

## Häufigste Thymom-assoziierte Erkrankung: Myasthenia gravis

Tumoren des Thymus können mit einer Vielzahl von paraneoplastischen Syndromen assoziiert sein. Das häufigste davon ist die Myasthenia gravis (MG), etwa 30-40% der Patienten mit einem Thymom sind davon betroffen. Bei Myasthenie-Patienten sollte deshalb stets das Vorhandensein eines Thymoms abgeklärt werden. Bei bildgebendem Nachweis eines Thymoms oder bei Patienten mit MG ist die Indikation zur vollständigen Resektion inklusive des perithymischen Gewebes regelhaft gegeben. Für ein optimales klinisches Management ist bei Thymom-assoziiierter MG ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich.

Mit < 1% aller Neubildungen gehören Thymustumoren zu den seltenen Tumoren bei Erwachsenen. Unter diesen stellen Thymome den häufigsten Tumorsubtyp mit einer Inzidenz von 0,13 pro 100.000 Personen pro Jahr dar (1). Thymome sind Neoplasien des Thymus-epithels, die mit einer Inzidenzspitze zwischen 55 und 65 Jahren in fast allen Altersstufen auftreten können (2). Die komplette chirurgische Resektion (R0) des Thymus (Thymektomie) ist insbesondere in frühen Stadien das Standardverfahren bei primär resektablen Tumoren, während in fortgeschrittenen Stadien bzw. bei nicht-resektablen Tumoren i.d.R. ein multidisziplinärer Ansatz aus Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie zur Anwendung kommt (3). Entscheidend für die Prognose ist die histologische Klassifikation und die vollständige Resektion des Tumors (4).

### Thymome werden gemäß der World Health Organization (WHO) histologisch folgendermaßen eingeteilt:

- Typ A:** benigne, medulläres Thymom, Spindelzellthymom
- Typ AB:** benigne, gemischtes Thymom
- Typ B1:** niedrig maligne, lymphozytenreiches Thymom, vorwiegend kortikales Thymom
- Typ B2:** niedrig maligne, kortikales Thymom
- Typ B3:** niedrig maligne, gut differenziertes Thymuskarzinom
- Typ C:** maligne, Thymuskarzinom, heterogen

Thymom-Patienten können asymptomatisch sein oder abhängig von der Tumorausdehnung und Invasion in benachbarte Organe lokale Symptome aufweisen wie z.B. Schmerzen, das Vena-cava-superior-Syndrom, respiratorische Insuffizienz, Tachykardie sowie systemische Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust.

### Symptomatik und MG als Thymom-assoziiertes Krankheitsbild

Erkrankungen des Thymus, wie das Thymom, spielen zudem eine entscheidende Rolle in der Immunpathogenese bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen wie z.B. der MG (5).

MG ist das häufigste mit einem Thymom assoziierte Krankheitsbild und betrifft etwa 30-40% der Patienten mit einem Thymom. Umgekehrt wird bei 8,5-15% der an MG leidenden Patienten ein Thymom nachgewiesen – welches dann oft ein Zufallsbefund ist (6). Patienten mit Thymom und paraneo-plastischer MG weisen im Vergleich zu denjenigen Patienten ohne MG einige klinische Unterschiede auf. So sind Patienten mit Thymom-assoziiierter MG im Schnitt 10 Jahre jünger als Thymom-Patienten ohne MG. Es wurde zudem festgestellt, dass Myasthenie-Patienten aus China im Vergleich zu Japanern und Kaukasiern ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko haben, ein Thymom zu entwickeln (6).

Die höchste Assoziation zur MG weisen die kortikalen Thymome (B2-Thymome) auf. Auch Thymome vom Typ B3 sind häufiger mit MG assoziiert, diese Assoziation weisen Tumoren des Typs A hingegen selten auf (Tab. 1) (7-9).

Tab. 1: Häufigkeit von Myasthenia gravis bei Thymomen abhängig von der Klassifikation (mod. nach (9)).

