

## Zur Frage der Thymektomie bei Myasthenia gravis

H. PRINZ

I. Chirurg. Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg, Hamburg  
(Chefarzt: Prof. Dr. H. PRINZ)

Eingegangen am 20. März 1968

### *Thymectomy for Myasthenia gravis*

*Summary.* A report is given of seven thymectomies for myasthenia gravis. Two young women were cured and surgery in another, particularly serious condition, resulted in improvement of this, premitting supplementary medical treatment.

A transient remission was observed postoperatively in another two patients.

Large thymoma and, in one case, a malignoma were detected in the two deceased patient. Surgery in these presented an unfavourable outlook and death occurred as a result of concomitant cardiac disease (myocarditis with Basedow disease, fresh heart infarct) and not as a result of myasthenia.

Early thymectomy is advised in younger subjects affected by myasthenia of short duration since this alone presents a chance for a permanent cure; this is supported by early diagnosis. The threatening postoperative crisis may be controlled. Even in severe cases, failing to respond to medical treatment, mediastinotomy may at times be considered. From diagnostic and therapeutic considerations, a close and prolonged cooperation between neurologists appears to be particularly important. The postoperative period places particular demands on the anaesthetist.

*Zusammenfassung.* Es wird über sieben Thymektomien bei Myasthenia gravis berichtet. Zwei junge Frauen wurden geheilt. Bei einem weiteren, besonders schweren Erkrankungsverlauf wurde durch die Operation eine Wendung zum Guten bewirkt. Die Kranke wurde erst jetzt für eine zusätzliche interne Therapie zugänglich. Zwei weitere Patientinnen zeigten postoperativ vorübergehende Remissionen.

Bei den beiden Verstorbenen handelte es sich um große Thymome, in einem Fall um ein Malignom. Bei diesen von vornherein für die operative Heilung ungünstigen Befunden ist der Tod nicht an der Myasthenie erfolgt, sondern infolge von zusätzlichen Erkrankungen des Herzens (Myokarditis bei gleichzeitigem Morbus Basedow, frischer Herzinfarkt) eingetreten.

Es wird empfohlen, bei jüngeren Myasthenikern mit kurzer Vorgeschichte frühzeitig die Thymektomie in Erwägung zu ziehen, da diese allein die Chance einer Dauerheilung bietet. Das setzt die Frühdiagnose voraus. Die mit Recht gefürchtete postoperative Krise ist zu beherrschen. Aber auch in schwereren Fällen, die jeder inneren Behandlung trotzen, sollte unter Umständen eine Mediastinotomie in Erwägung gezogen werden. Eine andauernde Zusammenarbeit — vor allem mit dem Neurologen — ist diagnostisch und therapeutisch dringend erforderlich. Vor allem die postoperative Phase stellt besondere Anforderungen an den Anästhesisten.

Zur wissenschaftlichen Problematik des in vieler Hinsicht auch heute noch rätselvollen Krankheitsgeschehens der Myasthenia gravis pseudo-

Tabelle. Thymektomien bei Myasthenia gravis (Fälle 1 bis 7)

Fall	Alter	Dauer bis Operation	Tracheotomie	Ptosis	Röntgen	Intensivtherapie <sup>a</sup>	Histologisch	Ausgang
1. Margot K. ♀	36	3 Jahre	∅	+	Tumor im vord. Med. +	∅	Thymom + M. Basedow	verstorben am 3. postop. Tag (Myokarditis)
2. Christel G. ♀	27	4 Jahre	+ und Strumektomie	„Müdigkeit“ der Lider	∅	8 Tage <sup>b</sup> (4 Tage) A.—14. Tage <sup>c</sup>	Thymus pers. + Kolloidstr.	gebessert
3. Traute L. ♀	31	4 Jahre	+	+	∅	11 Tage (7 Tage) A.—12. Tag	Thymus mit Keimzentren	gebessert
4. Petra H. ♀	22	2 Jahre	∅	„Augenmuskelerstörung“	∅	4 Tage (—) A.—3. Tag	kräftiger Thymus	sehr gut
5. Peter H. ♂	35	3 Jahre	+	rechts	Tumor vor der Aorta	3 Tage (—)	Malignom	verstorben am 6. postop. Tag (Herzinfarkt)
6. Sabine O. ♀	20	etwa 2 Jahre	+	„Schwere“ der Augenlider	∅	13 Tage (7 Tage) A.—19. Tag	kleines Thymom re., Thymus pers. links	gut
7. Hannelore K. ♀	22	etwa 1 Jahr	∅	„Schwere“ d. Lider zeitw. Ptosis	Ph.-radiogramm +	7 Tage A.—5. Tag	Thymus mit reichlich Lymphfollikel	sehr gut

<sup>a</sup> Intensivtherapie im „Intensivbehandlungsraum“.<sup>b</sup> Aufenthalt im „Intensivbehandlungsraum“. (In Klammern die Tage der maschinellen Dauerbeatmung).<sup>c</sup> A. = Aufstehen nach der Operation.

paralytica soll nur insoweit Stellung genommen werden, als dies aus Sicht des Chirurgen zur *Begründung der Thymektomie* notwendig ist.

Die zuerst von SIMPSON vertretene Auffassung, daß dieses schwere Krankheitsbild in die Reihe der sog. *autoimmunologischen* Prozesse gehört, hat heute zweifellos immer mehr an Boden gewonnen und ist durch sorgfältige Untersuchungen gestützt (SCHIMRIGH, MERTENS u. BALZERREIT). Ich verweise vor allem auf die Arbeiten von MERTENS u. FISCHER, die im Serum von 29 Myastheniekranken 16mal *autoaggressive*, gegen die Skelettmuskulatur gerichtete Antikörper feststellen konnten, bei Schwerkranken sogar in 83%. Schließlich ist es gelungen, im hyperplastischen Thymus selbst den *unmittelbaren*, fluoreszenzmikroskopischen Nachweis von *Autoantikörpern* in den Keimzentren der Lymphfollikel zu führen (SCHIMRIGH, MERTENS, BALZERREIT und FISCHER). Chirurgischerseits berichtet SUNDER-PLESSMANN auf Grund eigener Studien in zwei Drittel seiner Fälle über „Reaktionszentren im Thymus“ mit Darstellung von Gamma-G-Globulin produzierenden Zellen mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik.

Diese Feststellungen mögen genügen, um die Operation zu rechtfertigen. Sie geben jedenfalls dem Chirurgen die Handhabe, durch eine Thymektomie die *wesentlichste* Quelle der Autoaggression zu beseitigen oder doch wenigstens in den sicherlich im Grunde viel komplexeren Vorgang an einem — so scheint es — *entscheidend wichtigen* Punkt einzugreifen. Darauf, daß dies allerdings in vollkommener Weise — im Sinne einer idealen Heilung — nur *zeitlich begrenzt* möglich ist, sei von vornherein hingewiesen!

In den *angloamerikanischen* Ländern wurden in den letzten 20 bis 30 Jahren in großem Umfange *Thymektomien* bei der Myasthenia gravis durchgeführt und das Ergebnis zunächst mit Begeisterung aufgenommen (SCHIMRIGH, MERTENS u. BALZERREIT). In umfangreichen Statistiken von 100 und mehr Einzelfällen (VIETS u. SCHWAB, ROSS) wird von etwa 61% weitgehenden und anhaltenden Remissionen bei Operationen gesprochen, gegenüber nur 21% Besserungen rein internistisch Behandelter (SCHWAB). Ja, sogar *Heilungen* in 27% sollen nach Thymektomien beobachtet worden sein. KEYNES in London verfügte bereits in den Jahren 1942 bis 1949 über die erstaunliche Anzahl von 155 thymektomierten Myastheniekranken, von denen zwei Drittel ganz erheblich und anhaltend gebessert wurden. Nach ERBSLÖH u. L'ALLEMAND dürfte dieser gute Erfolg lediglich durch die relativ hohe primäre Operationssterblichkeit von über 8% getrübt werden.

Nur eine *entscheidende Minderung* des Operationsrisikos könnte die Bedenken gegen die Thymektomie als einer sonst vielleicht doch allzu gefährlichen Maßnahme zerstreuen. In neuerer Zeit betrug die Operationsmortalität im angloamerikanischen Schrifttum etwa 4%. Jedoch darf nicht übersehen werden, daß auch Verschlechterungen im späteren Verlauf bei etwa 4% der Operierten in Kauf genommen werden müssen (im Vergleich hierzu 25% der intern Behandelten).

In den letzten Jahren sind von uns sieben Thymektomien wegen Myasthenia gravis vorgenommen worden (s. Tabelle), über die kurz be-

richtet werden soll<sup>1</sup>. Zwei unserer Kranken sind am 3. und 6. Tag nach der Operation *verstorben*. Sie seien als eindeutige Mißerfolge an den Anfang unserer Ausführungen gestellt!

