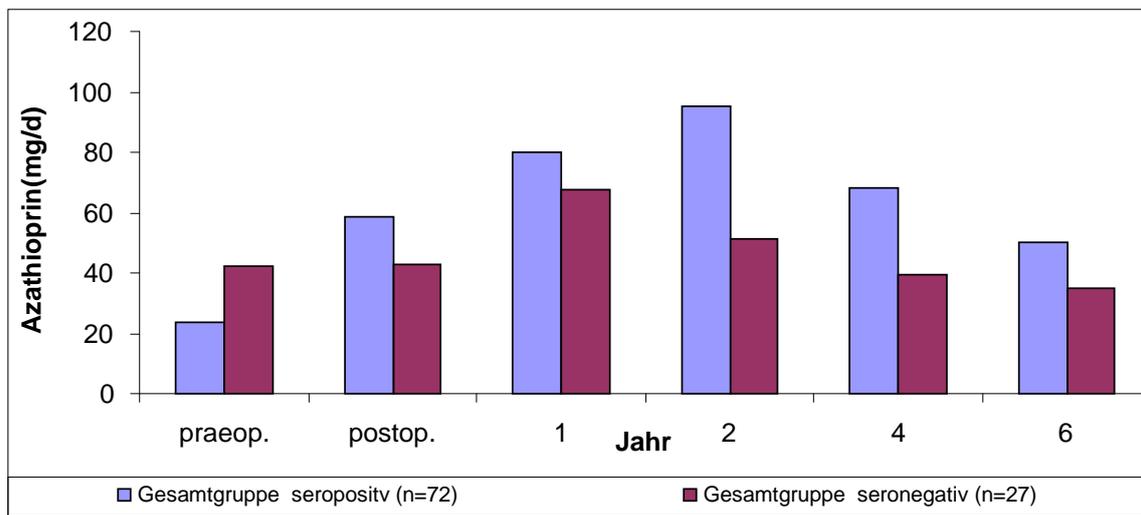
Von 72 Patienten erhielten 58 praeoperativ eine immunsuppressive Therapie, postoperativ 64, nach einem Jahr 55, nach sechs Jahren 29 (Abb. 41 und 42).

Die durchschnittliche Glukokortikosteroiddosis konnte von präoperativ 29,62 ( $\pm 19,43$ ) mg/d auf 2,45 ( $\pm 10,37$ ) mg/d im sechsten Jahr reduziert werden.

Die durchschnittliche Azathioprindosis war praeoperativ 23,83 ( $\pm 56,59$ ) mg/d, postoperativ war ein kontinuierlicher Anstieg bis zum zweiten Jahr auf 95,08 ( $\pm 77,70$ ) mg/d notwendig, danach war wieder eine Reduktion auf 50 ( $\pm 68,67$ ) mg/d im sechsten Jahr möglich.



**Abb. 41:** Mittelwerte der täglichen Glukokortikosteroiddosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) bei seropositiven (n = 72) und seronegativen (n=27) Patienten.



**Abb. 42:** Mittelwerte der täglichen Azathioprindosis (mg/d) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis) bei seropositiven (n = 72) und seronegativen (n=27) Patienten.

### 3.5 Klinische Ergebnisse

#### 3.5.1 Postoperativer Verlauf

##### Gruppe 1

Von 28 Patienten zeigten bei der ersten Kontrolle postoperativ 45,0% eine Besserung. Es kam über die sechs Jahre zu einem kontinuierlichen Anstieg der Patienten mit kompletter Remission von 3,2% auf 39,3%. Die pharmakogene Remission betrug postoperativ 18,0%, nach sechs Jahren 35,7%. Die Gesamtremission war nach sechs Jahren 75,0%.

Postoperativ waren 32,3% der Patienten in ihrem klinischen Zustand unverändert, nach sechs Jahren waren es 3,5%. Zwei Patienten zeigten ab dem zweiten Jahr eine Verschlechterung des Zustandes, (ein Thymom-Patient und ein Hyperplasie-Patient), wobei es postoperativ zunächst zu einer Verbesserung gekommen war.

##### Gruppe 2

Von 71 Patienten zeigten bei der ersten Kontrolle postoperativ 63,0% eine Besserung. Es kam über sechs Jahre zu einem kontinuierlichen Anstieg der Patienten mit kompletter Remission von 1,3% auf 40,8%. Die pharmakogene Remission betrug postoperativ 11,0%, nach sechs Jahren 39,4%. Die Gesamtremission war nach sechs Jahren 80,2%.

Postoperativ waren 22,0% Patienten in ihrem klinischen Zustand unverändert, nach sechs Jahren waren es 8,0%. Zwei Patienten hatten im Verlauf eine

Verschlechterung des Zustandes, (ein Thymom-Patient und ein Hyperplasie-Patient).

### **Gesamtgruppe**

Von 99 Patienten zeigten bei der ersten postoperativen Kontrolle 57,0% eine Verbesserung. Es kam über die sechs Jahre zu einem kontinuierlichen Anstieg der Patienten mit kompletter Remission von 1,9% auf 40,4%. 13,5% der Patienten hatten postoperativ die pharmakogene Remission erreicht, nach sechs Jahren waren es 38,4%. 25,3% der Patienten hatten postoperativ keine Zustandsverbesserung (schlechter oder unverändert). 11,1% der Patienten zeigten am Ende der Beobachtungszeit (nach sechs Jahren) keine klinische Verbesserung. In Summation war bei den 99 Patienten die Gesamtremission 78,8% (Abb. 43).

### **3.5.2 Klinische Ergebnisse in Abhängigkeit vom histologischen Befund nach sechs Jahren**

#### **Gruppe 1**

Die Gesamtremission bei Patienten mit einem Thymom war 50,0% (50,0% komplette, 0,0% pharmakogene Remission), bei Patienten mit einer Involution war sie 75,0% (37,5% komplette; 37,5% pharmakogene Remission) und bei Patienten mit Hyperplasie 81,3% (37,5% komplette; 43,8% pharmakogene Remission).

#### **Gruppe 2**

Die Gesamtremission bei Patienten mit einem Thymom war 66,6% (11,1% komplette; 55,5% pharmakogene Remission), bei Patienten mit einer Involution war sie 82,8% (41,4% komplette; 41,4% pharmakogene Remission) und bei Patienten mit einer Hyperplasie 81,8% (48,5% komplette; 33,3% pharmakogene Remission).

#### **Gesamtgruppe**

Die Gesamtremission bei Patienten mit einem Thymom war 61,5% (23,0% komplette; 38,5% pharmakogene Remission), bei Patienten mit einer Involution war sie 81,0% (40,5% komplette; 40,5% pharmakogene Remission) und bei Patienten mit einer Hyperplasie 81,6% (44,9% komplette; 36,7% pharmakogene Remission), (Abb. 45).

### **3.5.3 Klinische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht nach sechs Jahren**

#### **Gruppe 1**

Die Gesamtremission bei den Frauen war 66,7% (27,8% komplette; 38,9% pharmakogene Remission) und bei den Männern 90,0% (60,0% komplette; 30,0% pharmakogene Remission).

#### **Gruppe 2**

Die Gesamtremission bei den Frauen war 78,8% (42,6% komplette; 36,2% pharmakogene Remission) und bei den Männern 83,3% (37,5% komplette; 45,8% pharmakogene Remission).

#### **Gesamtgruppe**

Die Gesamtremission bei den Frauen war 75,4% (38,5% komplette; 36,9% pharmakogene Remission) und bei den Männern 85,2% (44,1% komplette; 41,1% pharmakogene Remission), (Abb. 44).

### **3.5.4 Klinischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter (< 40 Jahre versus > 40 Jahre) nach sechs Jahren**

#### **Gruppe 1**

Die Gesamtremission bei den < 40-Jährigen Patienten war 85,7% (57,1% komplette; 28,6% pharmakogene Remission) und bei den > 40-Jährigen 64,2% (21,4% komplette; 42,8% pharmakogene Remission).

#### **Gruppe 2**

Die Gesamtremission bei den < 40-Jährigen Patienten war 77,8% (50,0% komplette; 27,8% pharmakogene Remission) und bei den > 40-Jährigen 82,8% (31,4% komplette; 51,4% pharmakogene Remission).

#### **Gesamtgruppe**

Die Gesamtremission bei den < 40-Jährigen Patienten war 80,0% (52,0% komplette; 28,0% pharmakogene Remission) und bei den > 40-Jährigen 77,5% (28,6% komplette; 48,9% pharmakogene Remission), (Abb. 44).

### **3.5.5 Klinische Ergebnisse in Abhängigkeit von der praeoperativen Zeitdauer (< 2 Jahre versus > 2 Jahre) nach sechs Jahren**

#### **Gruppe 1**

Die Gesamtremission bei den Patienten mit einer Zeitdauer von < 2 Jahre bis zu Thymektomie war 71,3% (38% komplette; 33,3% pharmakogene Remission) und

bei den > 2 Jahre 85,8% (42,9% komplette; 42,9% pharmakogene Remission).

### **Gruppe 2**

Die Gesamtremission bei den Patienten mit einer präoperativen Zeitdauer < 2 Jahre war 82,2% (39,3% komplette; 42,9% pharmakogene Remission) und bei den Patienten > 2 Jahre 73,4% (46,7% komplette; 26,7% pharmakogene Remission).

### **Gesamtgruppe**

Die Gesamtremission bei den Patienten mit einer präoperativen Zeitdauer < 2 Jahre war 79,3% (39,0% komplette; 40,3% pharmakogene Remission) und bei den > 2Jahre 77,3% (45,5% komplette; 31,8% pharmakogene Remission), (Abb. 44).

## **3.5.6 Klinische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Antikörpernachweis gegen AChR- Protein nach sechs Jahren**

### **Gruppe1**

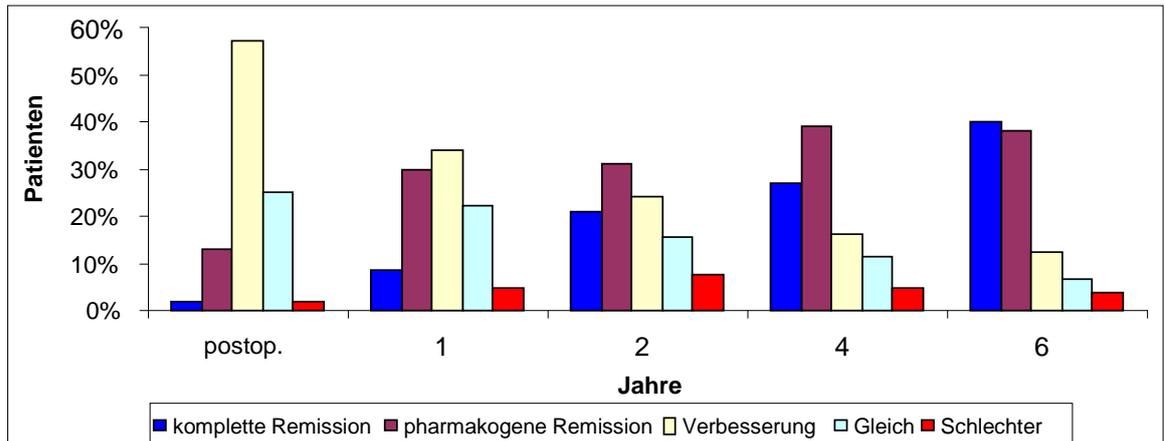
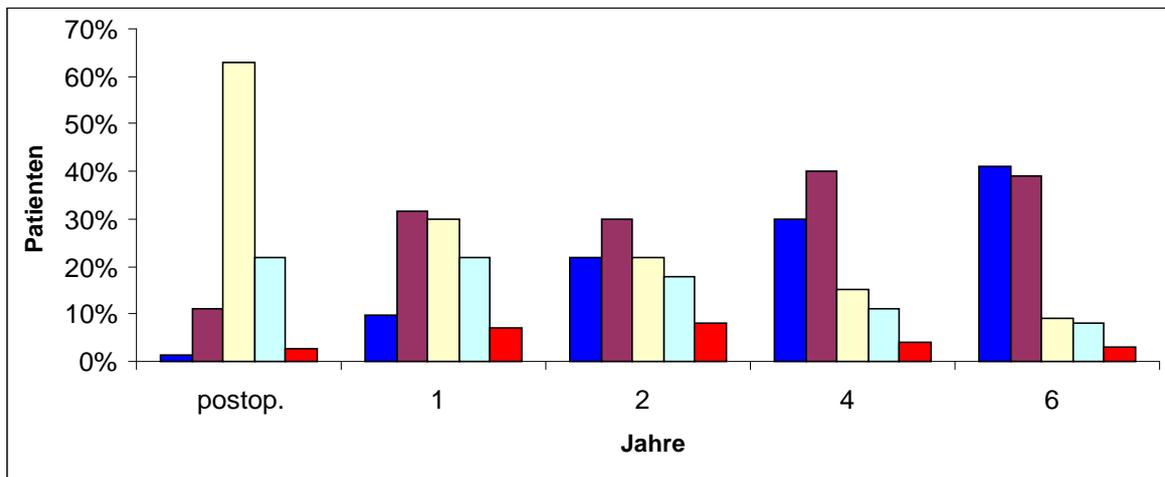
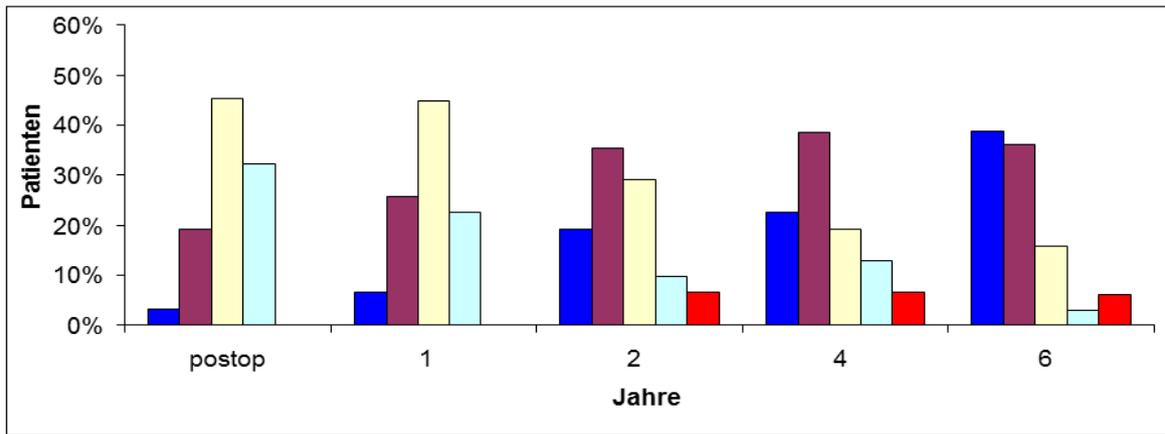
Die Gesamtremission bei den seronegativen Patienten war 100% (54,5% komplette; 45,5% pharmakogene Remission) und bei den seropositiven Patienten 58,8% (29,4% komplette; 29,4 % pharmakogene Remission).

### **Gruppe 2**

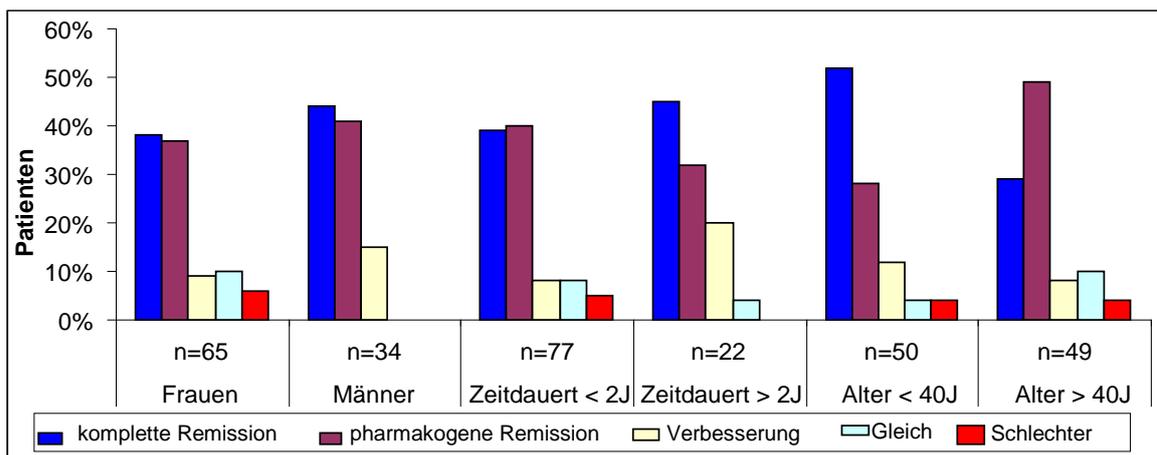
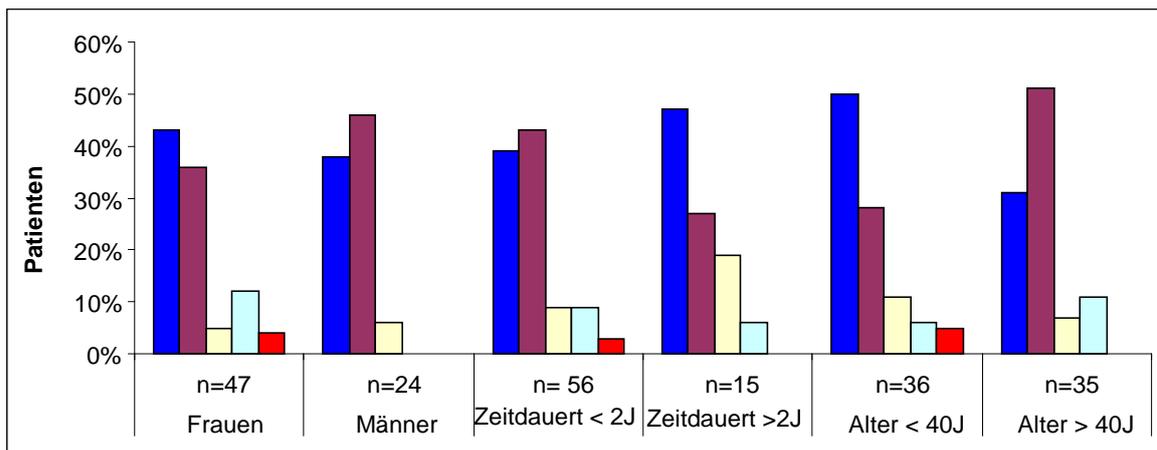
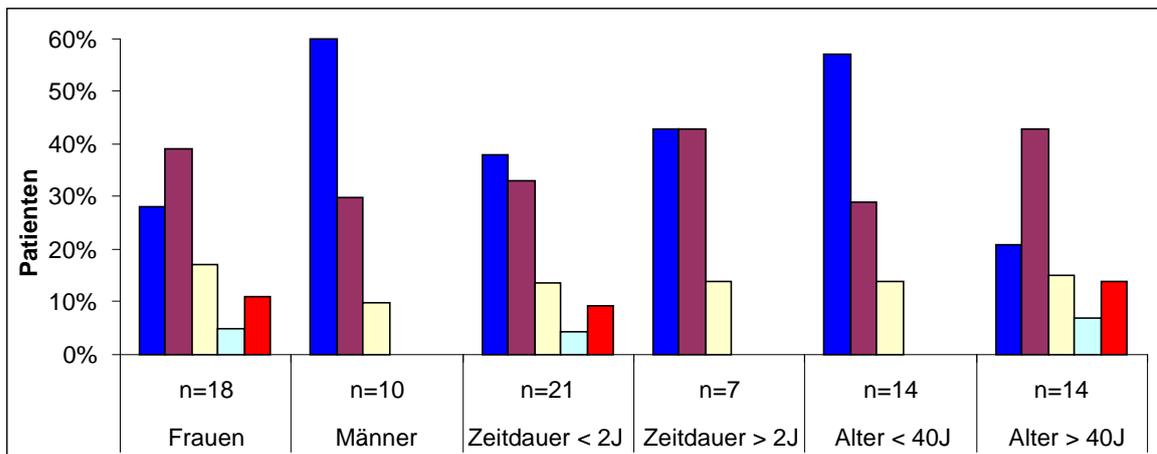
Die Gesamtremission bei den seronegativen Patienten war 62,5% (37,5% komplette, 25,0% pharmakogene Remission) und bei den seropositiven Patienten 85,4% (41,8% komplette; 43,6% pharmakogene Remission).

