

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf

Über die Einwanderung der Zellen der Nebennierenrinde ins umliegende Fettgewebe (sog. cortico-adrenale Holokrinie)

Von

E. RUTISHAUSER und P. ROSNER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Juli 1963)

Bei der Cushingschen Krankheit wurde beobachtet, daß Zellen der Nebennierenrinde aus der Zona glomerulosa oder fasciculata ins umliegende Fettgewebe auswandern können (MARTIN, RUTISHAUSER und BACH 1952; RUTISHAUSER 1955). Der eine von uns (P. R.) hat in seiner Dissertation die allgemeinen und lokalen Bedingungen untersucht, unter denen diese Auswanderung von Rinden-zellen, Überschreitung der Nebennierenkapsel und Einpflanzung in die sog. Doanschen Sinusoide stattfinden. Im folgenden soll anhand von zwei weiteren Beobachtungen dieser Befund beschrieben und das Schicksal der auswandernden Zellen näher analysiert werden.

Fall 1. 86jähriger Mann, stirbt nach einem Sturz im cerebralen Koma. Die *Autopsie* (Nr. 866/61) ergibt mehrere frische traumatische Ekchymosen der Haut, Boden der linken Orbita eingebrochen, Hirnödem, Linkshypertrophie des Herzens (Herzgewicht 545 g) mit Infarktnarbe der Seitenwand, Erweiterung der rechtsseitigen Herzhöhlen, chronische Stauungsorgane mit terminaler frischer Stauung.

Makroskopischer Befund an den Nebennieren. Gewicht 16 g. Rinde hypertrophisch mit kleinen gelben Knötchen außerhalb der Corticalis, welche Kapseldurchbrüchen und einer extracapsulären Hyperplasie entsprechen.

Fall 2. 59jähriger Mann, erlitt in den letzten 6 Monaten seines Lebens zwei Stürze mit Rippenfrakturen. Auf Grund der Anamnese schwer herzkrank. Zuweisung ins Spital mit rechtsseitigem Pleuraerguß. Akutes Lungenödem und Tod kurz nach der Einweisung. Die *Autopsie* (Nr. 298/62) ergibt ein malignes Pleuramesotheliom rechts, akutes Lungenödem, Callus der 7.—10. Rippe links, Linkshypertrophie des Herzens (Herzgewicht 555 g) mit Infarktnarbe der Hinterwand, allgemeine Herzerweiterung.

Makroskopischer Befund an den Nebennieren. Gewicht 20 g. Die Rindenhypertrophie tritt noch deutlicher als beim ersten Fall hervor. Im übrigen gleiche Befunde.

Mikroskopische Beschreibung

Die Nebennieren beider Fälle zeigen grundsätzlich gleiche Veränderungen. Die Beschreibung erfolgt deshalb gemeinsam.

a) Morphologie der Hyperaktivität der Nebennierenrinde. Zona glomerulosa im allgemeinen schmal, stellenweise gegen die Kapsel komprimiert. Deutliche Hyperplasie der Zona fasciculata, im Fall 2 mit diffusen und knötchenförmigen Wucherungen. Drei Viertel der Rinde sind von lipoidreichen Spongiocyten eingenommen. Die Grenze zwischen Zona fasciculata und reticularis („interface“ der angelsächsischen Autoren) ist oftmals verschwommen. Die Innenschicht der Rinde dringt stellenweise ins Mark ein. Subcapsulär optisch leeres Lumen. Gegen die zentralen Partien hin werden die Zeichen der Hyperaktivität deutlicher, beschleunigter Zellumsatz (Abb. 1 und 2): Cytolyse mit deutlicher Kernunregelmäßigkeit und Bildern, welche man sonst bei wachsenden, und nach ihrer Morphologie zu schließen, erhöht aktiven Adenomen trifft. Innerhalb des Protoplasmas der Zellen oder interstitiell fallen kleine

kolloidale, PAS-positive Kugeln und Blöcke auf. Das Verhältnis zwischen Sinusoiden und Rindenzellen ist am innigsten in der Intermediärzone. In gewissen Gebieten sind dort einzelne Zellen von Erythrocyten umgeben. Wir nehmen an, daß sich dort die Parenchymzellen innerhalb von Capillaren befinden. Stellenweise sieht man, wie größere Zellstränge die Basal-