*Fall 1: K., Margot, geb. 24. April 1915*

*Aufgenommen: 3. bis 23. September 1951. Dauer* der Erkrankung vor der Operation: 3 Jahre (Tabelle). *Vorgeschichte:* Als Kind Masern, Diphtherie, Scharlach. Mit 12 Jahren Lungenentzündung. 1944 und 1948 Entfernung von Ovarialgeschwülsten rechts und links. Seit 1948 *Menopause*. *Jetzt:* Seit 3 Jahren allgemeine Mattigkeit und Müdigkeit, dann zunehmende Schwäche der Extremitätenmuskulatur. Seit 1 Jahr kann sich die Kranke „nicht mehr selbst kämmen“. Seit  $\frac{1}{2}$  Jahr ist das *Gesicht* „völlig entstellt“. Sie kann die *Augenlider* nicht mehr aufhalten.

In den letzten Monaten kann sie nur noch  $\frac{1}{2}$  Std nach dem Aufstehen ihren Haushalt versorgen. Sie wird nach mehrtägiger völliger Bettruhe etwas leistungsfähiger. Hinzu kommt, daß von Tag zu Tag das *Schlucken schlechter* wird. Sie könne überhaupt „nichts Rechtes mehr hinunterbekommen“. Erheblicher *Gewichtsverlust*.

Unter der Diagnose „schwere hormonale Ausfallserscheinung“ (!) Therapie mit Cyren-Proluton *ohne* jeden Erfolg.

*Befund:* Hochgradige Schwäche fast aller Muskeln. *Ptoxis* (Abb. 1). Arme mühsam bis zur Schulterhöhe zu bringen. Äußerst schwacher Händedruck. Im Liegen kann der Kopf nicht erhoben werden. Völlig *normaler neurologischer* Befund, vielleicht etwas lebhaftere Reflexe. *Schwund* oder hochgradige Besserung *aller Symptome* nach Prostigmingabe (Abb. 2) („positiver Prostigmintest“).

*Röntgenologisch:* Im Mediastinum — mehr nach rechts — kleinaustgroße, ziemlich scharf begrenzte Verschattung, auf der seitlichen Aufnahme im vorderen Mediastinum gelegen.

*Operation* am 21. September 1951 (PRINZ): Lappenförmiger Schnitt nach KOCHER über Sternummitte. Freilegung eines faustgroßen Tumors mit glatter Oberfläche, dessen vorsichtige Exstirpation ohne wesentliche Schwierigkeiten gelingt.

*Postoperativer Verlauf* zunächst ohne Komplikation. Fieberanstieg bis 38,5°, aber am 23. September 1951 plötzlicher *Zusammenbruch* von Herz und Kreislauf mit Absinken des Blutdrucks (75/50). Exitus letalis.

*Histologisch* (LAAS)<sup>2</sup>: Geschwulst vom Typ der Thymusrinde nach Art eines *lymphoretikulären Thymoms*. Stellenweise Hassal-Körperchen. Grobe regressive Veränderungen bis zur cystischen Erweichung.

<sup>1</sup> Alle Fälle stammen aus der Neurologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg, Fall 1 aus dem Jahre 1951 von Herrn Prof. DÖRING. Die Fälle 2 bis 7 aus den Jahren 1965 bis 1967 von Herrn Prof. MERTENS, dem ich für die großartige Zusammenarbeit danke. Eine 8. Thymektomie wurde noch bei einem verwandten Krankheitsbild aus dem gleichen Formenkreis (Dermatomyositis) ausgeführt — mit einem zunächst erstaunlichen, aber leider nur vorübergehenden Remissionserfolg. *Anmerkung bei der Korrektur:* Während der Drucklegung dieser Arbeit eine weitere (9.) Thymektomie am 6. VI. 1968. Myasthenia gravis mit vorwiegender Beteiligung des Schultergürtels und der Beine. 43jähriger Mann. (B., Alexander) Dauer der Erkrankung: 2 Jahre. Exstirpierter Thymus kleinhandteller groß (45 g). Völlig störungsfreier postoperativer Verlauf. Seither frei von Medikamenten. (Vor der Operation 7 × 180 mg Mestinin).

<sup>2</sup> Wir danken Herrn Prof. LAAS für die histologischen Untersuchungen und Obduktionsbefunde.

*Obduktion:* Gleichmäßig vergrößerte, derbe Schilddrüse. Mikroskopisch ganz und gar vom Aussehen eines *Morbus Basedow* mit Schwund des Inkretes, Epithelproliferationen und Lymphocytenhaufen im Interstitium. Als unmittelbare Todesursache am Herzen histologisch *schwere Myokarditis* mit reichlich leukocytären Infiltraten.

*Fall 5: H., Peter, geb. 18. Januar 1930*

*Aufgenommen:* 12. April bis 20. Juni 1965. *Dauer* der Erkrankung vor der Operation: 3 Jahre (Tabelle).

*Vorgeschichte:* Beginn im September 1962 nach starker Erkältung mit Halsschmerzen. Zuerst *Herabhängen* des rechten *Augenlides*, besonders abends. Danach



Abb. 1. Fall 1 (K., Margot) *Facies myopathica*. *Ptosis*



Abb. 2. Fall 1 (K., Margot) nach *Prostigmin-Injektion*

Schwäche der *Kaumuskulatur*, Speisen können mit der Zunge nicht mehr nach hinten befördert, Speichel nicht mehr ausgespien werden. *Sprechmüdigkeit*, vorübergehende *Atemstörung* nach körperlicher Anstrengung. Nach längerer Ruhe gewisse Erleichterung.

Seit Februar 1965 rasche Zunahme der *Schluck-* und *Sprachstörungen*, kann überhaupt keine festen Speisen mehr hinunterbekommen. Ermüdung der Arme bei der Arbeit. Erheblicher *Gewichtsverlust*.

*Befund:* Größe 1,81 m. Gewicht 72 kg. *Ptosis* des rechten Augenoberlides. Verwaschene Sprache. Schlanke Gesichtszüge. Rasche Ermüdung der Muskulatur. Atrophie der *Masseter-Temporalismuskeln* sowie des *Schultergürtels*. Nach *Tensilon-Test* Besserung der Symptome (positiv). *Laryngoskopisch:* *Rekurrensparese* rechts.

*Röntgenologisch:* Im vorderen *Mediastinum* im Bereich der aufsteigenden *Aorta* kleinfaustgroßer, ovalärer Schatten, der die pulsatorischen Bewegungen mitmacht.

Da auch mit hoher *Mestinondosierung* nur vorübergehende Besserung erreichbar und *Sondenernährung* notwendig wird, Entschluß zur *Thymektomie*.

*Operation* am 14. Juni 1965 (PRINZ): Mit gleichzeitiger *Tracheotomie* obere vordere Mediastinotomie unter Längsspaltung des Sternum bis zum 5. ICR. Etwa faustgroßer, knolliger Tumor von erheblicher Härte und buntscheckigem Aussehen, fest mit der Pleura und der Aorta ascendens verwachsen, muß scharf abgelöst werden. Dabei Pleuraeinriß, der mit Unterstützung der Anästhesie sofort versorgt wird.

*Postoperativ* zunächst durchaus *günstiger* Verlauf. Zeitweilige Atemstörung läßt sich medikamentös beherrschen. Künstliche Dauerbeatmung nicht notwendig. Nur 3 Tage im Intensiv-Behandlungsraum (s. Tabelle). Kann wieder schlucken. Am 20. Juni 1965 überraschendes Kreislaufversagen. Im EKG *Teilschichtinfarkt*, rascher Exitus letalis.

*Histologisch* (LAAS): Blastom von epithelialem Gepräge. Sehr parenchymreich mit wechselnd stark ausgeprägten Atypien. Epitheliales *malignes Thymom*.

*Obduktion*: 5markstückgroßer, anoxischer, stellenweise *hämorrhagischer Herd* im linken Ventrikel (1 bis 2 Tage alter *Infarkt*). Atheromatose der Kranzarterien. Frische Bronchopneumonie des linken Oberlappens.

Unsere *beiden*, im Anschluß an die Thymektomie *verstorbenen* Kranken gehören nach Krankheitsdauer (beide 3 Jahre), Symptomatologie (Beginn mit Ptosis und Schluckbeschwerden), Klinik und Operationsbefund eng zusammen. Sie sollen daher gemeinsam besprochen werden. Ein Unterschied besteht lediglich nach Geschlecht und histologischem Aufbau der Geschwulst. Im Fall 5 handelt es sich um den *einzigsten Mann* in unserem Krankengut (Tabelle). Das entspricht durchaus den Angaben der angloamerikanischen Sammelstatistiken, die ebenfalls ein *erhebliches Überwiegen des weiblichen* Geschlechts bei der Myasthenie aufweisen. Sie befällt Frauen sicherlich mehr als doppelt so häufig wie Männer.

In beiden Fällen fanden sich etwa *faustgroße Geschwülste* im Mediastinum, im Fall 1 ein gutartiges Thymom, im Fall 5 aber eine *bösartige* Gewächsbildung. Beide Kranken sind *nicht* an den Folgen der Thymektomie selbst gestorben — etwa im Sinne einer „myasthenischen Atemkrise“. Atemstörungen haben postoperativ nur im Falle 5 in geringem Maße vorgelegen und waren medikamentös leicht zu beherrschen. Eine maschinelle Dauerbeatmung war bei beiden Kranken *nicht* erforderlich. Fall 5 wurde nur 3 Tage (Tabelle) im „Intensivbehandlungsraum“<sup>3</sup> beobachtet, konnte also schon frühzeitig aus der Dauerüberwachung entlassen werden.

