

Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der Gynäkomastie

R. BÄSSLER und A. SCHÄFER

Pathologisches Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

Eingegangen am 9. September 1969

The Electron Microscopic Cytomorphology of Gynecomastia

Summary. The electron microscopic cytomorphology of gynecomastia is described in 5 patients cases (aged from 17 to 71 years) and compared with the fine structure of the male mammary gland. The histologic features in these cases are characterised by tubular proliferation with elongation and branching of ducts, the so-called tubular form of gynecomastia.

1. The gynecomastia is characterized by hyperplasia of duct epithelium. The main cell types are prismatic clear cells. Due to compressions in the sheets of epithelial cells the single cells lose their original shape. In the apical poles of the cells protrusions of cytoplasm develop that are discharged into the lumina of the ducts. Commonly this is called apocrine secretion. Electron microscopic investigations show no mechanism of true secretion of cellular products, such as secretory droplets. This applies to most cases of gynecomastia of the tubular form described here.

2. Buds and bridges of epithelium, one of the most distinctive features of gynecomastia, are held together and stabilised by chains of desmosomes. Many forms of regressive metamorphoses and of cell desquamation occur in the superficial cells. A sign of permanent proliferation and hyperplasia of epithelial cells is the occurrence of many centriols. Sporadically the centriols are connected with satellites and rootlets.

3. In gynecomastia myoepithelial cells are also proliferated. This phenomenon may cause the development of special structures of the basement membrane.

4. The connective tissue in gynecomastia is separated into the circumductal or circumlobular tissue (the so called "mantletissue") and the interductal or interlobular (or "supporting tissue"). The circumductal tissue is the mesenchymal trademark of gynecomastia. Electron microscopically it contains only few collagen fibrils and granular precipitations of ground-substance partly composed of hyaluronic acid.

Zusammenfassung. Anhand von 5 elektronenmikroskopisch bearbeiteten Fällen wird die Cytomorphologie der Gynäkomastie beschrieben und mit der Feinstruktur der Mamma virilis verglichen. Histologisch lag übereinstimmend die häufige tubuläre Gynäkomastie-Form vor.

1. Licht- und elektronenmikroskopisch ist die Gynäkomastie durch eine Hyperplasie des Gangepithel gekennzeichnet. Es überwiegen hochprismatische helle Zellen, sog. Hauptzellen. Durch Kompressionen im Zellverband werden die Epithelzellen passiv verformt. Dadurch bilden sich am apikalen Pol der Zellen Protuberanzen des Cytoplasmas, die abgeschnürt werden und in das Lumen gelangen können. Dieser Vorgang wird allgemein als „apokrine Sekretion“ bezeichnet. Elektronenoptisch handelt es sich nicht um Mechanismen eines „echten“ Sekretionsvorganges mit Bildung von Sekret.

2. Epithelknospen und -brücken bestehen aus Epithelverbänden, die durch Desmosomen zusammengehalten werden. Superfiziale Zellen zeigen verschiedene Grade regressiver Veränderungen und der Zelldesquamation an. Als Ausdruck der Zellproliferation werden häufig Centriole beobachtet und als Sonderformen Satelliten und sog. Rootlets beschrieben.

3. Wie das Drüsenepithel unterliegen auch Myoepithelzellen dem Proliferationsimpuls bei Gynäkomastie. Die Hyperplasie des Myoepithels hat wahrscheinlich für die Entwicklung besonderer Basalmembranstrukturen Bedeutung.

4. Das aufgelockerte circumtubuläre Mantelgewebe als mesenchymales Kennzeichen der Gynäkomastie enthält elektronenoptisch wenig kollagene Fibrillen und granulär-flockige Präzipitate einer Hyaluronsäure-haltigen Grundsubstanz.

Die Gynäkomastie ist die häufigste Erkrankung der männlichen Brustdrüse und morphologisch durch eine Hyperplasie und Differenzierung der epithelialen und mesenchymalen Anteile des Drüsenkörpers gekennzeichnet. Aus zahlreichen Einzelbeobachtungen und Untersuchungsreihen geht hervor, daß die Gynäkomastie ein polyätiologisches Symptom darstellt, das pathologisch gesteigerte Wachstumsimpulse anzeigt. Diese können in Abhängigkeit von Art und Quantität mammotroper Wirkstoffe das Gewebebild prägen und die Gynäkomastie in ein intraduktales oder solidscirrhöses Carcinom transformieren (Cardini, 1948; Krückemeyer, 1968; McDivitt, Stewart und Berg, 1968). Histopathologisch läßt sich die häufigste und typische *tubuläre Form* (*Gynaecomastia tubularis*) von der durch Ausbildung von Drüsengläppchen ausgezeichneten, „echten“ *lobulären Gynäkomastie* mit Fettsynthese in den Epithelzellen und Sekretion unterscheiden. Unter dem Einfluß ungewöhnlicher hormonaler Stimulation bei Chorionepitheliom des Hodens (Bredt, 1932) oder bei Oestrogenbehandlung von Prostatacarcinomen (Schwartz und Wilens, 1963) werden derartige Formen beobachtet. Zwischen beiden Typen der Gynäkomastie sind als „pseudolobulär“ bezeichnete Übergänge möglich. — In der Nachkriegszeit ist bei den zahlreichen Gynäkomastien die Vermehrung der bindegewebigen Anteile des Drüsenkörpers in den Vordergrund gestellt und terminologisch als Fibrosis mammae virilis zum Ausdruck gebracht worden (Nordmann, 1948; Boemke und Birkle, 1949; Ritschel und Schultz-Jena, 1950). Allen diesen auch als Fibrosis mammae bezeichneten Formen ist eine *Proliferation des Gangepithels* eigen, dessen normale 2—3 Zellreihen auf 4—6 Zellschichten erhöht werden, wobei das Auftreten von Mitosen die Intensität des Wachstums anzeigt (Karsner, 1946). Neben Epithelknospen, Adventivsprossen und Gangektasien werden nahezu regelmäßig intracanaliculäre Papillen und pseudopapilläre Wucherungen beobachtet, die die Ganglumina ausfüllen oder brückenartig überspannen können. Das *mesenchymale Kennzeichen* der Gynäkomastie ist die Vermehrung des circumcanalikulären, durch Transparenz und Zellgehalt sich abhebenden Mantelgewebes (Berka, 1911), das histo-chemisch eine positive Metachromasie ergibt, aber wenig Mucopolysaccharide enthält (Fisher und Creed, 1956; Ozello und Speer, 1958). — Dieses Mantelgewebe wird von dem eigentlichen Stroma der Mamma, dem kollagenen Stützgewebe, begrenzt, das bei Gynäkomastie zahlreiche Lymphgefäß enthält.

In den vorliegenden Untersuchungen wird die Feinstruktur von 5 Gynäkomastien beschrieben, die der häufigen tubulären Gynäkomastie-Form zugehören. Im Vergleich zur Cytomorphologie der männlichen Brustdrüse werden Morphologie des Epithels, Folgen des anhaltenden Proliferationsreizes und die Reaktionen der Epithelbasis und des Mesenchymes aufgezeigt.

Material und Untersuchungsmethoden

Von 5 Operationspräparaten ein- und beidseitiger Gynäkomastien von Männern im Alter von 17, 52, 56, 65 und 71 Jahren wurden unmittelbar nach Exstirpation des Drüsenkörpers Teile für elektronenmikroskopische Untersuchungen entnommen und in Glutaraldehyd und Osmiumsäure fixiert. Pufferung der Fixierungslösung mit Cacodylat und Collidin

bei pH 7,4, Einbettung in Durcupan, Nachkontrastierung der Schnitte mit Bleicitrat und Uranylacetat. Objektorientierung erfolgte durch Semidünnschnitte im Phasenkontrastmikroskop und nach Methylenblaufärbung. Sehr gute Ergebnisse wurden durch eine Modifikation der Versilberung nach Movat erzielt, wodurch Zellgrenzen, Kerne und Nucleoli kontrastreich dargestellt werden konnten (Abb. 1). — Das übrige Gewebe der Gynäkomastien ist in Paraffin eingebettet und mit HE, van Gieson und PAS gefärbt worden.

