

Ultrastruktureller Vergleich menschlicher Epithelkörperchen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus und primärem Adenom

E. ALTENÄHR und G. SEIFERT* **

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

Eingegangen am 3. Februar 1971

Ultrastructural Comparison of Human Parathyroid Glands in Secondary Hyperparathyroidism and Primary Parathyroid Adenoma

Summary. We compared the ultrastructure of human parathyroids from three control subjects, three patients with secondary hyperparathyroidism, and three parathyroid adenomas. As characteristic features of normal human parathyroids we found complex lipid bodies and numerous individual lipid vacuoles. Various types of electron dense granules could be differentiated; a possible line of development (prosecretory granules, secretory granules, lysosomal crinophagy, lipid vacuoles) is suggested.

Activated cells of secondary hyperplastic parathyroids presented the following ultrastructural changes: increase of glycogen (clear chief cells) and/or mitochondria (transitional oxyphilic cells), enlargement of the Golgi apparatus and multiplication of prosecretory granules, enlargement of rough surfaced endoplasmic reticulum arranged in stacked membrane profiles, decrease of lipid vacuoles, increased tortuosity and more complex interdigitations of plasmalemmal profiles. Apart from the multiplication of prosecretory granules the number of electron dense (secretory) granules gave no reliable information on the secretory activity of the glands.

Cells of parathyroid adenomas may be similar to those of secondary hyperplastic parathyroids. Parathyroid adenomas, however, usually present a greater variation in cyto-logic features (irregular shape of nuclei, irregular display of cytoplasmic organelles). The Golgi apparatus frequently is poorly developed. The shape and size of electron dense granules may vary from normal and from secondary hyperplastic glands. In one of the parathyroid adenomas we found annulate lamellae. Their arrangement was very similar to that of rough-surfaced endoplasmic reticulum in secondary hyperplastic parathyroids. Further we found an opening and a continuity of annulate lamellae with sacs of endoplasmic reticulum. Annulate lamellae therefore are regarded as immature or pathologic precursors of endoplasmic reticulum.

Zusammenfassung. Die Epithelkörperchen von 3 Kontrollpersonen und 3 Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus wurden in ihrem ultrastrukturellen Aufbau mit 3 Epithelkörperchen-Adenomen verglichen. Als charakteristisches Merkmal normaktiver menschlicher Epithelkörperchen finden sich zusammengesetzte Lipoidkörper und zahlreiche Lipoidvacuolen. Es werden mehrere Typen elektronendichter Granula unterschieden und eine mögliche Entwicklungsreihe (Prosekretgranula, Sekretgranula, lysosomale Krinophagie, Lipoidvacuolen) aufgestellt.

Aktivierte Zellen sekundär hyperplastischer Epithelkörperchen zeigen folgende ultrastrukturellen Veränderungen: Vermehrung des Glykogens (helle Hauptzellen) und/oder der Mitochondrien (oxyphile Übergangszellen), Vergrößerung des Golgi-Apparates und Vermeh-

* Herrn Prof. Dr. med. H. Bredt zum 65. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

rung der Prosekretgranula, größere Ausdehnung des rauen endoplasmatischen Reticulum bis zur Bildung von sog. Nebenkernen, Verminderung der Lipoidvacuolen, stärkere Schlägelung und Verzahnung der Zellmembranen. Diese Zeichen gesteigerter Zelfunktion entsprechen weitgehend den tierexperimentellen Befunden an aktivierten Epithelkörperchen. Abgesehen von der Vermehrung der Prosekretgranula erlaubt der Gehalt der Zellen an elektronendichten (Sekret-) Granula keine sicheren Rückschlüsse auf die endokrine Aktivität der Drüsen.

Die Zellen der Epithelkörperchen-Adenome können denen in sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen weitgehend ähneln. Meist jedoch finden sich in Epithelkörperchen-Adenomen größere cytologische Unterschiede (unregelmäßige Kernform, ungleiche Verteilung der Cytoplasmaorganellen). Der Golgi-Apparat ist häufig nur gering entwickelt. Auch die Form und Größe der elektronendichten Körper kann von der normaler oder sekundär hyperplastischer Epithelkörperchen abweichen. In einem der 3 Adenome wurden „annulate lamellae“ beobachtet. Diese besitzen in ihrer Anordnung eine große Ähnlichkeit zum rauen endoplasmatischen Reticulum und zu den Nebenkernen sekundär hyperplastischer Epithelkörperchen. Ferner sieht man stellenweise eine Öffnung und einen direkten Übergang von „annulate lamellae“ in Ergastoplasmacysternen. Die „annulate lamellae“ werden daher als unreife oder pathologische Vorstufen des endoplasmatischen Reticulum angesehen.

Die bisherigen elektronenmikroskopischen Befunde an menschlichen Epithelkörperchen sind vorwiegend an Adenomen erhoben worden (Lange, 1961; Roth und Munger, 1962; Holzmann und Lange, 1963; Elliott und Arhelger, 1966; Marshall u. Mitarb., 1967; Weymouth und Seibel, 1969; Black, 1969; Boquist, 1970), seltener an normaktiven Epithelkörperchen (Munger und Roth, 1963; Weymouth und Sheridan, 1966). Detaillierte ultrastrukturelle Beschreibungen sekundär hyperplastischer Epithelkörperchen lagen bisher nur in Einzelfällen vor (Fries u. Mitarb., 1967; Roth und Marshall, 1969); in einer soeben erschienenen Arbeit berichten Black u. Mitarb. (1970) über 6 weitere Patienten. Die Ultrastruktur der primären Hauptzell-Hyperplasie wurde von Black (1969), die der primären wasserhelle-Zellen-Hyperplasie von Sheldon (1964) sowie Roth (1970) beschrieben. In dieser Arbeit soll eine vergleichende ultrastrukturelle Analyse normaler, sekundär hyperplastischer und primär adenomatöser menschlicher Epithelkörperchen unter folgenden Gesichtspunkten vorgenommen werden:

1. Lassen sich die im Tierexperiment erarbeiteten cytologischen Kriterien einer Epithelkörperchenüberfunktion (Lever, 1958; Davis und Enders, 1961; Roth und Raisz, 1964, 1966; Stoeckel und Porte, 1966; Mazzocchi u. Mitarb., 1967; Melson, 1968; Altenähr, 1970; Altenähr und Lietz, 1970) auf den Menschen übertragen?
2. Bestehen ultrastrukturelle cytologische Unterschiede der Epithelkörperchen beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus?

Material und Methode

Untersucht wurden normale Epithelkörperchen von 3 akut verstorbenen Patienten, sekundär hyperplastische Epithelkörperchen von 3 Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz bzw. nach bilateraler Nephrektomie und 3 Epithelkörperchenadenome von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Tabelle 1). Die normaktiven Epithelkörperchen wurden 45—80 min nach Eintritt des Todes entnommen. Die Geweberhaltung ist für die elektronenmikroskopische Untersuchung noch ausreichend; jedoch sind die Mitochondrien meist hydropisch geschwollen. Die sekundär hyperplastischen und die adenomatösen Epithelkörperchen wurden nach der Parathyreidektomie sofort fixiert. Als

Fixierungslösung diente 6,25%iges Glutaraldehyd mit 0,1 M Cacodylatpuffer. Die Nachfixierung erfolgte in Osmiumsäurelösung nach Dalton. Die Ultradünnschnitte (Ultramikrotom Reichert Om U2) wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert und am Philips Elektronenmikroskop EM 300 bei 60 kV mikroskopiert.

Tabelle 1. Zusammenstellung der untersuchten Fälle

Fall Nr. ^a	Alter Ge- schlecht	Epithel- körperchen (EK)	Grundleiden
1. S. 1546/70 ^b	57 J., ♂	normale EK	Verkehrsunfall mit Schädelhirntrauma 2,7% Blutalkohol
2. S. 1615/70 ^b	62 J., ♀	normale EK	Akute Herzinsuffizienz
3. S. 1407/70	62 J., ♂	normale EK	Emphysembronchitis, Cor pulmonale akute Herzinsuffizienz
4. J. 15349/69	39 J., ♀	4 sekundär hyperplastische EK (250 mg)	Chronische Niereninsuffizienz bei chronischer interstitieller Nephritis (Phenacetin-Abusus). Dialysepatientin
5. J. 19559/69	28 J., ♂	2 sekundär hyperplastische EK (260 mg)	Zustand nach Nephrektomie beiderseits wegen chronischer Glomerulonephritis. Dialysepatient. Extraossäre Verkalkungen
6. J. 11150/70	17 J., ♀	3½ sekundär hyperplastische EK (700 mg)	Zustand nach Nephrektomie beiderseits wegen doppelseitiger Schrumpfniere bei Nephronopathie. Dialysepatientin. Renale Osteopathie.
7. J. 17071/69	17 J., ♀	EK-Adenom (0,8 g)	Primärer Hyperparathyreoidismus
8. J. 17161/69	59 J., ♀	EK-Adenom (4,0 g)	Primärer Hyperparathyreoidismus
9. J. 19038/69	42 J., ♀	EK-Adenom (2,0 g)	Primärer Hyperparathyreoidismus

^a S. = Sektionsnummer; J. = Biopsienummer.

^b Für die Überlassung des Materials danken wir Herrn Prof. Dr. W. Janssen, Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität Hamburg.

