

## Morphologische Befunde an der Nebennierenrinde bei primärem Aldosteronismus

G. DHOM und F. STÄDTLER

Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. G. DHOM)

Eingegangen am 24. Mai 1968

### *Morphologic Changes of the Adrenal Cortex in Primary Aldosteronism*

**Summary.** Adrenals obtained during operation in 10 cases of clinically ensured primary aldosteronism were examined histologically and by enzyme histochemistry. Five variants of morphological alterations may be differentiated:

1. a solitary adenoma,
2. multiple, unilateral or bilateral adenomas,
3. a solitary adenoma, associated with micronodular hyperplasia of the remaining cortex,
4. multiple adenomas with micronodular hyperplasia,
5. bilateral micronodular hyperplasia of the cortex without an adenoma.

The adenomas exhibit an intensive 3- $\beta$ -HD activity, whereas the glomerulosa of the remaining cortex is only faintly active or negative. The fasciculata of the remaining cortex is mostly rarified (= regressive transformation). In 4 patients with normal serum potassium or merely slight hypopotassemia but with low renin content of the serum, there was bilateral micronodular hyperplasia without an adenoma. In this alteration the glomerulosa is transformed into vast regions of clear spongiocytes which later may develop into lipoid-rich intracortical nodules. The normal structure of the fasciculata is lost, the cortex shows merely two zones.

The 3- $\beta$ -HD is strongly positive in the spongiocytic areas. The importance of this kind of cortical hyperplasia in primary aldosteronism is emphasized. It is our opinion that the morphologic appearances of the adrenal cortex in hypertension should be thoroughly studied to differentiate the variant forms of primary aldosteronism from cases of essential hypertension.

**Zusammenfassung.** Die Morphologie und Fermenthistochemie der Nebennierenrinde bei primärem Aldosteronismus wird an Hand von 10 Fällen dargestellt. Einschließlich des charakteristischen solitären Adenoms lassen sich 5 Formvarianten unterscheiden:

1. Das solitäre Adenom,
2. multiple uni- oder bilaterale Adenome,
3. das solitäre Adenom mit mikronodulärer Hyperplasie,
4. multiple Adenome mit mikronodulärer Hyperplasie,
5. mikronoduläre Hyperplasie ohne Adenom.

Die Restrinde außerhalb der Adenome zeigt meist eine Atrophie der Zona fasciculata. Die 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase ist in der breiten Zona glomerulosa nur schwach aktiv. In 4 Fällen mit Normo- oder nur geringer Hypokaliämie, aber niedrigem Renin wird eine mikronoduläre Hyperplasie ohne Adenom gefunden. Diese Fälle stellen klinisch und biochemisch eine Sondergruppe von Mineralcorticoidsyndromen dar, deren Ätiologie unbekannt ist. Kennzeichnend für die mikronoduläre Hyperplasie ist die spongiocytäre Umwandlung der Glomerulosazelle.

Der Begriff „primärer Aldosteronismus“ ist nach der Definition von CONN u. Mitarb. (1964a) an den Nachweis eines aldosteronproduzierenden Nebennierenrindentumors gebunden. Morphologischer Befund und klinisches Syndrom stellen damit gewissermaßen 2 Pfeiler dar, auf denen das Krankheitsbild ruht. Unter

145 Fällen fanden CONN et al. (1964a) in 91 % ein singuläres Adenom, in 9 % 2 oder mehrere Knoten. Die Begriffseinheit ist jedoch mit den rasch sich erweiternden Kenntnissen der letzten Jahre in ihrer Abgrenzung unscharf geworden. Vom klinischen Bild her zeigte es sich, daß die kennzeichnende Hypokaliämie fehlen kann (CONN et al., 1965; WOLFF et al., 1968). Auch extraadrenale Faktoren können das klinische Syndrom auslösen (LUETSCHER, 1964; WOLFF, 1968). Morphologisch kann andererseits bei typischem klinischem Syndrom ein Rindentumor fehlen. Schließlich sprachen CONN (1964b) sowie CONN et al. (1965) die Vermutung aus, daß 20 % der Patienten mit essentieller Hypertonie an einem primären Aldosteronismus und damit an einer operativ kurablen Form der Hypertonie leiden. Stimmt aber diese Hypothese, so würden Tausende von Hypertoniekranken auf der ganzen Welt an einem primären Aldosteronismus leiden. Mit Hilfe aufwendiger Suchprogramme müßten diese aus dem großen Krankengut der Hypertoniker herausgesucht werden. Da die Argumentation von CONN sich auch auf morphologische Befunde bezieht, ist es die Aufgabe der Pathologie, die morphologischen Befunde an der Nebennierenrinde bei den verschiedenen Formen der Hypertonie erneut zu überprüfen.

Die vorliegende Mitteilung stützt sich auf die Untersuchung der operativ gewonnenen Nebennieren von 10 Hochdruckkranken mit der klinischen Symptomatik eines primären Aldosteronismus<sup>1</sup>.

### Beobachtungsgut und Methodik

Die operativ gewonnenen Nebennieren wurden sofort nach Entnahme sorgfältig vom anhängenden Fettgewebe frei präpariert, gewogen, photographiert und in mehrere Scheiben geteilt. Jeweils getrennt wurde Adenomgewebe und restliches Rindengewebe zu biochemischen Inkubationsstudien (Dr. VECSEL, II. Medizinische Universitäts-Klinik) entnommen. Gleiche Anteile wurden im Kyrostat für fermenthistochemische Untersuchungen nativ geschnitten, die verbleibenden Teile in Bouin und Formol fixiert. Färbungen: HE, Goldner, Gomori, v. Gieson, Oelrot, Trichomfärbung von PEARSE. Fermenthistochemische Darstellungen: 3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (WATTENBERG, 1958; BAILLIE et al., 1966), DPN- und TPN-Diaphorase (SCARPELLI, HESS and PEARSE, 1958) Lactat-Dehydrogenase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Succino-Dehydrogenase (PEARSE, 1960).

### Kasuistik

Klinische Daten s. Tabelle 1. Über die klinischen und biochemischen Befunde wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden. Siehe dazu auch die Mitteilungen von WOLFF (1968), sowie von WOLFF et al. (1968). Über die nierenbiotischen Befunde der Patienten wird von BOHLE berichtet (BOHLE, 1968).

### Morphologische Befunde

*Fall 1.* Rechte Nebenniere: 8,1 g. Die Rinde besteht aus einem schmalen gelben Streifen, daran grenzt eine ziemlich breite pigmentierte Zone. Knotige Areale sind nicht zu sehen.

*Linke Nebenniere:* 4,1 g (Teilresektionspräparat): Keine erkennbaren knotigen Einlagerungen in der hellgelben Rinde.

Histologisch zeigen beide Nebennieren eine umgestaltete Rindenstruktur. Unter einer ziemlich breiten bindegewebigen Kapsel sieht man abschnittsweise kleinzellige Areale; sie

<sup>1</sup> Für die Überlassung der klinischen Unterlagen danken wir Prof. Dr. H. P. WOLFF und seinen Mitarbeitern von der II. Medizinischen Universitäts-Klinik Homburg a. d. Saar. Die Operationen wurden von Prof. Dr. H. LÜDEKE, Direktor der Chirurgischen Universitäts-Klinik Homburg a. d. Saar durchgeführt.

Tabelle 1. Klinische und operative Befunde bei 10 Fällen von primärem Aldosteronismus

Lfd.	Patient	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Hochdruck- anamnese (RR)	Symptome	Elektrolyte (m Äq/l)	Aldosteron- sekretions- rate ( $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$ )	NN-Operation	Morphologischer Befund NN-
1	D., H.	♂	37	4 Jahre, 180—235 120—140	Kopfschmerzen, Nasenbluten. Vor 2 Jahren Trübung re. Auge: Retinopathie	Na 133—147 K 2, 5—4, 9	1243	Totale Adrena- lektomie re., $\frac{2}{3}$ Re- li. 4,1 g Resektion li.	re. 8,1 g bilaterale noduläre Hyperplasie
2.	H., H.	♀	53	20 Jahre, 200—240 100—120	Schwindel, Atem- not, Schwäche, Nykturie, Durst	Na 141 K 2,0—2,45	1020	Totale Adrena- lektomie re., Pol- resektion li.	re. 3,8 g li. 0,6 g 1,3 cm Ø und mikro- noduläre Hyper- plasie bds.
3	E., G.	♀	51	1 Jahr, 175—205 95—115	Schwindel, Schmerzen in der Herzgegend, Nykturie	Na 129—144 K 3, 7—4,0	1124	totale Adrena- lektomie li.	li. 13,35 g 2 Adenome bis 2,2 cm Ø und mikro- noduläre Hyperplasie
4	W., K.	♂	43	16 Jahre, 160—240 120—200	Dyspnoe, Kopf- schmerzen, Fundus hypertonicus	Na 142 K 3, 4		totale Adrena- lektomie li.	—
5	L., W.	♂	38	3 Jahre, 180—220 115—130	Kopfschmerzen, Schwindel, Durst, Nykturie	Na 141—150 K 2, 3—2,6	650	totale Adrena- lektomie li.	li. 12,5 g solitäres Adenom, haselnüßgroß
6	S., L.	♀	38	8 Jahre, 160—215 95—120	Kopfschmerzen, Schwindel, Durst, Muskel schwäche	K 2, 45	1627	totale Adrena- lektomie li.	li. 9,5 g solitäres Adenom, erbs groß
7	F., T.	♀	46	18 Jahre, 150—190 90—110	Kopfschmerzen, Schwindel, Steno- kardie, Muskel- schwäche	Na 136—145, K 2, 7—2,9	558	subtotale Resek- tion li.	li. 6,2 g solitäres Adenom, haselnüßkernengroß

8 H., J.	♀	36	6 Jahre, 160—235	1966 Totgeburt, Verbrachts- koagulopathie, Kopfschmerzen	K 2,4—4,15	738—3125	totale Adrenalektomie li.	li. 6,6 g 2 em Ø
9 L., W.	♂	49	16 Jahre, 200—260	Stenokardie, cere- brale Durch- blutungsstörung, Fundus hyperton.	Na 145 K 3, 1—3, 75	742 $\frac{2}{3}$ -Resektion li.	totale Adrenalektomie re., Teilresektion li.	re. 10,5 g li. 4,2 g bilaterale noduläre Hyperplasie
10 O., A.	♂	46	130—210 120—180		Na 142 K 3, 5—4, 7	694	totale Adrenalektomie re., Re- Teilresektion	re. 5,4 g li. 4,2 g bilaterale noduläre Hyperplasie

sind weitgehend lipoidfrei. Vielfach sind diese Areale dreieckig oder zipfelförmig begrenzt und senken sich mit der Spitze in die lipoidreiche Fasciculata ein. Dazwischen liegen Komplexe mit sehr großen spongicytären Elementen. Diese sind nicht selten kleinknotig entwickelt, sie liegen dicht unter der Kapsel und imponieren dadurch vielfach als kleinknotige Hyperplasien der Glomerulosa. Das Gefäßbindegewebsnetz ist durch diese Hyperplasien ausgeborgen, die angrenzenden Zellsäulen der Fasciculata sind kleinzelig und seitlich verdrängt. In anderen Abschnitten sieht man diese großen spongicytären Elemente nicht knotig abgegrenzt, sie gehen hier ohne scharfe Grenze in die etwas kleineren spongicytären Elemente der Fasciculata über. Diese selbst ist nur unregelmäßig und schmal entwickelt. Die Säulen sind kurz, manchmal sind sie in unregelmäßige Ballen geteilt. An die kurzen Säulen grenzen die kompakten und pigmentierten Elemente der Reticularis an. An einer Stelle sieht man noch Fettzellen und kleine Blutbildungsherde dazwischen auftreten.

*Fall 2.* Ganze rechte Nebenniere: 3,8 g. Das Organ ist nur wenig mehr als 10-Pfennigstück groß. Auf seiner Rückseite erhebt sich ein rundlicher abgeplatteter Knoten von 1,3 cm Durchmesser. Er hat eine gelblich-rötliche Farbe. Auf dem Schnitt erkennt man, daß der Knoten breitflächig einer schmalen Restrinde anliegt.

