

3 Ergebnisse

3.1 Expression der EGF-Rezeptoren in Synzytiotrophoblasten und Zytotrophoblasten der Kontrollgruppe

3.1.1 Synzytiotrophoblasten

- **Färbeintensität**

HER1 wurde in allen 48 Präparaten (100%) und HER3 in 39 der 48 Präparate (81%) mit deutlicher Expression nachgewiesen. In den SZT dominierten starke Anfärbungen beider Rezeptoren. Nur bei HER3 waren 19% (9/48) schwache Anfärbungen festzustellen. Für HER2 zeigte sich in 50% (24/48) eine starke und in 48% (23/48) eine schwache Expression. Auffällig war die insgesamt schwach ausgeprägte HER4-Anfärbung bei 42 von 48 (88%) Präparaten. Eine starke Anfärbung wiesen 6% (3/48) auf, während sich bei 3/48 (6%) Präparaten negative Resultate ergaben (Abb. 10).

- **Zytoplasmafärbung**

Zusätzlich zur starken Zytoplasmafärbung für HER1 in 98% (47/48) und für HER3 in 85% (41/48), fanden wir nur in 2% (1/48) eine schwache Expression von HER1 und in 15% (7/48) eine schwache HER3-Expression. Bei HER2 überwog die schwache Färbung mit 34 von 48 Präparaten (71%), eine starke Expression wiesen nur 13 von 48 Präparaten (27%) auf. Für HER4 war nur in 17% (8/48) eine gering positive Färbung festzustellen, bei einer negativen HER4-Expression von 83% (40/48).

- **Kernfärbung**

Keine Kernfärbung zeigte sich in allen Fällen für HER3 sowie zu jeweils 98% (47/48) für HER1 als auch für HER2. Nur für HER4 war in 77% (37/48) eine starke Kernfärbung nachweisbar bei 13% (6/48) negativen Resultaten. Schwache Kernfärbungen zeigten sich in 2% (1/48) bei HER1 und HER2 sowie in 10% (5/48) für HER4.

