

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tobias Keck

und der

Sektion Plastische Chirurgie
am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Leiter: Prof. Dr. med. Björn Dirk Krapohl

**Untersuchungen zur
Ätiologie und Pathologie der
Gynäkomastie
im Patientengut der Deutschen Bundeswehr**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Sandy Silvia Egler
aus Finsterwalde

Lübeck
2014

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Björn Dirk Krapohl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ralf Czymek
Tag der mündlichen Prüfung:	09.11.2015
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	09.11.2015
Promotionskommission der Sektion Medizin	

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung.....	7
1.1	Definition	8
1.2	Allgemeine Bedeutung.....	8
1.3	Historische Bedeutung.....	8
1.4	Klinische Bedeutung	9
1.5	Aktueller Wissenschaftsstand	10
1.5.1	Ätiologie der Gynäkomastie.....	11
1.5.2	Prävalenz der Gynäkomastie	15
1.5.3	Physiologie der Gynäkomastie	16
1.5.4	Pathogenese der Gynäkomastie	18
1.5.5	Diagnostik der Gynäkomastie.....	20
1.5.5.1	Anamnese	20
1.5.5.2	Klinisch-körperliche Untersuchung.....	22
1.5.5.2.1	Stadieneinteilung der Gynäkomastie	23
1.5.5.3	Labordiagnostik	23
1.5.5.4	Bildgebende Diagnostik	24
1.5.5.5	Histologische Diagnostik.....	24
1.5.5.6	Differentialdiagnostik	24
1.5.6	Therapie der Gynäkomastie	25
1.5.6.1	Medikamentöse Therapie	25
1.5.6.2	Radiotherapie	26
1.5.6.3	Chirurgische Therapie	26
1.6	Zielsetzung der Arbeit.....	28
2.	Patienten und Methodik	29
2.1	Erhebung der präoperativen Parameter	29
2.2	Operationsverfahren	32

2.3	Datenauswertung	32
2.3.1	Beschreibung der angewandten statistischen Methoden.....	32
3.	Ergebnisse.....	34
3.1	Allgemeine Patientendaten	34
3.2	Anamnesedaten	37
3.2.1	Spezielle Anamnese	37
3.3	Daten der klinisch-körperlichen Untersuchung.....	40
3.4	Labordiagnostik	41
3.4.1	Elektrolyte, Enzyme, Substrate, Proteine	41
3.4.2	Schilddrüsenhormone	45
3.4.3	Hypophysen- und Sexualhormone	50
3.4.4	Tumormarker	57
3.5	Urologisches Konsil	59
3.6	Daten der chirurgischen Therapie.....	60
4.	Diskussion	63
4.1	Allgemeine Patientendaten	63
4.2	Spezielle Anamnese	65
4.3	Klinisch-körperliche Untersuchung.....	67
4.4	Labordiagnostik	70
4.5	Urologisches Konsil	76
4.6	Chirurgische Therapie	77
5.	Zusammenfassung	81
6.	Literaturverzeichnis.....	82
7.	Danksagung	90
8.	Lebenslauf	91

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Gy	Gray
hCG	Humanes Choriongonadotropin
LDH	Lactatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
PSA	Prostata-spezifisches-Antigen
SGBH	Sexualhormonbindendes Globulin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

1. Einleitung

Etwa 30-65% der erwachsenen Männer leiden an einer Gynäkomastie, wobei in den letzten Jahren ein Anstieg zu verzeichnen ist (Bembo und Carlson, 2004; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Wimpissinger und Esterbauer, 2008; Young et al., 1991). Die Gynäkomastie beim Mann ist somit keine ungewöhnliche physiologische Erscheinung und tritt gehäuft im Neugeborenenalter, der Pubertät und im Senium auf. Sie ist meist ein Zeichen für eine mögliche Störung in der Steroidhormonphysiologie (Williams, 1963; Wilson et al., 1980). Wichtig für die Entstehung der Gynäkomastie sind pathologische, physiologische oder altersbedingte Ursachen, welche gegebenenfalls eine eingehende Untersuchung und Diagnostik erforderlich machen. Es sind essentiell die pathologischen Gründe zu eruieren, da das Spektrum reicht von medikamentös bedingten sowie endokrinologischen Entgleisungen, hepatischen oder renalen Dysfunktionen bis hin zu nutritiven Störungen, aber auch Anzeichen einer Malignität sind möglich (Braunstein, 1993b). Bei diesem multifaktoriellen Geschehen stehen für die Patienten meist die Schmerzsymptomatik und das unbefriedigende ästhetische Aussehen ähnlich einer weiblichen Brust im Vordergrund, um einen Arzt aufzusuchen (Wolter et al., 2013).

In den letzten Jahren haben sich viele Medikamente und Drogen als auslösende Faktoren der Gynäkomastie, wie beispielsweise Spironolacton, Ketoconazol, Flutamid, Cimetidin, aber auch Heroin, Marihuana und anabole Steroide identifizieren lassen (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Langer, 1989). Eine weitere Form der Gynäkomastie wurde unter anderem bei sportlich aktiven, jungen Soldaten beobachtet. Das Auftreten kann ein Anzeichen dafür sein, dass bestimmte chronische bzw. einseitige Belastungen sowie sportliche Aktivität mit Ungleichbelastung die Entstehung einer Gynäkomastie begünstigen können, wobei es hierzu noch wenige Angaben gibt.

Ziel unserer Untersuchungen ist die Korrelation der Gynäkomastie bei Soldaten der deutschen Bundeswehr mit den serologischen Laborparametern, hier insbesondere mit den Serumspiegeln der Sexualhormone. Des Weiteren sollen mögliche ätiologische und pathogenetische Faktoren bei der Gynäkomastie des jungen Mannes herausgearbeitet werden. Im Besonderen soll die Frage beantwortet werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Gynäkomastie und der Tätigkeit bzw. der Belastung des Soldaten besteht.

1.1 Definition

Das Wort Gynäkomastie leitet sich aus dem Griechischen „gyne“- Frau und „mastos“ - Mamma, Brustdrüse her und beschreibt die weibliche Brustform beim Mann (Leiber, 1995; Samdal et al., 1994). In den Lexika der Medizin wird die Gynäkomastie definiert als „ein- oder beidseitige Vergrößerung der männlichen Brustdrüse, allgemein wird damit jedoch jede deutlich sichtbare Vergrößerung der männlichen Brust bezeichnet“ bzw. die hormonabhängige Vergrößerung des männlichen Brustdrüsenparenchyms (Pschyrembel, 2007).

1.2 Allgemeine Bedeutung

Die Gynäkomastie ist ein häufiger klinischer Befund sowie ein weit verbreitetes alltägliches Erscheinungsbild mit einer Prävalenz zwischen 40%-65% (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Carlson, 1980; Daniels und Layer, 2001; Gikas und Mokbel, 2007; Hands und Greenall, 1991; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Nuttall, 1979). Beim Auftreten der Gynäkomastie sind drei Häufigkeitsverteilungen feststellbar. Die erste Häufung stellt die vorübergehende physiologische Brustvergrößerung bei etwa 60%-90% der Neugeborenen dar, die Neugeborengynäkomastie (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Wolter et al., 2013). Die zweite ist die temporäre Pubertätsgynäkomastie mit einem Anteil zwischen 50% und 70%. Im Erwachsenenalter liegt das Maximum der Gynäkomastie mit über 60% zwischen der fünften und achten Lebensdekade und wird als Gynäkomastie in der Seneszenz oder auch als Altersgynäkomastie bezeichnet (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Bullmann und Jockenhövel, 1998; Daniels und Layer, 2001; Gikas und Mokbel, 2007; Leung, 1989; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Nuttall, 1979; Young et al., 1991).

1.3 Historische Bedeutung

Dem Wanderarzt Paulus Aegineta (625-690) wird die erste Beschreibung einer chirurgischen Entfernung von vergrößertem männlichen Brustgewebe nachgesagt (Wolter et al., 2013). Die bilaterale Vergrößerung der männlichen Brust ist nachweislich erstmals bei Statuen von Tutankhamun, wie in Abb. 1 zu sehen, und seiner männlichen Verwandtschaft in der 18. Dynastie der Ägyptischen Antike zu beobachten (Ismail und Barth, 2001; Seshadri, 2012). Ähnliche Abbildungen zeigten den Afrikaner Chengwayo,

einen Matabele-Anführer im 19. Jahrhundert, mit hängenden männlichen Brüsten (Daniels und Layer, 2003; Schrudde et al., 1986; Williams und Dawson, 1992).



Abb. 1: Statue des Tutankhamun

1.4 Klinische Bedeutung

Eine klinische Bedeutung der Gynäkomastie besteht immer dann, wenn qualitative Veränderungen, die insbesondere Indurationen ausmachen, und/oder quantitative Variationen in Form einer flächenmäßigen Zunahme der männlichen Brust zu beobachten sind. Auslöser ist meist ein Ungleichgewicht im Verhältnis zwischen Östrogenen und Testosteron, welches sich oft mit einer Brustvergrößerung bei Allgemeinerkrankungen (Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Adipositas, HIV-Infektion), endokrinologischen Erkrankungen (Hypogonadismus, Hyperthyreose, Hyperprolaktinämie) sowie bei der Einnahme einer Reihe von Medikamenten und Drogen zeigt (Kumar et al., 2013). Brustschwellungen, die nicht auf einer hormonellen Ursache basieren, können u.a. auf Entzündungsreaktionen, Traumata oder tumoröse Veränderungen zurückzuführen sein (Braunstein, 1993a; Carlson, 1980; Glass, 1994; Leung, 1989; Neumann, 1997; Schreiber, 1999; Werder, 1989; Williams und Dawson, 1992; Wimpissinger und Esterbauer, 2008). Eine genaue Diagnostik und ein möglicher Therapieansatz sind auch bei persistierender Gynäkomastie mit körperlichen und kosmetischen Beschwerden angezeigt. Wichtig dabei ist die Einbeziehung der Differentialdiagnose des Malignoms, wobei insbesondere schnelles Wachstum, unilaterales Auftreten und Sekretion der Mamille darauf aufmerksam machen können (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Carlson,

1980; Hands und Greenall, 1991; Wimpissinger und Esterbauer, 2008). Die klinische Relevanz zeigt sich in der Operationsstatistik des Bundeswehrkrankenhauses Berlin, in dem im hier betrachteten Zeitraum von acht Jahren 214 Patienten durch eine subkutane Mastektomie behandelt wurden. Die oftmals starke psychische Belastung der Patienten sowie die unzufriedene ästhetische und kosmetische Situation der Betroffenen in jeder Altersstufe sind immens und oft nur operativ zu beheben (Braunstein, 1993b; Colombo-Benkmann et al., 1998; Gikas und Mokbel, 2007; Schrudde et al., 1986).

Es stellt sich eine fächerübergreifende Bedeutung der Gynäkomastie dar. In der Literatur sind zahlreiche Publikationen zur Thematik zu finden, was sich auf ein weites ätiologisches Spektrum der Krankheit, der damit verbundenen Diagnostik und der sich anschließenden Therapiemöglichkeiten zurückführen lässt. So finden sich Literaturstellen in der Allgemeinmedizin (Werder, 1989), in der Inneren Medizin (Cavanaugh et al., 1990; Kumar et al., 2013; LeWinn, 1953; Prisant und Chin, 2005), in der Pädiatrie (Biro et al., 1990; Faigel, 1965; Freiling et al., 1971; Güvenc et al., 1996), in der Chirurgie (Boljanovic et al., 2003; Kasielska und Antoszewski, 2013; Persichetti et al., 2001; Samdal et al., 1994; Wolter et al., 2013), in der Endokrinologie (Ismail und Barth, 2001; Poulsen et al., 1985), in der Pharmakologie (Langer, 1989; Thompson und Carter, 1993), in der Urologie (Göblyös et al., 1990; Lemack et al., 1995; Tseng et al., 1985), in der Pathologie (Nicolis und Modlinger, 1971; Williams, 1963), in der Onkologie (Trump et al., 1982), in der Dermatologie (Seibel et al., 1998) und in der Anatomie (Weber, 1950).

1.5 Aktueller Wissenschaftsstand

Seit den 1970er Jahren ist die Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Gynäkomastie deutlich angestiegen. Dies ist anhand der vielfältigen Publikationen erkennbar, die sich erstrecken auf Übersichtsarbeiten (Braunstein, 1993a; Karsner, 1946), Arbeiten zum Thema Ätiologie (Bannayan und Hajdu, 1972; Tuerk, 1993), Pathophysiologie (Andersen et al., 1987; Johnson und Murad, 2009), Diagnostik (Gupta et al., 1988), medikamentöse Therapie (Khan et al., 2004) und chirurgische Therapietechniken (Aiche, 1989; Kasielska und Antoszewski, 2013; Schrudde et al., 1986; Wolter et al., 2013) sowie zur Gynäkomastie bei verschiedenem Patientenkontext (August et al., 1972; Georgiadis et al., 1994; Neild, 1995; Niehwoehner und Nuttal, 1984).

Als grundsätzliche und allgemein einstimmig anerkannte Hauptursache zur Entstehung der Gynäkomastie ist „das Verhältnis von Östrogenen zu Androgenen“ (Langer, 1989) anzusehen. Verschiebt sich die Relation zugunsten der Östrogene, kann es zur

Ausbildung einer Gynäkomastie kommen (Braunstein, 1993a; Rajendran et al., 1975; Werder, 1989; Wilson et al., 1980).

1.5.1 Ätiologie der Gynäkomastie

Die Gynäkomastie ist in Bezug auf die Ätiologie in die physiologische, die pathologische und die idiopathische Form zu unterteilen (Braunstein, 1993a; Charlot et al., 2013; Gikas und Mokbel, 2007; Leung, 1989; Mann, 1996; Mathur und Braunstein, 1997; Neumann, 1997).

In drei Lebensabschnitten eines Mannes tritt die physiologische Gynäkomastie am häufigsten auf. Das ist zum Ersten im Neugeborenenalter, zweitens während der Pubertät und letztendlich im Alter (Glass, 1994; Ismail und Barth, 2001; Mathur und Braunstein, 1997; Neumann, 1997; Werder, 1989; Wilson et al., 1980).

Die Neugeborenen-gynäkomastie ist bei beiden Geschlechtern durch den transplazentaren Transfer maternaler Östrogene hervorgerufen. Die dadurch bedingte meist beidseitige Brustvergrößerung nimmt bis etwa zur Mitte der 2. Lebenswoche an Umfang zu und betrifft zwischen 60-95% der Neugeborenen. Ein Austritt eines Colostrum ähnlichen Sekrets, der sogenannten Hexenmilch, ist möglich. Die komplette Rückbildung der Brustschwellung ist spätestens mit Ende des ersten Lebensjahres abgeschlossen (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Dickson, 2012; Gikas und Mokbel, 2007; Leung, 1989; Schmidt-Voigt, 1941; Werder, 1989).



Abb. 2: Säuglingsgynäkomastie

Die physiologische Form der Pubertätsgynäkomastie ist ein relativ gewöhnliches Phänomen. Sie entwickelt sich typischerweise im Alter zwischen 10 und 15 Jahren mit einer Häufigkeit von bis zu 65% (Biro et al., 1990; Carlson, 1980; Dickson, 2012; Ersöz et al., 2002; Faigel, 1965). Meist bildet sich die Brustdrüsenvergrößerung nach einigen Monaten bis mehreren Jahren spontan wieder zurück (Freilinger et al., 1971; Güvenc et al., 1989; Mahoney, 1990). Der Grund für diese Gynäkomastieform ist ein verändertes Östrogen-Testosteron-Verhältnis, wobei das Östrogen vor dem Testosteron seinen für diese Entwicklungsperiode typischen Level erreicht. Damit regt das Östrogen für eine kurze Zeit das Wachstum des in rudimentärer Form vorhandenen Brustdrüsengewebes an (Nydyck et al., 1961; Wilson et al., 1980). Sobald das Testosteron das eigentliche Gleichgewicht wieder ausbalanciert hat, kommt es meist zur spontanen Rückbildung der Pubertätsgynäkomastie.

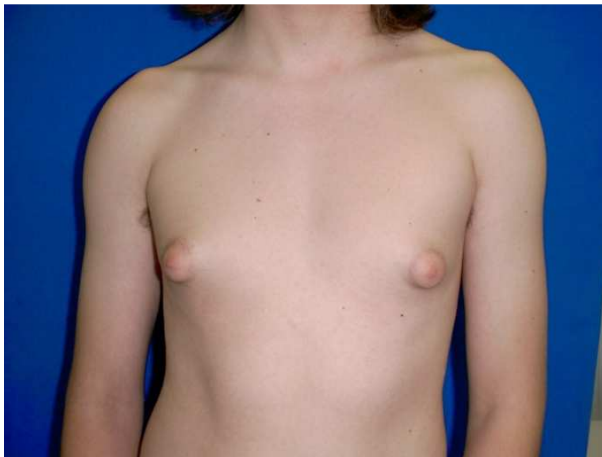


Abb. 3: Sonderform: Gynäkomastie mit Areolendilatation

Die dritte Häufigkeit der physiologischen Gynäkomastie mit etwa 55-60% ist die Alters- oder Involutionsgynäkomastie mit der höchsten Prävalenz im Senium zwischen dem 50.-80. Lebensjahr (Eckman und Dobs, 2012). Sie beruht auf dem Abfall des Testosteronspiegels auf Grund der altersbedingt verminderten Testosteronsynthese. Zudem führt die gesteigerte Aktivität der Aromatase zu einer vermehrten Umwandlung von Testosteron zu Östradiol, was seinerseits die Östrogen-Androgen-Relation zugunsten der Östrogene verändert. Die Altersgynäkomastie tritt außerdem bei Übergewicht und Lebererkrankungen auf (Bembo und Carlson, 2004; Bullmann und Jockenhövel, 1998; Carlson, 1980; Gikas und Mokbel, 2007; Kley, 1984; Mann, 1996; Neumann, 1997; Niehwoehner und Nuttal, 1984).



Abb. 4: Gynäkomastie im Senium

Von den drei physiologischen Formen der Gynäkomastie sind die pathologischen Gynäkomastien klar abzugrenzen. Dazu zählen die Gynäkomastien, die auf Tumoren, hauptsächlich auf östrogen- oder hCG-produzierende, Formen des primären und sekundären Hypogonadismus, Syndromen wie dem Klinefelter- und dem Reifenstein-Syndrom, Erkrankungen bzw. Störungen des Hodens, der Nebenniere, der Hypophyse, aber auch der Schilddrüse, der Leber und der Niere zurückzuführen sind (Glass, 1994; Hands und Greenall, 1991; Ismail und Barth, 2001; Kley, 1984; Leung, 1989; Mathur und Braunstein, 1997; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Werder, 1989).

Tumoren	Erhöhte Hormonwerte
Tumoren mit erhöhtem Östrogen • Nebennierenrindentumoren • Hodentumoren (Leydig-Zell-Tumor, Seminon) • Chorionepitheliome	Östron>Östradiol Östradiol, Östron Östrogene

Tab. 1: Gynäkomastien, hervorgerufen durch Tumoren mit erhöhtem Hormonspiegel (abgeändert nach Kley, 1984)

Außerdem wird einer sehr großen Gruppe von Medikamenten und Drogen ein positiver Effekt bei der Entwicklung einer Gynäkomastie zugeschrieben. Bei diesen Pharmaka handelt es sich vorwiegend um Kalzium-Kanal-Blocker, Aldosteron-Antagonisten, Hypertensiva, H₂-Antagonisten, Antibiotika, Chemotherapeutika, Zytostatika, psychoaktive Substanzen und Hormone (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Langer, 1989; LeWinn, 1953; Mathur und Braunstein, 1997; Prisant und Chin, 2005; Thompson und Carter, 1993; Tuerk, 1993). Zu den Gynäkomastie auslösenden Drogen gehören Marihuana und Heroin, aber auch anabole Steroide, Amphetamine und Alkohol (Braunstein, 1993a; Dardick, 1993; Korkia und Stimson, 1997; Neild, 1995). Insgesamt wurden in der Literatur etwa 92 Medikamente beschrieben, die möglicherweise eine Gynäkomastie beeinflussen (Krause,

2012). Die Wirkung der Substanzen beruht auf verschiedenen Mechanismen. Zum einen zeigt sich eine antiandrogene Wirkung, eine verstärkte Prolaktin-Ausschüttung, eine Erhöhung der Östrogensynthese, eine Hemmung der Testosteronsynthese, zum anderen ist aber auch ein unklarer Wirkungsmechanismus gehäuft zu finden (Langer, 1989).

Bei einer Vielzahl der Gynäkomastien lässt sich allerdings keine genaue Aussage zur Ätiologie treffen, so dass diese Formen trotz umfangreicher Diagnostik als idiopathisch bezeichnet werden (Ersöz et al., 2002; Mathur und Braunstein, 1997; Meschede et al., 2000; Neumann, 1997).

Röntgenologisch lassen sich zwei Gruppen der Gynäkomastie unterteilen: die echte und die falsche in Abhängigkeit davon, ob das Parenchym oder das Bindegewebe proliferiert ist. Die echte Gynäkomastie entwickelt sich entweder nodulär oder dendritisch, wobei die noduläre Form die Folge einer Proliferation des Drüsengewebes ist und die dendritische Form die Folge einer Ductusproliferation. Beide Formen können auch in Kombination auftreten. Die falsche Gynäkomastie oder Pseudogynäkomastie lässt sich in eine Lipomastie bzw. Adiposomastie mit Hyperplasie des Fettgewebes ohne Vergrößerung des Drüsenkörpers und in eine Fibrosomastie unterteilen (Charlot et al., 2013; Göblyös et al., 1990; Hochuli et al., 2009).

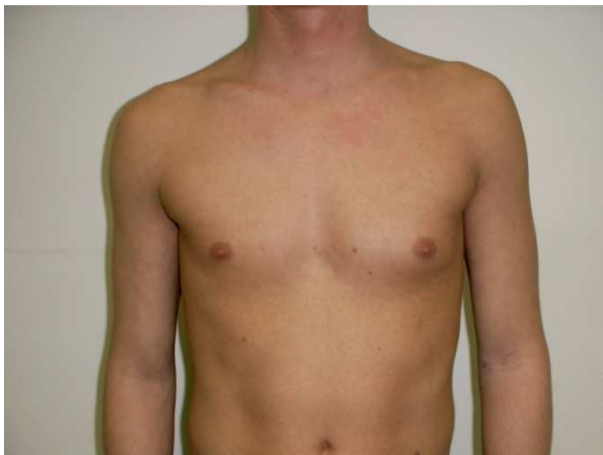


Abb. 5: Echte Gynäkomastie, links



Abb. 6: Lipomastie (Pseudogynäkomastie)



Abb. 7: Sonderform: Gynäkomastie mit tubulärer Brustdeformität

1.5.2 Prävalenz der Gynäkomastie

Bei einer Literaturrecherche ist auffällig, dass relativ wenige Studien zur Prävalenz der Gynäkomastie zu finden sind. Vergleichsweise viele Literaturstellen lassen sich für die Gebiete der Ätiologie, der Pathophysiologie, der Diagnostik und der Therapiemöglichkeiten der Gynäkomastie nachweisen, was den aktuellen Stellenwert der Forschungen zur Gynäkomastie widerspiegelt.

Die meisten Studien beziehen sich auf die Häufigkeit der Gynäkomastie in der Pubertät bzw. der Adoleszenz, aber auch auf die jüngere Kindheit (August et al., 1972; Biro et al., 1990; Freilinger et al., 1971; Göblyös et al., 1990; Güvenc et al., 1996; Güvenc et al., 1989; Nizzoli et al., 1986; Nydick et al., 1961; Schmidt-Voigt, 1941; West et al., 1995). Im Rahmen dieser Prävalenzstudien hat Nydick et al. die umfangreichste Studie mit 1855 männlichen Probanden im Alter von 10-16 Jahren über einen Dreijahreszeitraum publiziert (Nydick et al., 1961). Die Inzidenz der Gynäkomastie bei diesem Patientengut lag bei 38,7% mit einem Verteilungsgipfel von 64,6% im 14. Lebensjahr.

Studien zur Prävalenz bei Erwachsenen sind in der Literatur nicht so häufig zu finden, wobei eine starke Heterogenität herrscht, die sich über die Altersgruppen zwischen dem 18. und dem 90. Lebensjahr erstreckt (Carlson, 1980; Courtiss, 1987; Daniels und Layer, 2001; Ersöz et al., 2002; Georgiadis et al., 1994; Niehwoehner und Nuttal, 1984; Nuttall, 1979; O`Hanlon et al., 1995; Samdal et al., 1994; Yazici et al., 2010). Die Anzahl der Probanden ist deutlich geringer, wobei Georgiadis et al. mit 954 Patienten eine große Anzahl (n=387) an Gynäkomastien bei Soldaten aufweisen kann (Georgiadis et al., 1994). Das Lebensalter liegt hier zwischen dem 18. und 26. Lebensjahr, wobei die Häufigkeit der Altersverteilung mit 63% in einem Alter zwischen 19 und 21 Jahren und die des Vorkommens einer Gynäkomastie in allen Altersgruppen bei 40,5% liegen. Nuttal wies bei 306 Reservisten im Alter von 17 bis 58 Jahren eine Häufigkeit der Gynäkomastie von 36% nach (Nuttall, 1979).

Altersgruppe	Prävalenz in %
Neugeborene	65-90
Pubertät (14 Jahre)	60
16-20 Jahre	19
25-45 Jahre	33-41
>50 Jahre	55-60

Tab. 2: Prävalenz der Gynäkomastie adaptiert nach Niewoehner, 1984 (Hochuli, Schmid und Kunz Caflisch, 2009)

Auch einige histopathologische Studien nach Operation, Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) (Gupta et al., 1988; Sneige et al., 1993) sind in der Literatur zu finden, die altersmäßig sehr gemischt sind (Bannayan und Hajdu, 1972; Karsner, 1946; Nicolis und Modlinger, 1971; Williams, 1963). Williams hat in 447 Autopsiefällen 178 Gynäkomastien verschiedenen Typs verifiziert, was einer Prävalenz von 40% entspricht (Williams, 1963). Zusätzlich lassen sich bei der Literaturrecherche medikamentöse Prävalenzstudien (Fradet et al., 2007; Jones et al., 1990; Khan et al., 2004; Zachmann et al., 1986), Studien zu Patienten mit anderen allgemeinen Erkrankungen (Andersen et al., 1987; Cavanaugh et al., 1990; Göblyös et al., 1990; Schmitt et al., 1968; Trump et al., 1982; Tseng et al., 1985) sowie endokrinologische Studien zur Prävalenz der Gynäkomastie (Andersen et al., 1987; Poulsen et al., 1985; Rajendran et al., 1975) finden.

1.5.3 Physiologie der Gynäkomastie

Die beim Menschen vorkommenden Sexualhormone werden in männliche (Androgene) und weibliche Steroidhormone (Östrogene und Gestagene) unterteilt. Die Synthese der

Androgene, insbesondere die des Testosterons, findet in den Leydig-Zwischenzellen der Hoden und in der Nebennierenrinde statt. Östrogen- und Gestagensynthese wird auch in geringen Mengen in der Nebennierenrinde vollzogen. Die Selbststeuerung der Steroidhormone geschieht durch das Hypothalamus-Hypophysen-System. Dabei sind zusätzlich die übergeordneten Hormone (Gonadotropine), deren Wirkung auf die Keimdrüsen abzielt, das Follikelstimulierende Hormon (FSH), das Luteinisierende Hormon (LH) und das humane Choriongonadotropin (hCG) von großer Wichtigkeit. Indirekt spielt auch das Prolaktin (LTH = Luteotropes Hormon) eine Rolle, da es die Wirkung von LH potenziert und sich synergistisch mit Testosteron an androgenempfindlichen Geweben zeigt (Löffler und Petriedes, 2003).