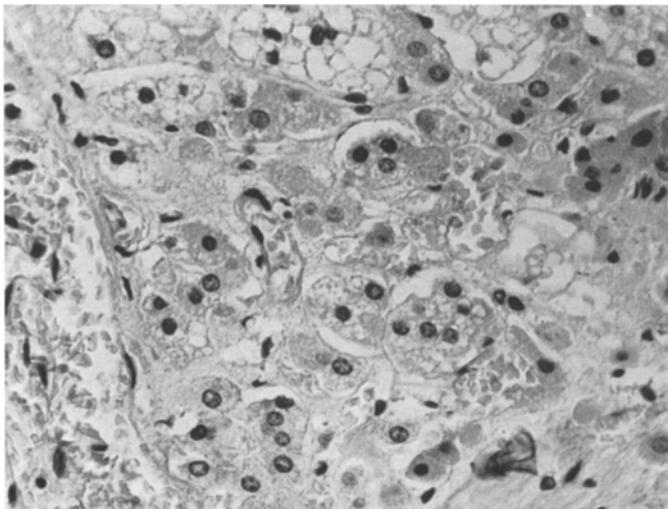


Abb. 1

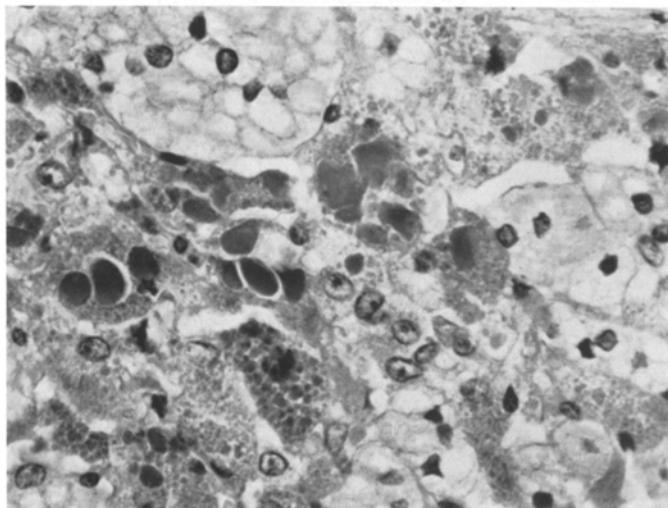


Abb. 2

Abb. 1. Intermediärzone. Cytolyse, Anisokaryose, Stauung. Besonders hervortretende Beziehung von Capillaren und Parenchymzellen. (H.-E., 300 \times)

Abb. 2. Intermediärzone. Viele PAS-positive Körperchen im Protoplasma und interstitiell. Hervortretende Anisokaryose und Zellverflüssigung. (PAS, 392 \times)

schicht und das Capillarendothel durchbrechen und in die Capillaren hineingeschwemmt erscheinen. Das Protoplasma der Zellen lockert sich zu feinen Tröpfchen auf, die sich im Blutstrom zerstreuen.

b) Morphologie der Vorgänge außerhalb der Nebennierenkapsel. An gewissen Stellen, besonders dort, wo Arteriolen durchtreten, dringen Zellen der Nebennierenrinde ins extracapsuläre interadipositäre Gewebe ein (Abb. 3). Im Fettgewebe erscheinen diese Zellen

in den interadipositären Sinusoïden (sog. Doansche Sinusoïde), wobei die Fettzellen auseinanderrücken. Diese verpflanzten Rindenzellen zeigen einen verstärkten Zellumsatz mit Anisokaryose und Cytolyse (Abb. 4). Der Vorgang der Cytolyse wird durch das Auftreten von feinsten argyrophilen Fibrillen unterstrichen (Abb. 5). In der Färbung nach VAN GIESON