### **Gesamtgruppe**

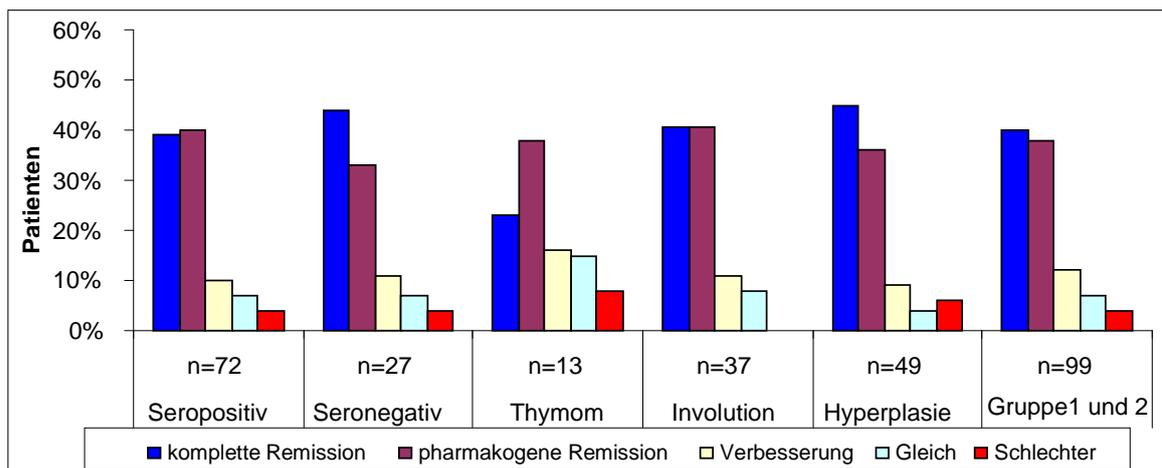
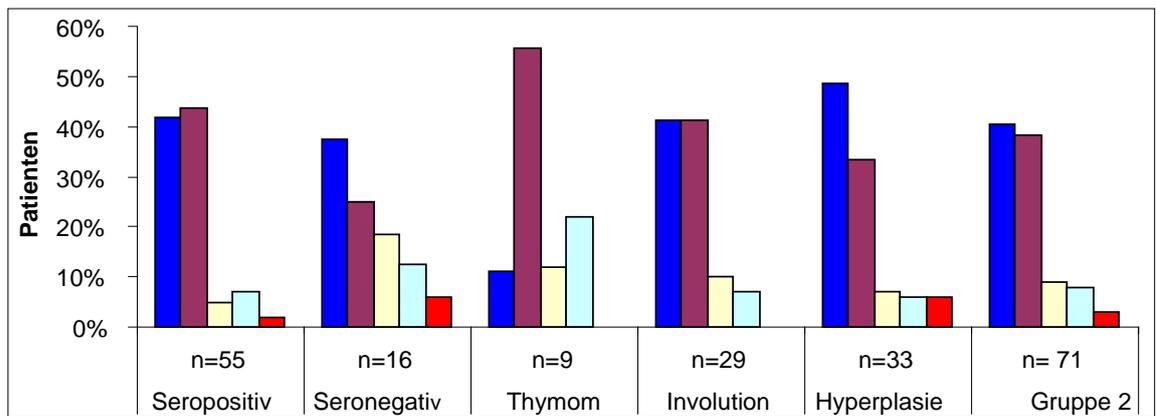
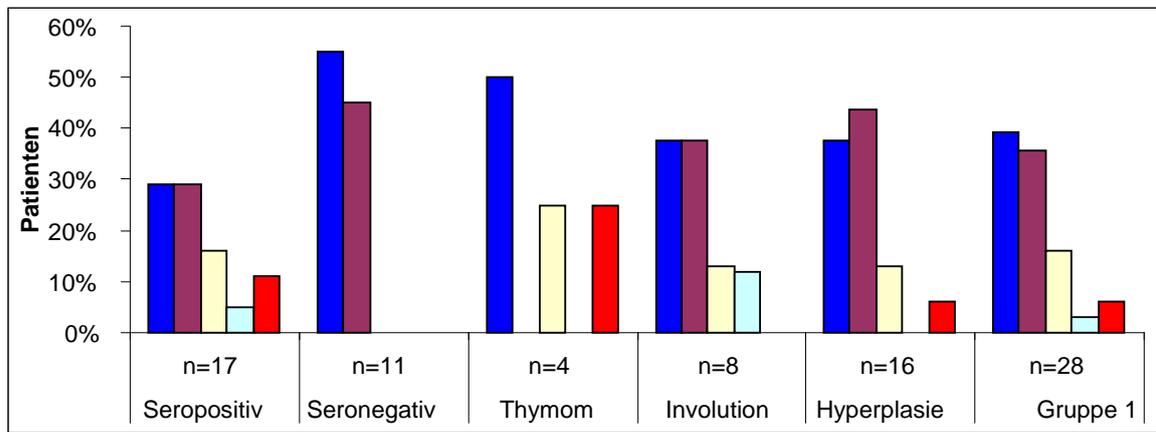
Die Gesamtremission bei den seronegativen Patienten war 77,7% (44,4% komplette; 33,3% pharmakogene Remission) und bei den seropositiven Patienten 79,2% (38,9% komplette; 40,3% pharmakogene Remission), (Abb.45).



**Abb. 43:** Klinische Ergebnisse (Patienten in %) nach Thymektomie differenziert nach kompletter Remission (symptomfrei und keine Medikation), pharmakogener Remission (symptomfrei, aber unter Medikation), Verbesserung (klinische Verbesserung, aber unter Medikation), gleich (unveränderte Klinik trotz Medikation) und schlechter (klinische Verschlechterung trotz Medikation) von postoperativ (nach 4 Wochen) bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, n = 28, oben), der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, n = 71, Bildmitte) und der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n = 99, unten).



**Abb. 44:** Klinische Ergebnisse (Patienten in %) 6 Jahre nach Thymektomie differenziert nach kompletter Remission (symptomfrei, keine Medikation), pharmakogener Remission (symptomfrei, aber unter Medikation), Verbesserung (klinische Verbesserung), gleich (unveränderte Klinik trotz Medikation) und schlechter (klinische Verschlechterung trotz Medikation) bei Patienten der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, oben), der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, Bildmitte) und der Gesamtgruppe (unten) untergliedert nach Geschlecht, präoperativer Zeitdauer (Symptombeginn bis zum Operationszeitpunkt) und Lebensalter.

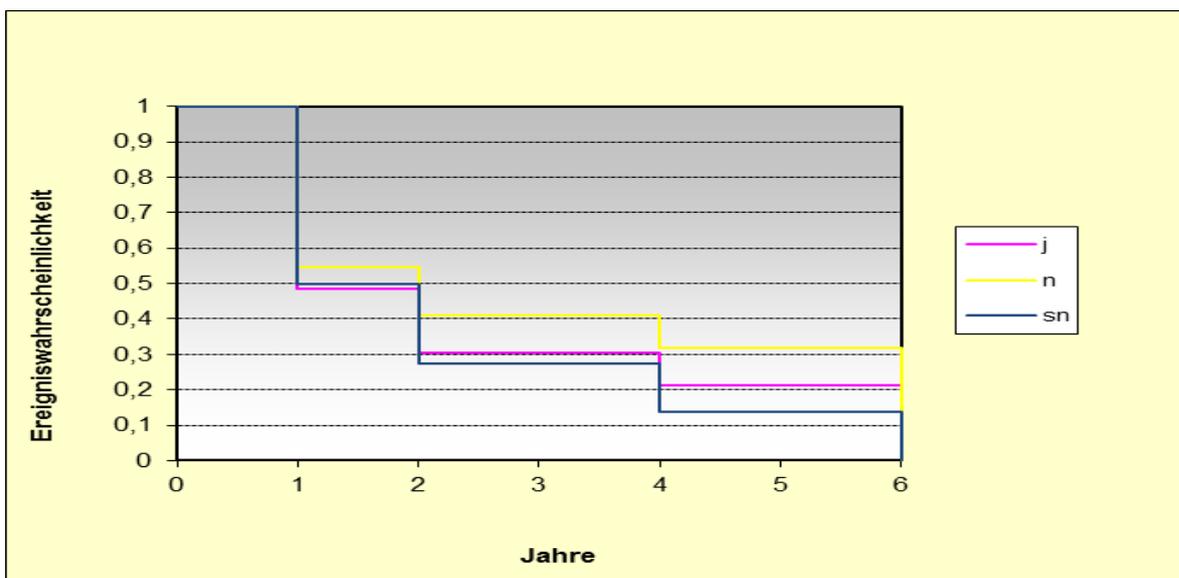


**Abb. 45:** Klinische Ergebnisse (Patienten in %) 6 Jahre nach Thymektomie differenziert nach kompletter Remission (symptomfrei, keine Medikation), pharmakogene Remission (symptomfrei, aber unter Medikation), Verbesserung (klinische Verbesserung), gleich (unveränderte Klinik) und schlechter (klinische Verschlechterung) bei Patienten der Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, oben) der Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, Bildmitte) und der Gesamtgruppe (unten) untergliedert nach präoperativem Antikörperstatus (seropositiv / seronegativ) und der Histologie (Thymom/Involution/Hyperplasie), sowie zusammengefasst in der jeweiligen Gruppe (Gruppe 1, Gruppe 2 und Gesamtgruppe).

## 3.6 Statistik

### 3.6.1 Remission in Abhängigkeit von Antikörperabfall gegen Aceylcholin-Rezeptor-Protein (Kaplan-Meier- Analyse)

Für die Gesamtgruppe wurde verglichen, ob die Remissionsrate (komplette und pharmakogene Remission) im Untersuchungszeitraum von sechs Jahren signifikante Unterschiede zwischen den Patienten (40,6%) mit starkem Abfall des Antikörpertiters (mehr als die Hälfte in den ersten zwei Jahren) gegenüber anderen seropositiven Patienten (29,7%) mit geringerem Abfall (weniger als die Hälfte in den ersten zwei Jahren) zeigt. Diese wurden dann noch mit den seronegativen Patienten (29,7%) verglichen.



**Abb. 46:** Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis): Ereigniszeitanalyse zum Vergleich von seropositiven Patienten mit Antikörpertiterabfall nach 2 Jahren  $>50\%$  = j;  $<50\%$  = n; mit seronegativen (sn) Patienten über 6 Jahre.

Die Ereigniszeitanalyse zur Untersuchung der Remissionsrate im Untersuchungszeitraum von sechs Jahren zeigte insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „Patienten mit starkem Abfall“ ( $> 50\%$ ), „Patienten mit geringem Abfall“ ( $< 50\%$ ) und „seronegative Patienten“ ( $p = 0,477$ ; Ergebnis des log-rank tests). Die Wahrscheinlichkeit für Remission betrug für Patienten mit starkem Abfall nach einem Jahr 48,5% gegenüber 54,5% für Patienten mit geringem Abfall und 50,0% für seronegative Patienten. Nach vier Jahren gibt es deutlichere Unterschiede hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für eine Remission (21,2% für Patienten mit starkem Abfall; 31,8% für Patienten mit geringem Abfall

und 13,6% für seronegative Patienten), die jedoch ebenfalls nicht signifikant sind.

### 3.6.2 Vergleich der Prognosegruppen im Score- und Titerabfall (Wilcoxon-Test)

Es wurde statistisch untersucht, ob für die einzelnen Prognosefaktoren in Gruppe 1, Gruppe 2 oder Gesamtgruppe signifikante Unterschiede in der postoperativen Remission bestehen. Mit der Frage, ob sich der mittlere Unterschied (also die mittlere Differenz) von „präoperativ zum sechsten postoperativen Jahr“ bezüglich des okulären Scores, des generalisierten Scores und des Titers in den verschiedenen Prognosegruppen unterscheidet, wurde der Wilcoxon-Test für unabhängige Gruppen (Mann-Whitney-u-Test) durchgeführt.

**Tabelle 6:** p-Werte für den mittleren Unterschied zwischen praeoperativ und dem sechsten postoperativen Jahr beim okulären und generalisierten Score sowie beim Titer (Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptoren) für die einzelnen Prognosefaktoren in Gruppe 1 (okuläre Myasthenia gravis, n = 28), Gruppe 2 (generalisierte Myasthenia gravis, n = 77) und Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis).

#### Gruppe1

Prognosefaktoren	p-Werte	
	okulärer Score	Titer
Involution versus Hyperplasie	0,829	0,799
Frauen versus Männer	0,754	0,418
Alter < 40 versus > 40 Jahre	0,106	0,589
Praeoperative Zeitdauer < 2 versus > 2 Jahre	0,045	0,174
Seropositiv versus Seronegativ	0,266	

#### Gruppe 2

Prognosefaktoren	p-Werte		
	okulärer Score	generalisierter Score	Titer
Involution versus Hyperplasie	0,791	0,601	0,994
Frauen versus Männer	0,725	0,267	0,836
Alter < 40 versus > 40 Jahre	0,548	0,657	0,005
Praeoperative Zeitdauer < 2 versus > 2 Jahre	0,836	0,136	0,229
Seropositiv versus Seronegativ	0,292	0,122	

#### Gesamtgruppe

Prognosefaktoren	p-Werte		
	okulärer Score	generalisierter Score	Titer
Involution versus Hyperplasie	0,914	0,562	0,741
Frauen versus Männer	0,772	0,368	0,664
Alter < 40 versus > 40 Jahre	0,456	0,493	0,744
Praeoperative Zeitdauer < 2 versus > 2 Jahre	0,219	0,264	0,584

Seropositiv versus Seronegativ	0,064	0,047
--------------------------------	-------	-------

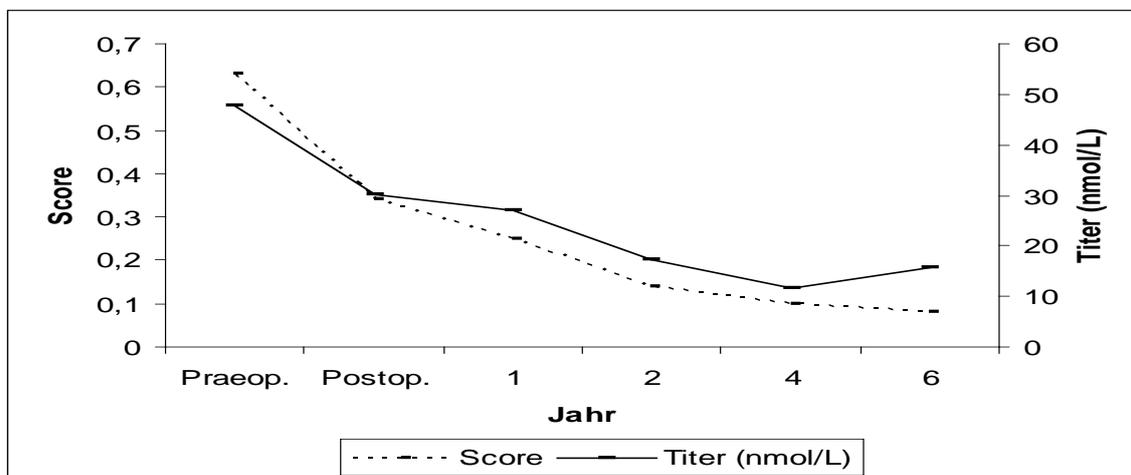
In der Gruppe 1 liegt der p-Wert beim okulären Score für den Prognosefaktor praeoperative Zeitdauer (< 2 versus > 2 Jahre) bei 0,045; für die übrigen Prognosefaktoren liegt er über 0,050 (Signifikanzniveau).

In der Gruppe 2 ist der p-Wert bezüglich des Titers beim Prognosefaktor Alter 0,005; für die übrigen Prognosefaktoren liegt er über 0,050.

In der Gesamtgruppe ist der p-Wert beim generalisierten Score für den Prognosefaktor Serologie 0,047; für die übrigen Prognosefaktoren liegt er über 0,050.

### 3.6.3 Korrelation zwischen mittlerem Titerabfall und mittlerem generalisiertem Scoreabfall nach Thymektomie bezogen auf die Gesamtgruppe.

Um zu zeigen, ob der Titerabfall mit dem postoperativen klinischen Verlauf (Score) korreliert, wenn dieser detailliert im postoperativen, generalisierten Score ausgedrückt wird, wurde der Korrelationskoeffizient über die ersten postoperativen sechs Jahre gebildet. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,98$ .



**Abb 47:** Verlauf der generalisierten Scoremittelwerte (Score) und der Antikörpertitermittelwerte (Titer in nmol/L) gegen AChR (Acetylcholin-Rezeptor) von präoperativ bis zum 6. postoperativen Jahr bei der Gesamtgruppe (okuläre und generalisierte Myasthenia gravis, n=99), Korrelationskoeffizient  $r = 0,98$ .