In Bezug auf die Entstehung der Gynäkomastie sind vor allem die Östrogene und die Androgene, im Besonderen das Testosteron zu erwähnen. Entscheidend ist die Balance zwischen Östrogen- und Androgenwirkung. Das hormonelle Gleichgewicht des Testosterons zum Östrogen beim Mann beträgt etwa 300:1 (Fahlenkamp et al., 2000). Sobald dieses Verhältnis weniger stark ausgeprägt ist oder die Serumkonzentration des Östrogens dominiert, können die Tubuli des inaktiven Brustgewebes zum Wachstum stimuliert werden, während die Androgene im ausgeglichenen Verhältnis diesem Effekt antagonistisch entgegenwirken. Auch eine Blockierung der Androgenwirkung kann zu einer Gynäkomastie führen (Barros und Sampaio Mde, 2012; Braunstein, 1993b; Meschede et al., 2000). Bei der männlichen Östrogensynthese werden normalerweise etwa 15% des Östradiols und weniger als 5% des zirkulierenden Östrons im Hoden produziert. 85% des Östradiols und über 95% der Östrons werden im extragonadalen Gewebe, meist im Fettgewebe, aber auch in der Leber, im Muskel, in Knochen und Haarfollikeln durch Aromatisierung von zirkulierendem Testosteron synthetisiert (Sasano et al., 2012). Die Testosteronsynthese findet zu 95% in den Leydig-Zwischenzellen im Hoden statt. Androstendion, ein weiteres Androgen, ist die wichtigste Vorstufe des Östrons und wird in der Nebennierenrinde produziert. Das Enzym 17-Ketosteroidreduktase katalysiert die Umwandlung von Östron und Östradiol sowie von Androstendion zu Testosteron (Braunstein, 1993a; Ismail und Barth, 2001; Mathur und Braunstein, 1997; Werder, 1988).

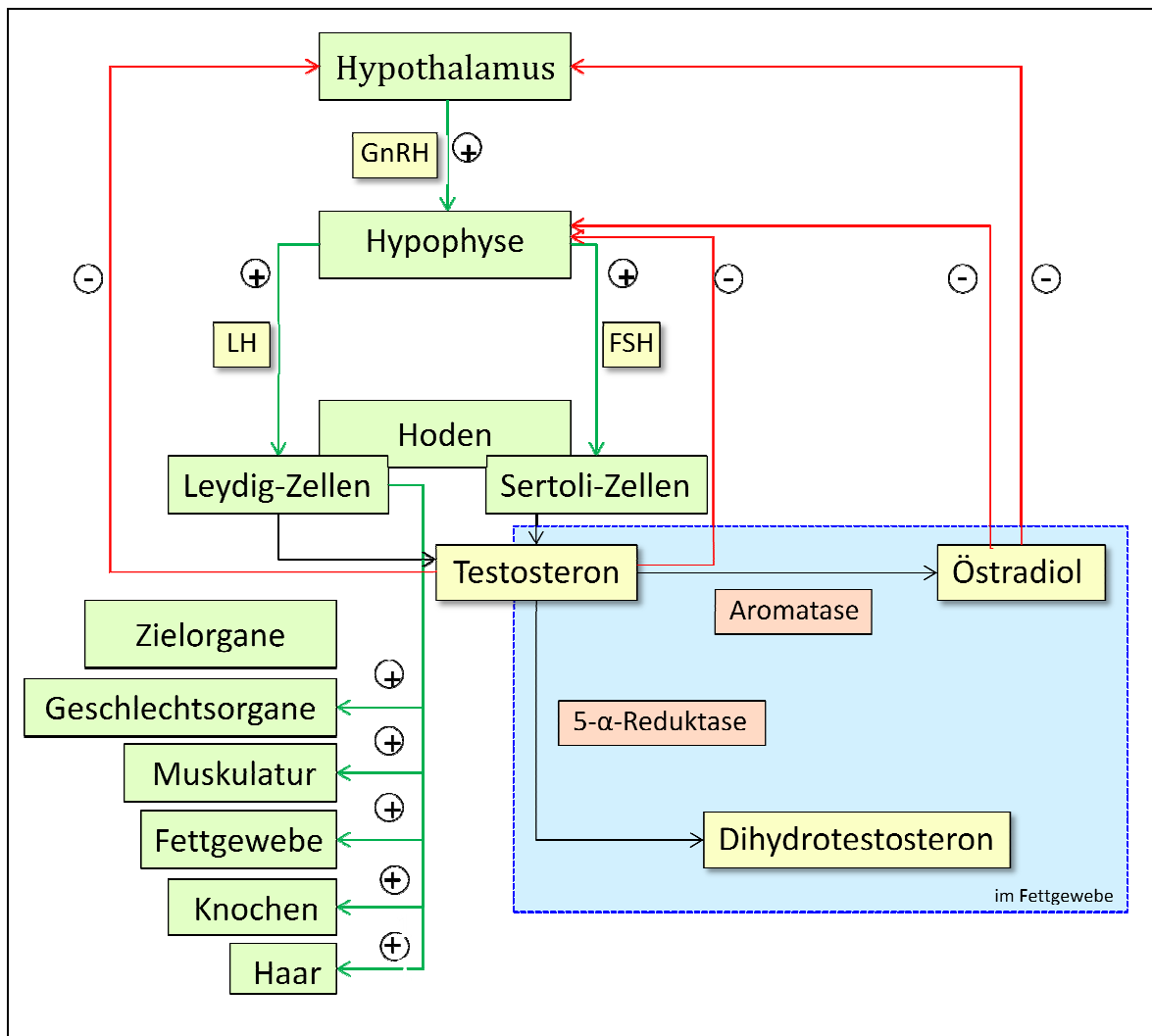


Abb.: 8 Testosteronsynthese und Rückkopplungen

1.5.4 Pathogenese der Gynäkomastie

Die Gynäkomastie beruht sehr oft auf einer hormonellen Dysbalance zwischen den Östrogenen, die die Entwicklung des Mammagewebes stimulieren, und dem Testosteron, welches dem Vorgang antagonistisch entgegenwirkt. Die in der Literatur am häufigsten beschriebenen Pathomechanismen zur Entstehung der Gynäkomastie sind eine erhöhte Serum-Östrogen-Konzentration, eine erniedrigte Serum-Testosteron-Konzentration, Dysfunktion von oder Mangel an Androgenrezeptoren sowie eine Hypersensitivität des Brustgewebes (Braunstein, 1993a; Bullmann und Jockenhövel, 1998; Carlson, 1980; Gikas und Mokbel, 2007; Ismail und Barth, 2001; Johnson und Murad, 2009; Leiber, 1995; Mathur und Braunstein, 1997; Wilson et al., 1980).

Zu einer pathologisch erhöhten Östrogenkonzentration kann es auf Grund von Leydigzelltumoren sowie feminisierenden Tumoren der Nebennierenrinde kommen, die

vermehrt Östrogen sezernieren, was nachfolgend zu einem Konzentrationsanstieg führt. Bei einigen Tumoren, bei Patienten mit Adipositas, Lebererkrankungen, Hyperthyreoidismus, testikulärer Feminisierung, aber auch bei Patienten mit einer Spironolacton-Therapie tritt eine vermehrte Aromatisierung der Östrogenvorstufen auf. Eine gesteigerte Aromataseaktivität tritt zusätzlich im zunehmenden Alter auf und ist Ausdruck einer Fettgewebszunahme. Das für Östrogene und Androgene im Blut zirkulierende Transportprotein SGBH (sexualhormonbindendes Globulin) weist eine erhöhte Bindungsaffinität zu den Androgenen auf. Einigen Medikamenten, wie z.B. Spironolacton und Ketoconazol, ist es möglich, die Steroide vom SGBH abzuspalten. Es folgt eine Östrogenfreisetzung und damit eine verbundene Steigerung der Östrogenkonzentration im Serum. Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, weisen ebenfalls eine erhöhte Östrogenkonzentration auf, da sich der Östrogenumsatz vermindert hat. Das bedeutet, dass der Östrogenspiegel auf Grund verminderten Östrogenabbaus steigt (Braunstein, 1999; Cavanaugh et al., 1990; Leiber, 1995; Prisant und Chin, 2005). Die Erhöhung der Östrogenkonzentration ist möglicherweise auch auf die Anwendung bzw. Einnahme östrogenhaltiger Medikamente zurückzuführen. So wird beispielsweise eine spontane beidseitige Brustdrüsenvergrößerung nach mehrmonatiger Lokalthherapie mit einer östradiolhaltigen Haartinktur bei einer diffusen Alopecia areata beschrieben (Schmidt et al., 1987). Beispielhaft dafür ist auch die orale Aufnahme weiblichen Urins eines psychisch irritierten Mannes (Vierhapper und Nowotny, 1999). Auch bei der Digitalistherapie wird über die Möglichkeit einer Gynäkomastieausbildung berichtet (Schmitt et al., 1968). Das Digitoxinderviat ist in seiner Struktur dem Steroidkern ähnlich. Durch Substanzen mit östrogenähnlicher Struktur wird eine Aktivierung der Östrogenrezeptoren mit nachfolgendem Anstieg der Östrogenkonzentration diskutiert (Langer, 1989; LeWinn, 1953; Schnuch, 1993; Thompson und Carter, 1993; Tuerk, 1993). Eine physiologisch erhöhte Östrogenkonzentration ist sowohl bei Neugeborenen durch die transplazentare Zufuhr maternaler Östrogene als auch in der Pubertät zu finden.

Eine verminderte Androgenkonzentration ist eine normale Erscheinung des alternden Mannes. Auch krankhafte Veränderungen wie testikuläre Enzymdefekte und der primäre und sekundäre Hypogonadismus bedingen eine erniedrigte Androgenkonzentration. Zu den weiteren Ursachen zählen Pharmaka, insbesondere Spironolacton und Ketoconazol, die die Testosteronsynthese hemmen. Durch die vermehrte Aromatisierung des Testosterons zu Östradiol nach Alkoholkonsum in der Leber entwickelt sich ebenfalls eine reduzierte Androgenkonzentration (Braunstein, 1993a; Narula und Carlson, 2007).

Störungen des Androgenrezeptors in Struktur oder Funktion führen zu einer starken Östrogenwirkung auf das Mammagewebe. Das ist beispielsweise beim partiellen und kompletten Androgen-Unempfindlichkeit-Syndrom der Fall oder durch eine kompetitive

Hemmung bestimmter Pharmaka, wie Spironolacton, Flutamid, Cimetidin, bedingt (Braunstein, 1993a; Langer, 1989).

Ein weiterer Entstehungsmechanismus der Gynäkomastie beruht auf dem hypersensitiven Brustgewebe bzw. einer erhöhten Aromataseaktivität im peripheren Gewebe. Die Hypersensitivität macht sich auch bei durchschnittlichen Östrogenkonzentrationen im Serum bemerkbar. Durch die gesteigerte Aromataseaktivität wird vermutet, dass die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen vermehrt im Brustdrüsengewebe auftritt und sich somit eine Gynäkomastie entwickeln kann. Bei Patienten mit einer ehemals als idiopathisch klassifizierten Gynäkomastie konnte eine erhöhte Aromataseaktivität in den Fibroblasten der Haut in der Schambeingegend identifiziert werden (Bulard et al., 1987). Eine erhöhte Aromataseaktivität in den peripheren Geweben kann auch durch eine seltene erbliche Variante der Gynäkomastie verursacht sein. Bei dieser Anomalie werden die in normaler Plasmakonzentration vorliegenden Androgene acht- bis zehnfach beschleunigt in Östrogene aromatisiert. Die Ursache dieses autosomal-dominanten oder x-chromosomal rezessiven Erbgangs ist noch unklar (Berkovitz et al., 1985; Ismail und Barth, 2001).

1.5.5 Diagnostik der Gynäkomastie

Qualitative als auch quantitative Veränderungen an der männlichen Mamma sind „als Symptome Monitorfunktion für eine Reihe anderer Erkrankungen“ (Schreiber, 1999). Aus diesem Grund sollten alle Gynäkomastieformen, einschließlich der physiologischen Gynäkomastiearten, ärztlich begutachtet werden. Die Begutachtung ist je nach Gynäkomastieform und -dauer mehr oder weniger umfassend und kann nach einhelliger Meinung aus Anamnese, klinischer Untersuchung, der Labordiagnostik, der bildgebenden Diagnostik, der Feinnadelbiopsie und der Exzision bestehen. Je nach Ätiologie sind die einzelnen diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll abzuwägen (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Braunstein, 1993b; Bullmann und Jockenhövel, 1998; Daniels und Layer, 2003; Jacobeit und Kliesch, 2008; Leung, 1989; Mathur und Braunstein, 1997).

1.5.5.1 Anamnese

Die Anamnese umfasst die Fragen nach den momentanen somatischen, kosmetischen und psychischen Beschwerden, dem Beginn und dem Verlauf der Brustvergrößerung, möglichen Schmerzen, einer Druckempfindlichkeit und einer eventuellen Galaktorrhoe, der Einnahme von Medikamenten, Anabolika, Alkohol und Drogen, der

Gewichtsentwicklung, der Brustentwicklung während der Pubertät bzw. einer vorhandenen Pubertätsgynäkomastie, der Familienanamnese, nach speziellen Erkrankungen, den Lebensgewohnheiten und dem Geschlechtsleben (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; De Luis et al., 2001; Jacobeit und Kliesch, 2008; Vierhapper und Nowotny, 1999).



Abb. 9: Sonderform: glukokortikoidinduzierte Gynäkolipomastie mit Striae



Abb. 10: Anabolika-induzierte Gynäkomastie mit Brustmuskelhypertrophie und Steroidakne (echte Gynäkomastie)



Abb. 11: Anabolika-induzierte Gynäkomastie mit Mamillenhypertrophie (echte Gynäkomastie)

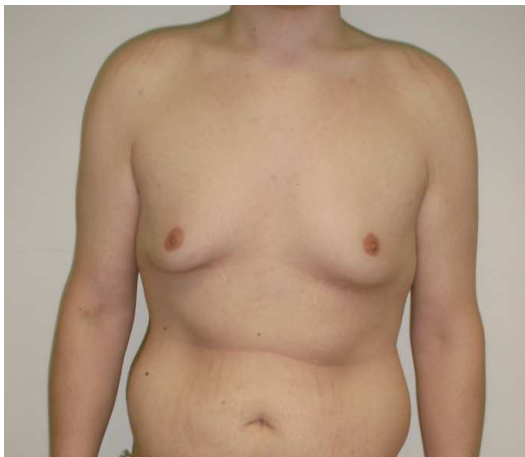


Abb. 12: Sonderform: Residuallipomastie mit Cutis laxa und Ptosis nach drastischer Körpergewichtsreduktion - hier 45kg

1.5.5.2 Klinisch-körperliche Untersuchung

Die klinisch-körperliche Untersuchung beinhaltet die genaue Inspektion und Palpation beider Brüste, wobei die Größe und Form, die Konsistenz, die Druckschmerzhaftigkeit, die Galaktorrhoe sowie die Verschieblichkeit beurteilt werden. Zusätzlich wird auch das Abdomen auf mögliche Lebervergrößerungen oder Nebennierentumoren abgetastet, die Genitalien nach Größe der Hoden und nach eventuellem Hodentumor sowie die Schilddrüse untersucht. Es wird Augenmerk auf die Körperbehaarung, die Stimme und die Muskulatur, die sogenannten sekundären Geschlechtsmerkmale, gelegt (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993b; Bullmann und Jockenhövel, 1998; Glass, 1994; Herrmann et al., 2008; Jacobeit und Kliesch, 2008).

1.5.5.2.1 Stadieneinteilung der Gynäkomastie

Zur beschreibenden Diagnostik der Gynäkomastien gibt es mehrere Klassifikationen mit verschiedener Stadieneinteilung. Es werden Einteilungen nach Hall (1958), nach Tanner (1969), nach Deutinger und Freilinger (1986), nach Reinwein und Benker, nach Simon sowie nach Cordova und Moschella in der Literatur gefunden (Barros und Sampaio Mde, 2012; Berger und Liebau, 2007; Herrmann et al., 2008; Jacobeit und Kliesch, 2008; Mann, 1996; Wolter et al., 2013). Die am häufigsten verwendete Unterteilung der Gynäkomastiestadien ist die von Tanner und wird unterteilt in B1 - kein Brustdrüsenkörper tastbar, B2 - Brustknospe besteht, der Warzenhof ist vergrößert, die Brustdrüse ist im Bereich des Warzenhofes vorgewölbt, B3 - die Brustdrüse ist größer als der Warzenhof, B4 - es besteht eine Knospenbrust, es ist ein solider Brustkörper vorhanden und B5 - entspricht einer weiblichen Brust bei Makromastie (Jacobeit und Kliesch, 2008; Mann, 1996).

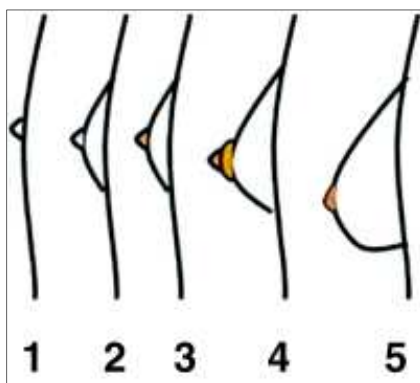


Abb. 13: Stadieneinteilung nach Tanner 1996 (Jacobeit und Kliesch, 2008)

1.5.5.3 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik umfasst die Untersuchung allgemeiner und spezieller Laborwerte je nach Indikation. Zu den allgemeinen Parametern gehören die Elektrolyt, Enzym-, Leber-, Substrat- und Proteinwerte. Zur speziellen Labordiagnostik zählen die Tumormarker Alpha-1-Fetoprotein (AFP) und Humanes Choriongonadotropin (Beta-hCG) sowie die Schilddrüsen- und Sexualhormone; Freies T3 und T4, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Östradiol, Testosteron, Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Prolaktin (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Carlson, 1980; Glass, 1994; Johnson und Murad, 2009; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Wilson et al., 1980).

1.5.5.4 Bildgebende Diagnostik

Zur bildgebenden Diagnostik der Gynäkomastie werden häufig die Ultraschalluntersuchung und die Mammographie verwendet. Für etwaige kausale Diagnostik sind die Computertomographie (CT), meist der Nebenniere und der Leber, die Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse und ggf. ein Röntgen-Thorax indiziert. Die letzten drei Möglichkeiten der Diagnostik sowie die Sonographie sind Mittel der ersten Wahl zum Ausschluss von gynäkomastieinduzierenden Tumoren u.a. von Hoden und Nebenniere (Conway et al., 1988 ; Daniels und Layer, 2003; Glass, 1994; Hands und Greenall, 1991; Jacobeit und Kliesch, 2008; Leung, 1989; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Schreiber, 1999; Wolter et al., 2013).

1.5.5.5 Histologische Diagnostik

Beim Verdacht auf eine Neoplasie sollte eine histologische Klärung durch eine Gewebeprobe entweder durch eine Biopsie oder durch eine Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) erfolgen (Glass, 1994; Gupta et al., 1988; Jacobeit und Kliesch, 2008; Sneige et al., 1993).

Mit zunehmender Zeit des Bestehens der Gynäkomastie treten Fibrosierung und Hyalinisierung des Mammagewebes auf, so dass eine etwaige Aussage über die Dauer der Erkrankung möglich ist (Kley, 1984; Kasielska und Antoszewski, 2013).

1.5.5.6 Differentialdiagnostik

Die wichtigste Differentialdiagnose einer Gynäkomastie, insbesondere bei der einseitigen Lokalisation, ist das Mammakarzinom (Fodor, 1989; O`Hanlon et al., 1995; Schreiber, 1999; Williams und Dawson, 1992). Ein Mammakarzinom beim Mann ist eine sehr seltene Erscheinung und tritt etwa bei 0,2 Prozent aller männlichen Tumorerkrankungen auf (Reinwein et al., 2000). Andere differentialdiagnostisch abzugrenzende Befunde sind Entzündungsreaktionen, Traumata, Hämatome, nicht hormonell bedingte Brustschwellungen, gutartige Tumoren wie Neurofibrome, Lipome, Dermoidzysten und Lymphangiome. Auch bösartige Tumoren, wie das oben erwähnte Mammakarzinom, aber auch sekundäre Malignome, beispielsweise als Metastasierung eines Bronchial- oder Prostatakarzinoms, eines Melanoms oder Lymphoms, sind auszuschließen (Braunstein, 1993a; Charlot et al., 2013; Narula und Carlson, 2007; Schreiber, 1999; Sneige et al., 1993). Das Risiko eines Mannes, beidseits an Brustkrebs zu erkranken, liegt laut

O'Hanlon et al. (1995) bei weniger als einem Prozent. Im Gegensatz dazu ist beim Auftreten einer Gynäkomastie diese zu etwa 95% als beidseitige Erkrankung der männlichen Brust zu verzeichnen (O'Hanlon et al., 1995). Auch Narula und Carlson (2007) legen das Risiko der tumorösen Erkrankung mit etwa einem Prozent fest, während die Gefahr eines Mammakarzinoms bei positiver familiärer Anamnese um etwa den Faktor 2,5 ansteigt. Eine französische Studie zeigte, dass 2,5% von 404 männlichen Mammakarzinom-Patienten eine maligne Vergangenheit hatten, drei von zehn mit Prostatakarzinom und sieben von zehn mit anderen Tumoren (Cutuli et al., 1992). Bei Ausprägung eines Klinefelter-Syndroms steigt das Brust- und Prostatakarzinomrisiko etwa um das 20-fache (Charlot et al., 2013; O'Hanlon et al., 1995).

1.5.6 Therapie der Gynäkomastie

Bei der Therapie der Gynäkomastie stehen mehrere Möglichkeiten zur Auswahl. Je nach Beschwerdesymptomatik und auslösenden Faktoren bestehen verschiedene Therapieformen. Die im Vorfeld beschriebenen physiologischen Gynäkomastieformen, bei denen jede andere Ursache auszuschließen ist und eine Beschwerdefreiheit des Patienten vorliegt, werden nicht therapiert. Bei Gynäkomastieformen, die sich auf Grund der Einnahme von Medikamenten und Anabolika entwickelt haben, ist durch die Behandlung der Ursache, beispielsweise einer spezifischen Therapie von internistischen Grunderkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Leberzirrhose) bzw. dem Absetzen oder Umsetzen des hyperplasieauslösenden Agens, beispielsweise des Aldosteronantagonisten Spironolacton auf Eplerenon, welches keine gynäkomastieauslösende Wirkung zeigt, eine teilweise oder vollständige Rückbildung der Gynäkomastie zu erwarten (Colussi et al., 2013; Dickson, 2012; Kumar et al., 2013). In allen anderen Fällen der Gynäkomastie sind die medikamentöse Therapie, die Bestrahlung und die chirurgische Therapie in Erwägung zu ziehen.

1.5.6.1 Medikamentöse Therapie

Schmerzhafte Gynäkomastieformen - auch die temporäre Pubertätsgynäkomastie - sowie Gynäkomastien, die erst kurzzeitig, weniger als ein Jahr bestehen, sind laut Studien medikamentös gut mit den Antiöstrogenen Tamoxifen und Clomifen behandelt worden. Die Behandlung mit Tamoxifen gilt als wirksam und sicher, obwohl gelegentlich Übelkeit, Erbrechen und Hautausschlag auftreten können. Über die Rezeptorblockade vermindern die Antiöstrogene die Wirkung der Östrogene am proliferierenden Drüsengewebe

(Nieschlag, 2000). Eine bis zu 90%ige teilweise oder vollständige Rückbildung der Gynäkomastie ist möglicherweise zu erreichen (De Luis et al., 2001; Eversmann et al., 1984; Fradet et al., 2007; Jefferys, 1979). Der Therapieeinsatz von Clomifen ist beschränkt, da es zu Hauterkrankungen und gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt. Über die mögliche Rezidivrate nach Absetzen der Medikamente kann auf lange Sicht gesehen noch keine endgültige Aussage getroffen werden. Eine andere medikamentöse Möglichkeit zur Reduzierung schmerzhafter Gynäkomastien sind das schwach wirksame Androgenpräparat Danazol und die Aromatasehemmer Testolacton (Zachmann et al., 1986) und Anastrozol, die die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen inhibieren. Unter der Behandlung von Danazol ließen sich Rückbildungsraten der Gynäkomastie sowie Senkung der Schmerzen und des Spannungsgefühls von bis zu 80% erzielen (Carlson, 1980; Daniels und Layer, 2001; Hands und Greenall, 1991; Jones et al., 1990; Khan et al., 2004; Lemack et al., 1995; Mann, 1996; Neumann, 1997; Williams und Dawson, 1992).

1.5.6.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie wird als Niedrigdosis-Therapie vor allem in der Prophylaxe und als Therapieform der Gynäkomastie in Folge einer antiandrogenen Therapie mit Bicalutamid beim Prostatakarzinom angewendet. Eine präventive Bestrahlung der Brustdrüsen erfolgt an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit 3-5 Gy pro Brustseite (Krause und Weidner, 1998). Bei der Behandlung dagegen werden Einzeldosen von 10-15 Gy angewendet, die die Schmerzen und die Größe der Brustdrüse um mehr als die Hälfte reduzieren können (Bembo und Carlson, 2004; Gikas und Mokbel, 2007; Narula und Carlson, 2007; Wimpissinger und Esterbauer, 2008). Die Bestrahlung einer bestehenden Gynäkomastie wird dagegen nicht empfohlen, da als mögliche Spätfolgen Adenokarzinome beschrieben werden (Werder, 1989).

1.5.6.3 Chirurgische Therapie

Die Indikation zur chirurgischen Therapie sind meist schwerwiegende somatische, kosmetische, aber auch psychische Beschwerdebilder vor allem bei lang anhaltenden Gynäkomastien, die durch andere Therapieformen nicht adäquat behandelt werden können. Dazu zählt beispielsweise das Mammakarzinom bzw. der Karzinomverdacht. Das weibliche Erscheinungsbild der männlichen Brust beeinträchtigt die Patienten zunehmend und mit einer spontanen Remission der Gynäkomastie ist nach über einem Jahr des

Bestehens nicht mehr zu rechnen (Schrudde et al., 1986; Wimpissinger und Esterbauer, 2008). Die Operationstechniken zeigen in den letzten Jahrzehnten eine Entwicklungstendenz von der subareolären subkutanen Mastektomie über die Reduktionsplastik mit Resektion von Hautüberschüssen, zur Liposuktion und zu Kombinationstechniken aus minimalinvasiver Exzision des Drüsengewebes und Liposuktion. Das ästhetische Ergebnis ist mit der Weiterentwicklung der Operationstechniken merklich verbessert worden und die postoperativen Komplikationen nahmen ab. Durch diese Therapiemethoden kommt es zu einem zeitnahen Rückgang der ursprünglichen Beschwerden, wobei direkt postoperativ Spannung und Schmerz in stärkerer Intensität vorhanden sind (Aiche, 1989; Becker, 1990; Boljanovic et al., 2003; Colombo-Benkmann et al., 1998; Deutinger und Freilinger, 1986; Persichetti et al., 2001; Ratnam, 2009; Samdal et al., 1994; Voigt et al., 2001; Ward und Khalid, 1989). Allerdings werden einige Komplikationen wie Hämatome, Einsenkungen bzw. Deformationen der Mamille, Wunddehiszenzen, Asymmetrie der Mamillen und unschöne Narbenbildung vermehrt beschrieben (Samdal et al., 1994; Ward und Khalid, 1989; Williams und Dawson, 1992).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen insbesondere nachfolgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie stellt sich die Ätiologie der Gynäkomastie bei unserem soldatischen Patientengut, insbesondere mit Bezug auf die Soldaten des Wachbataillons der Bundeswehr, dar?
Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Tätigkeit bzw. Belastung des Soldaten des Wachbataillons und dem Auftreten einer Gynäkomastie?
2. Welchen Zusammenhang zwischen Anamnese, Ätiologie und objektivierbaren palpatorischen und histopathologischen Befunden lassen sich bei der Gynäkomastie der Soldaten aufzeigen?
Wie wird die Gynäkomastie der jungen Soldaten von ätiologischen und pathologischen Faktoren beeinflusst?
3. Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Gynäkomastie und den serologischen Laborparametern?
4. Wie gestaltet sich die Prävalenz der Gynäkomastie bei den Soldaten der deutschen Bundeswehr?