Ergebnisse

1. *Lichtmikroskopisch* zeigen die 5 Operationspräparate weitgehend übereinstimmende Merkmale der tubulären Gynäkomastie-Form mit gewucherten und verzweigten Drüsengängen, die von einem proliferierten Epithel mit 4—6 Schichten ausgekleidet sind. An zahlreichen Stellen haben sich Epithelknospen und Pseudopapillen ausgebildet, die die Lumina teilweise einengen oder nahezu verschließen. Als Beispiel zeigt Abb. 1 das hyper-

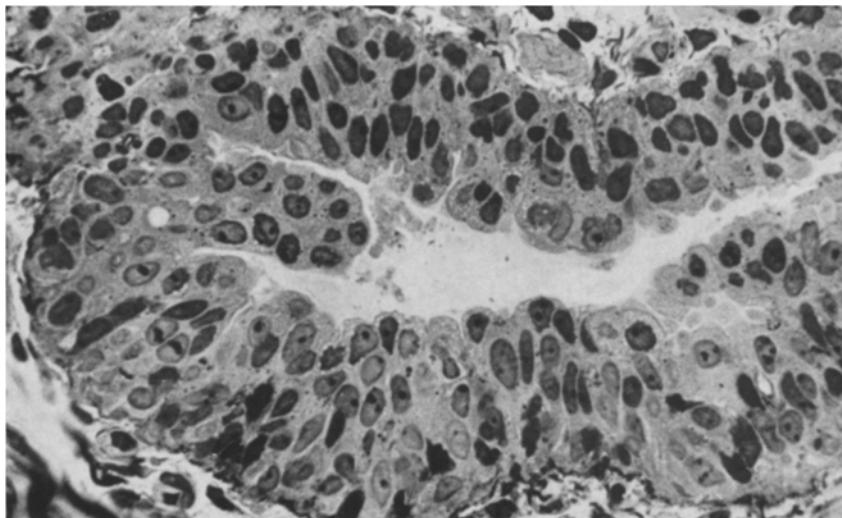


Abb. 1. Proliferierter Drüsenschlauch bei Gynäkomastie mit mehrschichtigem Epithel und pseudopapillären Epithelknospen. In den oberflächlichen Zellen zahlreiche Vakuolen und unterschiedliche Kernstrukturen. Herdförmig Epitheldesquamation und Erweiterung der Interdigitationspalten. Nucleoli von unterschiedlicher Größe und Form. Semidünnschnitt (Araldit), modifizierte Versilberung nach Movat. Vergr. 230×

plastische Epithel mit längsovalen, radiär zum Lumen ausgerichteten Kernen, deren Membranen teilweise gewellt sind und runde oder ovale Nucleoli und deren Anschnitte erkennen lassen. Der Chromatingehalt der Kerne ist in den basalen Schichten im allgemeinen stärker als in den oberflächlichen Zelllagen, in denen weite Intercellularräume und zahlreiche Vakuolen im Cytoplasma zu sehen sind. In der Drüseneinstrahlung desquamierte Zellen, Zelldetritus und wolkig-graue Präzipitate. — Die Basalmembran erscheint als ein schwarz gefärbtes Band. Allein durch ihre Topik erkennbare Myoepithelzellen lassen sich nicht identifizieren. Das Mantelgewebe ist hell, capillar- und zellreich und zeigt bei starker Vergrößerung einen Übergang zu dem faserreichen Stützgewebe.

2. *Elektronenmikroskopische Morphologie*. Die proliferierten Drüsengänge bei Gynäkomastie werden von überwiegend prismatischen und mit ihrer Längsachse radiär zur Drüseneinstrahlung orientierten Zellen mit transparentem, hellen Cytoplasma ausgekleidet. Die Kerne sind rund oder oval (Abb. 2). Das Chromatin dieser Kerne ist feinkörnig und bildet eine schmale Verdichtungszone an der

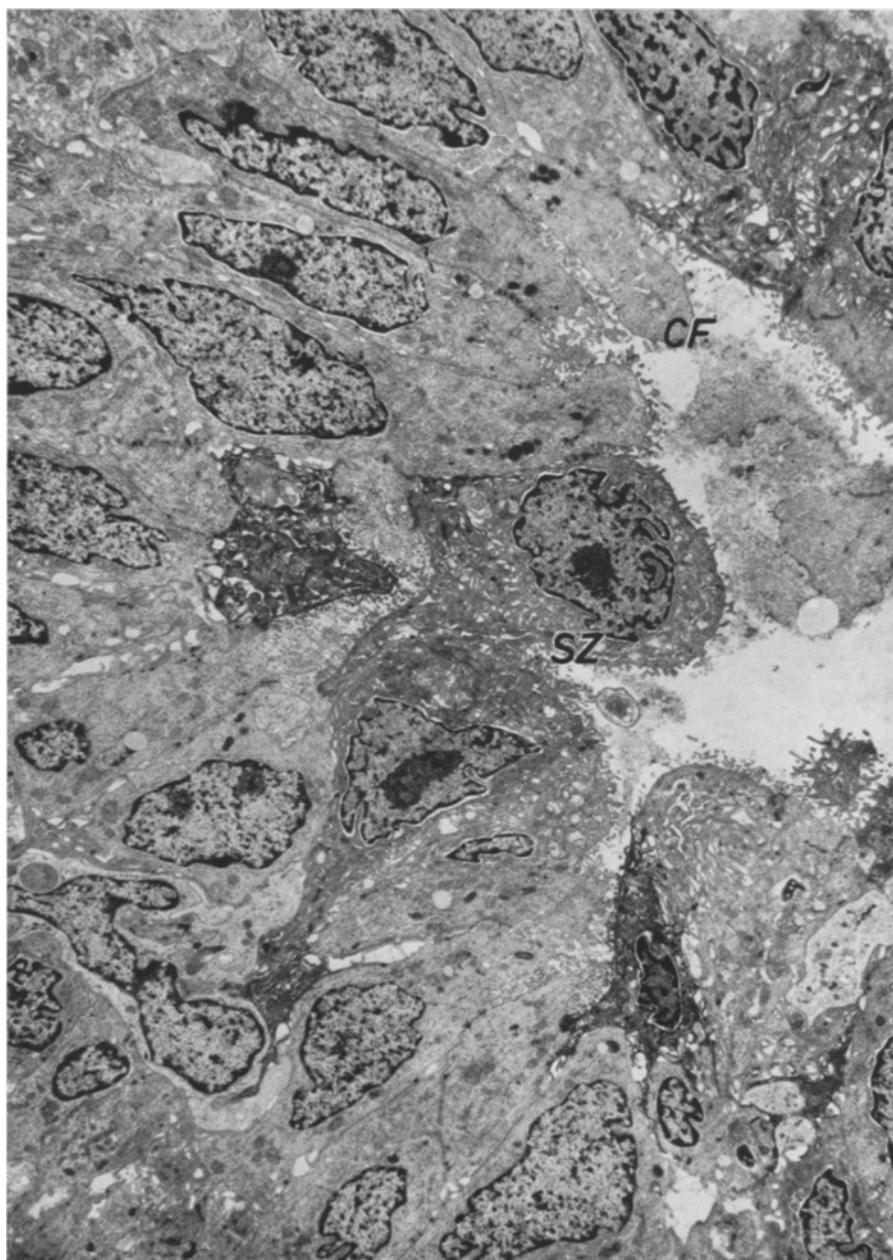


Abb. 2. Übersichtsbild eines Drüsentubulus bei Gynäkomastie. Proliferierte helle Epithelzellen mit radiärer Stellung zum Lumen. Kerne oval und langgestreckt. An der luminalen Oberfläche mehrere zungenförmige Cytoplasmafortsätze mit Mikrovilli (CF). Daneben dunkle, teilweise komprimierte und im Zustand der Desquamation befindliche Zellen mit vacuolärem Cytoplasma, sog. Superfizialzellen (SZ). Im Lumen Zelldetritus und Eiweißpräcipitate. Arch.-Nr. 244/68; em. Vergr. 1800; Abb.-Vergr. 4680

