

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen

Bei der mikroskopischen Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen konnte eine Anfärbung in drei verschiedenen Zelltypen beobachtet werden: in Drüsenepithelzellen, in den der Drüse anliegenden Stromazellen und in etwas entfernter liegenden, glatten Muskelzellen ähnelnden, Stromazellen, die im Folgenden „muskelzellähnliche Stromazellen“ genannt werden. Die HER-3- bzw. HER-4-Immunreaktion wurde in den drei Zelltypen getrennt beurteilt und wird nun im Einzelnen erläutert.

4.1.1 HER-3-Immunreaktion

Bei den Färbungen mit dem anti-HER-3-Antikörper sc-285 zeigten alle Zellen des Endometriosegewebes, das heißt Drüsen-, Stroma- und muskelzellähnliche Stromazellen eine zytoplasmatische Immunreaktion des Rezeptors. Es lagen keine membranären oder nukleären Anfärbungen vor (vergleiche Abbildung 4).

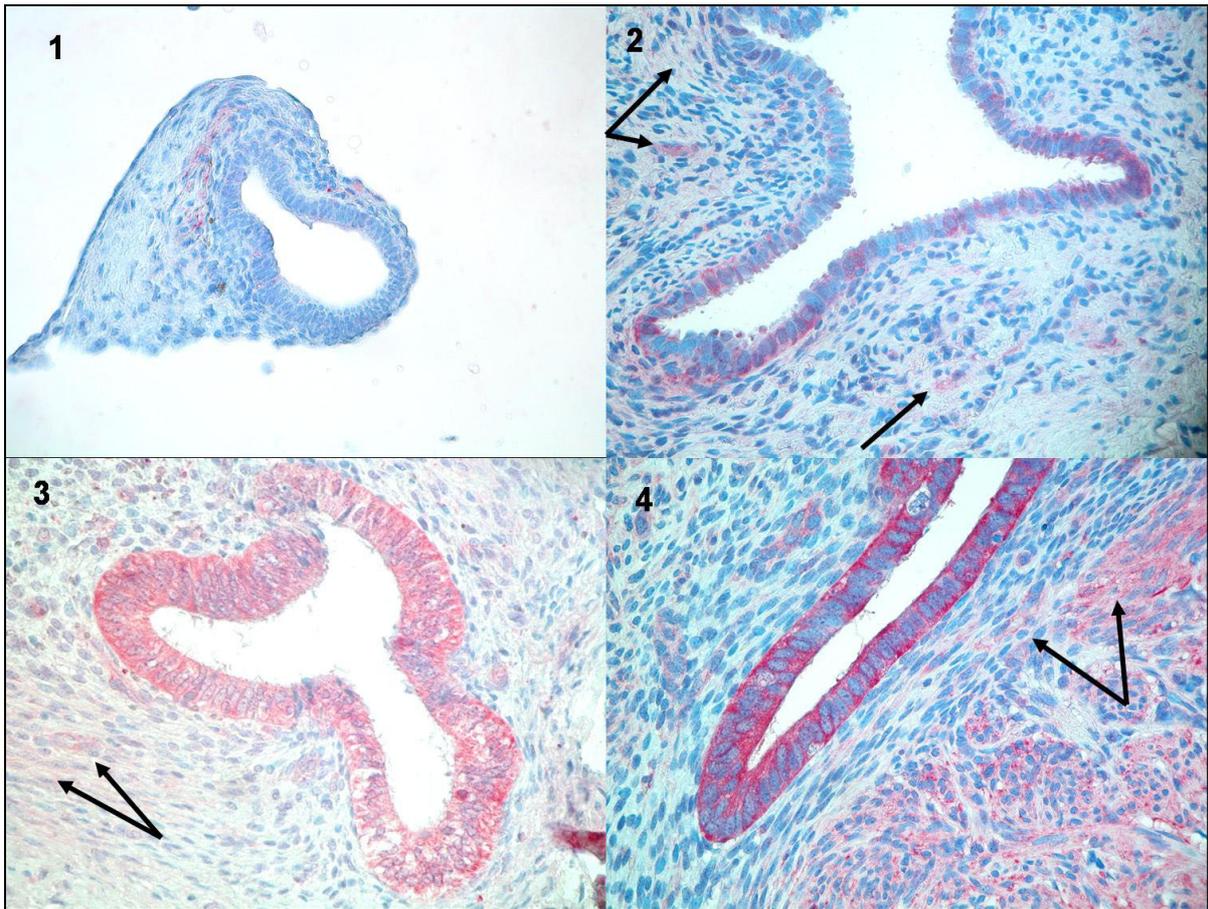


Abbildung 4: HER-3-Immunreaktion in Endometrioseläsionen. Alle in 400x Vergrößerung
 Bild 1: keine Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, schwache Immunreaktion in Stromazellen
 Bild 2: schwache Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, schwache Immunreaktion in Stromazellen, schwache Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (Pfeile)
 Bild 3: mittlere Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, keine Immunreaktion in Stromazellen, schwache Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (Pfeile)
 Bild 4: starke Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, keine Immunreaktion in Stromazellen, schwache Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (Pfeile)

4.1.1.1 HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen

Von den 62 untersuchten Proben zeigten 2/62 (3,2 %) keine zytoplasmatische Anfärbung der Drüsenzellen. 21/62 (33,9 %) zeigten eine schwache, 19/62 (30,6 %) eine mittelstarke und 20/62 (32,2 %) eine starke Immunreaktion. Dabei war die Anfärbung in allen Epithelzellen einer bewerteten Drüse in gleicher Stärke ausgeprägt. Diese Daten sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

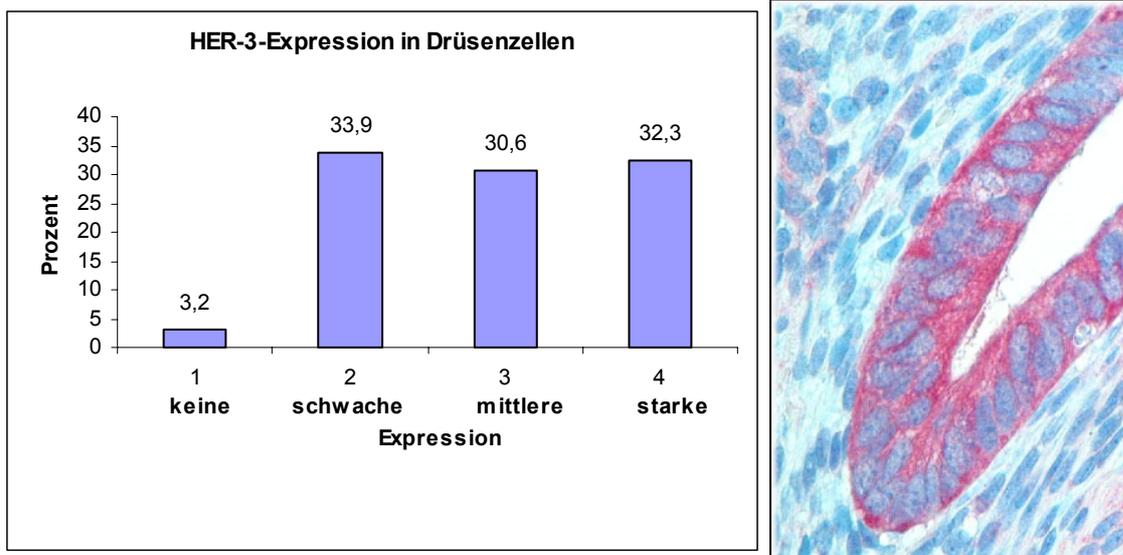


Abbildung 5: Die Graphik zeigt die Verteilung der HER-3-Immunreaktion im Zytoplasma von Drüsenepithelzellen, das Bild ein Beispiel einer starken HER-3-Immunreaktion in den Drüsenzellen.

4.1.1.1 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression und Wachstumsfraktion Ki67

Die untersuchten Proben zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher, bei mittlerer und bei starker HER-3-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 3 angegebene Östrogenrezeptorexpression (in %). Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Östrogenrezeptorexpression zwischen den vier Kategorien keine, schwache, mittlere bzw. starke HER-3-Immunreaktion (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,34$).

HER-3-Immunreaktion/ Östrogenrezeptor- expression	keine HER-3- Immunreaktion n = 2	schwache HER-3- Immunreaktion n = 21	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 19	starke HER-3- Immunreaktion n = 20
Östrogenrezeptor- Expression	90 %	89,7 %	94,4 %	96,6 %

Tabelle 3: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Östrogenrezeptorexpression in epithelialen Drüsenzellen.

Die epitheliale Progesteronrezeptorexpression lag nur für 43 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 43 Proben in die statistische Berechnung einbezogen wurden. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher, bei mittlerer und bei starker HER-3-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 4 angegebene Progesteronrezeptorexpression (in %). Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Progesteronrezeptorexpression zwischen den

vier Kategorien keine, schwache, mittlere bzw. starke HER-3-Immunreaktion (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,43$).

HER-3- Immunreaktion/ Progesteron- rezeptorexpression	keine HER-3- Immunreaktio n n = 1	schwache HER-3- Immunreaktio n n = 13	mittlere HER-3- Immunreaktio n n = 15	starke HER-3- Immunreaktio n n = 14
Progesteronrezeptor -expression	90 %	92,2 %	93,1 %	97,1 %

Tabelle 4: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Progesteronrezeptorexpression in epithelialen Drüsenzellen.

Die epitheliale Wachstumsfraktion Ki67 lag nur für 55 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 55 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher, bei mittlerer und bei starker HER-3-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 5 angegebene Wachstumsfraktion Ki67 (in %). Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Wachstumsfraktion Ki67 zwischen den vier Kategorien keine, schwache, mittlere bzw. starke HER-3-Immunreaktion (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,42$).

HER-3- Immunreaktion/ Wachstumsfraktion Ki67	keine HER-3- Immunreaktion n = 1	schwache HER-3- Immunreaktion n = 16	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 19	starke HER-3- Immunreaktion n = 19
Wachstumsfraktion Ki67	2 %	22,3 %	17 %	23,5 %

Tabelle 5: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Wachstumsfraktion Ki67 in epithelialen Drüsenzellen.

4.1.1.1.2 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und dem *rASRM-Stadium der untersuchten*

Patientinnen

Zwischen der HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen und dem rASRM-Krankheitsstadium lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,59$). Bei einer Patientin lag keine Angabe über das Krankheitsstadium vor, ihre erhobenen Daten wurden nicht mit in den Test einbezogen (Tabelle 6).

HER-3- Immunreaktion/ rASRM- Stadium	keine HER-3- Immunreaktion n = 2	schwache HER-3- Immunreaktion n = 20	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 19	starke HER-3- Immunreaktion n = 20
rASRM I n = 20	1/2 (50 %)	5/20 (25 %)	6/19 (31,6 %)	8/20 (40 %)
rASRM II n = 16	0/2 (0 %)	5/20 (25 %)	7/19 (36,8 %)	4/20 (20 %)
rASRM III n = 11	1/2 (50 %)	4/20 (20 %)	1/19 (5,3 %)	5/20 (25 %)
rASRM IV n = 14	0/2 (0 %)	6/20 (30 %)	5/19 (26,3 %)	3/20 (15 %)

Tabelle 6: Immunreaktion von HER-3 in epithelialen Drüsenzellen in den vier rASRM-Endometriosestadien.

4.1.1.1.3 Überprüfung einer Korrelation zwischen HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und der *Parität der Patientinnen*

Vergleicht man den Anteil von Nullipara unter Frauen mit fehlender/schwacher HER-3-Immunreaktion und dem unter Frauen mit mittlerer/starker HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen, so stellt man fest, dass die beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Parität aufweisen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,9$) (Tabelle 7).

HER-3-Immunreaktion/ Parität	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 23	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 39
Nullipara n = 49	18/23 (78,3 %)	31/39 (79,5 %)
Para n = 13	5/23 (21,7 %)	8/39 (20,5 %)

Tabelle 7: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und Parität.

4.1.1.1.4 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und der *Symptomatik der Patientinnen*

Die Angabe über das Vorliegen von Unterbauchschmerzen lag bei 60 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 60 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Unterbauchschmerzen waren bei Frauen mit einer mittleren/starken HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen mit 76,3 % etwas häufiger vorhanden als bei Frauen mit fehlender/schwacher HER-3-

Immunreaktion (72,7 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,76$) (Tabelle 8).