### 3.6.4 Vergleich der Gesamtremission bei verschiedenen Myasthenieformen (klinisches Ergebnis)

Um zu vergleichen, ob Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis mehr von einer Thymektomie profitieren als Patienten mit okulärer Myasthenia gravis wurde die Gesamtremissionsrate zwischen beiden Gruppen im Untersuchungszeitraum

von sechs Jahren verglichen. Die Differenz war mit  $p = 0,947$  nicht signifikant.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Operation und postoperative Phase**

Der Anspruch, radikal zu operieren, gründet sich auf der Beobachtung, dass bei Revisionsoperationen, bei denen wegen fehlendem therapeutischem Effekt oder nach primärer Besserung und erneutem Auftreten einer MG nach stattgehabter Thymektomie Reste von Thymusgewebe gefunden wurden (Rosenberg et al. 1983, Henze et al. 1984, Jaretzki et al. 1988, Pompeo et al. 2000), wobei die Entfernung von Restthymusgewebe dann therapeutisch effektiv war. Untermuert wurde dieser Anspruch auf vollständige Entfernung allen Thymusgewebes durch weitere Untersuchungen von Jaretzki und Wolf (1988). Sie fanden nämlich bei der histologischen Aufarbeitung von Material, das sie im Rahmen einer extensiven mediastinalen und cervicalen Resektion von allem mit Thymus in Zusammenhang stehendem Fettgewebe gewannen, im Mediastinum in 98% und am Hals in 32% Thymusgewebe. Tomulescu et al. (2011) gelang der Nachweis in 61%, Zielinski et al. (2004) in 56,9% und Chen et al. (2011) in immerhin 36,6%.

Es ist von der Topographie her schwer vorstellbar, dass eine radikale Extirpation von sämtlichem, mit dem Thymus in Zusammenhang stehenden Fettgewebes durch ein einseitiges thorakoskopisches Vorgehen insbesondere auch auf der gegenüber liegenden Thoraxseite möglich ist. Dies lässt sich auch aus den methodischen Beschreibungen des operativen Vorgehens bei mehreren Autoren ablesen, wenn lediglich die Entfernung des perithymischen Gewebes bis hin zum vorderen Rand des Nervus phrenicus beschrieben wird, zum Beispiel bei Mack u. Scruggs (1998), Freeman et al. (2011), Toolabi et al. (2009), Böttger et al (2002), oder wenn sogar die radikale Ausräumung des cardiophrenischen Winkels explizit negiert wird (Toker et al. 2009).

Auch ist selbst bei einer beidseitig durchgeführten thorakoskopischen Operation eine radikale Entfernung sämtlichen Fettgewebes im Halsbereich bis hin zu den unteren Schilddrüsenpolen durch die obere Thoraxapertur hindurch schwerlich vorstellbar, so wie es beim offenen Vorgehen, das heißt bei der Sternotomie als Standard gefordert werden muss. Bei der thorakoskopischen Operation wird lediglich die Darstellung bis zu den oberen Thymushörnern ohne Umgebungspräparation beschrieben, so zum Beispiel bei Toolabi et al. (2009), Tomulescu et

al. (2011), Mack et al. (1996).

Einleuchtend ist die Vorstellung, dass ein großzügiger Zugang zum Operationsgebiet am ehesten eine Radikalität ermöglicht, so insbesondere beidseits dorsal des Nervus phrenicus bis in die Zwerchfellrecessus sowie im Halsbereich bis zum unteren Schilddrüsenpol. Andererseits nimmt durch eine erhöhte Radikalität die Wahrscheinlichkeit einer operationsbedingten Morbidität zu. Unter diesem Aspekt muss das thorakoskopische, minimal invasive Vorgehen mit dem extensiv radikalen Vorgehen durch Sternotomie verglichen werden, zumal von den Befürwortern der minimal invasiven Operation beansprucht wird, genau so radikal, jedoch für den Patienten schonender zu sein. Dies muss jedoch noch an Hand von Langzeitergebnissen geklärt werden, zumal weder bildgebende Verfahren postoperativ noch Gewichtsbestimmungen der entnommenen Präparate eine Aussage zur Radikalität oder zum Vorliegen eines Rezidivs erlauben (Miller et al. 1991).

Grundsätzlich ist zwischen den Schnittoperationen mit Sternotomie und/oder cervikaler Incision und den video-assistierten thorakoskopischen, minimal invasiven Operationen (VATS) zu unterscheiden, wobei zum Teil recht unterschiedliche Verfahrensweisen innerhalb der beiden Gruppen angeführt werden:

Schnittoperationen, cervicale und/oder transsternale Thorakotomie:

- Transsternale mediane Thymektomie (z.B. Blalock et al. 1941)
- Maximale, transsternale Thymektomie (z.B. Mulder 1996)
- Radikale, („extended“) cervico-mediastinale Thymektomie (z.B. Jaretzki u. Wolff 1988)
- Kombinierte cervicale, partiell sternotomierte Thymektomie (z.B. LoCicero III 1996)
- Transcervicale Basis-Thymektomie (z.B. Papatestas et al. 1987)
- Transcervicale Thymektomie (z.B. Meyers u. Cooper 2001)
- Radikale transcervicale Thymektomie (z.B. Shrager et al. 2006)

Video-assistierte thorakoskopische Thymektomie (VATS):

- Videoassistierte einseitige thorakoskopische Thymektomie (z. B. Mack u. Scruggs 1998)
- Video-assistierte doppelseitige thorakoskopische Thymektomie mit cervicaler

Ausräumung (z.B. Mantegazza et al. 1998)

- Roboter-Thymektomie (z.B. Freeman et al. 2011)

Die Frage des schonenderen Vorgehens für den Patienten kann man näher beurteilen, wenn man die operationsbedingte beziehungsweise mit der Operation auch zeitlich zusammenhängende Morbidität berücksichtigt.

Es wird manchmal, so zum Beispiel von Machens et al. (1998) zwischen Major-Komplikationen wie tiefer Wundheilungsstörung, Parese des Nervus phrenicus oder Nervus recurrens, intraoperativer Blutung bei VATS mit konsekutiver Notthorakotomie und Minor-Komplikationen wie oberflächlicher Wundheilungsstörung, Keloidbildung, Pleuraerguss, Pneumothorax nach Drainageentfernung, tiefer Beinvenenthrombose oder Vena Subclavia-Thrombose unterschieden. Diese Zuordnung von Komplikationen ist jedoch bei den verschiedenen Autoren uneinheitlich, sodass es sich anbietet, auch nur einzelne, bedeutsame Komplikationen vergleichend zu betrachten.

Um eine valide Aussage machen zu können, müsste die Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen belegt werden. Dies ist leider nicht gegeben, wenngleich gewisse Rückschlüsse beim Vergleich trotzdem möglich sind.

Es finden sich Arbeiten, bei denen auf Komplikationen nur am Rande oder gar nicht eingegangen wird (Toker et al. 2009, Kattach et al. 2006, Mack u. Scruggs 1998). Solche Veröffentlichungen können bei dieser Fragestellung nicht berücksichtigt werden.

Wenige Autoren vergleichen die summarische Komplikationsrate bei von ihnen durchgeführten unterschiedlichen Operationsverfahren, zum Teil auch abhängig von der Ausdehnung der Resektion. So führten Zielinski et al. (2004) für die „Basis-Thymektomie“ 8,5% Minor- und Major-Komplikationen an, für die „Extended-Thymektomie“ 15,4%. In einer weiteren Studie publizierten die gleichen Autoren 2010 für die „Basis-Thymektomie“ eine Komplikationsrate von 8,3 %, für die „Extended-Thymektomie“ 12% und für die VATS 7,9 %. Lin et al. (2010) berichten jeweils 5 % Morbidität für die sternotomierten Patienten wie auch für die thorakoskopisch Operierten.

Andere Arbeitsgruppen, die nur eine Operationsart praktizierten, vergleichen ihre Ergebnisse mit denen von Autoren, die ausschließlich eine andere Operationsmethode anwendeten. Schon deshalb ist wiederum ein Vergleich nur bedingt möglich.

So lassen sich Komplikationsraten mit einer großen Streuung, zum Teil auch in

Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation in der Literatur finden. Als Beispiele seien Mitteilungen aus den letzten zehn Jahren aufgeführt, bei denen die perioperative Komplikationsrate zwischen 5% und 25% schwankt:

- für Operationen mit Sternotomie: 25% bei Toolabi et al. (2009); 16,6 % bei Huang et al. (2005); 7,8% bei Liu et al. (2011); 7,7% bei (Prokakis et al. 2009),
- für die thorakoskopische Thymektomie (VATS): 8,8% bei Böttger et al. (2002), 9,3% bei Tomulescu et al. (2006); 10% bei Agasthian u. Lin (2010),
- für die transcervicale Thymektomie: 7,3% bei Shrager et al. (2006).

Ältere Studien berichten deutlich höhere Komplikationsraten: bei Bulkley et al. (1997) sind es 33 %, bei Mulder et al. (1972) sogar 70%.

Hervorgehoben werden muss, dass die Patienten bei den einzelnen Autoren zum Teil deutlich unterschiedliche präoperative Ausgangsbedingungen hatten. So sind zum Beispiel bei Lin et al. (2010) Patienten eingeschlossen, die präoperativ beatmet waren oder eine myasthenische Krise hatten.

Bei Betrachtung von einzelnen Komplikationen unter Einbeziehung unserer Patienten ergibt sich folgendes Bild:

Vom intraoperativen Verlauf her kann man festhalten, dass beim offenen Vorgehen durch Sternotomie Blutungen und dadurch bedingte Transfusionen nicht berichtet werden. Dies entspricht auch unserer Erfahrung. Beim minimal invasiven Vorgehen wird jedoch diese bedeutsame Komplikation in bis zu 6,2% angegeben, was meist zur notfallmäßigen Thorakotomie zwang: 3,8% bei Böttger et al. (2002); 3% bei Mack et al. (1996); 2,2% bei Toker et al. (2009); 1,3% bei Tomulescu et al. (2011); 1,6% bei Agasthian u. Lin (2010); 6,2% bei Mineo u. Pompeo (2010).

Nervenschädigungen können beim offenen Vorgehen durch Sternotomie nahezu immer vermieden werden, wenn es sich um benigne Thymusveränderungen handelt. Auch bei unseren Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, lag postoperativ keine nervale Schädigung vor. In der Literatur liegt die Quote für eine Schädigung des Nervus phrenicus oder Nervus recurrens zwischen 0% und 4,5%. In den einzelnen Studien sind die Werte:

- für die Sternotomie: 1,2% bei Prokakis et al. (2009); 1,7% bei Liu et al. (2011); 2,7% bei Zielinski et al. (2010); 2% bei Bulkley et al. (1997); 2,4 % bei Kattach et al. (2006); 0% bei Jaretzki et al. (1988); 1,5% bei Huang et al. (2005); 1,2%

bei Prokakis et al. (2009); 2,3% bei (Kas et al. 2001),

- für die thorakoskopische Thymektomie (VATS) 1% bei Agasthian u. Lin (2010) und 3,2% bei Toolabi et al. (2009).

Ausschließlich bei thorakoskopischen Eingriffen werden durch die dabei notwendige spezielle Lagerung der Patienten Läsionen am Plexus brachialis berichtet (Toolabi et al. 2009, Lin et al. 2010).

Thymomentfernungen bei maligner Entartung müssen onkologischen Kriterien folgen. Dies bedeutet, dass angrenzende oder in den Tumor einbezogene Strukturen oft mitreseziert werden müssen. Auch bei einem unserer Patienten mit einem Thymuscarcinom musste aus Radikalitätsgründen der linke Nervus vagus und Nervus recurrens zusammen mit Tumorgewebe geopfert werden.

Verständlicherweise ist die postoperative Beeinträchtigung der Lungenfunktion nach einer Sternotomie ausgeprägter als nach einer Thorakoskopie (Rückert et al. 2000). Während am dritten postoperativen Tag die Lungenfunktion nach Thorakoskopie sich nahezu wieder im präoperativen Bereich befand, war sie nach Sternotomie noch um gut ein Drittel reduziert. Hierbei muss fraglich bleiben, ob nicht eine bessere Analgesie zu diesem Zeitpunkt die Situation verbessert hätte. Für den klinischen Verlauf war die Beeinträchtigung der Lungenfunktion jedoch ohne Relevanz, was auch bei unseren Patienten ablesbar ist.

Eine Nachbeatmung nach extensiver Thymektomie ist nach unseren Erfahrungen in der Regel nicht erforderlich. Die Patienten können noch auf dem Operationstisch extubiert werden. Eine Ausnahme bildete einer unserer Patienten, der in der Anfangszeit operiert wurde und bei dem die Narkoseführung unzulänglich war.

Unsere Erfahrungen decken sich mit Mitteilungen von Liu et al. (2011).

Auch nach VATS wird meist eine suffiziente Spontanatmung am Operationsende angegeben (Mack et al. 1996, Novellino et al. 1994).

Mehrere Arbeitsgruppen zeigen jedoch auch die Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung bei ihren Patienten auf:

- nach Sternotomie in 11% bei Watanabe et al. (2004); in 9% bei Prokakis et al. (2009), in 6% bei Bulkley et al. (1997) oder in 5% bei Zielinski et al. (2010).
- nach VATS in 4,4% bei Tomulesku et al. (2011); 2,6% bei Lin et al. (2010).

Meyer et al. (2009) berichten bei ihrer vergleichenden Studie, dass 16,2% der sternotomierten und 4,2% der thorakoskopierten Patienten einer postoperativen Beatmung bedurften.

In der Literatur werden jedoch auch unabhängig von der Operationsmethode Konzepte mit längerer postoperativer Nachbeatmung beschrieben, so bei Kattach et al. (2006), der nur die Hälfte der Patienten am Operationsende extubierte. 35 % seiner Patienten wurden bis zu 24 Stunden nachbeatmet, 15 % sogar darüber hinaus. Toolabi et al. (2009) hat seine sternotomierten Patienten im Durchschnitt 24 Stunden nachbeatmet.

Die Patientengruppe von Lin et al. (2010) zeigt eine zusätzliche Besonderheit, weil Patienten aufgeführt sind, die bereits präoperativ beatmet werden mussten und postoperativ längerfristig eine Ateminsuffizienz hatten.

In dem Zusammenhang mit der postoperativen Ateminsuffizienz beziehungsweise dem Auftreten einer myasthenischen Krise kann auf die Bedeutung der präoperativen Konditionierung der Patienten hingewiesen werden, (Daniel u. Wright 2010), was unabhängig vom gewählten operativen Vorgehen ist. Mit einer Ausnahme (Klasse IIIB) konnten alle unsere Patienten vor der Operation mindestens in eine Klasse IIb gebracht werden, was die medikamentöse Einstellung und Betreuung zu diesem Zeitpunkt unterstreicht und den postoperativen Verlauf enorm vereinfachte. Kein Patient in unserer Serie zeigte postoperativ eine myasthenische Krise, was auch Mitteilungen anderer Autoren entspricht (Freeman et al. 2011, Liu et al. 2011). Im Gegensatz hierzu stehen Berichte von bis zu 18,5% myasthenischer Krisen in der postoperativen Phase (Takanami et al. 2009). Andere Autoren bleiben jedoch deutlich unter diesem Wert, zum Beispiel Prokakis et al. (2009) mit 3,8%, Bulkley et al. (1997) mit 3,3 %, Watanabe et al. (2004) mit 11%, Agasthian u. Lin (2010) mit 3,3% oder Toolabi et al. (2009) mit 10%.

Das Auftreten einer Pneumonie speziell nach einer Thoraxoperation ist nicht ganz ungewöhnlich, jedoch durch krankengymnastische Vorkehrungen, Mobilisation und Analgesierung präventiv zu begegnen. Zwei unserer Patienten (2,0%) hatten eine Anschoppung, die jedoch kurzfristig behandelt werden konnte.

In der Literatur wird sie nach Sternotomie mit 2% bis 3,5% angegeben (Liu et al. 2011, Huang et al. 2005) und nach VATS bis 3% (Tomulesku et al. 2011, Freeman et al. 2011, Mack et al. 1996).

Leider kam es bei drei Patienten (3,0%) von uns im Rahmen der Entfernung der Pleuradrainage zu einem therapiebedürftigen Pneumothorax. Hierbei handelt es sich im Grunde um ein vermeidbares Problem, dieses ist aber leider systemimmanent. Vergleiche in der Literatur liegen einem ähnlichen Niveau wie

bei uns (Prokakis et al. 2009).

Eine tiefe Wundheilungsstörung als bedeutsame Komplikation kam bei uns ein Mal vor. Die Ursache lag in einer Allergie auf das Drahtmaterial, das zum Verschluss der Sternotomie verwendet wurde. Nach Entfernung der Cerclage kam es zur schnellen Ausheilung. Bei Zielinski et al. (2010) wird in 2,7% von einer tiefen Wundheilungsstörung berichtet, bei Prokakis et al. (2009) in 2,4%; bei Huang et al. (2005) in 0,5%.

Die oberflächliche Wundheilungsstörung nach Sternotomie (bei uns 3,0%) spielt vor allem unter dem Aspekt der „Narbenästhetik“ eine Rolle und ist für weibliche Patienten von besonderer Wertigkeit. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt Werte in bis zu 11% bei Agasthian u. Lin (2010); 4,1% bei Huang et al. (2005) und 3% bei Bulkley et al. (1997). Aber auch nach thorakoskopischen Eingriffen werden Wundheilungsstörungen in bis zu 3% berichtet (Agasthian u. Lin 2010, Freeman et al. 2011).

Unsere Patienten benötigten in der Regel ab dem vierten oder fünften postoperativen Tag keine medikamentöse Schmerztherapie mehr. Dabei ist unbenommen, dass die einseitige Thorakoskopie weniger Schmerzen macht, als die Sternotomie (Rückert et al. 1999). Wird jedoch die Sternotomie mit einer beidseitig durchgeführten thorakoskopischen Operation hinsichtlich der Wundschmerzen verglichen, so ist wohl kein Unterschied zu erwarten (Hazelrigg et al. 2002). Die vergleichsweise moderate Schmerzproblematik bei Sternotomie hängt offensichtlich damit zusammen, dass dabei keine direkte Nervenschädigung im Vergleich zu Eingriffen an der lateralen Thoraxwand zu befürchten ist.

Es lässt sich zusammenfassend festhalten:

- Die grundsätzlichen methodischen Unterschiede zwischen der Thymektomie durch eine Sternotomie oder durch ein videoassistiertes, minimal invasives thorakoskopisches Vorgehen (VATS) bedingen eine größere Invasivität des Zugangs durch die Sternotomie einerseits und andererseits die von vielen Autoren bezweifelte Radikalität bei der thorakoskopischen Operation.
- Man muss konstatieren, dass die Sternotomie einen größeren Wundschmerz während der ersten vier oder fünf postoperativen Tage verursacht, zu einer, wenn auch seltenen postoperativ auftretenden tiefen Wundheilungsstörung führen und eine störende Narbenkosmetik bedingen kann. Auch ist die Lungenfunktion mehr als bei der einseitigen Thorakoskopie beeinträchtigt.