*Beide* verstarben am *Versagen des Herzens*: Fall 5 an einem *frischen Herzinfarkt* auf Grund einer für sein Alter schon erheblichen Coronarsklerose, Fall 1 an einer *eitrigen Myokarditis*, von der wir annehmen dürfen, daß diese Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit *in Zusammenhang* mit dem gleichzeitig bestehenden *Morbus Basedow* zu bringen ist, eine Komplikation, die erst durch die Obduktion aufgedeckt wurde. Das *Zusammentreffen* von *Myasthenie* und *Morbus Basedow* ist aber *kein Zufall*. Nach unseren heutigen Erkenntnissen gehören auch die *Thyreotoxikosen* in den Formenkreis der *Autoimmunitätskrankheiten*.

<sup>3</sup> Im Jahr 1951 (Fall 1) bestand ein „Intensivbehandlungsraum“ noch nicht.

Ob man im Fall 5, wenn man die Malignität der Geschwulst bereits vor dem Eingriff hätte erfassen können — es bestand immerhin eine Recurrensparese (!) —, vielleicht besser auf die Anzeige zur Mediastinotomie hätte überhaupt *verzichten* sollen, könnte erörtert werden. Denn diesen *malignen* Tumoren kommen von vornherein eine *ausgesprochen schlechte Prognose* zu. Aber auch *gutartige Thymome* bieten bei *Myasthenikern* im angloamerikanischen Schrifttum *schlechte* Erfolgschancen nach der Operation. Übrigens sollen *große* Thymome nur in etwa 15% unter den Myastheniekranken vertreten sein, darunter etwa 25% Malignome. Es ist daher durchaus begründet, wenn ERBSLÖH u. L'ALLEMAND röntgenologisch ohne weiteres nachweisbare große Thymome von einer allgemeinen, durch „Krisengefährdung“ gekennzeichneten Indikation zur Operation ausnehmen. Man müsse sorgfältig „von Fall zu Fall abwägen“. Es möge hinzugefügt werden, daß es sich bei unseren beiden Verstorbenen um Schwerkranken — *beide* mit schwerer „bulbärer“ Symptomatik, die im Fall 5 zur Sondenernährung zwang — gehandelt hat, mit *keiner* Hoffnung auf wirksame Hilfe durch interne Therapie! Nach reiflicher Überlegung schien uns daher die Anzeige zur Exstirpation der Tumoren trotz der sicherlich vorhandenen grundsätzlichen Bedenken gerechtfertigt und verantwortbar zu sein.

Daß bei *anderen Geschwülsten* des vorderen Mediastinum, denen lediglich die Bedeutung eines *raumbeengenden* Prozesses zukommt, *bessere operative Erfolgsaussichten* bestehen und es auch Thymome *ohne* myasthenische Begleiterscheinungen gibt, sei nur am Rande erwähnt! So kann z. B. SUNDER-PLASSMANN unter seinen Beobachtungen über Teratome, Lipome, aber auch lymphoretikuläre *Thymome ohne* irgendwelche myasthenische, polyarthritische oder basedowide Symptome berichten, ja, oft ohne erheblichere Beschwerden überhaupt. Wir selbst haben vor Jahren einen eigenartigen Tumor im vorderen Mediastinum beschrieben, bei dem sich überraschend eine Lymphomatosis granulomatosa (PALTAF, STERNBERG) herausstellte. Derartige und ähnliche Befunde zeigen einen *erheblich günstigeren* postoperativen Verlauf, da durch den Chirurgen lediglich ein *mechanisches* Hindernis zu beseitigen ist und kritische pathophysiologische *Allgemeinwirkungen* als Folge der Operation *nicht* zu erwarten sind.

Diesen beiden tödlich ausgegangenen Exstirpationen *großer* mit Myasthenie einhergehender *Thymustumoren* seien unsere beiden *besten Erfolge* gegenübergestellt (Fall 4 und Fall 7, s. Tabelle).

*Fall 4: H., Petra, geb. 2. Mai 1947*

*Aufgenommen:* 11. August bis 3. September 1965. *Dauer* der Erkrankung vor der Operation: 2 Jahre. *Vorgeschichte und Befund:* Früher keine ernstlichen Erkrankungen. Seit *Anfang* 1963 sich immer wiederholende *Augenmuskelerkrankungen*. Verdacht auf „Encephalomyelitis“! Aber Cortisonkur ohne Erfolg. *April* 1965 nach *Erkältungsinfekt* Schwäche der gesamten Skelettmuskulatur, am ausgeprägtesten im Bereich der *Gesichts-* und *Schlundmuskulatur*. Zunehmend erhebliche *Schluck-* und *Sprachstörung*. Keine dauernde und entscheidende Besserung durch steigende Dosen von Prostigmin und Mestinon. Laufende *Gewichtsabnahme*, da *Nahrungsaufnahme* immer schwieriger wird. — Manchmal Erstickungsanfall durch *Verschlucken*.

Die Kranke drängt selbst zur Operation. *Sondenernährung. Röntgenologisch:* Im Mediastinum kein pathologischer Befund.

*Operation* am 23. August 1965 (MUHLHARDT): Obere Mediastinotomie. Längsspaltung des Sternum bis zum 5. ICR. Darstellung und Präparation von zwei etwa daumenlangen Thymuslappen, Exstirpation. Präparat: Gewicht 18 g.

*Histologisch* (LAAS): Kräftig entwickelter Thymus mit deutlicher Rinden- und Markschiicht. Hassal-Körperchen, einzelne Lymphocytenhaufen.

*Postoperativ:* 4 Tage im Intensiv-Pflegeraum (Tabelle). *Keine* maschinelle Dauerbeatmung. Keine Atemkrise. Aber am 2. postoperativen Tag leichte Verschlechterung der Muskelleistung, Erschlaffung der Mimik, deutliche Ptosis. Extremitäten jedoch gut beweglich. Tachykardie und mäßige Arrhythmie schwinden nach 3 Tagen. Kann am 3. *Tag* nach der Operation zum ersten Mal etwas *aufstehen* (s. Tabelle). Danach bis Anfang September 2 kg Gewichtszunahme. Gute Kraft in den peripheren Muskeln. Lebendige Mimik. Nur nach längerem Sprechen noch ein gewisses „Tremulieren“. Manchmal abends leichte Erschlaffung der Gesichtsmuskulatur. *Schließlich* rasch fortschreitende Besserung und heute *Schwund aller Symptome, keine* Medikamente. Pat. fühlt sich *voll leistungsfähig*.

*Fall 7: K., Hannelore, geb. 16. Mai 1945*

*Aufgenommen:* 28. Juli bis 9. Oktober 1967. *Dauer* der Erkrankung vor der Operation: Etwa 1 Jahr. *Vorgeschichte:* Früher nie ernstlich erkrankt. *Seit etwa 1 Jahr* zunehmend allgemeine Muskelschwäche. *Schwere der Augenlider.* Undeutlich lispelnde *Sprache.* *Schluckbeschwerden.* Flüssigkeit fließt beim Schluckakt aus der Nase. Kann sich „nicht mehr selbst kämmen“. In der letzten Zeit *rasche Progredienz.* Erhebliche Abnahme des Schluckvermögens. Verschlechterung von Kauen und Sprache. Fühlt sich arbeitsunfähig, besonders ausgeprägt vor und während der Menses.

*Befund:* Beiderseits *Ptosis.* Abschwächung der groben Kraft im Bereich der Kaumuskulatur und der Extremitäten, vor allem der Muskulatur des Schultergürtels. Prostigmintest *positiv.* Das *Elektromyogramm* spricht mit Sicherheit für Myasthenia gravis. Mit  $2 \times 180$  mg Mestinon und  $3 \times 10$  mg Mytelase vorübergehend Besserung. *Röntgenologisch:* Im *Pneumomediastinum*<sup>4</sup> feine abgrenzbare Verdichtung ventral der Aortaschattens. Wahrscheinlich „vergrößerter Thymus“.

*Operation* am 18. September 1967 (PRINZ): Obere vordere Mediastinotomie mit Längsspaltung des Sternum bis zum 5. ICR. Etwa *kleinhandtellergrößer* Thymus von rosa-fleisch-ähnlicher Farbe mit Ausläufern bis zum Perikard und bis in die Halsregion hinaufreichend. Sorgfältige Präparation und Exstirpation. Gewicht des Präparates: 19 g.

*Histologisch* (LAAS): Thymus mit regelrechtem Aufbau aus Mark und Rinde. Viele, manchmal verkalkte Hassal-Körperchen. *Reichlich Lymphfollikel* mit Keimzentren.

*Postoperativ:* Völlig *ungestörter* Verlauf. 7 Tage im Intensivbeobachtungsraum (Tabelle). *Keine* künstliche Atmung. Aufstehen am 5. Tag. Danach schließlich rasche Besserung, zunächst mit zweimal einer halben Tablette Mestinon retard. *Heute* voll arbeitsfähig, *keine* Medikamente.