Linke Nebenniere: Kleines reseziertes Polstück von 0,6 cm Länge.

*Histologischer Befund.* Rechts: Es liegt ein Rindenadenom vor, das überwiegend aus großen spongicytären Zellen aufgebaut ist. Diese bilden Stränge und Ballen, die von einem zarten Fasergerüst umzogen werden. Eine eigentliche Zonierung ist dabei nicht erkennbar. Zwischen den großen beherrschenden lipoidreichen Zellen gibt es kleinere Gruppen dunkler Rindenzellen mit kompaktem Cytoplasma, das auch fein granuliert ist. Die kompakten Zellen haben größere Kerne als die Spongicyten. Die Kerne weisen große Nucleolen und teilweise Plasmaklusionen auf. Kernteilungsfiguren kommen nicht vor. Das kompakte Cytoplasma färbt sich mit Orange-G an. Im Sudanpräparat erkennt man die massive Lipoidanfüllung der Adenomzellen, denen eine ebenso starke Doppelbrechung im polarisierten Licht entspricht. Es kommen kleine arterielle Gefäßgruppen im Adenom vor, die eine hochgradige Arteriosklerose erkennen lassen. In unmittelbarem Bereich einer solchen Gefäßgruppe sieht man eine frische Nekrose des Adenomgewebes mit Kerntrümmern. Das Adenom grenzt an der einen Seite an Markvenen an bzw. an eine breite Zona reticularis; die vom Adenom abgesetzte Restrinde ist deutlich verschmäler. Dabei tritt die Reticularis breit hervor, während die Fasciculatasäulen kurz und unregelmäßig gestaltet sind. Die Glomerulosa zeigt ein unregelmäßiges Bild, teils besteht sie aus dicht gepackten lipoidfreien Zellkomplexen, teils reichen spongicytäre Elemente bis an die Kapsel heran. Diese Spongicyten können über groß sein, sie haben dann etwa das doppelte Volumen der

**Fasciculataspongiocytten.** An einer Stelle ist noch ein kleiner Knoten in die Rinde eingelagert, der wieder aus großen Spongiocytten besteht. Eine Verbreiterung der Kapsel oder eine Faservermehrung innerhalb der Glomerulosa ist nicht zu sehen.

**Links:** Der hier vorliegende Organteil zeigt eine sehr unregelmäßige Rindenstruktur. Im Zentrum erkennt man wieder eine breite Reticularis, an die nach außen kurze, oft unregelmäßig gegliederte Fasciculatasäulen mit spongiocytären Zellen anschließen. An einigen Stellen folgt auf diese eine kleinzelige Glomerulosa, die relativ breit erscheint. An anderen Stellen jedoch haben sich große spongiocytäre Zellballen bis unter die Kapsel entwickelt und schieben die Kapsel vor sich her. Eine scharfe knotige Begrenzung haben diese Bezirke nicht. Die einzelnen spongiocytären Zellen sind hier jedoch deutlich größer als in der Fasciculata. Die Kapsel ist nicht auffällig verbreitert.

**Fall 3.** Links: 13,35 g schwere ganze linke Nebenniere: Im mittleren Abschnitt knotig aufgetrieben. Auf dem Schnitt 2 ockergelbe Knoten, der größere 2,2:1,9 cm, der kleinere 1,2:1,3 cm groß. Beide Knoten werden jeweils von einer schmalen Restrinde umzogen, die unter 1 mm dick ist. Hinter den beiden Knoten ist die Restrinde von zahlreichen kleineren Knoten durchsetzt, die 1—3 mm Durchmesser haben.

**Histologischer Befund.** Histologisch sind die beiden großen Knoten ohne bindegewebige Umkapselung in das Nebennierengewebe eingefügt. Die anliegende Restrinde geht teilweise unmittelbar im Adenomgewebe auf. An der Stelle, an der die beiden Hauptknoten zusammenstoßen, sind große muskelkräftige Venen eingeschaltet. Zwischen den Muskelpfeilern schieben sich Teile des Adenomgewebes bis unmittelbar an den Gefäßraum vor und sind dann nur durch eine dünne Endothellage von der Gefäßlichtung abgegrenzt. Von diesen Venen aus erstrecken sich weite sinusoide Gefäßräume an die Peripherie der Knoten; ebenso sieht man sie im Zentrum. Die Knoten sind ganz überwiegend lipoidreich und spongiocytär gebaut. Die Zellen sind in Strängen oder Ballen angeordnet. Die Kerne sind klein und gleichförmig, das Cytoplasma ist hell. Dazwischen gibt es kompaktere Zellgruppen mit eosinophilem Cytoplasma und etwas größeren Kernen. Schließlich findet man kleinzelige Felder, in denen ein verbreitetes Gefäßbindegewebe zu sehen ist. Diese Zellgruppen entsprechen am ehesten dem Glomerulosatyp. Die kleineren in die Rinde eingeschalteten Knoten abseits der beiden Hauptknoten verleihen der restlichen Rinde ein polymorphes Aussehen. Auch diese knotigen Areale haben keine bindegewebige Begrenzung. Sie treiben die Rinde auf, wobei sie von der Kapsel bis zum Mark reichen können. Sie sind überwiegend spongiocytär gebaut und heben sich dadurch oft scharf vom benachbarten Rindengewebe ab, vor allem von der dichtkernigen Reticularis. In den knotenfreien Arealen ist die restliche Rinde deutlich verschmäler; dies trifft vor allem für die Fasciculata zu, die wenig geordnet ist. Die Reticularis ist demgegenüber relativ breit.

**Fall 4.** Mehrere zusammen mandelgroße Nebennierenstücke mit ansitzender Fettgewebskapsel. Rinde mittelbreit, kräftig gelb, stellenweise leicht eingefaltet. Im Zentrum sieht man ein Hämatom von 1 cm Dicke.

**Histologischer Befund.** Histologisch ist der Kern der Nebenniere entsprechend dem makroskopischen Befund von einer großen Blutung eingenommen. Dabei kommen in ausgeweiteten Sinusoide frische Thrombosierungen zur Darstellung. Das Mark ist weitgehend durch die Blutung zerstört, nur in einer Randpartie konnte noch eine kleine Markinsel gefunden werden. Der Mantel des Hämatoms besteht aus Nebennierenrindengewebe, das noch weitgehend erhalten ist, auch im Bereich der Reticularis. Die hier gelegenen Sinusoide sind prall mit Blut gefüllt; die kapillären Zuflüsse aus der Rinde sind herdförmig prall mit Blut gefüllt. Die Rinde zeigt eine unregelmäßige Struktur. Teils ist die Zonierung deutlich erhalten, die Fasciculatasäulen erscheinen dabei nicht verlängert. In anderen Arealen, die knotig geformt sind, sieht man Fasciculatasäulen bis an die Kapsel heranreichen.

**Fall 5.** 12,5 g schwere linke Nebenniere mit einem haselnußgroßen Adenomknoten; auf der Schnittfläche ist der Knoten ockergelb mit feinen bräunlichen Einsprengelungen. Die restliche Nebenniere ist regelrecht konfiguriert. Die Rinde ist nur 1 mm breit, die Pigmentzone ist deutlich abgegrenzt.

Histologisch findet sich ein spongiocytär gebautes polymorphekerniges Nebennierenrindenadenom. Die Zellen sind in Strängen oder unregelmäßigen Ballen angeordnet. Das Cytoplasma ist zum größten Teil wabig-hell, wobei oft riesenhafte Elemente entwickelt sind. In solchen übergroßen Zellen finden sich dann oft Riesenkerne, die auch einen übergroßen Nucleolus aufweisen. Die großen Kerne können auch Cytoplasmaintakturen enthalten. Kleinere kompakt

gebaute Areale sind nur spärlich dazwischen eingelagert. Der Knoten verdrängt die angrenzenden Rindenbezirke, die dann druckatrophisch sein können. Eine bindegewebige Umkapselung liegt dagegen nicht vor. Zentralwärts ist der Knoten von einem Streifen der Zona reticularis begrenzt. An der Grenzlinie sieht man weite sinusoidale Gefäße. Dem spongiozytären Bild entsprechend sind die Tumorzellen mit Lipoiden angefüllt. In der restlichen Nebenniere tritt die Dreischichtung deutlich hervor. Dabei ist die Glomerulosa relativ breit, jedoch nicht knotig umgestaltet. Die Glomerulosazellen sind klein; im Sudanpräparat sind sie frei von Lipoiden. Die Fasciculata ist deutlich verschmälert, während die Reticularis breit hervortritt. Das Mark ist unauffällig.

*Fall 6.* 2 je bohnengroße Nebennierenstücke (Gesamtnebennierengewicht 9,5 g). Im Rindenbereich sieht man einen knapp erbsengroßen hellgelben Knoten.

Histologisch liegt ein Adenomknoten der Nebennierenrinde vor, der ohne scharfe Grenze aus dem übrigen Parenchym herauswächst. Er ist spongiozytär gebaut, die einzelnen Zellen haben ein sehr großes, helles bis wabiges Cytoplasma. Die Kerne liegen teils mittelständig, teils sind sie an den Rand gerückt. Dabei besteht eine erhebliche Variation der Kerngröße. Manchmal kommen auch mehrkernige Formen vor. Das Cytoplasma enthält reichlich Lipoide, die lipoidärmeren Areale können ein kompaktes Cytoplasma aufweisen. Die restliche Nebenniere zeigt eine deutliche Dreischichtung. Die dichzellige Glomerulosa hebt sich deutlich ab. Dabei fällt auf, daß das Cytoplasma der Glomerulosazellen wenig ausgeprägt ist und die Kerne manchmal dicht aneinandergerückt sind. An einzelnen Stellen ist die Glomerulosa durch feine Faserzüge von den Fasciculatasäulen abgetrennt. An einer Stelle liegt subkapsulär ein Spongiozytenknoten, der die Fasciculata zentralwärts ausbiegt. Die Fasciculata ist verhältnismäßig schmal, die Reticularis von gehöriger Breite. Die Glomerulosa ist außerhalb des Spongiozytenknotens lipoidfrei.

*Fall 7.* Nebenniere von 6,2 g Gesamtgewicht, der ein haselnußkerngroßer Knoten mit kurzem plumpen Stiel anhängt. Nach Loslösung wiegt der Knoten 1,48 g. Schnittfläche des Knotens intensiv einheitlich gelblich. Die Schnittfläche des Restorgans zeigt eine schmale gelbliche Rinde ohne sicher erkennbare weitere knotige Areale. Die pigmentierte Zone grenzt sich deutlich ab, die zentrale Markregion ist unauffällig.

Histologisch sieht man ein spongiozytär gebautes lipoidreiches Rindenadenom. Die Zellelemente bilden Ballen und Stränge, zwischen denen ein capillarreiches Bindegewebe zu sehen ist. Die Adenomzellen haben ein umfangreiches Cytoplasma, das wabig hell erscheint und im Gefrierschnitt reichlich sudanophile Substanzen enthält. Einige kleinere Bezirke bestehen mehr aus granulären, acidophilen Elementen. Dabei beobachtet man eine erhebliche Kernpolymorphie. Es kommen mehrkernige Formen vor, die aus dichten Kernhaufen bestehen. Mitosen werden vermäßt. Der Knoten ist zum größten Teil bindegewebig umkapselt, an seinem Stiel hängt die Parenchymmasse mit dem restlichen Rindengewebe zusammen. Am Restorgan tritt die Zona glomerulosa nur wenig deutlich hervor. Es sind kleine dichtgelagerte Zellkomplexe zu sehen, die durch das wenig ausgeprägte Cytoplasma als kerndichte Areale imponieren. An einigen Stellen sind diese Areale von kleinsten knotigen Herdchen unterbrochen, die aus hellen spongiozytären Elementen bestehen. Größere knotige Areale, die die ganze Rindenbreite einnehmen würden, sind nirgends zu finden. Die Fasciculatasäulen sind schmal und manchmal wenig geordnet; sie bestehen jedoch aus regelhaften hellen spongiozytären Zellformen. Die Reticularis ist verhältnismäßig breit und besteht aus großen, acidophilen und pigmenthaltigen Zellen. Um die zentralen Venenkomplexe, teilweise zwischen die Markportionen eingeschoben, findet man noch einen größeren zentralen Rindenteil. Die Kapselgefäße zeigen eine ausgedehnte Arteriosklerose.