Tab. 1: Häufigkeit von Myasthenia gravis bei Thymomen abhängig von der Klassifikation

Image not found or type unknown

## **MG: Krankheitsbild**

Der Name Myasthenia gravis bedeutet schwere Muskelschwäche. MG ist eine neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper (AK) gegen Acetylcholinrezeptoren (AChR) verursacht wird und die durch eine belastungsabhängige Skelettmuskelschwäche mit vorzeitiger Erschöpfbarkeit der Kraft charakterisiert ist. Der weitere Verlauf ist dann von einer andauernden muskulären Schwäche gekennzeichnet (10).

Die Muskelschwäche verbessert sich im Ruhezustand und nimmt unter Anstrengung zu. Eine wiederholte Beanspruchung der Muskulatur führt daher zu einer deutlich stärkeren Symptomatik. Ebenso verschlechtern Einflüsse wie Hitze, Infektionen und Stress die Symptome (11). In den meisten Fällen sind spezifische Muskelgruppen betroffen, nur wenige Patienten leiden unter einer generalisierten Muskelschwäche.

Da zu Beginn der Erkrankung v.a. Augen, Augenlider und die äußeren Augenmuskeln betroffen sind, steht zunächst die okuläre Symptomatik mit meist asymmetrischer Ptosis und dem Sehen von Doppelbildern im Vordergrund (12). Die Symptome können von milden okulären Symptomen (oMG) bis hin zu schweren generalisierten Verläufen (gMG) reichen (10). Aufgrund von Seh-, Sprech-, Kau- und Schluckstörungen und der im Tagesverlauf zunehmenden Schwäche und Müdigkeit ist die Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigt.

MG kann in jedem Alter auftreten, eine myasthene Symptomatik bei Kindern ist aber sehr selten. Es werden die früh auftretende MG (Early-Onset Myasthenia gravis, EOMG), die < 40 Jahren auftritt, und die spät auftretende MG (Late-Onset Myasthenia gravis, LOMG) > 40 Jahren unterschieden. Vor dem 50. Lebensjahr sind v.a. Frauen betroffen (13). Bei der Altersmyasthenie (> 60 Jahre) ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen (8).

## **Prävalenz**

Die Prävalenz der MG liegt bei 3-30 pro 100.000 Einwohner. Damit gehört die MG zu den selteneren Erkrankungen. Jedoch nahm die Anzahl der Patienten in den vergangenen Jahren stetig zu, was auf die gestiegene Lebenserwartung und die verbesserte Diagnostik zurückgeführt wird (14).

## **Therapie**

Die medikamentöse Therapie der MG besteht aus der Gabe von Acetylcholin-esterase-Inhibitoren, Steroiden und Immunsuppressiva. Die Thymektomie kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und gehört zum festen Bestandteil der Therapie der MG. Eine klare Indikation für eine Thymektomie besteht bei allen Patienten mit und ohne Nachweis eines Thymoms unabhängig vom klinischen Schweregrad der Myasthenie. Es hat sich gezeigt, dass die Thymektomie bei Patienten mit MG zu einer Verbesserung der Symptomatik beiträgt und der Medikamentenbedarf reduziert werden kann. Außerdem sind weniger Hospitalisationen aufgrund einer Symptom-Exazerbation erforderlich (15). 85% der Patienten haben durch eine adäquate Therapie eine normale Lebenserwartung bei guter Lebensqualität (16).

## **Einfluss von MG auf die Prognose**

Es gibt unterschiedliche Angaben zum Einfluss von MG auf das Überleben von Thymom-Patienten. In früheren Studien wurde MG als ein negativer prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben identifiziert, was v.a. mit einer unzureichenden Therapie der MG oder dem histologischen Subtyp begründet wurde. Neuere Studien konnten hingegen diesen Zusammenhang nicht mehr nachweisen oder haben sogar ein verlängertes Gesamt- und krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit MG gezeigt (17, 18).

Dieser Sachverhalt kann durch eine frühzeitigere Diagnose des Thymoms bei Patienten mit MG und damit einer früher durchgeführten Thymektomie erklärt werden (18).