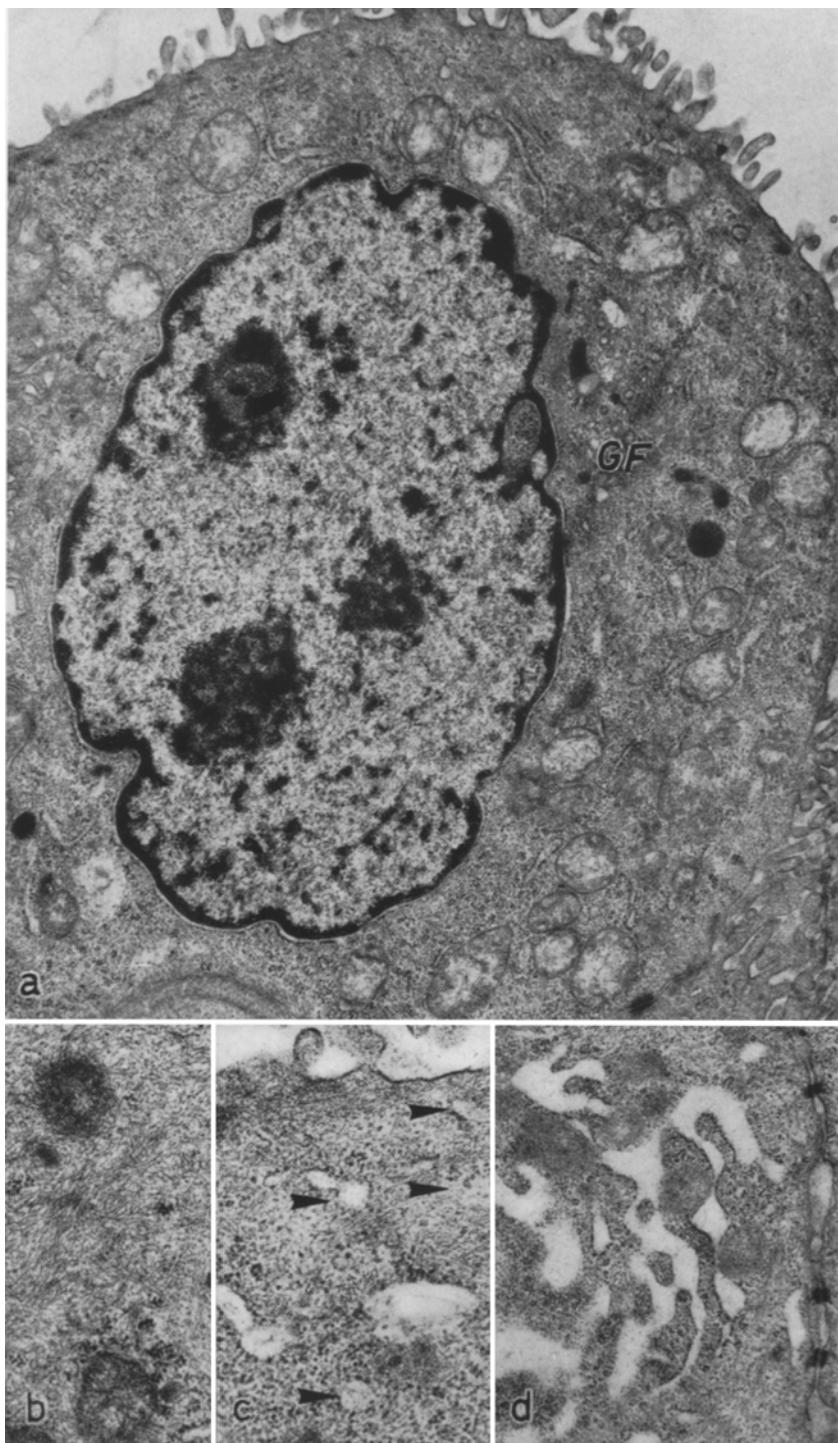


Abb. 3a—d

Kernmembran, Nucleolusanschnitte weisen differente Dichtegrade auf. In dem „hellen“ Zellplasma dieser Zellen befinden sich in fast gleichmäßiger Verteilung Ribosomen, vereinzelt schmale und kurze Lamellen eines Ergastoplasma und in kleinen Gruppen gelagerte Mitochondrien (Abb. 3a). Ihre Matrix ist fleckig-grau, die Cristae mitochondriales sind kurz, schmal und überspannen etwa ein Drittel oder die Hälfte der Matrixfläche. Neben einzelnen kontrastreichen und homogenen Lysosomen enthält das Grundplasma regelmäßig Filamente von 50—60 Å Durchmesser, die in parallelen Bündeln häufig zur Kernmembran gleichlaufend oder in Form von Filamentwirbeln gelagert sind. An der von Mikrovilli besetzten und dem Lumen zugewandten Schmalseite der Drüsenzelle liegt regelmäßig, und zwar parallel zur Zellmembran, ein Band von Filamenten in dichter Verflechtung. Zwischen den Faserbündeln oder Einzelfilamenten sind stets Ribosomengruppen oder auch Polysomen zu sehen (Abb. 3c, 5).

Während an der Basis des Zellverbandes die Membranen der Einzelzellen wenig verzahnt sind, nehmen Weite der Intercellularfugen und Digitationen nach der Oberfläche hin zu. Die zumeist gleich langen rasenförmigen Mikrovilli bilden auch Büschel oder Pseudopapillen und ragen bis in die Zellzwischenräume vor. Intracellulär werden Hohlräumbildungen beobachtet, die von Mikrovilli ausgekleidet sind (Abb. 2, 6). — Diese Befunde wurden von Haguenau (1959) auch in Carcinomzellen beschrieben.

Dem Zusammenhalt des wuchernden Epithels dienen zahlreiche *Desmosomen*, die sich stellenweise zu aufeinanderfolgenden Desmosomenketten verdichtet haben (Abb. 4a). Dabei ist regelmäßig neben der bekannten beidseitigen Verstärkung der Zellmembranen die Ausbildung von drei kontrastreichen Lamellen zwischen den Verdichtungszonen festzustellen. Zwischen den Desmosomen liegen kurze Membranabschnitte der benachbarten Zellen, die wie Brücken mit schrägem oder abgewinkeltem Verlauf die verstärkten und offensichtlich auch weniger elastischen Desmosomen verbinden. — Die dem Lumen zugewandten Zellen sind durch *Zonulae occludentes et adhaerentes* miteinander verbunden, wobei die Weite des Intercellularspaltes zumeist über 200 Å liegt.

Viel häufiger als im Epithel der männlichen und der weiblichen Mamma enthalten die superfizialen Epithelzellen *Centriole* und *Diplosomen* mit senkrecht aufeinanderstehenden Tubulussystemen, die im Anschnitt eine parallele Längsstreifung ergeben (Abb. 4b). An einem Centriol (Abb. 4c) wurden auf der Längsachse der Tubuli senkrecht stehende zeltförmige Fortsatzbildungen von gleicher Osmophilie wie die Röhrensysteme beobachtet. Die maximale Höhe dieser

Abb. 3a—d. Epithelstrukturen bei Gynäkomastie. a Oberflächliche Drüsenzelle mit Mikrovilli. Im Cytoplasma massenhaft Ribosomen, einige Ergastoplasmalamellen und zahlreiche große Mitochondrien. Kleines Golgifeld (GF) und einzelne Filamentbündel. Kern mit lockerem, gleichmäßigen Nucleoplasma und mehrfach angeschnittenem Nucleolus. Arch.-Nr. 287/68; em. Vergr. 7800; Abb.-Vergr. 17940. b Cytoplasmaausschnitt mit fibrillenreichem und ribosomenarmem Gebiet. Arch.-Nr. 286/68; em. Vergr. 12500; Abb.-Vergr. 34500. c Ribosomen- und filamenthaltiger Bezirk mit herdförmigen Aufhellungen und Lückenbildungen (Pfeile). Zellmembran und Mikrovilli an der Oberfläche. Arch.-Nr. 300/68; em. Vergr. 15000; Abb.-Vergr. 34500. d Ausgeprägte Lückenbildung im Cytoplasma mit Verdichtung und reihenförmiger Anordnung der Ribosomen zwischen Lücken und erhaltenen Cytoplasmastrukturen einer Oberflächenzelle. Arch.-Nr. 103/68; em. Vergr. 10000; Abb.-Vergr. 23000

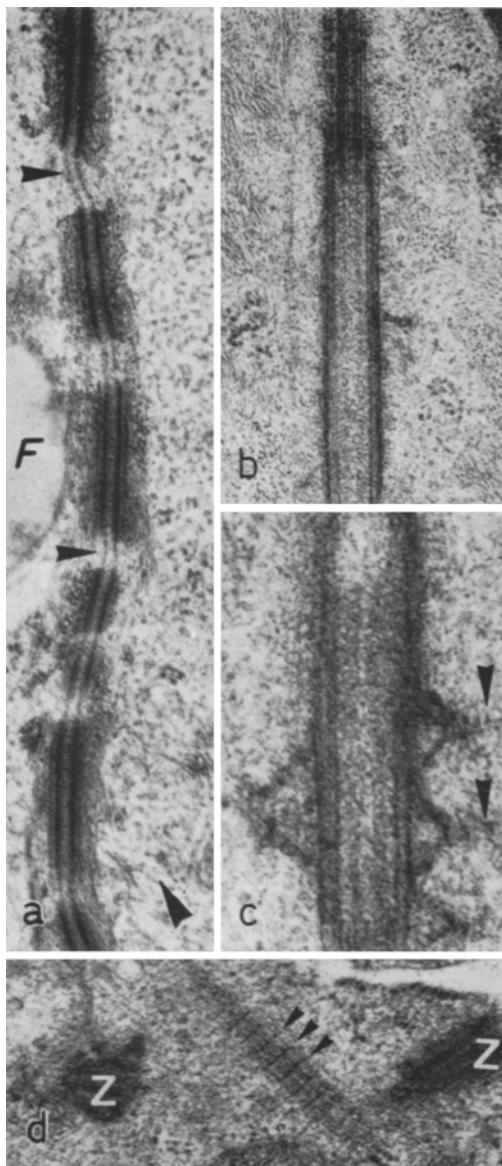


Abb. 4. a Desmosomenkette zwischen 2 Epithelzellen bei Gynäkomastie. Keine radiär einstrahlenden Fibrillenbündel. Gleichmäßige Verstärkungen der Zellmembran durch intracelluläre Ablagerung osmophilier Substanzen und lineäre Strukturen im Interzellularraum. Abknickungen des Zellmembranverlaufes zwischen den Desmosomen (Pfeile). Am linken Bildrand Fettropfen (F). Arch.-Nr. 264/68; em. Vergr. 18000; Abb.-Vergr. 45000. b Längsschnitt durch ein Centriol bei Gynäkomastie mit charakteristischen filamentären Strukturen. Arch.-Nr. 283/68; em. Vergr. 18000, Abb.-Vergr. 41450. c Längsschnitt durch ein Zentriol bei Gynäkomastie mit dachförmigen Satelliten und peripherer Fortsatzbildung und osmophilen Strukturen in angedeutet gleichmäßigen Abständen (Perioden). Pfeile. Arch.-Nr. 264/69; em. Vergr. 44000; Abb.-Vergr. 70000. d Sog. Rootlet mit segmentaler Querstreifung (Pfeile) neben zwei angeschnittenen Centriolen (Z). Arch.-Nr. 304/68; em. Vergr. 20000, Abb.-Vergr. 46000