*Fall 8.* 6,6 g schwere linke Nebenniere mit 2 Adenomknoten. Der größere ist 1,8:1,2:2 cm groß, der kleinere hat einen Durchmesser von 1 cm. Besonders im Bereich der Adenomknoten erscheint die anliegende Rinde verschmälert; Rinde und Adenomknoten sind hellgelb. Histologisch zeigt der große Adenomknoten überwiegend spongiozytären Bau. Er entwickelt sich breit aus dem Rindenband, wobei er an einer Stelle an die Reticularis der Restrinde angrenzt. An der Gegenseite geht die Nebennierenkapsel ohne Grenze in die Adenomkapsel über. Die großen spongiozytären Zellen haben ein variables Kernmuster. Häufig kann man dabei Kern-einschlüsse beobachten. Neben den großen spongiozytären Elementen gibt es kleinere kompakte acidophile Zellen und dazwischen alle Übergänge von Spongiozyten. Der kleinere Knoten ist ebenso gebaut. Er ist zentral vom Mark, sowie von Anteilen der zentralen Rinde

mit größeren Stämmen der Zentralvene begrenzt. Nach außen schiebt er die Restrinde vor sich her, die hier besonders stark verschmälert erscheint. Die restliche Nebennierenrinde zeigt eine deutliche Dreischichtung. Die dichtzellige Glomerulosa hebt sich dabei deutlich ab, sie besteht aus kleinen Elementen mit nur wenig entwickeltem Cytoplasma. Manchmal schieben sich aber die Spongiocytten der Fasciculata auch bis an die Kapsel heran, schließlich kann man auch über dem großen Adenomknoten eine großzellige Umwandlung des ganzen Rindenbandes beobachten. Hier besteht also ein fließender Übergang in das Adenom. Mikronoduläre Herde sind dagegen nirgends zu sehen. Die Fasciculata ist schmal und spongiocytär gebaut. Die Reticularis ist relativ breit und aus kompakten dichtliegenden Zellen aufgebaut.

*Fall 9.* Die rechte Nebenniere wiegt 10,5 g. Sie liegt fast vollständig vor. Es fehlt an einem Pol lediglich ein kleiner Rindenteil. Auf der Schnittfläche sieht man eine blutige Imbibition im Markbereich mit einer Aufreibung bis zu 1 cm. Die Rinde zeigt eine unterschiedliche Verbreiterung. Sie ist teilweise knotig aufgetrieben. Daneben sieht man Abschnitte, in denen die Rinde ausgesprochen schmal ist.

Die linke Nebenniere ist teilreseziert. Das Teilstück wiegt 4,2 g. Die Schnittfläche zeigt eine außerordentlich variable Breite der hellgelben Rinde.

Histologisch entspricht die unterschiedliche Breite des Rindenbandes, wie sie makroskopisch hervortritt, einem entsprechend unregelmäßigen histologischen Bau. Man sieht einzelne scharf begrenzte spongiocytäre Knoten, die die ganze Rindenbreite einnehmen und aus großen hellen pflanzenzellähnlichen Elementen aufgebaut sind. Daneben gibt es kleinere unregelmäßige spongiocytäre Felder, die sich scharf aus dem atrophischen Restrindengewebe herausheben. Sie liegen z.T. unter der Kapsel, manchmal aber auch unter einer dicht- und kleinzeligen Glomerulosa. Nur selten treten in solchen Feldern Fasciculatastrukturen hervor. Schließlich sieht man an einer Stelle einen Knoten, der 5 mm Durchmesser erreicht. Die restliche Rinde ist — wie dies schon makroskopisch erkennbar war — atrophisch. Die Glomerulosa ist dabei ebenso schmal und kleinzyllig wie die Fasciculata. Die Fasciculatasäulen sind kurz und unregelmäßig. Die Rindenzellen sind meist kompakt acidophil und kleinkernig. Die Kapsel erscheint verdickt; ausgeprägte Hyalinosen sieht man in den zuführenden Arteriolen. Zentral hat sich ein Hämatom entwickelt, an einer Stelle ist auch das Rindenband nekrotisch. Man sieht hier eine massive leucocytäre Reaktion. Das Nebennierenmark ist durch die Blutung bis auf Randbezirke zerstört. Der rechte Nebennierenteil zeigt einen praktisch identischen Befund. Unregelmäßige spongiocytäre, teilweise knotig begrenzte Felder liegen in einem stark atrophen Rindengewebe.

*Fall 10.* Rechte Nebenniere: Das Organ wiegt 5,4 g, es erscheint nur gering vergrößert. Auf dem Schnitt ist die Rinde hellgelb und von unterschiedlicher Breite, die Markzone hebt sich deutlich ab.

Linke Nebenniere: Das vorliegende Teilstück wiegt 2,4 g. Die Rinde ist gleichfalls hellgelb und von unterschiedlicher Breite. Knoten lassen sich nicht abgrenzen.

Histologisch zeigt sich in beiden Nebennieren ein prinzipiell gleichartiger Befund. In manchen Gebieten ist eine regelhafte Dreischichtung der Rinde erkennbar. Die Glomerulosa-Zellen sind dabei von unterschiedlicher Größe. Neben großen hellen spongiocytären Gruppen gibt es Partien mit sehr kleinzylligen Arealen, in denen die Kerne dicht beisammen liegen und das Cytoplasma kompakt erscheint. An solchen Stellen ist auch das Fasergerüst kräftig entwickelt. Die Fasciculatastruktur ist an vielen Stellen gut erhalten, die Zellsäulen können sowohl aus hellen spongiocytären Gruppen, als auch aus kompakten acidophilen Strängen bestehen. Die hellen Spongiocytten der Glomerulosa und der angrenzenden Fasciculata können dabei manchmal zu einer einheitlichen Zone verbunden sein. Die Reticularis grenzt sich deutlich ab, sie besteht aus kompakten acidophilen Zellen. Die regelhafte Rindenschichtung ist an vielen Stellen unterbrochen durch unregelmäßige Anhäufungen großer heller spongiocytärer Zellgruppen, die schließlich auch kleinere knotige Areale im Rindenbezirk bilden. In der Übersicht fallen diese Zellgruppen durch besondere Größen der Spongiocytten auf, die Kerne sind meist klein und dunkel. In einzelnen Elementen beobachtet man auch ein recht unregelmäßiges Kermuster. Einige kleine Rindenknoten dieser Bauart haben sich auch im Fettgewebe entwickelt und sind dann von einer dünnen Bindegewebeskapsel umzogen, nur vereinzelte Gruppen liegen frei im Fettgewebe. Die größten der beschriebenen Spongiocyttenknoten reichen von der Kapsel bis zur Reticularis. Im breit entwickelten Nebennierenmark sieht man große Gruppen spongiocytärer Rindenzellen, die zur sog. zentralen Rinde gehören. Das Mark ist von lympho-

plasmacellulären Infiltraten durchsetzt. Alle Arteriolen des Organs zeigen eine schwere Hyalinose, vielfach mit deutlicher Lichtungseinengung.

### Fermenthistochemische Befunde

Die Ergebnisse der fermenthistochemischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt dargestellt. Die DPN und TPN-Diaphorasen sind erwartungsgemäß in den Adenomen, sowie in allen übrigen Rindenbezirken des Restorgans und bei den Fällen mit mikronodulärer Hyperplasie intensiv aktiv. Das gleiche gilt für die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Einen besonders in den lipoidreichen Zonen deutlich schwächeren Aktivitätsgrad zeigt die Lactat-Dehydrogenase. Die 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase weicht in ihrem Muster deutlich von der Verteilung der übrigen Fermente ab. Sie ist in den Adenomen intensiv, wenn auch felderförmig etwas wechselnd, positiv. Die Glomerulosa der Restrinde ist dagegen nur schwach aktiv. In mikronodulären Herden und in allen Hyperplasiefällen ist der Reaktionsausfall dagegen stark positiv. Die Fasciculata ist im restlichen Rindenorgan gleichfalls intensiv fermentaktiv, während die Reticularis keine Aktivität zeigt.

Tabelle 2. Fermenthistochemische Befunde

	DPNH + TPNH- Diaphorasen	Lactat- Dehydro- genase	Succino- Dehydro- genase	Glucose-6- Phosphat- Dehydro- genase	3- $\beta$ -Hydroxy- steroid- Dehydro- genase
Adenom	++	(+)	++	++	++
Restrinde					
Glomerulosa	++	+	++	++	(+)
Fasciculata	+	(+)	+	+	++
Reticularis	++	++	++	++	--
Mikronoduläre Hyperplasie					
Glomerulosa	++	(+)-+	++	++	++
Fasciculata	+	(+)	+	+	+
Reticularis	++	++	++	++	--

### Diskussion

Bei 10 Fällen von klinisch gesichertem primärem Aldosteronismus stellt sich ein variables morphologisches Bild dar, das sich in 5 Grundformen gliedern läßt (Abb. 1). Das solitäre aldosteronproduzierende Adenom entspricht der Grundkonzeption von CONN. In unserem Material ist es nur 3mal vertreten (Fälle 5—7). Unter 178 Tumorfällen bei primärem Aldosteronismus in der Zusammenstellung von NEVILLE und SYMINGTON (1966) finden sich dagegen 91% Einzeltumoren, wie auch schon bei CONN et al. (1964a). Die Autoren zählen freilich auch 3 doppelseitig auftretende Einzeladenome zu dieser Gruppe und betonen, daß in der anliegenden Rinde die Glomerulosa diffus oder herdförmig hyperplastisch sei. Wir sprechen nur dann vom Einzeladenom, wenn neben dem Adenom im restlichen Rindengewebe und auf der Gegenseite mikroskopisch keine weiteren spongiocytären Knoten nachweisbar sind.

Das morphologische Bild des aldosteronproduzierenden Rindentumors ist oft und übereinstimmend beschrieben worden. Die Knoten sind eher klein, 60% wiegen weniger als 6 g (NEVILLE und SYMINGTON, 1966). Das Gesamtnebennierengewicht

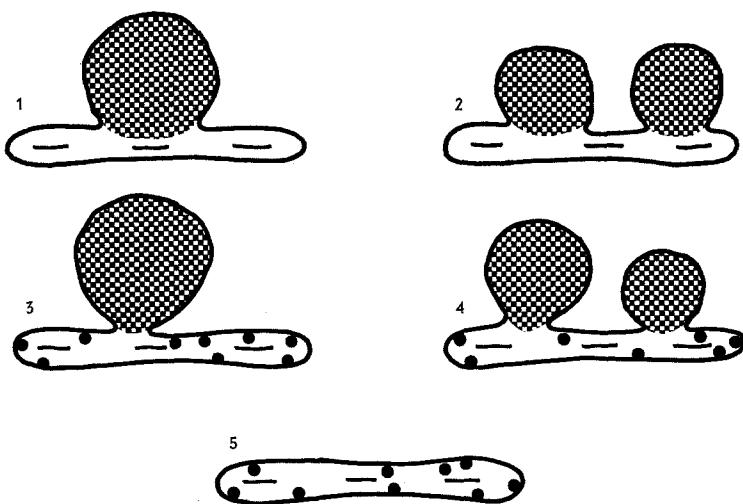


Abb. 1. Morphologische Formvarianten des primären Aldosteronismus. 1 Solitäres Adenom, 2 multiple, uni- oder bilaterale Adenome, 3 solitäres Adenom mit mikronodulärer Hyperplasie, 4 multiple Adenome mit mikronodulärer Hyperplasie, 5 mikronoduläre, bilaterale Hyperplasie