Dies ist jedoch, wie wir zeigen konnten, im klinischen Verlauf nicht als bedeutsamer Faktor herauszustellen.

- Andererseits kann mit dem thorakoskopischen Vorgehen eine intraoperative Blutung verbunden sein, die zur notfallmäßigen, den Patienten gefährdenden Notthorakotomie mit zum Teil massivem Blutverlust und notwendigem Blutersatz führen kann. Mit dem thorakoskopischen Vorgehen in Verbindung stehen auch seltene lagerungsbedingte Schädigungen des Armplexus, was längerfristig als bedeutsame negative Operationsfolge einzuschätzen ist.
- Ein bei beiden Gruppen auftretender Morbiditätsfaktor ist die Schädigung des Nervus recurrens und/oder Nervus phrenicus, was mit dem operativen Vorgehen innerhalb des Thorax oder am Hals zusammenhängt. Die Häufigkeitsangaben hierzu sind zum Teil breitgestreut, sie unterscheiden sich jedoch nicht grundsätzlich bei den beiden Gruppen.
- Die anderen aufgezeigten Morbiditätsfaktoren wie postoperative Beatmung oder myasthenische Krise können nicht dem jeweiligen operativen Vorgehen angelastet werden. Sie sind durch eine inadäquate präoperative Konditionierung der Patienten bedingt oder methodisch bereits durch den präoperativ festgelegten Behandlungsplan bestimmt. Wir konnten wie auch einige andere Autoren zeigen, dass eine Ateminsuffizienz oder myasthenische Krise in der postoperativen Phase sicher vermieden werden kann.
- Es ist problematisch, die Akzeptanz für eine indizierte Thymektomie durch das Angebot eines minimal invasiven Eingriffs zu erkaufen, wenn die zu fordernde Radikalität nur durch eine Sternotomie gewährleistet werden kann. Auch gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (Wiendl 2012) kann das minimal invasive Vorgehen bei der Thymektomie auf Grund fehlender vergleichender Studien noch nicht als neuer Therapiestandard gelten.
- Es muss jedoch auch hervorgehoben werden, dass die Notwendigkeit einer radikalen Entfernung von allem perithymischen Gewebe am Hals und im Mediastinum von mehreren Autoren bezweifelt wird, so zum Beispiel von Tomulescu et al (2011), Cooper (1998).

## 4.2 Score

Die Abbildung des klinischen Schweregrades durch Quantifizierung der Muskelschwäche mit der Hilfe von Scores findet man in klinischen Studien selten. Wenn

überhaupt, sind die entsprechenden Werte nur zu Anfang sowie am Ende der Studie festgehalten.

Eine Ausnahme machen Klein et al (1999), die den Besinger-Score über die Verlaufsperiode erstellten und mit unseren Ergebnissen vergleichbare Resultate fanden. Sie versuchten auch Prognosefaktoren herauszuarbeiten. Dies gelang ihnen lediglich bei der histologischen Diagnose Hyperplasie.

Der Scoreverlauf bei unserer Untersuchung ergab nach sechs Jahren sowohl bei Gruppe 1, 2 und damit auch der Gesamtgruppe eine Reduktion zwischen 83,0% und 87,0%. Dies entspricht auch den im klinischen Verlauf abgebildeten Stadien von kompletter Remission, pharmakogener Remission und Besserung des Gesundheitszustandes.

In der Gesamtgruppe konnten bei Differenzierung nach histologischem Befund, Geschlecht, Lebensalter und präoperativer Zeitdauer prognostisch keine relevanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Bei Berücksichtigung des Antikörperstatus zeigten dagegen die seropositiven Patienten nach sechs Jahren einen Abfall des okulären Scores um 80,1% im Vergleich zu 96,3% bei den seronegativen Patienten. Der generalisierte Score ergab umgekehrt bei den seropositiven Patienten mit 87,7% einen höheren Abfall im Vergleich zu 79,5% bei den seronegativen Patienten, was für die mittlere Differenz signifikant war ( $p = 0,047$ ).

Für die Patienten der Gruppe 1 fand man bei einer praeoperativen Zeitdauer > 2 Jahre mit 93,5% ein signifikant höheren Abfall des Scores gegenüber 74,7% bei Patienten mit einer praeoperativen Zeitdauer < 2 Jahre ( $p = 0,045$ ).

Die verschiedenen hier aufgezeigten postoperativen Verläufe bei differentem Antikörperstatus und unterschiedlicher präoperativer Zeitdauer sind pathophysiologisch schwer erklärbar. Möglicherweise spielt auch die begrenzte Fallzahl eine Rolle.

Die Wertung der statistischen Ergebnisse bei dieser Arbeit muss generell berücksichtigen, dass es sich um eine retrospektive Erhebung handelt. Zwar hat die Gesamtgruppe mit 99 Patienten zahlenmäßig Gewicht. Bei Bildung von Untergruppen wie zum Beispiel der Gruppe 1 (okuläre Symptomatik) können dann jedoch nur noch 28 Patienten erfasst werden. Dies mindert die Aussage der Ergebnisse, es lassen sich meist nur Tendenzen aufzeigen.

In der Literatur wird dies oft nicht so kritisch gesehen. So berichten zum Beispiel

Hase et al. (2006) oder Kostera-Pruszczyk et al. (2002) von signifikanten Ergebnisse, wobei die Patientengruppen deutlich weniger als 50 Personen umfassen und auch keine Zahlenwerte angegeben werden, aus denen die statistische Berechnung nachvollziehbar wäre.

Bei der Betrachtung von Mittelwert und Standardabweichung fallen zum Teil relativ hohe Werte für die Standardabweichung auf, was auf die breite Streuung der Werte bei einzelnen Patienten zurückzuführen ist. Insbesondere bei den Untergruppen mit kleineren Fallzahlen wurde erwogen, die statistischen Berechnungen über den Medianwert zu führen. Bedingt durch die Schiefverteilung der Messwerte lassen sich jedoch hierdurch keine Verläufe sinnvoll darstellen (siehe Tabellenanhang: Tabelle 7 bis 14). Daher wurde der Verlauf des Scoreabfalls im Mittelwert graphisch dargestellt.

### **4.3 Antikörpertiter gegen AChR-Protein**

Die Bestimmung des Antikörpertiters gegen AChR bei MG wurde bereits in den 70-iger Jahren des letzten Jahrhunderts von Lindstrom et al. (1976) und Vincent (1980) durchgeführt. In der Folgezeit wurden unterschiedlich hohe Quoten von seronegativen Patienten berichtet, was sicherlich auch mit der nicht einheitlichen Güte der Labortests zu erklären ist. So zeigten Leite et al (2008), dass seronegative Patienten in 66% AK gegen AChR haben. Sie waren in der Laborroutine bisher als seronegativ gewertet worden. Weiterhin hoben Bartoccioni et al (2009) hervor, dass 40% der seronegativen Patienten mit generalisierter MG muskelspezifische Thyrosinkinase-Antikörper (MuSK-AK) aufweisen, die die Ausprägung der Erkrankung mitbeeinflussen. Die MuSK-Bestimmung bei seronegativen Patienten ist auch deshalb sinnvoll, weil diese nicht nur eine andere klinische Ausprägung zeigen, sondern nach Meinung einiger Arbeitsgruppen einen prognostisch schlechteren Verlauf aufweisen (Sanders et al. 2003, Mc Conville et al. 2004, Cavalcante et al. 2011).

Da zu Beginn unserer Studie die Labormethode zur MuSK-AK Bestimmung nicht zur Verfügung stand, können wir hierzu keine Ergebnisse liefern. Wir haben allerdings den Eindruck, dass die potentiell MuSK-positiven Patienten aus unserer seronegativen Gruppe nicht erkennbar schlechter auf die Thymektomie angesprochen haben. In einem 2011 publizierten Review wurde auch betont, dass es keinen Konsensus bezüglich der Thymektomie bei AChR antikörpernegativen

und MuSK antikörperpositiven Patienten gäbe (Cavalcante et al. 2011).

Die jetzt neu bestimmbareren Autoantikörper gegen das Low density lipoprotein receptor-related protein 4 (anti-LRP 4) können in ihrer Wertigkeit noch nicht genau beurteilt werden. Ihre Erfassung wird die Zahl der bislang als seronegativ klassifizierten Patienten jedoch weiter vermindern (Sieb 2012).

72,7 % von unseren 99 Patienten waren seropositiv, 27,3 % seronegativ. Bei Kostera-Pruszczuk et al. (2002) waren 34% und bei Richman u. Agius (2003) 15% seronegativ. Für die seronegativen Patienten unserer Studie fand sich ein präoperativer okulärer Scoremittelwert von 1,88 gegenüber 1,41 bei den seropositiven. Der präoperative generalisierte Scoremittelwert bei den seronegativen Patienten war mit 0,44 niedriger gegenüber 0,73 bei der seropositiven. Beim Vergleich seropositiv gegen seronegativ ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtremissionsrate. Dies wird auch so von Yuan et al. (2007) und Guillermo et al. (2004) bestätigt. In der Gruppe 2 war der Anteil der seropositiven Patienten mit 77,5% deutlich höher als bei der Gruppe 1 mit 60,7%. Dies entspricht auch der Mitteilung von Keesey (2004). Auch der Antikörpertiter-Ausgangswert war in Gruppe 2 mehr als dreimal so hoch wie bei der Gruppe 1 (59,88 gegenüber 16,57 nmol/l).

Es stellt sich die Frage, ob zwischen der Höhe des präoperativen Antikörpertiters und dem klinischen Schweregrad der Myasthenie eine gewisse Beziehung besteht. Unsere Ergebnisse lassen dies intraindividuell vermuten, wenn man isoliert die Gruppe der Patienten mit der okulären Symptomatik denen mit einer generalisierten Symptomatik gegenüberstellt. Dies wird jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert (Hase et al. 2006, Besinger et al. 1983, Lefvert et al. 1978, Drachman 1994, Vincent et al 1983, Berrih et al 1984).

Bei unseren seropositiven Patienten war die Höhe des präoperativen Antikörpertiters prognostisch nicht verwertbar im Hinblick auf den sich ergebenden postoperativen Abfall. Auch die Quantität des Titerabfalls ließ letztlich beim einzelnen Patienten keinen Rückschluss auf den Therapieerfolg nach Thymektomie zu. So war bei den einzelnen Patienten oft ein individueller Verlauf erkennbar, wie dies auch Romi et al. bestätigen (Romi et al 2003).

Sowohl nach Thymektomie (Vincent et al. 1983, Oosterhuis et al. 1983, Kuks et al.

1991, Seto et al. 1993) wie auch unter Immunsuppression (Tindall 1980, Oosterhuis et al. 1983, Lefvert et al. 1978, Besinger et al. 1983) konnte schon vor vielen Jahren gezeigt werden, dass der Antikörpertiter abfällt und zum Teil auch eine intraindividuelle Parallelität zur klinischen Verlaufsverbesserung erkennbar ist. Schumm et al. (1984) und Kostera-Pruszczyk et al. (2002) beschreiben einen gleichartigen Verlauf des Antikörpertiters und des Scores unter therapeutischen Maßnahmen, jedoch geht die Änderung des Antikörpertiterverlaufs dem Score-Abfall zeitlich oft um Monate voraus. Drachman (1994), Blossom et al. (1993), Nussbaum et al. (1992) und Besinger et al. (1983) haben dies nicht so gesehen. Dabei sind nach Schumm et al. (1984) sowie Seybold u. Lindstrom (1981) erst deutliche Änderungen des Antikörpertiters von 20% beziehungsweise 50% als klinisch relevant anzusehen.

In unserer Untersuchung kam es bei allen Gruppen zu einem Abfall des Antikörpertiters um mehr als 30% im ersten Jahr nach der Thymektomie.

Mittels Lifetable Analyse wurde der Frage nachgegangen, ob Patienten mit einem Titerabfall von mehr als 50 % innerhalb der ersten zwei Jahre dann auch nach sechs Jahren eine höhere Gesamtremissionsrate (komplette und pharmakogene Remission) gegenüber Patienten mit geringerem Titerabfall zeigen. Dabei ergibt sich zwar ein besseres Abschneiden der Gruppe mit über 50% Titerabfall, dies ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,477$ ).

Nach sechs Jahren war der Abfall des Antikörpertitermittelwertes in Gruppe 1 mit 79,2% deutlicher als in Gruppe 2 mit 65,7%. Dabei lag der Ausgangswert von Gruppe 2, wie bereits hervorgehoben, mehr als dreimal so hoch wie bei Gruppe 1. Bei mehreren Autoren war der Abfall der Antikörpertiterkonzentration in einem ähnlichen quantitativen Bereich (Murai et al. 2009, Klein et al. 1999, Seto et al. 1993 und Kuks et al. 1991).

Unser Versuch, durch Gruppenbildung den postoperativen Antikörpertiterabfall prognostisch besser beschreiben zu können, war für die Faktoren Histologie, Geschlecht, präoperative Zeitdauer und Antikörperstatus unergiebig. Die Ausnahme macht das Lebensalter (< 40 versus > 40 Jahre).

Patienten mit einer generalisierten Symptomatik und einem Lebensalter < 40 Jahre haben unabhängig vom Geschlecht einen präoperativen Antikörpertitermittelwert, der viermal höher ist als bei den > 40-Jährigen. Es kommt zu einem Titerabfall nach sechs Jahren, der bei den < 40-Jährigen 70,5% gegenüber 44,4%

bei den > 40-Jährigen beträgt. Dies lässt sich statistisch sichern ( $p = 0,005$ ).

Die < 40-Jährigen haben auch eine höhere komplette Remissionrate (50,0%) als die > 40-Jährigen (31,4%), jedoch ist nach sechs Jahren die Gesamtremission bei beiden Altersgruppen ähnlich (77,8% beziehungsweise 82,8%).

Auch in der Gesamtgruppe liegt der praeoperative Antikörpertitermittelwert bei Patienten < 40 Jahre deutlich höher als bei Patienten > 40 Jahre (74,74 nmol/l versus 19,20 nmol/l). Es kommt auch nach sechs Jahren zu einem stärkeren Titerabfall bei den < 40-Jährigen (71,4% versus 48,7%), was jedoch hier nicht signifikant ist ( $p = 0,744$ ). Es ergibt sich auch kein bedeutsamer Unterschied in der Gesamtremissionsrate beider Altersgruppen. Sie ist mit 77,5% bzw. 80,0% ähnlich, die < 40-Jährigen haben aber wie bei Gruppe 2 eine bessere komplette Remissionrate (52,0%) als die > 40-Jährigen (28,5%).

Wenige Arbeiten korrelieren über die Verlaufsbeobachtung das Ausmaß des Titersabfalls mit dem klinischen Ergebnis, stellen also den Titerabfall in Beziehung zur Scorereduktion. Klein et al. (1999) zeigten in ihrer Arbeit einen gleichartigen Verlauf dieser beiden Größen, nach fünf Jahren ist der Titer um 50% abgefallen. Auch Hase et al. (2006) sowie Okumura et al. (2003) haben sich unter dem quantitativen Aspekt dahingehend geäußert, dass ein starker Titerabfall einem besseren klinischen Erfolg zugeordnet werden könne.

Wir haben die Mittelwerte von Titer und Score aus unserer Untersuchung über den Beobachtungszeitraum korreliert (Siehe Abb. 47). Es zeigt sich ein gleichförmiger Verlauf. Die Korrelation ist in einem Koeffizient nach Pearson von 0,98 zwar sehr optimistisch ausgedrückt, gibt jedoch einen Hinweis auf die starke Übereinstimmung der Kurvenverläufe.

Hierzu passt gut die Mitteilung von Kostera-Pruszczyk et al. (2002), die den Antikörpertiterabfall mit elektromyographischen Befunden (single fiber electromyography), dargestellt durch die Einzelfaserelektromyographie am Musculus extensor digitorum communis, korrelierten ( $r = 0,5$ ). Trotz einer hohen Signifikanz von  $p = 0,006$  konnten sie gleichzeitig einzelne Patienten beobachten, bei denen eine erhebliche Diskrepanz zwischen elektromyographischem Messergebnis und dem Antikörpertiterabfall vorlag. Dabei kam es trotz verbessertem elektromyographischem Ergebnis zu einem Anstieg des Antikörpertiterniveaus. Auch in unserer Untersuchung zeigten 5,1% der Patienten mit einer generalisierten MG trotz Remission des klinischen Befundes einen Anstieg des

Antikörpertiters während der Beobachtungszeit.

Diese Befunde demonstrieren bei summarischer Betrachtung, dass nach Thymektomie es zu einer guten Übereinstimmung zwischen postoperativem Titerabfall und klinischem Verlauf kommt, wenn man dies durch den relativ genau zu erhebenden Score ausdrückt. Dieser Zusammenhang lässt sich nicht mehr so exakt darstellen, wenn der klinische Verlauf global in die fünf klinischen Stadien komplette Remission, pharmakogene Remission, Verbesserung, gleicher Zustand oder Verschlechterung eingeteilt wird.

In der jüngeren Literatur wurde keine Arbeit gefunden, in der der postoperative, durch die Scorebildung erfasste klinische Verlauf derart detailliert mit dem Verhalten des Antikörpertiters in Beziehung gesetzt wird.

Bei der Gruppe der Thymompatienten waren die Titerverläufe nicht grundsätzlich anderes als bei den Nichtthymompatienten.

Wie schon im Abschnitt „Score“ diskutiert, ist die Darstellung der Ergebnisse über die Medianwerte nicht sinnvoll (siehe Tabellenanhang: Tabelle 15 bis 20).

Es lässt sich festhalten, daß:

- Patienten mit einer generalisierten Symptomatik einen dreimal höheren Antikörperausgangstiter als Patienten mit einer rein okulären Symptomatik haben.
- die Höhe des Ausgangstiters, sowie das Ausmaß des Titerabfalls nach Thymektomie im Einzelfall keine prognostische Aussage hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie zulassen.
- die Mittelwerte von Score und Titer im Verlauf nach Thymektomie gut korrelieren ( $r = 0,98$ ).
- Patienten < 40 Jahre mit einer generalisierten Symptomatik nach Thymektomie einen statistisch gesichert stärkeren Abfall des Antikörpertiters haben und häufiger eine komplette Remission gegenüber Patienten > 40 Jahre erreichen.

#### **4.4 Medikamentöse Therapie**

Der Einfluss der Thymektomie auf die notwendige Gabe von Immunsuppressiva lässt sich bei der Einzelfallbetrachtung an der Reduktion der immunsuppressiven Tagesdosis beziehungsweise der Mittelwertbildung der Gesamtgruppe ablesen oder aber man registriert die prozentuale Zunahme der Patienten, die eine

komplette Remission während der Beobachtungszeit erfahren.