Befunde

1. Normale Epithelkörperchen

Das Drüsenparenchym besteht aus Zellgruppen und Zellsträngen, zwischen denen ein gefäßführendes Interstitium unter Einschluß zumeist markloser Nervenfasern verläuft. Die Parenchymzellen sind vom Interstitium durch eine Basalmembran abgegrenzt und liegen im allgemeinen dicht nebeneinander. Nicht selten finden sich jedoch zwischen den Parenchymzellen auch erweiterte Intercellularspalten (Abb. 1). Diese enthalten ein homogenes, mäßig elektronendichtes Material und bilden offenbar ein Kanalsystem, das mit dem Gefäßinterstitium in Verbindung steht. Offenbar haben alle Zellen an ihrer Oberfläche entweder Kontakt

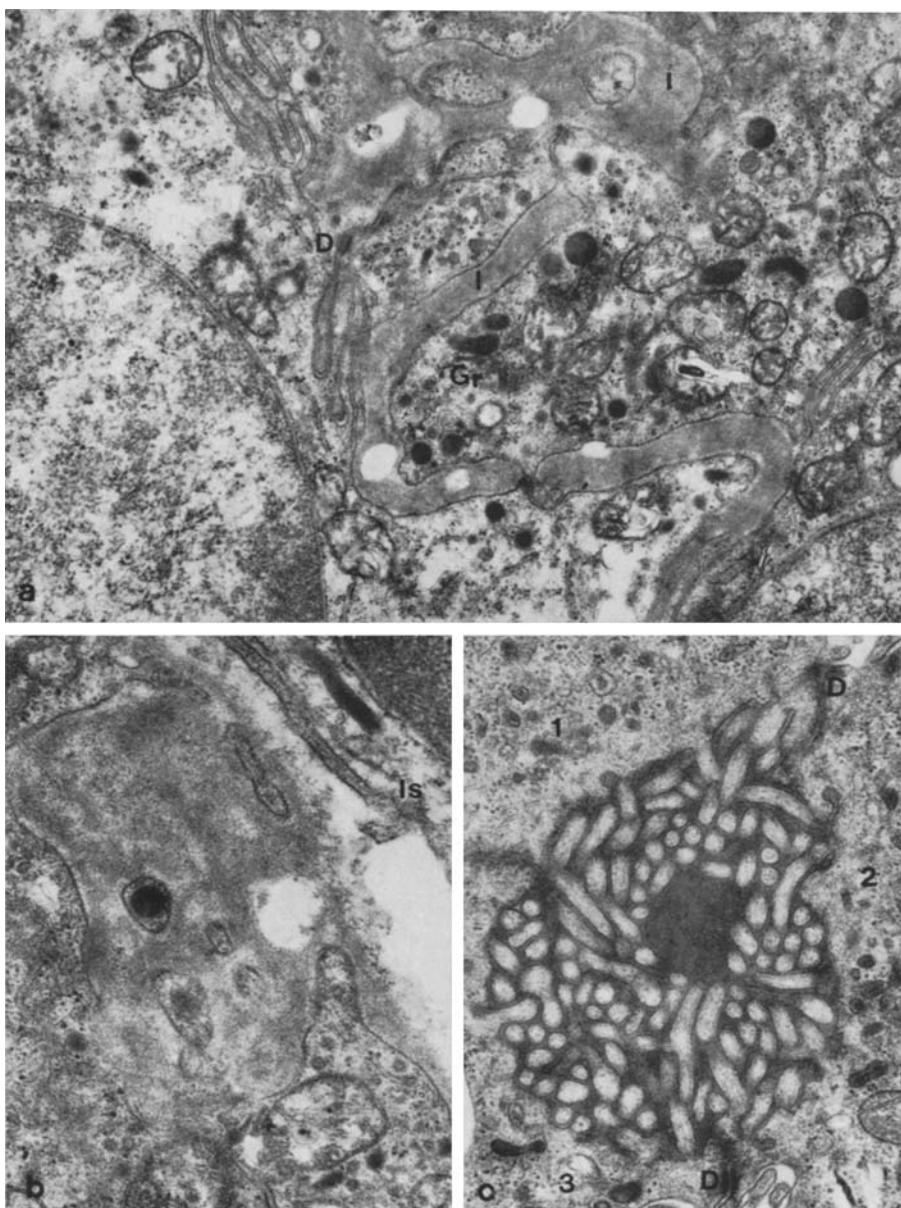


Abb. 1a—c. Normales menschliches Epithelkörperchen. a Erweiterter Intercellularspalt (I) mit mäßig elektronendichtem, kolloidähnlichem Inhalt. Unterschiedlich geformte elektronendichte Granula intracellulär in der Nähe des erweiterten Intercellularspaltes. Zellmembranen (ZM) an anderen Stellen mäßig geschlängelt und verzahnt. b Anschnitt eines elektronendichten Körpers mit umgebendem Cytoplasmasaum in der Mündung eines Intercellularspaltes (I) zum Interstitium (Is). c Zwischenstelle zwischen 3 Zellen (1, 2, 3) mit mikrofollikulärer Lichtung und zahlreichen Mikrovilli. D Desmosomen. Vergr. a 17000fach, b 31000fach, c 24000fach

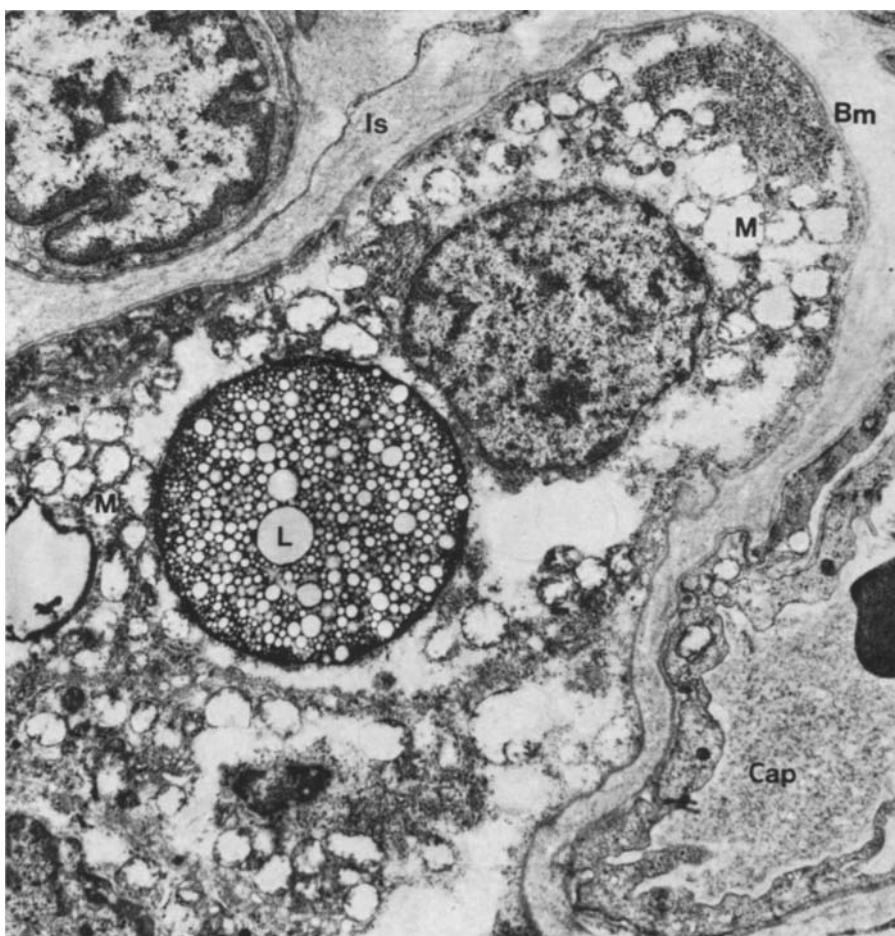


Abb. 2. Normales menschliches Epithelkörperchen. Parenchymzelle mit umgebendem Interstitium (*Is*) und Capillare (*Cap*). Basalmembran (*Bm*) an der Zelloberfläche. Großer multivesiculärer Lipoidkörper (*L*) im Cytoplasma. (Mitochondrien (*M*) infolge beginnender Autolyse hydropisch geschwollen. (Gewebsentnahme 1 Std nach dem Tod.) Vergr. 7000fach

zum Gefäßbindegewebe oder zu diesem intercellulären Kanalsystem. Stellenweise entsprechen die intercellulären Hohlräume Follikellichtungen, in die Mikrovilli hineinreichen (Abb. 1c).

Die Drüsenzellen besitzen rundliche *Kerne* mit etwas wechselnder Chromatin-dichte (Abb. 2). Die Kernoberfläche ist bei Kernen mit lockerer, heller Chromatinstruktur glatt; bei Kernen mit Chromatinverdichtungen kann sie etwas unregelmäßig sein und Einbuchtungen aufweisen. Im *Cytoplasma* sind die verschiedenen Organellengruppen in getrennten Arealen zusammengefaßt. Es finden sich umschriebene Felder, die feingranuläres *Glykogen* enthalten. Das *raue endoplasmatische Reticulum* ist deutlich entwickelt und herdförmig in parallel verlaufenden Schlauchsystemen angeordnet. Die *Golgi-Felder* normaktiver Epithel-

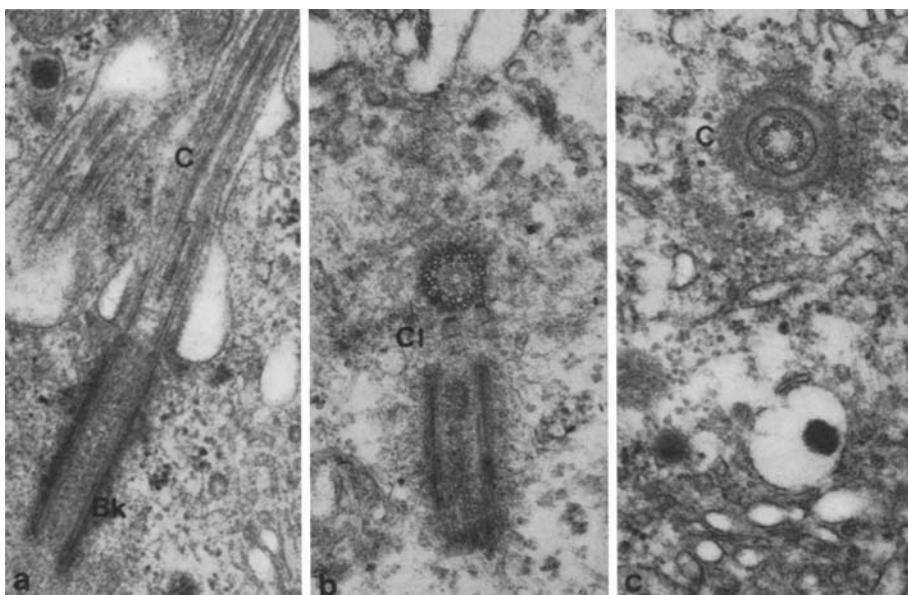


Abb. 3a—c. Normales menschliches Epithelkörperchen. Anschnitte verschiedener Cilien (C) mit Basalkörper (Bk) und Centriolen (Cl). Im Querschnitt durch Basalkörper und Centriol 9 typische Faser-Triplets (b). Im Querschnitt durch den oberen Teil einer Cilie 9 periphere Doppelfäden ohne Zentralfaden [9 + 0-Typ; (c)] Vergr. 3a und b 38000fach, c 32000fach

körperchen besitzen auf den Schnitten meist nur eine geringe Ausdehnung. Nur selten werden größere Golgi-Felder angetroffen. In ihrer Nachbarschaft liegen dann meist Bläschen mit lockerem granulärem Inhalt. Der *Mitochondriengehalt* der Zellen schwankt erheblich. Es finden sich alle Übergänge von Zellen mit locker verstreuten Mitochondrien, über herdförmige Mitochondriensammlungen bis zu oxyphilen Zellen, in denen fast das gesamte Cytoplasma dicht von Mitochondrien vollgepackt ist. Ein auffälliges und charakteristisches Merkmal normaktiver Epithelkörperchen sind große ovale oder runde Körper, welche sich aus zahlreichen *Lipoid-Tröpfchen* unterschiedlicher Größe zusammensetzen (Abb. 2). Daneben kommen solche Lipoid-Tröpfchen auch einzeln im Cytoplasma vor. Gelegentlich lassen sich in den Epithelkörperchenzellen auch *Cilien* mit neun peripheren Doppelfäden ohne Zentralfaden (9 + 0-Typ) beobachten (Abb. 3).