beträgt bei einem haselnussgroßen Adenom (Fall 5) 12,5 g, bei einem kleineren Knoten (Fall 7) nur 6,2 g. Über 40 g schwere Geschwülste von Hühnereigröße (ZIMMERMANN und KRACHT, 1966) oder von über 70 g (BRODE et al., 1962) sind ungewöhnlich. Die Knoten sind rundlich bis oval. Sie treiben das Gesamtorgan auf oder ragen mit breitem Stiel pilzförmig über die Oberfläche des Organs heraus (Abb. 2 und 3). Das Rindenband geht kontinuierlich in das Adenom über, eine Bindegewebekapsel des Adenoms findet sich nur dort, wo ursprünglich die Organkapsel lag. Histologisch ist der kontinuierliche Übergang der Rinde in das Adenom ebenfalls nachweisbar. An der Basis findet man oft die kompakte lipoidfreie Zona reticularis als deutlich abgesetzten Streifen dem lipoidreichen Adenom angelagert. Auch die zentralen Venenstämme mit ihren weiten sinusoidalen Zuflüssen liegen dem Adenomgewebe unmittelbar an. Die Schnittfläche der Knoten ist meist tief goldgelb bis ockergelb und kann feine bräunliche Einsprengelungen zeigen. Dem makroskopischen Befund entspricht der überwiegend lipoidreiche spongiocytäre Bau der Adenomzellen. Die Größe spongiocytärer Fasciculatazellen wird dabei im allgemeinen übertroffen (Abb. 4), das Zellvolumen kann um das 2-3fache gesteigert sein. Dem entspricht eine variables Kernmuster. Nicht selten sind Riesenkerne mit großen Nucleolen und Cytoplasmainklusionen zu sehen, wie man sie auch sonst oft in Rindenadenomen findet (Abb. 5). Auch vielkernige Zellen sind nachweisbar. Mitosen fehlen dagegen bei den gutartigen Formen. Kleinere Herde aus kompakten lipoidfreien Zellen sind vielfach eingelagert (DAVIGNON et al., 1961; BRÜCKE et al., 1963; TONUTTI und BAYER, 1963; ZIMMERMANN und KRACHT, 1966). Zwischen den verschiedenen Zelltypen gibt es Übergangsformen, die im Umfang und Lipidgehalt Glomerulosazellen entsprechen, so daß NEVILLE und SYMINGTON (1966) 4 verschiedene Zelltypen in aldosteronproduzierenden Rindenadenomen unterscheiden. Obwohl der cytologische Befund und die An-



Abb. 2. Fall 2 (H. H.): Abgeplatteter Adenomknoten der Nebennierenrinde von 1,3 cm Durchmesser

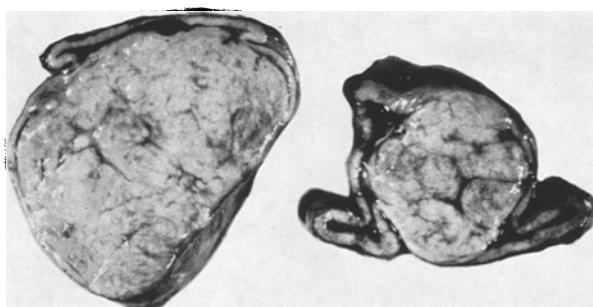


Abb. 3. Fall 8 (H. J.): 2 getrennte intracorticale Adenomknoten der Nebennierenrinde. Beachte den kontinuierlichen Übergang der Rinde in die Knoten

ordnung der Zellen in Ballen, Strängen oder Säulen in einzelnen Gebieten der Adenome Parallelen zum normalen Rindenbild zulassen, so daß man bald von Fasciculata-, bald von glomerulosaähnlichen Strukturen sprechen kann, ist diese Aussage für die Funktion der Adenome irrelevant. Neben Aldosteron können die Adenome Cortisol, Corticosteron, 18-OH-Corticosteron, Desoxycorticosteron und nicht identifizierbare Steroide produzieren (DAVIGNON et al., 1961, BRODE et al., 1962; VECSEI et al., 1967). Es erscheint uns daher spekulativ, bestimmten Zelltypen eine bestimmte Steroidproduktion zuordnen zu wollen.

Entscheidend für die Funktion ist die Fermentausstattung des Adenomgewebes. Die eigenen Befunde zeigen eine intensive Aktivität der Fermente des Krebszyklus, sowie eine teils diffuse, teils felderförmig unterschiedliche, insgesamt aber starke Aktivität der  $3\beta$ -Hydroxy-Steroiddehydrogenase (Tabelle 2). Nur sehr lipoidreiche Areale zeigen eine abgeschwächte Fermentaktivität. In der normalen menschlichen Nebenniere ist das Ferment, das in der Steroidbiosynthese eine zentrale Rolle spielt, in der äußeren Fasciculata am intensivsten, dagegen nur schwach in der Glomerulosa und Reticularis. Diese verhältnismäßig geringe Glomerulosafermentaktivität ist mit der normalerweise geringen Aldosteronproduktionsrate von 100—500  $\mu\text{g}/\text{die}$  zu vereinbaren (BAILLIE et al., 1966). In unseren

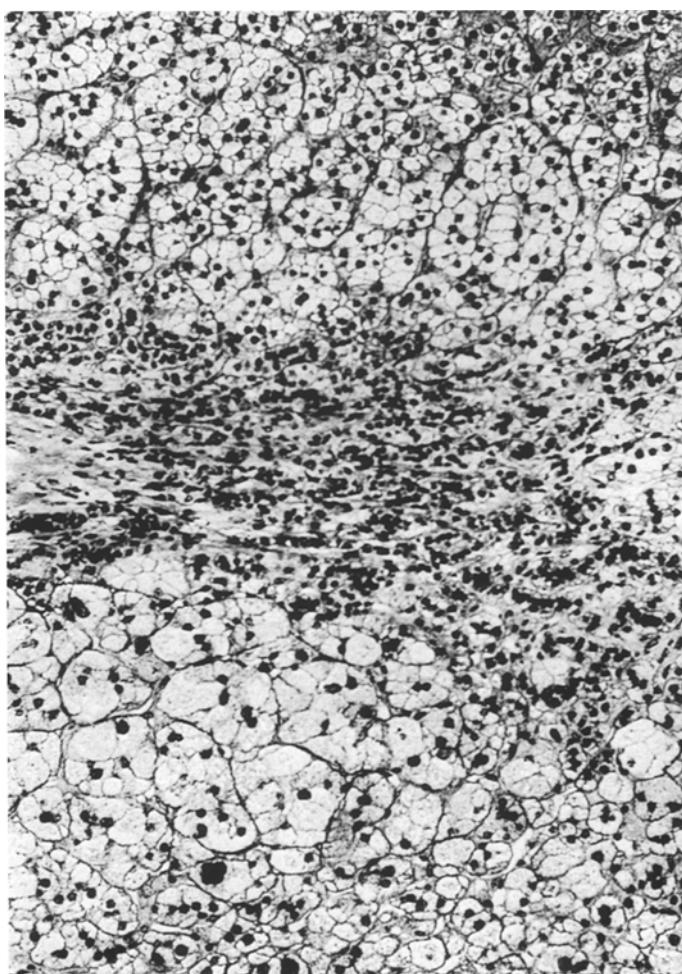


Abb. 4. Fall 6 (S.L.): Lipoidreiches, spongiozytäres Adenom und Restrinde. Im Grenzbereich ist die einstrahlende Organkapsel mit intracapsulären Zellhaufen getroffen. Beachte den Größenunterschied zwischen Adenom- und Fasciculatazellen. Goldner, 150fach

Präparaten ist die Stärke des Reaktionsausfalles in den Adenomen der der äußeren Fasciculata vergleichbar. Die Aktivität der  $16\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die in der normalen menschlichen Glomerulosa histochemisch nachweisbar ist (CALMAN et al., 1966; BAILLIE et al., 1966), wurde von uns nicht geprüft. Die Stellung des Enzyms in der Steroidbiosynthese ist noch ungeklärt (BAILLIE et al., 1966).

Die Struktur der Restrinde neben dem solitären Adenon wird von den Autoren zwar im wesentlichen übereinstimmend beschrieben, jedoch unterschiedlich interpretiert. Die Zonierung tritt prägnant hervor (Abb. 6). Die Fasciculata ist schmal, die Reticularis ist deutlich abgegrenzt. Die Glomerulosa ist auffallend breit (Abb. 7) (BRODE et al., 1962; BRÜCKE et al., 1963; TONUTTI und BAYER, 1963; HÄNZE et al., 1966; ZIMMERMANN und KRACHT, 1966; NEVILLE und SYMINGTON, 1966). Die Gesamtrindenbreite ist vorzugsweise durch die Fasciculataverschmä-

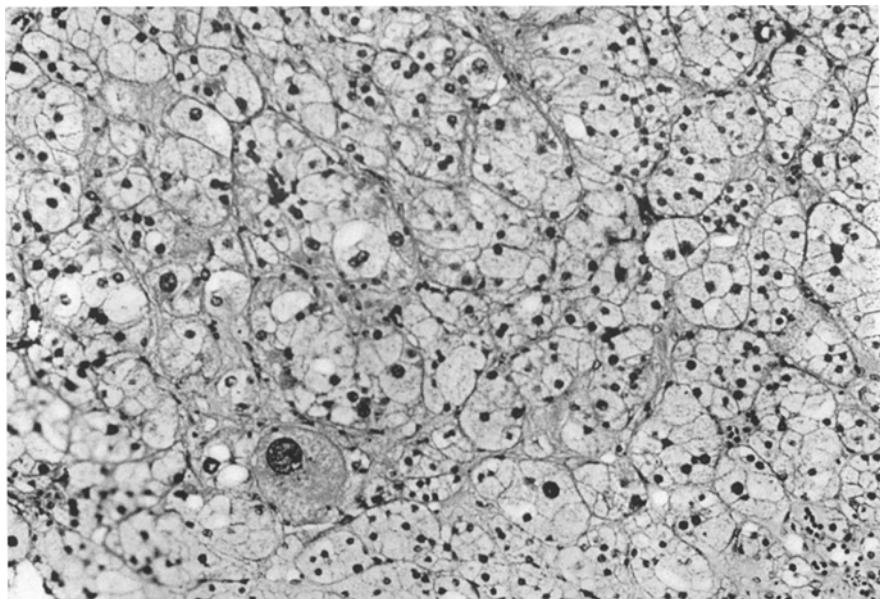


Abb. 5. Fall 5 (L.W.): Lipoidreiches, polymorphkerniges Adenom der Nebennierenrinde bei primärem Aldosteronismus. Goldner, 150fach

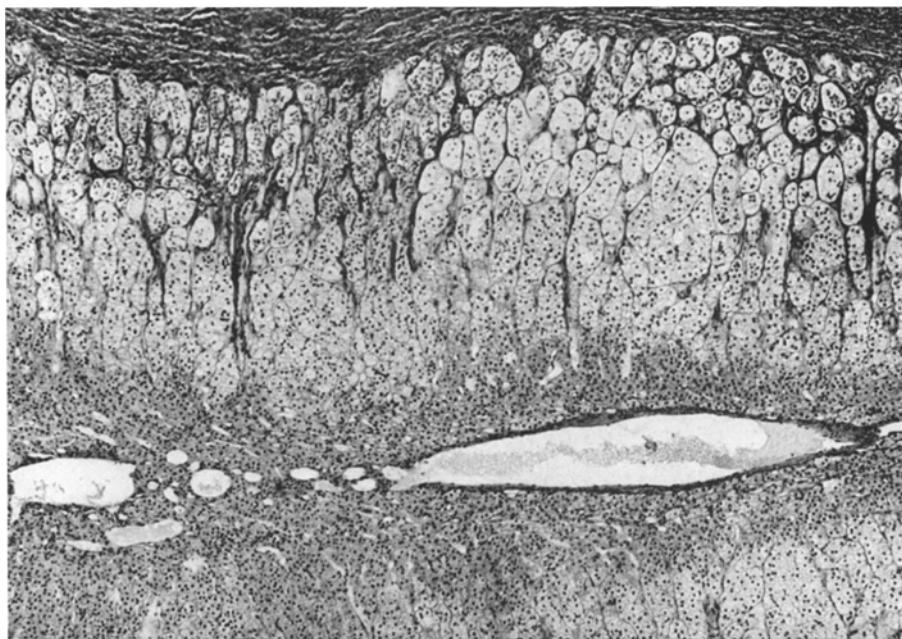


Abb. 6. Fall 8 (H.J.): Restrinde neben 2 Adenomknoten. Unter einer dicken Faserkapsel deutliche Dreischichtung der Rinde. Breite Glomerulosa, schmale, ungeordnete Fasiculata und scharf abgegrenzte Reticularis. v. Gieson, 60fach

lerung reduziert, so daß das Bild der regressiven Transformation TONUTTI entspricht (TONUTTI, 1942, 1953). Die Fasiculataverschmälerung, die nicht in allen