Präoperativ hatten 80,8% aller Patienten eine Immunsuppression nötig, die restlichen Patienten waren allein mit Cholinesterasehemmer stabilisierbar, sodass keine zusätzliche Immunsuppression erfolgte.

Im Vordergrund bei der präoperativen Immunsuppression stand die Gabe von Glukokortikosteroiden, weil im Hinblick auf die Operation die Dosis von Azathioprin gering gehalten wurde. Umgekehrt war nach sechs Jahren die Dosis an Glukokortikosteroiden deutlich reduziert (-92,9%), die von Azathioprin noch um das 1,7-fache gegenüber der Ausgangsdosis erhöht. Die Angaben in der Literatur hierzu sind dürftig und lassen daher keinen Vergleich zu.

Der Anteil der Patienten, die unabhängig von der rein symptomatischen Therapie keine immunsuppressive Medikation im Laufe der nächsten sechs postoperativen Jahren benötigten, stieg kontinuierlich an, zuletzt lag er bei 61,6%. Dabei war dieser Prozentsatz bei Patienten der Gruppe 1 größer (71,4%) als bei den übrigen Patienten (57,7%).

Bei der Ermittlung der Mittelwerte zeigten alle Gruppen ein ähnliches Verhalten. Über die sechs Jahre waren die notwendigen Glukokortikosteroiddosen kontinuierlich reduzierbar, am stärksten von unmittelbar postoperativ zum ersten postoperativen Jahr. Umgekehrt musste die notwendige Azathioprinosis bis zum zweiten postoperativen Jahr erhöht werden, danach war bis zum Ende der Studienzeit auch diese Medikation reduzierbar.

Bei Aufschlüsselung nach dem histologischen Ergebnis hatten die Thymompatienten den höchsten Bedarf an Azathioprin am Ende der Beobachtungszeit.

Bei Gruppierung der Patienten nach Geschlecht, präoperativer Zeitdauer, Lebensalter und Antikörperstatus konnten wir im Rahmen der medikamentösen postoperativen Behandlung keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Immunsuppressiva und ihrer notwendigen Dosierung feststellen. Auffallend ist jedoch der höhere Bedarf an Azathioprin bei Patienten > 40 Jahre insbesondere nach zwei Jahren, jedoch auch während des noch weiteren Beobachtungszeitraumes.

Auch in der Literatur wird meist nur im Rahmen des postoperativen Verlaufs die Besserung der Symptomatik beschrieben. Wenn jedoch noch eine medikamentöse Begleittherapie nötig ist, erfolgt lediglich die Klassifizierung nach pharmakogener Remission oder Besserung der Symptomatik, auf die einzelnen Medikamente (Glukokortikosteroid, Pyridostigmin, Azathioprin) und deren

Dosierung wird nicht dezidiert eingegangen.

#### **4.5 Klinische Ergebnisse**

Bei der Beurteilung des klinischen Erfolges einer Thymektomie wird meist der Begriff Remission gebraucht, jedoch oft unterschiedlich angewendet und auch dann nicht eindeutig definiert (Lui et al. 2011). Man muss fordern, dass unter Remission die völlige Symptomfreiheit verstanden wird. Da unterschiedliche Stufen der Remission in der Literatur aufgezeigt werden, haben wir den Begriff „komplette Remission“ hierfür verwendet.

Abzugrenzen davon ist die pharmakogene Remission, also der Zustand ohne Symptome, jedoch noch unter notwendiger Applikation von Pharmaka.

Dabei sind der postoperative Applikationszeitpunkt und die Dosierung der einzelnen oder auch mehrerer Substanzen von Pharmaka recht unterschiedlich und selten differenziert dargestellt. Die Reduzierung der Dosis, insbesondere von Immunsuppressiva im weiteren postoperativen Verlauf geht meist nicht in die Graduierung ein.

Einschränkend ist weiterhin anzumerken, dass die Dosierung der medikamentösen Begleittherapie wie auch die Medikamentenkombination in einzelnen Studien sehr variabel gestaltet wird. Im Studiendesign wird hierauf meist nicht eingegangen und es gibt kaum Hinweise, welche spezifische Medikation bei welcher Restsymptomatik postoperativ verordnet wird und wann eine Dosisreduzierung vorgenommen werden kann beziehungsweise wurde. Wir haben in unserer Arbeit, ergänzend zu der meist üblichen Einteilung des postoperativen Ergebnisses in komplette Remission und pharmakogene Remission das klinische Stadium der Verbesserung, des Gleichstandes und der Verschlechterung der Symptomatik verwendet. Dies war möglich, da wir prä- wie postoperativ bei jeder Kontrolluntersuchung den klinischen Schweregrad, das heißt Scorewerte bestimmt haben. Dabei wurde die medikamentöse, postoperativ meist immunsuppressive Begleittherapie berücksichtigt.

Die meisten Studien beurteilen die Wirkung einer Thymektomie und falls nötig, einer zusätzlichen medikamentösen Therapie retrospektiv. Es ist uns keine prospektiv randomisierte Studie aus den letzten Jahren bekannt, in der die alleinige medikamentöse, meist immunsuppressive Therapie bei der MG mit der Thymektomie, eventuell in Kombination mit Pharmaka verglichen wurde. Nur aufgrund eines Vergleiches von Mitteilungen bei Patienten mit rein

medikamentöser Therapie bei völlig unterschiedlich ausgeprägtem Schweregrad der Myasthenie und solchen mit Thymektomie ist es schwierig, den Effekt der Thymektomie alleine zu beschreiben. Da jedoch bei isolierter Betrachtung die Ergebnisse nach Thymektomie zumindest bemerkenswert sind, ist es wohl ethisch nicht vertretbar, eine prospektive, randomisierte, vergleichende Studie durchzuführen und somit Patienten mit zum Teil schwer ausgeprägter Myasthenie die Thymektomie vorzuenthalten.

Eine ältere Mitteilung (Buckingham et al. 1976) und eine Metaanalyse (Gronseth u. Barohn 2000) mit Ergebnissen aus den Jahren 1953 bis 1998, zeigen einen Vorteil der Thymektomie gegenüber der medikamentösen Therapie (Klasse-2-Evidenz). Aus der Metaanalyse ist zu entnehmen, dass nach Thymektomie eine medikamentenfreie Remission doppelt so häufig zu erwarten ist als bei nicht operierten Patienten, wobei Patienten mit unterschiedlichem Resektionsausmaß (transsternal, transcervikal) zusammengefasst sind. Weiter wird anerkannt, dass die Remissionsrate umso höher ist, je radikaler bei der Operation versucht wurde, das gesamte Thymusgewebe auszuräumen. In der älteren und gut dokumentierten Studie von Buckingham et al. (1976) wird nach transsternaler Thymektomie eine komplette Remission in 35 % berichtet gegenüber 7,5 % in der nur medikamentös behandelten Gruppe bei einem Follow up von durchschnittlich 20 Jahren. Bachmann et al. (2009) zeigten in einer jüngeren, jedoch auch retrospektiven und nicht randomisierten Vergleichsstudie zwischen konservativer und operativer Therapie eine Remissionsrate von 42 % nach Thymektomie gegenüber 16 % in der nur medikamentös behandelten Gruppe.

Ein weiteres Problem bei der Evaluation des Benefits nach Thymektomie besteht in der relativ groben qualitativen Beurteilung des postoperativen Ergebnisses. Dies liegt daran, dass meist keine Quantifizierung des Schweregrades (Scores) der myasthenischen Symptomatik erhoben wurde.

Viele Studien bewerten die klinischen Ergebnisse über einen postoperativen Verlauf von vier bis zehn Jahren, die meisten über fünf Jahre. Wir wählten eine Verlaufsbeobachtung über sechs Jahren, weil viele Studien nach kontinuierlichem Anstieg der Remissionsrate über die ersten Jahre meist ab dem vierten Jahr ein Plateau zeigen (Huang et al. 2005, Liu et al. 2011).

Bei summarischer Betrachtung unserer 99 Patienten hatten 57,6% postoperativ eine Verbesserung. Ab dem ersten postoperativen Jahr kam es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Anzahl der kompletten und pharmakogenen

Remissionen. 40,4% aller Patienten erreichten nach sechs Jahren eine komplette Remission, ohne die 13 Thymompatienten sind es 43,0%. Die Gesamtremission beträgt am Ende der Studie 78,8%.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Remission ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppe 1 und Gruppe 2. Auch bei unseren Patienten wurde der Erfolg der Thymektomie erst im Lauf der Jahre manifest.

Mantegazza et al. (2003) zeigten in einer Life Table Analyse eine komplette Remission von 51,0% nach fünf Jahren bei Ausschluss ihrer Thymompatienten.

Masaoka et al. (1996) hatten eine komplette Remission von 45,8% nach fünf Jahren bei den myasthenischen Patienten. Im Vergleich dazu ist die von Papatestas et al. (1987) nach transcervicaler Thymektomie, also mit wahrscheinlich eingeschränktem Resektionsausmaß, mitgeteilte Remissionsrate von nur 23 % nach fünf Jahren deutlich schlechter.

Eine Operationsindikation für Patienten mit okulärer MG wurde lange in Frage gestellt. So berichteten Hatton et al. (1989) und Evoli et al. (1988), zuletzt auch Gilhus et al. (2011) und Aarli et al. (2011), dass diese Patienten meist nicht von einer Thymektomie profitieren und sie daher nicht indiziert wäre. Im Gegensatz hierzu haben Schumm et al. bereits 1985 (Schumm et al. 1985 b) den therapeutischen Wert der Thymektomie bei dieser Patientengruppe herausgestellt. In unserem Patientenkollektiv befinden sich 28 Patienten mit okulärer Symptomatik. Bei ihnen wurde die Indikation für eine Thymektomie gestellt, weil sie innerhalb von sechs Monaten nach Diagnose keine Remission oder keine befriedigende Besserung auf Cholinesterasehemmer entwickelten und oft in der Computertomographie eine Vergrößerung des Thymus vermutet wurde.

Unsere Arbeit zeigt, dass diese Patienten am Studienende mit einer kompletten Remission von 39,3% und einer pharmakogenen Remission von 35,7% vergleichbar gute Ergebnisse haben wie Patienten mit MG der Gruppe 2. Liu et al. (2011) beschreiben bei ihren Patienten mit okulärer MG eine komplette Remission von 26,4% und eine pharmakogene Remission von 58,2% nach zwei Jahren. Roberts et al. (2001) berichten über eine komplette Remission von 50%, Nakamura et al. (1996) eine von 33,3% nach zehn Jahren und Huang et al. (2005) von 70,8% nach 98,9 Monaten. Diesen Befunden sind die katamnestischen Daten von Oosterhuis et al (1981) entgegenzuhalten, die eine spontane Remissionrate von 30% nach 15 Jahren bei der okulären MG feststellen konnten. Diese

Mitteilung konnte unseres Wissens bislang von keiner anderen Arbeitsgruppe bestätigt werden.

Ohne Thymektomie wird das Risiko eines Übergangs von der okulärer MG zur generalisierten MG in der Literatur mit 50% innerhalb von sechs Monaten und 80% innerhalb von zwei Jahren angegeben (Bever et al. 1983, Grob et al. 1987, Kupersmith et al. 2003, Oosterhuis 1989). Bei uns entwickelte sich bei 11 Patienten der Gruppe 1 (39,3%) im Verlauf über die sechs postoperativen Jahre eine ganz geringe generalisierte Symptomatik (Score 0,10-0,60), die am Ende der Studie nur noch bei drei Patienten nachweisbar war. Wenngleich das Ausmaß der Symptomatik als gering anzusprechen ist, widerspricht dies Takanami et al. (2009), die nach Thymektomie bei okulärer MG keine Generalisierung mehr beobachteten. Liu et al. (2011) sahen eine Verschlechterung der okulären MG nach der Thymektomie in 9%. Bei uns liegt sie bei 7,1%.

Unter Berücksichtigung des histologischen Ergebnisses zeigten unsere Patienten mit einer Hyperplasie eine etwas höhere komplette Remissionsrate (44,9%) als Patienten mit Involution (40,5%). Entsprechende Ergebnisse werden auch in der Literatur mitgeteilt (Mantegazza et al. 1998, Lin et al. 2010, Remes-Troche et al. 2002, Klein et al. 1999). Die Gesamtremission bei unseren Patienten ist dann am Ende der Studie identisch, 81,6% bei Hyperplasie beziehungsweise 81,0% bei Involution. Auch Liu et al. (2011) konnten keinen prognostischen Vorteil aus der histologischen Zuordnung ableiten.

Für Thymome wird in der Literatur meist eine deutlich schlechtere Remissionsrate angegeben, zum Beispiel 10% Papatestas et al. (1987), 15,7% bei Maggi et al. (1989) oder 14,5 % bei Venuta et al. (1999). Prokakis et al. (2009) zeigten nach fünf Jahren eine komplette Remissionsrate von 27%, sie errechneten mit der Kaplan-Meier-Analyse nach zehn Jahren eine Remissionsrate von 49%. Diese Mitteilungen entsprechen in etwa der kompletten Remissionsrate unserer kleinen Patientengruppe (n = 13) von 23,0% nach sechs Jahren, mit einer Gesamtremission plus Verbesserung von 76,9%. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Masaoka et al. (1996). Kim et al. (2007) fanden dagegen keinen Unterschied in der Remission der myasthenischen Patienten mit und ohne Thymom. Schließlich sei noch die Arbeitsgruppe von Huang et al. (2005) erwähnt. Bei ihnen waren die kompletten Remissionswerte mit 51,4% versus 59,7% bei MG mit beziehungsweise ohne Thymom bei einer Beobachtungszeit von 15 Jahren

erstaunlich hoch.

Ein Einfluss des Geschlechtes (Frauen versus Männer) war in unserer Studie bei Betrachtung der Gesamtgruppe nicht erkennbar 38,5% der Frauen und 44,1 % der Männer erreichten eine komplette Remission. Auffällig war die hohe komplette Remissionsrate von 60,0% bei den Männern der Gruppe 1. Die kleine Fallzahl (n = 10) relativiert jedoch diesen Befund.

Unter Berücksichtigung des Lebensalters (< 40 versus > 40 Jahre) hatten die jüngeren Patienten insbesondere der Gruppe 1, aber auch der Gruppe 2 und damit die Gesamtgruppe am Ende der Beobachtungszeit eine deutlich bessere komplette Remissionsrate (52,0%) als die älteren Patienten (28,6%). Wird die Gesamtremissionsrate berücksichtigt, gleichen sich in der Gesamtgruppe die Ergebnisse beider Altersgruppen nach sechs Jahren an (80,0% versus 77,5%).

In der Tendenz zu gleichen Ergebnissen kamen Venuta et al. (1999) und Frist et al. (1994) bei ihren Patienten, bei denen die Altersgrenze bei 45 Jahren lag. Auch Park et al. (2006), Masaoka et al. (1996) oder Huang et al. (2005) heben das jüngere, präoperative Alter als günstigen Prognosefaktor für einen besseren postoperativen klinischen Verlauf bei Patienten mit MG ohne Thymom hervor. Dagegen hatte bei Monden et al. (1985) das präoperative Lebensalter keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis im weiteren Krankheitsverlauf.

Ein Einfluss der Zeitdauer (< 2 versus ≥ 2 Jahre) zwischen Diagnosestellung und Operation für den weiteren Verlauf war bei uns nicht erkennbar (komplette Remission 39,0% bei < 2 Jahre und 45,5% bei ≥ 2 Jahre). Eine Tendenz für ein besseres Ergebnis bei kurzer präoperativer Zeitdauer kann man jedoch in der Literatur häufiger finden (Park et al. 2006, Masaoka et al. 1996, Huang et al. 2005, Kim et al. 2007, Liu et al. 2011 oder Takanami et al. 2009).

Qualität und Quantität des präoperativen Antikörperstatus (seropositiv/seronegativ) hatten bei unserer Gesamtgruppe keinen Einfluss auf das Zustandekommen einer kompletten Remission (44,4% der seronegativen und 38,9% der seropositiven Patienten). Patienten der Gruppe 1 mit Seronegativität zeigten jedoch eine deutlich höhere komplette Remissionsrate mit 54,5% gegenüber seropositiven mit 29,4%.

Wir untersuchten auch, ob ein deutlicher postoperativer Titerabfall mit einer

höheren Quote der Gesamtemission (komplett und pharmakogen) einhergeht. Hierfür haben wir die Patienten herangezogen, bei denen sich der Antikörpertiter nach zwei postoperativen Jahren mindestens halbiert hatte. Dabei zeigten diese Patienten nach sechs Jahren keine höhere Remissionsquote im Vergleich zu den übrigen seropositiven ( $p = 0,477$ ) und auch den seronegativen Patienten.

Auch dazu gibt es in der Literatur kontroverse Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe von Ponseti et al. (2009) vergleicht das Outcome der präoperativ seropositiven 331 Patienten mit den 51 seronegativen Patienten. Die komplette Remissionsrate von 51% bei der seropositiven versus 40% bei der seronegativen Patienten war nach fünf Jahren  $p = 0,05$  gerade signifikant. Dagegen zeigte die Studie von Guillermo et al. (2004) keinen signifikanten Unterschied zwischen der seronegativen (57%) und der seropositiven (51%) Gruppe.

Zusammenfassend ergibt sich:

- Die Inhomogenität der Patientengruppen in den einzelnen Mitteilungen dürfte dafür verantwortlich sein, dass die klinischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen nicht immer einheitlich sind.
- Unsere durch Scoreerhebung festgehaltenen klinischen Befunde entsprechen anderen publizierten Mitteilungen, dass Patienten mit MG Klasse I-IIb nach einer postoperativen Verlaufsbeobachtung von sechs Jahren eine komplette Remission in einer Größenordnung von 40% und eine Gesamtemission, das heißt komplette und pharmakogene Remission, von etwa 80% aufweisen.
- Die isolierte Betrachtung der Patienten mit okulärer Symptomatik ergibt in unserer Untersuchung vergleichbare Remissionsraten wie bei Patienten mit einer generalisierten Erkrankung. Wir sehen daher die Indikation zur Thymektomie für gegeben. Die ablehnende Einstellung gegenüber dieser Therapieoption halten wir für nicht gerechtfertigt.
- Bei Wertung der Prognosefaktoren können überwiegend nur Tendenzen festgehalten werden. Patienten mit okulärer Myasthenia gravis und den Prognosefaktoren männliches Geschlecht oder Alter  $< 40$  Jahre oder Sero negativität haben eine deutlich bessere komplette Remissionrate als Frauen, ältere oder seropositive Patienten dieser Gruppe. Die Fallzahlen sind jedoch zu klein, um eindeutige Aussagen ableiten zu können.
- Bei den Patienten der Gesamtgruppe ließen die histologische Zuordnung, das Geschlecht, das Alter, die Zeitdauer bis zur Operation sowie der Antikörper-

status keine prognostischen Aussagen bezüglich der Gesamtemission zu.