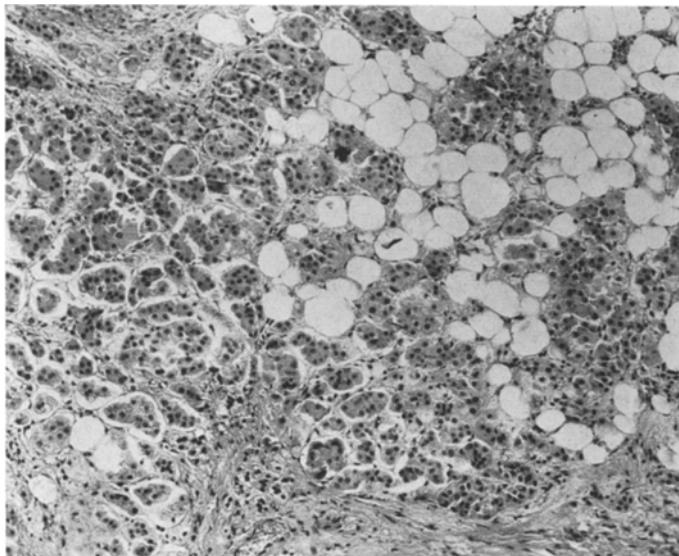


Abb. 3. Ausgedehnte Kapseldurchbrechung von Nebennierenrindenzenellen und ihr Erscheinen in den Doanschen Sinusoïden. Die unterschiedliche Größe der Adipocyten ist bedeutsam. (H.-E., 77×)

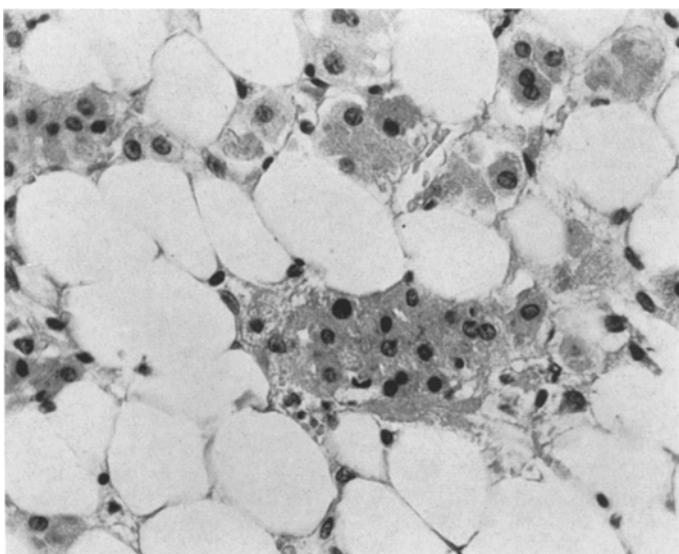


Abb. 4. Interadipositäre Inseln. Starke Verflüssigung der Rindenzenellen. (H.-E., 288×)

sind diese Fibrillen gelb. Sie ordnen sich zu dünnen Bändern an und bauen stellenweise eine allerdings vielfach unterbrochene Kapsel auf. An den Kontaktstellen der Fettzellen mit den ausgetretenen Rindenzellen erscheinen die Fettzellen verkleinert und abgerundet. Offenbar werden im interadipositären Raum die Rindenzellen resorbiert, und an ihre Stelle tritt eine argyrophile Fibrillose.