Patienten mit einem Thymom und einer MG scheinen weniger von einer Thymektomie zu profitieren als Patienten mit nicht-Thymom--assoziierter MG. Eine komplette Remission wird bei 10-20% der Fälle nach 5 Jahren beschrieben, verglichen mit 30-60% bei nicht-Thymom-assoziierter MG. Ein Thymom ist folglich ein negativer prognostischer Faktor aufgrund des geringeren Ansprechens auf die Behandlung und der gravierenderen Symptomatik (6).

## **Schritte zur Abklärung der Diagnostik von Thymomen und MG**

### *Antikörper-Bestimmung*

Die Antikörper-Bestimmung ist neben der neurologischen Untersuchung ein zentraler Bestandteil bei der Diagnose von MG, insbesondere die Bestimmung von AChR-AK (19). Deren Nachweis kann durch elektromyographische Untersuchungen oder das klinische Ansprechen auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren bestätigt werden (20). Der Antikörpernachweis sollte auch bei allen Patienten mit einem Thymom erfolgen, da bei diesen ein Risiko von 1-3% besteht, nach einer Thymomektomie MG zu entwickeln. Hauptrisikofaktor hierfür ist ein positiver präoperativer Anti-AChR-AK-Spiegel (21).

### *CT*

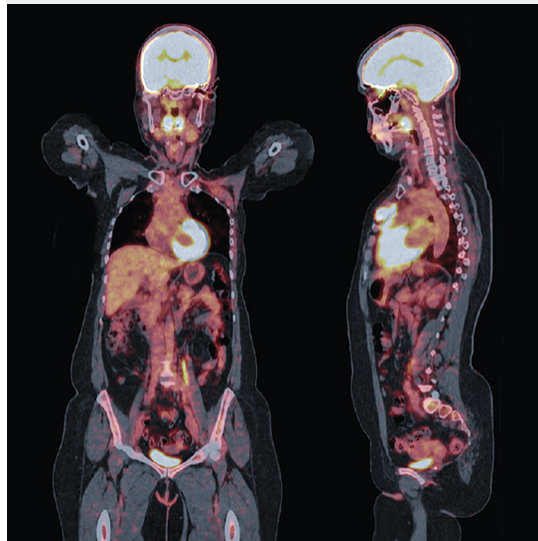
Zur Beurteilung der Thymusregion und zur Unterscheidung zwischen Thymushyperplasie und Thymom im Frühstadium sollte auch eine kontrastverstärkte thorakale Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Der bildgebende Nachweis eines Thymoms ist unabhängig vom Vorhandensein oder Grad der MG eine absolute Indikation für eine Thymektomie. Umgekehrt ist eine Thymektomie bei Vorliegen einer MG indiziert. Ausnahme: Es besteht keine klare Indikation für eine Thymektomie bei MG-Patienten mit Nachweis von MuSK-Antikörpern (Muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase). Außerdem kann anhand eines CT-Scans u.a. auch die Abgrenzung zu benachbarten Strukturen beurteilt werden. Ein Thymom zeigt sich als eine Raumforderung mit rundlicher oder ovaler Form. Auch Kalzifikationen und degenerative Veränderungen oder Merkmale von Nekrosen können vorhanden sein (7). Allerdings ist die Unterscheidung zwischen Hyperplasie und einem Thymom oft nicht klar (22). In diesen Fällen kann die Magnetresonanztomographie (MRT) wertvolle Informationen zur Unterscheidung zwischen normalem und hyperplastischem Thymusgewebe der Thymustumoren liefern und die anatomische Beziehung zu benachbarten Strukturen aufzeigen. Auch die Unterscheidung von kongenitalen Zysten und einem zystischen Thymom, das im Gegensatz zu Zysten i.d.R. fibröse Septen aufweisen kann, ist mittels MRT möglich (7).