Sehr unterschiedlich ist der Gehalt der Zellen an *elektronendichten Körpern* bzw. *Granula* (Abb. 4). Es handelt sich hierbei um recht verschiedenartige Gebilde, die jedoch auf Grund morphologisch ähnlicher Zwischenformen nicht immer gegeneinander abgrenzbar sind. Da diese Körper sowohl bei normalen als auch sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen vorkommen, soll eine gemeinsame Darstellung mit folgender Typisierung vorgenommen werden:

Typ 1. Membranbegrenzte Körper mit lockerem granulärem Inhalt und deutlichem hellem Hof; meist in der Nähe des Golgi-Apparates; \varnothing 120—140 m μ (Abb. 4a).

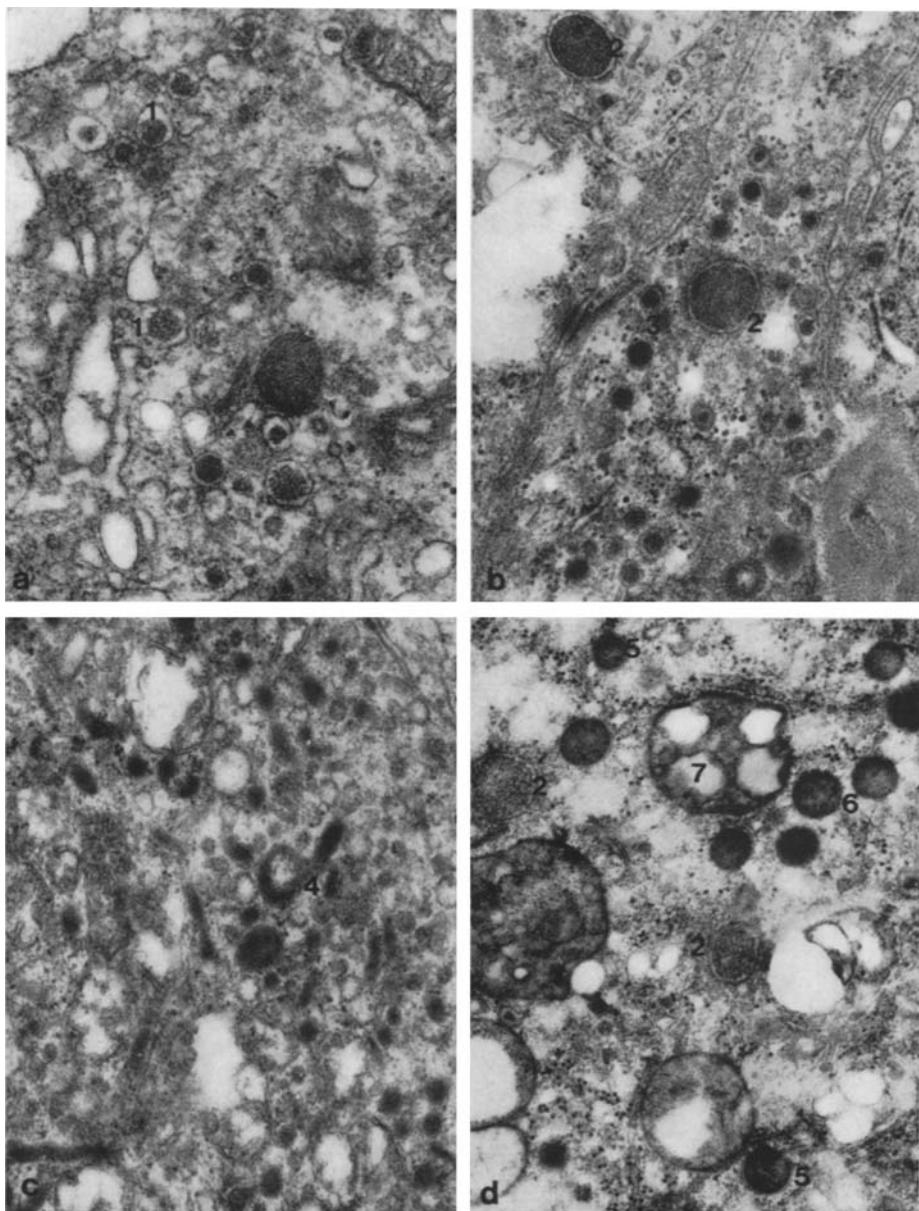


Abb. 4a—d. Elektronendichte Körper und Granula aus normalen und aktivierten menschlichen Epithelkörperchen. Verschiedene Typen von Körpern (1—7; Erläuterung im Text). Go Golgi-Apparat. Vergr. 32000fach

Typ 2. Membranbegrenzte Körper mit granulärem Inhalt und deutlichem hellem Hof; \varnothing 300 m μ (Abb. 4b, d).

Typ 3. Membranbegrenzte Körper mit dichtem Inhalt; \varnothing 120—140 m μ (Abb. 4b).

Typ 4. Elektronendichte längliche oder kommaförmige Körper mit teilweise undeutlicher Membran und unterschiedlicher Größe (Abb. 4e).

Typ 5. Elektronendichte membranbegrenzte Körper; \varnothing 200—250 m μ (Abb. 4d).

Typ 6. Elektronendichte Körper ohne abgrenzbare Membran \varnothing 200—250 m μ (Abb. 4d).

Typ 7. Elektronendichte Körper mit hellen Vacuolen ohne Membran; \varnothing bis 1000 m μ (Abb. 4d).

Die elektronendichten Körper des Typus 3—6 liegen häufig in der Zellperipherie in der Nähe des Gefäßinterstitiums oder der interzellulären Spalträume. Da die Zahl der elektronendichten Körper sowohl bei den normalen als auch bei den sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen von Zelle zu Zelle sehr variiert, soll auf eine quantitative Aussage zunächst verzichtet werden. Vereinzelt wurden elektronendichte Körper auch in Gefäßendothelen beobachtet.

2. Sekundär hyperplastische Epithelkörperchen

Sekundär hyperplastische Epithelkörperchen sind solid aufgebaut und enthalten nur wenige Fettzellen. Die Beziehung zwischen Drüsennparenchym und gefäßführendem Interstitium sowie das Vorhandensein interzellulärer verbreiterter Spalträume entsprechen dem Aufbau normaktiver Epithelkörperchen. Ebenso finden sich im Interstitium gelegentlich marklose Nervenfaserbündel.

Die *Zellmembranen* stimulierter Epithelkörperchenzellen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus sind an vielen Stellen stärker geschlängelt, und die benachbarten Zellen sind hierdurch verzahnt. Die Zellen besitzen meist runde *Zellkerne* mit glatter Oberfläche und gleichmäßiger Chromatinverteilung. Häufig lassen sich große Nucleolen beobachten. Im *Cytoplasma* zahlreicher Zellen fallen große helle Areale auf, die aus dicht gelagerten *Glykogengranula* bestehen (Abb. 5). Neben diesen Glykogenfeldern besitzen die Zellen auch reichlich organelenhaltige Cytoplasmabezirke sowohl randständig als auch in Kernnähe. Das *raue endoplasmatische Reticulum* ist reichlich entwickelt (Abb. 6), wobei eine deutliche Lagebeziehung der Ergastoplasmaschläuche zu den Mitochondrien auffällt. Häufig sind parallele Schlauchsysteme des rauen endoplasmatischen Retikulums ausgebildet, die gerade, circulär oder spiralig verlaufen können. Zwischen den einzelnen Ergastoplasmaschläuchen liegt regelmäßig ein schmaler Cytoplasmabezirk mit strukturosem Grundplasma oder mit feinkörnigem Material. Die *Golgi-Felder* sind in stimulierten Drüsenzellen stärker als bei normaktiven Epithelkörperchen entwickelt (Abb. 5). Sie sind aus zahlreichen Golgi-Vesikeln und Golgi-Zisternen zusammengesetzt. Häufig enthalten einzelne solcher Bläschen im Inneren ein lockeres, feingranuläres Material (elektronendichte Körper des Typus 1; s. Abb. 4a). *Lipoid-Tropfen* und insbesondere die großen komplexen Lipoidkugeln sind in aktivierten menschlichen Epithelkörperchen gegenüber normalen Drüsen deutlich an Zahl vermindert. *Cilien* sind ebenso wie in normalen Drüsen selten.

Ein weiteres Merkmal stimulierter Epithelkörperchen bei sekundärem Hyperparathyreoidismus ist der Mitochondrienreichtum zahlreicher Zellen. Dieser entspricht im Extremfall voll entwickelten und mit Mitochondrien voll beladenen