Gefäßveränderungen. Arteriolen und Capillaren zeigen eine Durchsetzung ihrer Wand mit fibrinoidem Material und hyaline Umwandlung. Diese Veränderungen wechseln in ihrem

Ausmaße von Gefäß zu Gefäß, und auch im selben Gefäß bestehen segmentäre Unterschiede. Als Beispiel zeigt Abb. 6 eine extracapsuläre Arteriole von $290\text{ }\mu$ Durchmesser. Ihre Wand ist bis zu $120\text{ }\mu$ verdickt. Die Elastica interna ist (Abb. 6a) erhalten geblieben, während die Außen- schicht durch Einlagerung von zellarmem unreifem Hyalin und fibrinoiden Massen aufgelockert erscheint. In der Färbung nach Tibor-Pap (Abb. 6b) stellen sich die argyrophilen Bänder deutlich dar, sie sind aber auseinandergedrängt, und die lamelläre Struktur der Arteriolenwand wird durch diese Vorgänge unregelmäßig. Das Gefäß ähnelt in seinem Aufbau einem Blut- gefäß der Niere bei maligner Arteriolonekrose. In kleineren Arteriolen findet sich oft relativ viel Fibrinoid; die Struktur der Arteriolenwand kann dadurch völlig zerstört sein. Arteriolen, welche Nebennierenrindenzellen durchlassen, zeigen große fibrinoide Depots in ihrer Wand und eine Lichtung, die praktisch durch die eingewanderten Zellen verschlossen wird.

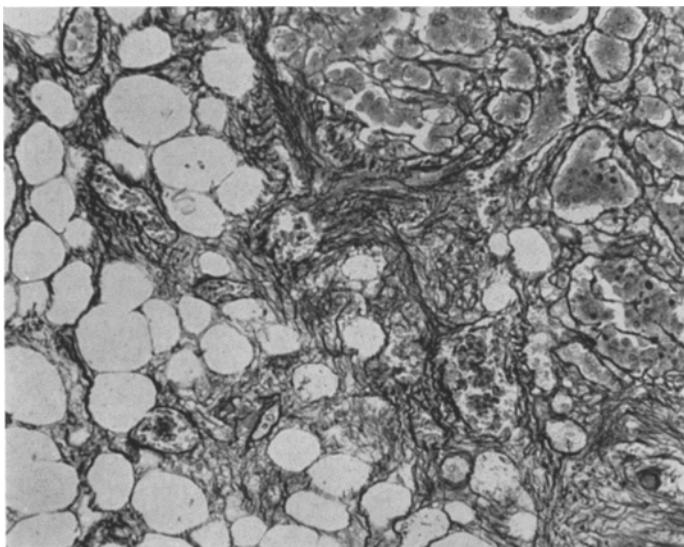


Abb. 5. Eine NNR-Zellinsel im Fettgewebe. Die argyophile Fibrilllose im Bereich der NN-Zellen kommt zum Ausdruck; einfache Atrophie der Fettzellen. (Tibor-Pap, $115\times$)

c) Morphologie der Nebennierenrindengefäße. Zwischen Intermediärzone und Nebennierenkapsel liegt eine Reihe von kleinkalibrigen Arteriolen und Capillaren, welche einen Belag auf der Intima oder fibrinoide Wandablagerungen aufweisen. Beide Vorgänge führen stellenweise zum Gefäßverschluß (Abb. 7). Meistens ist das Endothel nicht mehr erkennbar. Allgemein fallen eine bedeutende Stauung, Erweiterung der Capillaren und ein interstitielles Ödem auf, vor allem in der Intermediärzone.

Auch die übrigen Organe, wie Nieren, Milz und Muskulatur, zeigen ähnlich veränderte Arteriolen. Die Veränderungen sind jedoch diskreter als in den Nebennierenrindengefäßen. Die Arteriolen der Milz des Falles 1 von einem Durchmesser zwischen 80 und $100\text{ }\mu$ zeigen eine eben beginnende Lamellierung der argyophilen Fibrillen. Gelegentlich ist in der Innen- und Mittelzone der Arteriolenwand eine fibrinoide Nekrose eben angedeutet. Die Elastica-lamellen bleiben im allgemeinen erhalten. In der Niere ist die fibrinoide Nekrose ausgeprägter und greift auf die Glomerulumschlingen über. In der quergestreiften Muskulatur sieht man eben den Beginn solcher Arteriolenveränderungen.