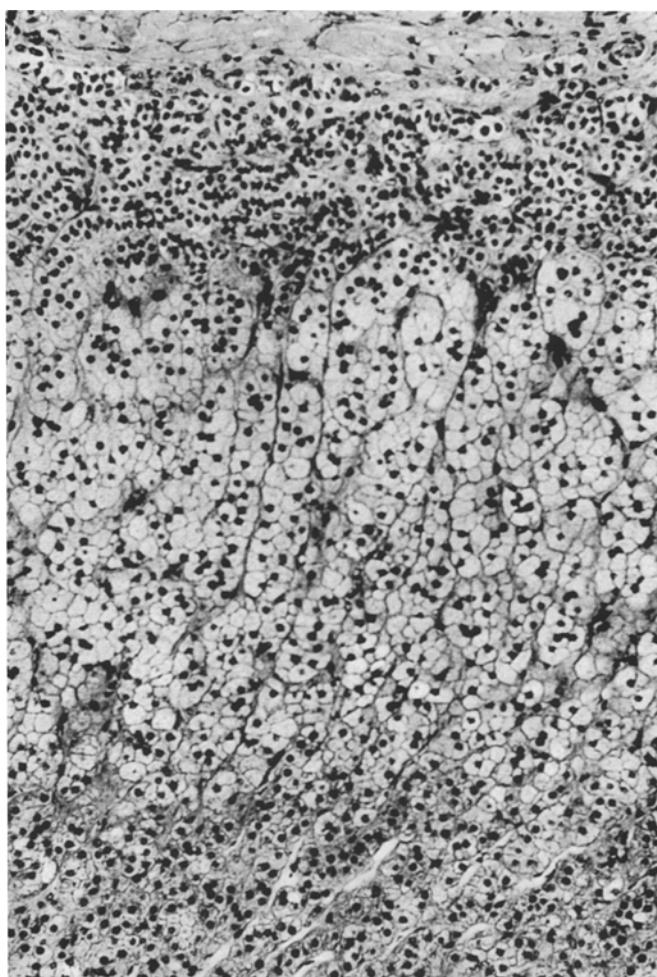


Abb. 7. Fall 6 (S.L.): Restrinde neben solitärem Adenom. Regressive Transformation mit deutlicher Dreischichtung der Rinde. Auffallend breite, kleinzelige Glomerulosa. Goldner, 150fach

Fällen gleich ausgeprägt ist, wird als Folge der Sekretion ACTH-blockierender Steroide aus dem Tumor gedeutet. Die breite Glomerulosa wird von TONUTTI und BAYER (1963), als Teilerscheinung der regressiven Transformation, von BRÜCKE et al. (1963), DAVIGNON et al. (1961), BRODE et al. (1962), PROBST (1965) sowie NEVILLE und SYMINGTON (1966) als hyperplastisch aufgefaßt. Eine Atrophie der Glomerulosa nehmen in ihren Beobachtungen ZIMMERMANN und KRACHT (1966) sowie MIESCHER et al. (1960) an. Über eine quantitative Analyse der normalen menschlichen Glomerulosa verfügen wir bis heute nicht. Sie stellt keine kontinuierliche subkapsuläre Rindenzone dar, sondern ist in der Norm nur herdförmig entwickelt. Auch in der nicht stimulierten Rinde treten dazwischen Fasciculatasäulen bis an die Kapsel heran. Die Grenze zur Zona fasciculata ist daher außerordentlich variabel und oft nicht exakt zu definieren. Die Glomerulosazelle

ist durchschnittlich kleiner und lipoidärmer als der Spongiocyt der Zona fasciculata. Bereits unter Normbedingungen variiert aber der cytologische Befund. Nach der Cytoplasmaentfaltung kann man 3 Zelltypen unterscheiden:

1. Einen cytoplasmaarmen, kleinzelligen Typ;
2. einen intermediären Typ mit deutlich abgrenzbarem, fein-granulärem Cytoplasma;
3. einen cytoplasmareichen, spongiocytären Typ, der der Fasciculatazelle nahe steht.

Karyometrisch sind die Glomerulosakerne durchschnittlich kleiner als die Fasciculatakerne (SILVESTRONI, 1938; KRACHT, 1962). Systematische und ausreichende Messungen an einem befriedigenden Untersuchungsgut liegen bisher aber nicht vor. Die cytochemische (SYMINGTON et al., 1956; DAWSON et al., 1961; BAILLIE et al., 1966) sowie die feinstrukturelle Ausstattung (CARR, 1961) der menschlichen Glomerulosazelle belegen ihre funktionelle Aktivität. Die isolierte Inkubation der Zona glomerulosa *in vitro* ist beim Menschen nicht durchführbar. Die Aldosteronsekretion dieser Zone muß jedoch als gesichert angesehen werden (AYRES et al., 1956; SIEBENMANN, 1959). Es bleibt offen, ob ausschließlich in der Glomerulosa Aldosteron gebildet werden kann. Eine hohe Produktionsrate an Aldosteron der Restrinde aus endogenen Vorstufen bei aldosteronproduzierendem Rindenadenom wurde von DAVIGNON et al. (1961) mit 13,1% gefunden. ACTH-Zusatz hat die Aldosteronsekretion des Rindengewebes nicht erhöht, in Übereinstimmung mit den Befunden von STACHENKO und GIROUD (1959). Die Nebennieren der eigenen Beobachtungen wurden von VECSEI *in vitro* nach Inkubation mit C14-markiertem Progesteron untersucht. Die Sekretionsrate an Aldosteron und 18-Hydroxycorticosteron erwies sich dabei durchschnittlich in der Restrinde erniedrigt, teilweise wurde von der Restrinde *in vitro* — wie auch in der Beobachtung von HÄNZE et al. (1966) — kein Aldosteron produziert. CONN et al. (1965) weisen auf die postoperative Aldosteronopenie mit Kaliumanstieg hin, die die verminderte Reaktionsfähigkeit der Glomerulosa belegt. Der operative Eingriff führt dagegen zu einem befriedigenden Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung.

Eine bekannte Folge des primären Aldosteronismus ist schließlich die niedrige Reninaktivität, insbesondere auch nach orthostatischer Belastung. Auch die eigenen Fälle zeigen dieses Phänomen (WOLFF, 1968). Tierexperimentell ist die morphologische Entfaltung der Zona glomerulosa in Abhängigkeit vom Renin-Angiotensin-System nachgewiesen worden (KOHLHARDT et al., 1965). Die biochemischen, klinischen und tierexperimentellen Befunde lassen daher beim solitären Adenom eine funktionell gehemmte Glomerulosa erwarten; dementsprechend fassen ZIMMERMANN und KRACHT in ihrem Fall die Zona glomerulosa als atrophisch auf. Vom cytologischen Standpunkt aus sieht man in der Glomerulosa des Restorgans neben kleinzelligen Feldern, die sich zipelförmig zwischen die Fasciculatasäulen vorschlieben, auch Zellballen aus intermediären und großzelligen Formen (Abb. 8). Eine die variable Norm deutlich überschreitende Bindegewebsentwicklung innerhalb der breiten Glomerulosa haben wir nicht gesehen. Histochemisch zeigen die Fermente des Krebszyklus keinen Aktivitätsverlust. Die 3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase ist schwach positiv bis negativ (Abb. 9). Da die Glomerulosa der menschlichen Nebennierenrinde schon unter Normbedingungen nur eine

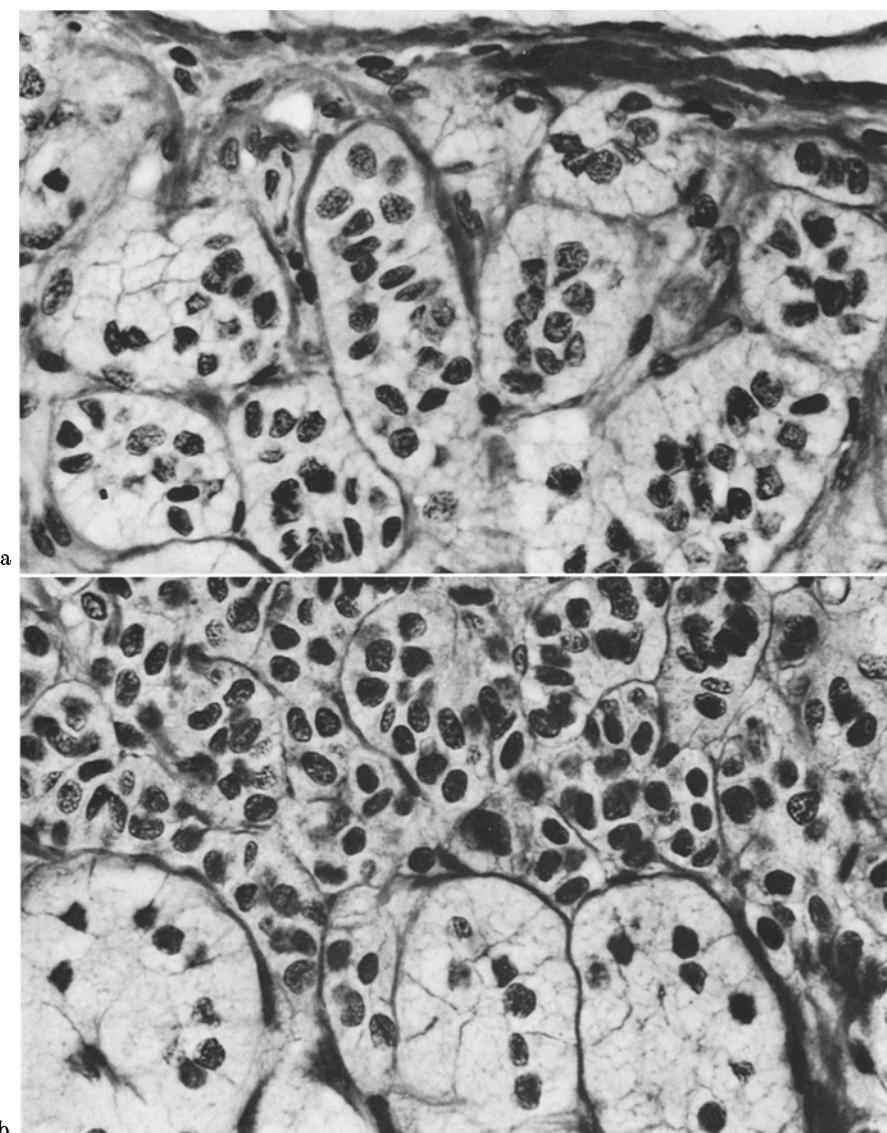


Abb. 8a u. b. Fall 8 (H.J.): Glomerulosa der Restrinde. a Intermediärer Zelltyp mit ausgeprägtem, feinvakuoligem Cytoplasma. b Kleinzellige Glomerulosa an der Grenze zur Fasciculata. v. Gieson, 600fach

schwache Aktivität erkennen lässt (BAILLIE et al., 1966), können wir nicht beurteilen, ob ein echter Aktivitätsverlust eingetreten ist. Der fermenthistochemische Befund spricht jedoch sicher nicht für eine erhöhte Funktion. PROBST (1965) weist dagegen auf die zahlreichen Lysosomen hin, die sehr deutlich hervortretenden Nucleolen und zahlreiche freie Ribosomen in der Glomerulosa der Restrinde neben einem aldosteronproduzierenden Adenom. Er schließt hieraus auf eine hohe Stoffwechselaktivität der Glomerulosa. Die Widersprüche in den Auffassungen lassen