Es handelte sich in unseren beiden, besonders *glücklich verlaufenden* Fällen (Fall 4 und 7) um *junge* Frauen im Alter von 22 Jahren mit *kurzer* Vorgeschichte (Beginn etwa 1 bis 2 Jahre vor der Operation). Bei beiden

<sup>4</sup> Wir verdanken die Untersuchung Herrn Chefarzt Dr. FENDT, Hamburg, Krankenhaus St. Georg.



Kranken entwickelten sich unter dem Gefühl einer allgemeinen Leistungsunfähigkeit und Abgeschlagenheit zunächst *oculäre* Symptome mit „Augenmuskellähmungen“, „Schwere der Augenlider“ und Ptosis. *Frühzeitig* traten auch *Sprachstörungen* auf in Form einer „lispelnden und verwaschenen“ Sprache. Vor allem aber kam es zu *rasch fortschreitenden Schluckbeschwerden*, die zuletzt bei *beiden* zu immer schlechterer Nahrungsaufnahme und erheblichen Gewichtsverlusten führten. Die beiden jungen Frauen fühlten sich laufend leistungsunfähiger und waren seelisch durch ihre Erkrankung schwer bedrückt. Sie drängten zur Operation (Fall 4). Die Diagnose Myasthenia gravis wurde durch Mestinontest und vor allem *Elektromyographie* einwandfrei gesichert. Bei einer unserer Beobachtungen (Fall 7) ließ sich auch durch Pneumomediastinographie *röntgenologisch* ein vergrößerter Thymus darstellen.

Die *Operationsbefunde* waren völlig *übereinstimmend*. Es fanden sich deutlich *hyperplastische Thymusdrüsen* (Präparatgewicht 18 und 19 g), — histologisch mit kräftiger Entwicklung von Mark und Rinde und Lymphocytenhaufen —, die durch sorgfältige Präparation — im Fall 7 bis zur Halsregion und zum Perikard — *im ganzen* entfernt wurden. Der Erfolg dieser Thymektomien war *überraschend gut*. Bei beiden Kranken kam es zu *keiner* Krise im Anschluß an die Operation, so daß auf eine künstliche Beatmung verzichtet werden konnte. Keine Tracheotomie. Beide Operierten sind heute *völlig beschwerdefrei* und voll arbeitsfähig. Petra H. (Fall 4) hat ihr Abiturientenexamen bestanden und studiert Medizin. Bei ihr liegt die Operation  $2\frac{1}{2}$  Jahre zurück, so daß man wohl mit Recht von einer *Heilung* sprechen darf. Im Fall 7 muß das mit etwas größerer Vorsicht geschehen, weil der Eingriff erst etwa 4 Monate zurückliegt. Aber auch diese junge Frau versorgt jetzt ohne Schwierigkeit ihren Haushalt. *Beide Kranke* sind völlig *frei von Medikamenten*.

Unter den von uns behandelten Myasthenien sahen wir bei einem *jungen Mädchen* (Fall 6) den schwersten Erkrankungsablauf, reich an *dramatischen Höhepunkten* und vor allem in den letzten Monaten vor der Operation mit geradezu *tragischen* Zügen.

*Fall 6: O., Sabine, geb. 30. September 1946*

*Aufgenommen:* 3. Mai bis 1. Juli 1966. *Dauer* der Erkrankung vor der Operation: Etwa 2 Jahre. *Vorgeschichte und Befund:* Früher keine ernstlichen Erkrankungen. November 1964 nach schwerer *eitriger Angina* und „Mundfäule“ mit anhaltend hohem Fieber zum ersten Mal bei einem Skikurs auffälliges allgemeines Schwächegefühl. Januar 1965 „komische Verzerrung“ des *Gesichts* beim *Lachen*, undeutliche *Sprache*, kann den Kopf „nicht mehr halten“. *Schwere der Augenlider. Schluckstörungen*. Rasch zunehmende Muskelschwäche. Oktober/November 1965 nach Erkältung „Doppeltsehen“. Ende Januar 1966 in einem Berliner Krankenhaus (Neukölln) Sicherung der Myastheniediagnose durch *Testung*. Mit cholesterinerasehemmenden Stoffen (Mestinon, Mytelase) *keine* wesentliche oder gar anhaltende Besserung. Daher *erste Röntgenbestrahlung des Thymus* mit vorübergehendem Remissionserfolg. Kann daraufhin sogar kurze Zeit wieder „schwimmen und rad-

fahren“. Aber dann plötzlich *erneut rapide Verschlechterung*, auch mit immer mehr ansteigender Medikamentendosis *nicht aufzufangen*.(!) Daher im Dezember 1965 *zweite Röntgenbestrahlung*. Diesmal *ohne* jeden Erfolg. *Im Gegenteil*: Am 1. Januar 1966 ohne Vorboden *völliger Atemstillstand*, „bewußtlos umgefallen“. Erneut Klinikaufnahme in Berlin-Neukölln. Erst nach *künstlicher Atmung* Stunden später wieder „zum Leben erwacht“. Danach noch *zwei* gleich *schwere* und *einige leichtere Atemkrisen*. Seit dem 1. Januar 1966 kann sich die Kranke *nicht mehr aus dem Bett erheben*, liegt andauernd. *Schluckakt* sehr erschwert. Jetzt *alle* Muskelgruppen hochgradig betroffen. *Dritte Röntgenbestrahlung* des Thymus wiederum *ohne* Wirkung. Erhöhung der Medikamente auf 50 mg Mytelase, 540 mg Mestinon und zusätzlich Prostigmin *ohne* Einfluß. Es gelingt nicht mehr, die stark geschwächte Kranke aus dem Bett herauszubekommen. *Schließlich* am 3. Mai 1966 unter ärztlicher Aufsicht durch Flugtransport Überführung in die Neurologische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Heidelberg (Prof. MERTENS). *Röntgenologisch*: Im Mediastinum kein pathologischer Befund.

*Operation* am 10. Mai 1966 (PRENZ): Obere vordere Mediastinotomie mit Längsspaltung des Sternum bis zum 5. ICR. Im *rechten* Thymuslappen rundlicher, gut walnußgroßer *Tumor*, teils derb-parenchymatös, teils cystisch. Derb-schwielige Verwachsungen mit der Pleura, die in Zehnpfennigstückgröße mitreseziert werden muß. Naht der Pleura. *Links* kleinfingergroßer Thymuslappen von grau-rötlicher Farbe. Exstirpation. *Tracheotomie*.

*Histologisch* (LAAS): Rechts: Typisches *lymphoreticuläres Thymom* von vorwiegend epithelialeem Gepräge. Cysten und Pseudocysten, in die verdickte Kapsel stellenweise infiltrierend (!) Links: Thymusgewebe in beginnender Involution. Einige Lymphfollikel.

*Postoperativ*: 13 Tage im Intensiv-Behandlungsraum (Tabelle). Davon 7 Tage mit künstlicher Dauerbeatmung durch Tracheostoma.

*Sondenernährung*, da völlige Schluckunmöglichkeit. Tachykardie bis 130/min Blutdruck um 110/80. Blutig-seröser *Pleuraerguß* rechts (250 und 400 cm<sup>3</sup> punktiert). Vom 8. Tage an kann — zunächst vorsichtig und versuchsweise — die maschinelle Beatmung *eingestellt* werden (Tabelle). Patientin beginnt allmählich zu schlucken. Nach 14 Tagen ausreichende *Spontanatmung*. Nach anfänglicher Verschlechterung in den ersten 2 Tagen — nunmehr *zunehmende Muskelleistung*, auch in der Peripherie, zunächst aber noch sehr wechselnd.

Am 19. Tag nach der Operation zum ersten Mal *aufgestanden* (Tabelle). Die Bewegungsfähigkeit steigert sich nunmehr ganz langsam von Tag zu Tag. Zwischen durch aber immer wieder „negative Schwankungen“, die medikamentös abgedeckt werden müssen (Mestinon). *Vor der Entlassung* nach 2monatlichem Krankenhausaufenthalt sind *größere Spaziergänge* möglich. Kann „aus der Hocke hochkommen“, die Arme über dem Kopf erheben. Aber abends manchmal noch leichte Ptoxis. Jedoch *nicht* ohne Medikamente. Patientin wird durch die Neurologische Abteilung auf viermal eine Tablette Mestinon retard und viermal 10 mg Mytelase eingestellt.

*Nach der Entlassung* aus der Klinik zunächst erfreuliche Berichte (Juli 1966): Legt die *Abiturientenprüfung* ab. Arbeitet als Schwester mit der Absicht, medizinisch-technische Assistentin zu werden. Macht große Spaziergänge, auch gelegentlich Reisen, besucht Theater und geht tanzen.

Im *Oktober 1966* im Anschluß an eine *eitrige Angina* (vielleicht aber auch durch falsche Dosierung der Medikamente). *Rückfall* mit vermehrtem „Grimassieren beim Lachen“, Schluckbeschwerden und leichter Atemnot.

Am 21. Oktober 1966 *Tonsillektomie* in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Heidelberg (Prof. FLEISCHER). Fühlt sich nach der Operation

„außerordentlich kräftig“ trotz verminderter Tablettenzufuhr. Wird erneut medikamentös eingestellt, *zeitweilig* unter Hinzufügen eines *Cytostatikums* (Puri-Nethol).