HER-3-Immunreaktion/ Unterbauchschmerzen	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 22	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 38
Unterbauchschmerzen n = 45	16/22 (72,7 %)	29/38 (76,3 %)
keine Unterbauchschmerzen n = 15	6/22 (27,3 %)	9/38 (23,7 %)

Tabelle 8: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Unterbauchschmerzen.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysmenorrhoe lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysmenorrhoe war bei Frauen mit fehlender/schwacher HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen etwas häufiger (87 %) vorhanden als bei Frauen mit mittlerer/starker HER-3-Immunreaktion (79 %), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,43$) (Tabelle 9).

HER-3-Immunreaktion/ Dysmenorrhoe	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 23	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 38
Dysmenorrhoe n = 50	20/23 (87 %)	30/38 (79 %)
keine Dysmenorrhoe n = 11	3/23 (13 %)	8/38 (21 %)

Tabelle 9: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Dysmenorrhoe.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyspareunie nur bei 58 der 62 Patientinnen vorlag, wurden bei der statistischen Berechnung nur die Daten dieser 58 Proben berücksichtigt. Dyspareunie war bei Frauen mit einer mittleren/starken HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen mit 56,8 % etwas häufiger vorhanden als bei Frauen mit fehlender/schwacher HER-3-Immunreaktion (42,9 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,3$) (Tabelle 10).

HER-3-Immunreaktion/ Dyspareunie	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 21	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 37
Dyspareunie n = 30	9/21 (42,9 %)	21/37 (56,8 %)
keine Dyspareunie n = 28	12/21 (57,1 %)	16/37 (43,2 %)

Tabelle 10: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Drüsenepithelzellen und dem Vorliegen einer Dyspareunie.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysurie lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysurie war bei Frauen mit einer mittleren/starken HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen mit 21 % häufiger vorhanden als bei Frauen mit fehlender/schwacher HER-3-Immunreaktion (4,3%), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,075$) (Tabelle 11).

HER-3-Immunreaktion/ Dysurie	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 23	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 38
Dysurie n = 9	1/23 (4,3 %)	8/38 (21 %)
keine Dysurie n = 52	22/23 (95,7 %)	30/38 (79 %)

Tabelle 11: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen einer Dysurie.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyschezie nur bei 60 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 60 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Dyschezie war bei Frauen mit einer mittleren/starken HER-3-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen mit 23,7 % etwas häufiger vorhanden als bei Frauen mit fehlender/schwacher HER-3-Immunreaktion (13,6 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,35$) (Tabelle 12).

HER-3-Immunreaktion/ Dyschezie	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 22	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 38
Dyschezie n = 12	3/22 (13,6 %)	9/38 (23,7 %)
keine Dyschezie n = 48	19/22 (86,4 %)	29/38 (76,3 %)

Tabelle 12: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen einer Dyschezie.

4.1.1.2 HER-3-Immunreaktion in Stromazellen

In den dem Drüsenepithel direkt anliegenden Stromazellen der Endometrioseläsionen zeigten 45 von 62 Proben keine (72,6 %), 13 von 62 (21 %) eine schwache und 4 von 62 (6,4 %) eine mittelstarke HER-3-Immunreaktion. Dabei war die Intensität der Anfärbung häufig nicht in allen Zellen gleich stark ausgeprägt, so dass bei der Auswertung die in den unmittelbar dem Drüsenepithel anliegenden Stromazellen vorherrschende Immunreaktion beurteilt wurde (vergleiche Abbildung 6).

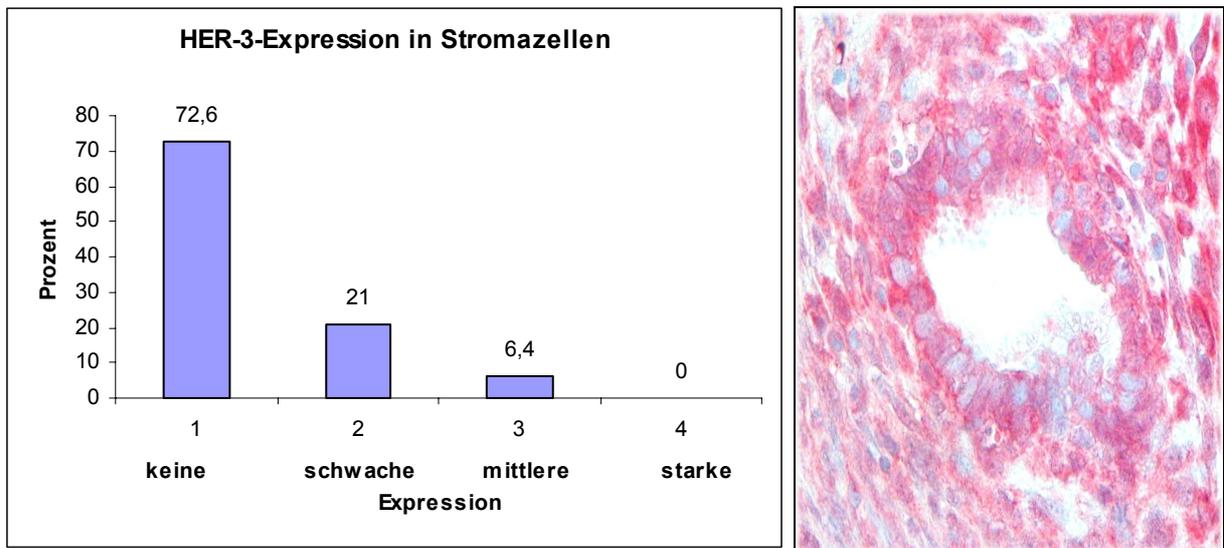


Abbildung 6: Die Graphik zeigt die Verteilung der HER-3-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen, das Bild (400x) zeigt ein Beispiel einer mittleren HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen.

4.1.1.2.1 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression und Wachstumsfraktion Ki67

Die stromale Östrogenrezeptorexpression lag nur für 54 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 54 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher und bei mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 13 angegebene Östrogenrezeptorexpression (in %). Dabei hatten die Proben mit fehlender und schwacher HER-3-Immunreaktion eine höhere Östrogenrezeptorexpression (80,6 % bzw. 66,8 %) als die Proben mit mittlerer HER-3-Immunreaktion (60 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,17$).

HER-3-Immunreaktion/ Östrogenrezeptorexpression	keine HER-3- Immunreaktion n = 39	schwache HER-3- Immunreaktion n = 11	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Östrogenrezeptorexpression	80,6 %	66,8 %	60 %	-

Tabelle 13: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Östrogenrezeptorexpression in Stromazellen.

Die stromale Progesteronrezeptorexpression lag nur für 41 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 41 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher und bei mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 14 angegebene Progesteronrezeptorexpression (in %). Die Unterschiede in der Progesteronrezeptorexpression zwischen den Proben mit fehlender, schwacher und mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen waren nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,15$).

HER-3- Immunreaktion/ Progesteron- rezeptor- expression	keine HER-3- Immunreaktion n = 30	schwache HER-3- Immunreaktion n = 8	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 3	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Progesteron- rezeptor- expression	83,8 %	73,6 %	76,7 %	-

Tabelle 14: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Progesteronrezeptorexpression in Stromazellen.

Die stromale Wachstumsfraktion Ki67 lag nur für 53 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 53 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher und bei mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 15 angegebene Wachstumsfraktion Ki67 (in %). Die Unterschiede der Wachstumsfraktion Ki67 zwischen den Proben mit fehlender, schwacher und mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen waren nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,24$).

HER-3- Immunreaktion/ Wachstums- fraktion Ki67	keine HER-3- Immunreaktion n = 37	schwache HER-3- Immunreaktion n = 12	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Wachstums- fraktion Ki67	5 %	9 %	7,5 %	-

Tabelle 15: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Wachstumsfraktion Ki67 in Stromazellen.

4.1.1.2.2 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und dem rASRM-Stadium der untersuchten Patientinnen

Die Angabe des rASRM-Krankheitsstadiums lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, so dass nur die Ergebnisse dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einbezogen wurden. Zwischen der HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen und dem rASRM-Krankheitsstadium der untersuchten Patientinnen lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor, wie die erhobenen Daten in Tabelle 16 verdeutlichen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,22$).

HER-3- Immunreaktion/ Stadium	keine HER-3- Immunreaktion n = 45	schwache HER-3- Immunreaktion n = 12	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
rASRM I n = 20	15/45 (33,3 %)	4/12 (33,3 %)	1/4 (25 %)	-
rASRM II n = 16	10/45 (22,2 %)	6/12 (50 %)	0/4 (0 %)	-
rASRM III n = 11	8/45 (17,8 %)	1/12 (8,3 %)	2/4 (50 %)	-
rASRM IV n = 14	12/45 (26,7 %)	1/12 (8,3 %)	1/4 (25 %)	-

Tabelle 16: Immunreaktion von HER-3 in Stromazellen in den vier rASRM-Endometriosestadien.

4.1.1.2.3 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und der *Parität der Patientinnen*

Vergleicht man den Anteil der Nullipara unter den Frauen mit fehlender, schwacher und mit mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen, so stellt man fest, dass die Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Parität aufweisen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,95$) (Tabelle 17).

HER-3- Immunreaktion/ Parität	keine HER-3- Immunreaktion n = 45	schwache HER-3- Immunreaktion n = 13	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Nullipara n = 49	36/45 (80 %)	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)	-
Para n = 13	9/45 (20 %)	3/13 (23 %)	1/4 (25 %)	-

Tabelle 17: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und Parität.

4.1.1.2.4 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und der *Symptomatik der Patientinnen*

Die Angabe über das Vorliegen von Unterbauchschmerzen lag bei 60 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 60 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Unterbauchschmerzen waren bei Frauen mit einer schwachen bzw. mittleren HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen häufiger (75 % bzw. 100 %) vorhanden als bei Frauen mit fehlender HER-3-Immunreaktion (72,7 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,48$) (Tabelle 18).

HER-3- Immunreaktion/ Unterbauch- schmerzen	keine HER-3- Immunreaktion n = 44	schwache HER-3- Immunreaktion n = 12	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Unterbauch- schmerzen n = 45	32/44 (72,7 %)	9/12 (75 %)	4/4 (100 %)	-
keine Unterbauch- schmerzen n = 15	12/44 (27,3 %)	3/12 (25 %)	0/4 (0 %)	-

Tabelle 18: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und dem Vorliegen von Unterbauchschmerzen.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysmenorrhoe lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysmenorrhoe war bei Frauen ohne bzw. mit einer schwachen HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen häufiger (84,1 % bzw. 84,6 %) vorhanden als bei Frauen mit einer mittleren HER-3-Immunreaktion (50 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,23$) (Tabelle 19).

HER-3- Immunreaktion/ Dysmenorrhoe	keine HER-3- Immunreaktion n = 44	schwache HER-3- Immunreaktion n = 13	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Dysmenorrhoe n = 50	37/44 (84,1 %)	11/13 (84,6 %)	2/4 (50 %)	nicht vorhanden
keine Dysmenorrhoe n = 11	7/44 (15,9 %)	2/13 (15,4 %)	2/4 (50 %)	nicht vorhanden

Tabelle 19: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und dem Vorliegen von Dysmenorrhoe.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyspareunie nur bei 58 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 58 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Die Häufigkeit einer Dyspareunie war unabhängig von der HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,88$) (Tabelle 20).

HER-3- Immunreaktion/ Dyspareunie	keine HER-3- Immunreaktion n = 42	schwache HER-3- Immunreaktion n = 12	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Dyspareunie n = 30	21/42 (50 %)	7/12 (58,3 %)	2/4 (50 %)	-
keine Dyspareunie n = 28	21/42 (50 %)	5/12 (41,7 %)	2/4 (50 %)	-

Tabelle 20: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und dem Vorliegen von Dyspareunie.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysurie lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysurie war bei Frauen mit mittlerer HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen häufiger (25 %) vorhanden, als bei Frauen ohne bzw. mit schwacher HER-3-Immunreaktion (15,9 % bzw. 7,7 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,64$) (Tabelle 21).