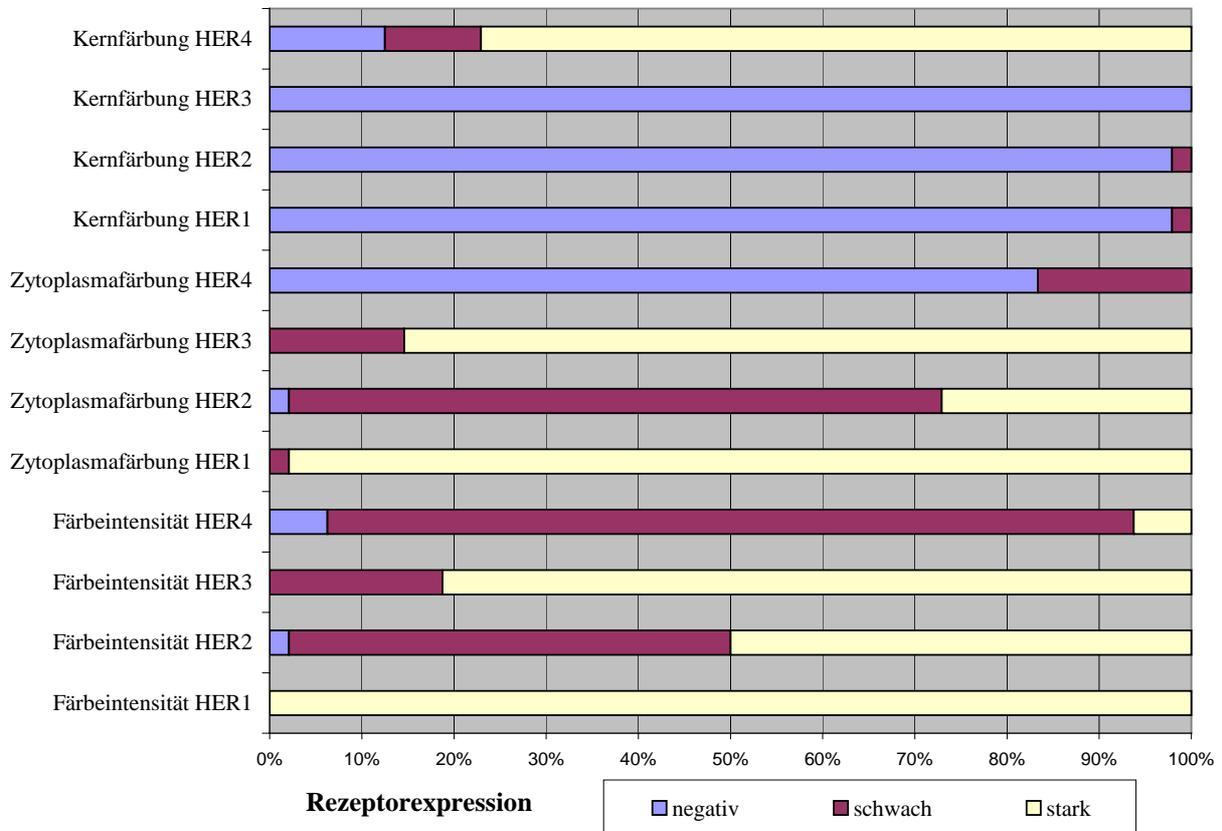


Abbildung 10: Färbeintensität, Zytoplasma- und Zellkernfärbung in SZT der Kontrollgruppe

- **Membranfärbung**

HER1 weist eine überwiegend apikal betonte Expression von 65% (31/48) sowie in 35% (17/48) eine rein apikale Expression auf. Eine kräftige, gleichmäßige Rezeptorfärbung der Zellmembranen ohne Polarisation zum Zottenmark oder zum intervillösen Raum zeigte HER3 in 100%, aber auch HER4 in 98%. Nur in 1 von 48 Fällen (2%) zeigte sich eine apikale Färbung der HER4-Rezeptoren. Im Gegensatz hierzu präsentierte HER2 ein zu 98% (47/48) deutlich apikales, also zum intervillösen Raum hin gerichtetes Expressionsmuster (Abb. 11).

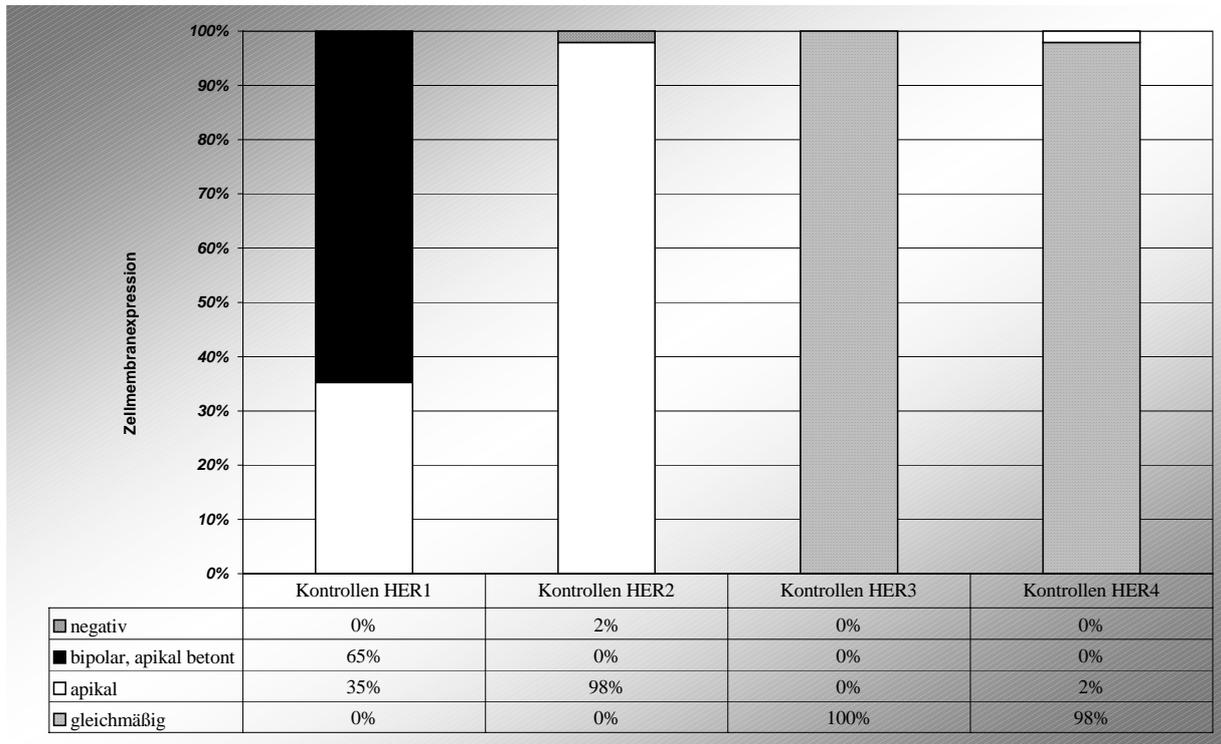


Abbildung 11: Rezeptorexpression in der Zellmembran der Synzytiotrophoblasten; apikale, basale oder gleichmäßige Ausrichtung (Kontrollgruppe)