*Heute* nach *eigenen* Angaben am 6. Januar 1968: Armkraft gut. Kann Gewicht hochhalten, zwei Treppen beschwerdefrei steigen. Mimik und *Sprache zufriedenstellend*. Atmung bei zu wenig Mestinon manchmal „etwas unfrei“. Augenbewegungen gut, ebenso das *Kauen*. An Medikamenten zur Zeit: Vier Mestinon retard (à 180 mg), eine Kalinor-Brausetablette, die sie für besonders wirksam hält. Bei „Flauten“ manchmal noch eine „kleine“ Mestinon-Tablette (90 mg). *Kein* Cytostatikum mehr. Anscheinend spielen „seelische Belastungen, Aufregungen und Ärger“ eine große Rolle. Seit Anfang Januar wieder als Schwester tätig. Bei nicht allzu großer körperlicher Beanspruchung komme sie „frisch nach Hause“, es „mache ihr richtig Spaß“.

Wenn wir die Krankengeschichte unseres Falles 6 aufmerksam verfolgen, so kommt uns sicherlich die ganze Schwere und *Hoffnungslosigkeit* des ausgeprägten, seinem *Höhepunkt* zustrebenden Krankheitsbildes der Myasthenie gravis voll zum Bewußtsein. Ein junges Mädchen erkrankte mit erst 18 Jahren — etwa 2 Jahre vor der Aufnahme — zum ersten Mal — sehr bezeichnend nach einer *eitrigen Angina* — an *myasthenischen* Erscheinungen, die sich *rapide steigerten* und schließlich mit allen Zeichen geradezu *katastrophalen* Ausmaßes über zunächst oculäre, dann bald bulbäre Symptomatik und zuletzt Beteiligung der *gesamten* Skelettmuskulatur einen Zustand *völliger Hilflosigkeit* erreichten. Die Kranke konnte infolge allgemeiner hochgradiger Muskelschwäche in den letzten 5 Monaten vor der Operation *das Bett überhaupt nicht mehr verlassen* und *bot* bei der Aufnahme ein Bild völliger körperlicher und seelischer Verzweiflung.

Es ist sicherlich verständlich, daß uns unter diesen Umständen der *Entschluß zu einer Operation*, die immerhin die breite Eröffnung der Brusthöhle und des Mediastinum bedeutete, *sehr schwer fallen* mußte. Das Risiko erschien allzu groß — besonders auch mit Rücksicht auf die zu erwartenden Komplikationen in der *postoperativen Phase*. Wenn wir trotzdem dieses Wagnis eingegangen sind, so geschah dies, um vielleicht eine noch bestehende *letzte Chance* auszunützen, die junge Kranke in ihrer Not nicht im Stich zu lassen und vor allem ihre auf den Eingriff gesetzte Hoffnung nicht zu enttäuschen. *Hinzu kam*, daß in der Tat die *medikamentöse* Behandlung mit cholesterinase-hemmenden Stoffen *am Ende* zu sein schien und eine entscheidende und anhaltende Besserung *ebensowenig* zustande bringen konnte wie die *Durchführung einer dreimaligen Röntgenbestrahlung des Thymus*. Lediglich die erste radiotherapeutische Serie führte zu einer kurzen Remission, nach der die Erkrankung aber mit um so größerer Gewalt und Heftigkeit über die Kranke hereinbrach. *Drei schwere und mehrere leichte Atemkrisen* führten an den Rand des Todes und machten vorübergehend künstliche Beatmung in einem Berliner Krankenhaus notwendig.

Der *Operationsbefund* entsprach unseren Erwartungen und deckte ein gut *walnußgroßes lymphoreticuläres Thymom* des rechten und eine *Hyperplasie* des linken Thymuslappens auf. Der *postoperative* Verlauf bestätigte in vollem Maße unsere Befürchtungen und verlief mit *allen Zeichen einer schweren „myasthenischen Krise“*. Fast 2 Wochen (s. Tabelle) mußte die Operierte unter Dauerbeobachtung in unserem „Intensivpflegeraum“ gehalten werden. Eine Woche lang erfolgte wegen völligem oder fast völligem Atemstillstand apparative Dauerbeatmung über den Weg der vorbeugend angelegten *Tracheotomie*. Künstliche Schlauchernährung war ebenso notwendig wie häufiges Absaugen der Bronchien, Stützung des Kreislaufs, Ausgleich des Stoffwechsels mit entsprechenden Infusionen, zweimalige Punktion eines Pleuraergusses — Maßnahmen, die Ärzte und Pflegepersonal dauernd in Atem hielten.

Diese sorgenvollsten Tage fanden einen gewissen Abschluß, als Sabine O. (Fall 6) sich am 19. Tag (Tabelle) nach der Operation — zuerst natürlich mit fremder Hilfe — nach *fast 1/2 Jahr* ununterbrochener Liege- und Pflegebedürftigkeit aus dem Bett erheben konnte.

Der *weitere Heilverlauf* machte im Anfang erfreuliche Fortschritte mit Kräftigung der gesamten Muskulatur, immer größer werdenden Spaziergängen, Wiederkehr des Schluck- und Kauvermögens, ausreichender Atemleistung. Aber es muß eingestanden werden, daß der Thymektomie *allein* bei diesem ungewöhnlich schweren Bild ein *voller Erfolg nicht* beschieden sein *konnte*. Dürften wir doch in der Annahme nicht fehlgehen, daß bei diesem so erschreckend *rasch* fortschreitenden Krankheitsgeschehen die Bildung autoaggressiver Faktoren *über den Thymus hinaus* bereits frühzeitig auf *andere* Bereiche des lymphatischen Systems übergreifen hatte, welche die operative Entfernung des Thymoms allein *nicht mehr* auszuschalten vermochte. Eine *zusätzliche, sorgfältig dosierte* (MERTENS) *interne* Therapie war daher unvermeidlich. Immerhin konnte unsere Kranke nach achtwöchigem Klinikaufenthalt schließlich die Reise nach Berlin antreten, ihr Abiturientenexamen bestehen und mit dem Ziel der medizinisch-technischen Assistentin als Schwester tätig werden.

*Aber* leider blieb uns etwa *5 Monate nach der Operation* ein ernsterer *Rückschlag* nicht erspart, trotz anscheinend ausreichender medikamentöser Absicherung — beachtenswerterweise wiederum im Gefolge einer *eitrigen Mandelentzündung*. Eine *Tonsillektomie* dürfte diese Gefahr für die Zukunft weitgehend bannen und wurde im übrigen trotz Verringerung der Tablettendosis erstaunlich gut überstanden. Eine erneute medikamentöse Einstellung mit Mestinon retard durch unsere Neurologische Abteilung wurde notwendig (Einzelheiten siehe unter Fall 6). Es mußte eine Zeitlang sogar die Zuffucht zu einer zusätzlichen *cytostatischen* Behandlung genommen werden. Heute fühlt sich Sabine O. durchaus arbeitsfähig und auch körperlichen und seelischen Beanspruchungen gewachsen (s. unter Fall 6). Ein Vergleich mit dem wahrlich trostlosen Zustand *vor der Thymektomie ohne* jede Beeinflussungsmöglichkeit durch interne und radiologische Therapie drängt sich auf.

*Alles in allem* dürfen wir daher mit gutem Grund behaupten, daß bei dieser Beobachtung (Fall 6) erst die *Thymektomie* eine *wirkliche Wende* in diesem bis dahin wenig Hoffnung bietenden myasthenischen Zustand zuwege gebracht und sich damit die Entfernung des walnußgroßen Thymoms rechts und des hyperplastischen Thymuslappens links doch segensreich ausgewirkt hat. Das deckt sich durchaus mit den Erfahrungen von ERBSLÖH u. L'ALLEMAND, die zu der Erkenntnis gelangen, daß „das Thymom als knotige Form der Thymushyperplasie keine Kontraindikation der Thymektomie darstellt“. Es sei hierbei nochmals auf die sonst an sich schlechte Prognose *großer Thymustumoren* hingewiesen.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß sich unser Fall 6 erst *nach* der Operation überhaupt als für innere Mittel zugänglich erwies, die bis dahin völlig wirkungslos geblieben waren. Fall 6 zeigt mit großer Überzeugungskraft die Notwendigkeit einer kombinierten chirurgischen und internen Therapie bei solchen schweren Verlaufsformen der Myasthenie und unterstreicht die Bedeutung enger *Zusammenarbeit* des Neurologen, Internisten und Chirurgen nicht nur in *diagnostischer*, sondern vor allem auch in *therapeutischer* Hinsicht.

Es verbleiben noch zwei mehr oder weniger schwer verlaufende Myasthenien (Fall 2 und 3), bei denen durch die Thymektomie nur eine *vorübergehende*, verschieden lang anhaltende *Remission* erreicht werden konnte. Sie seien, weil sie manches Gemeinsame aufweisen, kurz zusammen skizziert!

*Fall 2: G., Christel, geb. 13. August 1938*

*Aufgenommen:* 25. November 1964 bis 19. März 1965. *Dauer* der Erkrankung vor der Operation: 4 Jahre. *Vorgeschichte* und *Befund:* Beginn im Sommer 1961 mit allgemeiner Muskelschwäche. Kann sich „nach Sturz nicht wieder erheben“. Dann *rasche Verschlechterung*. Schon nach wenigen Stunden Arbeit „Müdigkeit der Augenlider“, dauernd Neigung zum Stolpern. Zunächst zweifelhafte Diagnose: „Vegetative Dystonie“ und nach psychoanalytischer Beobachtung: „Konversionshysterie“.