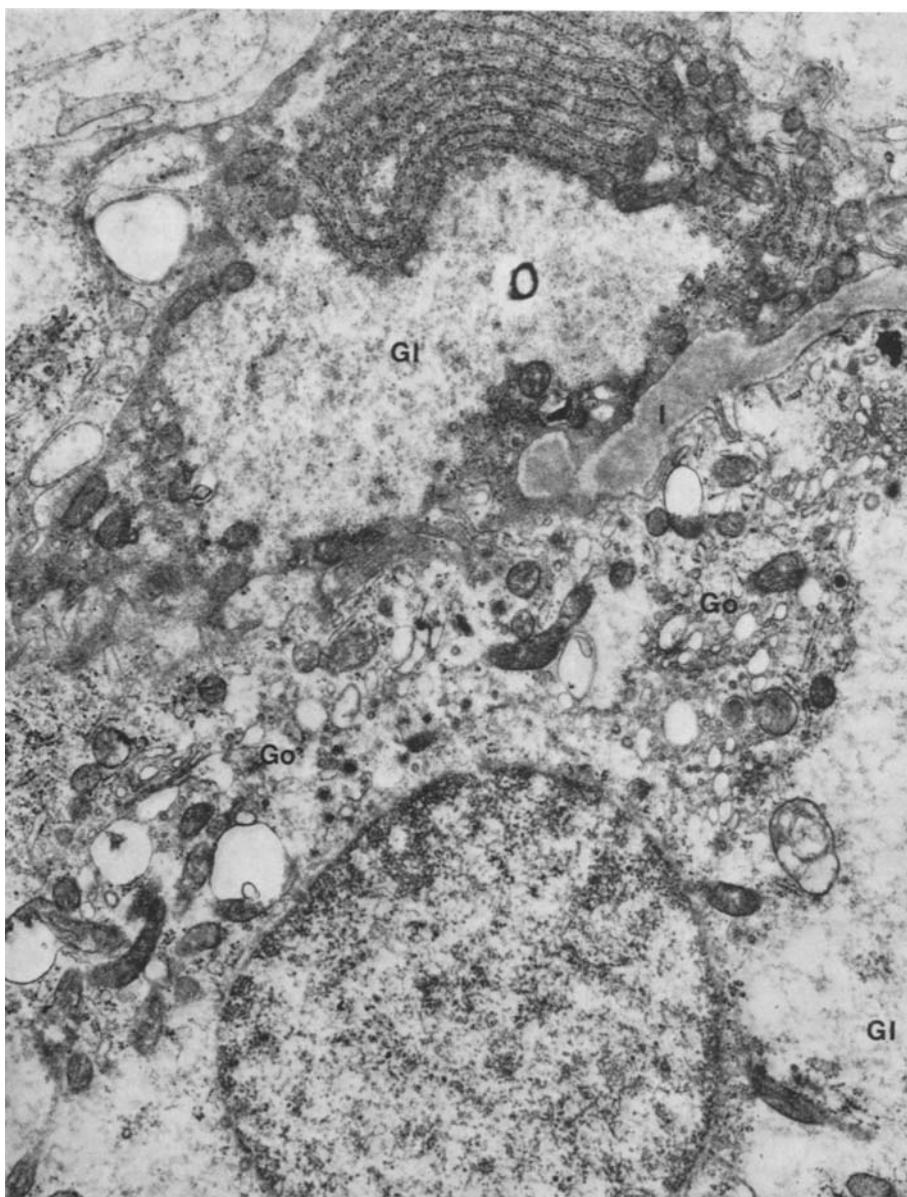


Abb. 5. Sekundär hyperplastisches Epithelkörperchen. Anschnitte von 2 glykogenreichen Zellen (helle Hauptzellen). In der oberen Zelle Glykogenfeld (Gl) sowie paralleles Schlauchsystem des rauen endoplasmatischen Reticulum und herdformige Ansammlung von Mitochondrien (M). In der unteren Zelle neben Glykogen (Gl) ausgedehnter Golgi-Apparat (Go) mit membranbegrenzten elektronendichten Granula (Prosekretgranula und Sekretgranula). Runder Kern mit lockerer Chromatinstruktur. I verbreiterter interzellulärer Spaltraum. Vergr. 16000fach

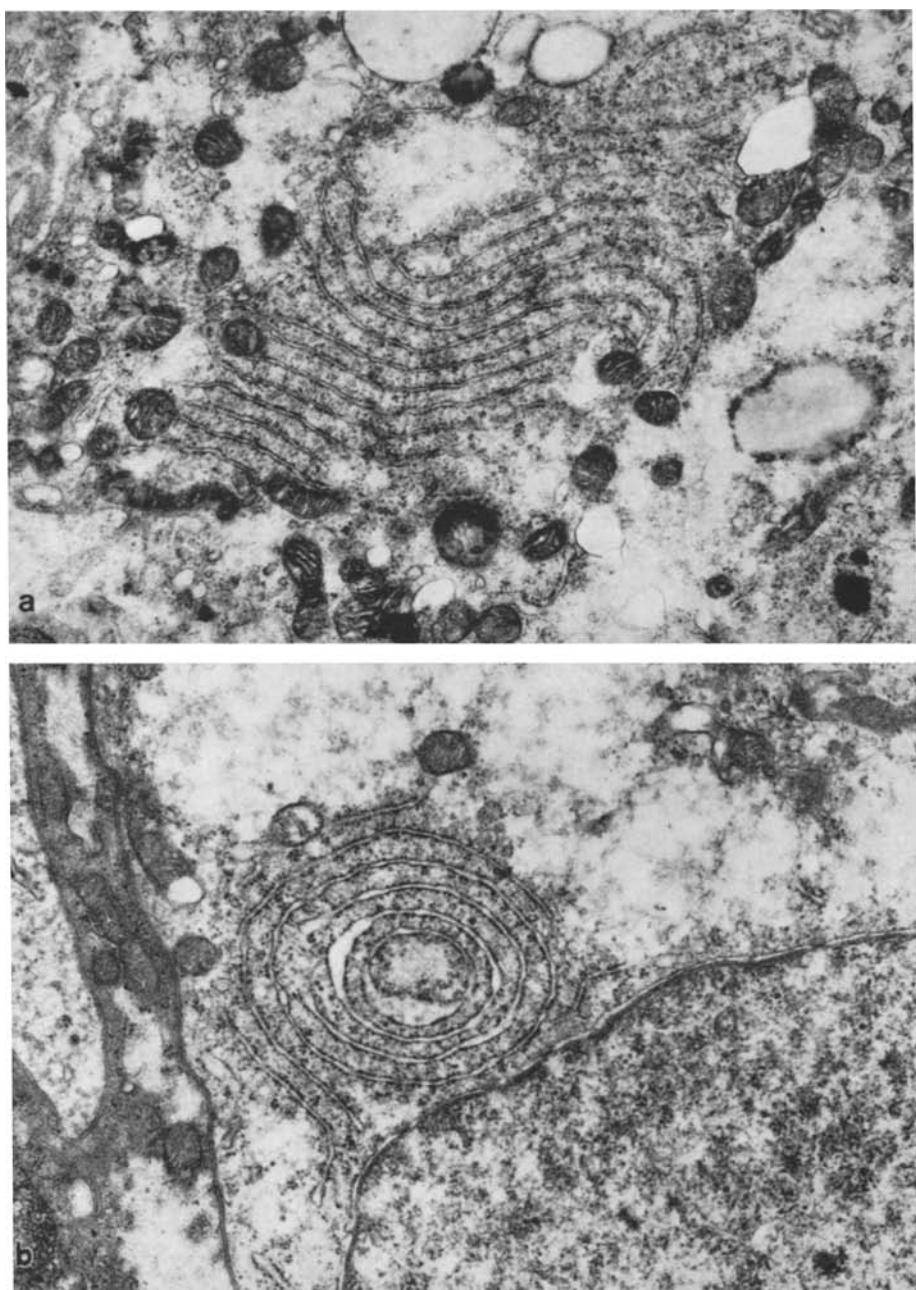


Abb. 6a u. b. Sekundär hyperplastisches Epithelkörperchen. Parallelе Schlauchsysteme des rauhen endoplasmatischen Reticulum. Teils in gestreckter (a), teils in circulärer (b) Anordnung, häufig in Nachbarschaft zu Mitochondrien. Vergr. 20000fach

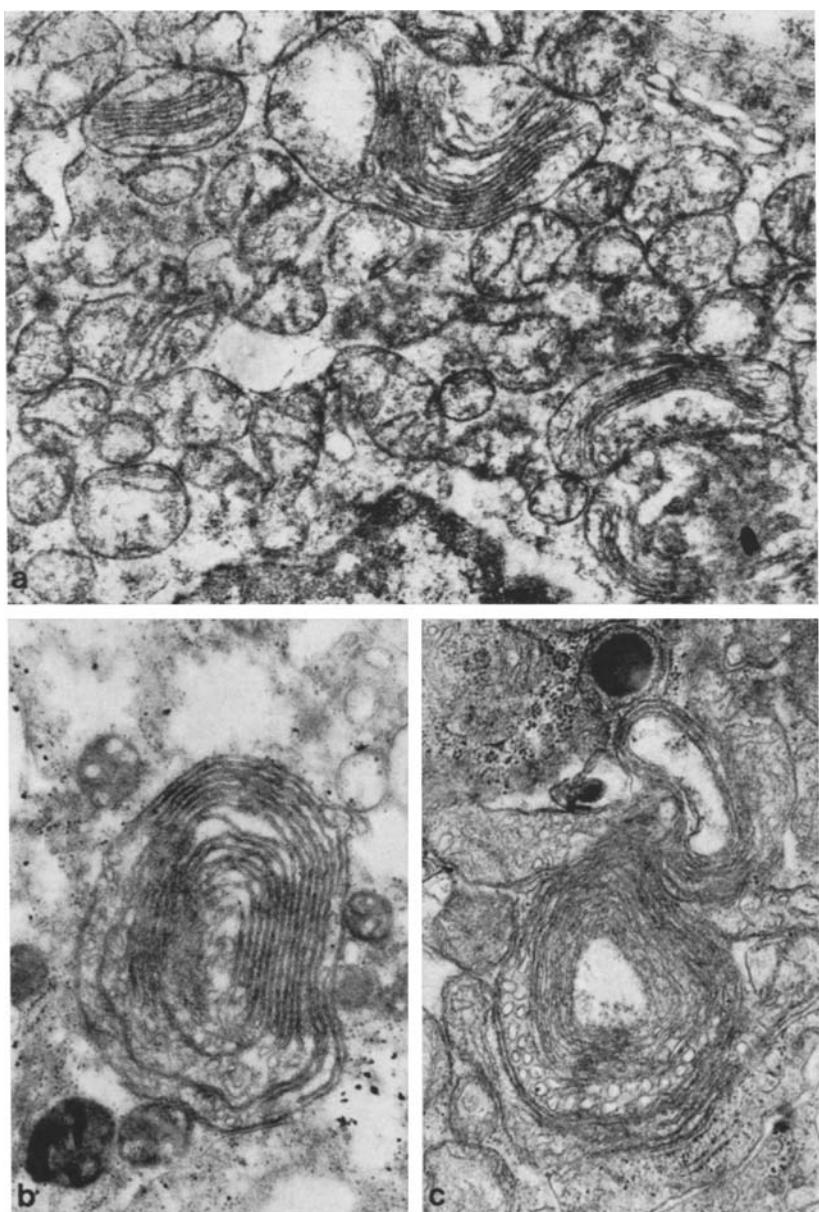


Abb. 7a—c. Sekundär hyperplastisches Epithelkörperchen (a, b); Epithelkörperchen-Adenom (c). Riesenmitochondrien in oxyphilen Zellen und oxyphilen Übergangszellen. Verlängerung der Cristae mitochondriales mit lamellärer Anordnung und endständigen kolbigen Bläschen. Intramitochondrial entwickelter elektronendichter Körper in Abb. 4c. Vergr. a 16000fach, b und c 24000fach

oxyphilen Zellen. In den Zwickeln zwischen den Mitochondrien liegen meist Glykogengranula. Die Golgi-Felder oder Schläuche des endoplasmatischen Reticulum sind auf kleine Gebiete beschränkt. Häufiger als die voll entwickelten oxyphilen Zellen sind die Übergangsformen zwischen aktivierten Hauptzellen und oxyphilen Zellen. Insbesondere die *oxyphilen Übergangszellen* sind in stimulierten gegenüber normaktiven Drüsen vermehrt. Da die Mitochondrien in ihnen nicht ganz so dicht gepackt sind wie in den oxyphilen Zellen, bleibt ausreichend Raum für Golgi-Felder und endoplasmatisches Reticulum. Die Mitochondrien sind in den oxyphilen Übergangszellen und den oxyphilen Zellen teilweise zu Riesenmitochondrien vergrößert (Abb. 7). Die Cristae mitochondriales der Riesenmitochondrien sind häufig verlängert und endständig zu kolbigen Bläschen aufgetrieben, so daß lamelläre Körper entstehen. Zusätzlich zu den oben beschriebenen elektronendichten Körpern wurde in den sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen teilweise eine intramitochondriale Entwicklung homogener elektronendichter Körper beobachtet (Abb. 7c). Diese können einen Durchmesser bis zu 100 μ erreichen. In den normalen Epithelkörperchen unseres Materials wurden derartige Veränderungen nicht vorgefunden. Insgesamt sind die Mitochondrieveränderungen in oxyphilen Zellen von sekundär hyperplastischen und adenomatösen Epithelkörperchen gleichartig.