3.1.2 Zytotrophoblasten

- **Färbeintensität**

In 56% (27/48) der Fälle gelang für HER1, in 85% (41/48) für HER3 sowie in 79% (38/48) für HER2 keine Anfärbung. HER1 bot in 44% (21/48) eine schwach positive Expression. Es zeigten sich in 21% (10/48) schwache Färbungen für HER2 und in 15% (7/48) für HER3 (Abb. 12). Völlig anders reagierte HER4 mit einer sehr kräftigen Expression in allen Präparaten.

- **Zytoplasmafärbung**

Ein Unterschied zur Gesamtfärbeintensität konnte nur für HER2 dargestellt werden. Bei 80% (38/48) negativen Anfärbungen zeigten sich in 10% (5/48) schwach positive und in 10% (5/48) stark positive Färbereaktionen (Abb. 12). HER1 wurde in 44% (21/48) schwach und in 56% (27/48) nicht exprimiert. Die HER3-Expression war in 85% (41/48) negativ und in 15%

(7/48) schwach positiv, während HER4 eine 100%ige starke Zytoplasmafärbung zeigte (Abb. 12).

- **Kernfärbung**

Gemeinsames Merkmal von HER1, HER2 und HER3 war eine negative Kernfärbung zu 100% (Abb.12). Für HER4 zeigte sich eine höhere Kernaffinität mit schwacher Expression in 79% (38/48) und stark positiven Kernfärbungen in 19% (9/48).

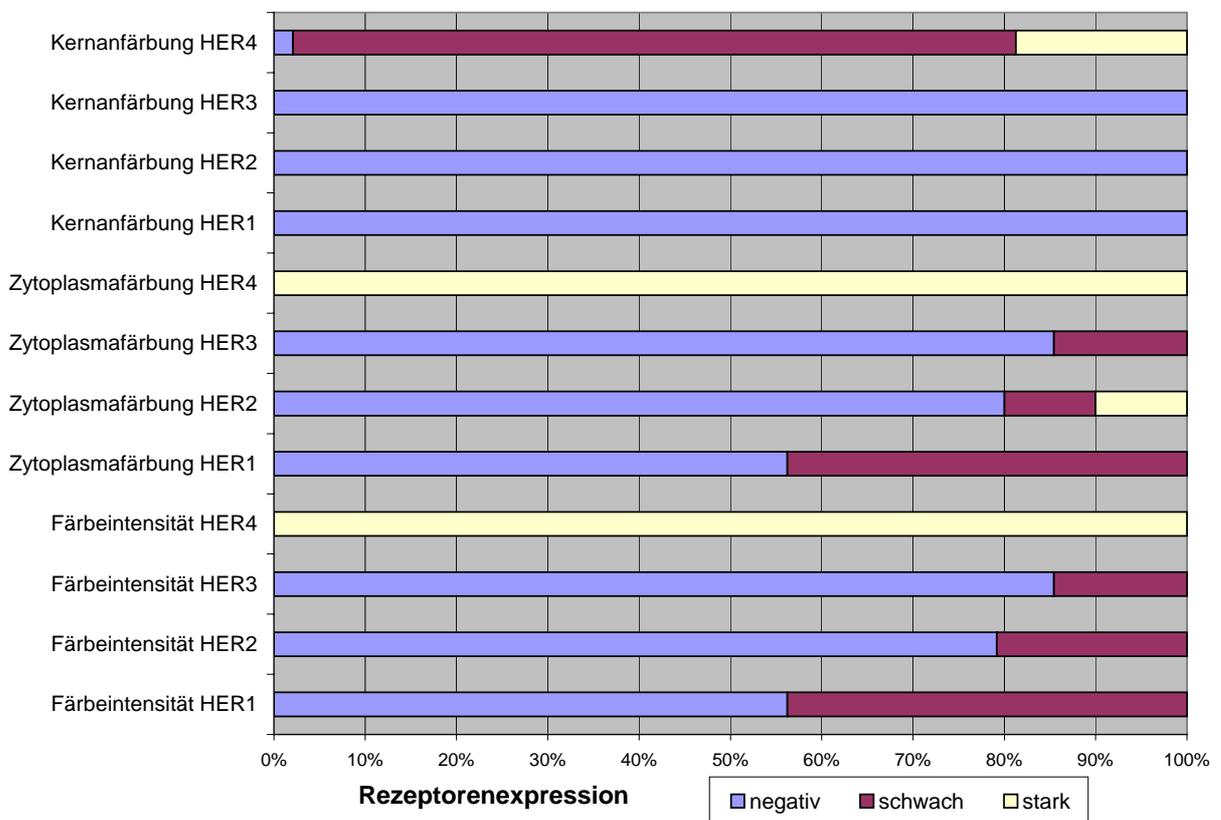


Abbildung 12: Färbeintensität, Zytoplasma- und Zellkernfärbung in ZT der Kontrollgruppe