Nach Aufnahme in die Neurologische Abteilung (November 1964) durch *positiven Prostigmintest* und vor allem *Elektromyographie* die Diagnose „Myasthenie“ gesichert. Nunmehr fortschreitende *Schluckbeschwerden*. Sie kann kaum noch die Treppen steigen, spricht auf Mestinonbehandlung eine Zeitlang an. Als Nebenbefund größerer *Knotenknopf*, aber keine Hyperthyreose. *Röntgenologisch:* Im Mediastinum kein auf den Thymus hinweisender Befund.

*Operation* am 2. Februar 1965 (PRINZ): Zuerst Kocher-Kragenschnitt und ausgiebige *Resektion* einer kleinfaustgroßen, derb-parenchymatösen *Struma* rechts und eines *walnußgroßen Knopfknötens* links am unteren Pol. Danach vordere obere Mediastinotomie bis 5. ICR. Exstirpation eines *hyperplastischen Thymus* in Form eines graurötlichen flachen Gebildes mit weiten Ausläufern nach unten. *Tracheotomie*.

*Histologisch* (LAAS): *Kolloidstruma* mit einzelnen groß-follikulären Knoten. *Thymus* von regelrechtem Bau mit *Lymphfollikeln*, *Keimzentren* und *fluoreszenzmikroskopischem* Nachweis starker *Antikörperproduktion*.

*Postoperativ:* 8 Tage Beobachtung im Intensivbehandlungsraum, davon 4 Tage Dauerbeatmung über Tracheotomie (Tabelle). Kann am 14. Tag nach der Operation

aufstehen (Tabelle). *Nach* der Entlassung zunächst gute Leistungsfähigkeit, größere Spaziergänge möglich. Kann wieder Hausarbeit verrichten und Treppensteigen. Aber im Juni 1965 während einer Auslandsreise *erneute Verschlechterung* der Muskel-tätigkeit, die sie selbst auf die Einnahme eines Antikonzeptionsmittels zurückführt. Nach dessen Fortlassen vorübergehende Besserung.

September 1965 *Wiederaufnahme* in die Neurologische Abteilung, da jener günstige Zustand unmittelbar nach der Operation nicht wieder erreicht wurde. *Wechselnde Muskelleistung*. Nunmehr Einstellung auf Mestinon retard (drei bis vier Tabletten täglich) unter Zusatz eines *Cytostatikums*. Dadurch eine bisher anhaltende *gute Remission*.

*Fall 3: L., Traude, geb. 28. April 1934*

*Aufgenommen:* 17. Mai bis 6. Juli 1965 und 14. September bis 19. Oktober 1965. *Dauer* der Erkrankung vor der Operation: 4 Jahre. *Vorgeschichte* und *Befund:* Zuerst *Sprachstörungen* im September 1961. Dann rasch folgend: *Schluckbeschwerden* und *Lidschlußschwierigkeiten*.

1962 zum ersten Mal *schwere Atemkrise*. Klinische Beobachtung im Allgemeinen Krankenhaus Altona. 1964 Zunahme der Schlingbeschwerden, Ernährungsschwierigkeiten. *Gewichtsabnahme*. Andauernde *mäßige Ateminsuffizienz*, Lungenemphysem. Rauhe Stimme, *Ptosis*, „Facies myopathica“. Vorstrecken der Zunge unmöglich. Frühzeitige Muskelermüdung, vor allem im Bereich des Schultergürtels. Aufrichten aus dem Liegen ohne Hilfe ausgeschlossen.

März 1965 plötzlich *völliger Atemstillstand*. Im Allgemeinen Krankenhaus Altona sofortige *Tracheotomie*. Einschleusung in die „Eiserne Lunge“. *Sondenernährung*. Spricht auf sechs Tabletten Mestinon und zusätzlich Prostigmin zunächst gut an, so daß nach einiger Zeit die künstliche Beatmung beendet werden kann. *Verlegung* in die Neurologische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg am 17. Mai 1965. *Röntgenologisch:* Mediastinum in Hinsicht auf Thymushyperplasie unverdächtig.

*Operation* am 27. September 1965 (PRENZ): Obere vordere Mediastinomie. Präparation und Exstirpation des zweilappigen, *deutlich hyperplastischen* Thymus. *Kleinhandtellergrößen*, flaches Präparat, Ausläufer bis zum Perikard hinunterreichend. *Retracheotomie*.

*Histologisch* (LAAS): Thymus von kräftigem Aufbau mit Lymphocytenhaufen und Keimzentren.

*Postoperativ:* 11 Tage im Intensivbehandlungsraum (Tabelle), davon 7 Tage unter künstlicher Dauerbeatmung über die Tracheotomie. Später langsame Besserung der Muskelstörungen unter gleichzeitiger *medikamentöser* Therapie (Mestinon). Kann am 12. Tag nach der Operation aufstehen. Schrittweise Kräftigung der Muskulatur. Spaziergänge möglich. Gutes Kau- und Schluckvermögen. Ausreichende Spontanatmung.

Aber im *Dezember 1965* plötzlich *Rezidiv mit ernster Atemkrise*, die *dritte Tracheotomie* erfordert. Nunmehr in der Neurologischen Abteilung sorgfältige medikamentöse Einstellung mit vier bis sechs Tabletten Mestinon retard unter Zusatz eines *Cytostatikums* (MERTENS). Das Tracheostoma bleibt vorsichtshalber etwas länger erhalten. Heute allmähliche Besserung, die bisher anhält.

In den beiden Fällen 2 und 3 bestand die myasthenische Semiotik seit 4 Jahren. Das entspricht unter den von uns Beobachteten dem *längsten* Krankheitsverlauf. Bei beiden handelte es sich um Frauen im 27. und 31. Lebensjahr, bei denen das Krankheitsbild sich über allgemeine Mattigkeit und Muskelschwäche, frühzeitige *Augensymptomatik*,

bald fortschreitend zu *Schluckstörungen* entwickelte, die im Fall 3 schließlich *Sondenernährung* notwendig machten. Die dramatischste Steigerung erfuhr die Myasthenie im Fall 3 — schon etwa 3 Jahre vor der Operation — mit einem *bedrohlichen Atemstillstand*. Das gleiche wiederholte sich 2 Jahre später und führte dann zur *Tracheotomie* und Einschleusung in die „Eiserne Lunge“ (Krankenhaus Altona), bis es gelang, durch eine ausreichende medikamentöse Dosierung der bedrohlichen Lage Herr zu werden.

Im Fall 2 war die Erkrankung mit dem Vorliegen eines ziemlich großen, nicht toxischen *Knotenknorpfes* vergesellschaftet, der gleichzeitig operativ beseitigt wurde. In *beiden* Fällen fand sich ein deutlich *hyperplastischer Thymus*, histologisch von regelrechtem Bau mit Lymphocytenhaufen und Keimzentren.

Es ist sicherlich erwähnenswert, daß im Fall 2 der *fluoreszenzmikroskopische Nachweis* starker *Antikörperbildung*<sup>5</sup> gelang, womit die Richtigkeit der Diagnose bestätigt, aber auch die Berechtigung unseres chirurgischen Handelns (Thymektomie) untermauert wird. Diese Feststellung ist um so wertvoller, als bei dieser Kranken längere Zeit klinisch das Vorliegen „hysteroider“ Symptome angenommen oder an eine „vegetative Dystonie“ gedacht wurde, bis die sorgfältige Testung in unserer Neurologischen Abteilung den *wahren Sachverhalt* aufdeckte.

In *beiden* Fällen führte die Operation zunächst zu einer *erfreulichen Remission*, aber letzten Endes nicht zu einem befriedigenden *Dauerergebnis*. Frau G. (Fall 2) bemerkte etwa 4 Monate später während einer längeren Auslandsreise eine Verschlechterung ihrer Muskelleistung und mußte daher, um den zunächst guten postoperativen Zustand wieder zu erreichen, erneut auf Mestinon eingestellt und sogar ein *Cytostatikum* zur Hilfe genommen werden (MERTENS). Auf diese Weise wurde nach längerer Beobachtungszeit eine *gleichbleibende*, zufriedenstellende Leistungsfähigkeit erzielt.

Wesentlich ernster war der *postoperative* Verlauf bei unserem Fall 3, da sich schon etwa 3 Monate nach der Operation *ohne Vorboten* eine erneute *schwere Atemkrise* einstellte, die sogar eine *dritte Tracheotomie* notwendig machte. Auch bei dieser Kranken gelang es aber, nach längerem Bestehenlassen des Tracheostoma durch eine sorgfältig abgewogene *interne* Therapie mit cholestinerasehemmenden Stoffen und unter Zusatz eines *Cytostatikums* ein einigermaßen günstiges Endergebnis zu erreichen (MERTENS).