Anlagerungen beträgt $128 \text{ m}\mu$, der Durchmesser des Hohlzylinders $180 \text{ m}\mu$. Die konvergierenden Seiten dieser Satelliten zeigen regelmäßige Verdichtungen und Aufhellungen und setzen sich — wie örtlich erkennbar — in ein osmophiles Band mit angedeuteter Querstreifung fort, wobei Verbindungen zwischen Satelliten und Rootlets möglich erscheinen (Abb. 4c, Pfeile). — Vereinzelt konnten im Centroplasma neben regulären Centriolen sog. Rootlets festgestellt werden (Abb. 4d). Als größter Längsdurchmesser wurde $0,7 \mu$, als Querschnitt $0,08 \mu$ gemessen. Bei starker Auflösung sind feine Filamente von $30-40 \text{ \AA}$ Durch-

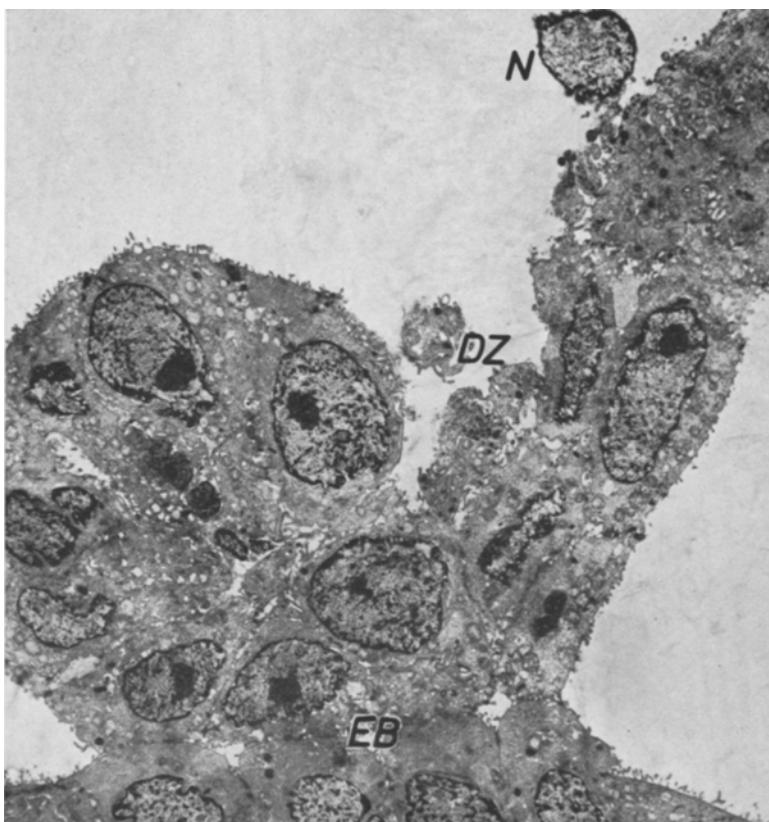


Abb. 5. Epithelknospe bei Gynäkomastie aus proliferierten Epithelzellen mit großen runden und ovalen Kernen. Kontaktflächen mit Epithelreihe an der Basis (EB). In der Knospe weite Intercellularspalten, teilweise angeschwollene Mitochondrien und Lückenbildungen im Cytoplasma. Oberflächlich desquamierte Zellbestandteile (DZ). Isolierter Kern (N). Arch.-Nr. 354/68; em. Vergr. 1800; Abb.-Vergr. 3600

messer zu erkennen, die durch schmale osmiophile Querbänder in gleichmäßige Segmente von etwa 540 Å unterteilt sind. In der Umgebung dieser „Rootlets“ sind mehrere Mitochondrien lokalisiert. Die lichtmikroskopisch sinnfälligen *Besonderheiten des Epithels* sind Ausdruck der fortdauernden Zellproliferation, wodurch die im Verband der Drüsenauskleidung befindlichen Zellen häufig zu langen und schmalen Epithelien verformt werden. (Abb. 2). In die Längsachse stellen sich auch die Kerne ein. Das apikale Cytoplasma wird mit langen und kolbigen Fortsätzen in die Drüsennichtung vorgeschoben, wodurch auch lange trichterförmige Intercellularspalten entstehen, zwischen denen oft wie die ineinandergrifffenden Zähne zweier Zahnräder Mikrovilli angeordnet sind.

Die lichtmikroskopisch für Gynäkomastie kennzeichnenden *Epithelknospen und -brücken* bestehen aus kubischen oder prismatischen Einzelzellen, die durch zahlreiche Desmosomen aneinanderhaften (Abb. 5). Damit erklärt sich die Stabilität dieser in das Ganglumen vorragenden Strukturen. Zwischen den Desmosomen sind die Intercellularräume erweitert und bilden manchmal polycyclische Lücken,

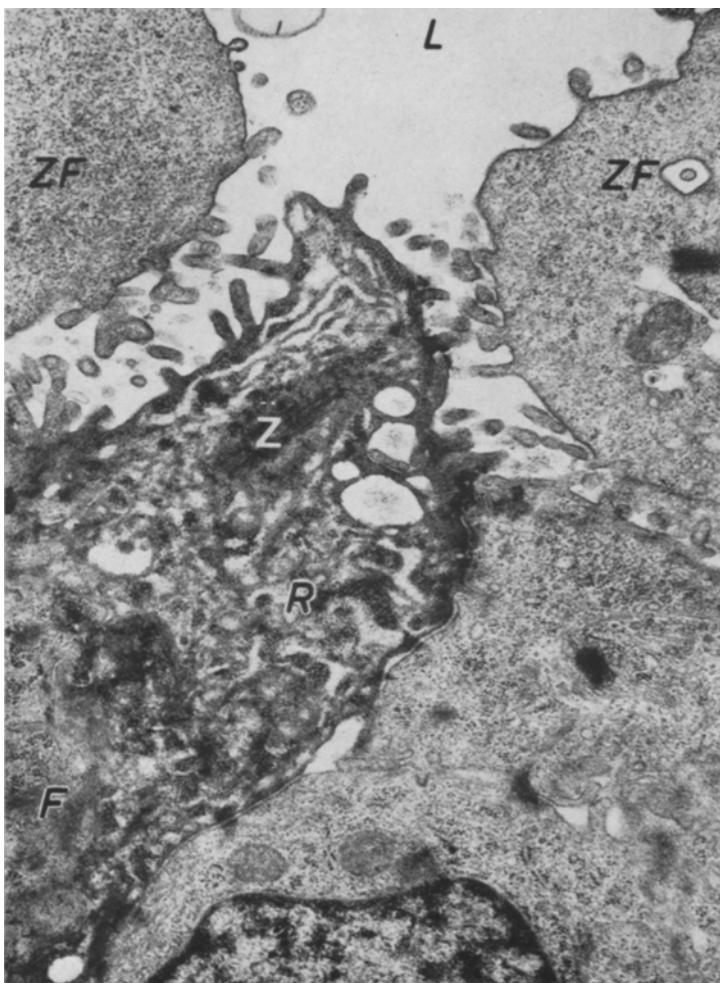


Abb. 6. Ausschnittsvergrößerung oberflächlicher Epithelzellen bei Gynäkomastie. Neben zwei pseudopodienartig vorgewölbten Zellfortsätzen (ZF). In der Mitte Teil einer stark alterierten Epithelzelle mit teilweise verdichtetem und von unregelmäßigen Lücken durchsetztem Zellplasma. Centriole (Z) im Schräg- und Querschnitt, Ribosomenhaufen (R); cytoplasmatische Filamente (F); Drüsenumlumen (L). Arch.-Nr. 305/68; em. Vergr. 9800; Abb.-Vergr. 18620

die Verbindung zur Knospenoberfläche haben und unregelmäßige Mikrovilli tragen. — Zellplasma und Organellen weichen nur wenig von den Epithelien der Wandschichten ab. Nur die Kerne haben eine gröbere und lockere Chromatinverteilung und zeigen auch Kernwandhyperchromatosen.