HER-3- Immunreaktion/ Dysurie	keine HER-3- Immunreaktion n = 44	schwache HER-3- Immunreaktion n = 13	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Dysurie n = 9	7/44 (15,9 %)	1/13 (7,7 %)	1/4 (25 %)	-
keine Dysurie n = 52	37/44 (84,1 %)	12/13 (92,3 %)	3/4 (75 %)	-

Tabelle 21: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und dem Vorliegen von Dysurie.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyschezie nur bei 60 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 60 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Die Häufigkeit einer Dyschezie war bei Frauen unabhängig von der HER-3-Immunreaktion in den Stromazellen (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,84$) (Tabelle 22).

HER-3- Immunreaktion/ Dyschezie	keine HER-3- Immunreaktion n = 44	schwache HER-3- Immunreaktion n = 12	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 4	starke HER-3- Immunreaktion n = 0
Dyschezie n = 12	8/44 (18,2 %)	3/12 (25 %)	1/4 (25 %)	-
keine Dyschezie n = 48	36/44 (81,8 %)	9/12 (75 %)	3/4 (75 %)	-

Tabelle 22: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in Stromazellen und dem Vorliegen von Dyschezie.

4.1.1.3 HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen

Stromazellen, die nicht direkt dem Drüsenepithel anlagen und in ihrer Struktur starke Ähnlichkeit mit glatten Muskelzellen aufwiesen, wurden getrennt von den anderen, dem Drüsenepithel dicht aufliegenden Stromazellen beurteilt. Allerdings fanden sich diese muskelzellähnlichen Stromazellen nur in 48 der 62 (77,42 %) untersuchten Proben.

HER-3 wurde von 16 dieser 48 Proben (33,3 %) nicht exprimiert, 22 von 48 Proben (45,8 %) zeigten eine schwache, 8 von 48 Proben (16,7 %) eine mittlere und 2 von 48 Proben (4,2 %) eine starke HER-3-Immunreaktion (vergleiche Abbildung 7).

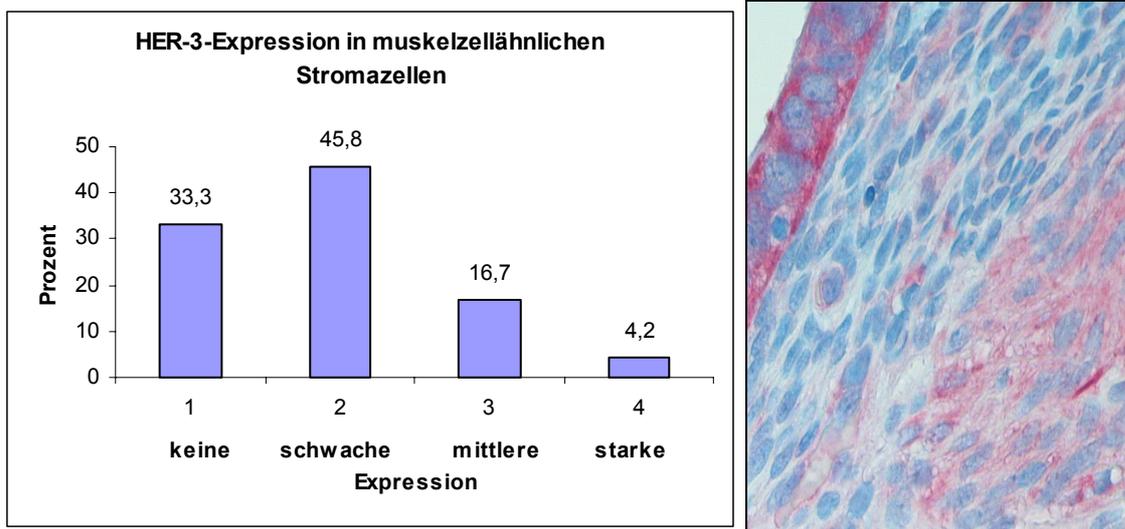


Abbildung 7: Die Graphik zeigt die Verteilung der HER-3-Immunreaktion im Zytoplasma von muskelzellähnlichen Stromazellen, das Bild (400x) zeigt im rechten unteren Bildabschnitt ein Beispiel starker HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.1.3.1 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der *Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression und Wachstumsfraktion Ki67*

Die stromale Östrogenrezeptorexpression lag nur für 43 der 48 Proben mit muskelzellähnlichen Stromazellen vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 43 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Die Östrogenrezeptorexpression (in %) stieg mit steigender HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen ebenfalls an, wie Tabelle 23 verdeutlicht. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,46$).

HER-3-Immunreaktion/ Östrogenrezeptorexpression	keine HER-3- Immunreaktion n = 14	schwache HER-3- Immunreaktion n = 20	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 8	starke HER-3- Immunreaktion n = 1
Östrogenrezeptorexpression	76,8 %	73 %	82,5 %	90 %

Tabelle 23: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Östrogenrezeptorexpression in muskelzellähnlichen Stromazellen.

Die stromale Progesteronrezeptorexpression lag nur für 34 der 48 Proben mit muskelzellähnlichen Stromazellen vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 34 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Die Progesteronrezeptorexpression (in %) zeigte keinen statistischen Zusammenhang mit der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (Kruskal-Wallis, $p = 0,33$) (Tabelle 24).

HER-3-Immunreaktion/ Progesteronrezeptorexpression	keine HER-3- Immunreaktion n = 12	schwache HER-3- Immunreaktion n = 15	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 6	starke HER-3- Immunreaktion n = 1
Progesteronrezeptorexpression	82,5 %	78,9 %	82,5 %	85 %

Tabelle 24: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Progesteronrezeptorexpression in muskelzellähnlichen Stromazellen.

Die stromale Wachstumsfraktion Ki67 lag nur für 42 der 48 Proben mit muskelzellähnlichen Stromazellen vor, weshalb auch nur die HER-3-Untersuchungsergebnisse dieser 42 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Die Wachstumsfraktion

Ki67 (in %) zeigte keinen statistischen Zusammenhang mit der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (Kruskal-Wallis, $p = 0,28$) (Tabelle 25).

HER-3-Immunreaktion/ Wachstums- fraktion Ki67	keine HER-3- Immunreaktion n = 12	schwache HER-3- Immunreaktion n = 21	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 8	starke HER-3- Immunreaktion n = 1
Wachstums- fraktion Ki67	4,8 %	7,1 %	4,8 %	1 %

Tabelle 25: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion und Wachstumsfraktion Ki67 in muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.1.3.2 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem rASRM-Stadium der untersuchten Patientinnen

Zwischen der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (in 48 Proben vorhanden) und dem rASRM-Krankheitsstadium der untersuchten Patientinnen lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,12$) (Tabelle 26).

HER-3-Immunreaktion/ Stadium	keine HER-3- Immunreaktion n = 16	schwache HER-3- Immunreaktion n = 22	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 8	starke HER-3- Immunreaktion n = 2
rASRM I n = 18	4/16 (25 %)	7/22 (31,8 %)	5/8 (62,5 %)	2/2 (100 %)
rASRM II n = 14	4/16 (25 %)	9/22 (40,9 %)	1/8 (12,5 %)	0/2 (0 %)
rASRM III n = 8	2/16 (12,5 %)	4/22 (18,2 %)	2/8 (25 %)	0/2 (0 %)
rASRM IV n = 8	6/16 (37,5 %)	2/22 (9,1 %)	0/8 (0 %)	0/2 (0 %)

Tabelle 26: Immunreaktion von HER-3 in muskelzellähnlichen Stromazellen in den vier Endometriosestadien.

4.1.1.3.3 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der Parität der Patientinnen

Verglich man den Anteil der Nullipara unter den Frauen ohne, mit schwacher und mit mittlerer HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen (in 48 Proben vorhanden), so konnte festgestellt werden, dass von den Frauen ohne HER-3-Immunreaktion über die Frauen mit schwacher HER-3-Immunreaktion bis zu den Frauen mit mittlerer HER-3-Immunreaktion der Anteil der Nullipara zunimmt (75 %

bzw. 86,4 % bzw. 87,5 %). Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,517$) (Tabelle 27).

HER-3- Immunreaktion/ Parität	keine HER-3- Immunreaktion n = 16	schwache HER-3- Immunreaktion n = 22	mittlere HER-3- Immunreaktion n = 8	starke HER-3- Immunreaktion n = 2
Nullipara n = 39	12/16 (75 %)	19/22 (86,4 %)	7/8 (87,5 %)	1/2 (50 %)
Para n = 9	4/16 (25 %)	3/22 (13,6 %)	1/8 (12,5 %)	1/2 (50 %)

Tabelle 27: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und Parität.

4.1.1.3.4 Überprüfung einer Korrelation zwischen der HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der *Symptomatik der Patientinnen*

Die Angabe über das Vorliegen von Unterbauchschmerzen lag bei 47 der 48 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 47 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Bei einer mittleren oder starken HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen fanden sich häufiger (100 %) Unterbauchschmerzen als bei Frauen ohne oder mit schwacher HER-3-Immunreaktion (70,3 %). Die Irrtumswahrscheinlichkeit p betrug 0,049, was eine statistische Signifikanz bedeutet. Die genauen Zahlenwerte sind in Tabelle 28 dargestellt.

HER-3-Immunreaktion/ Unterbauchschmerzen	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 37	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 10
Unterbauchschmerzen n = 36	26/37 (70,3 %)	10/10 (100 %)
keine Unterbauchschmerzen n = 11	11/37 (29,7 %)	0/0 (0 %)

Tabelle 28: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Unterbauchschmerzen.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysmenorrhoe lag bei 47 der 48 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 47 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Frauen ohne bzw. mit einer schwachen HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen litten häufiger unter einer Dysmenorrhoe (86,8 %) als Frauen mit einer mittleren oder starken HER-3-Immunreaktion (66,7 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,15$) (Tabelle 29).

HER-3-Immunreaktion/ Dysmenorrhoe	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 38	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 9
Dysmenorrhoe n = 39	33/38 (86,8 %)	6/9 (66,7 %)
keine Dysmenorrhoe n = 8	5/38 (13,2 %)	3/9 (33,3 %)

Tabelle 29: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Dysmenorrhoe.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyspareunie nur bei 45 der 48 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 45 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Bei Frauen mit einer mittleren oder starken HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen fand sich häufiger (66,7 %) eine Dyspareunie als bei Frauen ohne oder mit schwacher HER-3-Immunreaktion (47,2 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,29$) (Tabelle 30).

HER-3-Immunreaktion/ Dyspareunie	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 36	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 9
Dyspareunie n = 23	17/36 (47,2 %)	6/9 (66,7 %)
keine Dyspareunie n = 22	19/36 (52,8 %)	3/9 (33,3 %)

Tabelle 30: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen einer Dyspareunie.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysurie lag bei 47 der 48 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 47 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Frauen ohne bzw. mit einer schwachen HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen litten häufiger unter einer Dysurie (18,4 %) als Frauen mit einer mittleren oder starken HER-3-Immunreaktion (11,1 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,6$) (Tabelle 31).

HER-3-Immunreaktion/ Dysurie	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 38	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 9
Dysurie n = 8	7/38 (18,4 %)	1/9 (11,1 %)
keine Dysurie n = 39	31/38 (81,6 %)	8/9 (88,9 %)

Tabelle 31: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen einer Dysurie.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyschezie nur bei 47 der 48 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 47 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Bei Frauen mit einer mittleren oder starken HER-3-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen fand sich häufiger (33,3 %) eine Dyschezie als bei Frauen ohne oder mit schwacher HER-3-Immunreaktion (18,4 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,33$) (Tabelle 32).

HER-3-Immunreaktion/ Dyschezie	keine/schwache HER-3-Immunreaktion n = 38	mittlere/starke HER-3-Immunreaktion n = 9
Dyschezie n = 10	7/38 (18,4 %)	3/9 (33,3 %)
keine Dyschezie n = 37	31/38 (81,6 %)	6/9 (66,7 %)

Tabelle 32: Gegenüberstellung von HER-3-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen einer Dyschezie.

4.1.1.4 Vergleich der HER-3-Immunreaktion in Drüsen-, Stroma- und muskelzellähnlichen Stromazellen.

Drüsenzellen exprimierten HER-3 am häufigsten (60 von 62 Proben [96,8 %] exprimierten HER-3) und am stärksten (39 von 62 Proben [62,9 %] zeigten eine mittlere bis starke Immunreaktion) von allen drei untersuchten Zelltypen.

Stromazellen zeigten in 45 von 62 Proben (72,6 %) überhaupt keine HER-3-Immunreaktion und auch nur in 13 von 62 Proben (21 %) eine schwache und in 4 von 62 Proben (6,4 %) eine mittlere HER-3-Immunreaktion.