Wenn sich der Chirurg unter solchen Bedingungen mit gewiß nicht befriedigenden *Teilerfolgen* begnügen muß, so ist hierfür in *erster Linie* die *lange Dauer* des Bestehens der Myasthenie verantwortlich zu

<sup>5</sup> Wir verdanken die Untersuchung auf Veranlassung von Herrn Prof. MERTENS dem Universitätskrankenhaus Eppendorf.

machen (4 Jahre). Es gelten dabei die gleichen Überlegungen, die wir bereits im Fall 6 angestellt haben. Zu bedenken ist ferner die *ausgesprochene Aggressivität* des Prozesses im Fall 3 mit den schon seit Jahren bestehenden schweren Atemkrisen. Vielleicht sollte dabei auch das nachgewiesene Lungenemphysem zur Erklärung der dauernden Neigung zur Ateminsuffizienz mit herangezogen werden.

Wenn wir nunmehr *unsere Erfahrungen* mit sieben Thymektomien bei Myasthenia gravis *überblicken*, so gelangen wir zu der Feststellung, daß diese Operation zu *wechselnden* Erfolgen führt. Abgesehen von den beiden tödlichen Verlaufsformen *großer* Thymome, bei denen der Tod nicht als Folge der Myasthenie eintrat, sondern unmittelbar durch zusätzliche schwere *organische Herzbefunde* (eitrige Myokarditis, frischer Herzinfarkt) ausgelöst wurde, ist zwar in *jedem* Fall eine *sichtbare Wirkung* erzielt worden — meist im Sinne einer mehr oder weniger langdauernden Remission. Aber nur in zwei Fällen (Fall 4 und 7) gelang die Heilung. Einmal (Fall 6) wurde durch die Operation ein *entscheidender* Umschwung des Krankheitsgeschehens zum Guten bewirkt. Erst *nach* Thymektomie sprach diese Schwerstkranke auf eine zusätzliche medikamentöse Therapie überhaupt an.

*Eins steht fest:* Seitdem SAUERBRUCH am 6. März 1911 in Zürich die *erste* Exstirpation eines Thymoms mit Hilfe seiner *vorderen oberen Mediastinotomie* ausgeführt hat, bestehen *keine* operativ-technischen Fragen mehr. Nach Längsspaltung des Sternum etwa bis zum 4./5. ICR — eine völlige Durchtrennung ist *nicht* notwendig — läßt sich mit Benutzung eines kleinen Rippensperrers das vordere Mediastinum gut und übersichtlich freilegen. Der durch seine Rosafärbung auffallende, vergrößerte Thymus ist stets leicht aufzufinden. Es muß lediglich darauf geachtet werden, daß wirklich *alle*, manchmal bis zum Hals und zum Herzbeutel ausstrahlenden Ausläufer bei der Ektomie miterfaßt und *gründlich ausgeräumt* werden. Dieser Zugangsweg SAUERBRUCHS wird heute auf der ganzen Welt bevorzugt.

Von möglichen *Nebenverletzungen* ist ein Einriß der zarten, oft weit zur Mitte hinüberreichenden Pleurasäcke nicht immer vermeidbar, besonders bei Verwachsungen (z. B. nach Röntgenbestrahlung [Fall 6]) oder infiltrierendem Wachstum (Fall 1). Es ist dies aber eine harmlose Komplikation, die mit Unterstützung des Anästhesisten während der Operation stets leicht zu beherrschen ist. Ein manchmal postoperativ noch vorhandener kleiner Pneumothorax wird rasch aufgesogen. Einmal (Fall 6) mußte bei unserem Krankengut ein größerer Erguß punktiert werden.

Etwas ernster ist eine gelegentlich erhebliche *Blutung aus* ziemlich großen, hinten gelegenen *Thymusvenen* zu bewerten, die unmittelbar in die Vena anonyma einmünden. Durch sorgfältiges Präparieren und *vorsorgliche* Unterbindung ist dieser Zwischenfall aber fast immer zu *vermeiden*. Unangenehmer könnte sich eine *Phrenikusverletzung* auswirken (am häufigsten links), da sie zu einer dauernden Beeinträchtigung der ohnehin bei der Myasthenie bereits gefährdeten Atemleistung führt. Wir haben das nicht erlebt.



Im übrigen ist die *Operationsdauer*, was die Präparation des Thymus anbetrifft, kurz. Am zeitraubendsten sind die Eröffnung und der Verschuß des knöchernen Thorax. Wir sind dabei meist mit einer einfachen, eng gelegten Seidenknopfnäht durch das Periost ausgekommen. Ausnahmsweise können zusätzlich zwei Drahtnähte notwendig werden.

*Wesentlich entscheidender* für das Ergebnis der Operation ist die sorgsame *präoperative Vorbehandlung*, vor allem aber die sichere *Beherrschung der postoperativen Phase*. Unsere Kranken wurden alle vor der Operation auf das Sorgfältigste durch die Neurologische Abteilung vorbereitet. Herz- und Kreislaufstützung, Ausgleich von Stoffwechselstörungen (z. B. Kaliummangel) wurden erreicht, schließlich — wenn notwendig — Sondernahrung eingeleitet und die Einstellung auf eine möglichst *kleinste* Menge cholestinerasehemmender Stoffe mit großem ärztlichen Einfühlungsvermögen vorgenommen (MERTENS).

Nach der Operation muß stets mit der Möglichkeit des Eintritts der mit Recht sehr gefürchteten, *postoperativen „myasthenischen Krise“* gerechnet werden — vor allem in den schweren, schon vorher durch erheblichere Schluck- und Atemstörungen gekennzeichneten Fällen. Diese *postoperative Krise* bedeutet immer höchste Lebensgefahr und kann zu einer katastrophalen Verschlechterung der myasthenischen Gesamtsymptomatik im unmittelbaren Anschluß an den Eingriff überleiten. Es tritt dann unter Umständen *unaufhaltsam* über einen plötzlichen Atemstillstand ein völliger Zusammenbruch des Kreislaufes und rasches tödliches Ende ein. Es besteht kein Zweifel, daß es gerade dieser in seiner Entstehung auch heute noch wenig geklärte Verfall aller lebenswichtigen Funktionen als Folge einer Thymektomie gewesen ist, der das *Zögern* vor allem der älteren Chirurgen bei der Anzeige zu dieser Operation als erfolgversprechende Behandlung der Myasthenia gravis *erklärlich* macht.

Es ist daher selbstverständlich, daß seitens des Chirurgen und Anästhesiologen dieser *gefährvollen postoperativen Phase* ganz *besondere Beachtung* geschenkt werden muß. Aus diesem Grunde wurden unsere Operierten nach dem Eingriff *sofort* in einen in unmittelbarer Nähe der Operationsräume gelegenen, besonders dafür eingerichteten und mit allen instrumentellen und maschinellen Voraussetzungen versehenen „*Intensivbehandlungsraum*“ gebracht. Alle Vorrichtungen zur künstlichen *Dauerbeatmung*, Sauerstoffzufuhr, *Absaugung* von Bronchialsekret und zur *Infusionstherapie* müssen dort bereit stehen.

Aber das Vorhandensein aller *äußeren* räumlichen und apparativen Gegebenheiten *allein* wäre zur Überwindung dieser äußerst kritischen ersten Zeit nach der Operation nicht ausreichend, wenn diese Kranken nicht von *erfahrenen* Anästhesiologen und entsprechend ausgebildeten Pflegekräften mit großem Verant-

wortungsbewußtsein und stets wachsamer Bereitschaft unter *andauernder* Beobachtung gehalten würden.<sup>6</sup>

Mit zunehmender Erfahrung haben wir uns dabei von einer im in- und ausländischen Schrifttum noch häufig vertretenen Empfehlung abgewandt, daß diese kritische Phase mit einer fortlaufenden Verabfolgung von cholestinerasehemmenden Stoffen in Form von Prostigmin-dauertropfinfusionen gewissermaßen „umrahmt“ und abgesichert werden müsse. Das führt zu einer gewaltigen, oft kaum beherrschbaren Schleimabsonderung in das Bronchialsystem, bei der die Dauerabsaugung versagen kann und auch die Verabfolgung von Atropin nicht erfolgreich genug ist.

Bei *unseren* Operierten wurden vielmehr alle „Cholestinerasehemmer“ im Anschluß an die Thymektomie zunächst *völlig abgesetzt*. Wir beschränkten uns *allein* auf *mechanische* Maßnahmen: Künstliche Dauerbeatmung und „Bronchialtoilette“ und sehen in diesem Vorgehen einen entscheidenden Fortschritt. Allerdings setzt dies oft<sup>7</sup> die vorherige, vorbeugende *Tracheotomie* voraus, die in diesem gefährvollen Zeitraum unmittelbar nach der Operation erst die unbedingt nötige Sicherheit gewährleistet. Auch ERBSLÖH u. L'ALLEMAND raten auf Grund ihrer Ergebnisse an den von VOSSSCHULTE Thymektomierten zu weitgehendem Prostigminentzug nach vorherigem Luftröhrenschnitt.

Diese Feststellung besagt aber nicht, daß nicht später nach Absetzen der maschinellen Dauerbeatmung oftmals doch wieder mit kleinen „einschleichenden“ Dosen von Mestinon begonnen werden muß, um einen befriedigenden *Dauerzustand* zu erreichen. Davon *ausgenommen* sind nur *jene* sehr erfreulichen Beobachtungen, bei denen sich schließlich eine weitere Verabfolgung von Medikamenten überhaupt erübrigt, so daß man von einer *Heilung* sprechen darf (Fall 4 und 7). Die Mitwirkung des Neurologen ist bei diesen therapeutischen Entscheidungen unumgänglich.