3. Epithelkörperchen-Adenome

In Epithelkörperchen-Adenomen ist das interstitielle Bindegewebe unterschiedlich breit. Es enthält Grundsubstanzen und Kollagenfasern, Fibroblasten sowie Fibrocyten mit ihren Ausläufern. Im Cytoplasma dieser Bindegewebsszellen liegen nicht selten elektronendichte Granula. Die Capillarwandendothelien sind vielfach gefenstert. An anderen Stellen enthalten die Endothelzellen teilweise ein feinvacuoläres oder feinfibrilläres Cytoplasma. Nervenfaserbündel konnten im Interstitium unserer Adenome nicht beobachtet werden. Die Drüsenzellen der Epithelkörperchen-Adenome sind zum Interstitium durch eine Basalmembran abgegrenzt. Der Intercellulärspalt ist im allgemeinen schmal. In erweiterte Intercellularspalten können Mikrovilli oder auch Cilien hineinreichen. Die Zellmembranen sind mäßig geschlängelt. Die *Zellkerne* der Epithelkörperchen-Adenome haben eine rundliche oder unregelmäßige Form. Das Kernchromatin zeigt meist randliche Verdichtungen, nur selten ist es gleichmäßig locker verteilt. Häufig sind große Nucleolen erkennbar. Insbesondere in einem der Adenome mit vielen oxyphilen Übergangszellen fanden sich sehr unregelmäßig geformte Kerne mit tiefen Einbuchtungen, scholligen Chromatinverdichtungen und großen Nucleolen (Abb. 8). Das *Cytoplasma* der Adenomzellen ist reich an variablen Strukturen. Es enthält neben großen Glykogenfeldern auch große kompakte organellen- und mitochondrieneiche Bezirke (Abb. 8). Die Schläuche des *endoplasmatischen Reticulum* sind ebenso wie in normalen und aktivierten Epithelkörperchen häufig parallel angeordnet und verlaufen gerade oder gewunden. Diese Ergastoplasmakomplexe können in Adenomen große Zellbezirke einnehmen. Im Normalfall liegt zwischen den Ergastoplasmaschläuchen ein schmaler Streifen Grundplasma. Der *Golgi-Apparat* war in den Zellen der von uns untersuchten Adenome meist nur gering entwickelt. Die Golgi-Zisternen waren kurz und schmal. Auch in den Adenomzellen waren im Bereich von Golgi-Feldern teilweise Vesikel mit

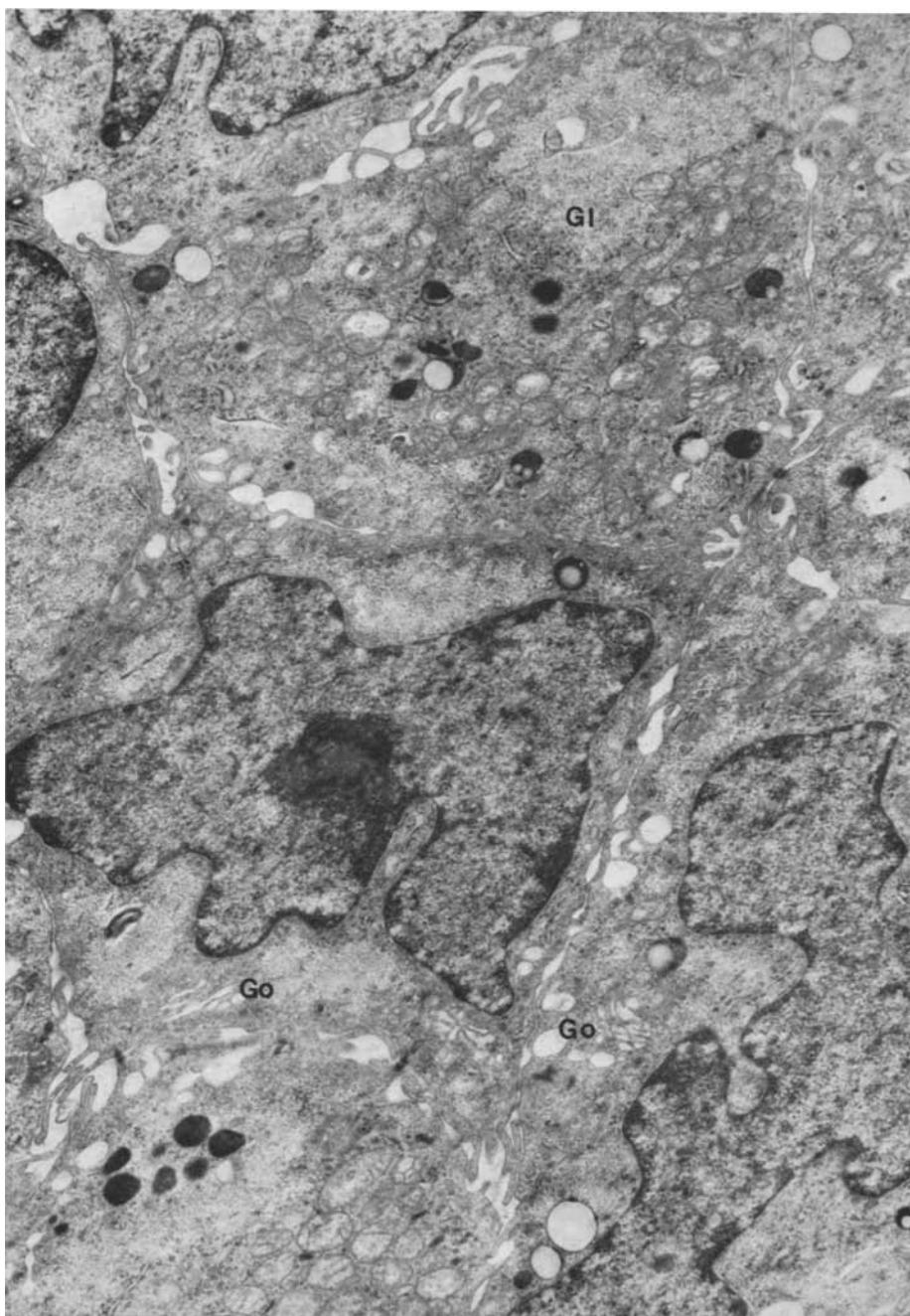


Abb. 8. Epithelkörperchen-Adenom. Anschnitte mehrerer Adenomzellen mit interzellulären Mikrovilli und Zellverzahnungen. Sehr unregelmäßig geformte Kerne mit tiefen Einbuchtungen und großen Nucleolen. Reichlich Mitochondrien und Glykogen (Gl). Kleine Golgi-Felder (Go) und spärlich rauhes endoplasmatisches Reticulum. Unterschiedlich große elektronendichte, teils vakuolisierte Körper ohne deutliche Membranen. Vergr. 11000fach

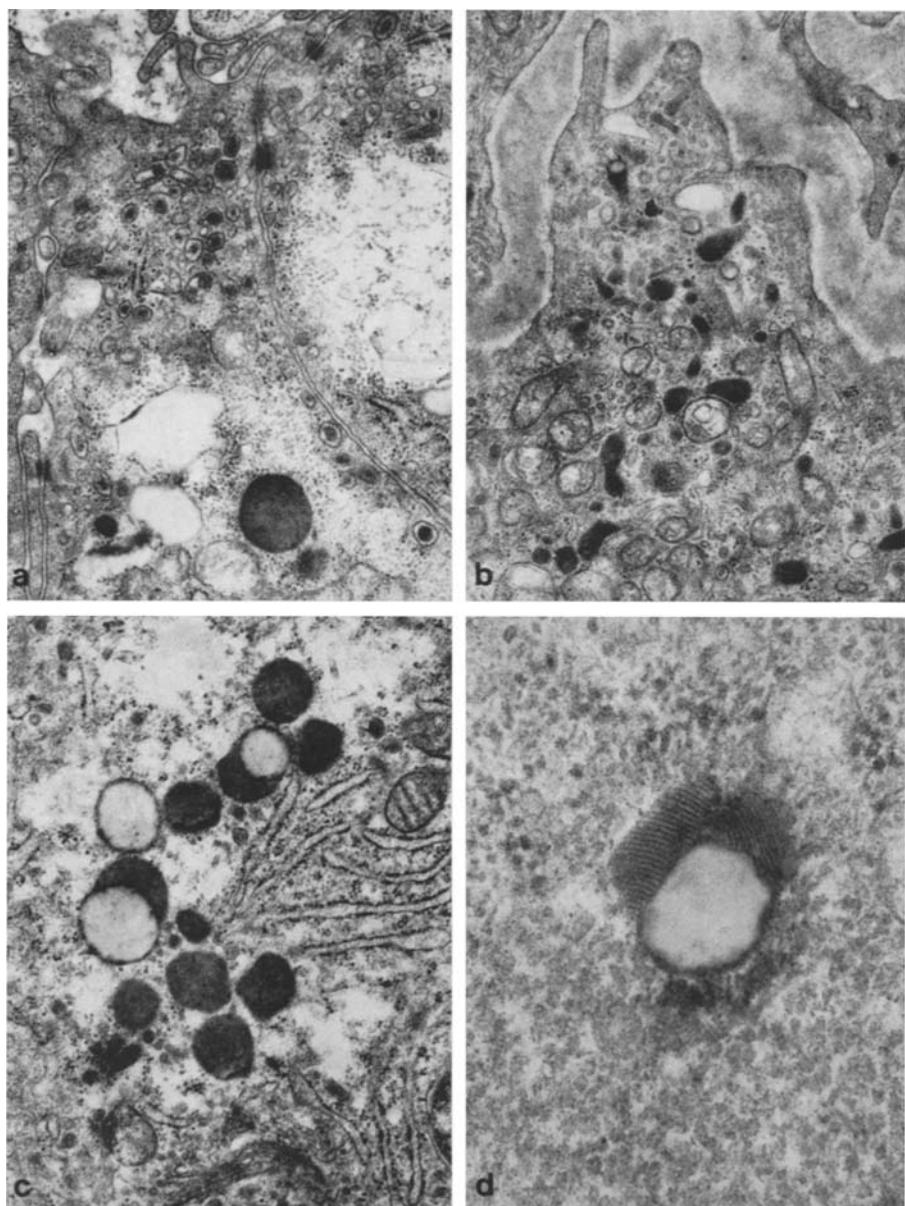


Abb. 9a—d. Epithelkörperchen-Adenom. Zellausschnitte aus Adenomen mit unterschiedlichen elektronendichten Granula. a Kleine, deutlich membranbegrenzte Granula mit dichtem Kern. b Runde, längliche oder kommaförmige Granula ohne erkennbare Membran. c Runde elektronendichte, teils vacuolierte Körper. d Lipoidvacuole mit randlicher kristalloider Struktur. Vergr. a—c 21000fach, d 80000fach