### *PET-CT*

Vor allem in fortgeschrittenen Fällen kommt zur genaueren Differenzierung des Thymoms und zur Evaluierung des Tumor-Stagings zunehmend die Positronen-Emissionstomographie in Kombination mit CT (PET-CT) zur Anwendung (Abb. 1) (23). Die PET-CT mit 18F-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) wird für das Staging verschiedener Tumor-entitäten, wie u.a. von Thymustumoren, für den Nachweis eines Rezidivs und insbesondere für die Identifizierung von Lymphknoten- oder Fernmetastasen eingesetzt, was im Hinblick auf die therapeutische Vorgehensweise bedeutsam ist. Bei der Diagnostik mittels 18F-FDG-PET-CT muss jedoch beachtet werden, dass bereits das normale Thymusgewebe einen erhöhten FDG-Umsatz zeigt, während ein Thymom eine sehr geringe FDG-Avidität aufweisen kann (23, 24).

Abb. 1: Die Positronen-Emissionstomographie (PET-CT) wird für das Staging verschiedener

Tumorentitäten eingesetzt.



### **Therapie von Thymomen unter Berücksichtigung von MG**

Die Therapie der Wahl bei primär resektablen Thymustumoren/Thymomen ist die vollständige chirurgische Resektion (R0) des Thymus (Thymom/Thymektomie) inklusive des gesamten perithymischen (Fett-)Gewebes, die, wenn onkologisch und chirurgisch sinnvoll, immer durchgeführt werden sollte (3, 7). Thymektomien gehören zu den selteneren Operationen und sind Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten. Die Indikation zur Thym-ektomie bei Vorhandensein einer MG wird gleichermaßen in einem zertifizierten MG-Zentrum gestellt und die Operation ebenso dort veranlasst (25).

### **Minimal-invasiver Eingriff in frühen Stadien**

Während bis vor einigen Jahren der transsternale Zugang als Standard galt, werden inzwischen, je nach Tumorstadium, zunehmend Patienten-schonendere minimal-invasive Verfahren wie VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) und RATS (robotic-assisted thoracoscopic surgery) durchgeführt (26-28). Es hat sich gezeigt, dass postoperative Komplikationen beim minimal-invasiven Zugang mittels VATS im Vergleich zu anderen operativen Zugängen seltener waren. Ersterer zeichnet sich insgesamt durch ein geringeres Operationstrauma aus und hat sich bei kleinen Thymustumoren und MG als sicherer chirurgischer Eingriff erwiesen (25).

Die Möglichkeit eines minimal-invasiven Eingriffs ist auf frühe Stadien beschränkt. So ist eine R0-Resektion im Stadium I nahezu immer möglich und mit einer sehr guten (Langzeit-)Prognose verbunden. Grundsätzlich sind die Ergebnisse und die Prognose von der Größe und dem Stadium des Thymoms sowie maßgeblich von der Radikalität der Resektion abhängig (7).

### **Fortgeschrittene Stadien und postoperativer Verlauf**

Da die komplette Resektion das Überleben verbessert, hat der chirurgische Eingriff auch in lokal fortgeschrittenen Stadien eine zentrale Bedeutung. In den Stadien III und IV muss dabei eine ausgedehntere Operation mit En-bloc-Resektion des Primärtumors (Thymektomie mit Resektion des umgebenden mediastinalen, perikardialen und diaphragmatischen Fettgewebes) mit allen ggf. infiltrierten Strukturen wie Perikard und Lungenparenchym erfolgen (7, 23). Ist der Zwerchfellnerv, der Nervus phrenicus, vom Tumor infiltriert, muss dieser aus Tumor-Radikalitätsgründen mitentfernt werden. Allerdings muss in diesen Fällen berücksichtigt werden, dass ein Verlust des N. phrenicus und damit der Zwerchfellfunktion gerade bei MG-Patienten mit einer schwerwiegenden respiratorischen Einschränkung einhergehen kann (23).

Generell muss bedacht werden, dass der postoperative Verlauf hinsichtlich Lungenfunktion, Bedarf an Medikamenten und Schmerzinderung umso mehr beeinflusst wird, je invasiver der Zugang ist. So kann es im Rahmen einer Sternotomie und/oder Thorakotomie zu einer deutlichen Abnahme der Lungenfunktion kommen – ein Faktor, der besonders bei Patienten mit MG von Bedeutung ist, da bei diesen die Krankheit selbst bereits mit einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion assoziiert ist. Daher sind diese Patienten besonders anfällig für pulmonale Komplikationen nach einem operativen Eingriff (6, 29).