- **Membranfärbung**

Für HER1 zeigten sich neben der zu 56% (27/48) negativen Expression auch in 42% (20/48) gleichmäßige und bei 2% (1/48) basale Anfärbungen. Demgegenüber war für HER2 in 81% (39/48) und für HER3 in 85% (41/48) eine negative Expression und zu 19% (9/48) versus

15% (7/48) eine gleichmäßige Färbung festzustellen. Alle HER4-Rezeptoren wiesen eine gleichmäßige Anfärbung der Zellemembran auf (Tab. 6).

Tabelle 6: Zellmembranexpression der Rezeptoren HER1 ,2 ,3 und 4 (Kontrollgruppe)

Rezeptorenexpression an der Zellmembran	HER1	HER2	HER3	HER4
gleichmäßig	42%	19%	15%	100%
apikal	0%	0%	0%	0%
basal	2%	0%	0%	0%
negativ	56%	81%	85%	0%

3.2 Expression der EGF-Rezeptoren in SZT und ZT bei Patientinnen mit HES

3.2.1 Synzytiotrophoblasten

- **Färbeintensität**

Die Synzytiotrophoblasten von Frauen mit HES zeigten in 100% (43/43) eine starke Expression von HER1 und in 88% (38/43) von HER3. Während für HER1 eine durchgehend stark positive Expression festgestellt wurde, waren für HER3 auch 7% (3/43) schwache und 5% (2/43) negative Färbungen nachweisbar. HER2 wies in 44% (19/43) eine schwache und in 54% (23/43) eine starke Expression auf. HER4 präsentierte überwiegend schwache (51%; 22/43) und negative (40%; 17/43) Färbungen, wobei sich in 9% (4/43) eine starke Färbung zeigte (Abb. 13).

- **Zytoplasmafärbung**

Eine starke Färbung für HER1 war in 39/43 (91%) und für HER3 in 33/43 Fällen (76%) nachweisbar, mit einem gering höheren Anteil von 19% (8/43) schwacher HER3-Färbung gegenüber 9% (4/43) bei HER1. Wie bei der Färbeintensität wies auch die Zytoplasmafär-

bung in 5% (2/43) eine negative Expression für HER3 auf. Für HER2 war in 86% (37/43) eine schwach positive Expression sowie in 12% (5/43) eine starke Färbung zu belegen. HER4 wurde in 70% (30/43) nicht und in 26% (11/43) schwach exprimiert, in 4% (2/43) war eine kräftige Expression darstellbar (Abb. 13).