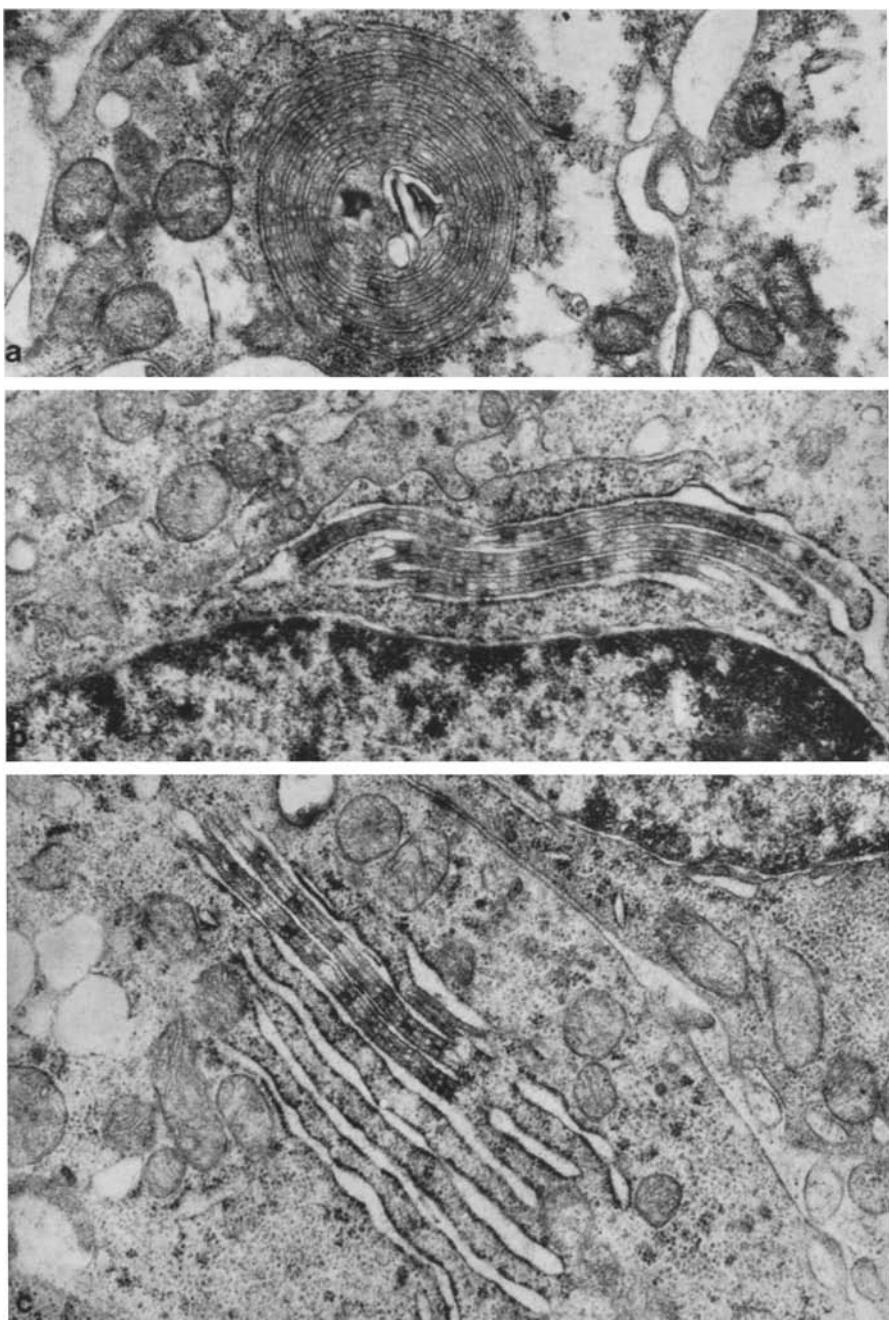


Abb. 10a—c. Epithelkörperchen-Adenom. „Annulate lamellae“ verschiedener Form und Anordnung: a cirkulär, b gewunden in Kernnähe, c gestreckt mit deutlichem Übergang in rauhes endoplasmatisches Reticulum und Nachbarschaft zu Mitochondrien. Vergr. 26000fach

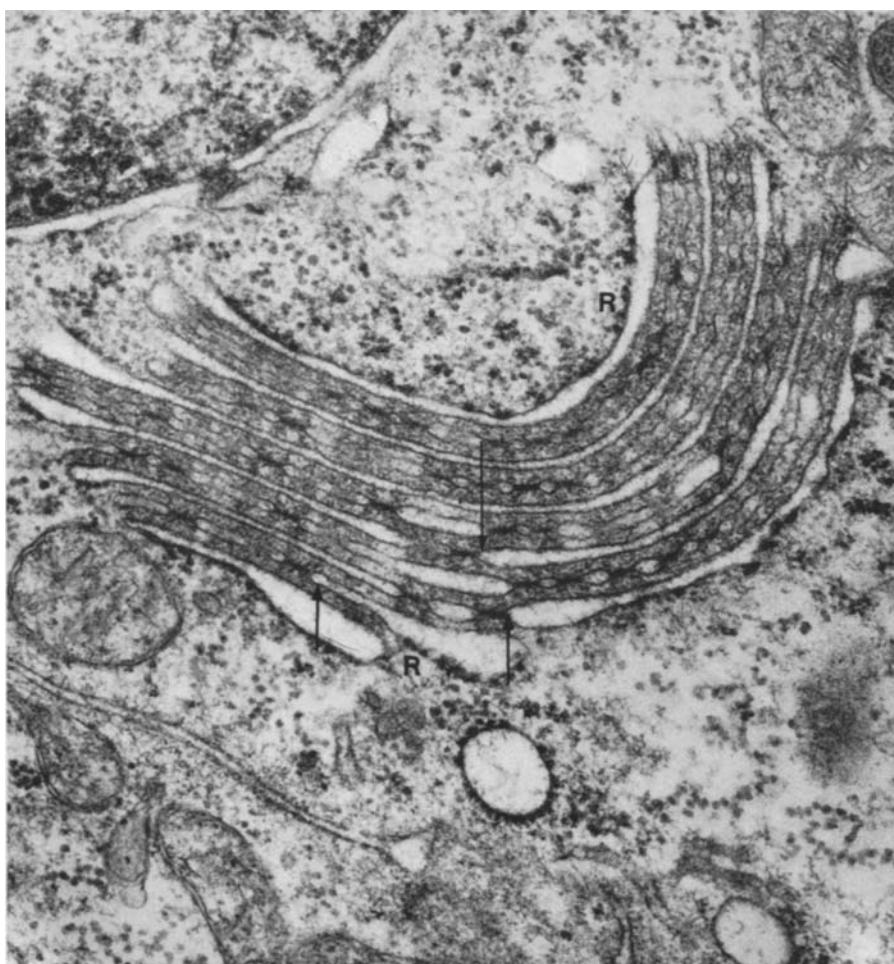


Abb. 11. Epithelkörperchen-Adenom. „Annulate lamellae“ mit typischer Gliederkettenstruktur und dazwischengelegenen Spalträumen. Vereinzelt Aufspaltung von „annulate lamellae“ (Pfeile) zu derartigen Spalträumen, die außen teilweise mit Ribosomen (R) besetzt sind.
Vergr. 48000fach

feingranulärem Inhalt vorhanden. Viele Adenomzellen waren reich an *Mitochondrien*. Diese Zellen entsprechen bei extrem dichtem Mitochondriengehalt oxyphilen Zellen. In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich bei den mitochondrienreichen Zellen unserer Adenome jedoch um oxyphile Übergangszellen, in denen auch andere Organellen deutlich ausgebildet waren. Die Größe der Mitochondrien kann sehr schwanken und bis zu Riesenmitochondrien reichen. Mitunter sind in den Mitochondrien elektronendichte Körper entwickelt. *Lipoid-Tropfen* können auch in Adenomzellen vorkommen. Sie liegen entweder einzeln oder in kleinen Gruppen zusammen, wobei stellenweise ihre Nachbarschaft zu elektronendichten Körpern auffällt.



Abb. 12. Epithelkörperchen-Adenom. Modifizierte Schlauchsysteme des endoplasmatischen Reticulums mit wenigen Ribosomen und Darstellung einer zarten Einzellamelle (Pfeile) zwischen den Spalträumen. N Zellkern. R Ribosomen. Vergr. 42000fach

Die in den Adenomen nachweisbaren *elektronendichten Körper* und *Granula* (Abb. 9) liegen häufig in den äußeren Zellbezirken in Nähe der Zellmembran oder zum Interstitium hin. Sie entsprechen nur teilweise den in normalen Epithelkörperchen beschriebenen Typen (vgl. Abb. 4). Die kleinen membranbegrenzten Granula des Typus 1 und 3 kommen auch in den Adenomen vor (Abb. 9a). Daneben finden sich vor allem längliche oder runde Körper sehr unterschiedlicher Größe bis zu 500 m μ Durchmesser, meist ohne abgrenzbare Membran (Abb. 9b, c). Sie ähneln etwa den oben beschriebenen Granula der

Typen 4 und 6, sind jedoch größer. Diese Körper sind nicht selten mit Lipoidvacuolen verschmolzen oder vacuolig umgewandelt (Abb. 9c). Sehr selten zeigen solche Körper mit Lipoidvacuolen eine kristalloide Struktur (Abb. 9d). Die deutlich membranbegrenzten Körper mit granulärem oder dichtem Inhalt der Typus 2 und 5 wurden in den Adenomen nur selten beobachtet. Ganz vereinzelt konnten in einem der Adenome Zellausstülpungen mit elektronendichten Körpern beobachtet werden, die offenbar die Basalmembran der Drüsenzellen durchbrechen und vielleicht mit Cytoplasmabestandteilen unter Einschluß elektronendichter Körper abgeschnürt werden können. Ebenfalls fand sich in diesem Adenom ganz vereinzelt ein isoliertes elektronendichthes Granulum im Interstitium zwischen Drüsenzelle und Capillarwand.