2. Patienten und Methodik

Alle Patienten, die sich in der Zeit vom 01.01.2001 bis 30.06.2007 im Bundeswehrkrankenhaus Berlin in der chirurgischen oder urologischen Ambulanz vorgestellt haben und mit der ICD-10 Klassifikation N62 – Hypertrophie der Mamma (bei Männern gleichbedeutend: Gynäkomastie) eingestuft worden sind, wurden in dieser retrospektiven Studie erfasst. Hierbei wurde nicht zwischen einer echten Gynäkomastie, einer Pseudogynäkomastie (Lipomastie) und Mischformen unterschieden. Diese Patienten hatten keine wesentlichen allgemeinen, internistischen oder endokrinologischen Erkrankungen. Auch Rezidivpatienten und Patienten mit Sonderformen wie Ptosis und Cutis laxa mammae wurden berücksichtigt. 214 Patienten wurden ermittelt und in die Studie eingeschlossen. Aus den Krankenakten konnte der Status des Patienten (Soldat oder Zivilist) entnommen werden. Die Ambulanzakten und die dazugehörigen OP-Akten wurden gesichtet und ausgewertet. 204 der 214 Patienten unterzogen sich einer Operation. Der Kontrollgruppe gehörten 200 Patienten im Alter von 20 - 24 Jahren an, die keinerlei Gynäkomastie-Symptome aufwiesen. Diese Gruppe entspricht im Median dem Alter der Gruppe der Gynäkomastiepatienten.

Zu jener Zeit war im Bundeswehrkrankenhaus Berlin die hormonelle Therapie und die Radiatio wegen fehlender evidenter Ergebnisse nicht etabliert. Daher liegt die Zahl der operierten Gynäkomastiepatienten höher als in der Zeit danach, in der oben beschriebene Alternativmethoden zunehmend zur Anwendung kamen.

Die Vorstellung in der Ambulanz und das Vorliegen einer Gynäkomastie waren die einzigen Einschlusskriterien, während keine Ausschlusskriterien bestanden.

Es wurden alle Belange des Datenschutzes eingehalten und es erfolgte eine anonymisierte Auswertung, so dass die patientenbezogenen Daten geschützt waren.

2.1 Erhebung der präoperativen Parameter

Folgende Daten wurden im Rahmen der chirurgischen Ambulanzvorstellung aufgenommen:

- Alter
- Status (Soldat, Zivilist)
- Einheit
- Seit wann bestehen die Beschwerden?
- Fanden vorherige Operationen im Untersuchungsgebiet statt?
- Wann und auf welcher Seite fand eine vorherige Operation statt?

- Befragung und Tastuntersuchung zu den Merkmalen:
 - o Vergrößerung
 - o Druckschmerz
 - o Schwellung
 - o Entzündung
 - o Sekretion
- Befragung nach:
 - o Medikamenteneinnahme
 - o Drogen- Nikotin- und Alkoholabusus
 - o muskelaufbauendem Sport mit evtl. Anabolikaeinnahme
 - o Sonstigem.

Folgende Laborwerte wurden mit den in unserem Labor gültigen Normbereichen erfasst.

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
Natrium	136-152	mmol/l
Kalium	3,80-5,50	mmol/l
Calcium	2,20-2,60	mmol/l
Chlorid	98-108	mmol/l

Tab. 3: Elektrolyte

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
ASAT	10,0-34,0	U/l
ALAT	10,0-44,0	U/l
GGT	12,0-64,0	U/l
LDH	240-480	U/l
AP	45-122	U/l
Amylase	0-109	U/l
Lipase	13-60	U/l

Tab. 4: Enzyme

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
Glucose	50-100	mg/dl
Kreatinin	40,0-105,0	umol/l
Harnstoff	0-50	mg/dl
Bilirubin	0,29-1,28	mg/dl

Tab. 5: Substrate

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
Totalprotein	66,0-87,0	g/l
Albumin	34,0-50,0	g/l

Tab.6: Proteine

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
TSH basal	0,40-4,00	mIU/l
T3 gesamt	0,70-1,70	ug/l
Freies T3	1,45-3,48	pg/ml
T4 gesamt	4,5-12,5	ug/dl
Freies T4	0,71-1,85	ng/dl

Tab. 7: Schilddrüsenparameter

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
FSH	1,00-8,00	mIE/ml
Estradiol	< 77	pg/ml
Progesteron	0-1,31	ng/ml
Testosteron	2,4-12,0	ng/ml
LH	2,00-10,00	mIU/ml
Prolaktin	1,61-18,77	ng/ml

Tab. 8: Hypophysen- und Sexualhormone

Gemessener Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
AFP	< 10,90	ng/ml
Beta-hCG	< 5,00	mIU/ml
CEA	< 2,5	ng/ml
PSA	1,16-1,7	ng/ml
Freies PSE	0-0,33	ng/ml

Tab. 9: Tumormarker

Zusätzlich wurden die Patienten konsiliarisch urologisch untersucht, um eine mögliche urogenitale Pathologie, insbesondere Hodentumoren, auszuschließen. In Abhängigkeit der Beschwerdesymptomatik und auf Wunsch des Patienten wurde die Indikation zur Operation gestellt.

In Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Anamneseerhebung und Untersuchung wurden zusätzlich Körpergröße und -gewicht sowie der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt. Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht [kg] dividiert durch das Quadrat der Körpergröße [m²].

Die Formel lautet: $BMI = \text{Gewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$ Die Einheit des BMI ist demnach kg/m^2 .

2.2 Operationsverfahren

Folgende Operationsverfahren wurden durchgeführt:

- subkutane Mastektomie,
- Liposuktion,
- Kombination der beiden Verfahren,
- zusätzliche Hautstraffung.

Die Operationsverfahren selbst waren nicht Kriterium der vorliegenden Studie. Bei den Mastektomien wurde jeweils ein Gewebepräparat für die weitere histopathologische Untersuchung gewonnen.

Histopathologie

Das intraoperativ entnommene Gewebe wurde histopathologisch untersucht. Die Histopathologie sollte eine maligne Erkrankung - insbesondere ein Mammakarzinom - ausschließen und verschiedene histologische Entitäten herausarbeiten, um ggf. hier zu einer weiteren histologischen Klassifizierung zu führen. Folgende Histopathologien wurden beschrieben:

- Gynäkomastie vom tubulären, lipomatösen und fibrosierten Typ,
- Pseudogynäkomastie,
- Makromastie,
- Fibrose,
- Mammahypertrophie,
- Fibrolipom,
- Epithelzyste,
- Chronische Mastitis.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Beschreibung der angewandten statistischen Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Softwareprogramme SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) sowie Microsoft Excel® 2003 durchgeführt. Die Datenverwaltung und -auswertung erfolgte mit Hilfe der Softwareprogramme Microsoft Excel® 2003 und SPSS für Windows Version 15.0.

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während als Streumaße die Standardabweichungen und Perzentilen/Quartile gewählt wurden.

Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die metrischen Variablen auf ihre Normalverteilung überprüft. Bei den getesteten Variablen konnte durchgehend keine Normalverteilung nachgewiesen werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden aus diesem Grund Mann-Whitney-U-Tests als nichtparametrische Verfahren für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Des Weiteren kam der Chi-Quadrat-Test zum statistischen Vergleich von kategorisierten Daten zur Anwendung. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Bei Interpretation des errechneten p -Wertes wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die grafischen Darstellungen erfolgten ebenfalls durch SPSS. Hierbei wurden zur Veranschaulichung von Verteilungen Histogramme erstellt, während kategorisierte Daten in Balken- und Kreisdiagrammen aufgetragen wurden. Zur Darstellung der Mediane und Quartilsabstände wurden Boxplots angefertigt. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Ausreißerwerte sind die Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen. Diese sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze eingezeichnet sind.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

	Häufigkeit	Prozent
2001	11	5,1
2002	23	10,7
2003	22	10,3
2004	34	15,9
2005	44	20,6
2006	56	26,2
2007	24	11,2
Gesamt	214	100,0

Tab. 10: Analyse der erhobenen Patientendaten pro Jahr

In Tab. 10 ist die Anzahl der erhobenen Patienten pro Jahr aufgeführt. Hierbei wird ersichtlich, dass die größte Gruppe 2006 mit über einem Viertel der Patienten bei 26,2% (n=56) lag, während 2001 nur 5,1% der Gesamtanzahl der Probanden mit n=11 erhoben wurde. Die weiteren Daten sind der Tab. 11 zu entnehmen. Die geringe Datenmenge im Jahr 2007 von 11,2% (n=24) ist auf die Patientenerfassung bis einschließlich 30.06.2007 zurückzuführen.

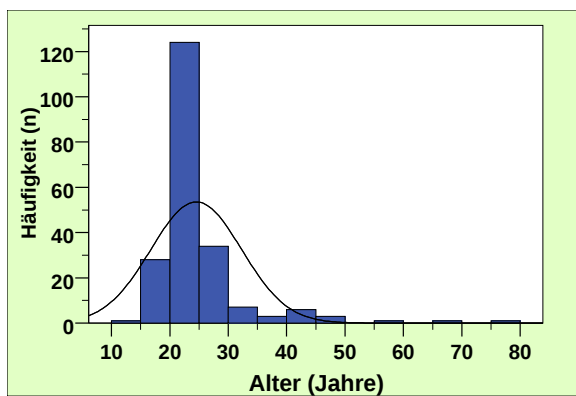


Abb. 14: Altersverteilung der Patienten mit Gynäkomastie

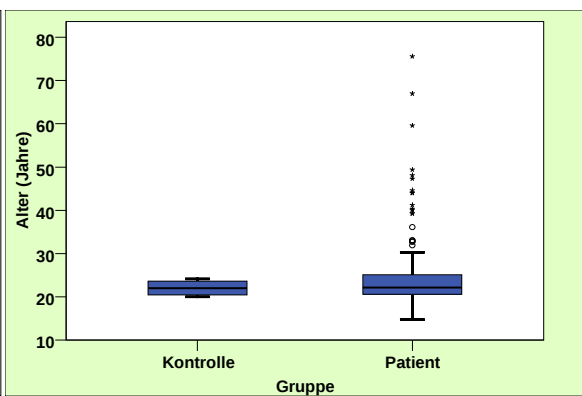


Abb. 15: Vergleich des Alters bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Das Alter der Patienten (n=214) im Kollektiv lag, wie in der Abb. 14 zu ersehen, zwischen 15 und 76 Jahren, wobei der Mittelwert bei $24,5 \pm 7,7$ Jahren (Median 22,1 Jahre) angesiedelt war.

Im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten zeigte sich, dass, wie in Abb. 15 und Tab. 12 ersichtlich, die Kontrollgruppe im Mittel $2 \frac{1}{2}$ Jahre jünger war. Diesbezüglich konnte eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,031$). Bezüglich der Einzeldaten sei auf die Tab. 12 verwiesen.

	Alter (Jahre)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	21,9 $\pm$ 1,5	24,5 $\pm$ 7,7
Perzentil 05	20,0	19,1
Perzentil 10	20,2	19,3
Perzentil 25	20,4	20,5
Median	22,0	22,1
Perzentil 75	23,6	25,1
Perzentil 90	24,0	30,0
Perzentil 95	24,1	40,3
Perzentil 99	24,1	59,6
Minimum	20	15
Maximum	24	76
Anzahl	200	214
Gültige n	200	214

Tab. 11: Alter bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

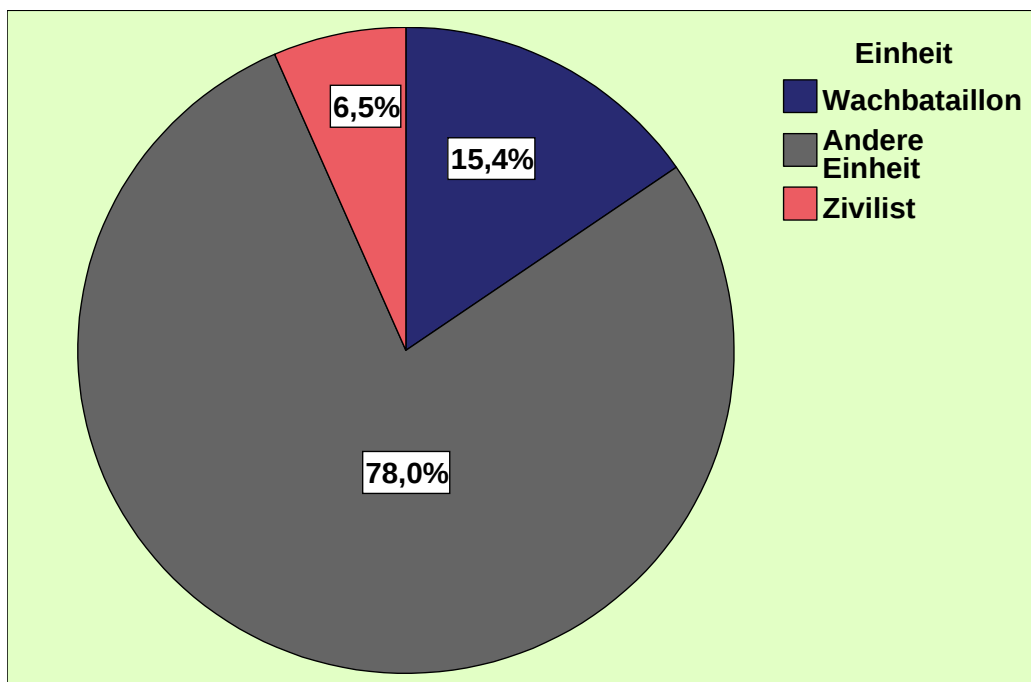


Abb. 16: Einheit

Wie in Abb. 16 dargestellt, teilt sich das Patientenkollektiv in 15,4% Soldaten des Wachbataillons (n=33), in 78% Soldaten aus allen übrigen Einheiten der Bundeswehr (n=167) und in den geringsten Teil mit 6,5% Zivilisten (n=14) auf.

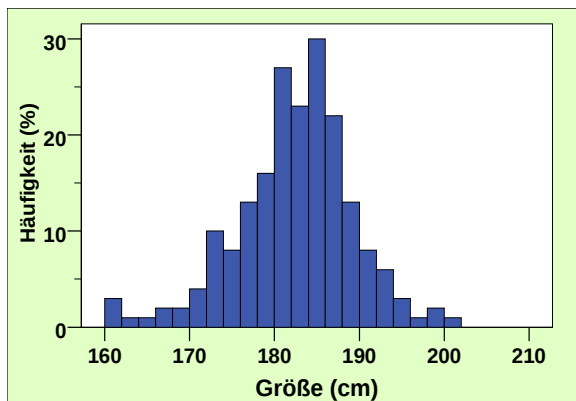


Abb. 17: Körpergröße in cm

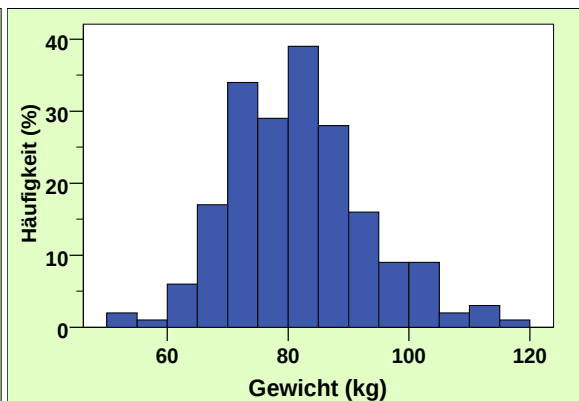


Abb. 18 Körpergewicht in kg

Die Abb. 17 zeigt, dass die Körpergröße der Patienten der untersuchten Gruppe (n=196) im Minimum bei 160 cm und im Maximum bei 201 cm lag. Der Mittelwert betrug $181,8 \pm 6,9$ cm (Median 182,0 cm).

In der Abb. 18 ist das Körpergewicht des Patientenguts (n=196) aufgetragen. Das Gewicht schwankte zwischen 54 kg und 117 kg, wobei der Mittelwert bei $80,73 \pm 11,36$ kg (Median 80,0 kg) lag.

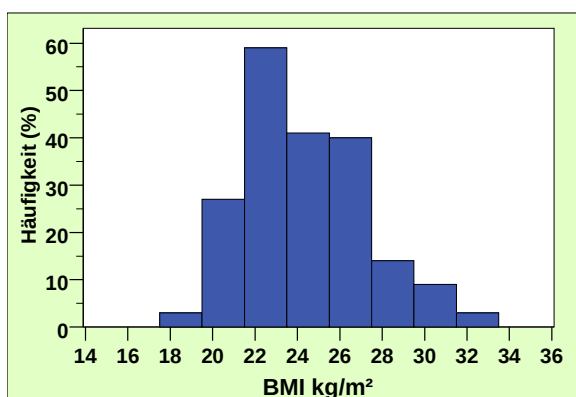


Abb. 19: Body-Mass-Index der Patienten

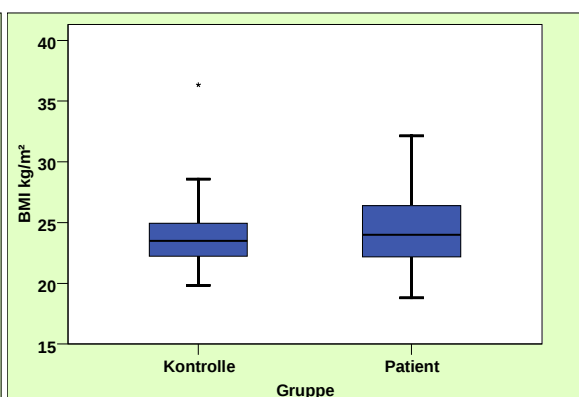


Abb. 20: Vergleich des Body-Mass-Index bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Aus den beiden oben angeführten Abbildungen ließ sich über die Formel $\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$ der Body-Mass-Index (BMI) bestimmen. Bei den 196 Patienten erstreckte sich laut Abb. 19 der BMI von $18,8 \text{ kg/m}^2$ bis zu $32,1 \text{ kg/m}^2$, wobei der Mittelwert bei $24,4 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ (Median $24,0 \text{ kg/m}^2$) zu finden war.

Wie die Abb. 20 zeigt, sind die BMI-Werte der Patienten ab dem Median fast ausschließlich größer als die der Kontrollgruppe, was eine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,050$) darstellt. Genaue Daten sind dazu in der Tab. 12 aufgeführt.

	BMI kg/m ²	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert ± SD	23,8 ± 2,5	24,4 ± 2,8
Perzentil 05	21,0	20,5
Perzentil 10	21,0	20,9
Perzentil 25	22,2	22,2
Median	23,5	24,0
Perzentil 75	24,9	26,4
Perzentil 90	28,1	28,1
Perzentil 95	28,1	30,0
Perzentil 99	28,3	31,7
Minimum	19,8	18,8
Maximum	36,3	32,1
Anzahl	200	214
Gültige n	200	196

Tab. 12: BMI bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

3.2 Anamnesedaten

3.2.1 Spezielle Anamnese

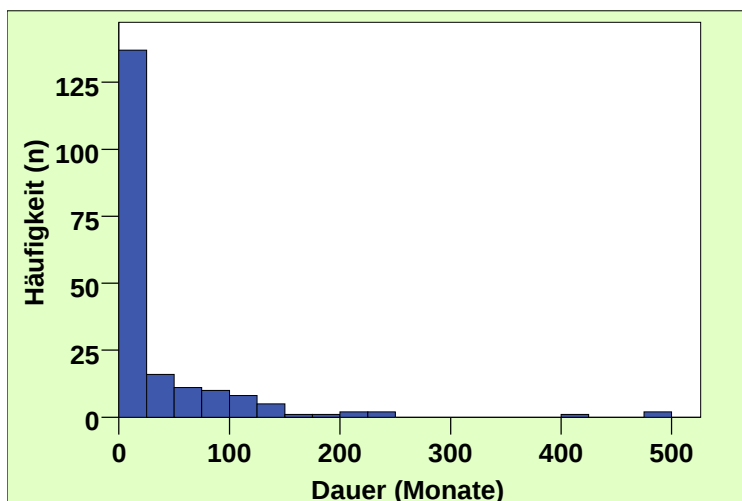


Abb. 21: Auftretensdauer der Brustdrüsenanschwellung

Die Dauer des Auftretens der Gynäkomastie in Monaten ist in Abb. 21 dargestellt. Der Zeitraum, den die Patienten (n=196) angaben, reicht von einem Monat bis zu 10 Jahren. Der Mittelwert lag bei $36,91 \pm 71,83$ Monaten (Median 6 Monate), wobei 39,9% der Patienten ein Auftreten der Gynäkomastie in den ersten drei Monaten beklagten. Nach 12 Monaten lag die Auftretenshäufigkeit bei knapp 66%. Etwa ein Zehntel (8,9%) des Patientenkollektivs (n=214) gab an, schon einmal an der Brust nach Diagnosestellung

einer Gynäkomastie operativ behandelt worden zu sein. Der Zeitraum der Erstoperation lag zwischen drei Monaten und acht Jahren zurück.

	Häufigkeit	Prozent
beidseits	10	52,6
links	5	26,3
rechts	4	21,1
Gesamt	19	100,0
Fehlend	195	
Gesamt	214	

Tab. 13: Bereits operierte Seite

Bei den 19 bereits früher operierten Patienten wurde bei 52,6% eine beidseitige Gynäkomastie chirurgisch therapiert. Wie die Tab. 13 zeigt, wurden zu etwa gleichen Teilen die unilateralen Befunde rechts (n=5) und links (n=4) operiert.

	Häufigkeit	Prozent
Anabolika	10	40,0
Kraftsport	15	60,0
Gesamt	25	100,0
Fehlend	189	
Gesamt	214	

Tab. 14: Kraftsport und Anabolikaeinnahme

Insgesamt haben laut Tab. 14 4,7% (n=10) der Patienten Anabolika eingenommen und 7% (n=15) betrieben Kraftsport. Dabei entfielen auf die Anabolikaeinnahme 40% und auf den Kraftsport 60%.

Etwa 60% der untersuchten Patienten (n=132) gaben an, Nichtraucher zu sein und etwa 3% (n=7) bestätigten einen vermehrten Alkoholkonsum.

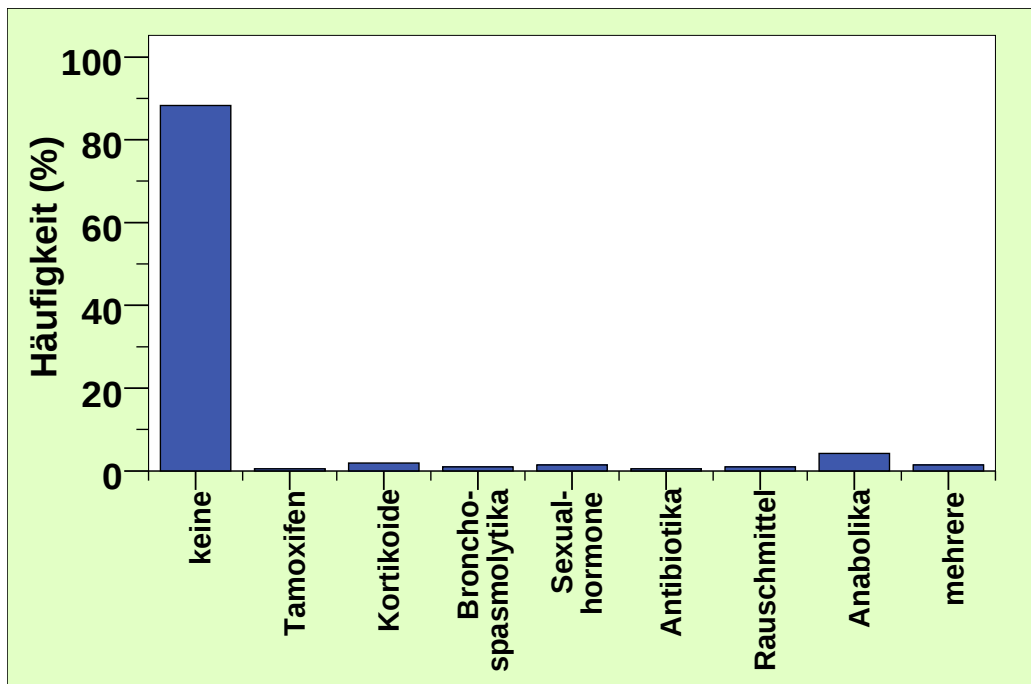


Abb. 22: Medikamenteneinnahme

Wie in Abb. 22 und Tab. 15 zu sehen, waren von den erfassten Wirkstoffen mit 36% (n=9) am häufigsten Anabolika vertreten, wobei an zweiter Stelle die Kortikoide mit 16% (n=4) rangierten. Am dritthäufigsten ließen sich Sexualhormone in Form des Testosterons mit 12% (n=3) und die Bronchospasmolytika mit ebenfalls 12% (n=3) aufzeigen. Die restlichen Medikamente lagen bei 4% (n=1).

	Häufigkeit	Prozent
Tamoxifen	1	4,0
Kortikoide	4	16,0
Kardiaka	1	4,0
Bronchospasmolytika	3	12,0
Sexualhormone	3	12,0
Antibiotika	1	4,0
Rauschmittel	2	8,0
Anabolika	9	36,0
Andere	1	4,0
Gesamt	25	100,0
Fehlend	189	
Gesamt	214	

Tab. 15: Medikamenteneinnahme

3.3 Daten der klinisch-körperlichen Untersuchung

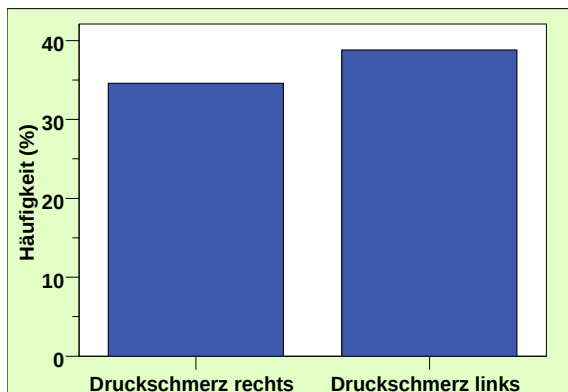


Abb. 23: Druckschmerzhaftigkeit

Die Angaben zur Druckschmerzhaftigkeit rechts und links aus der Abb. 23 waren relativ gleich verteilt, wobei auf die rechte Seite 34,6% (n=74) und auf die linke 38,8% (n=83) entfielen.