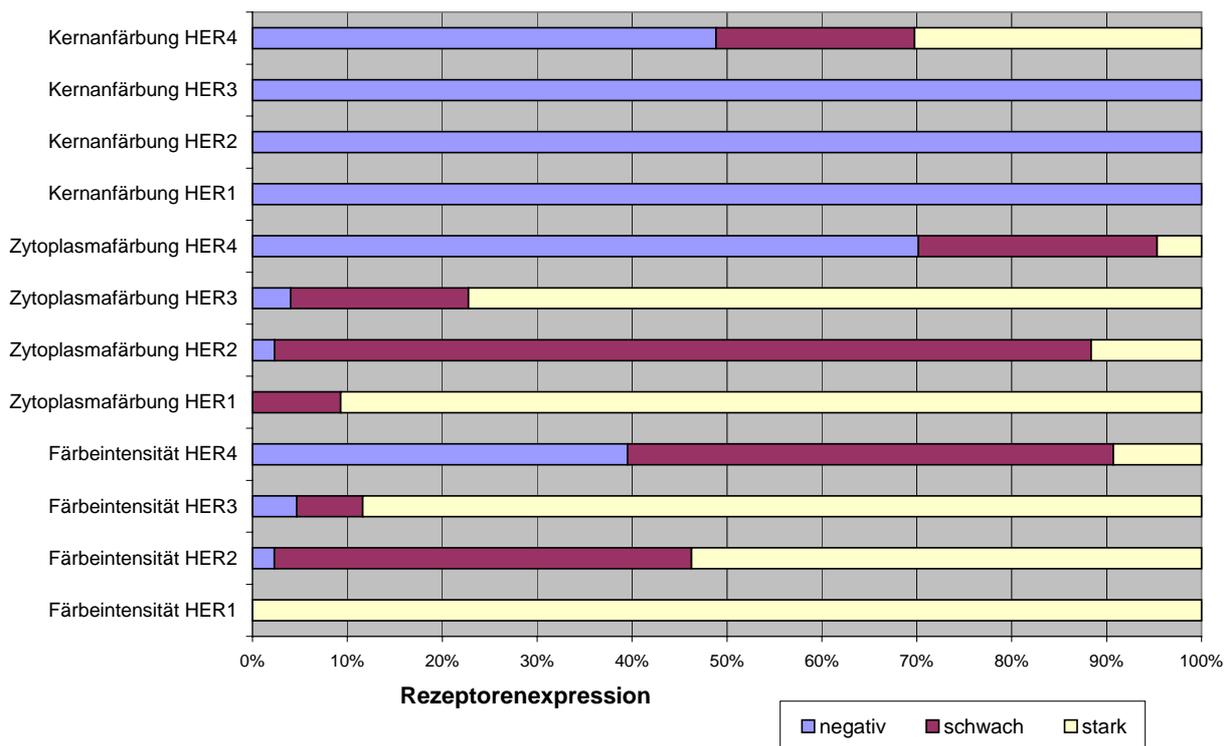


Abbildung 13: Färbeintensität, Zytoplasma- und Zellkernfärbung in SZT der HES-Gruppe

- **Kernfärbung**

Es konnte keine Zellkernanfärbung für HER1, HER2 und HER3 nachgewiesen werden. Die Kernaffinität von HER4 bietet ein heterogenes Bild. Neben 49% (21/43) negativen Ergebnissen präsentierten sich in 21% (9/43) schwach positive und in 30% (13/43) der Fälle stark positive Kernfärbungen (Abb. 13).

- **Membranfärbung**

Eine gleichmäßige Membranexpression ist für HER3 in 95% (41/43) der Fälle und für HER4 in 93% (40/43) der Fälle zu erkennen. Keine Anfärbung konnte zu 7% (3/43) bei HER4 und in 5% (2/43) bei HER3 sowie in 2% (1/43) bei HER2 nachgewiesen werden. HER2 präsentierte mit 98% (42/43) rein apikalen Membranfärbungen ein eindeutiges Bild. Demgegenüber zeigte HER1 in 23% (10/43) ein apikales Expressionsmuster und nur in 2% (1/43) eine gleichmäßige Färbung. Mit 73% (31/43) bipolaren Färbungen mit apikaler Betonung und 2% (1/43) bipolaren Färbungen mit basaler Betonung zeigten sich für HER1 sehr variable Rezeptorexpressionsmuster (Tab. 7).

Tabelle 7: Expression der Rezeptoren in der Zellmembran der SZT von Frauen der HES-Gruppe

Membranexposition	HER1	HER2	HER3	HER4
gleichmäßig	1	0	41	40
apikal	10	42	0	0
bipolar, apikal betont	31	0	0	0
bipolar, basal betont	1	0	0	0
negativ	0	1	2	3

3.2.2 Zytotrophoblasten

- **Färbeintensität**

HER4 zeigte als einziger Rezeptor eine 100%ige starke Expression. Für HER1 fand sich in 53% (23/43) der histologischen Schnitte eine schwache Färbung. HER2 wies bei 30% (13/43) der Fälle sowie HER3 in 35% (7/43) eine schwache Expression auf. Fehlende Farbaktionen wurden für HER1 in 40% (18/43), für HER2 in 68% (29/43) und für HER3 in 65% (28/43) der Fälle dokumentiert (Abb. 14).

- **Zytoplasmafärbung**

Das Zytoplasma zeigte in 56% (24/43) eine schwache, in 4% (2/43) eine starke und in 40% (17/43) eine negative spezifische HER1-Färbung. Auch HER2 zeigte in 67% (29/43) eine negative und in 26% (11/43) eine schwach positive Expression, bei 7% (3/43) starken Färbungen. Sehr ähnlich ist die Darstellung von HER3 mit 65% (28/43) negativer und 35% (15/43) schwacher Expression. Demgegenüber stellen sich in 86% (37/43) der Fälle starke bzw. in 14% (6/43) schwache HER4-Färbungen dar (Abb. 14).