Zwischen den beschriebenen Zellen mit „hellem“ Cytoplasma befinden sich gewöhnlich an der Oberfläche des Epithelverbandes, gelegentlich auch intermediär und selten in der basalen Zone auffällig „dunkle“ Zellen. Die sind im Vergleich zu den häufigen helleren Zellen verformt, ihr Volumen erscheint kleiner und die umgebenden Intercellularfugen sind gewöhnlich erweitert, so daß die fingerförmigen Fortsätze nur noch teilweise miteinander in Kontakt stehen. In den

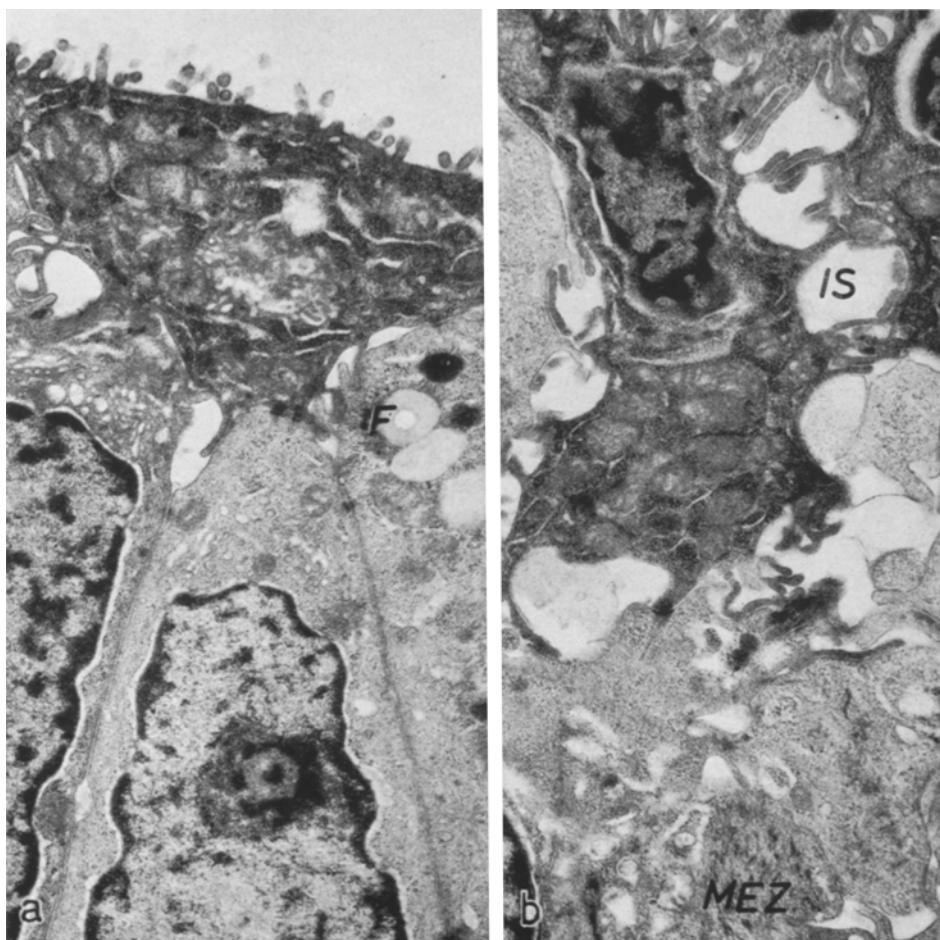


Abb. 7. a Nekrotische Epithelzelle (Superfizialzelle) an der Oberfläche des Zellverbandes bei Gynäkomastie mit starker Cytoplasmaverdichtung, unregelmäßiger Lückenbildung und angeschwollenen Mitochondrien. Intercellularräume teilweise cisternenartig erweitert. Umgebende Zellen intakt, herdförmig Fetttropfen (*F*), im apikalen Cytoplasma kleine Golgiefelder. Arch.-Nr. 101/68; em. Vergr. 5800; Abb.-Vergr. 14800. b Von stark erweiterten Intercellularspalten (*IS*) umgebene nekrotische Epithelzelle mit verdichtetem Cytoplasma und Zellkern. Mikrovilli elongiert. Im Intercellularraum Eiweißpräcipitate und pseudopodienartige Fortsätze der Nachbarzellen. An der Basis Teil einer Myoepithelzelle (*MEZ*). Arch.-Nr. 236/68; em. Vergr. 6000; Abb.-Vergr. 15000

Dehiszenzen finden sich stellenweise feine Präcipitate einer wahrscheinlich eiweißarmen Flüssigkeit oder es wölben sich pseudopodienartige Fortsätze der Nachbarzellen vor (Abb. 6, 7). — Die Mitochondrien sind angeschwollen, vergrößert, ihre Matrix ist grau und inhomogen. Auch die Zellkerne sind dichter und unterscheiden sich durch größere Nucleoli von den übrigen Zellen. Diese regressiven Veränderungen werden um so deutlicher, je näher die Zelle an der Oberfläche des Zellverbandes liegt oder in die Lichtung vorgewölbt ist. Diese enthält

zumeist granuläre oder wolkige Präcipitate, alterierte Mitochondrien, lamelläre Strukturen und Zellkerne von desquamierten und aufgelösten Zellen (Abb. 5).

In den „dunklen“ Superfizialzellen treten regelmäßig Lückenbildungen in dem von Ribosomen und Filamenten ausgefüllten Hyaloplasma auf (Abb. 6, 7). Aus kleinen ribosomenarmen Herden bilden sich freie Lücken, wobei auch die Filamente verdrängt oder komprimiert werden. Die Lücken konfluieren zu Spalten. Diese entwickeln sich zuerst und bevorzugt unter dem apikalen Plasmalemm (Abb. 3 b—d). Dabei ordnen sich die Ribosomen kettenförmig wie in einem endoplasmatischen Reticulum an, obgleich keine Membranen ausgebildet sind. In den neu entstandenen und von wässriger Flüssigkeit ausgefüllten Hohlräumen befinden sich eiweißhaltige Präcipitate. Bei Fortdauer der Desintegration des Zellplasma weisen die Epithelzellen ein aus hellen strukturlosen Spalten und aus dunklen Lamellen mit Ribosomen und Filamenten bestehendes Muster auf (Abb. 6, 7). Die in diesen Zellen fast regelmäßig auftretenden Veränderungen des Cytoplasmas sind Ausdruck regressiver Metamorphosen.

Die *basale Epithelschicht* wird in den proliferierten Drüsengängen bei Gynäkomastie von kleineren und gewöhnlich runden oder kubischen Zellen gebildet, die den basalen Zellen der Mamma virilis entsprechen. Das Cytoplasma ist hell, der Ribosomengehalt gleichmäßig, so daß diese Zellformen dem dominierenden Hauptzelltyp (B-Zellen) zuzurechnen sind. Als zweiten Zelltyp werden *dunkle*, das heißt auffällig ribosomenreiche Epithelzellen beobachtet, die als A-Typ nach Haguenaou und Arnoult (1959) bezeichnet werden und durch starke Verzahnungen sowie weite Intercellularräume hervortreten. In beiden Zellformen können dichte Filamentbündel enthalten sein. Von diesen Zellen des Gangepithels ist als dritter Typ das *Myoepithel* auch bei Gynäkomastie zu unterscheiden. Stärker als in der männlichen Brustdrüse enthalten die zumeist schräg im Epithelverband lokalisierten Myoepithelien dichte Flechtwerke von Fibrillen mit einem Durchmesser von 60—90 Å, die damit gleiche Dimensionen wie die fibrillären Proteine der übrigen Epithelzellen haben. Jedoch weisen die Filamente im Myoepithel den Z-Bändern der Muskulatur vergleichbare osmiophile Verdichtungen auf (Abb. 8a), sie zeigen ferner Insertionen an Desmosomen, vor allem an Hemidesmosomen des basalen Plasmalemm. Hier bilden die Fibrillen zopfförmige (Abb. 8b) oder mehr flächige Verdichtungen durch zwei osmiophile Bänder parallel der Zellmembran. Die korrespondierende Stelle der Basalmembran ist ebenfalls verstärkt, wobei zwischen Zell- und Basalmembran, extracellulär, angedeutet fibrilläre Strukturen zu sehen sind (Abb. 8c). — Mitochondrien, einzelne Lysosomen, Ergastoplasma und Ribosomengruppen befinden sich in dem fibrillenfreien Raum in Umgebung des Zellkernes.

Die dem Stroma zugewandte Fläche der basalen Zellschicht ist zumeist unregelmäßig-wellig und bildet arkadenförmige Cytoplasmafortsätze, die sich in das Mantelgewebe vorstrecken und von der Basalmembran überdeckt sind. Auf Schnitten parallel oder schräg zur Epithelbasis treten diese Zellfortsätze als Leisten hervor, zwischen denen als Bänder, als Ring- und Netzstrukturen die Basalmembran liegt (Abb. 9a). Nur an sehr wenigen Stellen weisen homogene graue Flächen auf eine parallele Lage zur Schnittrichtung hin (Abb. 8a). Überwiegend liegt ein welliges Muster mit verschiedener Schichtung vor, das auch auf Querschnitten erkannt werden kann.