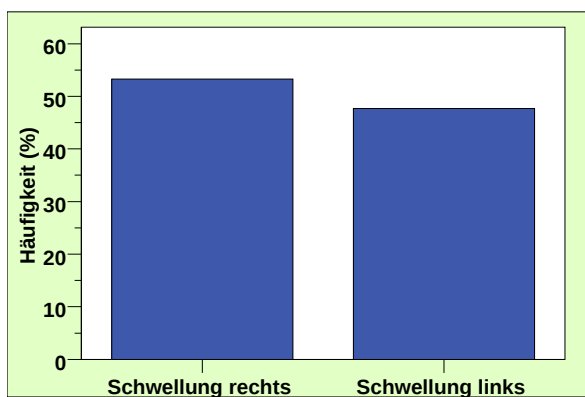


Abb. 24: Schwellung

Wie die Abb. 24 zeigt, fanden sich auch bei den Angaben zur Schwellung rechts und links annähernd gleich verteilte Werte. Rechts betrug die Schwellungshäufigkeit 46,7% (n=100) und auf der linken Seite 53,3% (n=112).

Eine Sekretion konnte anamnestisch bei knapp 1,9% der Patienten (n=4) festgestellt werden.

Bei 0,5% des Patientenguts (n=1) war eine entzündliche Veränderung der Brust zu diagnostizieren.

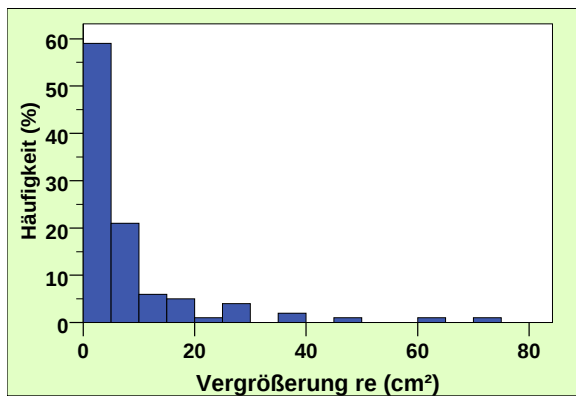


Abb. 25: Vergrößerung in cm² rechts

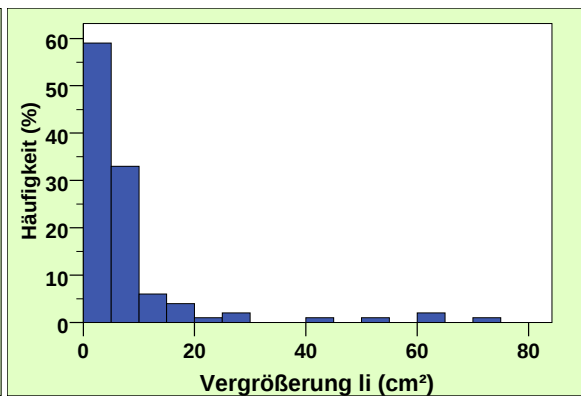


Abb. 26: Vergrößerung in cm² links

Die tastbare Vergrößerung der rechten Brust in Abb. 25 wurde bei 101 Patienten im Mittel mit $7,8 \pm 12,13 \text{ cm}^2$ (Median $4,0 \text{ cm}^2$) beschrieben. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde eine Vergrößerung von 5 cm^2 befundet und etwa 10% hatten eine tastbare Vergrößerung von mehr als 20 cm^2 .

Bei 110 Patienten wurde eine linksseitige Vergrößerung mit einem Mittelwert von $7,73 \pm 12,61 \text{ cm}^2$ (Median $4,0 \text{ cm}^2$) erhoben. Knapp 60% des Kollektivs hatten eine Vergrößerung der linken Brustdrüse von bis zu 5 cm^2 und mehr als 30% eine Vergrößerung von bis zu 10 cm^2 . Diese Werte sind der Abb. 26 zu entnehmen

3.4 Labordiagnostik

3.4.1 Elektrolyte, Enzyme, Substrate, Proteine

	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)
n	186	175	161	155
Mittelwert $\pm$ SD	$139 \pm 2,6$	$4,34 \pm 0,3$	$2,42 \pm 0,1$	$102 \pm 2,1$
Median	139,0	4,30	2,42	102
Minimum	114,4	3,60	2,08	96
Maximum	147,0	5,23	2,95	108
Perzentile				
25	138,1	4,12	2,36	100
50	139,4	4,30	2,42	102
75	140,5	4,54	2,48	103

Tab. 16: Elektrolyte

In Tab. 16 sind die Werte der Elektrolyte aufgeführt. Dabei ist zu sehen, dass die Mittelwerte bei allen vier erhobenen Elektrolyten im Referenzbereich lagen. Bei differenzierter Betrachtung der Minima und Maxima kam es zu gelegentlichen Unter- bzw.

Überschreitungen. So wurden bei Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid die Minima unterschritten und bei Calcium auch das Maximum überschritten.

	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)
n	200	200
Mittelwert $\pm$ SD	28,9 $\pm$ 20,0	29,1 $\pm$ 18,3
Median	24,9	23,7
Minimum	14,8	8,2
Maximum	275,5	153,6
Perzentile 25	22,1	19,0
50	24,9	23,7
75	30,7	34,8

Tab. 17: ASAT und ALAT

Laut Tab. 17 lagen die Mittelwerte der Alanin-Aminotransferase (n=200) und der Aspartat-Aminotransferase (n=200) im Referenzbereich. Bis auf das Minimum der ASAT befanden sich das Minimum der ALAT und beide Maxima-Werte außerhalb des angegebenen Referenzbereiches.

	GGT (U/l)	LDH (U/l)	AP (U/l)
n	197	7	185
Mittelwert $\pm$ SD	34,7 $\pm$ 179,2	284 $\pm$ 89	79 $\pm$ 28
Median	18,1	287	75
Minimum	6,5	149	30
Maximum	2528,5	416	328
Perzentile 25	14,3	231	62
50	18,1	287	75
75	25,6	369	89

Tab. 18: Leberwerte

Wie in Tab. 18 zu sehen, sind die Leberwerte Gamma-Glutamyl-Transferase (n=197), Lactatdehydrogenase (n=7) und Alkalische Phosphatase (n=185) dargestellt. Die Minima von GGT, LDH und AP wurden allesamt unterschritten, wobei weniger als 25% der Patienten unterhalb des Minimums von GGT lagen. Das Maximum von LDH befand sich im Referenzbereich.

	Amylase (U/l)	Lipase (U/l)
n	186	173
Mittelwert ± SD	54 ± 17	28 ± 18
Median	54	23
Minimum	25	9
Maximum	109	179
Perzentile 25	42	19
50	54	23
75	63	32

Tab. 19: Amylase und Lipase

Die Tab. 19 stellt die erhobenen Werte der Amylase (n=186) und Lipase (n=173) dar. Dabei zeigte sich, dass die Mittelwerte beider Messungen im Referenzbereich lagen und der Referenzbereich der Amylase-Werte weder unter- noch überschritten wurde. Bei der Lipase wurde lediglich das Minimum geringfügig unterschritten.

n	145
Mittelwert ± SD	86,99 ± 14,62
Median	86,00
Minimum	49
Maximum	146
Perzentile 25	79,00
50	86,00
75	94,00

Tab. 20: Glucose in mg/dl

Bei 145 Patienten wurde der Glucose-Wert ermittelt und dieser lag mit dem Mittelwert im Referenzbereich, wogegen das Minimum und Maximum den Referenzbereich unter- bzw. überschritten. Selbst die 50 Prozent befanden sich noch deutlich unter dem Minimum, was die Tab. 20 zeigt.

	Kreatinin (umol/l)	Harnstoff (mg/dl)
n	188	174
Mittelwert ± SD	81,8 ± 11,4	13 ± 12
Median	82,6	6
Minimum	44,0	3
Maximum	110,0	42
Perzentile 25	73,6	4
50	82,6	6
75	90,0	23

Tab. 21: Kreatinin und Harnstoff

Die in Tab. 21 dargestellten Werte von Kreatinin (n=188) und Harnstoff (n=174) lagen mit den Mittelwerten im Referenzbereich. Ebenfalls darin befanden sich die Minima von Kreatinin und Harnstoff sowie das Maximum von Harnstoff.

	n	181
	Mittelwert $\pm$ SD	0,90 $\pm$ 0,79
	Median	0,71
	Minimum	0,30
	Maximum	5,80
Perzentile	25	0,52
	50	0,71
	75	0,94

Tab. 22: Bilirubin in mg/dl

Bilirubin wurde, wie aus der Tab. 22 ersichtlich, bei 181 Patienten analysiert und dabei befanden sich der Mittelwert und das Minimum innerhalb des Referenzbereiches. Das Maximum lag deutlich außerhalb des Referenzbereiches.

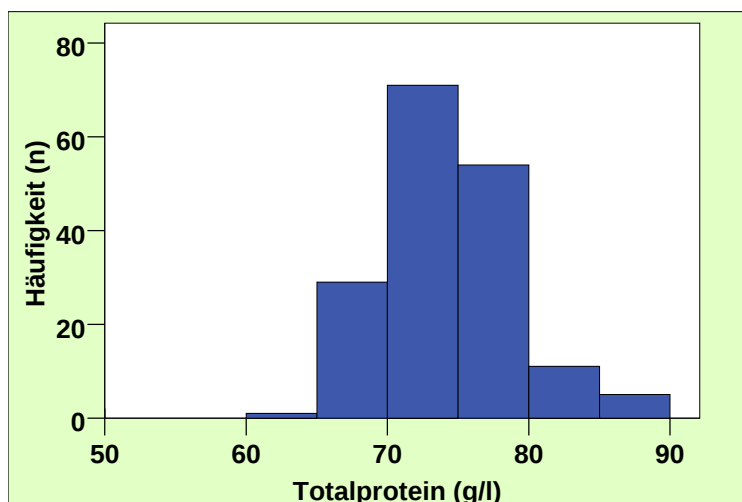


Abb. 27: Totalprotein

Die Abb. 27 zeigt die Messwerte des Totalproteins. Der Mittelwert des Totalproteins (n=173) wurde mit $73,3 \pm 8,5$ g/l (Median 73,8 g/l) berechnet. Deutlich mehr als die Hälfte aller erhobenen Werte lagen im Referenzbereich, wobei das Maximum leicht überschritten wurde.

n	174
Mittelwert $\pm$ SD	46,5 $\pm$ 5,6
Median	47,0
Minimum	0,9
Maximum	61,0
Perzentile	
25	45,0
50	47,0
75	48,8

Tab. 23: Albumin in g/l

Der bei 174 Patienten erhobene Albumin-Wert aus Tab. 23 lag mit seinem Mittelwert im Referenzbereich. Das Minimum und Maximum lagen deutlich außerhalb des Referenzbereiches.

3.4.2 Schilddrüsenhormone

	TSH basal (mIU/l)	T3 gesamt (ug/l)	freies T3 (pg/ml)	T4 gesamt (ug/dl)	freies T4 (ng/dl)
n	174	130	58	132	64
Mittelwert $\pm$ SD	1,55 $\pm$ 0,8	1,15 $\pm$ 0,21	2,75 $\pm$ 0,39	7,5 $\pm$ 1,2	1,07 $\pm$ 0,19
Median	1,43	1,14	2,78	7,6	1,06
Minimum	0,20	0,64	2,00	3,9	1,00
Maximum	5,77	2,18	3,00	11,0	2,00
Perzentile					
25	0,99	1,01	2,47	6,7	0,93
50	1,43	1,14	2,78	7,6	1,06
75	1,88	1,27	3,08	8,3	1,17

Tab. 24: Schilddrüsenwerte

Als Schilddrüsenwerte wurden in Tab. 24 die Messungen des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (n=174), des Gesamt-Trijodthyronin (n=130), des freien Trijodthyronin (n=58) und des freien Thyroxins (n=64) analysiert. Alle Mittelwerte der einzelnen Parameter lagen im Referenzbereich, ebenso das Minimum und Maximum vom freien T3. Die minimalen und maximalen Werte von TSH Basal und T3 gesamt lagen geringfügig außerhalb des Referenzbereiches genau wie das Minimum von T4 Gesamt und das Maximum des freien T4.

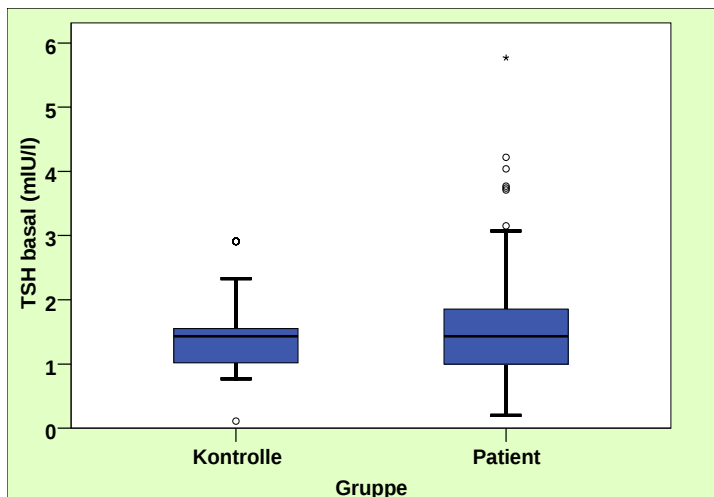


Abb. 28 TSH basal bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	TSH basal (mIU/l)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	1,5 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 0,8
Perzentil 05	0,8	0,6
Perzentil 10	0,8	0,7
Perzentil 25	1,0	1,0
Median	1,4	1,4
Perzentil 75	1,6	1,9
Perzentil 90	2,6	2,4
Perzentil 95	2,9	3,0
Perzentil 99	2,9	4,2
Minimum	0,11	0,20
Maximum	2,91	5,77
Anzahl	200	214
Gültige n	200	174

Tab. 25: TSH basal bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Wie die Tab. 25 zeigt, lagen die Werte der Kontrollgruppe und die der Patienten eng beieinander. Der Größe des Medians von 1,4 mIU/l war in beiden Gruppen identisch, annähernd gleich zeigten sich auch die Quartile der Kontrollgruppe von 1,0-1,6 mIU/l und die der Patienten von 1,0-1,9 mIU/l, siehe dazu die Abb. 28. Somit kristallisierte sich bei diesem Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied heraus (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,633$).

	T3 gesamt (µg/l)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert ± SD	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2
Perzentil 05	0,7	0,9
Perzentil 10	0,7	0,9
Perzentil 25	1,0	1,0
Median	1,2	1,1
Perzentil 75	1,3	1,3
Perzentil 90	1,3	1,4
Perzentil 95	1,3	1,5
Perzentil 99	1,7	1,8
Minimum	0,71	0,64
Maximum	1,66	2,18
Anzahl	200	214
Gültige n	200	130

Tab. 26: T3 gesamt bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

An den Mittelwerten und den dazugehörigen Standardabweichungen in Tab. 26 ist zu sehen, dass die Wertepaare vom T3 gesamt der Kontrollgruppe und die der Gynäkomastiepatienten fast identisch waren. Es lässt sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,355$).

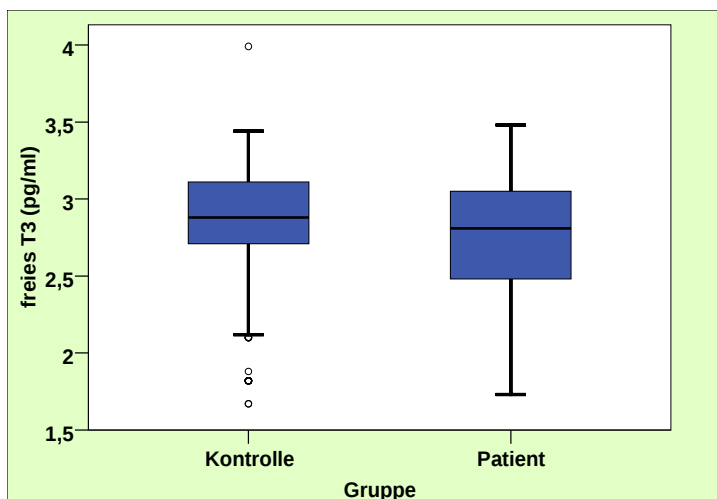


Abb. 29: freies T3 bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	freies T3 (pg/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	2,8 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,4
Perzentil 05	1,8	2,1
Perzentil 10	1,8	2,2
Perzentil 25	2,7	2,5
Median	2,9	2,8
Perzentil 75	3,1	3,1
Perzentil 90	3,2	3,2
Perzentil 95	3,4	3,3
Perzentil 99	3,4	3,5
Minimum	1,67	1,73
Maximum	3,99	3,48
Anzahl	200	214
Gültige n	200	58

Tab. 27: freies T3 bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Fast alle Messwerte des freien T3 aus der Tab. 27 lagen innerhalb des vorhandenen Referenzbereiches und waren annähernd gleich, wie in Abb. 29 zu erkennen ist. Die Werte der Quartile bei der Kontrollgruppe (2,7-3,1 pg/ml) und die des Patientenkollektivs (2,5-3,1 pg/ml) unterschieden sich nur unwesentlich. Somit bestand zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,465$).

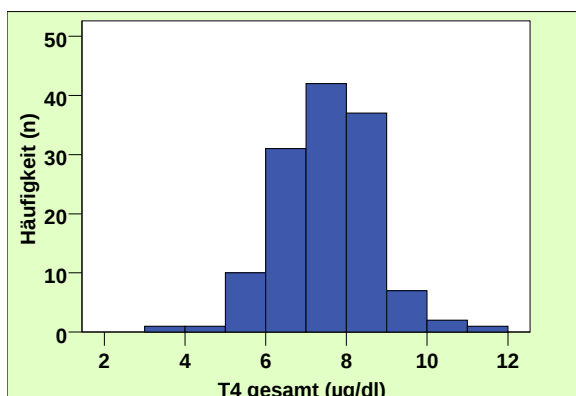


Abb. 30: T4 gesamt der Patienten

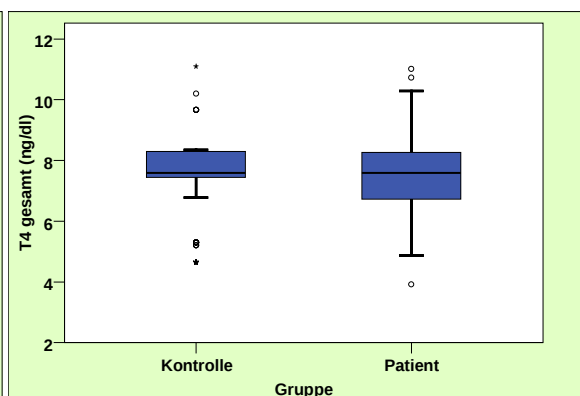


Abb. 31: Vergleich des T4 gesamt bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Exemplarisch ist in Abb. 30 der Wert des Gesamt-Tyroxins ($n=133$) mit einem Mittelwert von $7,5 \pm 1,1 \mu\text{g/dl}$ (Median $7,6 \mu\text{g/dl}$) dargestellt. Der Mittelwert sowie das Maximum lagen innerhalb des Referenzbereiches. Das Minimum unterschreitet den

Referenzbereich geringfügig. Die meisten erhobenen Werte des Gesamt-Tyroxins lagen im Bereich zwischen 6 µg/dl und 9 µg/dl.

	T4 gesamt (µg/dl)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert ± SD	7,4 ± 1,2	7,5 ± 1,2
Perzentil 05	4,7	5,7
Perzentil 10	4,9	6,1
Perzentil 25	7,4	6,7
Median	7,6	7,6
Perzentil 75	8,3	8,3
Perzentil 90	8,3	8,8
Perzentil 95	8,4	9,4
Perzentil 99	9,9	10,7
Minimum	4,65	3,92
Maximum	11,10	11,02
Anzahl	200	214
Gültige n	200	132

Tab. 28: T4 gesamt bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Die Messergebnisse der Kontrollgruppe gestalteten sich ähnlich, siehe dazu die Abb. 31, wobei die Mediane jeweils bei 7,6 µg/dl lagen und die Quartile der Kontrollgruppe (7,4-8,3 µg/dl) und die der Patienten (6,7-8,3 µg/dl) annähernd kongruent waren. Alle anderen Lagemaße lassen sich der Tab. 28 entnehmen. Zwischen dem Kontrollkollektiv und dem der Patienten bestand kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,631$).

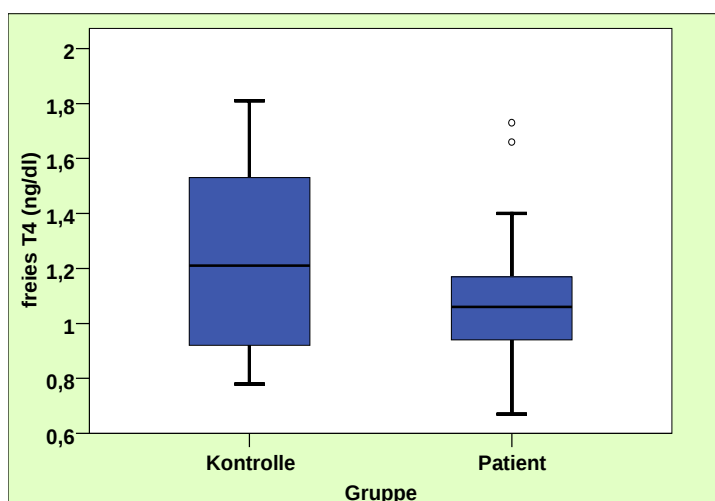


Abb. 32: freies T4 bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	freies T4 (ng/dl)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	1,2 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2
Perzentil 05	0,8	0,8
Perzentil 10	0,8	0,9
Perzentil 25	0,9	0,9
Median	1,2	1,1
Perzentil 75	1,5	1,2
Perzentil 90	1,8	1,3
Perzentil 95	1,8	1,4
Perzentil 99	1,8	1,7
Minimum	1	1
Maximum	2	2
Anzahl	200	214
Gültige n	200	64

Tab. 29: freies T4 bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Wie in der Tab. 29 deutlich wird, lagen die Mittelwerte der Kontrollgruppe (1,2 $\pm$ 0,4 ng/dl) und die der Patienten (1,1 $\pm$ 0,2 ng/dl) sowie die Quartile der Kontrollgruppe (0,9-1,5 ng/dl) und die des Patientengutes (0,9-1,2 ng/dl) eng beieinander. Trotz der auf den ersten Blick recht geringen Unterschiede der Daten des freien T4 zwischen den beiden Gruppen ließ sich ein signifikanter Unterschied berechnen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,013$), den auch die Abb. 32 veranschaulicht.

3.4.3 Hypophysen- und Sexualhormone

	Estradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Testosteron (ng/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/ml)
n	147	47	151	150	152
Mittelwert $\pm$ SD	35 $\pm$ 16	0,43 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 2	4,56 $\pm$ 3,08	10,62 $\pm$ 5,51
Median	34	0,28	4,7	3,84	9,50
Minimum	0	0,00	1,5	0,10	2,26
Maximum	121	6,41	22	23,60	42,78
Perzentile 25	25	0,22	3,9	2,64	7,16
50	34	0,28	4,7	3,84	9,50
75	44	0,41	5,8	5,42	12,24

Tab. 30:: Hormonspiegel

Die Hormonwerte von Estradiol (n=147), Progesteron (n=47), Testosteron (n=151), vom Luteinisierenden Hormon (n=150) und vom Prolaktin (n=152) wurden in Tab. 30 zusammengefasst. Dabei fanden sich alle Mittelwerte im Referenzbereich der einzelnen

Erhebungen wieder. Bei allen Hormonwerten lag das Maximum deutlich außerhalb des Referenzbereiches - ebenso wie die Minima von Testosteron und vom Luteinisierenden Hormon.

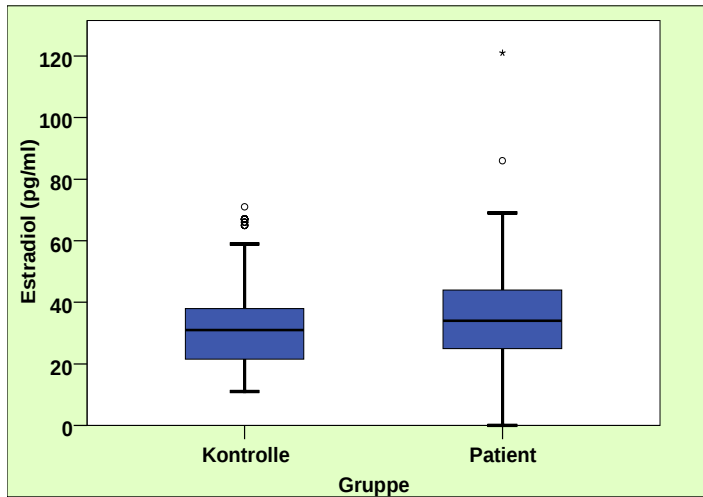


Abb. 33: Estradiol bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	Estradiol (pg/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	34,1 $\pm$ 15,9	35,3 $\pm$ 15,9
Perzentil 05	19,0	12,0
Perzentil 10	19,0	18,0
Perzentil 25	21,5	25,0
Median	31,0	34,0
Perzentil 75	38,0	44,0
Perzentil 90	66,0	57,0
Perzentil 95	67,0	60,0
Perzentil 99	67,0	86,0
Minimum	11	0
Maximum	71	121
Anzahl	200	214
Gültige n	200	147

Tab. 31: Estradiol bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Wie die Abb. 33 darstellt, ist im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den Gynäkomastiepatienten tendenziell ein höherer Östrogenspiegel festgestellt worden. Die Mittelwerte der Kontrollgruppe (34,1 $\pm$ 15,9 pg/ml) und die der Patienten (35,3 $\pm$ 15,9 pg/ml) zeigen dies. Trotz der zum Teil deutlichen Unterschiede der Messwerte, die Quartile der Kontrollgruppe (21,5-38,0 pg/ml) und die des Patientenkollektivs (25,0-44,0

pg/ml), die in Tab. 31 detailliert beschrieben sind, lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,630$).

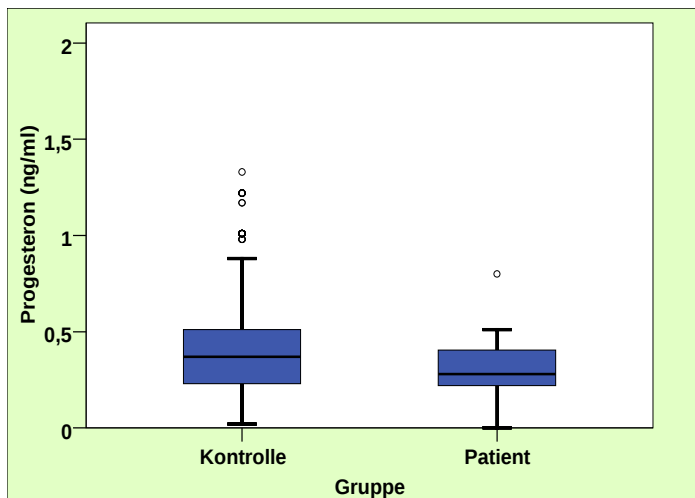


Abb. 34: Progesteron bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	Progesteron (ng/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	0,4 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,9
Perzentil 05	0,1	0,1
Perzentil 10	0,1	0,1
Perzentil 25	0,2	0,2
Median	0,4	0,3
Perzentil 75	0,5	0,4
Perzentil 90	1,0	0,5
Perzentil 95	1,1	0,5
Perzentil 99	1,2	6,4
Minimum	0,02	0,00
Maximum	1,33	6,41
Anzahl	200	214
Gültige n	200	47

Tab. 32: Progesteron bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Abb. 34 schafft einen Überblick über die Progesteronkonzentrationen in der Kontrollgruppe und bei den Patienten mit Gynäkomastie. Hierbei ist ein Extremausreißer mit einem Wert über 6 ng/ml auf Grund der besseren Veranschaulichung nicht mit dargestellt, aber in der Tab. 32 sichtbar.