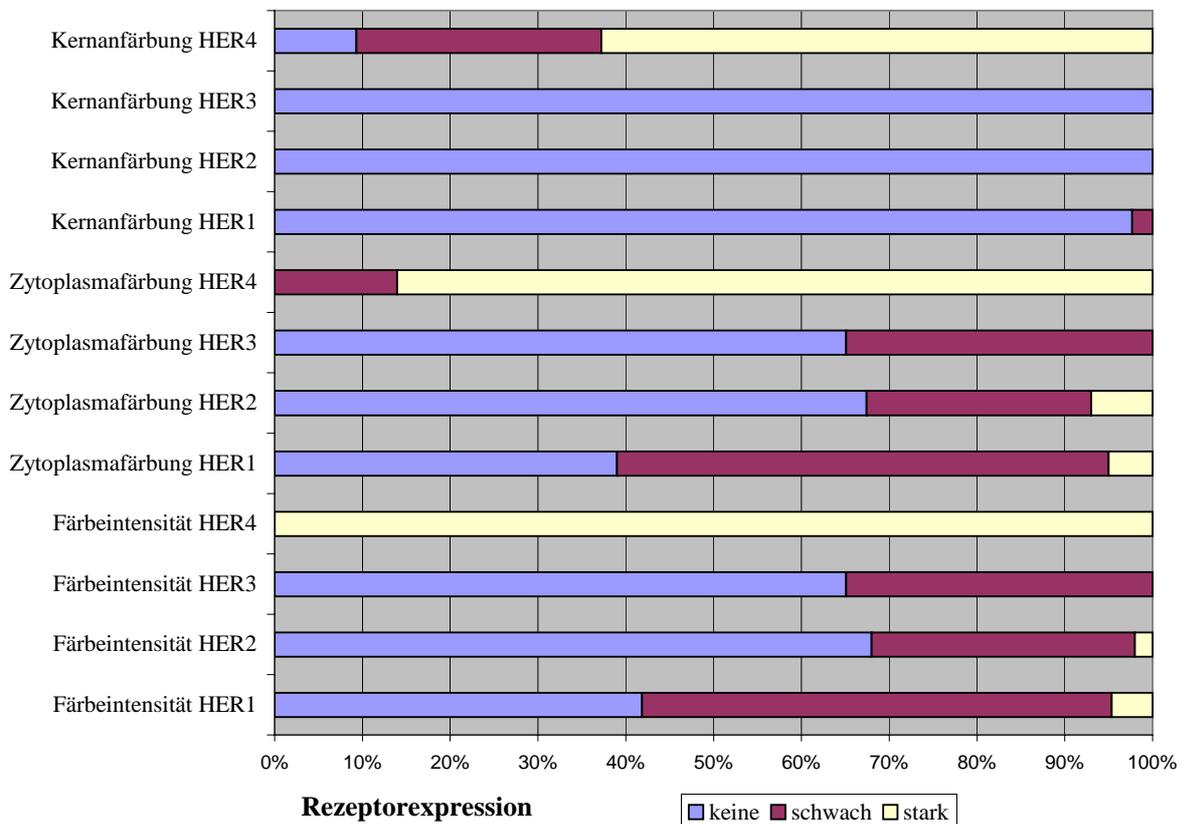


Abbildung 14: Färbeintensität, Zytoplasma- und Zellkernfärbung in ZT der HES-Gruppe

- **Kernfärbung**

Die Kernfärbungen der Rezeptoren HER2 und HER3 waren negativ, während für HER1 bei 2% (1/43) eine schwache Kernfärbung festgestellt wurde. Das nukleäre Expressionsmuster von HER4 wies deutliche Differenzen auf. So zeigten 28% (12/43) aller Präparate schwach positive und weitere 63% (27/43) stark positive Kernfärbungen, während 9% (4/43) der Fälle negativ blieben (Abb. 14).