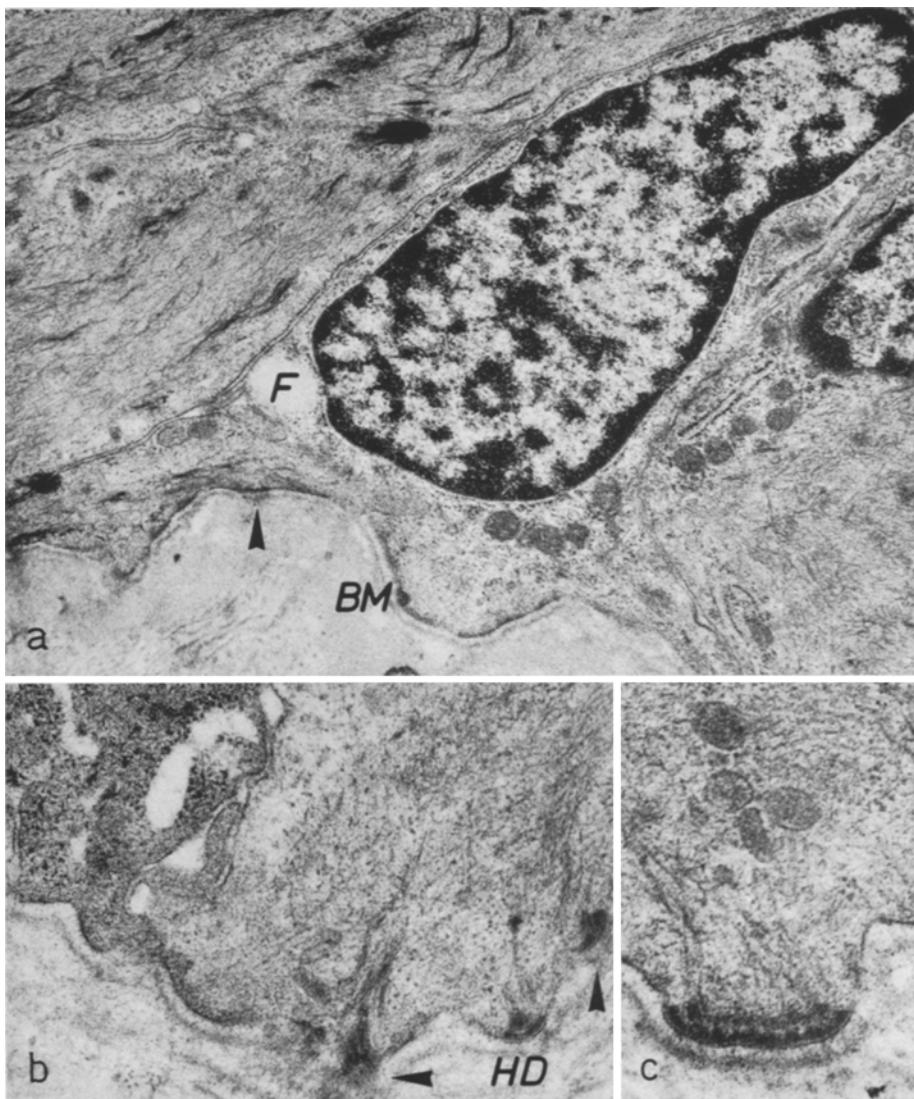


Abb. 8. a Myoepithelzellen bei Gynäkomastie mit dicht gelagerten und verflochtenen Filamenten, Z-Membran-artigen Strukturen und konfluierendem Verlauf der Fibrillen zu Hemidesmosomen. Hier Verbreiterung der Basalmembran (Pfeile). Basalmembran (BM) ist in Quer-, Schräg- und Flachschnitt getroffen. — Neben dem Kern kleiner Fetttröpfchen (F). Arch.-Nr. 340/68; em. Vergr. 8000; Abb.-Vergr. 20800. b Zopfartige Konfluenz der Myofilamente und Insertionspunkte an der basalen Zellmembran (Pfeile). Hemidesmosomen (HD). Arch.-Nr. 85/68; em. Vergr. 10000; Abb.-Vergr. 23000. c Hemidesmosom einer Myoepithelzelle mit zwei streifenförmigen Verdichtungen an der Zellmembran. Angedeutete extracelluläre Streifung (Fibrillen ?) und Verbreiterung der Basalmembran im Bereich des Hemidesmosoms.

Arch.-Nr. 84/68; em. Vergr. 20000; Abb.-Vergr. 46000

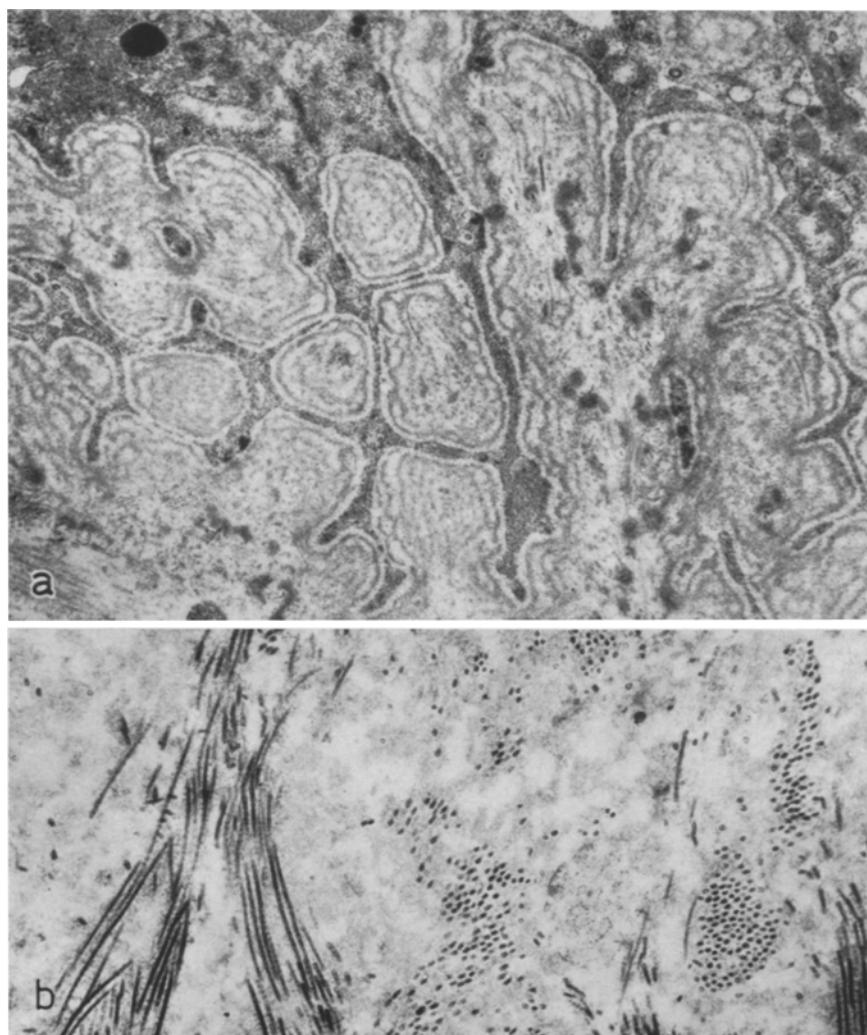


Abb. 9. a Epithelzellbasis bei Gynäkomastie im Schrägschnitt. Rippenförmige Cytoplasmafortsätze mit ring- und streifenförmigen, teilweise auch flächig-homogenen Ablagerungen von Basalmembran-Material. Arch.-Nr. 257/68; em. Vergr. 8200; Abb.-Vergr. 14765. b Ausschnitt aus dem Mantelgewebe bei Gynäkomastie. Zwischen kollagenen Fibrillen wolkige Präcipitate. Arch.-Nr. 105/69; em. Vergr. 8000; Abb.-Vergr. 15040

Das *Mantelgewebe* (Berka, 1911) als mesenchymales Merkmal der Gynäkomastie ist elektronenoptisch von dem umgebenden Stützgewebe durch den geringeren Gehalt an kollagenen Fasern, durch einen vermehrten Capillar- und Zellgehalt und schließlich durch wolkige, graue Abscheidungen der Grundsubstanz zu unterscheiden (Abb. 8b). Die Capillaren sind von konzentrischen Ringen einer Basalmembran umgeben. Gleichartige Strukturen wurden auch in der normalen männlichen Mamma beobachtet. Daneben enthält das Mantelgewebe aktive Fibroblasten und Mastzellen.