Die Abweichungen der Daten beider Gruppen sind ab dem Median aufwärts, mit Ausnahme des Extremwertes der 99. Perzentile bei den Gynäkomastiepatienten, recht

deutlich in der Tab. 33 zu sehen. Eine Signifikanz bezüglich der aufgeführten Unterschiede ist nachzuweisen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,049$).

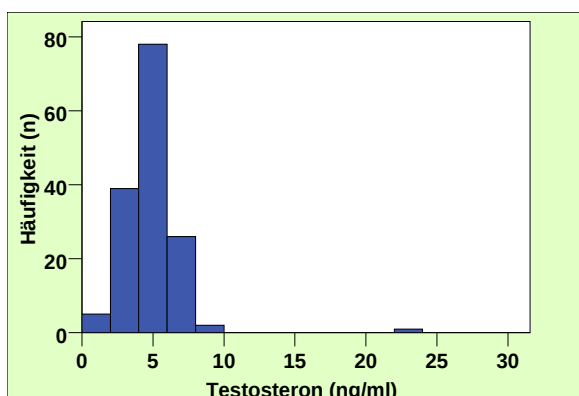


Abb. 35: Testosteron der Patienten

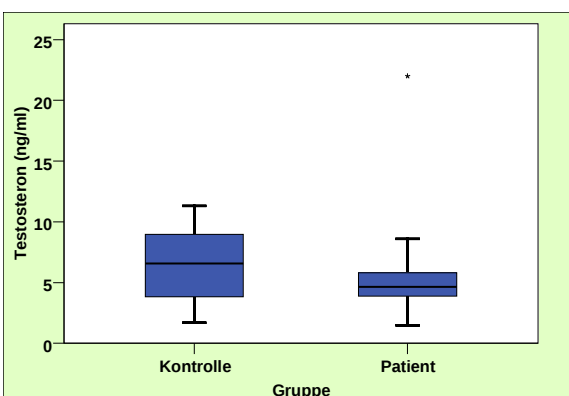


Abb. 36: Vergleich des Testosteron bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	Testosteron (ng/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	6,4 $\pm$ 2,8	4,9 $\pm$ 2,0
Perzentil 05	2,1	2,5
Perzentil 10	3,2	2,9
Perzentil 25	3,8	3,9
Median	6,6	4,7
Perzentil 75	9,0	5,8
Perzentil 90	10,9	7,0
Perzentil 95	11,1	7,5
Perzentil 99	11,3	8,6
Minimum	1,70	1,47
Maximum	11,32	22,00
Anzahl	200	214
Gültige n	200	151

Tab. 33: Testosteron bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

In der Abb. 35 sind die Werte des Testosterons ($n=151$) aufgetragen. Der Mittelwert lag bei $4,9 \pm 2,0$ ng/ml (Median 4,7 ng/ml). Die ermittelten Werte von knapp 80 Patienten lagen zwischen 4 ng/ml und 6 ng/ml.

Wie in der Abb. 36 gezeigt, lag der Testosteronspiegel der Kontrollgruppe fast immer deutlich über dem der Patienten. Im Vergleich zum Patientenkollektiv befand sich der Mittelwert der Kontrollgruppe bei $6,4 \pm 2,8$ ng/ml. Die Unterschiede der Quartile der Kontrollgruppe ($6,4 \pm 2,8$ ng/ml) und die der Patienten ($4,9 \pm 2,0$ ng/ml) waren deutlich.

Anhand der einzelnen Ergebnisse aus der Tab. 33 lässt sich dieser höchst signifikante Unterschied nachvollziehen (Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$).

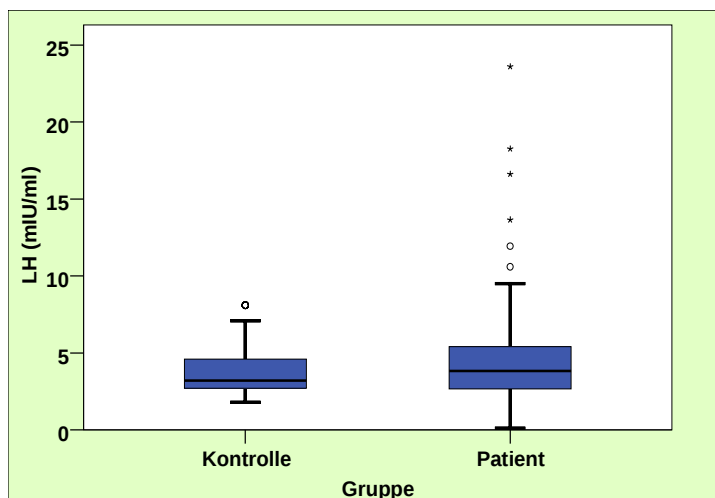


Abb. 37: LH bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	LH (mIU/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	3,8 $\pm$ 1,6	4,6 $\pm$ 3,1
Perzentil 05	1,9	1,7
Perzentil 10	2,0	2,0
Perzentil 25	2,7	2,7
Median	3,2	3,8
Perzentil 75	4,6	5,4
Perzentil 90	5,9	7,7
Perzentil 95	8,1	9,2
Perzentil 99	8,1	18,3
Minimum	1,80	,10
Maximum	8,10	23,60
Anzahl	200	214
Gültige n	200	150

Tab. 34: LH bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Die Minima und Maxima beider Gruppen unterschieden sich sehr deutlich voneinander, wie die Abb. 37 zeigt. Die Messwerte unterhalb der Mediane waren dagegen bei der Kontrollgruppe und bei der Gruppe der Patienten recht ähnlich. Die Quartile der Kontrollgruppe (2,7-4,6 mIU/ml) und die der Patientengruppe (2,7-5,4 mIU/ml) unterschieden sich mäßig voneinander. Ab dem Medianwert ist bei den Patienten des Gynäkomastiekollektivs ein höherer LH-Spiegel im Blut nachzuweisen, siehe dazu Tab. 34.

Insgesamt lässt sich eine Signifikanz im Vergleich beider Gruppen dieser Studie aufzeigen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,045$).

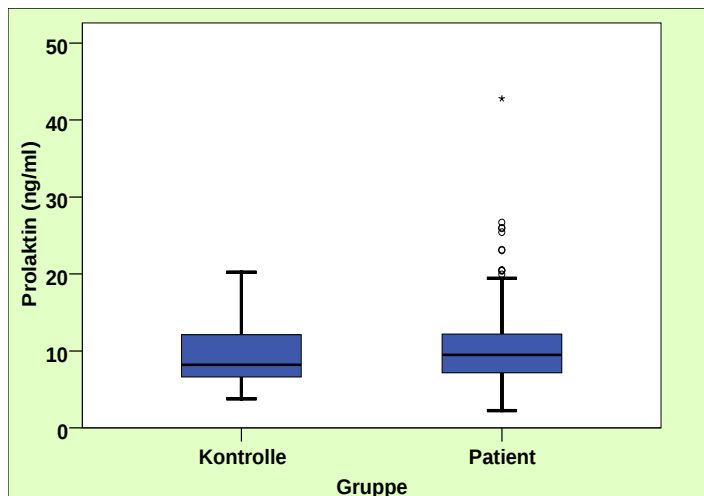


Abb. 38: Prolaktin bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	Prolaktin (ng/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	9,2 $\pm$ 3,8	10,6 $\pm$ 5,5
Perzentil 05	3,8	4,6
Perzentil 10	4,9	5,2
Perzentil 25	6,6	7,2
Median	8,2	9,5
Perzentil 75	12,1	12,2
Perzentil 90	16,1	18,3
Perzentil 95	16,1	20,5
Perzentil 99	17,3	26,7
Minimum	3,80	2,26
Maximum	20,20	42,78
Anzahl	200	214
Gültige n	198	152

Tab. 35: Prolaktin bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Trotz annähernd ähnlicher Messwerte des Prolaktins, der Kontrollgruppe ($9,2 \pm 3,8$ ng/ml [Median 8,2 ng/ml; 1.-3. Quartil 6,6-12,1 ng/ml]) und der Patienten ($10,6 \pm 5,5$ ng/ml [Median 9,5 ng/ml; 1.-3. Quartil 7,2-12,2 ng/ml]), wie in Abb. 38 dargestellt, und wenigen Ausreißern bei den Patienten ab der 95. Perzentile, die in der Tab. 35 zu sehen sind, ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Gynäkomastiepatienten zeigen (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,031$).

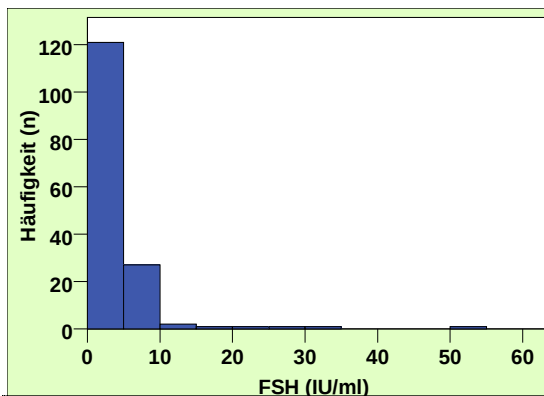


Abb. 39: FSH der Patienten

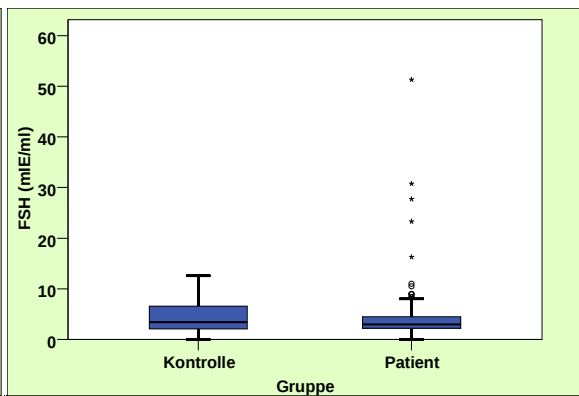


Abb. 40: Vergleich des FSH bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

	FSH (mIE/ml)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	3,9 $\pm$ 2,6	4,3 $\pm$ 5,5
Perzentil 05	0,0	1,0
Perzentil 10	0,1	1,4
Perzentil 25	2,1	2,2
Median	3,4	3,0
Perzentil 75	6,6	4,6
Perzentil 90	7,1	7,4
Perzentil 95	7,8	9,0
Perzentil 99	8,1	30,8
Minimum	0,0	0,0
Maximum	12,6	51,3
Anzahl	200	214
Gültige n	200	155

Tab. 36: FSH bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Beim Follikelstimulierenden Hormon (n=155) wurde der Mittelwert von $4,3 \pm 5,5$ IE/ml (Median 3,0 IE/ml) errechnet. Bei über 120 Patienten lag der Wert zwischen 0 IE/ml und 5 IE/ml, wie die Abb. 39 darstellt.

Die Abb. 40 und die Tab 36 stellen deutliche Unterschiede bei den Ergebnissen oberhalb der 75. Perzentilen dar. Trotzdem waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen beim Follikelstimulierenden Hormon nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,211$).

3.4.4 Tumormarker

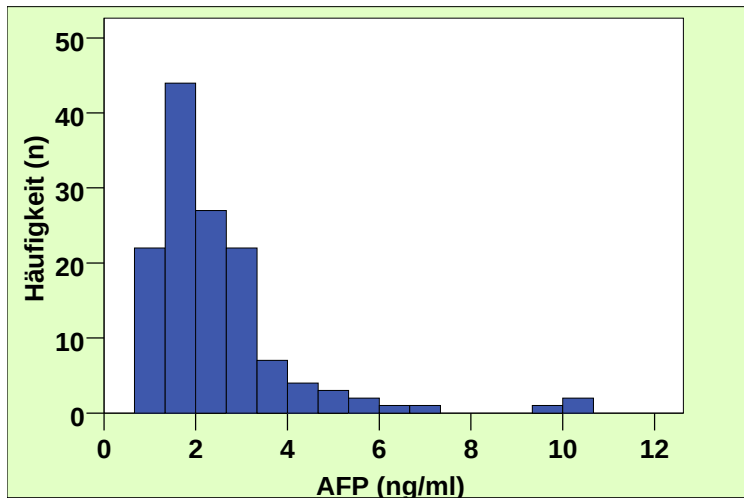


Abb. 41: AFP

Die Abb. 41 zeigt die Analyse der AFP-Messungen. Der Wert des Alpha-1-Fetoproteins wurde bei 136 Patienten erhoben und lag im Mittelwert bei $2,48 \pm 1,61$ ng/ml (Median 2,1 ng/ml). Das Minimum und Maximum lagen im Referenzbereich. Mehr als 75% der Messwerte lagen unter 4 ng/ml.

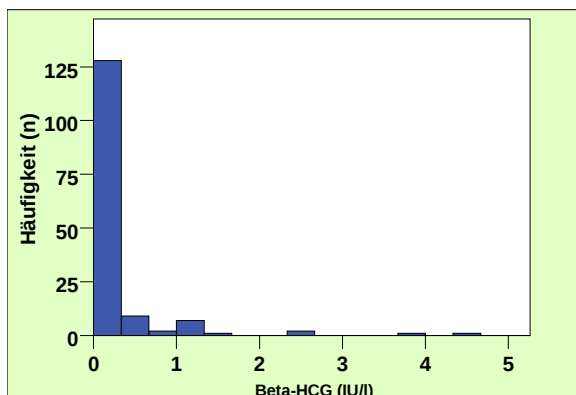


Abb. 42: Beta-hCG der Patienten

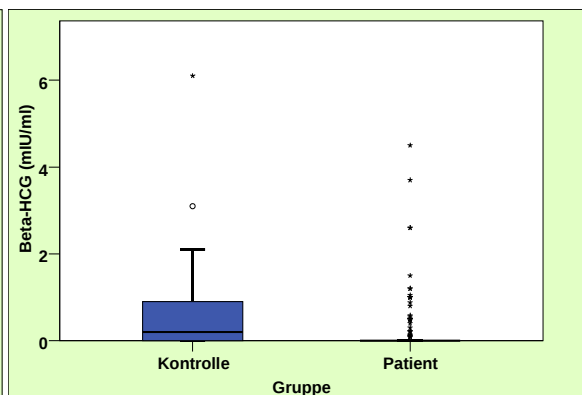


Abb. 43: Vergleich des Beta-hCG bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Wie die Abb. 42 darstellt, wurde bei 151 Patienten der Beta-hCG-Wert untersucht und ein Mittelwert von $0,2 \pm 0,6$ IU/l (Median 0,0 IU/l) festgestellt. Die Minima- und Maxima lagen innerhalb des Referenzbereiches, wobei mehr als 80% der Messwerte unter 1 IU/l lagen.

	Beta-hCG (IU/l)	
	Gruppe	
	Kontrolle	Patient
Mittelwert $\pm$ SD	0,6 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,6
Perzentil 05	0,0	0,0
Perzentil 10	0,0	0,0
Perzentil 25	0,0	0,0
Median	0,2	0,0
Perzentil 75	0,9	0,0
Perzentil 90	1,9	0,6
Perzentil 95	2,1	1,1
Perzentil 99	2,6	3,7
Minimum	0,0	0,0
Maximum	6,1	4,5
Anzahl	200	214
Gültige n	200	151

Tab. 37: Beta-hCG bei der Kontrollgruppe vs. Patienten

Die Werte der Patienten, die in Abb. 43 ersichtlich sind, befanden sich alle innerhalb des Referenzbereiches - im Gegensatz zu denen der Kontrollgruppe. Deren Mittelwert, aus Tab. 37 zu entnehmen, lag bei 0,6 $\pm$ 0,8 mIU/ml (Median 0,2 mIU/ml). Die Quartile der Kontrollgruppe (0,0-0,9 mIU/ml) und die der Patienten (0,0-0,6 mIU/ml) unterschieden sich recht deutlich. Daraus ergab sich ein höchst signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$).

	PSA (ng/ml)	Freies PSA (ng/ml)
n	5	2
Mittelwert $\pm$ SD	0,77 $\pm$ 0,32	0,25 $\pm$ 0,03
Median	0,66	0,25
Minimum	1,00	0,00
Maximum	1,00	0,00
Perzentile		
25	0,50	0,23
50	0,66	0,25
75	1,10	0,27

Tab. 38: PSA und Freies PSA

Die Analyse des Prostata-spezifischen-Antigens (n=5) aus Tab. 38 ergab, dass alle Werte unterhalb des Referenzbereichs lagen und beim freien PSA (n=2) rangierten alle Messwerte im Referenzbereich.

n	6
Mittelwert ± SD	1,4 ± 1,2
Median	1,1
Minimum	0,0
Maximum	3,0
Perzentile	25
	0,3
	50
	1,1
	75
	2,6

Tab. 39: CEA ng/ml

In Tab. 39 wurde das Carcinoembryonale Antigen bei 6 Patienten beurteilt. Dabei lagen der Mittelwert und das Minimum im Referenzbereich. Das Maximum fand sich oberhalb des Referenzbereiches.

3.5 Urologisches Konsil

	Häufigkeit	Prozent
ohne pathologischen Befund	162	97,6
Hoden-Ca.	2	1,2
hypoplastischer Hoden beidseits	1	0,6
Hydrozele	1	0,6
Gesamt	166	100,0
Fehlend	48	
Gesamt	214	

Tab. 40: Urologischer Befund

Bei 77,6% (n=166) der Patienten wurde ein urologisches Konsil in Auftrag gegeben. In Tab. 40 ist ersichtlich, dass 2,4% der Untersuchten einen pathologischen Befund zu verzeichnen hatten.

3.6 Daten der chirurgischen Therapie

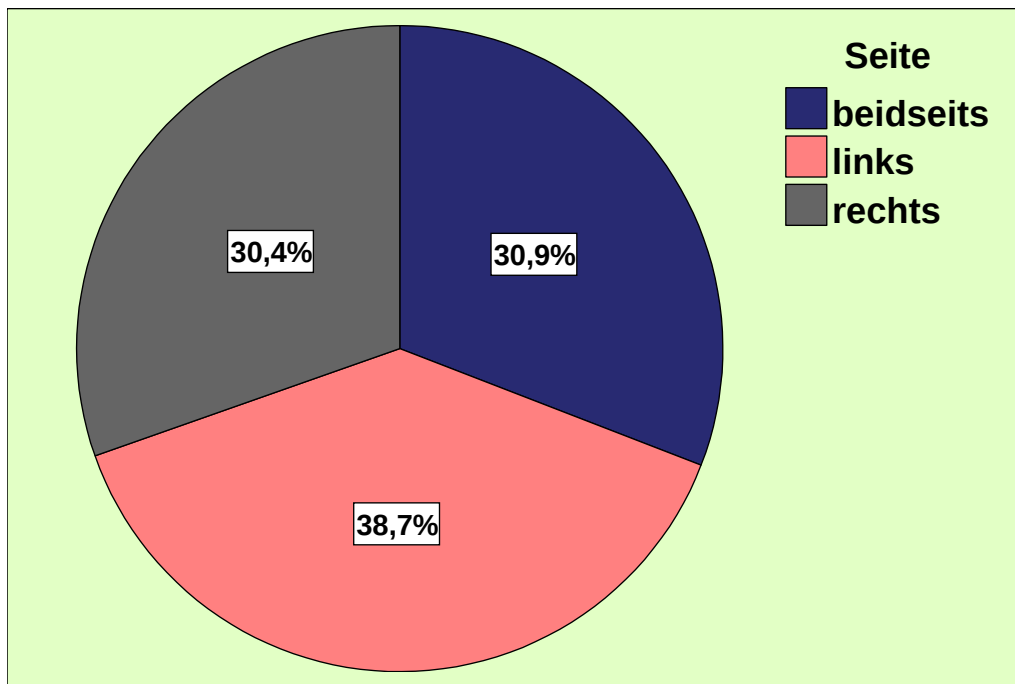


Abb. 44: Operierte Seite der Brust

204 Patienten unterzogen sich laut Abb. 44 einer Operation; dabei entfielen 30,4% (n=62) der Behandlungen auf die rechte Brustseite und 38,7% (n=79) auf die linke Seite der Brust. 30,9 % der Patienten (n=63) wurden beidseits chirurgisch therapiert.

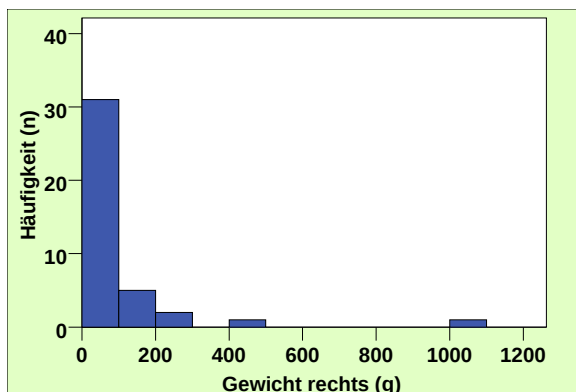


Abb. 45: Gewicht des Exzidats rechts

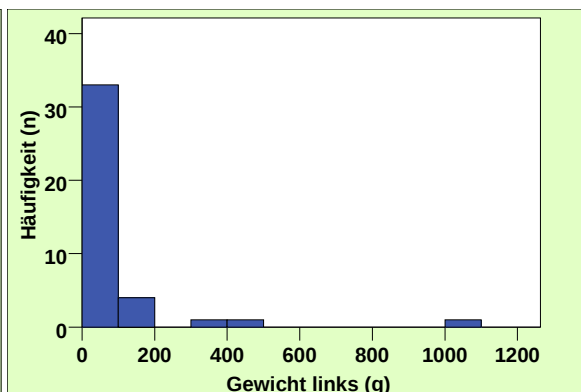


Abb. 46: Gewicht des Exzidats links

Die Gewichte der Exzidate lagen, wie in Abb. 45 und Abb. 46 zu ersehen, rechtsseitig (n=40) bei $97,3 \pm 175,7$ g (Median 51,9 g) und auf der linken Seite (n=40) bei $97,5 \pm 186,7$ g (Median 42,6 g).

Die Exzidatgrößen wurde auf der rechten Seite (n=99) mit einem Mittelwert von $48,6 \pm 74,9$ cm³ (Median 22,6 cm³) und auf der linken Seite (n=104) mit einem Mittelwert von $54,6 \pm 97,9$ cm³ (Median 20,7 cm³) beschrieben.

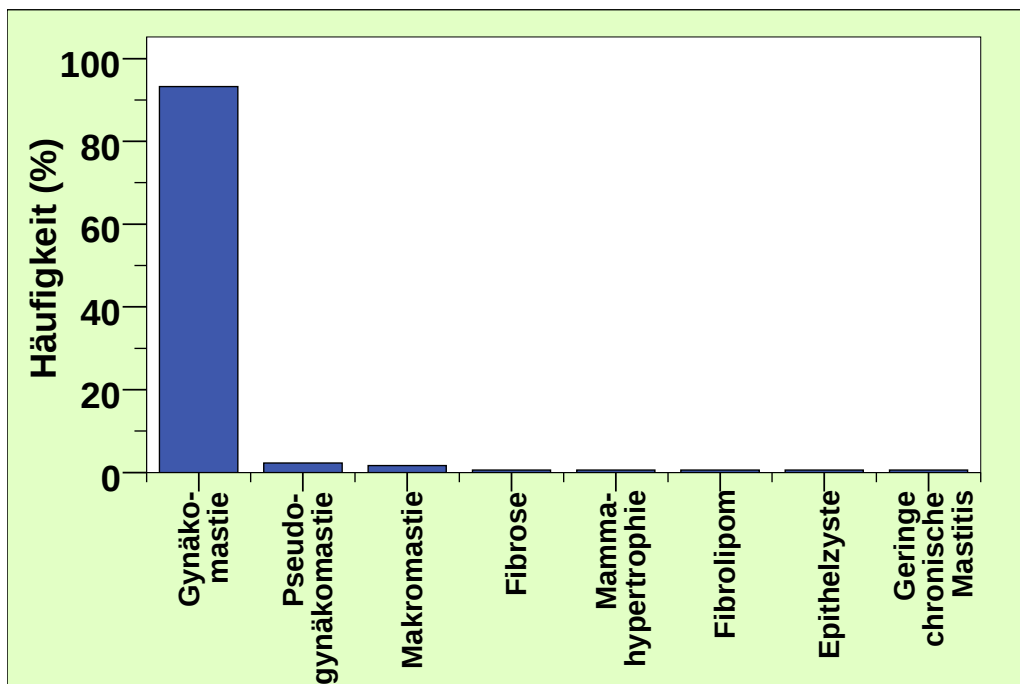


Abb. 47: Histopathologische Diagnose

Entsprechend der histopathologischen Untersuchung (n=177) wurden, wie in Abb. 47 zu sehen, verschiedene Diagnosen vergeben. Knapp 95% (n=165) der gestellten Diagnose war die Gynäkomastie, gefolgt von 2,3% (n=4) Pseudogynäkomastie und 1,7% (n=3) Makromastie.

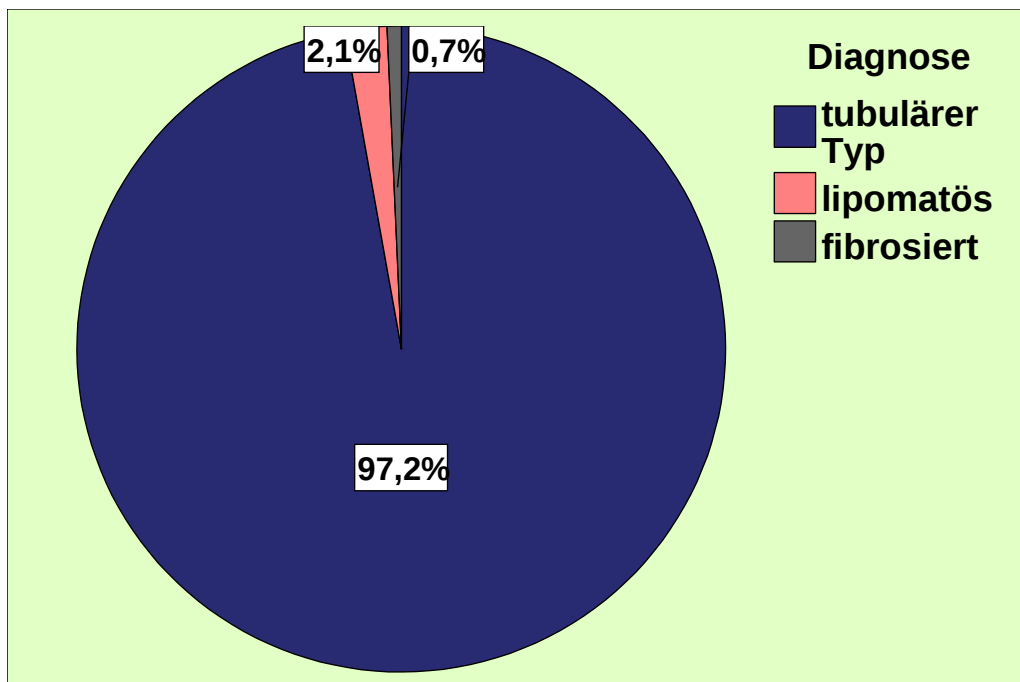


Abb. 48: Histopathologischer Gynäkomastietyp

Die diagnostizierte Gynäkomastie (n=143) wurde, wie in Abb. 48 zu sehen, histologisch in 97,2% (n=139) in die Form des tubulären Typs spezifiziert.