Aus neurologischer wie auch aus chirurgischer Sicht darf eine Operation bei Thymom-assoziiertes MG erst nach einer Stabilisierung der Symptome durchgeführt werden. Eine Optimierung des medizinischen und neurologischen Zustands des Patienten ist zwingend notwendig, um postoperativ eine adäquate Genesung zu erreichen und um etwaige Komplikationen zu minimieren. Bei Hochrisiko-Patienten mit einer präoperativ schwer einstellbaren Symptomatik müssen erweiterte therapeutische Ansätze wie die Gabe von Immunglobulinen i.v. oder Plasmapherese erwogen werden (30).

Die Thymektomie ist somit eine etablierte Maßnahme bei Patienten mit Thymom-assoziiertes MG, die neben der konservativen Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome führen kann, z.T. bis zur kompletten Remission (31). So wurde berichtet, dass sich bei 77% der Patienten mit MG die klinische Situation postoperativ verbesserte (32). Patienten zwischen 15 und 50 Jahren profitieren dabei besonders von der Thymektomie, vor allem, wenn diese innerhalb von 1-2 Jahren nach Diagnosestellung durchgeführt wird.

### **Myasthene Krise**

3-30% der Patienten mit MG entwickeln nach einer Thymektomie eine myasthene Krise (myasthenic crisis after thymectomy, MCAT), wobei insbesondere Patienten im höheren Lebensalter gefährdet sind (33). Dabei handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Exazerbation der MG, die mit respiratorischer Insuffizienz einhergeht und mit einer Letalität von mind. 2-3% verbunden ist (34). Eine myasthene Krise ist die hauptsächliche Ursache für eine erhöhte Mortalität nach einer Thymektomie. Als Auslöser einer MCAT werden Infekte, schwere Allgemein-erkrankungen, Operationen sowie Fehler bei der Medikamenteneinnahme und unzureichende Immunsuppression diskutiert. Die Ätiologie ist aber letztlich noch nicht eindeutig geklärt (35). Eine uneingeschränkte Voraussetzung zur Minimierung der Morbidität und Mortalität nach Thym-ektomie bei MG bildet die optimale medikamentöse Einstellung präoperativ. Eine absolute Kontraindikation für eine Operation stellt eine akute Verschlechterung der MG oder aber gar eine myasthene Krise dar.

Die Mortalität kann durch eine intensivmedizinische symptomatische Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren, Plasmapherese, immunsuppressive Therapie und die Gabe von monoklonalen Antikörpern deutlich reduziert werden (34).

### **Zusammenfassung**

Bis zu 40% aller Thymome gehen mit einer myasthenen Symptomatik einher, wobei MG-Patienten mit einem Thymom meist unter einer schwereren Symptomatik leiden. Die Thymektomie stellt ein etabliertes und sicher angewandtes Verfahren zur Therapie der MG dar. Es besteht daher sowohl bei Vorliegen eines Thymoms wie auch bei Vorliegen einer MG regelhaft die Indikation zur Thym-ektomie. In frühen Krankheitsstadien können durch die vollständige Resektion des Thymus bzw. des Thymustumors insbesondere durch minimal-invasive Techniken gute bis sehr gute Ergebnisse aus neurologischer und onkologischer Sicht erzielt werden. Auch bei lokal fortgeschrittenen Thymomen mit infiltrativem Wachstum in die angrenzenden Nachbarorgane stellt die vollständige Thymektomie das wichtigste Behandlungskriterium dar. Patienten mit MG und einem Thymom erfordern dabei in einem fortgeschrittenen Stadium besondere Aufmerksamkeit, und es sollte regelmäßig ein multidisziplinärer Diskurs zwischen Neurologen, Thoraxchirurgen und ggf. Onkologen in spezialisierten Zentren erfolgen.