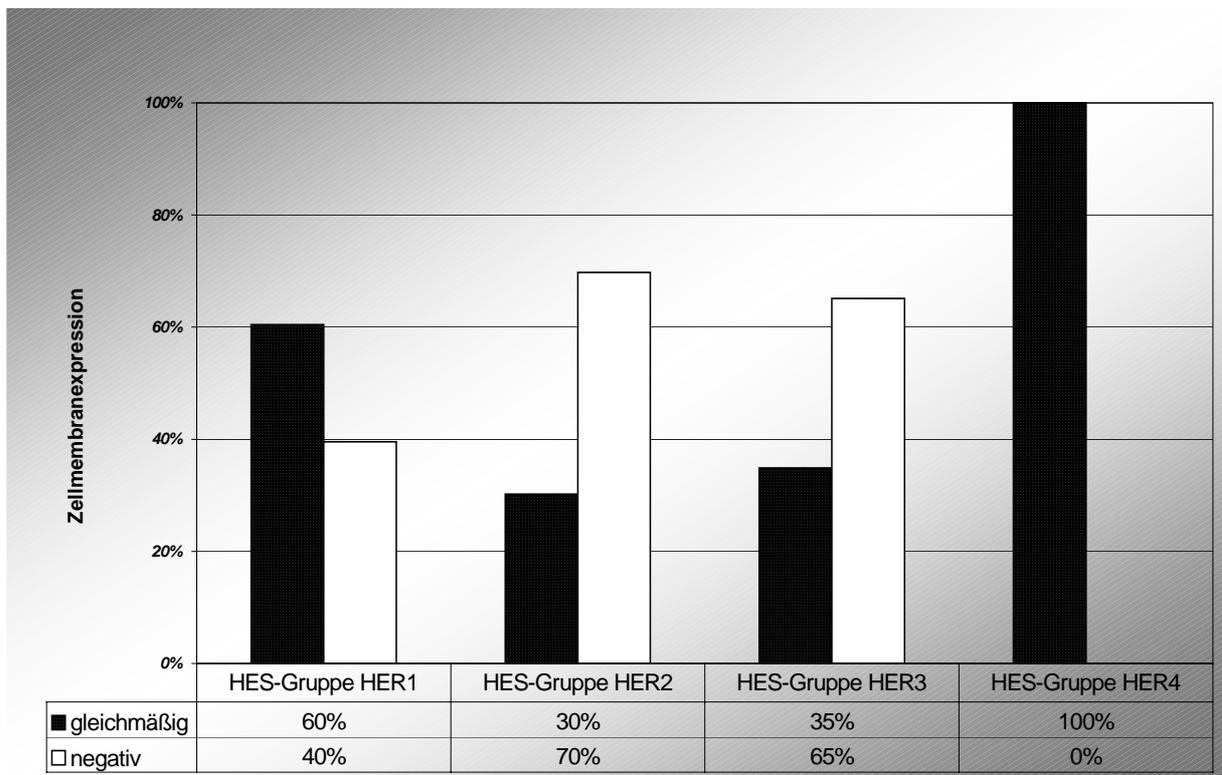


Abbildung 15: Expression der EGF-Rezeptoren in der Zellmembran der ZT von Frauen der HES-Gruppe

- **Membranfärbung**

HER1 zeigte in 60% (26/43) eine gleichmäßige und in 40% (17/43) eine fehlende Anfärbung der Zellmembran. Für HER2 ließ sich in 30% (13/43) der Fälle sowie für HER3 in 35% (15/43) ein gleichmäßiges Färbemuster nachweisen, wobei HER2 in 70% (30/43) und HER3 in 65% (28/43) nicht exprimiert wurde. HER4 zeigte eine zu 100% gleichmäßige Anfärbung der Zellmembran (Abb. 15).

3.3 Stroma

Die Auswertung erfolgte in Anlehnung an die Beurteilung der Trophoblastenfärbungen, wie auf Seite 28 beschrieben. Da häufig mehrere Zellarten angefärbt wurden, erfolgte im Diagramm eine Zusammenfassung im Sinne einer anteilmäßigen Expression je Rezeptor und Zellart (Abb. 16).

Bei überwiegend negativer Expression für HER1 gab es keine wesentlichen Differenzen im Färbemuster des Stromagewebes von Normalkollektiv und HES-Gruppe.

HER2 zeigte in der HES-Gruppe in 56% (24/43) der Fälle keine Stromafärbung und eine Fibroblastenfärbung in 33% (14/43). In der Normalgruppe waren 52% (25/48) der Fälle negativ, bei ähnlicher Fibroblastenaffinität mit 31% (15/48). Auffällig ist neben mehreren Einzelfärbungen der Anteil der Endothelanfärbung in der Kontrollgruppe mit 10% (5/48) für HER2. Wesentliche Differenzen im Färbemuster des Stromagewebes von Normalkollektiv und HES-Gruppe gab es bei überwiegend negativer Expression für HER1 nicht.

HER3 bot geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede ($p=0,575$) in den fibroblastären Expressionsmustern mit 31% (15/48) der Kontrollen versus 40% (17/43) in der HES-Gruppe. Den 33% (16/48) HER3-negativen Präparaten der Kontrollgruppe stehen nur 19% (8/43) in der HES-Gruppe gegenüber ($p=0,523$). Geringe Unterschiede zeigten sich ebenfalls in der Ausprägung der perivaskulären Anfärbung mit 17% (7/43) in der HES-Gruppe gegenüber den Kontrollen mit 10% (5/48). Bei den Mehrfachnennungen (Zusammenfassungen von annähernd gleichverteilter Expression in unterschiedlichen Zellen wie Fibroblasten, Endothel und perivaskulären Fasern) dominierten Fibroblasten und perivaskuläre Färbungen mit jeweils knapp über 20%.