Eine Malignität beim Patientengut (n=174) konnte ausgeschlossen werden

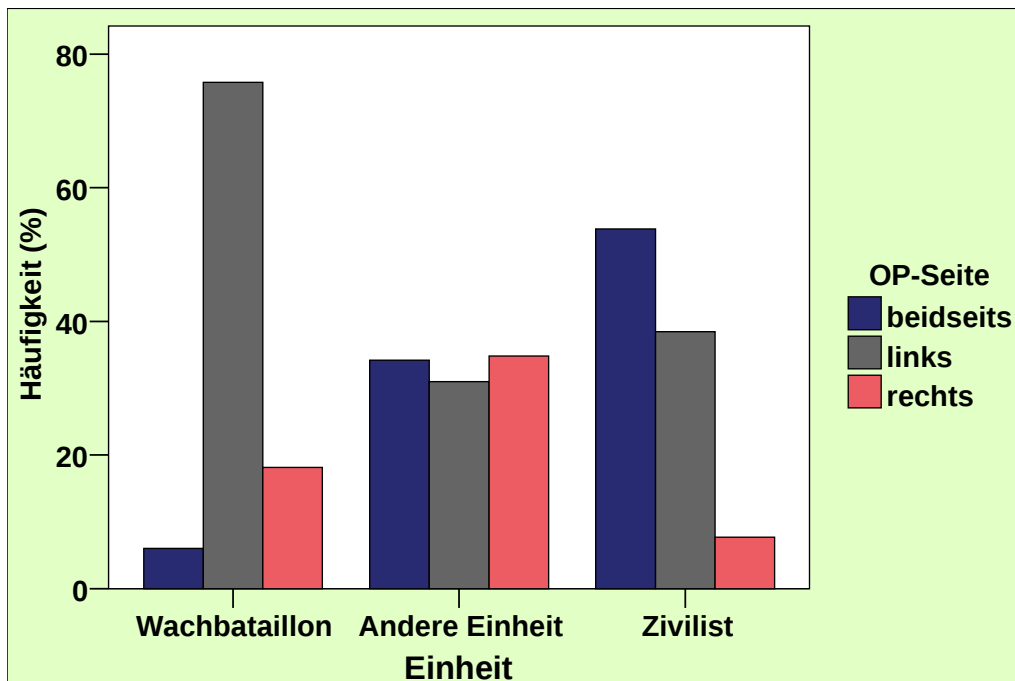


Abb. 49: Verteilung der OP-Seiten

Die Abb. 49 veranschaulicht die operierten Seiten bei Soldaten des Wachbataillons (n=33) versus Soldaten aus anderen Einheiten (n=158) bzw. Zivilisten (n=13). Hierbei wird ersichtlich, dass Zivilisten eine annähernd ausgeglichene Seitenverteilung von 38,5% (n=5) linksseitig und 7,7% (n=1) rechtsseitig hatten bzw. einen beidseitigen Befall in 53,8% (n=7) aufwiesen. Im Gegensatz hierzu entwickelten insbesondere Soldaten des Wachbataillons in etwa Dreiviertel der Fälle (75,8%; n=25) eine Gynäkomastie linksseitig, so dass hier eine deutliche Seitenabhängigkeit dokumentiert wurde. Bei den Soldaten aus anderen Einheiten stellte sich folgende Seitenverteilung dar: 34,2% (n=54) beidseits, 31,0% (n=49) links und 34,8% (n=55) rechts.

Bezüglich dieser beschriebenen Unterschiede ließ sich im Chi-Quadrat-Test höchste statistische Signifikanz nachweisen ($p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass Zivilisten insbesondere eine beidseitige Gynäkomastie aufwiesen, während bei Soldaten aus anderen Einheiten ein ausgeglichenes Seitenverhältnis dokumentiert wurde und bei Soldaten des Wachbataillons das linksseitige Auftreten der Gynäkomastie überrepräsentiert war.

4. Diskussion

Nachfolgend werden die in Kapitel 3 beschriebenen Ergebnisse mit den vorhandenen Literaturangaben verglichen.

4.1 Allgemeine Patientendaten

Altersstruktur

Bisherige Studien zur Gynäkomastie weisen eine sehr heterogene Altersstruktur auf. Während viele Studien sich ausschließlich mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren zum Thema Neugeborenen- und Pubertätsgynäkomastie beschäftigten (August et al., 1972; Biro et al., 1990; Freilinger et al., 1971; Göblyös et al., 1990; Güvenc et al., 1996; Nizzoli et al., 1986; Nydick et al., 1961; Schmidt-Voigt, 1941; West et al., 1995; Zachmann et al., 1986), weisen andere Studien einen sehr altersspezifischen Charakter auf (Karsner, 1946; Niehwoehner und Nuttal, 1984; O'Hanlon et al., 1995; Poulsen et al., 1985; Samdal et al., 1994; Sneige et al., 1993). Die Untersuchungen von Cavanaugh et al. betrafen das Alter zwischen 34 und 67 Jahren, Daniels und Layer untersuchten Patienten zwischen 44 und 89 Jahren (Cavanaugh et al., 1990; Daniels und Layer, 2003). Das Patientenkollektiv von Gupta et al. befand sich zwischen dem 46. und 70. Lebensjahr (Gupta et al., 1988).

Nur einige wenige Untersuchungen passen ähnlich mit dem jungen Patientenalter dieser Studie überein (Ersöz et al., 2002; Georgiadis et al., 1994; Yazici et al., 2010).

Die Gynäkomastie tritt in allen Altersabschnitten auf, wobei sich bei näherer Betrachtung die Ätiologie etwas unterscheidet. Daraus ergibt sich der Hinweis auf die gesteigerte Bedeutung des Alters bei der Ausprägung der Gynäkomastie.

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand fast ausschließlich aus jungen Männern mit einer Spannbreite vom 15. bis zum 76. Lebensjahr, wobei das Mittel der Patienten um das 25. und das der Kontrollgruppe um das 22. Lebensjahr lag. Dies ist daher erklärt, dass das Kollektiv zum größten Teil aus Soldaten besteht, welche zum überwiegenden Teil den Wehrdienst in jungen Jahren abgeleistet haben. Obwohl sich die Mittelwerte beider Gruppen in der Altersstruktur ähnelten, gab es einen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,026$). Die Kontrollgruppe war somit signifikant jünger. Trotzdem lässt sich dieses Kollektiv von der Altersstruktur typischerweise nicht in das in der Literatur beschriebene Gynäkomastieentstehungsalter einordnen. Somit kann kein Anhalt für einen Einfluss des Alters als ausschlaggebender Faktor bei der Entstehung der Gynäkomastie in dieser Studie erkannt werden.

Analyse der Fallzahlen

Bei der Analyse der Größe des Patientengutes ergaben sich Fallzahlen von 13 Patienten bei Freilinger et al. und 1865 Probanden bei Nydick et al. (Freilinger et al., 1971; Nydick et al., 1961). Sehr viele Studien lagen unter 50 Patienten (August et al., 1972; Cavanaugh et al., 1990; Göblyös et al., 1990; Gupta et al., 1988; Nicolis und Modlinger, 1971; Poulsen et al., 1985; Schmitt et al., 1968; Trump et al., 1982; Zachmann et al., 1986) bzw. zwischen fünfzig und einhundert Patienten (Ersöz et al., 2002; O`Hanlon et al., 1995; Samdal et al., 1994; Sneige et al., 1993; Tseng et al., 1985; West et al., 1995). Nur drei Studien hatten Fallzahlen von über eintausend Patienten (Nizzoli et al., 1986; Nydick et al., 1961; Schmidt-Voigt, 1941). Die hier vorliegende Fallzahl von 414, zusammengesetzt aus 214 Patienten und 200 Kontrollprobanden, war somit höher als in den meisten vorher beschriebenen Kollektiven. Die Struktur der Probanden stellt ein besonders untypisches Kollektiv dar, da es sich weder, wie in anderen Untersuchungen, um besonders junge noch um Patienten mit sehr fortgeschrittenem Lebensalter handelt. Außerdem befinden sich in dieser Studie viele Patienten, die durch eine singuläre Beeinflussung Traumatisierungen des Brustgewebes aufweisen konnten. Diese hohe Fallzahl wurde beim heterogenen Krankheitsbild der Gynäkomastie mit einem so homogenen Kollektiv noch nicht näher beleuchtet.

Body-Mass-Index

In der Literatur gibt es mehrfach Beschreibungen dazu, dass eine Gynäkomastie insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Body-Mass-Index auftritt (Seibel et al., 1998). Ein Body-Mass-Index größer 25 kg/m^2 kennzeichnet adipöse Patienten und wird somit möglicherweise als ein Gynäkomastie auslösender Faktor angenommen (Cavanaugh et al., 1990; Czajka-Oraniec und Zgliczyński, 2008; Jacobi, 2003; Niehwoehner und Nuttal, 1984; Seibel et al., 1998). Für das Auftreten einer Gynäkomastie insbesondere bei kachektischen Patienten konnten keine Literaturangaben gefunden werden.

Der aus Größe und Gewicht resultierende Body-Mass-Index liegt in dieser Studie beim Patientenkollektiv zwischen 19 kg/m^2 und 32 kg/m^2 und bei der Kontrollgruppe zwischen 20 kg/m^2 und 36 kg/m^2 , was mit bekannten Publikationen in Einklang zu bringen ist. Dabei ist in unserem Patientengut etwa die Hälfte der Patienten übergewichtig bis adipös, was einen grenzwertig signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe darstellt (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,05$). Der erstrebenswerte Body-Mass-Index im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, in dem sich der Großteil der Patienten befand, wird in medizinischen Fachkreisen mit einem Wert zwischen 19 kg/m^2 und 25 kg/m^2 angegeben. Ein erhöhter Body-Mass-Index bzw. eine Adipositas sind somit als begünstigende Faktoren für die Entwicklung

einer Gynäkomastie anzusehen (Hauner et al., 2007; Kuhne et al., 2012). Der Grund dafür scheint die gesteigerte Aktivität des Enzyms Aromatase zu sein, welche eine entscheidende Rolle bei der Sekretion der Östrogene spielt. Die periphere Umwandlung von Testosteron in Östrogen findet hauptsächlich intramammilär und im subcutanen Fettgewebe statt. Letztlich kommt es zu einer Verweiblichung der männlichen Brust. Der Anstieg der Aromataseaktivität nimmt mit ansteigendem Alter sowie einem erhöhten Body-Mass-Index zu (Barros und Sampaio Mde, 2012). Das Alter kann in dieser Studie vernachlässigt werden, dem BMI scheint hier aber eine besondere Rolle als auslösender Faktor bei der Gynäkomastienentstehung anhängig zu sein. Relativierend muss aber erwähnt werden, dass Soldaten, insbesondere die des Wachbataillons, bestimmten körperlichen Anforderungen entsprechen müssen und daher selten übergewichtig oder adipös sind und somit auch der Body-Mass-Index als signifikanter Wert in dieser Studie als Entstehungsfaktor für die Gynäkomastie vernachlässigt werden kann.

4.2 Spezielle Anamnese

Dauer der Erkrankung

Über die Dauer der Gynäkomastie sind meist nur Beispiele für die Neugeborenen- und die Pubertätsgynäkomastie beschrieben. Dabei wird meist eine spontane Rückbildung des proliferierten Brustdrüsengewebes zwischen einigen Wochen bis hin zu 2 Jahren angegeben (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Freilinger et al., 1971; Hands und Greenall, 1991; Hochuli et al., 2009; Schmidt-Voigt, 1941). Was die Dauer des Auftretens bei erwachsenen Patienten betrifft, sind die Publikationen weniger aussagekräftig. Es wird über ein vorübergehendes Auftreten der Gynäkomastie unter bestimmten Medikationen berichtet (Langer, 1989; Schmitt et al., 1968; Thompson und Carter, 1993), die nach Absetzen der Medikamente bzw. der Drogen wieder vollständig reversibel sein kann. Erst kurz anhaltendene Schwellungen der Brust zwischen drei bis sechs Monaten in der proliferativen Phase sind reversibel, während die Schwellungen in der fibrosierten Phase in der Regel als irreversibel erachtet werden (Braunstein, 1993b; Jacobeit und Kliesch, 2008; Kasielska und Antoszewski, 2013).

Bei den Patienten dieser Studie bestand die Gynäkomastie durchschnittlich schon etwa 6 Monate und war damit an der Grenze zur Irreversibilität. Da alle Patienten nach der Erstdiagnose innerhalb weniger Wochen bis zu mehreren Jahren operiert wurden, ist über eine mögliche eigenständige Rückbildungstendenz der Brustschwellung innerhalb der ersten sechs bis 12 Monate bei vielen Probanden in diesem Patiengut keine Aussage zu treffen.

Rezidivrate

Über eine Rezidivrate bei bereits vorangegangenen Gynäkomastie-Operationen sind in der Literatur so gut wie keine Angaben zu finden. Colombo-Benkmann et al. beschreiben eine erhöhte Rezidivgefahr bei der Feststellung höherer Gynäkomastiestadien (Colombo-Benkmann et al., 1998). Eine Studie über erfolgte postoperative Nachuntersuchungen war in den Publikationen nicht zu finden.

In dieser Studie wurden bereits 19 Patienten vorab operiert. Da die ehemalige Diagnose nicht bekannt war, ist auch nicht zwangsläufig auf ein Rezidiv zu schließen. Verallgemeinernd kann gesagt werden, dass über eine mögliche Rezidivrate im Sinne eines Wiederauftretens der Gynäkomastie keine gesicherten Angaben vorliegen.

Einnahme von Anabolika und Drogen

Anabole Steroide sind für ihre auslösende Wirkung der Gynäkomastie bekannt, da eine periphere Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen stattfindet und somit der Östrogenspiegel ansteigt (Aiche, 1989; Bullmann und Jockenhövel, 1998; De Luis et al., 2001; Deepinder und Braunstein, 2012; Johnson und Murad, 2009; Kley, 1984; Korkia und Stimson, 1997; Mathur und Braunstein, 1997; Neild, 1995). Aber auch die Einnahmen von Heroin und Marihuana können laut Literaturrecherche eine Gynäkomastieentwicklung positiv beeinflussen (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Dardick, 1993; Hands und Greenall, 1991; Hochuli et al., 2009; Langer, 1989; Leiber, 1995; Leung, 1989; Thompson und Carter, 1993). Leider ist nicht erwähnt, wie lange und ggf. mit welcher Dosis eine solche Einnahme erfolgen musste, um auch eine klinisch relevante Auswirkung zu hinterlassen.

Im Patientenkollektiv befanden sich 10 Patienten, die eine regelmäßige Anabolikaeinnahme angegeben haben sowie 2 Patienten, die den Gebrauch von Rauschmitteln bestätigten. Es ist bei diesen Probanden also durchaus die Möglichkeit der Entwicklung einer Gynäkomastie auf Grund der Einnahmen dieser bestimmten Agenzien gegeben, was in Übereinstimmung mit den bisherigen Publikationen steht. Da aber auch hier nicht angegeben wurde, wie lange und mit welcher Intensität die Einnahme vollführt wurde, ist die Ausprägung einer Gynäkomastie bei diesen Patienten durch die Einnahme von anabolen Steroiden und Rauschmitteln zu relativieren. Der Vergleich mit der Kontrollgruppe ist nicht möglich, da kein Proband auf Nachfrage die Einnahme von Anabolika bzw. Drogen bestätigte.

Einnahme von Medikamenten

Eine übereinstimmende Meinung existiert über die Ausprägung der Gynäkomastie bei bzw. nach Einnahme bestimmter Medikamente. Das Spektrum der Medikamente als auch der Krankheiten, die diese Medikamente behandeln sollen, ist breit gefächert. Sie reichen von Hormonen und Antibiotika, über psychoaktive Substanzen, Antihypertensiva, Antimykotika, Aldosteron-Antagonisten, H₂-Antagonisten, Kardiaka, Tuberkulostatika bis hin zu Zytostatika (Deepinder und Braunstein, 2012; Krause, 2012; Langer, 1989; Prisant und Chin, 2005; Schmidt et al., 1987; Thompson und Carter, 1993; Trump et al., 1982; Tseng et al., 1985; Tuerk, 1993).

Fünfundzwanzig Patienten des Kollektivs dieser Studie gaben eine Einnahme von Medikamenten an. Darunter befanden sich auch potentiell gynäkomastieauslösende Mittel. Jeweils ein Patient nahm Digitoxin, ein Diuretikum, einen Lipidsenker, das Kortikoid Prednisolon, das Sexualhormon Testosteron, ein Zytostatikum sowie Theophyllin als Bronchospasmolytikum ein. Die anderen angegebenen Präparate zählen nicht zu den möglichen gynäkomastieauslösenden Mitteln. Der Wirkungsmechanismus der einzelnen Medikamente ist durchaus unterschiedlich und zum Teil auch unklarer Genese. Der originäre Aldosteronantagonist Spironolacton beispielsweise, welcher bei Herzinsuffizienz verabreicht wird, hemmt die Bindung von Dihydrotestosteron an die Androgen-Rezeptoren. Zusätzlich hemmt es die 17 α -Hydroxylase und damit die Testosteronsynthese und gleichzeitig steigt dabei die Aromatisierung des Testosterons zum Östron bzw. zum Östradiol an (Eckman und Dobs, 2012; Hochuli et al., 2009). Beim Theophyllin, beim Diuretikum Amilorid und beim Kortikoid Prednisolon sind die Wirkmechanismen nicht bekannt (Langer, 1989). Da es sich bei den Patienten, die möglicherweise gynäkomastieauslösende Medikamente einnehmen, nur um einen sehr geringen Anteil handelt, können für diese Studie keine generellen Rückschlüsse auf eine medikamenteninduzierte Gynäkomastie erwogen werden. In den vereinzelt beschriebenen Fällen ist diese Möglichkeit der Entstehung der Gynäkomastie aber durchaus in Betracht zu ziehen. Bei allen anderen Patienten müssen andere ätiologische Faktoren die Ausprägung einer Gynäkomastie positiv beeinflussen.

4.3 Klinisch-körperliche Untersuchung

Lateralität

Zum bilateralen bzw. unilateralen Auftreten der Gynäkomastie sind die Angaben deutlich verschieden. Oft wird ein gewöhnlicherweise bilaterales und symmetrisches Vorkommen der Gynäkomastie beschrieben (Gikas und Mokbel, 2007; Glass, 1994; Jacobeit und

Kliesch, 2008; Johnson und Murad, 2009; Langer, 1989). Faigel sagt, dass jede Gynäkomastie ausschließlich der Pubertätsgynäkomastie immer bilateral auftritt (Faigel, 1965). Bembo und Carlson erwähnen auch eine unilaterale, häufiger linksseitige Brustdrüsenanschwellung (Bembo und Carlson, 2004). Zu den gleichen Ergebnissen kommt auch die Studie von Daniels und Layer, die ebenfalls eine zahlenmäßig größere linksseitige Gynäkomastie beim unilateralen Vorkommen beziffert (Daniels und Layer, 2003; Seibel et al., 1998). Gleichzeitig beschreiben sie auch die Möglichkeit eines erst einseitigen Auftretens mit nachfolgender Symptomatik der kontralateralen Seite (Braunstein, 1993a; Hands und Greenall, 1991). Ein einseitiger und ggf. asymmetrischer Befund ist jedoch als kritisch im Sinne einer Neoplasie zu bewerten (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Neumann, 1997; Schreiber, 1999; Wimpissinger und Esterbauer, 2008), wobei ebenfalls die Möglichkeit eines Traumas in Erwägung gezogen werden muss (Greene und Howard, 1953). Die Studie von Georgiadis et al. kommt zu dem Schluss, dass die Gynäkomastie meist beidseitig auftritt, wobei bei der Einseitigkeit keine Signifikanz für eine Seite festgestellt werden konnte (Georgiadis et al., 1994). Leung dagegen beschreibt in seinen Aufzeichnungen fast immer eine Einseitigkeit der Gynäkomastie, ausgenommen der Neugeborenen- und der Pubertätsgynäkomastie, wobei ein rechts- oder linksseitiges Auftreten in gleicher Häufigkeit vorkommt (Leung, 1989).

Das Patientengut dieser Studie wies ein gehäuftes Vorkommen der Gynäkomastie mit knapp 39 Prozent auf der linken Seite auf. Die rechte Seite als auch die Bilateralität glichen sich mit je etwa 30 Prozent. Damit wird, wie in der Literatur zuvor bereits erwähnt, auch in dieser Studie ein Auftreten sowohl bilateral als auch unilateral unterstrichen, wobei die Einseitigkeit auf der linken Brust überwiegt. Mögliche Gründe für das unilaterale Auftreten könnten im Zusammenhang mit der ausgeübten Tätigkeit einiger Soldaten stehen. Diese Patienten üben mit der Durchführung des militärischen Formaldienstes im Wachbataillon, insbesondere bei den Gewehrübungen, eine ständige Traumatisierung der linken Brust aus. Dieses Ergebnis wird durch die Publikation von Greene und Howard bekräftigt (Greene und Howard, 1953).

Somit bleibt abschließend zu sagen, dass die Gynäkomastie sowohl beidseitig als auch einseitig auftreten kann und die Ursachen einer unilateralen Gynäkomastie nicht nur neoplastischer, sondern durchaus auch traumatischer Natur sein können. Da in dieser Studie ein Tumorgeschehen ausgeschlossen wurde, bleibt die Möglichkeit des Traumas als einzige bestehen. Das ist ein Hinweis für den direkten Zusammenhang der Tätigkeit als Soldat mit dem Umgang mit dem Gewehr und der Gynäkomastieentstehung. Ein definitiver Beweis dieser Aussage könnte natürlich nur in einer randomisierten prospektiven Studie erbracht werden.

Druckschmerz und Schwellung

Gleichzeitig zu der Brustdrüsenanschwellung tritt auch meist eine druckschmerzhaft Komponente dazu. Bei einigen Patienten wird die Schwellung noch durch Entzündungszeichen und oder Sekretionen komplettiert. Diese Aspekte werden in den Publikationen als sehr übereinstimmendes Beschwerdebild der Patienten beschrieben, wobei die Entzündung und die Laktation eher selten und vereinzelt zu finden sind (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1993a; Daniels und Layer, 2001; Gikas und Mokbel, 2007; Glass, 1994; Leung, 1989; Mathur und Braunstein, 1997; Narula und Carlson, 2007).

Gemessen am vorliegenden Patientengut war bei einem Patienten eine Entzündung und bei vier Probanden eine Sekretion nachzuweisen. Dieses Ergebnis zeigt sehr deutlich, dass die Faktoren Sekretion und Entzündung eine äußerst untergeordnete Rolle beim Beschwerdebild der Gynäkomastie spielen und als symptomatische Kriterien zu vernachlässigen sind. Schwellungen traten in etwa bei jedem zweiten Patienten auf und Schmerzen bei mehr als einem Drittel der Untersuchten. Hierbei ist von einer für die Diagnose relevanten Beschwerdesymptomatik auszugehen, da sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den Publikationen weitgehend decken.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Symptome der Druckschmerzhaftigkeit und der Brustschwellung oft mit der Diagnose einer Gynäkomastie einhergehen, wohingegen Sekretion und Entzündung ein eher selten festzustellender Befund sind.

Größe und Stadieneinteilung

Üblicherweise wird die Gynäkomastie zur Unterteilung nach dem Ausprägungsgrad in verschiedene Stadien eingeteilt. Die Klassifikationen erfolgt beispielsweise nach Hall, Tanner, Deutinger und Freilinger, nach Reinwein und Benker, nach Simon und nach Cordova und Moschella (Barros und Sampaio Mde, 2012; Berger und Liebau, 2007; Herrmann et al., 2008; Jacobeit und Kliesch, 2008; Mann, 1996; Schreiber, 1999; Wimpissinger und Esterbauer, 2008, Wolter et al., 2013). Bei diesen Einteilungen wird die männliche Brust palpatorisch untersucht und die Vergrößerung des Drüsenkörpers, der Brustwarze bzw. der ganzen Brust nach dem tastbaren und sichtbaren Befund beschrieben und unterschieden.

Bei den Patienten dieser Studie sind die Vergrößerungen nach keiner der erwähnten Klassifikationen unterteilt worden. Hier erfolgte die klinische Untersuchung ebenfalls per Palpation und Sichtbefund, und die ertastete Größe wurde in cm² oder seltener in vergleichbaren Größen von Früchten (linsen-, erbsen-, wallnussgroß) angegeben. Diese Art der Untersuchung lässt zwar eine genaue Größenbeschreibung zu, aber es fehlt die Vergleichsmöglichkeit mit anderen Patienten außerhalb dieser Untersuchung. Eine

spätere Umänderung der erhobenen Größen in eine allgemein gültige Klassifikation ist nicht möglich. Somit ist zusammenfassend zu sagen, dass die Aussagekraft der Größenanalyse im konkreten Fall vergleichbar mit anderen Patienten dieser Studie ist. Die Übertragbarkeit und Vergleichbarkeit mit bisherigen Publikationen ist allerdings nicht möglich, da keine der aufgeführten Klassifikationen zur Befundung angewendet wurde. Bei nachfolgenden Untersuchungen wäre der Vergleichbarkeit wegen wünschenswert, auf eine detaillierte Befundung im Sinne bekannter Klassifikationen zurückzugreifen.

In der Literatur sind keine Angaben zur Möglichkeit der Gynäkomastieentwicklung durch den Abusus von Nikotin zu finden. Die Entstehung einer Gynäkomastie durch Alkoholmissbrauch mit nachfolgender Leberzirrhose ist in der Literatur übereinstimmend beschrieben, da der Östrogenumsatz vermindert und die frei zirkulierende Östrogenmenge somit erhöht ist. (Bembo und Carlson, 2004; Braunstein, 1999; Carlson, 1980; Leiber, 1995; Tuerk, 1993; Werder, 1988; Wilson et al., 1980).

In dieser Studie wiesen laut Anamnese etwa drei Prozent der Patienten einen erhöhten Alkoholkonsum auf. Eine Leberzirrhose konnte anamnestisch jedoch nicht festgestellt werden, so dass sich in daher kein Anhalt für eine hepatische Genese der Gynäkomastie ergibt.

4.4 Labordiagnostik

Bei der Analyse der Laborwerte ist ein besonderes Augenmerk auf die Hormonwerte Testosteron, Östradiol und Prolaktin, die Tumormarker Beta-hCG und AFP, die Schilddrüsenwerte und die Leberwerte zu legen (Bembo und Carlson, 2004; Gikas und Mokbel, 2007; Hochuli et al., 2009; Jacobeit und Kliesch, 2008; Leung, 1989; Narula und Carlson, 2007; Neumann, 1997; Schreiber, 1999; Werder, 1988).