Muskelzellähnliche Stromazellen exprimierten häufiger (32 von 48 Proben [66,7 %] exprimierten HER-3) und stärker (10 von 48 Proben [20,8 %] zeigen eine mittlere bis starke Immunreaktion) HER-3-Rezeptoren als normale Stromazellen, aber weniger als Drüsenzellen.

Eine Zusammenfassung der HER-3-Immunreaktionen in den einzelnen Zelltypen zeigt Tabelle 33.

HER-3- Immunreaktion	keine HER-3- Immunreaktion	schwache HER-3- Immunreaktion	mittlere HER-3- Immunreaktion	starke HER-3- Immunreaktion
Drüsenzellen n = 62	2/62 (3,2 %)	21/62 (33,9 %)	19/62 (30,6 %)	20/62 (32,3 %)
Stromazellen n = 62	45/62 (72,6 %)	13/62 (21 %)	4/62 (6,4 %)	0/62 (0 %)
muskelzell- ähnliche Stromazellen n = 48	16/48 (33,3 %)	22/48 (45,8 %)	8/48 (16,7 %)	2/48 (4,2 %)

Tabelle 33: Vergleich der HER-3-Immunreaktion im Zytoplasma von Drüsen-, Stroma- und muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.2 HER-4-Färbungen

Bei der immunhistochemischen Färbung mit dem anti-HER-4-Antikörper sc-283 zeigten epitheliale Drüsenzellen, Stroma- und muskelzellähnliche Stromazellen sowohl eine zytoplasmatische HER-4-Immunreaktion als auch eine nukleäre Immunreaktion von HER-4. Beide Dekorationen wurden getrennt beurteilt und in verschiedenen Scores festgehalten (vergleiche Abbildung 8).

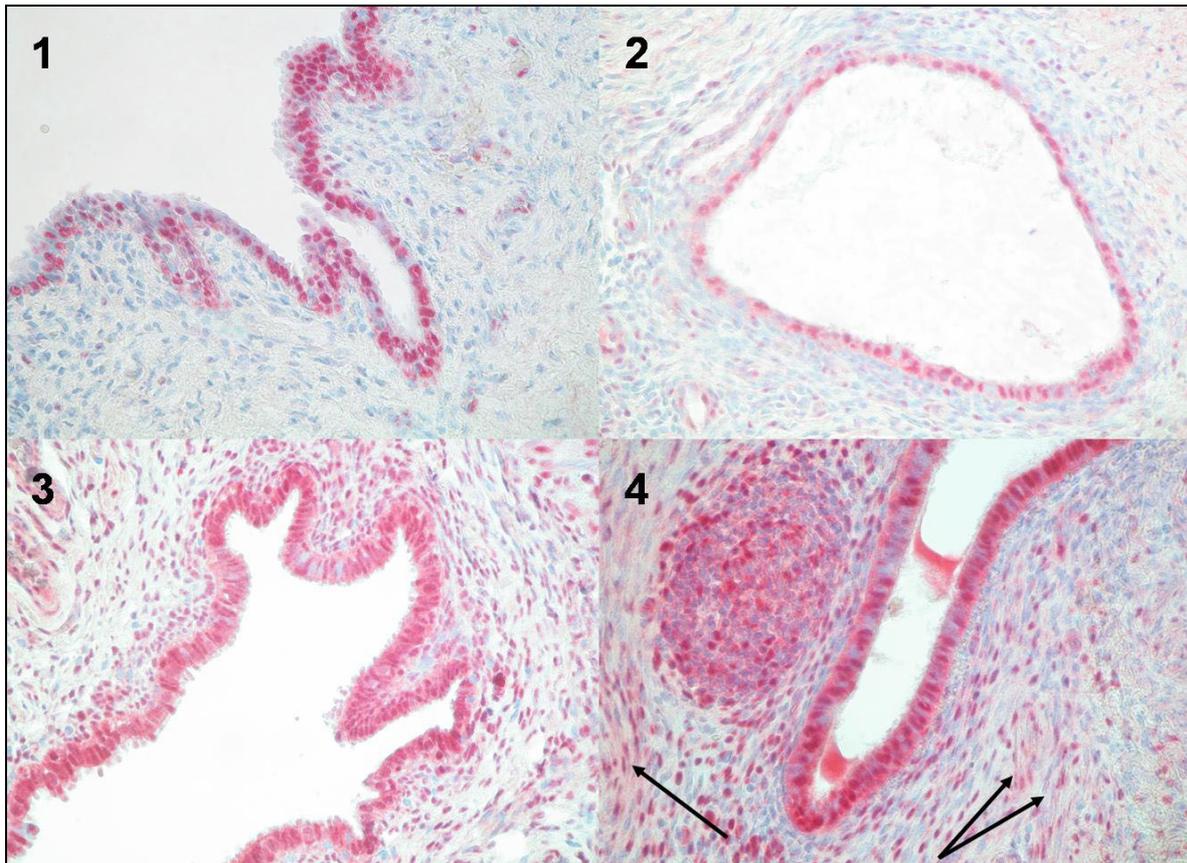


Abbildung 8: HER-4-Immunreaktion in Endometrioseläsionen und Beispiele der gegebenen Bewertungen der zytoplasmatischen Anfärbung (alle in 400x Vergrößerung).

Bild 1: keine Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, keine Immunreaktion in Stromazellen
 Bild 2: schwache Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, keine Immunreaktion in Stromazellen
 Bild 3: mittlere Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, keine Immunreaktion in Stromazellen
 Bild 4: mittlere Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, keine Immunreaktion in Stromazellen, schwache Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen (Pfeile)

4.1.2.1 HER-4-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen

In den 62 untersuchten Proben fand sich in 14/62 Fällen (22,6 %) keine, in 24 von 62 Proben (38,7 %) eine schwache, in 23 von 62 Proben (37,1 %) eine mittlere und in 1 von 62 Proben (1,6 %) eine starke zytoplasmatische HER-4-Immunreaktion (vergleiche Abbildung 9).

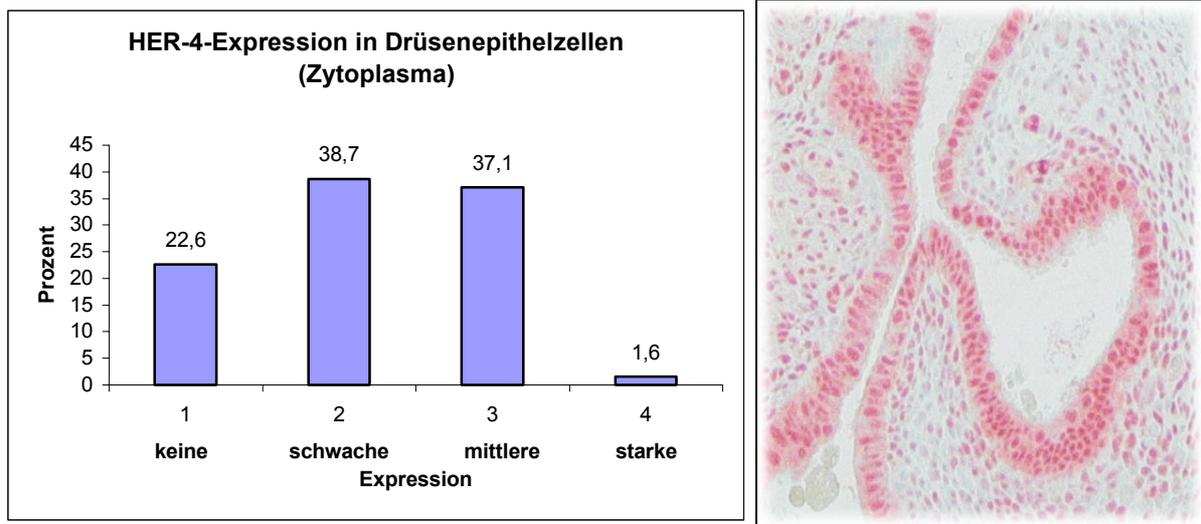


Abbildung 9: Die Graphik zeigt die Verteilung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von epithelialen Drüsenzellen, das Bild (400x) zeigt ein Beispiel einer mittleren HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der Drüsenzellen.

4.1.2.1.1 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und der *Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression und Wachstumsfraktion Ki67*

Die untersuchten Proben zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher, bei mittlerer und bei starker HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 34 angegebene Östrogenrezeptorexpression (in %). Dabei bestand ein Zusammenhang zwischen der HER-4-Immunreaktion und der Östrogenrezeptorexpression (97 % bzw. 100 % Östrogenrezeptorexpression bei mittlerer und bei starker HER-4-Immunreaktion gegenüber 94 % bzw. 89 % bei fehlender und bei schwacher HER-4-Immunreaktion), dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,06$).

HER-4-Immunreaktion/ Östrogenrezeptorexpression	keine HER-4- Immunreaktion n = 14	schwache HER-4- Immunreaktion n = 24	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 23	starke HER-4- Immunreaktion n = 1
Östrogenrezeptorexpression	94 %	89 %	97 %	100 %

Tabelle 34: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der Drüsenzellen und Östrogenrezeptorexpression in epithelialen Drüsenzellen.

Fasst man die Proben mit fehlender und schwacher bzw. mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion jeweils zu einer Gruppe zusammen, so konnte man eine statistisch

signifikant höhere Östrogenrezeptorexpression in den epithelialen Drüsenzellen mit einer mittleren und starken HER-4-Immunreaktion feststellen im Vergleich mit denjenigen ohne und mit schwacher HER-4-Immunreaktion (Mann-Whitney-Test, $p = 0,008$) (Tabelle 35).

HER-4-Immunreaktion/ Östrogenrezeptor- expression	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 35	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 22
Östrogenrezeptor- expression	91,2 %	97,3 %

Tabelle 35: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und Östrogenrezeptorexpression in epithelialen Drüsenzellen.

Die epitheliale Progesteronrezeptorexpression lag nur für 43 der 62 Proben vor, weshalb nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 43 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher, bei mittlerer und bei starker HER-4-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 36 angegebene Progesteronrezeptorexpression (in %). Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Progesteronrezeptorexpression in epithelialen Drüsenzellen ohne bzw. mit einer schwachen, mittleren oder starken HER-4-Immunreaktion (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,63$).

HER-4- Immunreaktion/ Progesteron- rezeptor- expression	keine HER-4- Immunreaktion n = 11	schwache HER-4- Immunreaktion n = 16	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 15	starke HER-4- Immunreaktion n = 1
Progesteron- rezeptor- expression	92 %	95 %	94 %	100 %

Tabelle 36: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und mittlerer Progesteronrezeptorexpression in epithelialen Drüsenzellen.

Die epitheliale Wachstumsfraktion Ki67 lag nur für 55 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 55 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei schwacher, bei mittlerer und bei starker HER-4-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 37 angegebene Wachstumsfraktion Ki67 (in %). Dabei fand sich in Drüsenzellen mit mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion eine höhere Wachstumsfraktion Ki67 als in Zellen ohne bzw. mit schwacher HER-4-Immunreaktion. Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,092$).

HER-4- Immunreaktion/ Wachstums- fraktion Ki67	keine HER-4- Immunreaktion n = 13	schwache HER-4- Immunreaktion n = 20	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 21	starke HER-4- Immunreaktion n = 1
Wachstums- fraktion Ki67	11 %	21 %	25 %	50 %

Tabelle 37: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und mittlerer Wachstumsfraktion Ki67 der epithelialen Drüsenzellen.

Fasst man die Proben mit fehlender und schwacher bzw. mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion jeweils zu einer Gruppe zusammen, so wurde dieser Unterschied deutlicher, wenn auch der Zusammenhang immer noch nicht statistisch signifikant war (Mann-Whitney-Test, $p = 0,066$) (Tabelle 38).

HER-4-Immunreaktion / Wachstumsfraktion Ki67	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 33	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 22
Wachstumsfraktion Ki67	17 %	25,9 %

Tabelle 38: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und mittlerer Wachstumsfraktion Ki67 der epithelialen Drüsenzellen.

4.1.2.1.2 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und dem rASRM-Stadium der untersuchten Patientinnen

Die Angabe des rASRM-Krankheitsstadiums lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, so dass nur die Ergebnisse dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einbezogen wurden. Zwischen der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und dem rASRM-Stadium der Endometriose konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,977$) (Tabelle 39).

