

Aiste Mataityte

Dr. med.

Regeneration des humanen Dickdarms nach akuter Graft-versus-Host Disease

Fach: Pathologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Mindaugas Andrulis

Die akute GvHD ist die häufigste Komplikation und damit die führende Ursache der erhöhten Morbidität und Mortalität nach einer allogenen HSCT. Dabei sind in bis zu 81% der akuten GvHD-Fälle Teile des gastrointestinalen Traktes betroffen. Insbesondere Patienten mit steroidrefraktärer GvHD haben eine schlechte Prognose.

Bisher fokussierte sich die Diagnostik und Therapie der GvHD auf die Immuntacke. Die Regeneration und deren Störungen sind im Kontext des steroidrefraktären Colon-GvHD unzureichend erforscht.

Der Fokus dieser Arbeit lag in der gewebsbasierten Untersuchung der Immunattacke gegen Schleimhautepithel im Dickdarm, der Regeneration und deren Störungen bei akuter GvHD.

In diesem Studienkollektiv konnte beobachtet werden, dass die histologischen Zeichen der Immunattacke wie Epithelzellapoptosen und zytotoxischen Lymphozyten kurz nach Beginn der Eskalationstherapie abnahmen. Dies könnte als Folge der eingeleiteten Therapie interpretiert werden. Im zeitlichen Verlauf kam es dennoch zu einer erneuten und wiederholten Zunahme der histologischen Zeichen einer Immunattacke, was als Indiz für eine Therapieresistenz gewertet werden kann. Als Zeichen der fortgesetzten Schädigung des Colons wurde dementsprechend bei fast allen Studienpatienten ab dem 15. Tag unter Eskalationstherapie eine signifikante Abnahme der Kryptendichte ($p=0,02$) beobachtet werden.

Regenerationszeichen wie mitotische Aktivität, Ausdehnung von Granulationsgewebe, eine Störung der Kriptenarchitektur sowie Paneth-Zellknospen nahmen bei allen Patienten ab dem 15. Tag unter Eskalationstherapie signifikant zu ($p=0,01$). Diese Regenerationszeichen korrelierten signifikant mit dem Ausmaß des Kriptenverlustes ($p=0,001$). Im späteren Verlauf zeigte sich in den Biopsaten ein fibrotischer Umbau als Zeichen der Narbenbildung, weshalb von einer ineffektiven Regeneration ausgegangen werden muss.

Aktivierte runde Myofibroblasten waren vermehrt in den Biopsaten, die noch nicht sehr stark geschädigte Schleimhaut aufwiesen und eine Immunattacke darstellten. Die Kriptenanzahl mit runden perikryptalen Myofibroblasten korrelierte signifikant mit der Anzahl von Epithelzellapoptosen ($p=0,01$) und zytotoxischen intraepithelialen Lymphozyten ($p=0,01$).

Runde perikryptale Myofibroblasten konnten selbst entlang von Kripten mit ausgeprägter Schädigung in einzelnen Patienten nachgewiesen werden. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob sich diese als histologisches Kriterium für die Diagnostik von akuter GvHD in Colonbiopsaten eignen.

Limitation der Studie war die geringe Patientenzahl, was die statistische Prüfung der Hypothesen negativ beeinträchtigte. Somit hat diese Studie einen primär explorativen Charakter. Aufgrund des retrospektiven Studienansatzes konnten keine einheitlichen

Biopsiezeitpunkte untersucht werden. Die Zeitpunkte von Biopsaten variierten stark zwischen einzelnen Patienten, was sich insbesondere in der geringen Anzahl an Biopsaten zu späteren Zeitpunkten nach Beginn der Eskalationstherapie zeigte.

Zusammenfassend ist mit dieser Arbeit gelungen, neu Einblicke in das Verhältnis zwischen wiederholten Immunattacken und der Regenerationskapazität der Dickdarmschleimhaut zu gewinnen.