Diskussion

Der großen Zahl von Untersuchungen über Ätiologie und Pathogenese der Gynäkomastie stehen nur wenige Studien über die Cytomorphologie dieses Strukturwandels der männlichen Brustdrüse gegenüber. Diesen Fragen hat sich lichtmikroskopisch nur Karsner (1946) zugewandt und das Auftreten von Mitosen als Ursache der Zellproliferation beschrieben sowie Formen und Grade der Epithelhyperplasie und der Metaplasie in von Saarsche eosinophile Zellen (1907) oder in Plattenepithelien aufgezeigt. Die vorliegenden elektronenmikroskopischen Studien sollen diese Untersuchungen ergänzen und Fragen der Zelldifferenzierung, der Proliferation, Sekretion und Desquamation beantworten. Dabei soll das morphologische Verhalten der Drüsenstrukturen bei Gynäkomastie mit dem der männlichen Brustdrüsen unter physiologischen Bedingungen verglichen werden.

Nach eigenen Beobachtungen (Bässler und Schäfer, 1969) zeigt die *Mamma virilis* elektronenoptisch 2 oder 3 Zellreihen, von denen die Basalzellen rund und kleiner sind als die oberflächlich gelegenen Epithelien, die einen größeren und an Chromatin ärmeren Kern besitzen als die basale Zellreihe. Die Epithelzellen sind in ihrer Innenstruktur weitgehend isomorph und entsprechen der Zellauskleidung kleiner und terminaler Milchgänge der weiblichen Brustdrüse (Schäfer und Bässler, 1969). Myoepithelzellen sind mit den bekannten Kriterien, wenn auch mit geringerem Fibrillengehalt ausgebildet (Langer und Huhn 1958; Bässler, Schäfer und Paek, 1967). Eine Sekretion der Drüsenzellen wurde nicht festgestellt. Die kuppen- oder pseudopodienartigen Vorwölbungen des Zellplasmas in die Ganglichtungen stellen lediglich Abschnürungs- oder Extrusionsvorgänge dar. Die Zellerneuerung ist physiologischerweise mit einer permanenten Desquamation oberflächlicher Epithelzellen korreliert, wodurch Zellbestandteile in die Ganglumina gelangen und lichtoptisch als Sekret imponieren können.

Das gewöhnlich aus 4—6 Zellagen bestehende *Drüseneipithel bei Gynäkomastie* zeigt elektronenoptisch dicht gelagerte Epithelverbände, die die proliferierten Gänge umsäumen und einengen. (Abb. 1 und 2). Die Hyperplasie des Epithels führt zu örtlichen Kompressionen, wodurch die intermediären und oberflächlichen Zellen zu schmalen und langen, radiär zur Ganglichtung orientierten Epithelien verformt werden und kolbenförmige Cytoplasmazungen mit dichten Mikrovilliaren vorschieben. Diese durch ein helles Cytoplasma ausgezeichneten und dominierenden „Hauptzellen“ sind cytomorphologisch weitgehend konstant. Sie entsprechen der oberflächlichen Schicht der epithelialen Gangauskleidung der *Mamma virilis*. — Die runden oder mehr kubischen Basalzellen sind dagegen nicht verformt und durch zahlreiche Desmosomen miteinander verbunden (Abb. 4a). Zwischen diesen Haftpunkten sind die Intercellularräume spaltförmig oder auch zisternenartig erweitert, wodurch eine vermehrte Durchsaftung dieses Epithels ähnlich wie in regenerierendem Plattenepithel angenommen werden kann (Oehlert, 1960).

Die Superfizialschicht des Epithels weist gegenüber den tieferen Lagen unterschiedliche Grade regressiver Veränderungen des Cytoplasmas und des Kernes auf. Diese sind mit der lichtmikroskopisch erfaßbaren Vacuolisierung des Cytoplasmas (Abb. 1) und zugleich mit Zusammenlagerung von Zellbestandteilen verbunden. Aus dem Vergleich der Abb. 3b—d soll die fortschreitende Auflockerung, Vacuolisierung und Spaltbildung im Cytoplasma dieser Superfizialzellen hervorgehen, die auf eine Verschiebung der Flüssigkeitsphase des Cytoplasmas zurückgeführt werden kann. Dafür sprechen auch feinnetzige Präcipitate in den neu entstandenen Spalträumen, die am Zellapex zuerst und am

stärksten ausgebildet sind (Abb. 5). Infolge Abgabe von Zellflüssigkeit in die Interzellularräume sind die in Abb. 7a und stärker in Abb. 7b hervortretenden Dehiszenzen der Interzellularräume zu verstehen. Die Dehydratation dieser Zellen erklärt den Kontrastgewinn durch Schrumpfung und Kompression ihrer Bestandteile. — Aus Abb. 7a wird ferner der Mechanismus der physiologischen Desquamation deutlich, die von David (1967) in gleicher Weise bei Zellmauserung am Epithel des Dünndarmes beobachtet wurde: Die proliferierenden „jugendlichen“ Zellen schieben die „alte“, regressiv veränderte Zelle ganz an die Oberfläche des Zellverbandes, so daß bei Ablösung dieser Zelle keine Kontinuitätsunterbrechung im Epithelverband eintreten kann. — Aus der Vielzahl der „dunklen“ Superfizialzellen (Abb. 2) und „heller“ Hauptzellen kann das Ausmaß des Zellersatzes bei Gynäkomastie abgelesen werden. Daraus geht ferner hervor, daß die (dunklen) „*Superfizialzellen*“ regressiv veränderte (helle) „*Hauptzellen*“ darstellen.

Ein weiteres Kennzeichen der Zellproliferation ist das Auftreten von Mitosen, die Karsner (1946) von 284 Fällen 37mal beobachtet hat. In einer eigenen Beobachtung (Bässler und Schäfer, 1968) einer proliferierenden Gynaecomastia tubularis waren auf Querschnitten durch Drüsengänge jeweils mehrere Zellteilungsfiguren zu sehen. — Elektronenoptisch wurden zwar keine Mitosen festgestellt, aber in allen Fällen in den Epithelzellen stets Anschnitte von Zentriolen, wobei 2 Besonderheiten hervortraten: Neben bekannten Anschnitten des Hohlzylinders (Abb. 4b, 6) wurden *zeltförmige Satelliten* mit angedeutet segmentierter Fortsatzbildung beobachtet (Abb. 4c) und in einem topischen Zusammenhang mit dem Centriol sog. *Rootlets* (Abb. 4d). Die periodisch quergestreiften Filamente sind von den Basalkörperchen der Cilien mit statischer Funktion bekannt (Fawcett, 1961). Von Nagano (1962) wurden Rootlets bei Spermatocyten und von Sakaguchi (1965) um Centriole von Epithel- und Endothelzellen in Nieren gesehen. Das Auftreten dieser sog. Rootlets in nicht begeißelten und sich schnell teilenden Zellen spricht für eine *funktionelle Bedeutung beim Teilungsvorgang*. Nach Werner (1966) verschwinden diese Rootlets nur während der Mitose und befinden sich topisch im Bereich des Cytopazents, von Mitochondrien und des Golgiefeldes. Daher könnte eine Funktion bei der Übermittlung von Energie an den Teilungsapparat angenommen werden.

Ein sinnfälliges histologisches Kriterium der Gynäkomastie sind intracanaliculäre *knospen- oder brückenförmige Epithelproliferationen*, die nur selten ein eigenes Stroma besitzen. Die dem Hauptzelltyp zugehörenden Epithelien sind durch Desmosomen untereinander verbunden und zeigen zumeist keine oder gering ausgeprägte regressiven Veränderungen (Abb. 5). Nur in den peripheren oder oberflächlichen Zellschichten werden die beschriebenen Alterationen desquamierender Zellen (Abb. 6) oder Sequestrationen von Zellbestandteilen beobachtet (Abb. 5). Die ektatischen Interzellularräume könnten auch in diesen, dem Blutstrom fern den Epithelproliferationen eine Bedeutung für Ernährung und Stoffaustausch haben.

Zeichen einer *Sekretion der Driisenepithelien* sind weder in der Mamma virilis noch in den untersuchten Gynäkomastie-Fällen beobachtet worden. Die an der oberflächlichen Zellreihe lichtmikroskopisch erkennbaren kuppenförmigen, in das Ganglumen gerichteten Ausstülpungen der Zellen erweisen sich elektronenoptisch als pseudopodienartige Vorwölbung eines transparenten und flüssigkeitsreichen

Cytoplasmas (Abb. 2 und 6). Celluläre Mechanismen einer Sekretbildung oder -abgabe waren nicht festzustellen, so daß der an eine Syntheseleistung der Zelle gebundene Begriff der „Sekretion“ für diese cytomorphologischen Merkmale nicht angewendet werden sollte (Bargmann, Fleischhauer und Knoop, 1961). In Höhe der ursprünglichen Zellmembran können die vorgewölbten Cytoplasmazungen abgeschnürt werden und durch eine Extrusion in die Ganglichtung gelangen (Abb. 2). — Nur unter dem Einfluß einer intensiven hormonalen Stimulation, die mit einem lobulären Umbau der Mamma virilis verbunden ist, sind die Zeichen einer „echten“ Sekretion mit intracellulärer Fettsynthese und Abgabe eines kolostralen Sekretes zu erwarten. Dafür sprechen die Gynäkomastie-Formen bei Prostata-Carcinomen, die mit hohen Östrogendosen über längere Zeit behandelt worden sind (Schwartz und Wilens, 1963) und die Ergebnisse experimenteller Studien an Kaninchen von Bengtsson und Norgren (1961) und an Ratten von Bässler und Schäfer (1968). In Relation zu Dosis und Wirkungsdauer kann auch in der Mamma virilis ein steuerbarer lobulo-alveolärer Drüsenumbau mit Sekretion ausgelöst werden.