Wesentliche Differenzen sind für HER4 nicht festzustellen. Die fibroblastäre HER4-Expression von 67% (32/48) der Normalgruppe unterscheiden sich von den 43% (19/43) in der HES-Gruppe statistisch nicht signifikant ($p=0,452$). Wenn die entsprechenden Mehrfachnennungen mit Endothel/Fibroblastenanteil hinzugerechnet werden, zeigten beide Gruppen eine nahezu komplette Fibroblastenfärbung in jeweils 98% (42/43; HES) respektive 98% (47/48; Kontrollen) der Fälle.

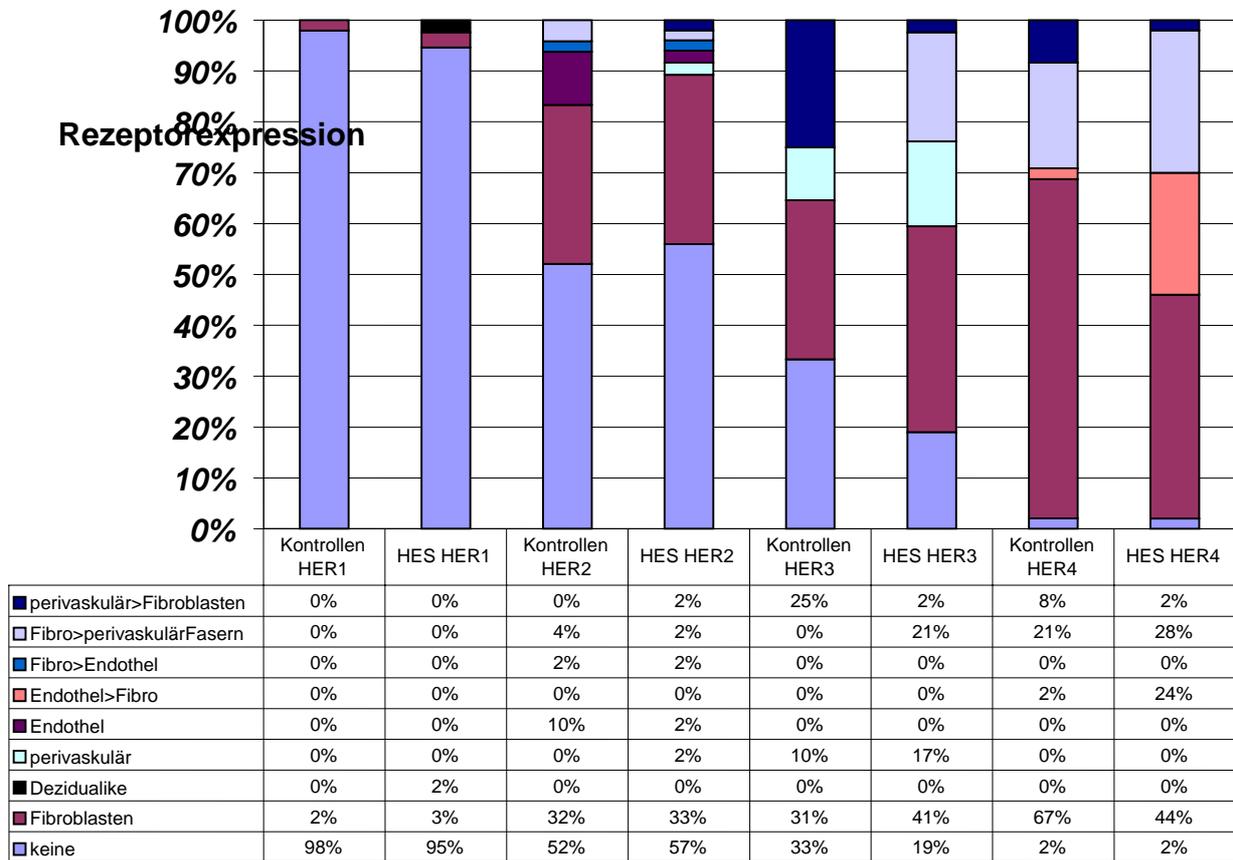


Abbildung 16: Stromafärbung aller Rezeptoren beider Gruppen