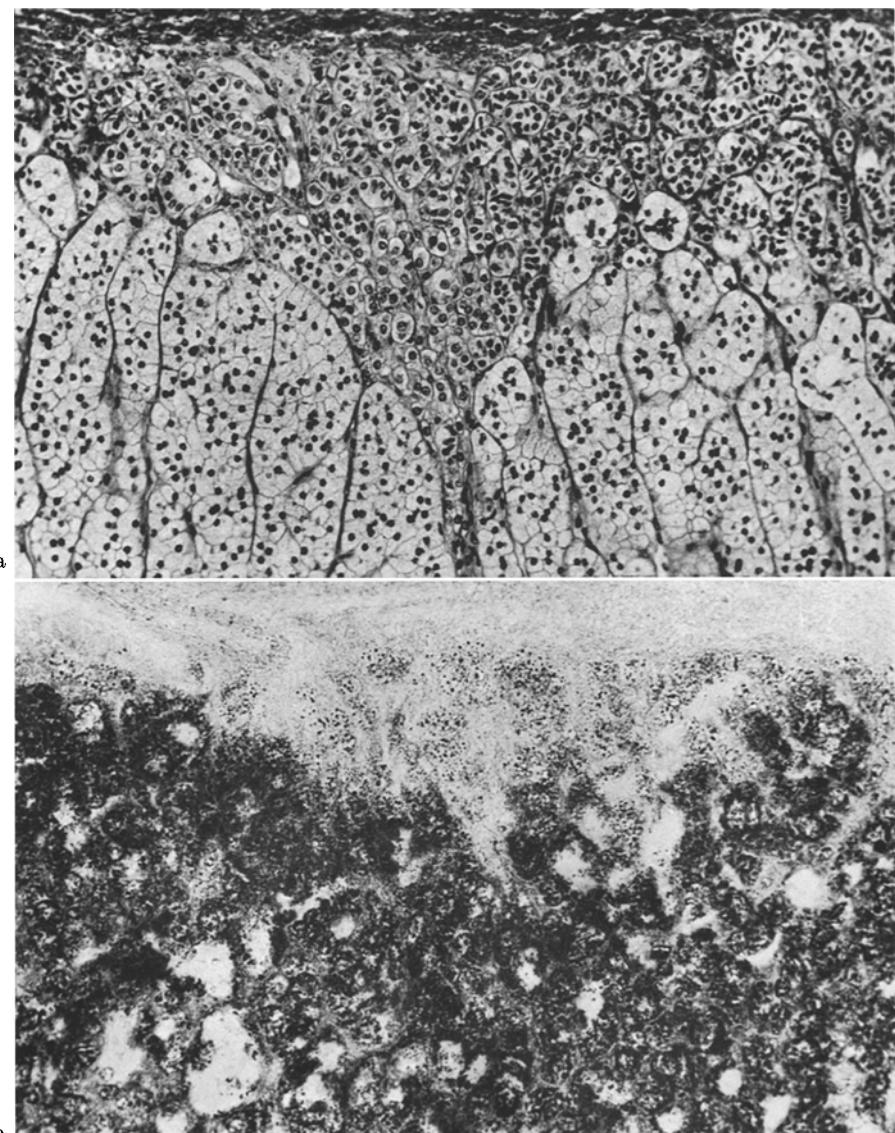


Abb. 9a u. b. Fall 8 (H. J.): a Kleinzellige, kompakte Glomerulosa, v. Gieson, 150fach. b Korrespondierender Glomerulosabezirk bei 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Reaktion. Nur wenige Formazanniederschläge in der Glomerulosa. Starke Reaktion in der Fasciculata. 150fach

sich bis jetzt also nicht auflösen. Eine morphologisch faßbare Atrophie können wir aus unseren Befunden nicht herauslesen. Gesichert erscheinen jedoch eine funktionelle Depression der Glomerulosa und die Verschmälerung der Fasciculata im Sinne der regressiven Transformation.

Bei einer 2. Formvariante des primären Aldosteronismus treten mehrere makroskopisch erkennbare Adenome auf, während in der Restrinde keine mikro-



Abb. 10. Fall 9 (L.E.): Mikronoduläre Rindenhyperplasie. Das zentrale Hämatom ist Folge einer selektiven Nebennierenangiographie

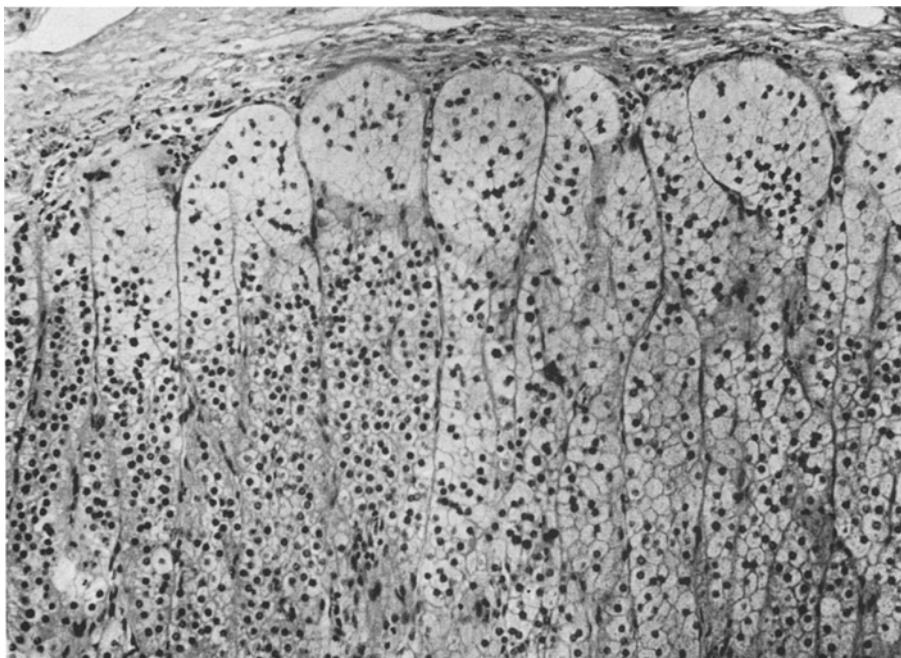


Abb. 11. Fall 10 (O.A.): Spongiocytäre Umwandlung der Glomerulosa bei bilateraler, mikronodulärer Hyperplasie. Goldner, 150fach

nodulären Herde nachweisbar sind. Unser Fall 8 zeigt diese Situation. In der 6,6 g schweren linken Nebenniere lagen 2 Knoten von 1 und 2 cm Durchmesser (Abb. 3). Die Restrinde zeigt eine markante Dreischichtung mit Verschmälerung der Fasciculata und breiter Glomerulosa (Abb. 8). Je ein Adenom in der rechten und linken Nebenniere ohne mikronoduläre Herde zeigt auch der Fall von BRÜCKE et al. (1963). Unter 178 Tumoren von NEVILLE und SYMINGTON (1966) finden sich 3 bilaterale Einzelknoten. Insgesamt werden in dieser Serie 9% multiple Adenome angegeben. Hier gehen jedoch auch alle Fälle mit mikronodulärer Hyperplasie ein, die unseren Formen 3 und 4 entsprechen, die wir je einmal gesehen haben (Fälle 2

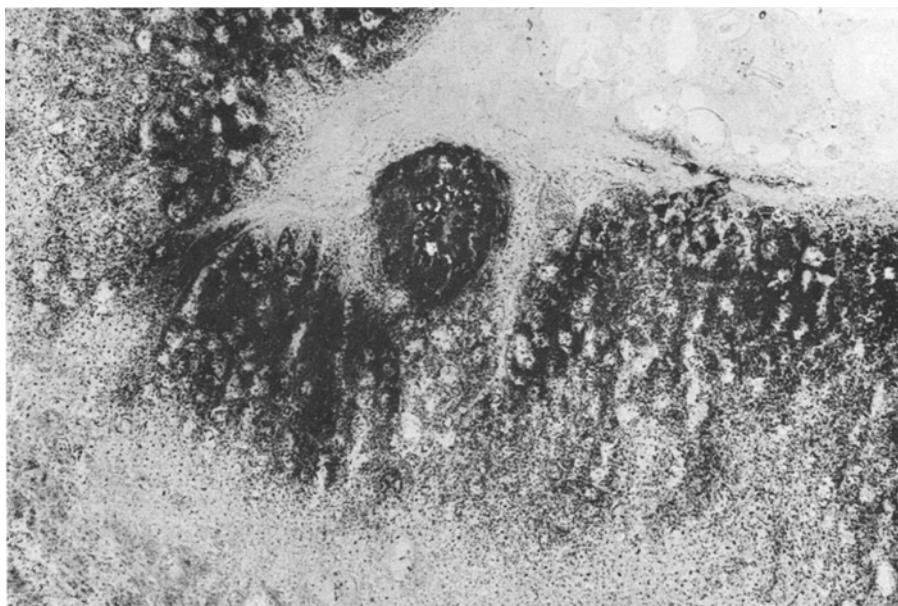


Abb. 12. Fall 10 (O.A.): Starke Aktivität der 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in einer breiten, subcapsulären Rindenzone bei bilateraler Hyperplasie. Die Reticularis ist negativ. 60fach

und 3). Die 5. Formvariante, die doppelseitig auftretende mikronoduläre Hyperplasie (Abb. 10) ist allein 4mal vertreten (Fälle 1, 4, 9 und 10).

Die mikronodulären Spongiocytenherde neben einem typischen Adenom haben immer wieder die Aufmerksamkeit der Untersucher hervorgerufen (BRODE et al., 1962; TONUTTI und BAYER, 1963; TSUCHIYAMA, 1965; SILEN et al., 1966; ZIMMERMANN und KRACHT, 1966). Sie stellen das Bindeglied zu den Hyperplasiefällen dar, der bis jetzt rätselvollsten Gruppe des primären Aldosteronismus. Morphologisch lässt sich eine kontinuierliche Entwicklungsreihe von der mikronodulären Hyperplasie bis zum Adenom aufstellen. Den entscheidenden Formwandel sehen wir in der spongiocytaire Umwandlung der Glomerulosazelle. Die Glomerulosaballen werden aufgetrieben und sitzen teils noch gut abgegrenzt den Fasciculatasäulen auf (Abb. 11), teils entwickeln sich unregelmäßige Spongiocytenfelder unter der Kapsel. Das Volumen dieser Zellen übertrifft das der Fasciculata-Spongiocyten bei weitem. Die Elemente sind lipoidreich und geben eine intensive 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenaseaktivität (Abb. 12). Zwischen den Spongiocytenfeldern liegen kleinzellige Glomerulosaareale (Abb. 13). Mit der Ausbreitung der Spongiocytenherde wird die Rinde zunehmend umgestaltet, insbesondere verschwindet die Fasciculatastruktur. An solchen Stellen kann man nur noch von einer Zweischichtung der Rinde sprechen. Eine breite spongiocytaire, unregelmäßig gegliederte Außenzone grenzt an eine kompakte, etwa gleichbreite Reticularis als Innenzone (Abb. 14). Schließlich formieren sich die Spongiocytenherde zu intracorticalen Knoten. Die kleinen Knoten liegen subkapsulär, die größeren Knoten nehmen die ganze Rindenbreite ein (Abb. 15). Sie lassen sich auch schon mit freiem Auge als knotige Herde von mehreren Millimeter Durchmesser erkennen