Diskussion

Unter Holokrinie versteht man den Vorgang der Protoplasmaauflösung mit Zelltod. Das Produkt der Lyse ergießt sich ins Blut. Die sog. Überlastung der Nebennierenrinde ist nicht scharf definiert. Sie ist Ausdruck verschiedener klinischer Zustände, wie des Herzinfarktes, der Hypertonie, gewisser Geschwülste u. a. Ihre morphologischen Grundlagen sind von verschiedenen Autoren untersucht

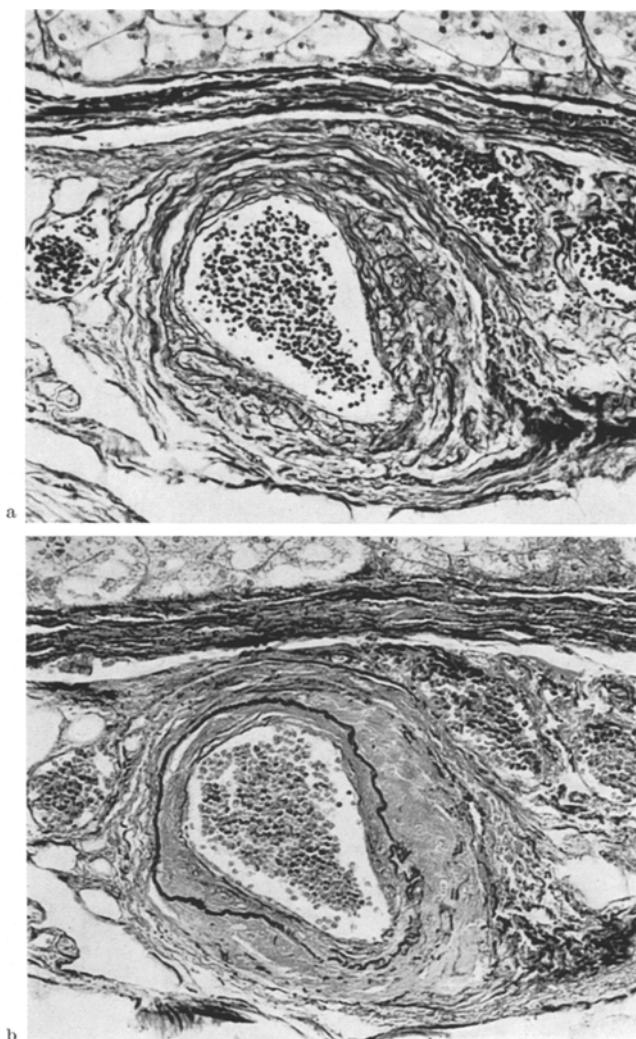


Abb. 6. a Extracapsuläre Arteriole: Wucherung und Dissoziation der argyrophilen Fibrillen. ($121,5 \times$);
b Gleiche Arteriole in Elasticafärbung. Zellarmes Hyalin verdickt die Wand, die Elastica-interna
ist erhalten geblieben ($121,5 \times$)

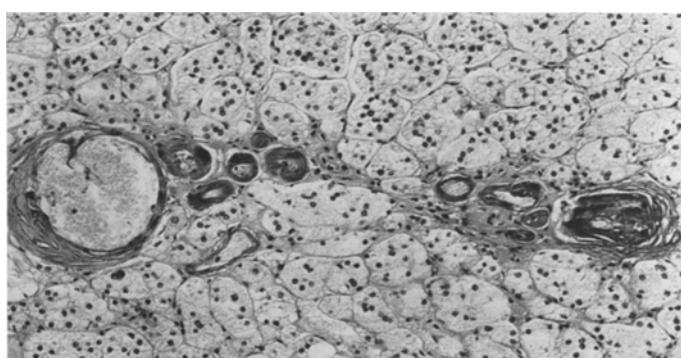


Abb. 7. Zona fascicularis. Eine Gruppe von Arteriolen und erweiterten Capillaren, die fibrinoide
Nekrose und Hyalinose von unterschiedlicher Stärke aufweisen. (PAS, $78 \times$)