Als auffallende Cytoplasmastruktur waren in einem der Adenome sog. „*annulate lamellae*“ (annulierte Lamellen) entwickelt, die teils gerade und gestreckt, teils halbkreisförmig gebogen oder auch ringförmig konzentrisch sowie spiralförmig angeordnet waren (Abb. 10). Diese Lamellen liegen sowohl in kernnahen als auch kernfernen Bezirken. Stellenweise ist ein kontinuierlicher und direkter Übergang von parallelen Schläuchen des rauhen endoplasmatischen Reticulum in „*annulate lamellae*“ zu finden (Abb. 10b, c). Dabei bleibt der Spaltraum der Ergastoplasmalschläuche — modifiziert und ohne Ribosomen — meist erhalten. Zwischen diesen Spalträumen sind die eigentlichen „*annulate lamellae*“ mit ihrer typischen Gliederkettenstruktur entwickelt. Vereinzelt erkennt man auch eine Aufspaltung und Eröffnung der „*annulate lamellae*“ zu Spalten des endoplasmatischen Reticulum (Abb. 11), die außen mit Ribosomen besetzt sind. Die Gliederkettenstruktur der „*annulate lamellae*“ tritt am deutlichsten auf Querschnitten in Erscheinung, während in der Aufsicht das Porenmuster der „*annulate lamellae*“ eher einem Sieb ähnelt. Ebenso wie beim endoplasmatischen Reticulum und seinen parallelen Schlauchsystemen liegen auch bei den „*annulate lamellae*“ häufig Mitochondrien in enger Nachbarschaft. In dem gleichen Adenom wurden neben den typischen „*annulate lamellae*“ außerdem Membransysteme beobachtet, die statt der Gliederkettenstruktur nur aus einer einzelnen zarten Lamelle zwischen den Spalträumen bestanden (Abb. 12).

Diskussion

Der ultrastrukturelle Aufbau menschlicher Epithelkörperchen entspricht in den Grundzügen den auch bei der Ratte erhobenen Befunden (Altenähr, 1970). Eine besondere Bedeutung scheint das *interzelluläre Kanalsystem* zu besitzen, das ein kolloidartiges Material enthält und zum Interstitium hin mündet. Ebenso wie bei der Ratte liegen auch beim Menschen die verschiedenen elektronendichten Granula und Körper der Drüsenzellen häufig in der Nähe dieser Spalten. Daher erscheint hier eine Sekretabgabe und ein Hormontransport von der Zelle ins Interstitium und dann ins Blut möglich. Da das interzelluläre Kanalsystem eine kolloidähnliche Elektronendichte aufweist, ist auch eine Hormonspeicherung — ähnlich dem Schilddrüsenkolloid — nicht ausgeschlossen. Hier lassen sich Befunde von Perkin u. Mitarb. (1968) anführen, die eine Immunfluoreszenz gegen Parathormon insbesondere in interzellulären Spalträumen beobachteten. Eine weitere funktionelle Bedeutung dieses Kanalsystems kann darin bestehen, daß

hierdurch alle Zelltypen einen Oberflächenkontakt zum Elektrolytmilieu des Blutplasma erhalten und so die endokrine Aktivität der Einzelzelle reguliert wird.

Cytologisch ergeben unsere Befunde als Charakteristikum *normaktiver* menschlicher Epithelkörperchen das reichliche Vorkommen von *Lipoid-Körpern* und zusammengesetzten Lipoidkugeln. Einzelne Lipoidtröpfchen bilden sich offenbar durch vacuolige Einlagerungen von Lipoiden in elektronendichte Granula. Diese Befunde könnten dafür sprechen, daß die Lipoidkörper Restprodukte eines intracellulären Abbaus von gestapeltem, nicht ins Blut abgegebenem Hormon im Sinne einer Krinophagie darstellen. Sie sind — noch stärker ausgeprägt — auch charakteristisch für „atrophische“ Epithelkörperchen bei gleichzeitig bestehenden Adenomen (Black, 1969; Bartsch, 1970).

Die Feststellung, daß das endoplasmatische Reticulum in normaktiven Epithelkörperchen nur gering vorhanden sei (Black, 1969), fand sich in unserem Material nicht bestätigt. Vielmehr war es in zahlreichen Zellen gut entwickelt und auch in Form paralleler Schlauchsysteme angeordnet. Aus der Ausdehnung des endoplasmatischen Reticulum allein läßt sich jedoch der Funktionszustand der Drüsenzelle nicht ablesen. Dagegen ist der Golgi-Apparat in Zellen normaktiver Epithelkörperchen nur sehr gering ausgedehnt. Nur selten enthalten einzelne Zellen größere Golgi-Felder mit Prosekretgranula. Dieses Kriterium kann für die Beurteilung der endokrinen Aktivität herangezogen werden. In normaktiven menschlichen Epithelkörperchen ist der erheblich schwankende Gehalt der Drüsenzellen an Mitochondrien und Glykogen auffällig. Diese Schwankungsbreite ist die Ursache der Zelltypdifferenzierung im lichtmikroskopischen Bild. Oxyphile Zellen enthalten dichtgepackte Mitochondrien, helle Hauptzellen reichlich Glykogen (Lange, 1961; Roth und Munger, 1962; Roth u. Mitarb., 1963).

Die *funktionelle Zuordnung der Zelltypen* menschlicher Epithelkörperchen war wiederholt umstritten (Eger und van Lessen, 1954; Roth und Munger, 1962; Seemann, 1967). Erst die ultrastrukturelle Analyse hat eine Zuordnung der hellen Zelltypen zu bestimmten Funktionszuständen ermöglicht. Unsere Untersuchungen an sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen haben gezeigt, daß es sich bei den aktivierten Zellen cytologisch vorwiegend um große, helle glykogenreiche Zellen handelt, die den lichtmikroskopischen hellen Hauptzellen entsprechen (Tabelle 2). Der als „kleine wasserhelle Zelle“ (Eger und van Lessen, 1954; Altenähr u. Mitarb., 1969) bezeichnete Zelltyp zeigt gegenüber den hellen Hauptzellen keine charakteristischen Unterschiede, sondern enthält lediglich noch mehr Glykogen. Demgegenüber ist der helle Cytoplasmacharakter der Zellen bei der primären „wasserhelle Zellen-Hyperplasie“ durch eine Vielzahl an Vacuolen bedingt, deren Natur und Genese noch nicht gesichert sind (Sheldon, 1964; Roth, 1970). Entscheidend ist jedoch, daß die glykogenreichen, hellen Hauptzellen beim sekundären Hyperparathyreoidismus außerdem mit einem reichen Organellengehalt ausgestattet sind. Dieser Organellenreichtum der aktivierten Hauptzellen wurde auch von Black u. Mitarb., (1970) beschrieben. In erster Linie ist der Golgi-Apparat deutlich vergrößert, und in seiner Nachbarschaft sind vermehrt Prosekretgranula entwickelt. Das auch in normalen Epithelkörperchen gut entwickelte rauhe endoplasmatische Reticulum ist in den hyperplastischen Epithelkörperchen vermehrt. In ihrer Anordnung entsprechen die

spiralig und circulär verlaufenden Schlauchsysteme sog. ergastoplasmatischen Nebenkernen. Solche Strukturen gelten als Zeichen funktioneller Aktivierung (Palay, 1958). Zusammen mit der vermehrten Schlägelung der Cytoplasmamembranen entsprechen die Vergrößerung des Golgi-Apparates, die Vermehrung der Prosekretgranula und des rauhen endoplasmatischen Reticulum den tierexperimentell für eine Funktionssteigerung charakteristischen Kriterien (Roth und Raisz, 1964, 1966; Stoeckel und Porte, 1966; Mazzocchi u. Mitarb., 1967; Melson, 1968; Altenähr, 1970; Altenähr und Lietz, 1970).

Da Glykogen und Lipoidkörper in den Epithelkörperchenzellen insbesondere der Ratte nicht oder nur spärlich vorkommen, lassen sich die Glykogenvermehrung und die Verminderung der Lipoidvacuolen in den aktivierten menschlichen Epithelkörperchenzellen mit den tierexperimentellen Befunden nicht vergleichen. Dies gilt auch hinsichtlich des Mitochondriengehaltes. In einem Teil der Zellen sind die Mitochondrien gegenüber normalen Hauptzellen vermehrt (Roth und Marshall, 1969). Diese Zellen werden als oxyphile Übergangszellen bezeichnet (Roth und Marshall, 1969). Da die glykogenreichen hellen Hauptzellen und die mitochondrienreichen oxyphilen Übergangszellen auch andere Zellorganellen in reicher Zahl besitzen, können Glykogen und Mitochondrien in diesen Zellen durchaus eine Bedeutung als Energiespeicher und Energieproduzent im Rahmen der gesteigerten Zellfunktion besitzen. Der extreme Mitochondriengehalt der voll entwickelten oxyphilen Zellen erscheint dagegen dysproportioniert. Daher liegt die Interpretation nahe, daß die extrem oxyphile Zelle das Produkt einer überschießenden Fehlentwicklung im Zellstoffwechsel darstellt.

In den oxyphilen Übergangszellen und den oxyphilen Zellen sowohl der sekundär hyperplastischen als auch der adenomatösen Epithelkörperchen wurden neben dem Mitochondrienreichtum auch eine Vergrößerung der Mitochondrien zu Riesenmitochondrien und eine Verlängerung sowie lamelläre Aufrollung der Cristae mitochondriales beobachtet. Ähnliche Mitochondrienveränderungen beschrieben auch Trier (1958) und Lange (1961) in oxyphilen Epithelkörperchenzellen. Die Entwicklung elektronendichter intramitochondrialer Körper wurde in adenomatösen und primär hyperplastischen Epithelkörperchen auch von Weymouth und Sheridan (1966) und Weymouth und Seibel (1969) beobachtet. Diese Autoren halten es für wahrscheinlich, daß es sich dabei um sekretorisches Material handelt. In unseren Befunden sehen wir jedoch keine Anhaltspunkte für diese Deutung.

