



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Dissertations-Kurzfassung**

**Charakterisierung von medullären Inseln in Thymomen bei  
Patienten mit und ohne paraneoplastische Myasthenia Gravis**

Autor: Julian Thelen  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

**Einleitung** Der Thymus erzeugt immuntolerante T-Zellen, während Thymome (epitheliale Thymustumoren) autoreaktive T-Zellen generieren, die zu Autoimmunerkrankungen, am häufigsten zur Myasthenia gravis (MG) führen. Ob dabei Thymusmedulla-ähnliche „medulläre Inseln“ in Thymomen eine zentrale Rolle spielen, ist derzeit unklar.

Ziel dieser Arbeit war es zu bestimmen, i) ob sich Anzahl, Größe und B-Zell-Gehalt medullärer Inseln bei den Thymomtypen AB, B1 und B2 von der Medulla des Thymus unterscheiden und ii) ob eine Korrelation zwischen den Eigenschaften medullärer Inseln und dem Vorhandensein paraneoplastischer MG bei Patienten mit AB-Thymomen besteht.

**Methoden** Es wurden die morphologischen Parameter medullärer Inseln bei insgesamt 42 Thymomen und von medullären Abschnitten 10 normaler Thymi anhand von Hämatoxylin-Eosin- sowie immunhistochemisch gefärbten Serienschritten digital-pathologisch quantifiziert. Anschließend erfolgte die Korrelation der erhobenen Werte mit klinischen Parametern durch statistische Methoden. Ergebnisse Medulläre Inseln in AB-Thymomen kommen viel häufiger vor als bekannt war, wobei eine immunhistochemische Triple-Färbung nötig ist, um die „wahre“ Anzahl TdT/CD5<sup>+</sup>/Keratin<sup>+</sup> medullärer Inseln zu bestimmen. Medulläre Inseln waren in Thymomen kleiner als medulläre Areale im Thymus, am kleinsten in AB-Thymomen, in denen auch die Zahl medullärer B-Zellen am geringsten war, besonders im Vergleich zu B1-Thymomen und den Thymi. Eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl medullärer Inseln bezogen zur Fläche, der mittleren Größe medullärer Inseln, der relativen Gesamtfläche medullärer Inseln, dem kortiko-medullären Index (KMI, dem Quotienten aus kortikalen und medullären Thymomanteilen) und dem B-Zellgehalt einerseits und dem MG Status andererseits bestand nicht. Signifikant war nur die negative Korrelation zwischen der Anzahl medullärer Inseln pro AB-Thymomfläche und dem Alter der Patienten.

**Diskussion** Die Befunde haben Relevanz bei der histologischen Unterscheidung zwischen AB- und B1-Thymomen, da CD20<sup>+</sup> B-Zellen in AB-Thymomen weitgehend fehlen und in B1 Thymomen konsistent häufig sind. Die geringe Größe und B-Zellarmut medullärer Inseln bei AB-Thymomen sprechen für eine Differenzierungshemmung dieser (beim Thymus) für die Immuntoleranz wichtigen Struktur. Die fehlenden Korrelationen zwischen den bestimmten Parametern und dem MG Status weisen auf eine mögliche MG-Relevanz anderer Parameter medullärer Inseln (z.B. von medullären dendritischen Zellen) oder der relativ vergrößerten Thymuskortex-ähnlichen Anteile in AB, B1 und B2 Thymomen hin. Die signifikante negative Korrelation zwischen der Anzahl medullärer Inseln und dem Alter von AB-Thymompatienten lässt die Hypothese zu, dass molekulare Mechanismen der physiologischen Thymusinvolution einen Einfluss auf die Progenitorzelle von AB-Thymomen und deren Differenzierungspotential haben könnten.