HER-4- Immunreaktion/ Stadium	keine HER-4- Immunreaktion n = 14	schwache HER-4- Immunreaktion n = 24	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 23	starke HER-4- Immunreaktion n = 1
rASRM I n = 20	5/14 (35,7 %)	8/24 (33,3 %)	7/23 (30,4 %)	
rASRM II n = 16	3/14 (21,4 %)	7/24 (29,2 %)	6/23 (26,1 %)	kein
rASRM III n = 11	2/14 (14,3 %)	5/24 (20,8 %)	4/23 (17,4 %)	Stadium
rASRM IV n = 14	4/14 (28,6 %)	4/24 (16,7 %)	6/23 (26,1 %)	bekannt

Tabelle 39: Immunreaktion von HER-4 im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen in den vier Endometriosestadien.

4.1.2.1.3 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und der *Parität der Patientinnen*

Frauen mit einer mittleren/starken HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen waren häufiger Nullipara (83,3 %) als Frauen ohne bzw. mit schwacher HER-4-Immunreaktion (76,3 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,51$) (Tabelle 40).

HER-4-Immunreaktion/ Parität	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 38	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 24
Nullipara n = 49	29/38 (76,3 %)	20/24 (83,3 %)
Para n = 13	9/38 (23,7 %)	4/24 (16,7 %)

Tabelle 40: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und Parität.

4.1.2.1.4 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen und der *Symptomatik der Patientinnen*

Die Angabe über das Vorliegen von Unterbauchschmerzen lag bei 60 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 60 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Unterbauchschmerzen waren bei Frauen ohne bzw. mit schwacher HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen häufiger (77,8 %) vorhanden als bei Frauen mit mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion (70,8 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,54$) (Tabelle 41).

HER-4-Immunreaktion/ Unterbauchschmerzen	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 36	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 24
Unterbauchschmerzen n = 45	28/36 (77,8 %)	17/24 (70,8 %)
keine Unterbauchschmerzen n = 15	8/36 (22,2 %)	7/24 (29,2%)

Tabelle 41: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Unterbauchschmerzen.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysmenorrhoe lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysmenorrhoe war bei Frauen ohne bzw. mit schwacher HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen häufiger (83,8 %) vorhanden als bei Frauen mit mittlerer und

starker HER-4-Immunreaktion (79,2 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,65$) (Tabelle 42).

HER-4-Immunreaktion/ Dysmenorrhoe	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 37	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 24
Dysmenorrhoe n = 50	31/37 (83,8 %)	19/24 (79,2 %)
keine Dysmenorrhoe n = 11	6/37 (16,2 %)	5/24 (20,8%)

Tabelle 42: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Dysmenorrhoe.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyspareunie nur bei 58 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 58 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Dyspareunie war bei Frauen ohne bzw. mit schwacher HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen häufiger (52,9 %) vorhanden als bei Frauen mit mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion (50 %), wobei dieser Unterschied sehr gering und nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,83$) (Tabelle 43).

HER-4-Immunreaktion/ Dyspareunie	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 34	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 24
Dyspareunie n = 30	18/34 (52,9 %)	12/24 (50 %)
keine Dyspareunie n = 28	16/34 (47,1 %)	12/24 (50 %)

Tabelle 43: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Dyspareunie.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysurie lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysurie war bei Frauen mit mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen häufiger (16,7 %) vorhanden als bei Frauen ohne und mit schwacher HER-4-Immunreaktion (13,5 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,73$) (Tabelle 44).

HER-4-Immunreaktion/ Dysurie	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 37	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 24
Dysurie n = 9	5/37 (13,5 %)	4/24 (16,7 %)
keine Dysurie n = 52	32/37 (86,5 %)	20/24 (83,3 %)

Tabelle 44: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Dysurie.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyschezie nur bei 60 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 60 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Dyschezie war bei Frauen mit mittlerer und starker HER-4-Immunreaktion in den epithelialen Drüsenzellen häufiger (20,8 %) vorhanden als bei Frauen ohne und mit schwacher HER-4-Immunreaktion (19,4 %), wobei dieser Unterschied sehr gering und nicht statistisch signifikant war (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,89$) (Tabelle 45).

HER-4-Immunreaktion/ Dyschezie	keine/schwache HER-4-Immunreaktion n = 36	mittlere/starke HER-4-Immunreaktion n = 24
Dyschezie n = 12	7/36 (19,4 %)	5/24 (20,8 %)
keine Dyschezie n = 48	29/36 (80,6 %)	19/24 (79,2 %)

Tabelle 45: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der epithelialen Drüsenzellen und dem Vorliegen von Dyschezie.

4.1.2.1.5 Immunreaktion von HER-4 im Kern in epithelialen Drüsenzellen

Die HER-4-Immunreaktion in den Zellkernen wurde entsprechend dem Anteil exprimierender Kerne im Verhältnis zu allen Kernen einer Endometriosedrüse in einer Prozentskala bewertet. Dabei zeigten 24 von 62 Proben (38,7 %) in >81 % der Kerne eine Immunreaktion, 8 von 62 Proben (12,9 %) in 61 – 80 % der Kerne, jeweils 9 von 62 Proben (14,5 %) in 41 – 60 % , 21 – 40 % bzw. 1 – 20 % der Kerne eine Immunreaktion und 3 von 62 Proben (4,8 %) zeigten in keiner Zelle eine nukleäre Immunreaktion. Diese Daten sind in Abbildung 10 noch einmal übersichtlich dargestellt.

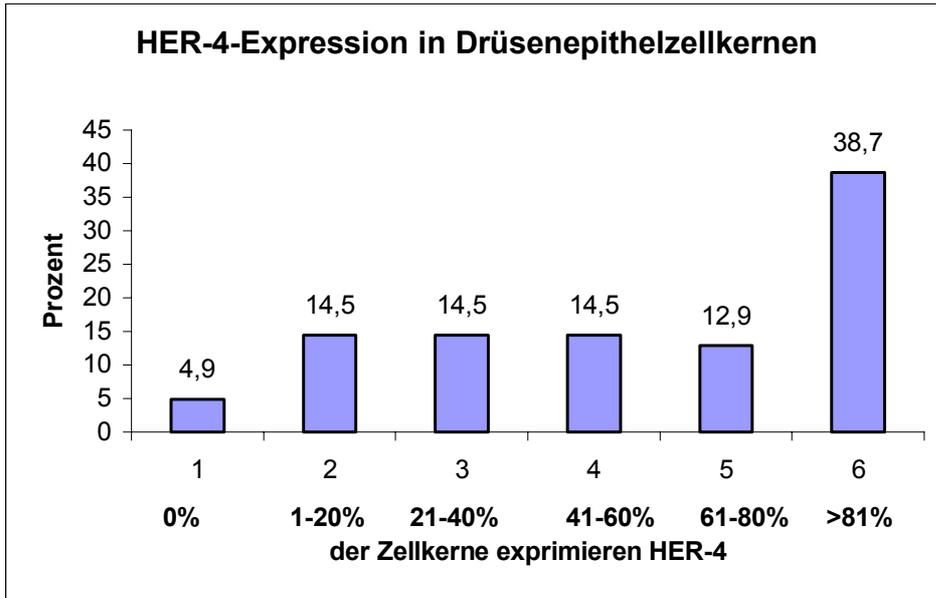


Abbildung 10: HER-4-Immunreaktion in Drüsenepithelzellkernen

4.1.2.2 HER-4-Immunreaktion in Stromazellen

Die Stromazellen exprimierten zum überwiegenden Teil keine HER-4-Rezeptoren im Zytoplasma – 58 von 62 Proben (93,6 %) zeigten keine und nur 4 von 62 Proben (6,4 %) eine schwache zytoplasmatische HER-4-Immunreaktion (vergleiche Abbildung 11).

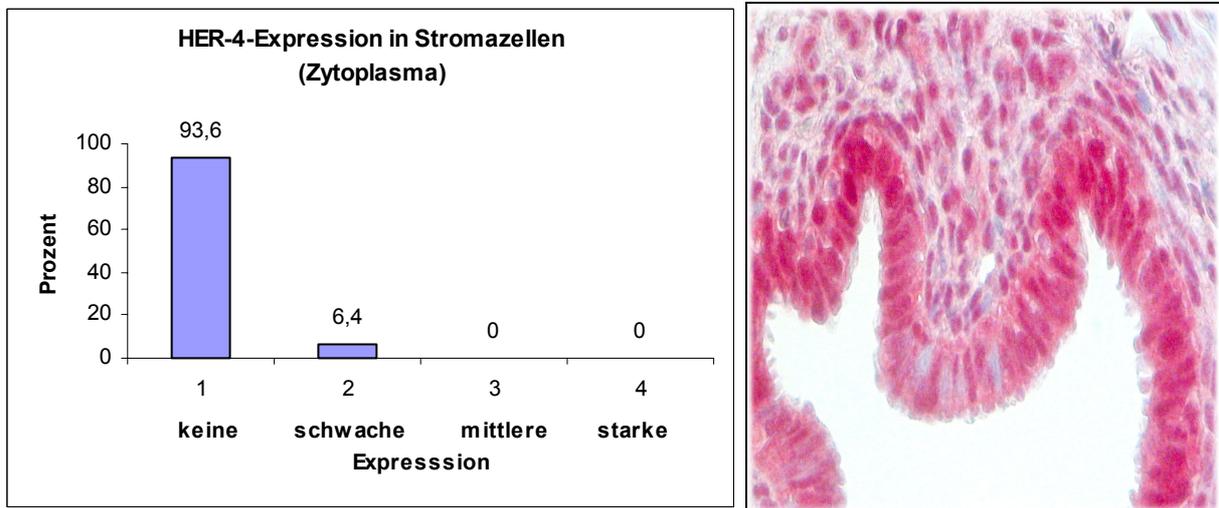


Abbildung 11: Die Graphik zeigt die Verteilung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen, das Bild (400x) zeigt das Beispiel einer schwachen HER-4-Immunreaktion in den Stromazellen.

4.1.2.2.1 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in Stromazellen und der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression und Wachstumsfraktion Ki67

Die stromale Östrogenrezeptorexpression lag nur für 54 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 54 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei einer schwachen HER-4-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 46 angegebene Östrogenrezeptorexpression (in %). Dabei fanden sich in Stromazellen ohne HER-4-Immunreaktion eine höhere Östrogenrezeptorexpression (76,4 %) als in Zellen mit einer schwachen HER-4-Immunreaktion (75 %), dieser Unterschied war allerdings sehr gering und nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,15$).

HER-4-Immunreaktion/ Östrogenrezeptorexpression	keine HER-4- Immunreaktion n = 50	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Östrogenrezeptorexpression	76,4 %	75 %	-	-

Tabelle 46: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der Stromazellen und Östrogenrezeptorexpression in Stromazellen.

Die stromale Progesteronrezeptorexpression lag nur für 41 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 41 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei einer schwachen HER-4-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 47 angegebene Progesteronrezeptorexpression (in %). Dabei fanden sich in Stromazellen ohne HER-4-Immunreaktion eine höhere Progesteronrezeptorexpression (81,9 %) als in Zellen mit einer schwachen HER-4-Immunreaktion (73,3 %), dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,47$).

HER-4-Immunreaktion/ Progesteronrezeptorexpression	keine HER-4- Immunreaktion n = 38	schwache HER-4- Immunreaktion n = 3	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Progesteronrezeptorexpression	81,9 %	73,3 %	-	-

Tabelle 47: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der Stromazellen und Progesteronrezeptorexpression in Stromazellen.

Die stromale Wachstumsfraktion Ki67 lag nur für 53 der 62 Proben vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 53 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Sie zeigten bei fehlender bzw. bei einer schwachen HER-4-Immunreaktion im Mittel (Mittelwert) die in Tabelle 48 angegebene Wachstumsfraktion Ki67 (in %). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,5$).

HER-4-Immunreaktion/ Wachstumsfraktion Ki67	keine HER-4- Immunreaktion n = 49	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Wachstumsfraktion Ki67	6,1 %	6 %	-	-

Tabelle 48: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der Stromazellen und Wachstumsfraktion Ki67 in Stromazellen.

4.1.2.2 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in Stromazellen und dem rASRM-Stadium der untersuchten Patientinnen

Die Angabe des rASRM-Krankheitsstadiums lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, so dass nur die Ergebnisse dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einbezogen wurden. Zwischen der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma der Stromazellen und dem rASRM-Stadium der Endometriose konnte kein statistischer Zusammenhang belegt werden (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,41$) (Tabelle 49).