Hypophysen- und Sexualhormone

Testosteron

Die Gynäkomastie wird durch eine relative Zunahme von Östradiol im Vergleich zum Testosteron zu Gunsten des Östradiols positiv beeinflusst (Hochuli et al., 2009). Die Testosteronsekretion der Leydigischen Zwischenzellen wird durch das Luteinisierende Hormon (LH) gesteuert. Dieses steht unter der Kontrolle des LH-Releasing Hormons (LH-RH). Es besteht also eine negative Rückkopplung zwischen dem Testosteron und dem im Hypothalamus freigesetzten LH-RH. Das Testosteron wird in der Peripherie zu

Dihydrotestosteron reduziert sowie zu Östrogenen (Östradiol) aromatisiert. Der Großteil des Östradiols wird peripher konvertiert, aber ein kleiner Teil wird direkt im Hoden sezerniert. Eine gesteigerte LH-Stimulation führt zu einem Anstieg des Testosterons und nachfolgend zu einer ausgeprägteren testikulären Östradiol-Freisetzung im Hoden (Werder, 1988). Eine vermehrte Umwandlung von Testosteron zu Östradiol durch eine gesteigerte Aromataseaktivität kann beispielsweise durch Sertoli-Zelltumoren und Keimzelltumoren erfolgen. Ebenfalls kann die Aktivität der peripheren Aromatase erhöht sein, was durch Übergewicht, Lebererkrankungen, testikulärer Feminisierung sowie dem Klinefelter-Syndrom verursacht werden kann. Das heißt, dass eine genaue Untersuchung der einzelnen Hormonwerte von enormer Wichtigkeit ist, um die mögliche Ursache der Entstehung der Gynäkomastie auf hormoneller Grundlage zu diagnostizieren und zu unterscheiden (Bullmann und Jockenhövel, 1998).

Eine erhöhte Serumkonzentration des Luteinisierenden Hormons in Verbindung mit einem abgesenkten Testosteronwert gilt als ein Anzeichen für einen primären Hypogonadismus. Dagegen sind erniedrigte Testosteronwerte in Begleitung erniedrigter bis normaler LH-Werte ein möglicher Hinweis für einen sekundären Hypogonadismus (Braunstein, 1993b). Jede Form des Hypogonadismus, die primäre als auch die sekundäre Form, können ebenso wie Enzymdefekte bei der Testosteronbiosynthese zu einer Gynäkomastie führen, wenn die Testosteronsynthese beeinträchtigt ist. Besonders das Klinefelter-Syndrom und andere Formen des primären Hypogonadismus führen über eine gesteigerte LH-Konzentration zu einer vermehrten testikulären Östradiolproduktion (Bullmann und Jockenhövel, 1998). Sind sowohl LH als auch Testosteron erhöht, weist diese Veränderung auf eine Androgenresistenz hin, was bis zu einer kompletten testikulären Feminisierung mit der Ausbildung einer Gynäkomastie führen kann (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Hochuli et al., 2009; Leung, 1989; Mathur und Braunstein, 1997). Braunstein fordert auch die Überprüfung der Schilddrüse, da es sich um eine Hyperthyreose handeln kann (Braunstein, 1993b; Kumar et al., 2013). Liegen beide Werte unter dem Normbereich, besteht der Verdacht einer hypophysären bzw. hypothalamischen Störung, wie die des Hypophysenadenoms (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Carlson, 1980).

Bei der Beurteilung der Hormondaten vom Testosteron fiel ausschließlich bei einem Patienten ein deutlich erhöhter Wert auf, der sich aber anamnestisch nicht belegen lässt. Eben bei diesem Patienten findet sich eine erhöhte Östradiolkonzentration. Neumann sieht bei dieser Hormonkonstellation eine Möglichkeit der Androgenresistenz (Meschede et al., 2000; Neumann, 1997). Da der Urologiefund des Patienten allerdings unauffällig war, ist im konkreten Fall nicht von einer Androgenresistenz auszugehen. Allgemein ist aber im Vergleich beider Gruppen festzustellen, dass die Testosteronwerte des

Patientenkollektivs fast stetig unter denen der Kontrollgruppe lagen. Daraus ließ sich ein signifikanter Unterschied berechnen (Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$). Der erniedrigte Serumspiegel des Testosterons lässt mögliche Rückschlüsse auf die Entstehung der Gynäkomastie zu.

Östradiol

Erhöhte Östradiolwerte in Begleitung erniedrigter bzw. normal hoher Werte des Luteinisierenden Hormons erfordern ebenfalls eine Hodensonographie, um das eventuelle Vorhandensein eines Leydig- oder Sertoli-Zell-Tumors zu diagnostizieren; aber auch Nebennierentumoren können möglich sein (Braunstein, 1993b; Hochuli et al., 2009; Mathur und Braunstein, 1997; Neumann, 1997). Bei einem Probanden ließ sich ein erhöhter Östradiolwert eruieren. Alle anderen Laborerhebungen lagen in den Referenzbereichen und anamnestisch sowie urologisch konnten keine Auffälligkeiten im Sinne von Gynäkomastie auslösenden Faktoren gefunden werden. Der Vergleich der Kontrollgruppe und des Patientenkollektivs gestaltete sich als nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,063$). Mit diesem Ergebnis zeigte sich die nur relative Wichtigkeit der Östradiol-Werte als einzelner Laborparameter in Bezug auf die Gynäkomastieentstehung in unserer Studie. Östradiol wird als das bioaktive und am meisten potente Östrogen im Serum beschrieben, das als begünstigender Aspekt bei der Ausprägung einer Gynäkomastie erachtet wird (Ismail und Barth, 2001). Gleichzeitig können deutlich erhöhte Östradiolwerte ein Hinweis für einen östrogenproduzierenden Hoden- oder Nebennierenrindentumor, eine Adipositas, eine Leber- bzw. eine Nierenfunktionsstörung mit jeweils verlangsamten Östradiolmetabolismus sein (Herrmann et al., 2008).

Luteinisierendes Hormon

Veränderte Daten beim Luteinisierenden Hormon weisen oft, auch in Veränderung mit dem Testosteron, auf eine Hodeninsuffizienz in Form eines primären (LH erhöht) und sekundären Hypogonadismus (LH gesenkt) hin (Wilson et al., 1980). Nur das LH betrachtend fanden sich bei insgesamt acht Patienten, davon bei zwei Probanden, deutlich erhöhte und bei sechs Patienten erniedrigte Messwerte. Eine konsequente Schlussfolgerung für diese Untersuchung kann daraus nicht gezogen werden, da auch hier keine pathologischen Urologiefunde vorlagen sowie die anamnestische Befragung keinerlei Anhalt auf eine mögliche Begleitsymptomatik zur Gynäkomastieentstehung gibt. Allerdings gab es bei den Patienten im Vergleich zu den Teilnehmern in der Kontrollgruppe meist deutlich höhere Serumwerte des Luteinisierenden Hormons. Ein signifikanter Unterschied konnte herausgearbeitet werden (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,045$). Insgesamt gesehen ist anhand der vorliegenden Literatur keine endgültige

Interpretation dieses Ergebnisses möglich, so dass zur weiteren Einordnung eine Studie mit größerer Fallzahl anzustreben ist.

Prolaktin

Eine Prolaktinerhöhung sollte nach Ausschluss eines medikamentenbedingten Prolaktinanstiegs, der beispielsweise durch Neuroleptika bedingt sein kann, eine Hypophysendiagnostik anschließen. Die TSH-Werte sollten sich im Normbereich befinden, um die Möglichkeit des Hyper- bzw. Hypothyreodismus ausschließen zu können. Eine gesteigerte TSH-Konzentration indiziert einen Hypothyreodismus und die verminderten TSH-Werte einen Hyperthyreodismus (Bullmann und Jockenhövel, 1998; Ismail und Barth, 2001; Johnson und Murad, 2009; Wilson et al., 1980). Es besteht auch die Möglichkeit der Erhöhung des Serum-Prolaktin bei Patienten mit einer Lebererkrankung, die auf einen Alkoholabusus zurückzuführen sind (Daniels und Layer, 2001). Bei einer Leberzirrhose ist die hepatische Elimination der Androgene vermindert. Diese können dann in der Peripherie vermehrt zu Östrogenen umgewandelt werden. Zusätzlich wird die Leber durch die Östrogene zu einer vermehrten Produktion des Sexual-Hormon-bindenden Globulins (SHBG) angeregt, wodurch wiederum das Verhältnis von Östrogen zu Testosteron verschoben wird (Bullmann und Jockenhövel, 1998).

Bei 13 Patienten wurde eine Prolaktinerhöhung anhand der Laboruntersuchung diagnostiziert. Es waren keine anderen Hormonwerte durch Über- oder Unterschreitung des Grenzbereiches auffällig. Keiner dieser Patienten nahm Psychopharmaka ein, so dass eine diesbezügliche Prolaktinerhöhung und die Ausprägung der Symptome einer Gynäkomastie damit ausgeschlossen werden konnte. Des Weiteren besteht aber die Möglichkeit einer Hyperprolaktinämie, einer pathologischen Erhöhung des Prolaktins im Serum (Pschyrembel, 2007). Diese kann durch prolaktinproduzierende Hypophysenadenome, superselläre Tumoren (z.B. Kraniopharyngeom), durch eine primäre Hypothyreose, eine Leberzirrhose, eine Niereninsuffizienz, aber auch durch Hämodialysen bedingt sein (Herrmann et al., 2008; Johnson und Murad, 2009; Wilson et al., 1980). Da bei den betroffenen Probanden zu den genannten Erkrankungen keine Aufzeichnungen nach anamnestischer Befragung herauszufinden waren, ist die Möglichkeit der Ausbildung einer Gynäkomastie auf Grund dieser Krankheiten in dieser Studie nicht zu belegen und kann somit als ätiologischer Faktor der Gynäkomastieentstehung ausgeschlossen werden. Gegebenenfalls hätte eine weiterführende Labordiagnostik, Bildgebung durch MRT und ophtalmologische Untersuchungen folgen können (Herrmann et al., 2008; Kuhne et al., 2012). Es zeigten sich aber im Vergleich zur Kontrollgruppe beim Patientengut erhöhte Prolaktinspiegel im

Serum, für die ein signifikanter Unterschied berechnet wurde (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,031$). Damit kann gezeigt werden, dass ein erhöhter Prolaktinwert grundsätzlich eine mögliche Ursache bei der Entstehung der Gynäkomastie sein kann. Somit sollte die Untersuchung des Prolaktinserumspiegels ein wesentlicher diagnostischer Bestandteil sein, um einen Tumor ausschließen zu können.

Follikelstimulierendes Hormon

Das Follikelstimulierende Hormon wurde bei 8 Patienten oberhalb und bei 5 Patienten unterhalb des Referenzbereiches befundet, wobei gleichzeitig bei jeweils 2 Probanden die Veränderung der FSH-Werte auch mit ebenfalls erhöhten bzw. erniedrigten Werten des Luteinisierenden Hormons einhergingen. Veränderte Größen des Follikelstimulierenden Hormons sind ein Anzeichen für eine Hodeninsuffizienz. So beschreiben erhöhte Mengen von FSH und LH im Serum eine primäre Form der Insuffizienz, wobei die Absenkung beider Werte unter den Referenzbereich für einen sekundären Hypogonadismus kennzeichnend ist (Herrmann et al., 2008). Die urologische Untersuchung dieser Probanden ergab keinerlei Anhalt für eine Hodeninsuffizienz. Daraus ergibt sich im konkreten Fall kein Hinweis für die Relevanz vom Follikelstimulierenden Hormon auf die Ausprägung der Gynäkomastiemerkmale. Der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und des Patientenkollektivs war nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,211$), was die Bedeutung des FSH auf die Ausprägung einer Gynäkomastie in dieser Studie relativiert.

Progesteron

Zur Aussagefähigkeit des Progesterons sind in der Literatur keine Angaben zu finden gewesen, so dass dieser Laborparameter zur spezifischen Diagnostik beim Erscheinungsbild der Gynäkomastie weniger etabliert ist. Trotzdem zeigte sich im Vergleich beider Kollektive ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,049$). Daraus ist zu schlussfolgern, dass der Analyse des Laborwertes des Progesterons möglicherweise mehr Beachtung geschenkt werden sollte.

Tumormarker

Ein spezielles Augenmerk ist auf die Werte der Tumormarker zu legen, um möglicherweise eine bis dato nicht bekannte und diagnostizierte Neoplasie nicht zu übersehen. Besonders zu beachten ist der Analysewert des humanen Choriongonadotropins (Beta-hCG). Die Struktur des Beta-hCG ist der des Luteinisierenden Hormons ähnlich und somit auch dessen Funktion im Hoden. Erhöhte Beta-hCG-Konzentrationen stimulieren die Leydig-Zellen im Hoden übermäßig, was zu einer vermehrten Sekretion von Östradiol führt. Außerdem nehmen einige Beta-hCG-

produzierende Tumoren Vorstufen des Östrogens aus dem Blut auf und aromatisieren diese zu aktiven Östrogenen (Bembo und Carlson, 2004; Carlson, 1980; Johnson und Murad, 2009).

Erhöhte Beta-hCG-Werte erfordern somit eine Hodensonographie, um die Möglichkeit eines Beta-hCG-produzierenden Keimzelltumors auszuschließen. Extragonadale Beta-hCG-sezernierende Tumoren, wie beispielsweise das ZNS-Germinom, lassen das Beta-hCG ansteigen, da durch das gesteigerte Beta-hCG die Testosteronsynthese begünstigt wird. Meist werden durch die Stimulation der Aromataseaktivität vermehrt Östrogene gebildet. Aber auch extragonadale Nicht-Keimzelltumoren (Nierenzelltumor, Magen- und Bronchuskarzinome) können Beta-hCG sezernieren und die, über den angeführten Wirkungsmechanismus, zu einer für die Gynäkomastieentwicklung begünstigende Verschiebung der Verhältnisse von Östrogenen und Testosteron führen (Braunstein, 1993b; Carlson, 1980; Glass, 1994; Hochuli et al., 2009; Ismail und Barth, 2001; Tseng et al., 1985). Ein zusätzlich erhöhter α -Fetoprotein-Wert bestätigt das Vorhandensein eines Keimzelltumors (Neumann, 1997).

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren weder bei der Ermittlung der Werte des humanen Choriongonadotropins noch beim Alpha-1-Fetoprotein Referenzwertüberschreitungen festzustellen. Somit kann kein Hinweis auf eine mögliche unentdeckte Neoplasie als auslösender Parameter für eine Gynäkomastie gefunden werden. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings beim Vergleich der Kontrollgruppe und der Patienten beim Beta-hCG festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$). Somit ist der Laborwert des Humanen Choriongonadotropins als Entstehungsmöglichkeit für eine Gynäkomastie mit einzubeziehen.

Schilddrüsenparameter

Bei genauer Betrachtung der Werte der Schilddrüsenhormone TSH, T3 und T4 ist eine gegenseitige Beeinflussung erkennbar. Bei einem TSH-Mangel oder vollständigem Fehlen von TSH fehlt der Schilddrüse der Reiz, Jod aufzunehmen, um die entsprechenden Schilddrüsenhormone zu synthetisieren, was zu einer Hypothyreose führen kann. Bei gesteigerter TSH-Produktion und somit vermehrter Schilddrüsenhormonsynthese zeigt sich als Folge die Ausprägung einer Hyperthyreose (Voigt, 1996). Vor allem T4 wird in der Schilddrüse synthetisiert und durch periphere Konversion in der Leber zu T3 umgewandelt. T3 und T4 werden lediglich gebunden im Serum transportiert, so dass nur freie Schilddrüsenhormone (freies T3 und freies T4) biologisch aktiv sind (Wagner, 1997). Schilddrüsenhormone verändern das Östrogen-Androgen-Verhältnis auf zweierlei Wegen: zum Ersten direkt durch die Stimulation der peripheren Aromatase und dadurch die

Östrogenproduktion und zum Zweiten durch eine erhöhte hepatische SHBG-Synthese (Ismail und Barth, 2001; Narula und Carlson, 2007). Eine Brustvergrößerung kann sich nach der Herstellung euthyreoter Verhältnisse wieder zurückbilden (Bembo und Carlson, 2004, Kumar et al., 2013).

Bekannte Schilddrüsenfunktionsstörungen lagen im vorliegenden Patientenkollektiv nicht vor, so dass daraus nicht gleich auf einen möglichen Bezug zur Entstehung einer Gynäkomastie geschlussfolgert werden kann. Trotz allem lagen die Hormonwerte einiger Patienten leicht ober- bzw. unterhalb des Referenzbereiches. Einen signifikanten Unterschied gab es beim freien T4 im Vergleich der Kontrollgruppe zum Patientenkollektiv (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,013$). Die Laborwerte vom freien T4 waren bei den Patienten deutlich niedriger angesiedelt als die der Kontrollgruppe. Eine Möglichkeit der Schilddrüsenfunktionsstörung und der damit auf die Ausbildung einer Gynäkomastie hinwirkenden Veränderung ist nicht ausgeschlossen (Kuhne et al., 2012). Sollten keine anderen erkennbaren Gründe für das Auftreten und Vorliegen einer Gynäkomastie vorhanden sein, ist eine genaue Diagnostik der Schilddrüse erforderlich, um einer weiteren Entwicklung der Brustdrüsenvergrößerung durch die Verschiebung im Hormonhaushalt vorzubeugen.

Leberwerte

Die Analyse der Laborwerte im vorliegenden Patientenkollektiv wurde sehr detailliert vorgenommen, da auch allgemeine Parameter wie Elektrolyte, Enzyme und Proteine bestimmt wurden. Auch die Leberwerte ASAT und ALAT wurden bestimmt, was aber auf multiple Störungen im Körper hindeuten kann und somit beispielsweise nicht eindeutig eine alkoholbedingte Leberzirrhose diagnostizieren lässt. Die Enzyme ASAT und ALAT befinden sich ebenfalls in der Herz- und Skelettmuskulatur und werden bei Zellschäden auch dort freigesetzt. Eine positive Beeinflussung der Werte ist also möglich und lässt nicht über die Labordiagnostik auf eine konkrete Erkrankung schließen. Über 75% der Patienten hatten Werte im Referenzbereich und bei keinem war anamnestisch eine Lebererkrankung angegeben. Ebenfalls waren die Probanden der Kontrollgruppe diesbezüglich unauffällig. Somit ist die Aussagekraft der Leberwerte kritisch im Hinblick auf die Möglichkeit der Ausprägung einer Gynäkomastie zu beurteilen.

4.5 Urologisches Konsil

Eine urologische Untersuchung im Rahmen der klinisch-körperlichen Befundung sollte zwingend in den Behandlungsablauf der Diagnostik mit eingebunden sein. Dabei ist die

Größe des Hodens palpatorisch festzustellen, um einen möglichen Hypogonadismus zu evaluieren, und die Beurteilung einer eventuellen tumorösen Veränderung (Hodentumor) sollte im Anschluss erfolgen (Bullmann und Jockenhövel, 1998). Beim Verdacht auf eine tumoröse Veränderung ist die Ultraschalldiagnostik hinzuzuziehen, um einen Anfangsverdacht untermauern zu können (Conway et al., 1988 ; Glass, 1994; Hochuli et al., 2009; Jacobeit und Kliesch, 2008; Lemack et al., 1995; Leung, 1989; Narula und Carlson, 2007).

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei den urologischen Untersuchungen bei drei Patienten ein pathologischer Prozess diagnostiziert, die Probanden der Kontrollgruppe waren urologisch unauffällig. Bei einem Patienten ergab sich der Befund einer Hydrozele, welcher keinerlei Einfluss auf die Entstehung einer Gynäkomastie hat. Ein weiterer Patient wies einen beidseits hypoplastischen Hoden auf, was ein diagnostisches Kriterium für ein Klinefelter-Syndrom sein kann, wobei die dazu bedingten hormonellen Entgleisungen in der Laboranalyse nicht belegt werden konnten. Ein Zustand nach Hodentumor und erfolgter Orchiektomie wurde beim dritten Probanden diagnostiziert. Laut anamnestischer Angaben des Patienten wurde der Hodentumor vor der Gynäkomastie diagnostiziert. Da keine genaue Spezifizierung der Diagnose des Tumors bekannt war, kann nicht zwangsläufig auf die nachfolgende Entstehung der Gynäkomastie geschlossen werden. Etwa 90 Prozent der Hodentumoren sind maligne Keimzelltumoren und mit circa zwei Prozent ist der meist benigne Leydigzelltumor recht selten. Sowohl der Leydigzelltumor als auch die Beta-hCG produzierenden Keimzelltumoren können über eine Störung der endokrinen Balance zu einer ein- oder beidseitigen Gynäkomastie unterschiedlicher Ausprägung führen (Jacobeit und Kliesch, 2008; Tseng et al., 1985). Die vorübergehende Ausprägung einer teilweise schmerzhaften Brustdrüsenvergrößerung ist während und nach der Chemotherapie ebenfalls beschrieben (Trump et al., 1982; Tseng et al., 1985). Die Wichtigkeit einer urologischen Untersuchung aller Gynäkomastiepatienten zum Ausschluss einer urogenitalen Ursache der Gynäkomastieentstehung sei damit verdeutlicht.

4.6 Chirurgische Therapie

Bei länger bestehender Gynäkomastie ist in der Regel keine medikamentöse Therapie mehr angezeigt, da sich die Gewebestrukturen fibrotisch verändert haben, so dass eine Reversibilität ausgeschlossen ist (Kasielska und Antoszewski, 2013). Somit ist das Ziel eine chirurgische Intervention mit Wiederherstellung der ursprünglichen Form der männlichen Brust unter Entfernung des Brustdrüsengewebes mit möglichst unauffälligem

Narbenverlauf. Aber auch die diagnostische Abklärung suspekter Brustveränderungen bedarf eines chirurgischen Eingriffs (Bembo und Carlson, 2004; Persichetti et al., 2001; Schrudde et al., 1986). Im Vorfeld werden auch hier die Befunde klassifiziert. Dabei sind in den bekannten Publikationen zwei verschiedene Unterteilungen gehäuft aufgetreten. Zum einen unterteilt Webster die Gynäkomastie in: (1) Düsengewebe, (2) Drüsen- und Fettgewebe und (3) Fettgewebe (Webster, 1946).

Simon dagegen unterscheidet die Gynäkomastien in:

- I. kleine Brustvergrößerung ohne Hautüberschuss,
- Ila. moderate Brustvergrößerung ohne Hautüberschuss,
- Ilb. moderate Brustvergrößerung mit Hautüberschuss und
- III. große Brustvergrößerung mit Submammarfalte und Hautüberschuss, was dem Aussehen der weiblichen Brust entspricht

(Persichetti et al., 2001; Simon et al., 1973; Voigt et al., 2001; Wolter et al., 2013).

Auch Ratnam hat eine Klassifikation erstellt, die aber in keiner weiteren Publikation zu finden war, wogegen sich viele an den beiden vorhergehenden orientierten (Ratnam, 2009).

In den 60er Jahren wurde der Fettbrustdrüsenkörper über einen semizirkulären, kaudalen Areolenrandschnitt oder einen transareolären Schnitt entfernt. Hautüberschüsse wurden mit einer zirkulären Bruststraffung behandelt. Die chirurgische Therapie hat sich seit Anfang der 1980er Jahre gewandelt. Die Therapieform der ausschließlich subkutanen Mastektomie wurde von der Liposuktion mit nachfolgender Drüsenentfernung sowie der Kombination mit der subkutanen Mastektomie abgelöst. Der operative Zugang ist durch einen Mamillenrandschnitt, möglichst durch eine semizirkuläre, intraareoläre Inzision, zu gestalten. Die verschiedenen angewendeten Techniken unterscheiden sich vor allem in der Schnittführung und der daraus resultierenden Narbenlänge (Aiche, 1989; Boljanovic et al., 2003; Jacobeit und Kliesch, 2008; Mathur und Braunstein, 1997; Neumann, 1997; Voigt et al., 2001). Unerwünschte Folgen und die Häufigkeit der Komplikationen, wie Hämatome, Narben, Mamillennekrosen oder -einziehungen, Deformitäten, Gefühlsbeeinträchtigungen und kosmetisch unbefriedigende Ergebnisse, werden durch die Liposuktion in Kombination mit altbewährten Exzisionsmöglichkeiten deutlich reduziert. Gleichzeitig werden deutlich bessere kosmetisch Ergebnisse erreicht (Becker, 1990; Boljanovic et al., 2003; Daniels und Layer, 2003; Johnson und Murad, 2009; Samdal et al., 1994). Je nach Ausprägung des Befundes, der Primärdiagnose, vor allem hinsichtlich der malignen Genese, und je nach Erfahrung des Operators sind verschiedene Operationstechniken in der Literatur beschrieben (Deutinger und Freilinger, 1986; Persichetti et al., 2001; Wimpissinger und Esterbauer, 2008; Wolter et al., 2013). Bei Bodybuildern nach Anabolikaeinnahme ist beispielsweise eine ausgedehnte

Drüsenexstirpation ohne Fettentfernung beschrieben (Aiche, 1989). Bei sehr großen Brustvergrößerungen, entsprechend dem Grad III nach Simon, besteht die Möglichkeit der ein- oder zweizeitigen Operation. Einzeitig wird sofort überschüssiges Gewebe und der Hautüberschuss entfernt, wobei als Nachteil kosmetisch erheblich störende Narben entstehen können. Bei der zweizeitigen Methode wird beim ersten Behandlungsschritt die Liposuktion mit nachfolgender Drüsenentfernung durchgeführt, um im zweiten Schritt nach etwa 4 Monaten die überschüssige Haut zu entfernen. Reine Fettabsaugung kann nur für fettreiche Gynäkomastien bzw. Lipomastien das Mittel der Wahl sein (Voigt et al., 2001). Gegebenenfalls muss eine Hautentfernung auch nach starkem Gewichtsverlust in Erwägung gezogen werden (Johnson und Murad, 2009).

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 155 Probanden eine subkutane Mastektomie als Therapie angewandt. In 6 Fällen gab es ausschließlich eine Liposuktion. Eine kombinierte Behandlung aus Fettabsaugung und subkutaner Mastektomie fand bei 20 Patienten statt. Elf Mammareduktionsplastiken, vier Dermisplastiken zur Mammaelevation, sechs Dermislappenplastiken zur Areolelevation, eine Mammaverkleinerung, zwei Hautstraffungsoperationen, vier Narbenkorrekturen und neun Hämatomausräumungen wurden vorgenommen. Die große Zahl der subkutanen Mastektomien zeigt die Sinnhaftigkeit dieser Operationsmethode auch in Kombination mit der Liposuktion. Über die Auswahl der Therapiemethoden soll hier aber nicht im Einzelnen diskutiert werden, da diese nicht maßgeblicher Bestandteil der Studie sind. Eine Bewertung der Operationsergebnisse ist nicht möglich, da es keinerlei Nachbefragung oder dokumentierte Nachuntersuchung der einzelnen Patienten dieser Studie gab. Um die Patientenzufriedenheit nach der Operation mit der gewählten Therapiemethode vergleichen und analysieren zu können, ist es sicher erstrebenswert, eine neue Untersuchung anzuregen.

Anzahl der operierten Patienten

Zur Zahl der an Gynäkomastie operierten Patienten sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Bei der Internetrecherche verschiedener Krankenhäuser ist äußerst selten in der OP-Statistik eine Gynäkomastie-Operation angeführt. Beispielsweise wurden in einer Wismarer Klinik zwischen 2006 und 2008 10 Patienten mit dem Beschwerdebild der Gynäkomastie operiert (www.chirurgie-wismar.de/opstatistik.html). In der Maria-Theresia-Klinik in München fanden 2005 zwar 25 Mamma-Operationen statt, wobei nicht zwischen männlich und weiblich differenziert wurde. Lediglich 7 subcutane Mastektomien als übliche Therapieform der Gynäkomastie waren darunter zu finden (www.maria-theresia-klinik.de/fileadmin/Dokumente/06Jahresbericht.pdf).