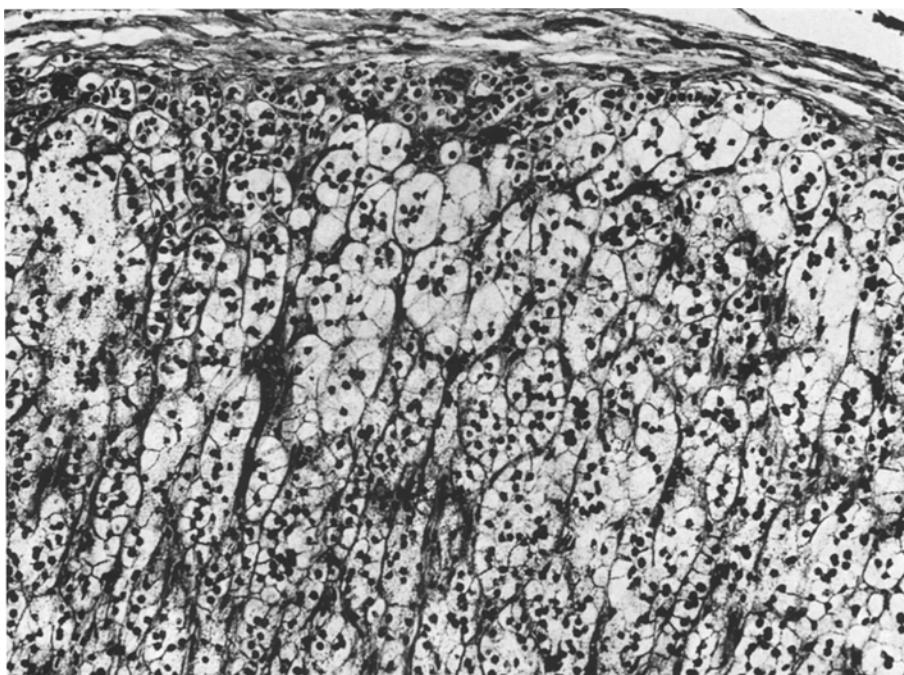


Abb. 13. Fall 1 (D. H.): Unregelmäßige Spongocytenfelder neben kleinzelligen Glomerulosa-bezirken bei bilateraler, mikronodulärer Hyperplasie. Goldner, 150fach

(Abb. 10). Die knotigen Herde heben sich mit ihren übergroßen Spongocyten scharf aus der restlichen Rinde heraus. Angrenzende Fasciculatabezirke sind oft lipoidfrei und aus dunklen Zellen aufgebaut, die Säulen erscheinen ausgebogen. Außerhalb der Knoten ist die Rinde dreischichtig und läßt eine regressive Transformation mit Fasciculataverschmälerung erkennen. Diese noduläre Hyperplasie erinnert stark an die bilaterale kleinknotige Rindenadenomatose des Cushing-syndroms (DHOM, 1965). Auch hierbei wird außerhalb der intracorticalen Spongocytenknoten die Restrinde atrophisch, funktionell verhalten sich die Knoten wie autonome Tumoren.

Die hier geschilderte Entwicklung einer nodulären Hyperplasie bei primärem Aldosteronismus ist jedoch in ihrer Eigenständigkeit unverkennbar. Sie geht von der Glomerulosa aus, wobei die großzellige Umwandlung und die Aktivitätssteigerung der  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase kennzeichnend sind. An keiner Stelle unserer Fälle besteht eine Ähnlichkeit mit einer diffusen oder diffus-knotigen Rindenhyperplasie, wie sie uns bei essentieller Hypertonie und bei anderen zur progressiven Transformation führenden Stress-Situationen bekannt ist.

Die heute noch nicht schlüssig zu beantwortende Frage betrifft die Stellung der bilateralen nodulären Hyperplasie im Rahmen des primären Aldosteronismus. Die Zahl der publizierten Fälle ist klein. Eine Gruppe von bisher 10 Fällen wird von Kindern und Jugendlichen gestellt, so daß CONN (1961) von einem „kongenitalen“ Aldosteronismus sprach. Bei dem von GRIM et al. (1967) mitgeteilten Fall wurden wie beim typischen primären Aldosteronismus niedrige Reninwerte gefunden.

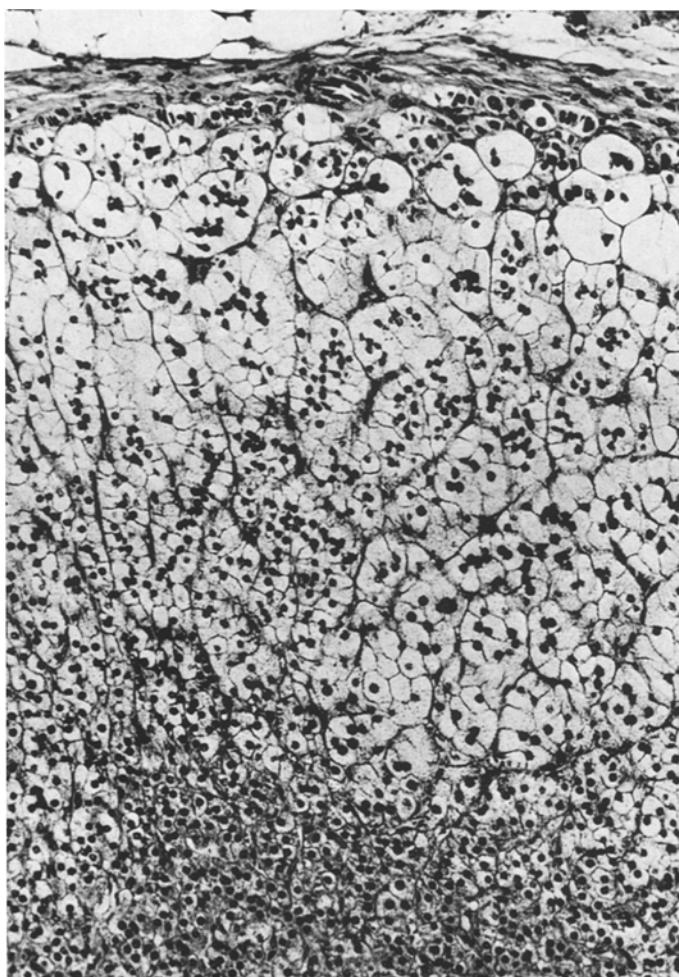


Abb. 14. Fall 1 (D.H.): Völlig umgestalteter zweischichtiger Rindenabschnitt bei bilateraler, mikronodulärer Hyperplasie. Übergröße Spongiocyten in der lipoidreichen Außenschicht. Verlust der Fasciculatastruktur. Kompakte Reticularis am unteren Bildrand.  
Goldner, 150fach

In einer weiteren Beobachtung (NEW und PETERSON, 1967) hat sich das Krankheitsbild bei einem 12jährigen Jungen unter Prednison normalisiert. Die Verfasser denken an einen  $17\alpha$ -Hydroxylase-Mangel, der das Bild eines primären Aldosteronismus simuliert.

Bei Erwachsenen wurden Beobachtungen von ROSS (1965), TSUCHIYAMA (1965), SILEN et al. (1966), BIGLIERI et al. (1967), SOUTHERLAND et al. (1966), DAVIS et al. (1967) sowie von CREDITOR und LOSCHKY (1967) mitgeteilt. Das männliche Geschlecht überwiegt (alle 4 eigenen Beobachtungen). Ein sekundärer Aldosteronismus bekannter Ätiologie mit hohen Reninwerten, etwa eine Nierenarterienstenose sind auszuschließen. Die Reninwerte sind vielmehr erniedrigt, (DAVIS et al., 1967; WOLFF, 1968). Abweichend vom klassischen Typ sind jedoch

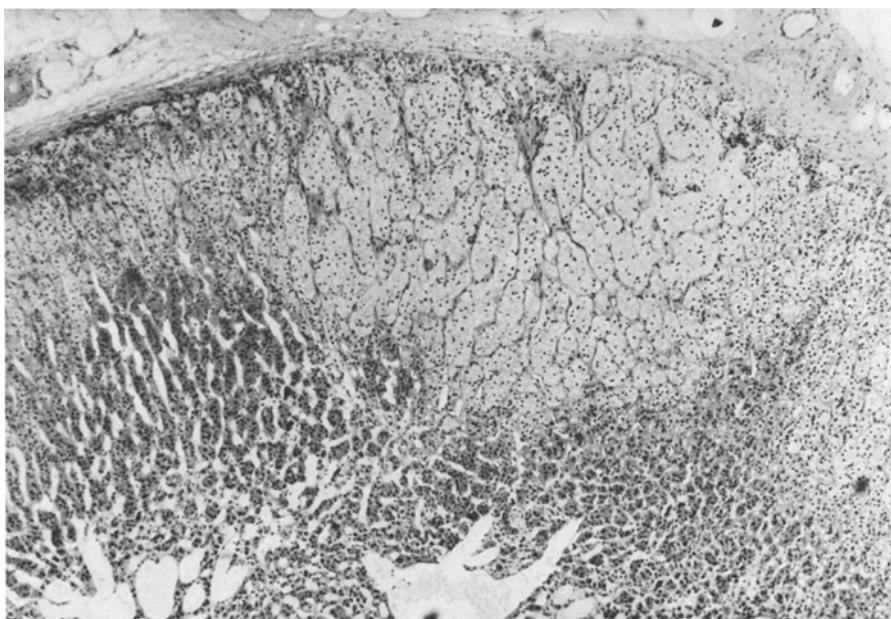


Abb. 15. Fall 10 (O.A): Spongiocytenknoten bei bilateraler, mikronodulärer Hyperplasie. Atrophie der benachbarten Fasciculata. Breite Reticularis. Goldner, 60fach

die Kaliumwerte normal bis niedrig normal (DISTLER et al., 1968). DOCA-Belastung und gleichzeitige hohe Na-Zufuhr senken die Aldosteronsekretionsrate nicht, entsprechend dem Befund beim autonomen, aldosteronproduzierenden Adenom (BIGLIERI et al., 1967). Die Doppelseitigkeit des Prozesses in allen darauf hin geprüften Fällen und der morphologisch aufgezeigte Entwicklungsgang sprechen jedoch für einen tropen, bisher noch unbekannten Faktor (DAVIS et al., 1967; WOLFF, 1968). Die niedrigen Reninwerte scheinen dafür zu sprechen, daß er außerhalb des Renin-Angiotensinsystems zu suchen ist. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß eine vorbestehende Renin-Angiotensinhyperaktivität eine noduläre Hyperplasie provoziert, die schließlich zu einer autonomen Aldosteronhypersekretion mit letztlich gesenktem Plasmarenin führt. Mit der Senkung des Plasmareninspiegels könnten schließlich wieder regressive Veränderungen in den Vordergrund treten, so daß nur noch funktionell autonome Adenome das Krankheitsbild repräsentieren. Lassen sich mit einer solchen Annahme, die in ähnlicher Form bereits generell für endokrin aktive Adenome von COHEN et al. (1959), COHEN (1966), sowie von EDER und BERNHARD (1963) vorgetragen wurde, die morphologischen Erscheinungsformen des primären Aldosteronismus einem Verständnis näherbringen, so ist damit jedoch noch keineswegs klar gelegt, ob es wirklich eine einheitliche Pathogenese des primären Aldosteronismus gibt. Die klinischen und biochemischen Befundkonstellationen scheinen eher dafür zu sprechen, daß es unterschiedliche „Mineralcorticoidsyndrome“ gibt, die unter dem Bilde des primären Aldosteronismus verlaufen (WOLFF, 1968). Der überraschend hohe Anteil von 4 bilateralen Hyperplasien unter den 10 eigenen Fällen ist darauf zurückzuführen, daß hier normokaliämische Fälle der Operation zugeführt wurden, während bisher fast ausschließlich Beobachtungen mit Hypokaliämie mitgeteilt

wurden. Im Rahmen des Aldosteronismus nehmen daher die mikronodulären Hyperplasien eine Sonderstellung ein, die noch weiter abgeklärt werden muß. Die Untersuchung der Steroidbiosynthese im Nebennierengewebe dieser Fälle *in vitro* (VECSEI et al., 1968) ergibt Hinweise dafür, daß die Aldosteronbildung über einen anderen, unter Umständen schon vor Progesteron abzweigenden Syntheseweg verläuft (WOLFF et al., 1968).