## 5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden 99 Patienten mit einer Myasthenia gravis (MG) nach radikaler transsternaler Thymektomie über sechs Jahre in jährlichem Abstand postoperativ nachuntersucht.

Präoperativ hatten 28 Patienten (Gruppe 1; 28,3%) eine rein fokale okuläre und 71 Patienten (Gruppe 2; Klasse IIA-IIB: 70,7%; Klasse IIIB: 1,0%) eine zusätzliche generalisierte Symptomatik. Die Patienten wurden gemäß histologischem Befund, Geschlecht, Alter (< 40 versus > 40 Jahre), präoperativer Zeitdauer (< 2 versus > 2 Jahre) und Antikörperstatus in Gruppen unterteilt, um mögliche Prognosefaktoren zu eruieren.

Folgende Parameter wurden erfasst:

- der postoperative Verlauf einschließlich histologischer Untersuchung,
- der okuläre Score (nach Schumm) beziehungsweise der generalisierte Score (nach Besinger),
- der Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptoren (AChR),
- die medikamentöse Therapie,
- die klinischen Verlaufsergebnisse.

Die statistische Auswertung umfasste die Berechnung der Mittelwerte mit Standardabweichung und der Medianwerte mit Minimum und Maximum, die Anwendung des Wilcoxon-Tests und die Kaplan-Meier-Analyse.

Es wurden folgende Ergebnisse gefunden:

- Die radikale, extensive transsternale Thymektomie hat eine geringe Morbiditätsrate (11,1%). Sie ist vergleichbar mit Werten bei minimal invasivem Vorgehen. Die Mortalität war bei unserer Untersuchung null. Eine Hyperplasie fand man in 49,5%, eine Involution in 37,4%, ein Thymom in 13,1%.
- Der Effekt der Thymektomie, zum Teil kombiniert mit einer medikamentösen Begleittherapie, wird in einem Abfall des Scoremittelwerts bei Patienten mit okulärer Myasthenia gravis um 83,8% und mit generalisierter Myasthenia gravis um 87,6 % nach sechs Jahren abgebildet.
- Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis haben präoperativ einen dreimal höheren Antikörpertiter im Vergleich zu Patienten mit einer okulären Myasthenia gravis.
- Die Höhe des präoperativen Antikörperiters hatte interindividuell keine

Beziehung zum klinischen Schweregrad der Erkrankung. Sie war auch nicht prognostisch verwertbar hinsichtlich des zu erwartenden Titerabfalls im postoperativen Verlauf.

- Der Antikörpertiter fiel bei allen Gruppen deutlich ab, in der Gesamtgruppe um 67,2% nach sechs Jahren. Nach Prognosefaktoren differenziert, fiel der Antikörpertiter nur bei < 40-Jährigen gegenüber älteren Patienten mit generalisierter Symptomatik deutlicher ab ( $p = 0,005$ ).
- Der postoperative Verlauf des mittleren Titerabfalls korrelierte gut mit dem generalisierten Scoreabfall (Korrelationskoeffizient von 0,98). Trotzdem können im Einzelfall aus der Größe des Titersabfalls keine Rückschlüsse auf eine klinische Verbesserung gezogen werden.
- Eine immunologische Begleittherapie war präoperativ bei 80,8% der Patienten nötig. Im Vordergrund standen die Glukokortikosteroide. Nach sechs Jahren brauchten nur noch 38,4% der Patienten eine immunsuppressive Therapie, meist in Form von Azathioprin. Ein höherer Bedarf an Azathioprin bestand bei den Thymompatienten und Patienten > 40 Jahre.
- Der klinische Verlauf ergab nach sechs Jahren bei Patienten mit okulärer und generalisierter Myasthenia gravis eine komplette Remission von 39,3% beziehungsweise 40,8% und eine nicht signifikant unterschiedliche Gesamtremission von 75,0% beziehungsweise 80,3%.
- Patienten mit okulärer Myasthenia gravis und den Prognosefaktoren männliches Geschlecht, Alter < 40 Jahre oder Seronegativität hatten eine bessere komplette Remissionrate als weibliche, ältere (> 40 Jahre) oder seropositive Patienten. Bei Patienten mit generalisierter Symptomatik konnte diese nur beim Alter < 40 Jahre nachgewiesen werden.
- Bei den Patienten der Gesamtgruppe ließen die histologische Zuordnung, das Geschlecht, das Alter, die Zeitdauer bis zur Operation sowie der Antikörperstatus keine prognostischen Aussagen bezüglich der Gesamtremission zu.

### **Schlussfolgerung:**

Die radikale transsternale Thymektomie ist eine bedeutsame Therapieoption bei der Myasthenia gravis. Patienten mit okulärer Myasthenia gravis profitieren von der Thymektomie in vergleichbarem Umfang wie Patienten mit generalisierten Symptomen. Die Indikation zur Operation ist gegeben.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, and Wollmann RL: Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clinical and Experimental Immunology* 82: 284–288 (1990).
2. Aarli JA, Gilhus NE, Lisak RP, Mantegazza R, Suzuki S: Myasthenia gravis. *Autoimmune diseases* 2011: 1-3 (2011).  
<http://www.hindawi.com/journals/ad/2011/697575.pdf> (5.12.2011).
3. Agasthian T, Lin SJ: Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 18: 234-239 (2010).
4. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Busch C, Thayssen G, Izbicki J, Strate T: Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc* 22: 2470-2477 (2008).
5. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi JT, Schurr P, Busch C, Thayssen G, Izbicki JR, Strate T: Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery* 145: 392-398 (2009).
6. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, Chiatamone Ranieri S, Sauchelli D, Alboino P, Marino M and Evoli A: HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* 72: 195-197 (2009).
7. Benson K, Hartz A: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 342: 1878-1886 (2000).
8. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Lubricant H, Bach JF: Anti-AChR antibodies, thymic histology, and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology* 34: 66-71 (1984).
9. Besinger UA, Toyka KV, Fateh-Moghadam A, Schumm F, Heininger K, Birnberger K, Sandel P, Hömberg E, Struppler A: Die Bedeutung eines quantitativen Bewertungssystems für die Verlaufsbeurteilung der Myasthenia gravis: eine prospektive Studie. In: Mertens HG, Przuntek H (Hrsg) *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Band I*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 568-572 (1980).
10. Besinger UA, Toyka KV, Heininger K, Fateh-Moghadam A, Schumm F,

- Sandel P, Birnberger K: Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 377: 812-815 (1981).
11. Besinger UA, Toyka KV, Hömberg E, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A: Myasthenia Gravis: Long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 33: 1316-1321 (1983).
  12. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP: Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 14: 516-519 (1983).
  13. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 110: 544-561(1939).
  14. Blalock A, Harvey A, Ford F, Lilienthal JJ. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland: preliminary report. *Journal of the American Medical Association* 117: 1529-1533 (1941).
  15. Blalock A: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of twenty cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 13: 316-339 (1944).
  16. Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, Bendick PJ, Glover JL: Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 128: 855-862 (1993).
  17. Böttger J, Martin T, Eggeling S, Gellert K: Thorakoskopische Thymektomie im Behandlungskonzept der Myasthenia gravis. *Zentralbl Chir* 127: 797-816 (2002).
  18. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, Payne WS, Harrison EG, O'Brien PC, Weiland LH: The value of thymectomy in masthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 184: 453-458 (1976).
  19. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, Diener-West M, George S, Reilly PA, Baker RR, Drachman DB: Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 226: 324-335 (1997).
  20. Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Mantegazza R: The Thymus in myasthenia gravis: Site of "Innate Autoimmunity". *Muscle Nerve* 44: 467-484 (2011).
  21. Chen Z, Luo H, Peng Y, Cai L, Zhang J, Su C, and Zou J : Comparative Clinical Features and Immune Responses After Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis in Patients with atrophic versus hyperplastic Thymus.

- Ann Thorac Surg 91: 212-218 (2011).
22. Cooper JD: Video-assisted thoracic surgery thymectomy for myasthenia gravis: Commentary. Chest Surg Clin North Am 8: 827-834 (1998).
  23. Daniel VC, Wright C D: Extended Transsternal Thymectomy. Thorac Surg Clin 20: 245-252 (2010).
  24. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG: Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med 307: 769-775 (1982).
  25. Drachman DB: Myasthenia gravis. N Engl J Med 330: 1797-1810 (1994).
  26. Erb W. Zur Kasuistik der bulbären Lähmungen. Über einen neuen, wahrscheinlich bulbären Symptomenkomplex. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 9: 336-350 (1879).
  27. Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. J Neurol 235: 272-276 (1988).
  28. Ferguson MK: Transcervical thymectomy. Techn Mediast Surg 6: 105-115 (1996).
  29. Freeman Richard K, Ascoti Anthony J, Van Woerkom Jaclyn M, Vyverberg Amy, Robinson Robert J: Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 92: 1018-1023 (2011).
  30. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart JR, Fenichel GM, Bender HW: Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. Ann Thorac Surg 57: 334-338 (1994).
  31. Giaccone G: Treatment of malignant thymoma. Curr Opin Oncol 17: 140-146 (2005).
  32. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA: Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. Autoimmune Diseases 2011: 1-6 (2011).  
<http://www.hindawi.com/journals/ad/2011/847393.pdf> (11.08.2011).
  33. Gold R, Schneider-Gold C: Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. Neurotherapeutics 5: 535-541 (2008).
  34. Goldflam S: Ueber einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomencomplex mit Beteiligung der Extremitäten. Dtsch Zeitschr Nervenheilk 4: 312–352 (1893).

35. Grob D, Arsura EI, Brunner NG, Namba T: The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 505: 472-499 (1987).
36. Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55: 7-15 (2000).
37. Guillermo GR, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Mimenza A, Estanol B, Remes-Troche JM, Cantu-Brito C: Response of thymectomy: Clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand* 109: 217-221 (2004).
38. Hafferl A: *Lehrbuch der Topographischen Anatomie*. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S. 360 (1957).
39. Hase R, Sugiura H, Fukunaga A, Takahashi H, Simozawa E and Kondo S: Clinical outcomes following extended thymectomy for myasthenia gravis: Report of 17 cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 12: 203-206 (2006).
40. Hatton PD, Diehl JT, Daly BD, Rheinlander HF, Johnson H, Schrader JB, Bloom M, Cleveland RJ: Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg* 47: 838-840 (1989).
41. Hazelrigg SR, Cetindag IB, Fullerton J: Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. *Surg Clin North Am* 82: 849-865 (2002).
42. Henze A, Biberfeld P, Christensson B, Matell G, Pirskanen R: Failing transcervical thymectomy in myasthenia gravis: An evaluation of transternal reexploration. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 18: 235-238 (1984).
43. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A: Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Medicine* 7: 365-368 (2001).
44. Huang CS, Hsu HS, Huang BS, Lee HC, Kao KP, Hsu WH, Huang MH: Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 112: 108-114 (2005).
45. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, Wolf M, Olarte MR, Lovelace RE, Rowland LP: Maximal thymectomy for myasthenia gravis results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95: 747-757 (1988).
46. Jaretzki A, Wolf M: "Maximal" thymectomy for MG. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 711-716 (1988).

47. Jaretzki A: Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of controversies regarding technique and results. *Neurology* 48: 52-63 (1997).
48. Jolly F: Über myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berl klin Wochenschr* 32: 1-7 (1895).
49. Kas J, Kiss D, Simon V, Svastcs E, Major L, Szobor A: Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transternal thymectomies. *Ann Thorac Surg* 72: 1691-1697 (2001).
50. Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Buckley C, Shine B, Pillai R, and Ratnatunga C: Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: Surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 81: 305-308 (2006).
51. Keeney AH, Keeney VT: Mary B. Walker, M.D. and the pioneering use of Prostigmin to treat myasthenia gravis. *Doc Ophthalmol* 93: 125-134 (1997).
52. Keeseey, JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 29: 484-505 (2004).
53. Kendall MD: Anatomy. In: Givel JC (Hrsg) *Surgery of the thymus*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 19 (1990).
54. Keynes G: The Surgery of the thymus gland. *Br J Surg* 33: 201-214 (1946).
55. Keynes G: Surgery of the thymus gland: Second (and third) thoughts. *Lancet* 1: 1197-1202 (1954).
56. Kim HK, Park MS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J, Kim BJ, Kim J: Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: Comparative analysis of the effect of thymoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 134: 601-607 (2007).
57. Kirschner PA: The history of surgery of the thymus gland. *Chest Surg North Am* 10: 153-165 (2000).
58. Klein M, Heidenreich F, Madjilessi F, Granetzny A, Dauben HP, Schulte HD, Gams E: Early and late results after thymectomy in myasthenia gravis: a retrospective Study (correction of analysis). *Thorac Cardiovasc Surg* 47: 170-173 (1999).
59. Koga K, Matsumo Y, Noguchi M, Murai K, Asamura H, Goya T, Shimosato Y: A review of 79 thymomas: Modifikation of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymomas. *Pathol Int* 44: 359-367 (1994).
60. Kostera-Pruszczyk A, Emeryk-Szajewska B, Switalska J, Strugalska-Cynowska H, Rowinska-Marcinska K, Nowak-Michalska T, Szyluk B:

- Clinical, electrophysiological and immunological remissions after thymectomy in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 113: 615-619 (2002).
61. Kuks JB, Oosterhuis HJ, Limburg PC, The TH: Anti-acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis. Clinical correlations. *J Autoimmun* 4: 197-211 (1991).
  62. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P: Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 60: 243-248 (2003).
  63. Laquer L, Weigert C: Beitrage zur Lehre von der Erb'schen Krankheit 1. Über die Erb'schen Krankheit (Myasthenia gravis). 2. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia gravis). *Neurol Zentralblatt* 20: 594-601 (1901).
  64. Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo W, Ferson PF: Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 54: 142-144 (1992).
  65. Lefvert AK, Bergström K, Matell G, Osterman PO, Pirskanen R: Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 394-403 (1978).
  66. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, Besson D, Willcox N, Vincent A: IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in seronegative myasthenia gravis. *Brain* 131: 1940-1952 (2008).
  67. Lin MW, Chang YL, Huang PM, Lee YC: Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 7-12 (2010).
  68. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 26: 1054-1059 (1976).
  69. Liu Z, Feng H, Yeung SC, Zheng Z, Liu W, Ma J, Zhong FT, Luo H, Cheng C: Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 92: 1993-1999 (2011).
  70. LoCicero J: The combined cervical and partial sternotomy approach for thymectomy. *Chest Surg Clin North Am* 6: 85-93 (1996).
  71. Machens A, Busch CH, Emskötter TH, Izbicki JR, Morbidity after transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a changing perspective?

- Thorac Cardiovasc Surg 46: 37-40 (1998).
72. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, Harzelrigg SR, Scruggs G: Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. Thorac Cardiovasc Surg 112: 1352-1360 (1996).
  73. Mack MJ, Scruggs G: Video-assisted thoracic surgery thymectomy for myasthenia gravis. Chest Surg Clin North Am 8: 809-825 (1998).
  74. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E: Thymectomy in myasthenia gravis. Result of 662 cases operated upon in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 3: 504-509 (1989).
  75. Mantegazza R, Confalonieri P, Antozzi C, Novellino L, Ferrò MT, Porta M, Pezzuoli G, Cornelio F: Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) in myasthenia gravis. Two-years follow-up in 101 patients and comparison with the transsternal approach. Ann N Y Acad Sci 841: 749-752 (1998).
  76. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, Spinelli L, Ferrò MT, Beghi E, Cornelio F: Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transternal thymectomy (T-3b) in non thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. J Neurol Sci 212: 31-36 (2003).
  77. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y: Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 70: 747-754 (1975).
  78. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48: 2485-2492 (1981).
  79. Masaoka A, Monden Y, Seike Y, Tanioka T, Kagotani K: Reoperation after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. Neurology 32:83-85(1982).
  80. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, Fujii Y, Monden Y. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. Ann Thorac Surg 62: 853-859 (1996).
  81. Mc Conville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, Vincent A: Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol 55: 580-584 (2004).
  82. Merlini M, Clarke DB: Surgical Approach. In: Givel JC (Hrsg) Surgery of the Thymus. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 247 (1990).

83. Meyers BF, Cooper J: Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin North Am* 11: 363-368 (2001).
84. Meyer Dan M, Morley AH, Nasin SC, Tavakolian P, Duncan A, Bruns M, Korngut K, Williams J, Prince SL, Huber L, Wolfe G, Mack MJ: Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg* 87: 385-391 (2009).
85. Miller RG, Filler-Katz A, Kiproff D, Roan R: Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 41: 923-924 (1991).
86. Mineo TC, Pompeo E: Extended Videothoroscopic thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin* 20: 253-263 (2010).
87. Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, Hashimoto J, Ohno K, Masaoka A, Kawashima Y: Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 39: 433-436 (1985).
88. Mulder DG, Braitman H, Li W, Herrmann CT: Surgical management in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 63: 109-113 (1972).
89. Mulder DG: Extended transsternal thymectomy. *Chest Surg Clin North Am* 6: 95-105 (1996).
90. Murai H, Uchiyama A, Mei FJ, Kojima M, Kira JI: Long-term effects of infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 287: 185-187 (2009).
91. Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE: Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 32: 589–591 (1992).
92. Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Ishiguro K, Fukuda M, Hara H, Mori T: Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 371-375 (1996).
93. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, Vitellaro M, De Benedetti D, Pezzuoli G: “Extended” thymectomy, without sternotomy performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 79: 378-381 (1994).
94. Nussbaum MS, Rosenthal GJ, Samaha FJ, Grinvalsky HT, Quinlan JG, Schmerler M, Fischer JE: Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery* 112: 681-688 (1992).

95. Okumura M, Ohta M, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, Kadota Y, Miyoshi S, Fujii Y, and Matsuda H: The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: Implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 1922-1928 (2003).
96. Oosterhuis HJ: Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 377: 678-690 (1981).
97. Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel, The TH: Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual Patients. *J Neurol Sci* 58: 371-385 (1983).
98. Oosterhuis HJ: The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 1121-1127 (1989).
99. Oppenheim H: Über einen Fall von chronischer „progressive bulbar paralyse“ ohne anatomischen Befund. *Virchow Archiv Path Anat Physiol* 180: 522-530 (1887).
100. Papatestas AE, Genkins G, Kornfield P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, Aufses Jr AH: Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 206: 79-88 (1987).
101. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY: Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 30: 525-528 (2006).
102. Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J: Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 308: 1373-1376 (1976).
103. Pompeo E, Nofroni I, Iavicoli N, Mineo TC: Thoracoscopic completion thymectomy in refractory nonthymomatous myasthenia. *Ann Thorac Surg* 70: 918-923 (2000).
104. Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Armengol M: A comparison of long-term postthymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther* 9: 1-8 (2009).
105. Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, Apostolaskis E, Baltayiannis N, Chatzimichalis N, Papapetropoulos T, Dougenis D: Modified maximal thymectomy for myasthenia gravis: effect of maximal resection on late neurologic outcome and predictors of disease remission. *Ann Thorac Surg* 88: 1638-1646 (2009).