HER-4-Immunreaktion/ Stadium	keine HER-4- Immunreaktion n = 57	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
rASRM I n = 20	20/57 (35,1 %)	0/4 (0 %)	-	-
rASRM II n = 16	15/57 (26,3 %)	1/4 (25 %)	-	-
rASRM III n = 11	10/57 (17,5 %)	1/4 (25 %)	-	-
rASRM IV n = 14	12/57 (21,1 %)	2/4 (50 %)	-	-

Tabelle 49: Immunreaktion von HER-4 im Zytoplasma der Stromazellen in den vier Endometriosestadien.

4.1.2.2.3 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in Stromazellen und der *Parität der Patientinnen*

Frauen ohne HER-4-Immunreaktion waren häufiger Nullipara (79,3 %) als Frauen mit einer schwachen HER-4-Immunreaktion (75 %). Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,83$) (Tabelle 50).

HER-4-Immunreaktion/ Parität	keine HER-4- Immunreaktion n = 58	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Nullipara n = 49	46/58 (79,3 %)	3/4 (75 %)	-	-
Para n = 13	12/58 (20,7 %)	1/4 (25 %)	-	-

Tabelle 50: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen und Parität.

4.1.2.2.4 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in Stromazellen und der *Symptomatik der Patientinnen*

Die Angabe über das Vorliegen von Unterbauchschmerzen lag bei 60 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 60 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Unterbauchschmerzen waren sowohl bei Frauen ohne als auch bei Frauen mit einer schwachen HER-4-Immunreaktion in den Stromazellen zu 75 % vorhanden (Chi-Quadrat-Test, $p = 1$) (Tabelle 51).

HER-4-Immunreaktion/ Unterbauch- schmerzen	keine HER-4- Immunreaktion n = 56	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Unterbauch- schmerzen n = 45	42/56 (75 %)	3/4 (75 %)	-	-
keine Unterbauch- schmerzen n = 15	14/56 (25 %)	1/4 (25 %)	-	-

Tabelle 51: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen und dem Vorliegen von Unterbauchschmerzen.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysmenorrhoe lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Dysmenorrhoe war bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion in den Stromazellen häufiger (82,5 %) vorhanden als bei Frauen mit schwacher HER-4-Immunreaktion

(75 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,7$) (Tabelle 52).

HER-4- Immunreaktion/ Dysmenorrhoe	keine HER-4- Immunreaktion n = 57	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dysmenorrhoe n = 50	47/57 (82,5 %)	3/4 (75 %)	-	-
keine Dysmenorrhoe n = 11	10/57 (17,5 %)	1/4 (25 %)	-	-

Tabelle 52: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen und dem Vorliegen von Dysmenorrhoe.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyspareunie nur bei 58 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 58 Proben in der statistischen Berechnung berücksichtigt. Dyspareunie war bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion in den Stromazellen geringfügig häufiger (51,9 %) vorhanden als bei Frauen mit schwacher HER-4-Immunreaktion (50 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,94$) (Tabelle 53).

HER-4- Immunreaktion/ Dyspareunie	keine HER-4- Immunreaktion n = 54	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dyspareunie n = 30	28/54 (51,9 %)	2/4 (50 %)	-	-
keine Dyspareunie n = 28	26/54 (48,1 %)	2/4 (50 %)	-	-

Tabelle 53: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen und dem Vorliegen von Dyspareunie.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysurie lag bei 61 der 62 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 61 Proben in die Berechnung einfließen. Dysurie war bei Frauen mit schwacher HER-4-Immunreaktion in den Stromazellen häufiger (25 %) vorhanden als bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion (14 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,55$) (Tabelle 54).

HER-4- Immunreaktion/ Dysurie	keine HER-4- Immunreaktion n = 57	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dysurie n = 9	8/57 (14 %)	1/4 (25 %)	-	-
keine Dysurie n = 52	49/54 (86 %)	3/4 (75 %)	-	-

Tabelle 54: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen und dem Vorliegen von Dysurie.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyschezie nur bei 60 der 62 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 60 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Dyschezie war bei Frauen mit schwacher HER-4-Immunreaktion in den Stromazellen häufiger (50 %) vorhanden als bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion (17,9 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,12$) (Tabelle 55).

HER-4- Immunreaktion/ Dyschezie	keine HER-4- Immunreaktion n = 56	schwache HER-4- Immunreaktion n = 4	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 0	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dyschezie n = 12	10/56 (17,9 %)	2/4 (50 %)	-	-
keine Dyschezie n = 48	46/56 (82,1 %)	2/4 (50 %)	-	-

Tabelle 55: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen und dem Vorliegen von Dyschezie.

4.1.2.2.5 Nukleäre Immunreaktion von HER-4 in Stromazellen

Eine Immunreaktion des HER-4 im Kern der Stromazellen zeigte sich häufiger als eine zytoplasmatische HER-4-Immunreaktion, wenn auch der Großteil (34 von 62, d.h. 54,9 %) der Proben eine Kernfärbung in nur 0 bis 20 % der Zellkerne aufwies. 3 von 62 Proben (4,8 %) zeigten in 21 – 40 % der Kerne, 11 von 62 Proben (17,7 %) in 41 – 60 % der Kerne, 8 von 62 Proben (12,9 %) in 61 – 80 % der Kerne und 6 von 62 Proben (9,7 %) in >81 % der Kerne eine HER-4-Immunreaktion. Abbildung 12 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse.

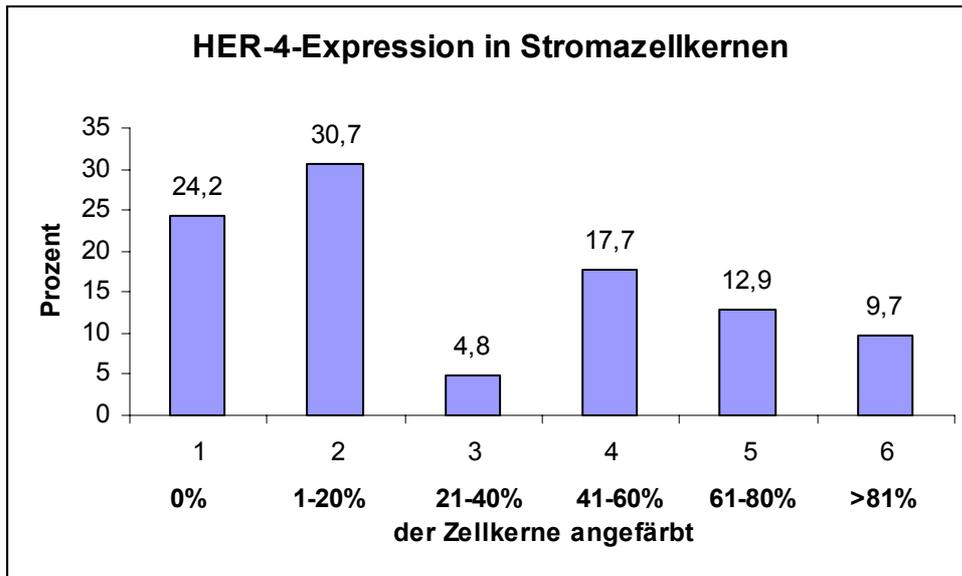


Abbildung 12: HER-4-Immunreaktion in Stromazellkernen.

4.1.2.3 HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen

Nur 48 der 62 insgesamt untersuchten Schnitte enthielten Stromazellen, die Ähnlichkeiten mit glatten Muskelzellen aufwiesen. Davon zeigten 32 von 48 Proben (66,7 %) keine, 13 von 48 Proben (27,1 %) eine schwache und 3 von 48 Proben (6,2 %) eine mittlere HER-4-Immunreaktion. Eine Übersicht dieser Ergebnisse zeigt Abbildung 13.

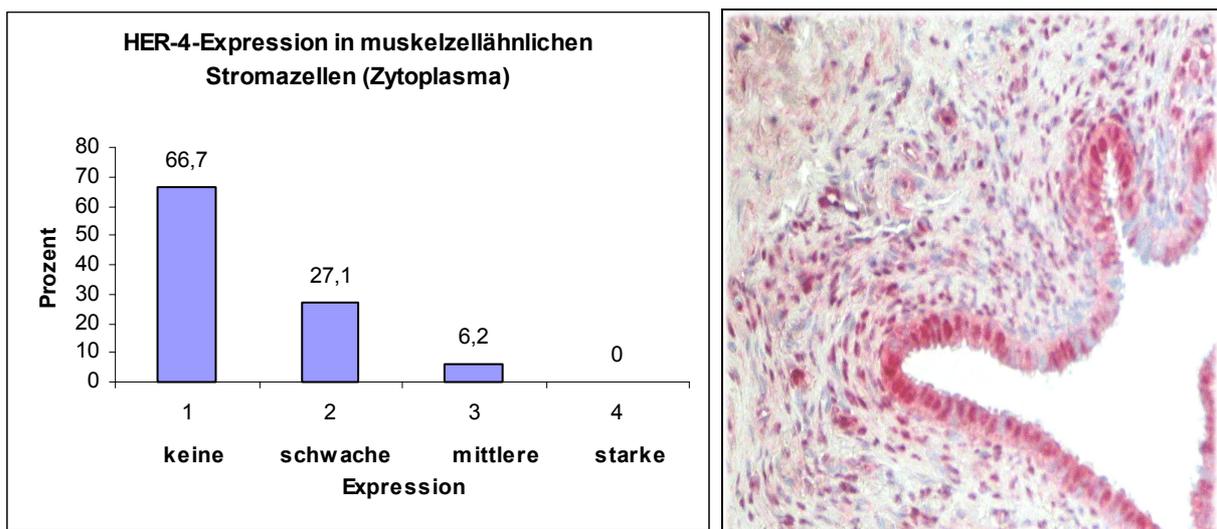


Abbildung 13: Die Graphik zeigt die Verteilung der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von muskelzellähnlichen Stromazellen, das Bild das Beispiel einer schwachen HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.2.3.1 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression und Wachstumsfraktion Ki67

Die stromale Östrogenrezeptorexpression lag nur für 43 der 48 Proben mit muskelzellähnlichen Stromazellen vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 43 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Die Östrogenrezeptorexpression (in %) stieg mit steigender HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen ebenfalls an, wie Tabelle 56 verdeutlicht. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,48$).

HER-4-Immunreaktion/ Östrogenrezeptorexpression	keine HER-4-Immunreaktion n = 29	schwache HER-4-Immunreaktion n = 11	mittlere HER-4-Immunreaktion n = 3	starke HER-4-Immunreaktion n = 0
Östrogenrezeptorexpression	75 %	76 %	87 %	-

Tabelle 56: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der Östrogenrezeptorexpression in Stromazellen.

Die stromale Progesteronrezeptorexpression lag nur für 34 der 48 Proben mit muskelzellähnlichen Stromazellen vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungsergebnisse dieser 34 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Die Progesteronrezeptorexpression (in %) stieg mit zunehmender HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen ebenfalls an, wie Tabelle 57 verdeutlicht. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,118$).

HER-4-Immunreaktion/ Progesteronrezeptorexpression	keine HER-4-Immunreaktion n = 24	schwache HER-4-Immunreaktion n = 8	mittlere HER-4-Immunreaktion n = 2	starke HER-4-Immunreaktion n = 0
Progesteronrezeptorexpression	78 %	88 %	95 %	-

Tabelle 57: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der Progesteronrezeptorexpression in Stromazellen.

Die stromale Wachstumsfraktion Ki67 lag nur für 42 der 48 Proben mit muskelzellähnlichen Stromazellen vor, weshalb auch nur die HER-4-Untersuchungs-

ergebnisse dieser 42 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Die Wachstumsfraktion Ki67 (in %) nahm mit steigender HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen ab, wie Tabelle 58 verdeutlicht. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,72$).

HER-4-Immunreaktion/ Wachstumsfraktion Ki67	keine HER-4- Immunreaktion n = 29	schwache HER-4- Immunreaktion n = 10	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 3	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Wachstumsfraktion Ki67	6,3 %	4,6 %	4,6 %	-

Tabelle 58: Gegenüberstellung der HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der Wachstumsfraktion Ki67 in Stromazellen.