Die Zahlen der vorliegenden Studie (n=214) sind denen gegenüber deutlich höher und weisen selbst im Jahr 2001 - das Jahr mit den wenigsten Operationen - eine Anzahl von 11 auf. Daran wird deutlich, dass sich die Häufigkeit der operierten Gynäkomastiebefunde im Bundeswehrkrankenhaus bündelt und es somit auch eine spezifische Klientel für diese Erkrankung zu geben scheint. Es ist äußerst bedauerlich, keinerlei verwertbare Daten zur Häufigkeit des Vorkommens der Gynäkomastie in der Bevölkerung allgemein als auch Zahlen in Operationsstatistiken zu finden. Selbst die Recherche beim Statistischen Bundesamt blieb diesbezüglich erfolglos. Somit scheint der Relevanz dieser Krankheit kein großer Stellenwert zugesprochen zu werden, was einer dringenden Änderung bedarf, da doch sehr viele Patienten unter diesem Beschwerdebild körperlich als auch psychisch leiden. Insbesondere bei der kleinen Klientel der Wachsoldaten scheint die Gynäkomastie doch eine sehr bedeutende Relevanz einzunehmen, weil sich anhand der Ergebnisse zeigen ließ, dass besonders häufig die Wachsoldaten ein Vorkommen auf der linken Seite (75,8%) aufwiesen.

Seitenverteilung der Operationen

Grundsätzlich wurde über die Lateralität der Gynäkomastie bereits im Punkt 4.3. diskutiert. Angaben zur Seitenverteilung bei Operationen sind in der analysierten Literatur nicht zu finden, was auf eine geringe Relevanz dieser Angaben im Hinblick auf die Therapie der Gynäkomastie schließen lässt. Wie diese Studie aber eindrucksvoll darlegt, ergibt sich bei der Klientel der Wachsoldaten ein deutlicher Unterschied der Seitenverteilung im Vergleich zu den Soldaten anderer Einheiten und zu den Zivilisten. Über 75% der operierten Seiten betrafen die linke Brust. Da dieses Merkmal als signifikant gilt, kann zusammenfassend gesagt werden, dass im Sinne der Gesundheit der Soldaten des Wachbataillons über geeignete Maßnahmen zur Prävention und zum Schutz der linken Brust nachzudenken ist.

Histologische Diagnose der Gynäkomastie

Nach histologischer Untersuchung ergibt sich eine Unterscheidung der Gynäkomastieformen. Je nach Dauer des Bestehens unterscheidet sich die Histologie. Während in den ersten etwa sechs bis zwölf Monaten nach dem Auftreten die tubuläre, noduläre und dendritische Form zeigen, entwickelt sich bei einem längeren Bestehen eher eine fibrosierte Struktur (Hochuli et al., 2009; Kasielska und Antoszewski, 2013; Schrudde et al., 1986). Da über 97 Prozent der histologisch analysierten Patientenpräparate eine Gynäkomastie vom tubulösen Typ darstellten, kann auf eine erst relativ kurze Bestehensdauer der Gynäkomastie geschlossen werden.

5. Zusammenfassung

Bis zu 65% der Männer leiden, außerhalb physiologischer Gynäkomastieformen, an einer vergrößerten Brust. Über die Ätiologie ist in vieler Hinsicht noch wenig bekannt, insbesondere der Einfluss von chronischen Belastungen ist unklar, was eine mögliche Prävention erschwert. Dazu wurden vom 01.01.2001 bis 30.06.2007 in der Chirurgischen Ambulanz im Bundeswehrkrankenhaus Berlin retrospektiv alle 214 Patienten mit Gynäkomastie erfasst, wobei 204 operiert wurden. Anamnestisch wurden Alter, Körpermaße, Operationen und Beschwerdebild, Medikamente, Drogenabusus und bei Soldaten die Einheit bewertet. Tumormarker und Hormonwerte wurden ebenso erhoben wie der histologische Befund. Die Kontrollgruppe bestand aus 200 Nicht-Gynäkomastie-Patienten.

Die Studie ergab folgende Ergebnisse: Die Patienten wiesen im Vergleich einen signifikant erhöhten BMI auf und hatten ca. seit sechs Monaten Beschwerden. Schmerzen (34,6%) und Schwellungen (46,7%) traten annähernd gleichmäßig rechts und links auf, Sekretion und Entzündung nur vereinzelt. Linksseitig (38,7%) wurde am häufigsten operiert, Alkohol- und Anabolikaabusus waren in einigen Fällen zu verzeichnen; teilweise wurden potentiell gynäkomastieauslösende Medikamente eingenommen. 97% der histologisch untersuchten Gynäkomastien waren tubulären Typs und Neoplasien wurden nicht festgestellt. Die meisten Laborwerte waren unauffällig, während Testosteron, Progesteron, Prolaktin, LH, freies T4 und Beta-hCG signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ergaben.

Bei Analyse der Studienergebnisse unter Hinzuziehung der verfügbaren Literatur kann insbesondere der chronischen Überbelastung bzw. Traumatisierung des Brustgewebes ein hoher Stellenwert eingeräumt werden. Weitere relevante Risikofaktoren sind: veränderte Sexualhormonparameter, allgemeine Erkrankungen (Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Tumoren), deren Medikation und dazugehörige oder nachfolgende Hormonveränderungen zugunsten der Östrogene, spezifische Medikamenteneinnahme, insbesondere Spironolacton bei Herzinsuffizienz, Übergewicht und Anabolikaeinnahme. Schilddrüsenhormonwerten und Alkoholabusus ist ein geringerer Einfluss zuzusprechen.

In der vorliegenden Arbeit konnte herausgearbeitet werden, dass neben den bekannten medikamentösen und hormonellen Risikofaktoren insbesondere eine chronische Überbelastung einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der Gynäkomastie zu haben scheint. Aus diesem Grund sind gerade im Hinblick auf erforderliche präventive Maßnahmen randomisierte Studien wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis

1. Aiche, A. (1989). Surgical treatment of gynecomastia in the body builder. *Plast Reconstr Surg* 83 , S. 61-66.
2. Andersen, J., Orntoft, T., Andersen, J., Poulsen, H. (1987). Gynecomastia. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect A* 95 , S. 263-267.
3. August, G., Chandra, R., Hung, W. (1972). Prepubertal male gynecomastia. *J Pediatr* 80 , S. 259-263.
4. Bannayan, G., Hajdu, S. (1972). Gynecomastia: Clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 57 , S. 431-437.
5. Barros, A., Sampaio Mde, C. (2012). Gynecomastia: Physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J* 130 , S. 187-197.
6. Becker, H. (1990). The treatment of gynecomastia without sharp excision. *Ann Plast Surg* 24 , S. 380-383.
7. Bembo, S., Carlson, H. (2004). Gynecomastia: Its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 71 , S. 511-517.
8. Berger, A., Liebau, J. (2007). Erkrankungen der männlichen Brust. In A. Berger, & R. Hierner, *Plastische Chirurgie Bd. 3* (S. 205-218). Berlin: Springer Verlag.
9. Berkovitz, G., Guerami, A., Brown, T., MacDonald, P., Migeon, C. (1985). Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon19-steroids. *J Clin Invest* 75 , S. 1763-1769.
10. Biro, F., Lucky, A., Huster, G., Morrison, J. (1990). Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 116 , S. 450-455.
11. Boljanovic, S., Axelsson, C., Elberg, J. (2003). Surgical treatment of gynecomastia: Liposuction combined with subcutaneous mastectomy. *Scand J Surg* 92 , S. 160-162.
12. Braunstein, G. (1999). Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 6 , S. 315-324.
13. Braunstein, G. (1993b). Diagnosis and treatment of gynecomastia. *Hosp Pract* 28 , S. 37-46.
14. Braunstein, G. (1993a). Gynecomastia. *N Engl J Med* 328 , S. 490-495.
15. Bulard, J., Mowszowicz, I., Schaison, G. (1987). Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 64 , S. 618-623.
16. Bullmann, C., Jockenhövel, F. (1998). Gynäkomastie beim Mann. *Fortschr Med* 116 , S. 18-22.
17. Carlson, H. (1980). Gynecomastia. *N Engl J Med* 303 , S. 795-799.

18. Cavanaugh, J., Niewoehner, C., Nuttal, F. (1990). Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 150 , S. 563-565.
19. Charlot, M., Béatrix, O., Chateaux, F., Dubuisson, J., Golfier, F., Valette, P., Réty, F. (2013). Pathologies of the male breast. *Diagn Interv Imaging*, 94 , 26-37.
20. Colombo-Benkmann, M., Buse, B., Stern, J., Herfarth, C. (1998). Chirurgische Therapie der Gynäkomastie und ihre Ergebnisse. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.*, 115 , S. 1282-1284.
21. Colussi, G., Catena, C., Sechi, L. (2013). Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens*, 31 , 3-15.
22. Conway, G., MacConnell, T., Wells, G., Slater, S. (1988). Importance of scrotal ultrasonography in gynaecomastia. *Brit Med J* 297 , S. 1176-1177.
23. Courtiss, E. (1987). Gynecomastia: Analysis of 159 patients and current recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg* 79 , S. 740-753.
24. Cutuli, B., Lacroze, M., Dilhuydy, J., Florentz, P., Velten, M., Allavena, C., De Lafontan, B., Resbeut, M., Campana, F., Graic, Y. (1992). Breast cancer in men: Incidence and types of associated previous synchronous and metachronous cancers (Abstract). *Bull Cancer* 79 , 689-696.
25. Czajka-Oraniec, I., Zgliczyński, W. (2008). Phenotype of patients with gynecomastia. *Endokrynol Pol* 59 , S. 131-139.
26. Daniels, I., Layer, G. (2001). Gynaecomastia. *Eur J Surg* 167 , S. 885-892.
27. Daniels, I., Layer, G. (2003). How should gynecomastia be managed? *ANZ J Surg* 73 , S. 213-216.
28. Dardick, K. (1993). Holiday gynecomastia related to marijuana? *Ann Intern Med* 119 , S. 253.
29. Davidson, B. (1979). Concentric circle operation for massive gynecomastia to excise the redundant skin. *Plast Reconstr Surg* 63 , S. 350-354.
30. De Luis, D., Aller, R., Cuéllar, L., Terroba, C., Romero, E. (2001). Anabolic steroid and gynecomastia. Review of literature (abstract). *An Med Interna (Madrid)* 18 , S. 489-491.
31. Deepinder, F., Braunstein, G. D. (2012). Drug-induced gynecomastia: An evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 11 , S. 779–795.
32. Deutinger, M., Freilinger, G. (1986). Die Gynäkomastie: Versuch einer Klassifizierung und operative Ergebnisse. *Handchirurgie* 18 , S. 239-241.
33. Dickson, G. (2012). Gynecomastia. *Am Fam Physician* 85 , S. 716–722.
34. Eckman, A., Dobs, A. (2012). Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf* 7 , S. 691–702.

35. Ersöz, H., Önde, M., Terekeci, H., Kurtoglu, S., Tor, H. (2002). Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Intl J Androl* 25 , S. 312-316.
36. Eversmann, T., Moito, J., von Werder, K. (1984). Testosteron- und Östradiolspiegel bei der Gynäkomastie des Mannes. *Dtsch Med Wochenschr* 109 , S. 1678-1682.
37. Fahlenkamp, D., Schmailzl, J., Lenk, S. (2000). *Der alternde Mann*. Berlin: Springer-Verlag.
38. Faigel, H. (1965). Gynecomastia at puberty current concepts. *Clin Pediatr* 4 , S. 434-435.
39. Fodor, P. (1989). Breast cancer in a patient with gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 84 , S. 976-979.
40. Fradet, Y., Egerdie, B., Andersen, M., Tammela, T., Nachabe, M., Armstrong, J., Morris T., Navani S. (2007). Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 52 , S. 106-115.
41. Freiling, G., Howanietz, L., Rath, F., Waldhäusl, W. (1971). Pubertätsgynäkomastie. *Dtsch Med Wochenschr* 96 , S. 1744-1749.
42. Georgiadis, E., Papandreou, L., Evangelopoulou, C., Aliferis, C., Lymberis, C., Panitsa, C., Batrinos, M. (1994). Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol* 21 , S. 579-587.
43. Gikas, P., Mokbel, K. (2007). Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 61 , S. 1209-1215.
44. Glass, A. (1994). Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23 , S. 825-837.
45. Göblyös, P., Rózsahegyi, J., Fenyvesi, A., Erdei, E., Szilagyi, G. (1990). Das gemeinsame Vorkommen der Pubertätsgynäkomastie und der Varikozele . *Röntgen-Bl.* 43 , S. 526-529.
46. Greene, W., Howard, N. (1953). Relation of trauma to lesions of the male breast. *Am J Surg* 85 , S. 431-437.
47. Greenstein, B., Raue, F. (1996). *Endokrinologie*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
48. Gupta, R., Naran, S., Simpson, J. (1988). The role of fine needle aspiratiom cytology (FNAC) in the diagnosis of breast masses in males. *Eur J Surg Oncol* 14 , S. 317-320.
49. Güvenc, H., Yenioglu, H., Aygün, A., Kocabay, K. (1996). Pubertal gynecomastia in Eastern Turkish boys. *Turk J Med Res* 14 , S. 26-28.

50. Güvenc, H., Yurdakök, M., Kinik, E., Büyükgebiz, A. (1989). The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the ankara region. *Turk J Pediatr* 31 , S. 123-126.
51. Hands, L., Greenall, M. (1991). Gynaecomastia. *Br J Surg* 78 , S. 907-911.
52. Hauner, H., Buchholz, G., Hamann, A., Husemann, B., Koletzko, B., Liebermeister, H., Wabitsch, M., Westenhöfer, J., Wirth, A., Wolfram, G. (2007). *Evidenzbasierte Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas*. DAG, DDG, DGE, DGEM.
53. Herrmann, F., Lohmann, T., Müller, P. (2008). *Endokrinologie für die Praxis Diagnostik und Therapie von A – Z*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
54. Hochuli, M., Schmid, C., Kunz Cafilisch, I. (2009). Gynäkomastie. *Praxis* 98 , S. 361-369.
55. Ismail, A., Barth, J. (2001). Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem* 38 , S. 596-607.
56. Jacobeit, J., Kliesch, S. (2008). Gynäkomastie: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 133 , S. 2567-2571.
57. Jacobi, G. (2003). *Männergesundheit*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
58. Jefferys, D. (1979). Painful gynaecomastia treated with tamoxifen. *Br Med J* 28 , S. 1119-1120.
59. Johnson, R., Murad, M. (2009). Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 84 , S. 1010-1015.
60. Jones, D., Davison, D., Holt, S., Coptcoat, M., Surtees, P. (1990). A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: Results of a prospective study in 55 patients. *Ann Roy Coll Surg* 72 , S. 296-298.
61. Karsner, H. (1946). Gynecomastia. *Am J Pathol* 22 , S. 235-315.
62. Kasielska, A., Antoszewski, B. (2013). Surgical management of gynecomastia: an outcome analysis. *Ann Plast Surg*, 71 , 471–475.
63. Khan, H., Rampaul, R., Blamey, R. (2004). Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *The Breast* 13 , S. 61-65.
64. Kley, H. (1984). Gynäkomastie. *Therapiewoche* 34 , S. 4251-4254.
65. Korkia, P., Stimson, G. (1997). Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in great britain. *Int J Sports Med* 18 , S. 557-562.
66. Krause, W. (2012). Drug-inducing gynaecomastia - a critical review. *Andrologia* 44 , S. 621–626.
67. Krause, W., Weidner, W. (1998). *Andrologie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
68. Kuhne, H.-P., Egler, S., Lenz, S., Lieber, A., Doll, D., Krapohl, B. (2012). Gynecomastia in German soldiers: etiology and pathology. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 1 , S. 3.

69. Kumar. K., Kumar, A., Bansal, R., Kalia, R. (2013). Bilateral gynecomastia: A rare presentation of thyrotoxicosis. *Indian J Endocrinol Metab*, 17 , 357–358.
70. Langer, J. (1989). Gynäkomastie durch Pharmaka. *Dermatosen* 37 , S. 121-147.
71. Leiber, B. (1995). Gynäkomastie. *Gyne* 16 , S. 237-241.
72. Lemack, G., Poppas, D., Vaughan, E. (1995). Urologic causes of gynecomastia: Approach to diagnosis and management. *Urology* 45 , S. 313-319.
73. Leung, A. (1989). Gynecomastia. *Am Fam Physician* 39 , S. 215-222.
74. LeWinn, E. (1953). Gynecomastia during digitalis therapy. *New Engl J Med* 248 , S. 316-319.
75. Löffler, G., Petriedes, P. (2003). *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin: Springer-Verlag.
76. Mahoney, C. (1990). Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 37 , S. 1389-1404.
77. Mann, K. (1996). Gynäkomastie. In B. Allolio, & H. Schulte, *Praktische Endokrinologie* (S. 404-410). München: Urban und Schwarzenberg.
78. Mathur, R., Braunstein, G. (1997). Gynecomastia: Pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 48 , S. 95-102.
79. Meschede, D., Behre, H., Nieschlag, E. (2000). Störungen im Bereich der Androgenzielorgane. In E. Nieschlag, & H. Behre, *Andrologie* (S. 247-265). Berlin: Springer-Verlag.
80. Narula, H., Carlson, H. (2007). Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 , S. 497-519.
81. Neild, D. (1995). Gynaecomastia in bodybuilders. *Br J Clin Pract* 49 , S. 172.
82. Neumann, J. (1997). Evaluation and treatment of gynecomastia. *Am Fam Physician* 55 , S. 1835-1844.
83. Nicolis, G., Modlinger, R. (1971). A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 32 , S. 173-178.
84. Niehwoehner, C., Nuttal, F. (1984). Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 77 , S. 633-638.
85. Nieschlag, E. B. (2000). *Andrologie*. Berlin: Springer-Verlag.
86. Nizzoli, G., Del Corno, G., Fara, G., Chiumello. (1986). Gynaecomastia and premature thelarche in a schoolchildren population of northern Italy. *Acta Endocrinol Suppl* 279 , S. 227-231.
87. Nuttall, F. (1979). Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 48 , S. 338-340.
88. Nydick, M., Bustos, J., Dale, J., Rawson, R. (1961). Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 178 , S. 109-114.

89. O`Hanlon, D., Kent, P., Kerin, M., Given, H. (1995). Unilateral breast masses in men over 40: A diagnostic dilemma. *Am J Surg* 170 , S. 24-26.
90. Persichetti, P., Berloco, M., Casadei, R., Marangi, G., Di Lella, F., Nobili, A. (2001). Gynecomastia and the complete circumareolar approach in the surgical management of skin redundancy. *Plast Reconstr Surg* 107 , S. 948-954.
91. Poulsen, H., Hermansen, Ch. Anderden, J., Andersen, H., Jensen, J. (1985). Gynecomasty: Estrogen and androgen receptors. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect A* 93 , S. 229-233.
92. Prisant, L., Chin, E. (2005). Gynecomastia and hypertension. *J Clin Hypertens* 7 , S. 245-248.
93. Pschyrembel. (2007). *Klinisches Wörterbuch*, 261. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter.
94. Rajendran, K., Shah, P., Bagli, N., Mistry, S., Ghosh, S. (1975). Steroid biosynthetic potential of gynecomastic tissue in man. *Hormone Res* 6 , S. 329-335.
95. Ratnam, B. (2009). A new classification and treatment protocol for gynecomastia. *Aesthetic Surg J* 29 , S. 26-31.
96. Reinwein, D., Benker, G., Jockenhövel, F. (2000). *Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
97. Samdal, F., Kleppe, G., Amland, P., Abyholm, F. (1994). Surgical treatment of gynaecomastia. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 28 , S. 123-130.
98. Sasano, H., Kimura, M., Shizawa, S., Kimura, N., Nagura, H. (2012). Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: An immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 81 , S. 3063–3067.
99. Schill, W.-B., Bretzel, R., Weidner, W. (2005). *MännerMedizin*. München: Urban & Fischer.
100. Schmidt, K.-U., Wagner, G., Mensing, H. (1987). Östrogen-induzierte Gynäkomastie nach Anwendung östrogenhaltiger Lokaltherapeutika. *Dtsch Med Wochenschr* 112 , S. 926-928.
101. Schmidt-Voigt, J. (1941). Brustdrüenschwellungen bei männlichen Jugendlichen des Pubertätsalters (Pubertätsmakromastie). *Z Kinderheilkd* 62 , S. 590-606.
102. Schmitt, G., Shehadeh, I., Sawin, T. (1968). Transient Gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. *Ann Intern Med* 69 , S. 73-79.
103. Schnuch, A. (1993). Post hoc oder propter hoc? Zur Heuristik der Nebewirkungen am Beispiel der Gynäkomastie. *Dtsch Med Wochenschr* 118 , S. 796-803.
104. Schreiber, G. (1999). Diagnostik der Gynäkomastie. *Dtsch Med Wochenschr* 124 , S. 1438-1439.

105. Schrudde, J., Petrovici, V., Steffens, K. (1986). Chirurgische Therapie der ausgeprägten Gynäkomastie. *Chirurg* 57 , S. 88-91.
106. Seibel, V., Müller, H.-H., Krause, W. (1998). Die Inzidenz der Gynäkomastie bei dermatologischen Patienten. *Hautarzt* 49 , S. 382-387.
107. Seshardri, K. (2012). The breast of Tutankhamun. *Indian J Endocrinol Metab* 16 , S. 429-430.
108. Simon, B., Hoffman, S., Kahn, S. (1973). Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 51 , S. 48-52.
109. Sneige, N., Holder, P., Katz, R., Fanning, C., Dekmezian, R., Shabb, N., Singletary, S. (1993). Fine-needle aspiration cytology of the male breast in a cancer center. *Diagn Cytopatho* 9 , S. 691-697.
110. Thompson, D., Carter, J. R. (1993). Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 13 , S. 37-45.
111. Trump, D., Pavy, M., Staal, S. (1982). Gynecomastia in men following antineoplastic therapy. *Arch Intern Med* 142 , S. 511-513.
112. Tseng, A., Horning, S., Freiha, F., Resser, K., Hannigan, J., Torti, F. (1985). Gynecomastia in testicular cancer patients. *Cancer* 56 , S. 2534-2538.
113. Tuerk, M. (1993). Medications that cause gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 92 , S. 1411.
114. Vierhapper, H., Nowotny, P. (1999). Gynaecomastia and raised oestradiol concentrations. *Lancet* 353 , S. 640.
115. Voigt, K. (1996). Endokrines System. In R. Klinke, & S. Silbernagel, *Lehrbuch der Physiologie* (S. 435-508). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
116. Voigt, M., Walgenbach, K.-J., Andree, C., Bannasch, H., Looden, Z., Stark, G. (2001). Minimal-invasive, chirurgische Therapie der Gynäkomastie. *Chirurg* 72 , S. 1190-1195.
117. Wagner, H. (1997). Krankheiten des endokrinen Systems. In H. Wagner, & N. v. Husen, *Innere Medizin für Zahnmediziner* (S. 151-203). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
118. Ward, C., Khalid, K. (1989). Surgical treatment of grade III gynaecomastia. *Ann Roy Coll Surg* 71 , S. 226-228.
119. Weber, H. (1950). Über anatomische Befunde bei männlicher Brustdrüsenvergrößerung. *Frankfurt Z Pathol* 61 , S. 547-556.
120. Webster, J. (1946). Mastectomy for gynecomastia through a semicircular intra-areolar incision. *Ann Surg* 124 , S. 557-575.
121. Werder, K. v. (1989). Bedeutung der Gynäkomastie in der Allgemeinpraxis. *Fortschr Med* 107 , S. 271-273.

122. Werder, K. v. (1988). Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie. *Dtsch Med Wochenschr* 113 , S. 776-778.
123. West, K., Rescorla, F., Scherer, L. G. (1995). Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 30 , S. 182-187.
124. Williams, M. (1963). Gynecomastia: Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. *Am J Med* 34 , S. 103-112.
125. Williams, T. G., Dawson, P. M. (1992). Gynecomastia - presentation, aetiology and management. *Curr Pract Surg* 4 , S. 105-109.
126. Wilson, J., Aiman, J., MacDonald, P. (1980). The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Intern Med* 25 , S. 1-32.
127. Wimpissinger, F., Esterbauer, B. (2008). Leitlinie Gynäkomastie. *J Urol Urogynäkol* 15 , S. 12-14.
128. Wolter, A., Scholz, T., Diedrichson, J., Liebau, J. (2013). Chirurgische Therapie der Gynäkomastie: Ein Algorithmus. *Handchir Mikrochir plast Chir*, 45 , 73–79.
129. www.chirurgie-wismar.de/opstatistik.html., Abgerufen am 31. 8 2011
130. www.maria-theresia-klinik.de/fileadmin/Dokumente/06Jahresbericht.pdf., Abgerufen am 31. 8 2011
131. Yazici, M., Sahin, M., Bolu, E., Gok, D. T., Tapan, S., Torun, D., Uckaya, G., Kutlu, M. (2010). Evaluation of breast enlargement in young males and factors associated with gynecomastia and pseudogynecomastia. *Ir J Med Sci* 179 , S. 575-583.
132. Young, V., Brown, D., Young, A. (1991). Gynecomastia. *Mo Med* 88 , S. 153-158.
133. Zachmann, M., Eiholzer, U., Muritano, M., Werder, E., Manella, B. (1986). Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol Suppl* 279 , S. 218-26.

7. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Krapohl, möchte ich für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, seine geduldige Betreuung und die konstruktive Unterstützung danken.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Kottmann für die statistische Beratung.

Mein Dank gilt auch Frau Biesold für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinem Mann und meinen Kindern danke ich von Herzen für die moralische Unterstützung, die stetige Rücksichtnahme, das liebevolles Zur-Seite-Stehen und das ungebrochenes Verständnis.

8. Lebenslauf

	Sandy Silvia Egler geboren am 19. 04. 1976	
06/1995	Abitur	
04/1996 - 08/2001	Hochschulstudium Zahnmedizinstudium Freie Universität Berlin Abschluss: Staatsexamen	
01/2002 - 04/2003 05/2003 - 05/2011 05/2003 - 02/2006	Berufliche Tätigkeit Ausbildungsassistentin in Berlin Soldatin der Bundeswehr Truppenzahnarzt in Beelitz, Schwielowsee, Brandenburg, und Havelberg	
02/2006 - 05/2011 seit 01/2012	Leiter der Zahnarztgruppe Schönewalde und Letzlingen Facharztausbildung zur Kieferorthopädin	
01/2005 - 04/2005 11/2005 - 02/2006 03/2006 - 02/2006	Auslandseinsätze OEF Fregatte Lübeck OEF Fregatte Lübeck EUFOR Rajlovac	
seit 2006	Dissertation Bei Prof. Dr. med. Björn Dirk Krapohl Ehem. Bundeswehrkrankenhaus Berlin, nun Charité – Universitätsmedizin Berlin	
	Publikationen Kuhne H-P, Egler S, Lenz S, Lieber A, Doll D, Krapohl BD (2012) Gynecomastia in German Soldiers: Etiology and Pathology. GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW 2012; 1: Doc03	