Es besteht kein Interessenkonflikt.



Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Wolfgang Jungraithmayr

Klinik für Thoraxchirurgie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg

Tel.: 0761/270-90700

Fax: 0761/270-24990

W. Jungraithmayr, Klinik für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, A. Heintl, Regensburg

Literatur:

- (1) Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5:260-65.
- (2) Detterbeck F, Parsons A. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860e9.
- (3) Ried M et al. Therapie von Thymomen und Thymuskarzinomen. *best practice onkologie* 2017;12 (5): 206-14.
- (4) Detterbeck F, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J Engl* 2013; 126:2186-91.
- (5) Weksler B, Lu B. Alterations of the immune system in thymic malignancies 2014; *J Thorac Oncol* 9:137-42.
- (6) Comacchio GM et al. Surgical Decision Making. Thymoma and Myasthenia Gravis. *Thorac Surg Clin* 2019;29:203-13.
- (7) Jungraithmayr W et al. Das Thymom. Diagnostik und Therapie. *SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM* 2016;16(45):961-68.
- (8) Zimprich F, Assem-Hilger E. Myasthenia gravis. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2010;11(2):52-63.
- (9) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2017 (Leitlinie z. Zt. überarbeitet).
- (10) Müllges W, Stoll G. Myasthenia gravis. *Der Nervenarzt* 2019;90:1055-66.
- (11) Jayam-Trouth A et al. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Diseases* 2012; <https://doi.org/10.1155/2012/874680>.
- (12) Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular myasthenia. *Neurol Clin* 2018;36:241-51.
- (13) Nacu A et al. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015;48:362-68.
- (14) Avidan N et al. Genetic basis of myasthenia gravis – a comprehensive review. *JAI* 2014;52:146-53.
- (15) Wolfe GI et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-22.
- (16) Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis. *Yale J Biol Med* 2013;86:255-60.
- (17) Filosso PL et al. Does myasthenia gravis influence overall survival and cumulative incidence of recurrence in thymoma patients? A Retrospective clinicopathological multicentre analysis on 797 patients. *Lung Cancer* 2015;88:338-43.
- (18) Vachlas K et al. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2012; 20:48-52.
- (19) Evoli A, Iorio R, Bartoccioni E. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:157-68.
- (20) Blaes F. Diagnostik der Myasthenia gravis. *Akt Neurol* 2018;45:249-52.
- (21) Zielinski M. Management of myasthenic patients with thymoma. *Thorac Surg Clin* 2011;21:47-57.
- (22) Priola AM, Priola SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol* 2014;69:e230-45.
- (23) Ammann K, Möschel M, Wenz E. Thymom und Thymuskarzinom: Eine Übersicht. *Interdisz Onkol* 2013;2(1):53-57.
- (24) Marom EM. Advances in thymoma imaging. *J Thorac Imaging* 2013;28:69-80.
- (25) Kluge J. Thymektomie bei Myasthenia gravis und/oder Thymom. *Journal Tumorzentrum Erfurt* 2016;1:6-12.
- (26) Schneider D et al. Minimally invasive resection of thymomas with the da Vinci(R) Surgical System. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:288-92.
- (27) Takeo S et al. Outcome of an original video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for thymoma. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2000-5.
- (28) Ye B et al. Surgical techniques for early-stage thymoma: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1599-603.
- (29) Rückert JC, Walter M, Müller JM. Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1656-61.
- (30) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
- (31) Yoshikawa H. The Significance of Extended Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis: An MGTX Study. *Brain Nerve* 2017;69(1):51-59.
- (32) Petkov R, Kutev N, Mladenovski V et al. 2004. Thymectomy for myasthenia gravis: 25-year experience. *Khirurgiia*. 60:27-29.
- (33) Leuzzi G et al. Thymectomy in myasthenia gravis; proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:e76-88.

(34) Schroeter M, Thayssen G, Kaiser J. Myasthenie – Exazerbation und Krise. *Akt Neurol* 2018;45:217-77.

(35) Liu C et al. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:270