Die *Myoepithelzellen* sind bei Gynäkomastie wesentlich stärker als in der normalen männlichen Brustdrüse entwickelt. Dafür sprechen die lichtmikroskopischen Befunde von Karnauchow (1964), der diesen Zellen eine große Bedeutung für die Gang- und Epithelhyperplasie beimißt. — Elektronenmikroskopisch zeigt das Myoepithel die beschriebenen morphologischen Kriterien, wobei dichte Fibrillenbündel und zahlreiche Hemidesmosomen bei Gynäkomastie wie auch bei anderen Dysplasieformen der weiblichen Brustdrüse in gleicher Form ausgebildet sind (Langer und Huhn, 1958; Murad und von Haam, 1968). (Abb. 8). — Im Hinblick auf diese und eigene elektronenmikroskopische Befunde ist das Myoepithel eine Differenzierungsform der Basalzellen und Proliferations- sowie rückbildungsfähig. Unter funktioneller Beanspruchung während der Gravidität und Laktation vergrößern und vermehren sich die Myoepithelien und unterliegen der Atrophie in der Involutionssphase der Mamma (Bässler und Brethfeld, 1968). Hyperplasien und Proliferationen dieses Zellsystems in der weiblichen Brustdrüse (Hamperl, 1940; Kuzma, 1943) entsprechen die beschriebenen Hyperplasieformen des Myoepithels bei Gynäkomastie. Das Myoepithel unterliegt demnach gleichen hormonalen Wachstumsimpulsen wie die nicht spezialisierten Epithelzellen.

Die unregelmäßige und zumeist wellige Basis der Epithel- und Myoepithelzellen wird von *Basalmembranstrukturen* bedeckt, die auf Anschnitten die in Abb. 9a wiedergegebenen Muster zeigen. Im Vergleich zu dem linearen Verlauf der Basalmembran in der normalen männlichen Brustdrüse weisen die homogenen und netzförmigen Schichtungen auf eine Vermehrung an Basalmembran-Material bei Gynäkomastie hin. Im Hinblick auf die experimentellen Untersuchungen von Blümeke, Rode und Niedorf (1969) hat der Proliferationsreiz für das Epithel zugleich die Entwicklung dieser Basalmembranen ausgelöst, wofür auch die Verdichtungen am basalen Plasmalemm der Myoepithelzellen sprechen könnten (Abb. 8a). — Das der Basalmembran folgende lockere circumtubuläre und aufgequollene *Mantelgewebe* (Berka, 1911) zeigt elektronenoptisch neben Fibrocyten, Fibroblasten und Mastzellen wenige kollagene Fibrillen. In den interfibrillären Räumen liegen feingranuläre und wolkig-weiße Präzipitate der Grund-

substanz, die nach histochemischen Studien von Fisher und Creed (1956) und Ozello und Speert (1958) nur wenige Mukopolysaccharide, vor allem polymerisierte Hyaluronsäure, enthält.

Frl. St. Walter, lt. Assistentin des elektronenmikroskopischen Labors, danken wir für Präparationen und Photoarbeiten.

Literatur

- Bässler, R., Brethfeld, V.: Enzymhistochemische Studien an der Milchdrüse. Gravidität, Laktation, Involution und experimentelle Stauung mit besonderer Berücksichtigung myoepithelialer Zellen. *Histochemie* **15**, 270—286 (1968).
- Schäfer, A.: Elektronenmikroskopische und experimentelle Untersuchungen zur Morphologie der Gynäkomastie. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **52**, 491—498 (1968).
- Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der männlichen Brustdrüse. *Z. Zellforsch.* **101**, 355—366 (1969).
- Paek, S.: Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion myoepithelialer Zellen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **15**, 301—307 (1967).
- Bargmann, W., Fleischhauer, K., Knoop, A.: Über die Morphologie der Milchsekretion. II. Zugleich eine Kritik am Schema der Sekretionsmorphologie. *Z. Zellforsch.* **53**, 545—568 (1961).
- Bengtsson, B., Norgren, A.: Interactions of oestrone and testosterone on mammary glands of male rabbits. *Acta endocr. (Kbh.)* **36**, 141—156 (1961).
- Berka, F.: Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen und während der Schwangerschaft. *Frankfurt Z. Path.* **8**, 203—256 (1911).
- Blümcke, S., Rode, J., Niedorf, H. R.: Formation of the basement membrane during regeneration of the corneal epithelium. *Z. Zellforsch.* **93**, 84—92 (1969).
- Boemcke, F., Birkle, K.: Zur Ätiologie der Fibrosis mammae virilis. *Klin. Wschr.* **27**, 93—96 (1949).
- Bredt, H.: Über Wesen und Formen der Gynäkomastie. *Z. Konstit.-Lehre* **17**, 29—54 (1932).
- David, H.: Zum Mechanismus der Zellabstoßung im Bereich der Dünndarmzotten. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 19—25 (1967).
- Fisher, E. R., Creed, D. L.: Nature of the periductal stroma in gynecomastia. *Lab. Invest.* **5**, 267—275 (1956).
- Gardini, F.: Ginecomastia con degenerazione cancerigna in prostatico dopo trattamento estrogeno. *Oecologia (Basel)* **1**, 129—142 (1948).
- Haguenau, F., Arnoult, J.: Le cancer mammaire de la souris et de la femme étude comparative au microscope électronique. *Path. et Biol.* **7**, 989—1015 (1969).
- Hamperl, H.: Über die Myothelien (myo-epithelial Elemente) der Brustdrüse. *Virchows Arch. path. Anat.* **305**, 171—215 (1940).
- Karnauchow, P. N.: Myoepithelium in gynecomastia. *Amer. J. Path.* **30**, 1169—1180 (1954).
- Karsner, H. T.: Gynecomastia. *Amer. J. Path.* **22**, 235—315 (1946).
- Krückemeyer, K.: Dysplasien des Drüsenepithels bei Fibrosis mammae virilis. *Münch. med. Wschr.* **110**, 2798—2801 (1968).
- Kuzma, J. F.: Myoepithelial proliferations in the human breast. *Amer. J. Path.* **19**, 473—489 (1943).
- Langer, E., Huhn, S.: Der submikroskopische Bau der Myoepithelzelle. *Z. Zellforsch.* **47**, 507—516 (1958).
- McDivitt, R. W., Stewart, F. W., Berg, J. W.: Tumors of the breast. *Atlas of tumor-pathology*, sec. ser., Fasc. 2. Bethesda/Ma. 1968.
- Murad, T. M., Haam, E. von: Ultrastructure of myoepithelial cells in human mammary gland tumors. *Cancer (Philad.)* **21**, 1137—1149 (1968).
- Nagano, F.: An electron microscopic observation on the cross-striated fibrils occurring in the human spermatocyte. *Z. Zellforsch.* **58**, 214—218 (1962).
- Nordmann, M.: Fibrosis mammae virilis. *Klin. Wschr.* **26**, 220—221 (1948).
- Oehlert, W.: Die Steuerung der Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **50**, 90—119 (1960).

- Ozello, L., Speer, F. D.: The mucopolysaccharides in the normal and diseased breast. Their distribution and significance. Amer. J. Path. **34**, 993—1009 (1958).
- Ritschel, E., Schultz-Jena, B. S.: Über das vermehrte Auftreten der Fibrosis mammae virilis (sog. Gynäkomastie) in der Nachkriegszeit. Frankfurt. Z. Path. **61**, 475—485 (1950).
- Saar, G. v.: Über Cystadenoma mammae and Mastitis chronica cystica. Langenbecks Arch. klin. Chir. **84**, 223—246 (1907).
- Sakaguchi, H.: Pericentriolar filamentous bodies. J. Ultrastruct. Res. **12**, 13—21 (1965).
- Schwartz, J. S., Wilems, S. L.: The formation of acinar tissue in gynecomastia. Amer. J. Path. **43**, 797—803 (1963).
- Werner, G.: Periodisch quergestreifte Filamente und ihre Veränderungen während der Spermatogenese bei Bombina variegata L. Z. Zellforsch. **71**, 245—255 (1966).

Prof. Dr. R. Bässler u. Dr. A. Schäfer
Patholog. Institut d. Univ.
65 Mainz, Langenbeckstr. 1