106. Poudel M, Angel GM, Neupane A, Karki DB: A Typical Case of Myasthenia Gravis. Kathmandu University Medical Journal 1: 193-196 (2003).
107. Rehn L: Compression from the thymus gland and resultant death. Ann Surg 44: 760-768 (1906).
108. Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Estanol B, Garduno-Espinoza J, García-Ramos G: Thymectomy in Myasthenia Gravis: Response, Complications, and Associated Conditions. Archives of Medical Research 33: 545-551 (2002).
109. Richmann DP, Agius MA: Treatment of autoimmune myasthenia gravis. Neurology 61: 1652-1661 (2003).
110. Roberts PF, Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Coloni GF, Follette DM, Richman DP, Benfield JR: Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 122: 562-568 (2001).
111. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Aarli JA: Thymectomy in nonthymomatoma early-onset myasthenia gravis in correlation with disease severity and muscle autoantibodies. Eur Neurol 49: 210-217 (2003).
112. Rosenberg M, Jauregui WO, De Vaga ME, Errera MR, Roncoroni AJ. Recurrence of thymic hyperplasia after thymectomy in myasthenia gravis: its importance as a cause of failure of surgical treatment. Am J Med 74: 78-82 (1983).
113. Roxanis I, Micklem K, Willcox N: True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. J Neuroimmunol. 112: 163-173 (2001).
114. Rückert JC, Gellert K, Müller JM: Operative technique for thoracoscopic thymectomy. Surg Endosc 13: 943-946 (1999).
115. Rückert JC, Walter M, Müller J: Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. Ann thorac Surg 70: 1656-1661 (2000).
116. Sadler TW: Medizinische Embryologie. Thieme, Stuttgart New York, S. 358 (2003).
117. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A: Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 60: 1978-1980 (2003).
118. Schumacher E, Roth J: Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedow mit Myasthenie. Grenzgeb d Med u Chir 25: 746-765 (1912).

119. Schumm F, Fateh-Mhogadam A, Dichgans J: Korrelation von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern und klinischem Schweregrad der Myasthenia gravis unter kombinierter immunsuppressiver Therapie. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234: 224-230 (1984).
120. Schumm F, Dichgans J: Klinisches Bewertungssystem (Score) der okulären Symptomatik bei Myasthenia Gravis. *Nervenarzt* 56: 186-187 (1985).
121. Schumm F, Wieholter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J: Thymectomy in myasthenia gravis with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 3332-3337 (1985).
122. Schumm F: Myasthenia gravis (Teil 1). *Ärztliche Praxis Neurologie Psychiatrie* S. 1-6 (2008).  
<http://www.lems-mg.de/assests/downloads/myasthenie1CME.pdf>
123. Schumm F, Henze T: Symptomatische Therapie bei Myasthenia gravis und anderen neuromuskulären Übertragungsstörungen. *Akt Neurol* 38: 178-189 (2011).
124. Sekine Y, Kawaguchi N, Hamada C, Sekiguchi H, Yasufuku K, Ivoda A, Shibuva K, Fujisawa T: Does perioperative high-Dose prednisolone have clinical benefits for generalized myasthenia gravis? *Eur J Cardio-thorac Surg* 29: 908-913 (2006).
125. Seto M, Motomura M, Takeo G, Yoshimura T, Tsujita M, Nagataki S: Treatment of myasthenia gravis: a comparison of the natural course and current therapies. *Tohoku J Exp Med* 169: 77-86 (1993).
126. Seybold ME, Lindstrom JM: Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 377: 292-305 (1981).
127. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, Brinster CJ, Childers HE, Marshall MB, Kucharczuk JC, Galetta SL, Bird SJ, Kaiser LR: Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 74: 320-327 (2002).
128. Sieb JP: Myasthenie und myasthene Syndrome: Was gibt es Neues? *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes: What's New? Klin Neurophysiol* 43: 177-187 (2012).
129. Simpson JA: Myasthenia gravis, a new hypothesis. *Scott Med J* 5: 419-436 (1960).
130. Skeie GO, Apostolskis S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW: Guidelines for the treatment

- of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 13: 691-699 (2006).
131. Sommer N, Tackenberg B, Hohlfeld R: The immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: Engel A (Hrsg) *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, London New York, S. 169-212 (2008).
  132. Takanami I, Abiko T, Koizumi S: Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 15: 373-377 (2009).
  133. Tindall RSA: Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroid and thymectomy. *Neurology* 30: 554-557 (1980).
  134. Toker A, Tanju S, Ziyade S, Özkan B, Sungur Z, Parman Y, Serdaroglu P, Deymeer F: Early Outcomes of video-assisted thoracoscopic resection of thymus in 181 patients with myasthenia gravis: who are the candidates for the next morning discharge? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9: 995-998 (2009).
  135. Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbura O, Popescu L: Thoracoscopic thymectomy mid-term results. *Ann Thorac Surg* 82: 1003-1008 (2006).
  136. Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C, Valciu C, Campeanu A, Herlea V, Popescu I: Ten-Year result of thoracoscopic unilateral extended thymectomy performed in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Surg* 254: 761-766 (2011).
  137. Toolabi K, Aminian A, Javid MJ, Harirchian MH, Rabani A, Darabnia J. Mid-term results of thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology* 57: 402-405 (2009).
  138. Toyka KV, Becker T, Fateh-Moghadam A, Besinger UA, Brehm G, Neumeier D, Heininger K, Birnberger KL: Die Bedeutung der Bestimmung von Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren in der Diagnostik der Myasthenia gravis. *Klin Wochenschr* 57: 937-942 (1979).
  139. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC: *World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. International Agency for Research on Cancer Press Lyon, S. 146-151 (2004).
  140. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo TD, Della Rocca G, Antonini G, Ciccone AM Ricci C, Coloni GF: Thymectomy for myasthenia gravis: a 27 year-experience. *Eur J Cardio-thorac Surg* 15: 621-625 (1999).

141. Viets HR: A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *J Am Med Assoc* 153: 1273–1280 (1953).
142. Vincent A: Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis. *Physiol Rev* 60: 756-824 (1980).
143. Vincent A, Newsom –Davis J, Newton P, Beck N: Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 33: 1276-1282 (1983).
144. Von Haberer H: Zur klinischen Bedeutung der Thymusdrüse. *Arch Klin Chir* 109: 193-248 (1917).
145. Waldeyer A: *Anatomie der Menschen*. Walter de Gruyter, S. 56 (1965).
146. Walker MB: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1: 1200-1201 (1934).
147. Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Mawatari T, Ohsawa H, Ichimiya Y, Takahashi N, Kusajima K, Abe T: Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 868-876 (2004).
148. Wiendl H: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart, S. 1-23 (2012)
149. Wilks S: On cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centers. *Guy'S Hospital Report* 22: 7-55 (1877).
150. Yuan HK, Huang BS, Kung SY, Kao KP: The effectiveness of thymectomy on seronegative generalized myasthenia gravis: Comparing with seropositive cases. *Acta Neurol Scand* 115: 181-184 (2007).
151. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J: Comparison of late results of basic transternal and extended transternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 78: 253-258 (2004).
152. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A: Comparaison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 1137-1143 (2010).

## 7. Tabellenanhang

### Mittelwerte, Medianwerte, Minimum, Maximum, Standardabweichungen

**Tabelle 7:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung für die Gruppe 1, Gruppe 2 und die Gesamtgruppe.

#### Gruppe 1

Jahr	Mittelwert okulärer Score	Mittelwert generalisierter Score	Medianwert okulärer Score	Medianwert generalisierter Score	Minimum okulärer Score
praeop.	1,85	0,00	1,50	0,00	0,20
postop.	0,74	0,02	0,50	0,00	0,00
1	0,38	0,09	0,00	0,00	0,17
2	0,52	0,04	0,00	0,00	0,00
4	0,40	0,05	0,00	0,00	0,00
6	0,30	0,03	0,00	0,00	0,1

Jahr	Minimum generalisierter Score	Maximum okulärer Score	Maximum generalisierter Score	Std. Abw. Okulärer Score	Std. Abw. generalisierter Score
praeop.	0,00	6,00	0,00	1,55	0,00
postop.	0,00	2,50	0,50	0,82	0,10
1	0,00	1,50	0,50	0,61	0,17
2	0,00	3,00	0,40	0,87	0,11
4	0,00	2,50	0,60	0,68	0,14
6	0,00	2,50	0,40	0,63	0,10

#### Gruppe 2

Jahr	Mittelwert okulärer Score	Mittelwert generalisierter Score	Medianwert okulärer Score	Medianwert generalisierter Score	Minimum okulärer Score
praeop.	1,38	0,89	1,00	0,70	0,00
postop.	0,48	0,48	0,00	0,20	0,00
1	0,37	0,33	0,00	0,00	0,00
2	0,35	0,18	0,00	0,00	0,00
4	0,17	0,13	0,00	0,00	0,00
6	0,20	0,11	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score	Maximum okulärer Score	Maximum generalisierter Score	Std. Abw. okulärer Score	Std. Abw. generalisierter Score
praeop.	0,20	6,50	2,80	1,40	0,71
postop.	0,00	2,50	3,00	0,68	0,62
1	0,00	3,00	3,00	0,67	0,62
2	0,00	2,50	2,50	0,72	0,42
4	0,00	3,00	1,30	0,52	0,28
6	0,00	3,50	1,80	0,67	0,30

#### Gesamtgruppe

Jahr	Mittelwert okulärer Score	Mittelwert generalisierter Score	Medianwert okulärer Score	Medianwert generalisierter Score	Minimum okulärer Score
praeop.	1,53	0,64	1,50	0,40	0,00
postop.	0,56	0,34	0,00	0,00	0,00
1	0,37	0,25	0,00	0,00	0,00
2	0,40	0,14	0,00	0,00	0,00
4	0,24	0,11	0,00	0,00	0,00
6	0,23	0,08	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score	Maximum okulärer Score	Maximum generalisierter Score	Std. Abw. okulärer Score	Std. Abw. generalisierter Score
praeop.	0,00	6,50	2,80	1,44	0,72
postop.	0,00	2,50	3,00	0,73	0,56
1	0,00	3,00	3,00	0,65	0,55
2	0,00	3,00	2,50	0,77	0,37
4	0,00	3,00	1,30	0,58	0,25
6	0,00	3,50	1,80	0,66	0,26

**Tabelle 8:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei Involution und Hyperplasie für die Gruppe 1 und 2.

**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	2,38	1,81	0,00	0,00	2,00	1,75	0,00	0,00	0,20	0,20
<b>postop.</b>	0,75	0,60	0,00	0,03	0,00	0,00	0,55	0,00	0,00	0,00
<b>1</b>	0,25	0,39	0,03	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>2</b>	0,75	0,57	0,03	0,06	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>4</b>	0,31	0,35	0,08	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>6</b>	0,20	0,25	0,08	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	0,00	0,00	6,00	4,00	0,00	0,00	2,28	1,21	0,00	0,00
<b>postop.</b>	0,00	0,00	2,50	2,00	0,00	0,20	0,89	0,85	0,00	0,06
<b>1</b>	0,00	0,00	1,50	1,50	0,20	0,50	0,61	0,63	0,08	0,20
<b>2</b>	0,00	0,00	2,50	3,00	0,20	0,40	1,04	0,94	0,08	0,13
<b>4</b>	0,00	0,00	1,50	1,50	0,60	0,40	0,53	0,59	0,21	0,12
<b>6</b>	0,00	0,00	1,00	1,50	0,40	0,30	0,37	0,55	0,15	0,08

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	1,34	1,47	0,78	0,94	0,50	1,25	0,66	0,70	0,00	0,00
<b>postop.</b>	0,29	0,62	0,34	0,50	0,00	0,50	0,20	0,40	0,00	0,00
<b>1</b>	0,23	0,50	0,29	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>2</b>	0,16	0,43	0,16	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>4</b>	0,07	0,22	0,17	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>6</b>	0,03	0,31	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	0,20	0,20	6,50	6,00	2,10	2,80	1,51	1,40	0,64	0,77
<b>postop.</b>	0,00	0,00	2,00	2,00	1,50	2,00	0,50	0,73	0,46	0,54
<b>1</b>	0,00	0,00	1,50	2,00	2,50	2,10	0,41	0,73	0,58	0,48
<b>2</b>	0,00	0,00	1,50	2,50	2,50	1,80	0,37	0,80	0,50	0,40
<b>4</b>	0,00	0,00	1,00	1,50	1,30	0,70	0,23	0,48	0,37	0,21
<b>6</b>	0,00	0,00	0,50	3,50	1,00	1,80	0,13	0,83	0,20	0,39

**Tabelle 9:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum Standardabweichung bei Involution, Hyperplasie und Thymom für die Gesamtgruppe.

### Gesamtgruppe

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	1,60	1,59	0,64	0,65	1,00	1,50	0,50	0,40	0,00	0,00
<b>postop.</b>	0,39	0,61	0,27	0,33	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00
<b>1</b>	0,24	0,45	0,25	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>2</b>	0,27	0,49	0,14	0,16	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>4</b>	0,15	0,26	0,15	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>6</b>	0,07	0,28	0,07	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	0,00	0,00	6,50	6,00	2,10	2,80	1,71	1,33	0,65	0,78
<b>postop.</b>	0,00	0,00	2,50	2,00	1,50	2,00	0,62	0,76	0,43	0,49
<b>1</b>	0,00	0,00	1,50	2,00	2,50	2,10	0,44	0,69	0,54	0,41
<b>2</b>	0,00	0,00	2,50	3,00	2,50	1,80	0,59	0,83	0,46	0,34
<b>4</b>	0,00	0,00	1,50	1,50	1,30	0,70	0,35	0,51	0,34	0,18
<b>6</b>	0,00	0,00	1,00	3,50	1,00	1,80	0,21	0,73	0,20	0,32

### Thymom

Jahr	Mittelwert okulärer Score	Mittelwert generalisierter Score	Medianwert okulärer Score	Medianwert generalisierter Score	Minimum okulärer Score
<b>praeop.</b>	1,17	0,67	1,00	0,60	0,00
<b>postop.</b>	0,88	0,64	1,00	0,20	0,00
<b>1</b>	0,50	0,50	0,00	0,05	0,00
<b>2</b>	0,50	0,10	0,00	0,00	0,00
<b>4</b>	0,55	0,11	0,00	0,00	0,00
<b>6</b>	0,54	0,09	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score	Maximum okulärer Score	Maximum generalisierter Score	St. Abw. okulärer Score	St. Abw. generalisierter Score
<b>praeop.</b>	0,00	3,00	2,10	0,95	0,75
<b>postop.</b>	0,00	2,50	3,00	0,85	0,97
<b>1</b>	0,00	3,00	3,00	1,00	0,98
<b>2</b>	0,00	2,50	0,60	1,00	0,19
<b>4</b>	0,00	3,00	0,60	1,11	0,20
<b>6</b>	0,00	3,00	0,60	1,03	0,21

**Tabelle 10:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei Frauen und Männern für die Gruppe 1, Gruppe 2 und die Gesamtgruppe.

**Gruppe1**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	2,13	1,35	0,00	0,00	1,50	1,00	0,00	0,00	0,20	0,20
postop.	0,91	0,45	0,03	0,01	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,47	0,22	0,10	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,63	0,33	0,06	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,53	0,17	0,06	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,44	0,05	0,05	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	0,00	0,00	6,00	3,00	0,00	0,00	1,68	1,20	0,00	0,00
postop.	0,00	0,00	2,50	1,50	0,50	0,10	0,85	0,72	0,12	0,03
1	0,00	0,00	1,50	1,50	0,50	0,20	0,67	0,51	0,20	0,10
2	0,00	0,00	3,00	2,50	0,40	0,20	0,90	0,83	0,13	0,07
4	0,00	0,00	2,50	0,50	0,60	0,20	0,81	0,25	0,17	0,07
6	0,00	0,00	2,50	0,50	0,40	0,00	0,75	0,16	0,12	0,00

**Gruppe2**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	1,37	1,41	0,97	0,74	1,50	0,95	0,85	0,63	0,00	0,00
postop.	0,54	0,36	0,52	0,39	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,00
1	0,39	0,33	0,35	0,26	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00
2	0,35	0,35	0,21	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,25	0,05	0,20	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,23	0,15	0,12	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	0,20	0,20	6,00	6,50	2,80	2,00	1,24	1,69	0,74	0,64
postop.	0,00	0,00	2,50	2,00	3,00	2,00	0,71	0,62	0,63	0,62
1	0,00	0,00	3,00	1,50	2,50	3,00	0,74	0,53	0,60	0,67
2	0,00	0,00	2,50	2,50	2,50	1,80	0,72	0,74	0,45	0,37
4	0,00	0,00	3,00	1,00	1,30	0,50	0,63	0,21	0,33	0,11
6	0,00	0,00	3,50	2,50	1,00	1,80	0,73	0,52	0,26	0,38

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	1,59	1,42	0,70	0,52	1,50	0,95	0,50	0,30	0,00	0,00
postop.	0,64	0,39	0,38	0,26	0,50	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00
1	0,41	0,30	0,29	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,43	0,35	0,17	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,34	0,08	0,16	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,29	0,12	0,09	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	0,00	0,00	6,00	6,50	2,80	2,00	1,40	1,53	0,76	0,63
postop.	0,00	0,00	2,50	2,00	3,00	2,00	0,76	0,64	0,58	0,54
1	0,00	0,00	3,00	1,50	2,50	3,00	0,71	0,52	0,54	0,57
2	0,00	0,00	3,00	2,50	2,50	1,80	0,78	0,76	0,39	0,32
4	0,00	0,00	3,00	1,00	1,30	0,50	0,69	0,23	0,30	0,10
6	0,00	0,00	3,50	2,50	1,00	1,80	0,74	0,44	0,23	0,32

**Tabelle 11:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei Patienten < 40 und 40 J. für die Gruppe 1, 2 und Gesamtgruppe.  
**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	2,07	1,64	0,00	0,00	1,75	1,50	0,00	0,00	0,50	0,20
postop.	0,86	0,62	0,01	0,04	0,50	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,35	0,41	0,09	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,33	0,71	0,03	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,13	0,71	0,00	0,10	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,11	0,50	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	0,00	0,00	6,00	5,50	0,00	0,00	1,53	1,60	0,00	0,00
postop.	0,00	0,00	2,50	2,00	0,10	0,50	0,95	0,68	0,03	0,14
1	0,00	0,00	1,50	1,50	0,50	0,40	0,55	0,70	0,19	0,13
2	0,00	0,00	3,00	2,50	0,30	0,40	0,86	0,92	0,09	0,13
4	0,00	0,00	1,00	2,50	0,00	0,60	0,31	0,84	0,00	0,20
6	0,00	0,00	1,00	2,50	0,00	0,40	0,29	0,81	0,00	0,13