Eine sorgfältige Durchleuchtung des Krankengutes der essentiellen Hypertonie wird von klinischer und pathologisch-anatomischer Seite aus erforderlich sein. Umfangreiche und aufwendige klinische Suchprogramme sind begonnen worden, um unter Hypertoniiekranken besonders die noch normokaliämischen Fälle mit primärem Aldosteronismus herauszufinden. Die ursprünglich von CONN geschätzte Zahl von 20% ist offenbar zu hoch gegriffen. In einer persönlichen Mitteilung an WOLFF (1968) schätzt CONN den Anteil jetzt auf 7%. Im Suchprogramm der Arbeitsgruppe um WOLFF konnten unter 75 Fällen essentieller Hypertonipatienten 5 mit niedrigem Plasmarenin und Hypersekretion von Aldosteron entdeckt werden, von denen bisher 3 in dieser Serie enthalten sind. Eine wesentliche morphologische Stütze der Argumentation von CONN et al. (1964 b) bilden die Befunde von SHAMMA et al. (1958), sowie von SHERWIN (1964), wonach im Operationsgut 21% der Hypertonipatienten ein Nebennierenrindenadenom, im Autopsiematerial 20% der Hypertonienerbennieren ein Rindenadenom aufweisen, dagegen nur 2% der Kontrollgruppe. Der Begriff des „funktionell stummen“ Adenoms ist nach CONN unberechtigt und er schätzt, daß es sich hierbei um aldosteronproduzierende Adenome und damit um eine operativ kurable Form der Hypertonie handele. Die aufgezeigten morphologischen Besonderheiten des primären Aldosteronismus müßten es gestatten, aus dem Untersuchungsgut von Hypertonienerbennieren die Fälle von primärem Aldosteronismus abzugrenzen. Die bisher bekannten Befunde an Hypertonienerbennieren (LIEBEGOTT, 1947; DAWSON, 1956; EDER und SCHWARZ, 1960) zeigen, daß der mit dem Herzgewicht korrelierte Gewichtsanstieg der Nebennieren auf eine Fasciculataverbreiterung im Sinne einer progressiven Transformation zurückzuführen ist. Die Nebennierenrindenhyperplasie ist in diesen Fällen, gleichgültig ob nur diffus oder mit zusätzlichem Rindenadenom, offenbar die Folge und nicht die Ursache der Hypertonie und stellt eine Funktionsreserve dar, die unter ACTH-Belastung mit einer vermehrten Ausschüttung von Steroiden gegenüber Kontrollen reagiert (EDER und SCHWARZ, 1960). Der fundamentale Unterschied zum primären Aldosteronismus ist deutlich. Die Nebennierenmorphologie des sekundären Aldosteronismus, speziell bei Nierenarterienstenose und maligner Hypertonie muß einer weiteren Prüfung unterzogen werden.

### Literatur

- AYRES, P. J., R. P. GOULD, S. A. SIMPSON, and J. F. TAIL: The *in vitro* demonstration of differential corticosteroid production with in the Ox adrenal gland. Biochem. J. **63**, 19 P (1956).
- BAILLIE, A. H., M. M. FERGUSON, and D. McK. HART: Developments in steroid histochemistry. London and New York: Academic Press 1966.
- BIGLIERI, E. G., P. E. SLATON, S. J. KRONFIELD, and M. SCHAMBELA: Diagnosis of an aldosterone-producing adenoma in primary aldosteronism. J. Amer. med. Ass. **201**, 510—514 (1967).
- BOHLE, A.: Niere und innere Sekretion unter besonderer Berücksichtigung der Morphologie des juxtaglomerulären Apparates. 74. Tgg Dtsch. Ges. Inn. Medizin, Wiesbaden 1968.

- BRODE, E., J. K. GRANT, and T. SYMINGTON: A biochemical and pathological investigation of adrenal tissues from patients with Conn's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* **41**, 411—431 (1962).
- BRÜCKE, H., G. HIMMEL, A. PROBST, H. SCHLAMBERGER u. K. WAGNER: Primärer Hyperaldosteronismus bei bilateralen Nebennierenrindenadenomen. *Wien. klin. Wschr.* **75**, 135—143 (1963).
- CALMAN, K. C., A. H. BAILLIE, M. M. FERGUSON, and D. McK. HART: Hydroxysteroid dehydrogenases in the human adrenal cortex. *J. Endocr.* **34**, 439—446 (1966).
- CARR, J.: The ultrastructure of the human adrenal cortex before and after stimulation with ACTH. *J. Path. Bact.* **81**, 101—106 (1961).
- COHEN, R. B.: Observations on cortical nodules in human adrenal glands. *Cancer (Philad.)* **19**, 552—556 (1966).
- W. B. CHAPMAN, and B. CASTLEMAN: Hyperadrenocorticism (Cushing's disease): a study of surgically resected adrenal glands. *Amer. J. Path.* **35**, 537—550 (1959).
- CONN, J. W.: Plasma renin activity in primary aldosteronism: importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *J. Amer. med. Ass.* **190**, 222 (1964).
- E. L. COHEN, D. R. ROVNER, and R. M. NESBIT: Normokalemic primary aldosteronism. *J. Amer. med. Ass.* **193**, 200 (1965).
- R. F. KNOFT, and R. M. NESBIT: Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Amer. J. Surg.* **107**, 159 (1964).
- CREDITOR, M. C., and U. K. LOSCHKY: Plasma Renin activity in hypertension. *Amer. J. Med.* **43**, 371—382 (1967).
- DAVIGNON, J., G. TREMBLAY, W. NOWACZYNSKI, E. KORW, and J. GENEST: Parallel biochemical and histochemical studies of an adrenocortical adenoma from a patient with primary aldosteronism. *Acta endocr. (Kbh.)* **38**, 207—219 (1961).
- DAVIS, W. W., H. H. NEWSOME, L. D. WRIGHT, W. G. HAMMOND, E. EASTON, and F. C. BARTTER: Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity. *Amer. J. Med.* **42**, 642 (1967).
- DAWSON, J. M. P.: Changes in the adrenal cortex in essential and renal hypertension. *J. Path. Bact.* **72**, 393—409 (1956).
- J. PRYSE-DAVIES, and IRENE M. SNAPE: The distribution of six enzyme systems and of lipid in the human and rat adrenal cortex before and after administration of steroid and ACTH, with comments on the distribution in human foetuses and in some natural disease conditions. *J. Path. Bact.* **81**, 181—195 (1961).
- DHOM, G.: Die Nebennierenrinde im Kindesalter. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- DISTLER, A. G. DHOM, H. LIEBAU, J. PURJESZ, S. ROSCHER, P. VECSEI u. H. P. WOLFF: Zur klinischen, biochemischen und morphologischen Klassifizierung des normokaliämischen und hypokaliämischen primären Aldosteronismus. 74. Tagg Dtsch. Ges. Inn. Medizin 1968.
- EDER, M., u. J. BERNHARD: Histochemische Untersuchungen an menschlichen Nebennieren, knotigen Nebennierenrindenhyperplasien und Nebennierenrindenadenomen. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 1—16 (1963).
- , u. K. SCHWARZ: Die Beziehungen der Größe und Funktion der Nebennierenrinde zu Hypertonien, Herzklappenfehlern und zur Herzinsuffizienz. *Klin. Wschr.* **38**, 641—650 (1960).
- GRIM, C. E., A. C. MCBRYDE, J. F. GLENN, and J. C. GUNNELS: Childhood primary aldosteronism with bilateral adrenocortical hyperplasia: Plasma renin activity as an aid to diagnosis. *J. Pediat.* **71**, 377 (1967).
- HÄNZE, S., C. A. PIERACH, R. NEHER u. F. W. KAHNT: Beitrag zur Klinik und Biochemie des primären Hyperaldosteronismus. *Klin. Wschr.* **44**, 1252 (1966).
- KOHLHARDT, M., D. VOTH, K. W. TIETZE u. A. REICHELT: Der Einfluß des adreno-hypophysären und adreno-renalen Regulationskreises auf die Struktur der Nebennierenrinde. *Frankfurt. Z. Path.* **74**, 407—419 (1965).
- KRACHT, J.: Karyometrische Befunde an der diffushyperplastischen Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 21—24 (1962).
- LIEBEGOTT, G.: Studien zur Orthologie und Pathologie der Nebennieren. *Beitr. path. Anat.* **109**, 93—178 (1947).
- LUETSCHER, J. A.: Primary aldosteronism observations in six cases and review of diagnostic procedures. *Medicine (Baltimore)* **43**, 437 (1964).

- MIESCHER, P., O. GSSELL, R. NISSEN, R. NEHER, F. GLOOR u. L. SUTTER: Primärer Hyperaldosteronismus. Schweiz. med. Wschr. **8**, 181 (1960).
- NEVILLE, A. M., and T. SYMINGTON: Pathology of primary aldosteronism. Cancer (Philad.) **19**, 1854—1868 (1966).
- NEW, M. I., and R. E. PETERSON: A new form of congenital adrenal hyperplasia. J. clin. Endocr. **27**, 300—305 (1967).
- PEARSE, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. Ltd. London: J. & A. Churchill 1960.
- PROBST, A.: Elektronenmikroskopie der Nebennierenrinde bei primärem Aldosteronismus. Beitr. path. Anat. **131**, 1—21 (1965).
- Ross, E. J.: Conn's syndrome due to adrenal hyperplasia with hypertrophy of Zona glomerulosa, relieved by unilateral adrenalectomy. Amer. J. Med. **39**, 994 (1965).
- SCARPELLI, D. H., R. HESS, and A. G. E. PEARSE: The cytochemical localization of oxidative Enzymes. I. Diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 747 (1958).
- SHAMMA, A. H., J. W. GODDARD, and S. C. SOMMERS: A study of the adrenal status in hypertension. J. chronic. Dis. **8**, 587—595 (1958).
- SHERWIN, R.: Present status of pathology of adrenal gland in hypertension. Amer. J. Surg. **107**, 136 (1964).
- SIEBENMANN, R. E.: Zur Lokalisation der Aldosteronbildung in der menschlichen Nebennierenrinde. Schweiz. med. Wschr. **89**, 837 (1959).
- SILEN, W., E. G. BIGLIERI, P. SLATON, and M. GALANTE: Management of primary aldosteronism: Evaluation of potassium and sodium balance, technic of adrenalectomy and operative results in 24 cases. Ann. Surg. **164**, 600—610 (1966).
- SILVESTRONI, E.: Le grandezza nucleari tipo della corticosurrenale die uomo nelle varie eta. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **9**, 578 (1934).
- SOUTHERLAND, D. J. A., J. L. RUSE, and J. C. LAIDLAW: Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. Canad. med. Ass. J. **95**, 1109 (1966).
- STACHENKO, J., and C. J. P. GIROUD: Functional zonation of the adrenal cortex: Site of ACTH-action. Endocrinology **64**, 743—752 (1959).
- SYMINGTON, T., W. P. DUGUID, and J. N. DAVIDSON: Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress. J. clin. Endocr. **16**, 580 (1956).
- TONUTTI, E.: Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennierenrindenarbeit. Z. mikr.-anat. Forsch. **52**, 32 (1942).
- Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nebennierenrinde. Verh. dtsch. path. Ges. **36**, 123—158 (1952).
- , u. J. M. BAYER: Beitrag zur Kenntnis der Struktur der Nebennierenrindenadenome und der Nebennierenrinde beim primären Aldosteronismus (Conn-Syndrom). Endokrinologie **45**, 276—295 (1963).
- TSUCHIYAMA, H.: Pathology of the adrenal cortex in aldosteronism. Acta path. jap. **15**, 11—19 (1965).
- VECSEI, P., A. DISTLER, J. PURJESZ, S. ROSCHER u. H. P. WOLFF: In Vorbereitung.
- W. NOLTEN, J. PURJESZ, and H. P. WOLFF: Studies of the secretion and metabolism of deoxycorticosterone (DOC). Acta endocr. (Kbh.), Suppl. **119**, 141 (1967).
- WATTENBERG, L. W.: Microscopic histochemical demonstration of steroid- $3\beta$ -ol-Dehydrogenase in tissue sections. J. Histochem. Cytochem. **6**, 225 (1958).
- WOLFF, H. P.: Aldosterone in clinical medicine. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. **124**, 65—86 (1968).
- CH. BARTH, G. BIRO, A. BOHLE, G. DHOM, A. DISTLER, A. HELBER, H. LIEBAU, J. PURJESZ, S. ROSCHER, J. SCHÜRHOLZ, P. VECSEI u. K. F. WEINGES: Normokaliämischer primärer Aldosteronismus. Klin. Wschr. **46**, 357 (1968).
- ZIMMERMANN, H. D., u. J. KRACHT: Die Nebennierenrinde beim Conn-Syndrom. Frankfurt. Z. Path. **76**, 32—40 (1966).

Professor Dr. G. DHOM

Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes  
6650 Homburg a. d. Saar