worden (LIEBEGOTT 1962; SAYERS 1948; SELYE und STONE 1950; SKELTON 1961). SELYE und STONE untersuchten Nebennieren von Ratten, die einer Überlastung verschiedener Intensität unterworfen worden waren (Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten). In extremen Graden der Stimulierung erscheinen in der Nebennierenrinde die Zeichen der Holokrinie. Die Beobachtungen von Holokrinie an unseren beiden Fällen müssen u. E. im Lichte dieser Experimente gesehen werden. Unseres Erachtens handelt es sich um extreme Zustände von Überbelastung. Die Überbelastung ist ferner auch die Ursache der Hyperplasie und Hyperaktivität der Rindenschichten. Wir teilen die Auffassung verschiedener Autoren (CHESTER-JONES 1954; Race u. Mitarb. 1957; SYMINGTON 1962), welche von funktioneller Differenzierung in Zonen (functional zonation) sprechen, doch muß daneben auch die Theorie des zentripetalen Wachstums der Nebennierenrinde von BACHMANN (1954) berücksichtigt werden. Die Erscheinungen der Lyse, Anisokaryose und das Auftreten von PAS-positiven Körperchen ist in der Reticularis und der Intermediärzone am auffallendsten. Wir fassen diese Bilder als Ausdruck eines beschleunigten Zellumsatzes (turnover) und einer Hyperfunktion auf. In der hyperaktiven Nebennierenrinde findet man an der Intermediärzone und inneren Schicht folgendes: 1. lokale Stase, 2. Vorstülpung von Zellsträngen in die Capillarlichtungen, 3. Zeichen der Cytolyse.

Die eigenartige Gestalt der Zentralvene und ihrer Zuflüsse hat damit einen ganz besonderen Sinn. Neben fibrösen Polstern und Muskelleisten wird die Wand derselben stellenweise nur vom Endothel- und der Basalmembran gebildet. Die Tatsache, daß oft die Parenchymzellen nur durch dieses dünne Häutchen vom Blutstrom getrennt erscheinen, verdient weitere Untersuchungen, hauptsächlich an vorsichtig hergestellten Injektionspräparaten. Die Hyperaktivität der Rindenzellen kommt ferner in einer deutlichen Volumenabnahme der Einzelzelle und in der Bildung von pseudoglandularen Zellkomplexen zum Ausdruck (ASKANAZY).

Die meisten Veränderungen, die in der Nebennierenrinde selbst beobachtet werden, lassen sich auch in den extracapsulären Zellinseln innerhalb des Fettgewebes nachweisen. Die Zellaustritte geschehen an Stellen, an denen sich die Kapsel an der Durchtrittsstelle einer Arteriole aufgelockert hat. Sicher bestehen Verbindungen zwischen intra- und extracapsulären Sinus, so daß man annehmen darf, daß an gewissen Stellen der Übertritt der Zellen direkt in den Blutstrom erfolgt. Die Blutstauung könnte hier gewiß eine begünstigende Rolle spielen (s. Abb. 8). Auf jeden Fall finden sich isolierte Rindenzellen der Fasciculata in den Doanschen Sinusoiden, wo sie zerfallen. Diese Cytolyse wird interessant im Zusammenhang mit neueren Vorstellungen über die Bedeutung des Fettgewebes. Das Fettgewebe spielt eine führende Rolle im Stoffwechsel der Kohlenhydrate und Lipide (FAVARGER 1953; JEANRENAUD 1960). Es ist durch Hormone wie Cortisol und Adrenalin beeinflußbar. In vitro steigert Cortisol im Fettgewebe der Ratte die Elimination freier Fettsäuren und induziert die Lipolyse (JEANRENAUD 1960). Vielleicht spielt Adrenalin dabei eine Mittlerrolle (BECK und McGARRY 1962). Damit wird auch der Fettgewebsschwund in der Nachbarschaft von Phäochromocytomen verständlich (MELICOW 1957). Auch wir konnten in der Umgebung der extrakapsulären Einwanderungen von Rindenzellen eine Verminderung des Volumens der Fettzellen beobachten, ferner das Auftreten einer fibrillären Substanz, welche zwischen den Fettzellen liegt. An solchen

Stellen kommt es offenbar zur Vermehrung der Fibrillen in den interzellulären Räumen.