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	1,35	1,43	0,89	0,92	1,00	1,50	0,70	1,00	0,00	0,00
postop.	0,49	0,46	0,46	0,48	0,00	0,00	0,30	0,20	0,00	0,00
1	0,41	0,31	0,29	0,35	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00
2	0,28	0,42	0,18	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,15	0,19	0,12	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,22	0,19	0,08	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	0,20	0,20	6,50	4,50	2,80	2,50	1,53	1,26	0,68	0,73
postop.	0,00	0,00	2,00	2,50	2,10	3,00	0,70	0,67	0,54	0,70
1	0,00	0,00	2,00	3,00	2,50	3,00	0,65	0,69	0,58	0,67
2	0,00	0,00	2,50	2,50	2,50	1,80	0,59	0,83	0,47	0,37
4	0,00	0,00	1,50	3,00	1,00	1,30	0,37	0,63	0,25	0,31
6	0,00	0,00	3,50	3,00	1,00	1,80	0,68	0,67	0,23	0,37

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	1,56	1,52	0,64	0,66	1,25	1,50	0,50	0,33	0,00	0,00
postop.	0,60	0,50	0,32	0,36	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00
1	0,39	0,34	0,23	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,30	0,50	0,13	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,14	0,34	0,08	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,19	0,26	0,06	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	0,00	0,00	6,50	5,50	2,80	2,50	1,54	1,34	0,70	0,75
postop.	0,00	0,00	2,50	2,50	2,10	3,00	0,79	0,67	0,50	0,63
1	0,00	0,00	2,00	3,00	2,50	3,00	0,62	0,68	0,51	0,58
2	0,00	0,00	3,00	2,50	2,50	1,80	0,67	0,86	0,41	0,32
4	0,00	0,00	1,50	3,00	1,00	1,30	0,35	0,73	0,22	0,28
6	0,00	0,00	3,50	3,00	1,00	1,80	0,60	0,71	0,20	0,32

**Tabelle 12:** Scoreverlauf: Mittel-, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei praeop. Zeitdauer < 2 und > 2 J. für Gruppe 1, 2 und Gesamtgruppe.  
**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J
praeop.	1,58	2,71	0,00	0,00	1,50	2,50	0,00	0,00	0,20	1,50
postop.	0,55	1,42	0,03	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,28	0,67	0,05	0,18	0,00	0,50	0,00	0,10	0,00	0,00
2	0,29	1,25	0,02	0,12	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,34	0,58	0,04	0,07	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,40	0,14	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J
praeop.	0,00	0,00	5,50	6,00	0,00	0,00	1,47	1,55	0,00	0,00
postop.	0,00	0,00	2,00	2,50	0,50	0,00	0,72	0,86	0,11	0,00
1	0,00	0,00	1,50	1,50	0,50	0,50	0,57	0,68	0,13	0,22
2	0,00	0,00	1,50	3,00	0,20	0,40	0,56	1,29	0,06	0,18
4	0,00	0,00	2,50	1,50	0,60	0,40	0,71	0,58	0,14	0,16
6	0,00	0,00	2,50	1,00	0,40	0,00	0,70	0,38	0,12	0,00

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J
praeop.	1,33	1,66	0,93	0,77	1,00	1,00	0,80	0,65	0,00	0,00
postop.	0,44	0,61	0,50	0,35	0,00	0,25	0,30	0,15	0,00	0,00
1	0,33	0,50	0,30	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,33	0,43	0,14	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,17	0,19	0,12	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,19	0,29	0,08	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J
praeop.	0,20	0,20	6,50	6,00	2,80	2,00	1,28	1,80	0,74	0,60
postop.	0,00	0,00	2,50	2,00	3,00	2,00	0,66	0,74	0,64	0,54
1	0,00	0,00	3,00	2,00	3,00	1,40	0,67	0,68	0,66	0,48
2	0,00	0,00	2,50	2,50	2,50	1,80	0,71	0,80	0,39	0,50
4	0,00	0,00	3,00	1,50	1,30	0,80	0,54	0,48	0,28	0,32
6	0,00	0,00	3,50	2,50	1,00	1,80	0,67	0,70	0,23	0,51

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J
praeop.	1,41	2,00	0,67	0,53	1,00	1,75	0,50	0,32	0,00	0,00
postop.	0,48	0,85	0,37	0,25	0,00	0,75	0,10	0,00	0,00	0,00
1	0,32	0,55	0,23	0,32	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,31	0,67	0,12	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,23	0,32	0,10	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,23	0,23	0,07	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J	<2J	>2J
praeop.	0,00	0,00	6,50	6,00	2,80	2,00	1,32	1,76	0,75	0,61
postop.	0,00	0,00	2,50	2,50	3,00	2,00	0,68	0,84	0,59	0,48
1	0,00	0,00	3,00	2,00	3,00	1,40	0,64	0,66	0,58	0,42
2	0,00	0,00	2,50	3,00	2,50	1,80	0,67	1,00	0,34	0,44
4	0,00	0,00	3,00	1,50	1,30	0,80	0,60	0,53	0,25	0,28
6	0,00	0,00	3,50	2,50	1,00	1,80	0,68	0,59	0,20	0,41

**Tabelle 13:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei den seropositiven und seronegativen Patienten für die Gruppe 1 und die Gruppe 2.

**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ
praeop.	1,63	2,22	0,00	0,00	1,50	1,50	0,00	0,00	0,20	0,20
postop.	0,78	0,60	0,03	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,50	0,20	0,07	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,73	0,20	0,01	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,53	0,20	0,04	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,50	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ
praeop.	0,00	0,00	4,00	6,00	0,00	0,00	1,08	2,06	0,00	0,00
postop.	0,00	0,00	2,00	2,50	0,50	0,00	0,73	0,99	0,12	0,00
1	0,00	0,00	1,50	1,50	0,50	0,50	0,68	0,48	0,15	0,19
2	0,00	0,00	3,00	1,50	0,20	0,40	1,02	0,48	0,05	0,16
4	0,00	0,00	2,50	1,50	0,60	0,40	0,77	0,48	0,15	0,13
6	0,00	0,00	2,50	0,00	0,40	0,00	0,75	0,00	0,12	0,00

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ
praeop.	1,32	1,65	0,94	0,74	1,00	1,75	0,80	0,55	0,00	0,00
postop.	0,51	0,43	0,52	0,36	0,00	0,00	0,20	0,35	0,00	0,00
1	0,33	0,50	0,36	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,40	0,23	0,21	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,15	0,23	0,11	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,24	0,13	0,10	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ
praeop.	0,20	0,2	6,50	6,00	2,80	2,00	1,35	1,52	0,73	0,61
postop.	0,00	0,00	2,50	2,00	3,00	1,10	0,70	0,65	0,67	0,39
1	0,00	0,00	3,00	2,00	3,00	0,80	0,67	0,68	0,69	0,28
2	0,00	0,00	2,50	1,00	2,50	0,90	0,80	0,42	0,46	0,25
4	0,00	0,00	3,00	1,50	1,00	1,30	0,53	0,50	0,24	0,39
6	0,00	0,00	3,50	1,00	1,80	1,00	0,76	0,29	0,31	0,30

**Tabelle 14:** Scoreverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei den seropositiven und seronegativen Patienten für die Gesamtgruppe.

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert okulärer Score		Mittelwert generalisierter Score		Medianwert okulärer Score		Medianwert generalisierter Score		Minimum okulärer Score	
	Sero-positiv	Sero-Negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ
praeop.	1,41	1,88	0,73	0,44	1,25	1,50	0,50	0,00	0,00	0,00
postop.	0,59	0,48	0,40	0,20	0,25	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00
1	0,37	0,37	0,29	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,48	0,22	0,16	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,26	0,22	0,10	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,28	0,07	0,09	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Jahr	Minimum generalisierter Score		Maximum okulärer Score		Maximum generalisierter Score		Std. Abw. Okulärer Score		Std. Abw. generalisierter Score	
	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ	Sero-positiv	Sero-negativ
praeop.	0,00	0,00	6,50	6,00	2,80	2,00	1,30	1,74	0,75	0,59
postop.	0,00	0,00	2,50	2,50	3,00	1,10	0,71	0,78	0,62	0,34
1	0,00	0,00	3,00	2,00	3,00	0,80	0,67	0,61	0,62	0,24
2	0,00	0,00	3,00	1,50	2,50	0,90	0,87	0,43	0,42	0,21
4	0,00	0,00	3,00	1,50	1,00	1,30	0,63	0,48	0,22	0,31
6	0,00	0,00	3,50	1,00	1,80	1,00	0,75	0,23	0,28	0,24

**Tabelle 15:** Titerverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung für die Gruppe 1, Gruppe 2 und die Gesamtgruppe.

**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert Titer	Medianwert Titer	Minimum Titer	Maximum Titer	Std. Abw. Titer
praeop.	16,57	0,89	0,20	188	44,50
postop.	5,95	0,30	0,20	52	14,60
1	6,01	0,20	0,20	45,90	13,98
2	3,27	0,20	0,20	29,80	8,38
4	2,40	0,20	0,20	26	6,48
6	3,45	0,20	0,20	40	8,95

**Gruppe2**

Jahr	Mittelwert Titer	Medianwert Titer	Minimum Titer	Maximum Titer	Std. Abw. Titer
praeop.	59,88	14,85	0,20	760	131,48
postop.	39,83	6,00	0,20	500	88,08
1	35,79	5,80	0,20	330	68,98
2	22,19	4,35	0,20	192	41,53
4	16,01	2,40	0,20	154	31,08
6	20,51	3,80	0,20	154	36,53

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert Titer	Medianwert Titer	Minimum Titer	Maximum Titer	Std. Abw. Titer
praeop.	47,82	5,70	0,2	760	115,51
postop.	30,15	2,65	0,2	500	76,26
1	27,12	1,83	0,2	330	60,24
2	17,26	1,95	0,2	192	36,89
4	11,58	0,58	0,2	154	26,58
6	15,69	2,40	0,2	154	32,17

**Tabelle 16:** Titerverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei der Involution und Hyperplasie für die Gruppe 1, Gruppe 2 und die Gesamtgruppe.

**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	11,25	22,57	0,75	0,40	0,20	0,20	52	188	18,93	58,31
<b>postop.</b>	6,04	6,81	0,75	0,25	0,20	0,20	42	52	14,56	16,70
<b>1</b>	6,64	5,23	0,65	0,20	0,20	0,20	45,9	41,3	15,92	12,89
<b>2</b>	5,21	2,43	0,20	0,20	0,20	0,20	29,8	28,2	10,93	7,44
<b>4</b>	2,73	2,08	0,20	0,20	0,20	0,20	18	26	6,20	6,63
<b>6</b>	2,34	4,41	0,20	0,20	0,20	0,20	13,6	40	4,63	11,53

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>praeop.</b>	46,47	61,40	14,85	19,60	0,20	0,20	429	507	89,72	120,09
<b>postop.</b>	27,07	49,80	6,00	6,70	0,20	0,20	177	500	48,97	112,65
<b>1</b>	16,77	45,80	5,30	7,80	0,20	0,20	136	297	34,32	73,88
<b>2</b>	17,17	22,55	3,60	4,12	0,20	0,20	135	166	33,77	41,65
<b>4</b>	12,24	17,83	1,08	1,05	0,20	0,20	61	154	20,55	37,57
<b>6</b>	15,59	24,17	3,30	3,50	0,20	0,20	135	154	31,82	42,83

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie	Invo-lution	Hyper-plasie
<b>Praeop.</b>	38,64	49,27	11,60	1,94	0,20	0,20	429	507	80,63	105,65
<b>Postop.</b>	22,52	35,47	2,70	0,58	0,20	0,20	177	500	44,54	94,22
<b>1</b>	14,39	33,18	1,83	0,30	0,20	0,20	136	297	31,06	64,27
<b>2</b>	14,70	16,29	2,73	0,40	0,20	0,20	135	166	30,73	35,88
<b>4</b>	9,52	12,21	0,73	0,20	0,20	0,20	61	154	18,06	31,12
<b>6</b>	12,73	18,08	2,06	0,66	0,20	0,20	135	154	28,68	37,07

**Tabelle 17:** Titerverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei Frauen und Männern für die Gruppe 1 und die Gruppe 2.

**Gruppe1**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>praeop.</b>	12,04	24,27	1,48	0,30	0,20	0,20	141	188	33,90	59,78
<b>postop.</b>	3,93	9,59	1,20	0,20	0,20	0,20	46,90	52	10,84	19,86
<b>1</b>	3,71	7,64	0,30	0,20	0,20	0,20	41,30	45,9	10,48	16,19
<b>2</b>	0,94	5,99	0,20	0,20	0,20	0,20	3,70	29,8	1,10	12,13
<b>4</b>	0,60	4,56	0,20	0,20	0,20	0,20	1,81	26	0,62	9,38
<b>6</b>	3,08	4,12	0,26	0,20	0,20	0,20	40	26	9,27	8,77

**Gruppe2**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>praeop.</b>	70,90	37,36	19,60	5,20	0,20	0,20	760	460	145,37	96,14
<b>postop.</b>	44,92	30,07	8,95	1,55	0,20	0,20	396	500	81,17	101,16
<b>1</b>	47,71	16,41	10,00	3,05	0,20	0,20	330	224	78,23	45,66
<b>2</b>	28,83	9,77	6,80	0,70	0,20	0,20	192	109	47,58	22,95
<b>4</b>	19,88	9,10	4,73	0,45	0,20	0,20	154	115	33,31	26,04
<b>6</b>	25,91	9,94	5,70	2,58	0,20	0,20	154	115	40,79	23,62

**Tabelle 18:** Titerverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei Frauen und Männern für die Gesamtgruppe.

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
praeop.	55,26	33,39	9,50	0,40	0,20	0,20	760	460	128,10	86,00
postop.	33,39	24,05	3,65	0,23	0,20	0,20	396	500	71,30	85,61
1	35,49	13,83	4,05	0,20	0,20	0,20	330	224	69,37	39,26
2	22,35	8,62	3,60	0,26	0,20	0,20	192	109	43,25	20,16
4	13,97	7,53	1,05	0,20	0,20	0,20	154	115	29,04	21,66
6	19,59	8,23	3,07	0,20	0,20	0,20	154	115	36,39	20,42

**Tabelle 19:** Titerverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei Patienten < 40 und > 40 Jahre für die Gruppe 1, Gruppe 2 und die Gesamtgruppe.

**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	24,65	7,86	0,40	1,48	0,20	0,20	188	52	60,01	15,19
postop.	7,54	4,36	0,23	1,20	0,20	0,20	52	42	17,80	10,97
1	6,06	4,57	0,20	0,30	0,20	0,20	41,30	45,90	13,82	12,50
2	2,66	3,66	0,20	0,20	0,20	0,20	28,20	29,80	8,05	8,75
4	2,52	2,01	0,20	0,20	0,20	0,20	26	18	7,40	5,07
6	5,11	1,79	0,20	0,20	0,20	0,20	40	13,6	12,15	3,57

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	94,22	23,54	24,00	5,45	0,20	0,20	760	220	172,79	42,81
postop.	60,95	17,47	12,55	3,55	0,20	0,20	500	158	114,37	36,70
1	57,12	10,78	10,65	1,30	0,20	0,20	330	118	86,33	23,54
2	32,79	11,94	6,80	2,51	0,20	0,20	192	135	51,36	25,49
4	28,07	3,52	5,56	0,70	0,20	0,20	154	19,3	40,82	5,46
6	27,75	13,07	6,05	2,80	0,20	0,20	154	135	42,87	27,25

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J	<40J	>40J
praeop.	74,74	19,20	14,85	1,64	0,20	0,20	760	220	152,57	37,75
postop.	46,00	13,64	4,30	1,76	0,20	0,20	500	158	100,07	31,86
1	43,80	8,86	7,66	0,90	0,20	0,20	330	118	77,63	20,80
2	24,75	9,60	3,60	1,11	0,20	0,20	192	135	46,00	22,39
4	20,00	3,13	1,15	0,33	0,20	0,20	154	19,30	35,88	5,38
6	21,41	9,85	3,50	1,30	0,20	0,20	154	135	38,18	23,58

**Tabelle 20:** Titerverlauf: Mittelwert, Medianwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung bei der praeoperativen Zeitdauer < 2 Jahre und > 2 Jahre für die Gruppe 1, Gruppe 2 und die Gesamtgruppe.

**Gruppe 1**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J
praeop.	19,67	7,71	1,19	0,20	0,20	0,20	188	52	50,50	19,53
postop.	5,88	6,16	1,09	0,20	0,20	0,20	52	42	14,59	15,80
1	4,72	6,73	0,25	0,20	0,20	0,20	41,3	45,9	11,32	17,27
2	2,50	4,43	0,39	0,20	0,20	0,20	28,2	29,8	6,70	11,19
4	2,00	2,74	0,20	0,20	0,20	0,20	26	18	6,21	6,73
6	3,90	2,11	0,20	0,20	0,20	0,20	40	13,6	9,97	5,06

**Gruppe 2**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J
praeop.	52,09	88,42	11,00	32,00	0,20	0,20	760	507	123,99	157,47
postop.	34,47	59,49	5,90	15,70	0,20	0,20	500	396	82,91	105,81
1	34,39	41,16	5,54	10,40	0,20	0,20	330	113	65,78	82,94
2	18,09	36,12	4,30	10,20	0,20	0,20	192	166	36,65	54,23
4	13,91	24,03	2,21	3,70	0,20	0,20	115	154	25,94	46,66
6	16,32	36,16	3,50	18,00	0,20	0,20	150	154	30,68	51,40

**Gesamtgruppe**

Jahr	Mittelwert Titer		Medianwert Titer		Minimum Titer		Maximum Titer		Std. Abw. Titer	
	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J	< 2J	> 2J
praeop.	43,44	62,74	5,70	10,25	0,20	0,20	760	507	109,91	134,61
postop.	26,57	42,52	2,80	0,35	0,20	0,20	500	396	71,92	90,45
1	26,54	29,11	2,72	0,45	0,20	0,20	330	297	58,06	68,72
2	14,19	26,04	1,83	2,15	0,20	0,20	192	166	32,55	47,17
4	10,48	15,75	0,90	0,20	0,20	0,20	115	154	22,71	37,56
6	12,93	25,32	2,40	2,20	0,20	0,20	150	154	27,17	45,08

Herr Prof. Dr. R. Eisele und Herr Prof. Dr. F. Schumm danke ich für die stetige Förderung und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie Herr Dr. B. Mayer für die Betreuung der statistischen Auswertung