4.1.2.3.2 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem rASRM-Stadium der untersuchten Patientinnen

Zwischen der HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen (in 48 Proben vorhanden) und dem rASRM-Krankheitsstadium der untersuchten Patientinnen lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,52$) (Tabelle 59).

HER-4-Immunreaktion/ rASRM-Stadium	keine HER-4- Immunreaktion n = 32	schwache HER-4- Immunreaktion n = 13	mittlere HER-4- Immunreaktion n = 3	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
rASRM I n = 18	12/32 (37,5 %)	6/13 (46,2 %)	0/3 (0 %)	-
rASRM II n = 14	8/32 (25 %)	4/13 (30,8 %)	2/3 (66,7 %)	-
rASRM III n = 8	5/32 (15,6 %)	2/13 (15,4 %)	1/3 (33,3 %)	-
rASRM IV n = 8	7/32 (21,9 %)	1/13 (7,7 %)	0/3 (0 %)	-

Tabelle 59: Immunreaktion von HER-4 in muskelzellähnlichen Stromazellen in den vier Endometriosestadien.

4.1.2.3.3 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der *Parität der Patientinnen*

Das Verhältnis von Nullipara zu Para lag sowohl bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen als auch bei Frauen mit einer schwachen oder mittleren HER-4-Immunreaktion bei 81,3 % Nullipara zu 18,8 % Para (Chi-Quadrat-Test, $p = 1$) (Tabelle 60).

HER-4-Immunreaktion/ Parität	keine HER-4- Immunreaktion n = 32	schwache/mittlere HER-4- Immunreaktion n = 16	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Nullipara n = 39	26/32 (81,3 %)	13/16 (81,3 %)	-
Para n = 9	6/32 (18,8 %)	13/16 (18,8 %)	-

Tabelle 60: Vergleich der HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der Parität.

4.1.2.3.4 Überprüfung einer Korrelation zwischen der zytoplasmatischen HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und der *Symptomatik der Patientinnen*

Die Angabe über das Vorliegen von Unterbauchschmerzen lag bei 47 der 48 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 47 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Bei Frauen mit einer schwachen oder mittleren HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen fanden sich häufiger Unterbauchschmerzen (87,5 %) als bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion (71 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,2$) (Tabelle 61).

HER-4-Immunreaktion/ Unterbauchschmerzen	keine HER-4- Immunreaktion n = 31	schwache/mittlere HER-4- Immunreaktion n = 16	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Unterbauchschmerzen n = 36	22/31 (71 %)	14/16 (87,5 %)	-
keine Unterbauchschmerzen n = 11	9/31 (29 %)	2/16 (12,5 %)	-

Tabelle 61: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Unterbauchschmerzen.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysmenorrhoe lag bei 47 der 48 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 47 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Frauen ohne HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen litten häufiger unter einer Dysmenorrhoe (87,1 %) als Frauen mit einer schwachen oder mittleren HER-4-Immunreaktion (75 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,29$) (Tabelle 62).

HER-4- Immunreaktion/ Dysmenorrhoe	keine HER-4- Immunreaktion n = 31	schwache/mittlere HER-4- Immunreaktion n = 16	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dysmenorrhoe n = 39	27/31 (87,1 %)	12/16 (75 %)	-
keine Dysmenorrhoe n = 8	4/31 (12,9 %)	4/16 (25 %)	-

Tabelle 62: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Dysmenorrhoe.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyspareunie nur bei 45 der 48 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 45 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Bei Frauen mit einer schwachen oder mittleren HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen fand sich häufiger eine Dyspareunie (56,3 %) als bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion (48,3 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,6$) (Tabelle 63).

HER-4- Immunreaktion/ Dyspareunie	keine HER-4- Immunreaktion n = 29	schwache/mittlere HER-4- Immunreaktion n = 16	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dyspareunie n = 23	14/29 (48,3 %)	9/16 (56,3 %)	-
keine Dyspareunie n = 22	15/29 (51,7 %)	7/16 (43,8 %)	-

Tabelle 63: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Dyspareunie.

Die Angabe über das Vorliegen einer Dysurie lag bei 47 der 48 Patientinnen vor, weshalb nur die Daten dieser 47 Proben in die statistische Berechnung einfließen. Frauen mit einer schwachen oder mittleren HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen litten häufiger unter einer Dysurie (25 %) als Frauen ohne HER-4-Immunreaktion (12,9 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,29$) (Tabelle 64).

HER-4- Immunreaktion/ Dysurie	keine HER-4- Immunreaktion n = 31	schwache/mittlere HER-4- Immunreaktion n = 16	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dysurie n = 8	4/31 (12,9 %)	4/16 (25 %)	-
keine Dysurie n = 39	27/31 (87,1 %)	12/16 (75 %)	-

Tabelle 64: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Dysurie.

Da die Angabe über das Vorliegen einer Dyschezie nur bei 47 der 48 Patientinnen vorlag, wurden nur die Daten dieser 47 Proben bei der statistischen Berechnung berücksichtigt. Bei Frauen ohne HER-4-Immunreaktion in den muskelzellähnlichen Stromazellen fand sich häufiger eine Dyschezie (22,6 %) als bei Frauen mit einer schwachen bis mittleren HER-4-Immunreaktion (18,8 %). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,76$) (Tabelle 65).

HER-4- Immunreaktion/ Dyschezie	keine HER-4- Immunreaktion n = 31	schwache/mittlere HER-4- Immunreaktion n = 16	starke HER-4- Immunreaktion n = 0
Dyschezie n = 10	7/31 (22,6 %)	3/16 (18,8 %)	-
keine Dyschezie n = 37	24/31 (77,4 %)	13/16 (81,3 %)	-

Tabelle 65: Gegenüberstellung von HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen und dem Vorliegen von Dyschezie.

4.1.2.3.5 Nukleäre Immunreaktion von HER-4 in muskelzellähnlichen Stromazellen

Die Kernfärbung war in den muskelzellähnlichen Stromazellen sehr heterogen ausgeprägt, wie Abbildung 14 verdeutlicht. 10 von 48 Proben (21,6 %) zeigten in 0 % der Kerne, 11 von 48 Proben (23,5 %) in 1 – 20 %, 7 von 48 Proben (13,7 %) in 21 – 40 %, 9 von 48 Proben (19,6 %) in 41 – 60 %, 3 von 48 Proben (5,9 %) in 61 – 80 % und 8 von 48 (15,7 %) Proben in > 81 % der Kerne eine HER-4-Immunreaktion.

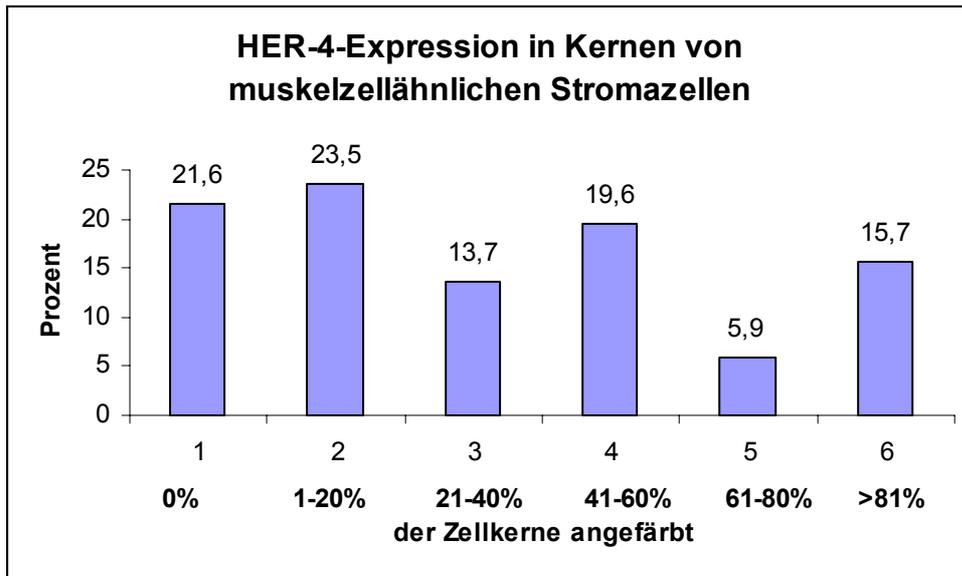


Abbildung 14: HER-4-Immunreaktion in Kernen von muskellähnlichen Stromazellen.

4.1.2.4 Vergleich der HER-4-Immunreaktion in epithelialen Drüsenzellen, Stroma- und muskellähnlichen Stromazellen.

4.1.2.4.1 Zytoplasmatische HER-4-Immunreaktion

Drüsenzellen exprimierten HER-4 am häufigsten (48 von 62 Proben [77,4 %] exprimieren HER-4 im Zytoplasma) und stärksten (24 von 62 Proben [38,7 %] zeigen eine mittlere bis starke HER-4-Immunreaktion) von allen drei untersuchten Zelltypen.

Stromazellen exprimierten dagegen kaum HER-4, 58 von 62 Proben (93,6 %) zeigten keine HER-4-Immunreaktion und nur 4 von 62 Proben (6,4 %) wiesen eine schwache HER-4-Immunreaktion auf.

Muskellähnliche Stromazellen exprimierten HER-4 häufiger (16 von 62 Proben [25,8 %] wiesen eine HER-4-Immunreaktion auf) und stärker (3 von 62 Proben [4,8 %] zeigten eine mittlere HER-4-Immunreaktion) als Stromazellen, aber nicht im gleichen Ausmaß wie epitheliale Drüsenzellen (vergleiche oben und Tabelle 66).

HER-4- Immunreaktion	keine HER-4- Immunreaktion	schwache HER-4- Immunreaktion	mittlere HER-4- Immunreaktion	starke HER-4- Immunreaktion
Drüsenzellen n = 62	14/62 (22,6 %)	24/62 (38,7 %)	23/62 (37,1 %)	1/62 (1,6 %)
Stromazellen n = 62	58/62 (93,6 %)	4/62 (6,4 %)	0/62 (0 %)	0/62 (0 %)
muskelzell- ähnliche Stromazellen n = 48	32/48 (66,7 %)	13/48 (27,1 %)	3/48 (6,2 %)	0/48 (0 %)

Tabelle 66: Vergleich der HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von epithelialen Drüsenzellen, Stroma- und muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.2.4.2 Nukleäre HER-4-Immunreaktion

Die nukleäre HER-4-Immunreaktion war in ähnlicher Weise wie die zytoplasmatische verteilt.

Drüsenzellen exprimierten HER-4 am häufigsten (59 von 62 Proben [95,2 %] zeigten eine nukleäre Immunreaktion) und stärksten (in 24 von 62 Proben [38,7 %] in mehr als 81 % der Kerne) in ihren Zellkernen im Vergleich mit allen drei untersuchten Zelltypen.

Stromazellen zeigten in 47 von 62 Proben (75,8 %) eine nukleäre Immunreaktion von HER-4, aber nur in 6 von 62 Proben (9,7 %) eine maximale nukleäre Immunreaktion (>81 % der Kerne exprimieren HER-4).

Muskelzellähnliche Stromazellen lagen mit Häufigkeit und Stärke der HER-4-Immunreaktion in ihren Zellkernen zwischen den Drüsen- und den Stromazellen. Sie zeigten eine nukleäre HER-4-Immunreaktion in 38 von 48 Proben (79,2 %) und in 8 von 48 Proben (15,7 %) exprimierten sie in mehr als 81 % der Kerne HER-4-Rezeptoren (vergleiche Tabelle 67).