Die Arteriolen und Capillaren der intra- und extracapsulären Rindengebiete erfahren eine fibrinoide Umwandlung, welche vom einfachen Wandbelag bis zum Verschluß des Gefäßes reicht. Die Veränderungen der Gefäßwand können extreme Grade erreichen. Mit der Silberimprägnierung läßt sich eine lamelläre Auflockerung der hyalinen Partien nachweisen. Diese findet hauptsächlich in den Außenschichten der Arteriolenwand statt. Die Elastica erscheint hier oft unterbrochen, während die Innenschicht strukturell erhalten bleibt. Wir haben

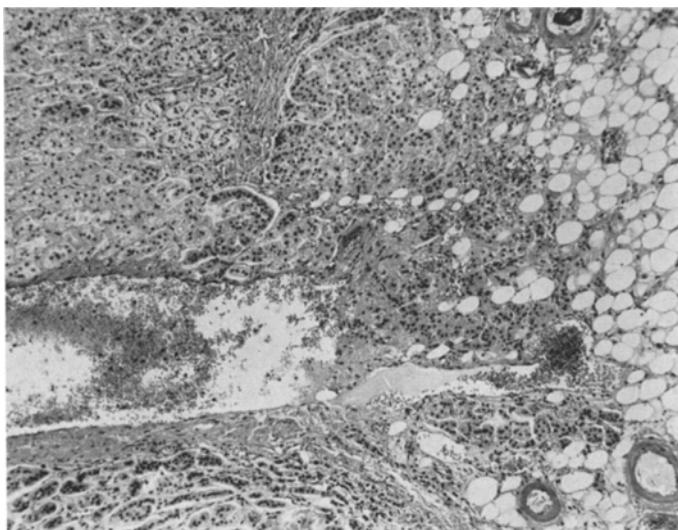


Abb. 8. Zusammenfluß eines intra- und extracapsulären Sinus am Orte eines ausgedehnten NNR-Zellaustrettes. (H.-E., 60,5 ×)

diese hyalinen Veränderungen in fast allen Fällen von Nebennierenrindenhyperaktivität gefunden und reihen sie in die Gruppe eigentümlicher Organarteriosklerosen ein, wobei wir einen Zusammenhang zwischen Drüsenhyperaktivität und Arteriolenveränderungen vermuten.

In den anderen Organen sind diese Arteriolonekrosen seltener. Es handelt sich um einen hauptsächlich auf die Nebennierenrindengefäße beschränkten Prozeß. Merkwürdigerweise vermißt man Folgen dieser Gefäßschädigungen in Form von Parenchymläsionen oder Infarkten am Organ selbst.

Zusammenfassung

Die im periadrenalen Fettgewebe eingeschlossenen Nebennierenrindenzellen liegen in den Doanschen Sinusoiden. Im Kontakt mit den Fettgewebszellen treten an den versprengten Nebennierenrindenzellen Veränderungen auf, die der Holokrinie entsprechen. Gleiche Veränderungen werden an den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens beobachtet, welche in die Pars neuralis der Hypophyse auswandern. Im Rahmen der Hyperaktivität der Nebennierenrinde treten innerhalb des Zellplasmas und interstitiell fibrinoide Schollen auf. Ebenso kommt es zur fibrinoiden Umwandlung der Wand von Arteriolen besonders in der Nebennierenrinde und in deren Umgebung, während sie in

anderen Organen nicht nachzuweisen oder sehr diskret (Milz) ist. Die beiden beschriebenen Beobachtungen sind Beispiele der Nebennierenrindenüberlastung. Die Hyperplasie der Nebennierenrinde und die Zellauswanderung ins extracapsuläre Fettgewebe sind funktionell verbundene Vorgänge.

