



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

**Multiparametrische histomorphologische Auswertung von
Thymektomiepräparaten bei Patienten mit nicht-thymomassoziierter
Myasthenia Gravis**

Autor: Christoph Scharff
Institut: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Hintergrund: Die Unterform der Myasthenia Gravis (MG), die Muskelschwäche durch Autoantikörper gegen den Acetylcholinrezeptor erzeugt, geht oft mit Thymusveränderungen (Lymphfollikulärer Hyperplasie (LFH); Thymom) einher. Eine randomisierte, prospektive Studie (MGTX-Trial) zeigte, dass die Thymektomie bei LFH die MG-Symptome variabel, im Durchschnitt aber signifikanter verbessert als Prednison allein. Der Erfolg der Thymektomie ist bisher aber nicht vorhersagbar, und es fehlen histologische Thymusbefunde, um den postoperativen Myasthenie-Verlauf vorherzusagen.

Ziele: Vor diesem Hintergrund sollte diese Promotionsarbeit klären, (i) ob sich im Thymus von MG-Patienten die histologische Heterogenität quantifizieren lässt; und (ii) ob histologische Merkmale mit den im MGTX-Trial erhobenen klinischen „Outcome-Parametern“ signifikant korrelieren, um in Zukunft prognostische Aussagen zum postoperativen MG-Verlauf auf Basis der Histologie zu ermöglichen.

Material und Methoden: Ausgangsmaterial war ‚Paraffingewebe‘ von 55 standardisiert aufgearbeiteten Thymektomiepräparaten der MGTX-Studie. Auf Basis Hämatoxylin/Eosin- und immunhistochemisch (gegen CD20 und CD23) gefärbter Schnitte wurden 16 histologische Parameter (z.B. der Grad der LFH oder die Follikelanzahl pro Fläche) visuell geschätzt oder morphometrisch (semi-)automatisch quantifiziert. Die unterschiedlich skalierten histologischen Parameter wurden mit Hilfe statistischer Methoden mit quantitativen klinischen (Surrogat-)Parametern prä- und post-operativer klinischer Befunde (z.B. dem Quantitativen Myastheniegrading (QMG) oder dem postoperativen Therapieerfolg in Form der Kinetik der Prednison dosis-Reduktion) korreliert.

Ergebnisse: Zu (i): Als sinnvolles quantitatives Maß der Gewebheterogenität (z.B. der heterogenen Verteilung intrathymischen Fettgewebes) wurde die Shannon-Entropie identifiziert. Deren Größe erwies sich bzgl. der Fettgewebsverteilung als unabhängig vom Alter (im Bereich vom 18-65 Jahren), Geschlecht und dem Gewicht der Patienten. Zu (ii): Bezüglich prä-operativer Parameter wiesen Patienten mit kürzerer Prednisontherapie und kürzerer Erkrankungsdauer signifikant mehr Lymphfollikel auf. Unerwartet war die Beobachtung, dass bei Patienten mit schwerer LFH Grad IV nicht die Gesamtzahl von Lymphfollikel-Clustern, sondern deren Verteilung mit der Schwere der MG-Symptome assoziiert war. Bei den postoperativen Parametern zeigten sich a) eine schwache, positive Korrelation zwischen der Entropie des intrathymischen Fetts (d.h. der Heterogenität der Fettgewebsverteilung) und dem kumulativen postoperativen Prednison-Bedarf; und b) ein positiver Trend zwischen hoher medianer Follikelzahl und gutem Ansprechen auf die Thymektomie (definiert als schnellere Reduktion der erforderlichen Prednison-Dosis).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt die vorliegende Promotionsarbeit, dass bei MG-Patienten mit LFH eine histologische Heterogenität der intrathymischen Fettgewebsverteilung besteht, mittels Shannon-Entropie quantifizierbar ist und mit schwereren postoperativen MG-Symptomen korreliert ist. Histologische Parameter korrelieren kaum mit der präoperativen Symptomatik. Die Korrelation einer schwereren klinischen Symptomatik mit dem Verteilungsmuster und nicht der absoluten Zahl von Follikel-Clustern bei LFH Grad IV weist auf eine Heterogenität der Pathomechanismen bei LFH-assoziierter MG hin.