*Zusammenfassend* gelangen wir damit zu folgenden *Schlußfolgerungen*:

1. Bei *jüngeren* Kranken vor dem 35. bis 40., am besten zwischen dem 20. bis 30. Lebensjahr mit einer Krankheitsdauer unter 2 bis 3, höchstens 4 Jahren sollte *unbedingt in jedem* Fall die Frage der *Thymektomie* frühzeitig erwogen werden. Wir befinden uns mit dieser Forderung in *Übereinstimmung* mit MERTENS, ERBSLÖH u. L'ALLEMAND, VOSSSCHULTE u. a.

In unserer Neurologischen Abteilung sind in den letzten Jahren *Cytostatika* mit guten Remissionserfolgen in die Behandlung der Myasthenien eingeführt worden, die nach MERTENS mit entsprechenden Operationsergebnissen vergleichbar sind.

<sup>6</sup> Wir danken unserem Chefanästhesisten, Herrn Dr. LORENZ und seinen Mitarbeitern für vorbildliche Zusammenarbeit.

<sup>7</sup> Fall 2, 3, 5, und 6 (Tabelle).

Aber man bedenke: Gerade bei *jüngeren Kranken* mit *kurzer Vorgeschichte* bietet *nur* die Thymektomie eine echte *Chance auf Dauerheilung*, die ausgenutzt werden sollte. Man muß sich gewiß vor Augen halten, daß die Anwendung von Cytostatika, die sicher oft zur „*lebenslangen*“ *Dauerverabfolgung* zwingt, wegen der möglichen *Allgemeinschädigungen* gefahrvoll ist und daher sehr genau überdacht werden sollte. Fortlaufende Überwachung mit häufigen Blutbildkontrollen (Leukocyten-Thrombocytenzählung) ist bei diesen cytostatisch Behandelten bekanntlich dringend erforderlich. Man sollte daher auf Grund solcher Erwägungen *unserer* Meinung nach stets bei *jugendlichen Myasthenikern* der *operativen Therapie* den *Vorzug* geben und gerade *dieses* Krankengut *frühzeitig* einer chirurgischen Behandlung zuführen.

2. Die *völlige Heilung* der Myasthenien durch Exstirpation des Thymus ist *zeitlich begrenzt* und nur *so lange* möglich, als die Bildung autoaggressorischer Stoffe *allein* auf den *Thymus* beschränkt geblieben ist. Hat bereits eine Ausbreitung auf weit entfernte Lymphknotengebiete stattgefunden, so sind diese für das Messer des Chirurgen nicht mehr erreichbar. Eine *ideale* Heilung mit rein *chirurgischen* Mitteln ist dann *ausgeschlossen*.

Das heißt aber nicht, daß in allen *schweren* Fällen *von vornherein* auf die Hilfe der Chirurgie verzichtet werden sollte. Denn daß auch unter *ungünstigeren* Bedingungen noch durch die Operation ein *entscheidender Wandel* geschaffen werden *kann*, ja, gelegentlich erst *nach* Thymektomie das myasthenische Krankheitsgeschehen einer wirksamen medikamentösen Beeinflussung zugänglich wird, zeigt unser Fall 6. Die Befürwortung einer *kombinierten* chirurgisch-internistischen Behandlung in solchen Fällen ergibt sich von selbst.

3. Unsere Überlegungen setzen eine möglichst *frühzeitige Diagnose* der Myasthenie voraus. Wenn ERBSLÖH u. L'ALLEMAND bei ihren von VOSSCHULTE Operierten den Begriff der „Krisengefährdung“ — gekennzeichnet durch „latente oder manifeste Ateminsuffizienz, die durch Prostigmin- oder Mestinoneinstellung nicht mehr ausgeglichen werden kann“ — zum *Maßstab* ihrer Operationsanzeige erheben, so möchten wir nach *unseren* Erfahrungen noch *einen Schritt weitergehen* und zu erstreben versuchen, die Kranken schon *vor* Eintritt von kritischen Atemstörungen zu erfassen. Daß dies in der Tat durch eine sorgsame neurologische Untersuchung unter Anwendung aller Testverfahren (einschließlich elektromyographischer und spirometrischer Untersuchungen) *durchaus gelingen* kann, zeigen unsere Fälle 4 und 7, denen ein voller chirurgischer Heilerfolg beschieden war.

Zur Erfüllung dieser Forderung nach *Frühdiagnose* der Myasthenie bedarf es unbedingt der Mithilfe der *praktischen Ärzte*, die bei myasthenieverdächtigen Patienten — vor allem mit dem oft *frühzeitigen*, aber

zunächst vieldeutigen Symptom der „Augenmuskelstörungen“ bis zur *Ptoſis* — sich nicht mit der Diagnose einer „vegetativen Dystonie“ oder „Hysterie“ beruhigen sollten. Diese Kranken müssen so bald wie möglich einer sorgfältigen *klinischen* Analyse in einer besonders darauf eingestellten neurologischen Klinik zugeführt werden.

4. Nicht die *größeren* Gewächsbildungen, die *umfangreichen* Thymome, sind es, welche die besten operativen Erfolge ergeben. Es handelte sich bei den von uns erfolgreich Operierten fast immer um *einfache Thymushyperplasien* mit Ausnahme eines kleinknotigen Thymoms im Fall 6. Der lediglich hyperplastische Thymus ist meist röntgenologisch nicht erfaßbar. Ob die *Pneumoradiographie* des Mediastinum uns in dieser Hinsicht weiterführt, kann nach nur *einer* von uns gesammelten, günstigen Erfahrung noch nicht klar beantwortet werden. Röntgenologischerseits wird angegeben, daß damit zum mindesten der Nachweis auch kleiner Thymomknoten in der Regel gelingen soll.

5. Die bisher mit Recht gefürchtete „*postoperative myasthenische Krise*“ ist *zweifellos beherrschbar*. Der Chirurg bedarf hierbei neben den technischen und räumlichen Voraussetzungen der besonderen *Mithilfe des Anästhesiologen*.

Wenn die Ergebnisse der Chirurgie bei Behandlung der Myasthenia gravis pseudoparalytica nicht alle Hoffnungen erfüllen und gewiß nicht *jenen Enthusiasmus* rechtfertigen, der sich *zunächst* vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum bemerkbar machte, so liegt die Erklärung dafür ohne weiteres auf der Hand. Chirurgisches Handeln ist seinem Wesen nach *mechanisches* Handeln, das die größten Triumphe bei der Lösung *mechanischer* Probleme feiert. Bei pathophysiologischen Auswirkungen ist der Erfolg immer ungewiß. Das war den Chirurgen vom „genuinen Morbus Basedow“ her schon lange bekannt, der übrigens in den *gleichen* Formenkreis der Autoimmunsationskrankheiten gehört. Das gilt aber genauso für das Krankheitsbild der Myasthenia gravis, bei der hundertprozentige *rein* chirurgische Heilergebnisse nur selten und unter besonders günstigen Voraussetzungen erzielt werden können.

### Literatur

- ERBSLÖH, F., u. H. L'ALLEMAND: Die Thymektomie im Therapieplan schwerer krisengefährdeter Myasthenien. Dtsch. med. Wschr. **18**, 800 (1965).  
 FISCHER, K., H. G. MERTENS und K. SCHIMRIGH: Ein Beitrag zur Immunpathologie bei Myasthenia gravis. Dtsch. med. Wschr. **40**, 1760—1764 (1965).  
 KEYNES, G.: The surgery of the thymus gland. Brit. med. J. **1949**, **II**, 611  
 PRENZ, H.: Über einen eigenartigen Mediastinaltumor. Zbl. Chir. **25**, 1461—1469 (1937).  
 ROSS, R. T.: II. Internat. Symposium Proc. edit. by VIETS, H., p. 602, Springfield (Ill.): Berlin: C. Ch. Thomas 1961.  
 SAUERBRUCH, F.: Chirurgie der Brustorgane. Berlin: Springer 1925.

- SCHIRMREIGH, K., H. G. MERTENS und F. BALZEREIT: Differentialdiagnose und Therapie der funktionellen Myopathien. *Internist* **4**, 187—196 (1966).
- SCHWAB, R. S.: Evaluation of 130 Thymektomies. II. Int. Symp. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1961.
- SIMPSON, J. A.: An evaluation of thymektomie in myasthenia gravis. *Brain* **81**, 112 (1958).
- The value of thymektomie. *Scot. med. J.* **5**, 419 (1960).
- SUNDER-PLASSMANN, P.: Thymustumoren, -Hyperplasie und -Reaktionen. *Dtsch. Arzt* **47**, 2537—2542 (1967).
- VIETS, H. R., and R. S. SCHWAB: Thymektomie for Myasthenia gravis. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1960.

Professor Dr. H. PRINZ  
I. Chirurgische Abteilung  
des Allgemeinen Krankenhauses Heidelberg  
2 Hamburg 62,  
Tangstedter Landstraße 400