On the Migration of Adrenal Cortical Cells into the Surrounding Fat Tissue (Socalled Cortico-Adrenal Holocrine Secretion)

Summary

Adrenal cortical cells found in periadrenal fat lie in Doan's sinusoids. In contact with fat cells the dispersed adrenal cells show changes usually associated with holocrine secretion, and similar to those seen in basophilic cells from the anterior Pituitary when they migrate in the Pars Neuralis. Together with adrenal cortex hyperactivity, fibrinoid deposits occur as well within cells as in extracellular spaces. Fibrinoid changes are also observed in arteriolar walls, especially in the adrenal cortex or in its immediate neighbouring, while the same changes are scarcely noticeable in other organs. Both phenomena are typical for adrenal cortical surcharge. Hyperplasia of the adrenal cortex and migration of cells into the extracapsular fat represent closely related processes.

Literatur

- ASKANAZY, M.: Kommen in den Zellkomplexen der Nebennierenrinde drüsenaartige Lumina vor? Berl. klin. Wschr. **45**, 1603—1605 (1908).
- BACHMANN, R.: Die Nebennieren. In: MÖLLENDORFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/5, S. 5. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
- BECK, J. C., and E. E. McGARRY: Physiological importance of Cortisol in the Adrenal Cortex. Brit. med. Bull. **18**, 134—140 (1962).
- CHESTER-JONES, I., and A. WRIGHT: Some aspects of the zonation and function of the Adrenal Cortex, IV: Histology of the Adrenal in rats with diabetes insipidus. J. Endocr. **10**, 226 (1954).
- FAVARGER, P.: La synthèse des phospholipides pendant la résorption de différentes graisses. Helv. physiol. Acta **11**, 14—16 (1953).
- JEANRENAUD, B., and A. E. RENOLD: Studies on rats adipose tissue, VII: Effects of Adrenal Cortical Hormones. J. biol. Chem. **235**, 2217 (1960).
- LIEBEGOTT, G.: Pathologie der Nebennieren. Verh. dtsch. Ges. Path. **36**, 21—90 (1952).
- MARTIN, E., E. RUTISHAUSER et J. BACH: Syndrome de Cushing chez une malade ayant présenté une tumeur du paraganglion carotidien. Ann. Endocr. (Paris) **13**, 938—942 (1952).
- MELICOW, M. M.: Hibernating fat and pheochromocytoma. Arch. Path. **63**, 367—372 (1957).
- RACE, G. J., W. M. NICKEY, P. S. WOLF and E. J. JORDAN: Studies on functional zonation of the adrenal cortex. A review with experimental notes on effects of sodium restriction, corticotropin stimulation and orchectomy in dog. Arch. Path. **64**, 312—323 (1957).
- ROSNER, P.: Hyperplasie cortico-surrénalienne extracapsulaire. Path. et Microbiol. (Basel) **26**, 1—16 (1963).
- RUTISHAUSER, E.: Osteopatias por hiperfuncion endocrina. An. Hosp. S. Cruz (Barcelona) **29**, 5—15 (1955).
- SAYERS, G., and M. A. SAYERS: The pituitary-adrenal system. Recent Progr. Hormone Res. **2**, 81—116 (1948).
- SELYE, H., and H. STONE: On the experimental morphology of the Adrenal Cortex. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1950.
- SKELTON, F. R.: Response of the Adrenal Cortex in disease. In: H. D. Moon's, The Adrenal Cortex. New-York: Medical division of Harper and Brothers 1961.
- SYMINGTON, T.: Morphology and secretory cytology of the human Adrenal Cortex. Brit. med. Bull. **18**, 117—121 (1962).

Professor Dr. E. RUTISHAUSER,
Pathologisches Institut der Universität, Genf (Schweiz)