HER-4- Immun- reaktion	in 0 % der Kerne	in 1 - 20 % der Kerne	in 21 – 40 % der Kerne	in 41 – 60 % der Kerne	in 61 – 80 % der Kerne	in >81 % der Kerne
Drüsen- zellen	3/62 (4,9 %)	9/62 (14,5 %)	9/62 (14,5 %)	9/62 (14,5 %)	8/62 (12,9 %)	24/62 (38,7 %)
Stroma- zellen	15/62 (24,2 %)	19/62 (30,7 %)	3/62 (4,8 %)	11/62 (17,7 %)	8/62 (12,9 %)	6/62 (9,7 %)
muskelzell- ähnliche Stroma- zellen	10/48 (21,6 %)	11/48 (23,5 %)	7/48 (13,7 %)	9/48 (19,6 %)	3/48 (5,9 %)	8/48 (15,7 %)

Tabelle 67: Vergleich der HER-4-Immunreaktion in den Kernen von Drüsen-, Stroma- und muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.3 Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion in Endometrioseherden

4.1.3.1 Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion in epithelialen

Drüsenzellen

Drüsenzellen zeigten eine höhere Immunreaktion von HER-3- als von HER-4-Rezeptoren. Nur 2 von 62 Proben (3,2 %) der Drüsenzellen exprimierten keine HER-3-Rezeptoren, allerdings hatten in 14 von 62 Proben (22,6 %) die Zellen keine zytoplasmatische HER-4-Immunreaktion. Außerdem zeigten 20 von 62 Proben (32,3 %) eine starke HER-3-Immunreaktion und nur 1 von 62 Proben (1,6 %) eine starke HER-4-Immunreaktion (vergleiche Tabelle 68).

	keine Immunreaktion	schwache Immunreaktion	mittlere Immunreaktion	starke Immunreaktion
HER-3	2/62 (3,2 %)	21/62 (33,9 %)	19/62 (30,6 %)	20/62 (32,3 %)
HER-4	14/62 (22,6 %)	24/62 (38,7 %)	23/62 (37,1 %)	1/62 (1,6 %)

Tabelle 68: Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von epithelialen Drüsenzellen.

4.1.3.2 Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion in Stromazellen

Auch Stromazellen zeigten eine höhere HER-3- als HER-4-Immunreaktion. 17 von 62 Proben (27,4 %) exprimierten HER-3 schwach oder in mittlerer Stärke, während 4 von 62 Proben (6,4 %) eine schwache HER-4-Immunreaktion und keine Probe eine mittlere oder starke HER-4-Immunreaktion aufwies. Der überwiegende Teil exprimierte weder HER-3- (72,6 %) noch HER-4-Rezeptoren (93,6 %) (vergleiche Tabelle 69).

	keine Immunreaktion	schwache Immunreaktion	mittlere Immunreaktion	starke Immunreaktion
HER-3	45/62 (72,6 %)	13/62 (21 %)	4/62 (6,4 %)	0/62 (0 %)
HER-4	58/62 (93,6 %)	4/62 (6,4 %)	0/62 (0 %)	0/62 (0 %)

Tabelle 69: Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von Stromazellen.

4.1.3.3 Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion in muskelzellähnlichen Stromazellen

In muskelzellähnlichen Stromazellen wurde HER-3 stärker exprimiert als HER-4. 32 von 48 Proben (66,7 %) exprimierten keine HER-4-Rezeptoren, wogegen HER-3-Rezeptoren nur in 16 von 48 Proben (33,3 %) vollständig fehlten. 10 von 48 Proben (20,9 %) wiesen eine mittlere bis starke HER-3-Immunreaktion auf, wogegen nur 3 von 48 Proben (6,2 %) eine mittlere und keine Probe eine starke HER-4-Immunreaktion zeigten (vergleiche Tabelle 70).

	keine Immunreaktion	schwache Immunreaktion	mittlere Immunreaktion	starke Immunreaktion
HER-3	16/48 (33,3 %)	22/48 (45,8 %)	8/48 (16,7 %)	2/48 (4,2 %)
HER-4	32/48 (66,7 %)	13/48 (27,1 %)	3/48 (6,2 %)	0/48 (0 %)

Tabelle 70: Vergleich von HER-3- und HER-4-Immunreaktion im Zytoplasma von muskelzellähnlichen Stromazellen.

4.1.4 Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen von Muskelaktin

Die immunhistochemische Anfärbung von Muskelaktin in einigen Proben, die besonders viele muskelzellähnliche Stromazellen enthielten, ergab eine deutliche Immunreaktion von Muskelaktin in eben diesen Zellen (vergleiche Abbildung 15). Diese Anfärbungen sollten nur exemplarisch den muskelzellartigen Charakter der Zellen verdeutlichen und wurden deshalb nicht einer weiteren Auswertung unterzogen.

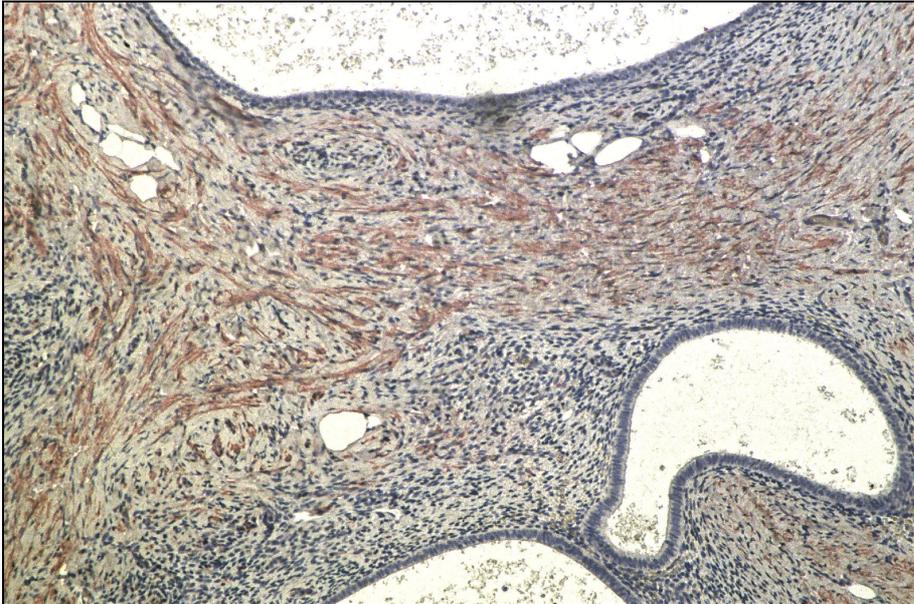


Abbildung 15: Immunhistochemische Anfärbung von Muskelaktin in den muskelzellähnlichen Stromazellen in Endometriosegewebe (100x).

4.2 Ergebnisse der Western-Blot-Analyse

Zellen der immortalisierten Zelllinie 12 Z und die aus Operationsmaterial einer Patientin (Patientin 2) angelegte Primärkultur wurden über 24h bzw. 48h verschieden vorbehandelt: Ein Teil der Zellen wurde im normalen Medium belassen, ein anderer Teil wurde in hormonfreiem Medium kultiviert. Die anschließend durchgeführte Western-Blot-Analyse ergab folgende, in Abbildung 16 dargestellten Ergebnisse:

- HER-3 und HER-4 sind sowohl in den 12Z-Zellen, als auch in der Endometrioseprimärkultur nachweisbar.
- In den 12Z-Zellen kann man nach 24 Stunden Inkubation in hormonfreiem Medium eine Zunahme der Bandenstärke von HER-3 bei 200 kDa beobachten. Dies könnte eine Zunahme der HER-3-Expression widerspiegeln. Nach 48 Stunden ist dieses Ergebnis weniger deutlich.
- In der Primärkultur von Endometriosezellen der Patientin 2 lässt sich nach 24 und nach 48 Stunden Inkubation in hormonfreiem Medium eine Zunahme der Bandenstärke von HER-3 und HER-4 erkennen.

- Bei HER-4 fällt auf, dass vor allem die Zellen der Patientin 2, aber auch in schwächerer Ausprägung die 12Z-Zellen zwei Banden im Bereich des HER-4 (zwischen 160 und 180 kDa) aufweisen.

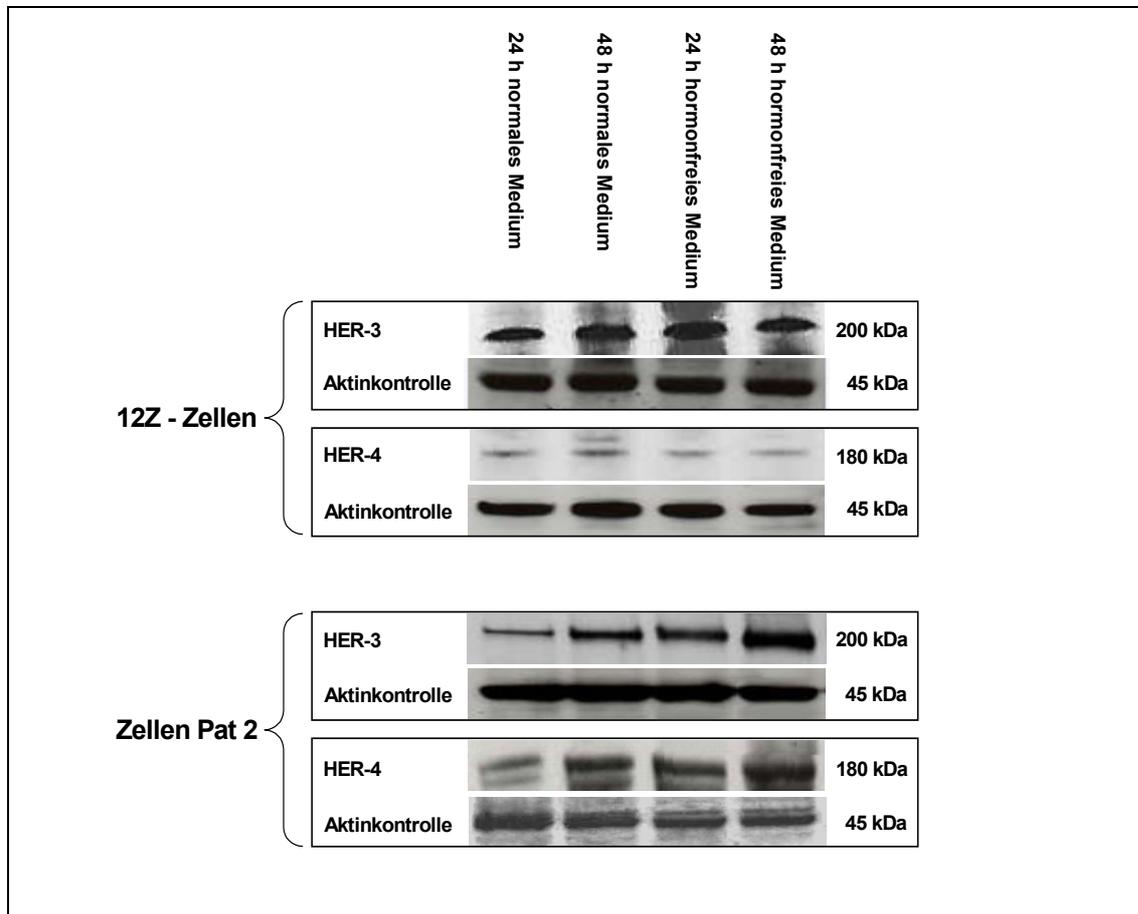


Abbildung 16: Endometriosezellen (Zelllinie 12Z und Primärkultur aus Operationsmaterial (Pat 2)) wurden jeweils über 24 bzw. 48 Stunden in normalem (89% DMEM ohne Phenolrot, 10% fetales Kälberserum und 1% Antibiotika) bzw. in hormonfreiem (89% DMEM ohne Phenolrot, 10% steroidfreies Serum und 1% Antibiotika) Medium kultiviert. Die Dichte der Zellen zum Zeitpunkt der Versuche war sub-konvergent (80% Konvergenz). Zahl der Versuche $n = 3$, mit 3 Wiederholungen in unabhängigen Versuchsansätzen.

Die 12Z-Zellen zeigen nach 24 Stunden Hormonentzug im Vergleich mit in normalem Medium kultivierten 12Z-Zellen eine Zunahme der Bandenstärke von HER-3. Nach 48 Stunden war dies nicht mehr zu beobachten. Auch die Bandenstärke von HER-4 zeigte keine Unterschiede zwischen den in normalem und den in hormonfreiem Medium kultivierten 12Z-Zellen. Allerdings ließ sich hier nach 48 Stunden das Erscheinen einer zweiten Bande im Bereich des HER-4 beobachten.

Die Zellen der Patientin 2 zeigen nach 24 und 48 Stunden Hormonentzug im Vergleich jeweils mit in normalem Medium kultivierten Zellen der Patientin 2 eine Zunahme der Bandenstärke von HER-3 und HER-4. Bei HER-4 sind wieder zwei Banden im 160 bis 180 kDa-Bereich zu beobachten. Die Kontrollen der jeweiligen Western-Blots durch Nachweis des Proteins Aktin zeigt, dass in alle Taschen des Gels die gleiche Menge an Protein aufgetragen wurde.