Aussagen über die endokrine Aktivität der Epithelkörperchenzellen normaler, sekundär hyperplastischer und adenomatöser Epithelkörperchen auf Grund des Gehaltes an elektronendichten Granula sind schwierig. So kann die Zahl der elektronendichten Granula in den einzelnen Zellen einer Drüse oder eines Adenoms sehr variabel sein. Ebenso bestehen Unterschiede zwischen Adenomen verschiedener Patienten. Außerdem kann eine Vermehrung von Hormongranula sowohl eine vermehrte Hormonbildung als auch eine verminderte Hormonsekretion der Zelle bedeuten. Eine derartige Bilanzstudie im Hinblick auf die elektronendichten Körper ist bisher nicht versucht worden. Zum anderen ist bisher nicht beweiskräftig nachgewiesen, welche der gezeigten elektronendichten Körper überhaupt Sekretgranula darstellen. Sämtliche von uns beobachteten elektronendichten Körper wurden von den verschiedenen Autoren als Sekretgranula beschrieben

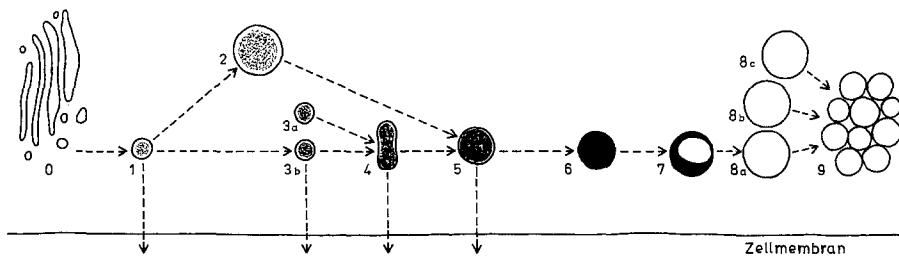


Abb. 13. Schematische Darstellung der elektronendichten Körper in menschlichen Epithelkörperchen-Zellen und ihre mögliche Beziehung zueinander. 0 Golgi-Apparat; 1 Prosekretgranulum; 2 Geschwollenes Prosekretgranulum (?); 3a, b Sekretgranula; 4 Verschmelzung zweier Sekretgranula (?); 5 Durch Verschmelzung kleinerer Granula entstandenes großes Sekretgranulum (?); 6 Lysosom; 7 Residualkörper (postlysosomaler Körper); 8 Einzelne Lipoid-Tröpfchen; 9 Komplexer Lipoidkörper

oder abgebildet, einschließlich der intramitochondrialen Granula (Roth und Munger, 1962; Munger und Roth, 1963; Sheldon, 1964; Weymouth und Sheridan, 1966; Marshall u. Mitarb., 1967; Black, 1969; Weymouth und Seibel, 1969). Dabei fällt auf, daß die meisten dieser Granula bevorzugt an der Zellperipherie liegen. Insbesondere ihre Abgrenzung gegen Lysosomen ist problematisch (Sheldon 1964; Weymouth und Sheridan, 1966; Altenähr und Lietz, 1970), da auch ein intracellulärer lysosomaler Abbau des Parathormons im Sinne einer Krinophagie möglich erscheint (Rohr und Krässig, 1968; Hara und Nagatsu, 1968; Altenähr, 1970), ebenso wie in anderen Proteohormon-Drüsen (Smith und Farquhar, 1966; Lietz, 1970). Holzmann und Lange (1963) begnügen sich daher damit, die verschiedenen Körper in ihren Adenomen aufzuzählen; sie halten eine gestaltliche Variabilität bei gleicher funktioneller (endokriner) Bedeutung für vorstellbar. Die von uns skizzierte Entwicklungsreihe (Abb. 13) stellt dementsprechend nur einen Versuch dar, die verschiedenen Körper zueinander in eine mögliche Beziehung zu bringen. Weitere Klärung werden nur cytochemische und immuncytochemische Untersuchungen erbringen.

Mit größter Wahrscheinlichkeit enthalten die kleinen membranbegrenzten Körper mit granulärem Inhalt in der Nähe der Golgi-Felder (Typ 1) Hormonsubstanzen, außerdem auch die ähnlichen, etwas dichteren Körper vom Typ 3. Die Entwicklung von Sekretgranula im Bereich des Golgi-Apparates entspricht den Erfahrungen in anderen endokrinen Drüsen mit Proteohormonbildung (Farquhar und Wellings, 1957; Lacy, 1957; Munger, 1958; Farquhar, 1961; Lietz, 1970). Die Körper des Typs 1 möchten wir daher als Prosekretgranula ansehen, zumal sie bei den sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen in der Nachbarschaft der vergrößerten Golgi-Felder eindeutig vermehrt sind. Die Granula des Typs 3 — vielleicht auch 4 und 5 — halten wir für reife Sekretgranula. — Elektronendichte Körper sehr unterschiedlicher Größe und Kontur teils mit, teils ohne Membran, ähnlich wie sie Roth und Munger (1962) abbilden, fanden wir besonders in Adenomen. Möglicherweise stellt dieser Granulatyp eine Eigenart von Adenomen dar.

Tabelle 2. Gegenüberstellung der ultrastrukturellen cytologischen Befunde an normaktiven und regulativ aktivierten Epithelkörperchenzellen (sekundärer Hyperparathyreoidismus) des Menschen

Normaktive Epithelkörperchenzellen	Aktivierte Epithelkörperchenzellen
Mäßiger Glykogengehalt und etwas wechselnder Mitochondriengehalt (Hauptzelle)	Vermehrter Glykogengehalt und/oder vermehrter Mitochondriengehalt (helle Hauptzelle, oxyphile Übergangszelle)
Kleiner Golgi-Apparat mit wenigen Prosekretgranula	Vergroßerter Golgi-Apparat mit vermehrt Prosekretgranula
Rauhes endoplasmatisches Reticulum, wechselnd entwickelt	Rauhes endoplasmatisches Retikulum vermehrt und häufig in parallelen, teils cirkulären Schlauchsystemen angeordnet
Zahlreiche Lipoidvacuolen und zusammengesetzte, komplexe Lipoidkörper	Wenige Lipoidvacuolen, keine komplexen Lipoidkörper
Zellkerne mit wechselnder Chromatindichte, rund oder mit Einbuchtungen	Zellkerne rund, mit lockerer gleichmäßiger Chromatindichte und vergrößerten Nucleolen
Zellmembranen mäßig geschlängelt und verzahnt	Zellmembranen vermehrt geschlängelt und verzahnt

Epithelkörperchen-Adenome können nach unseren Befunden sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen cytologisch teilweise ähneln, so daß eine sichere Abgrenzung elektronenmikroskopisch nicht immer möglich sein dürfte. Eine hyperplasiogene Entstehung von Epithelkörperchen-Adenomen (Eder, 1961, 1961) ist daher denkbar. Nach Black (1969), Black und Haff (1970) und Black u. Mitarb. (1970) zeigen sowohl sekundär als auch primär hyperplastische Epithelkörperchen gleichartige Zeichen erhöhter Zellaktivität. Auch bei Autonomisierung einer sekundären Epithelkörperchen-Hyperplasie im Sinne eines tertiären Hyperparathyreoidismus (Seifert und Seemann, 1967; Barthelheimer und Kuhlencordt, 1967) konnten Black u. Mitarb. (1970) keine ultrastrukturellen Unterschiede zum sekundären Hyperparathyreoidismus erkennen.

Andererseits kann in Epithelkörperchen-Adenomen eine erheblich größere Vielfalt der Cytoplasma- und Organelendifferenzierung als in normaktiven oder regulativ stimulierten Epithelkörperchen entwickelt sein. Auf Grund dieser Vielfalt hat Lange (1961) eine Zelltypisierung in Adenomen versucht. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die verschiedensten Übergangsformen möglich sind (Black, 1969). Im Gegensatz zu anderen Autoren bezieht Lange (1961) seine an Epithelkörperchen-Adenomen vorgenommene Zelltypisierung nur auf Adenome. Auch uns erscheint es kritiklos, Rückschlüsse von den Geschwulstzellen der Adenome auf die Funktionsstadien normaler Epithelkörperchen zu ziehen. Insbesondere ist es keineswegs erwiesen, daß die einzelne Adenomzelle eine gegenüber der normaktiven Epithelkörperchenzelle gesteigerte Hormonproduktion aufweist. Auch Marshall u. Mitarb. (1967) bezweifeln dies. Die Zellvermehrung in Epithelkörperchen-Adenomen führt zu einer erhöhten Parathormonsekretion auch dann, wenn die einzelne Adenomzelle nur wenig Hormon abgibt. So fanden wir in unseren Adenomen zumeist nur kleine Golgi-Felder und nur selten Prosekretgranula in ihrer Nachbarschaft. Während z.B. die helle

Hauptzelle und die kleine wasserhelle Zelle in sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen neben dem Glykogenreichtum auch reichlich Ergastoplasma und ausgedehnte Golgi-Felder besitzen, ist dies bei den glykogenreichen Zellen der Epithelkörperchen-Adenome nicht die Regel. Das gleiche gilt für die mitochondrienreichen oxyphilen Übergangszellen. Die erheblichen Unterschiede des Parathormonspiegels bei Patienten mit Epithelkörperchen-Adenomen (Berson und Yalow, 1966; Melick und Martin, 1968; Potts u. Mitarb., 1969) sind bei der unterschiedlichen Differenzierung der Zelltypen in den verschiedenen Adenomen nicht verwunderlich. Die ultrastrukturelle Untersuchung gibt die Möglichkeit einer Schätzung des proteinsynthetisierenden Zellapparates. Eine vergleichende Studie über den Parathormonspiegel im Blutplasma und der ultrastrukturellen Cytologie der Epithelkörperchen steht beim primären Hyperparathyreoidismus jedoch ebenso aus wie bei der sekundären Epithelkörperchen-Hyperplasie.

Die Frage nach der endokrinen Funktion *oxyphiler Epithelkörperchen-Adenome* ist ultrastrukturell einer Klärung zugänglich. Funktionierende oxyphile Adenome wurden beobachtet (Sommers und Young, 1952; Roth u. Mitarb., 1962; Selzman und Fechner, 1967). Ob ein oxyphiles Adenom Hormon bildet, ist nach den vorliegenden Untersuchungen offenbar davon abhängig, wie extrem die Adenomzellen von Mitochondrien angefüllt sind und ob im Cytoplasma daneben auch die Organellen des eiweiß- und hormonproduzierenden Apparates entwickelt sind.

Als charakteristische Cytoplasmastruktur fanden wir in einem der Adenome „*annulate lamellae*“ (annulierte Lamellen). Diese Organellen werden vor allem in Keimdrüsenzellen von Invertebraten und Vertebraten beobachtet (Kessel, 1968), seltener in Soma-Zellen, daneben jedoch auch in den verschiedensten Zelltypen bei einzelnen Species, teils nach Einwirkung chemischer Substanzen, sowie in Tumoren (Elliott und Arhelger, 1966; Berman und Stice, 1970). In Epithelkörperchen-Adenomen wurden „*annulate lamellae*“ bisher von Elliott und Arhelger (1966), Marshall u. Mitarb. (1967) und Boquist (1970) beschrieben. Es handelt sich dabei offenbar um einen fakultativen Bestandteil der Adenomzellen, der für einzelne Epithelkörperchen-Adenome typisch ist, jedoch nicht in allen Adenomen vorkommt. Wir fanden sie in einem unserer 3 Adenome, Elliott und Arhelger (1966) in 1 von 3 Adenomen, Marshall u. Mitarb. (1967) in 2 von 7 Adenomen und Boquist (1970) in 2 von 8 Adenomen. In normalen Epithelkörperchen und bei sekundärer oder primärer diffuser Epithelkörperchen-Hyperplasie wurden „*annulate lamellae*“ bisher nicht beobachtet. Ausführliche Diskussionen zur Morphogenese und Funktion der „*annulate lamellae*“ finden sich bei Kessel (1968) sowie für Epithelkörperchen-Adenome bei Elliott und Arhelger (1967) und Boquist (1970). Vielfach wird angenommen, daß sie sich aus der Kernmembran entwickeln, dann aber auch in entferntere Cytoplasmabezirke abwandern. Boquist (1970) unterscheidet zwei Varianten, wovon die eine durch deutliche helle Zwischenräume gekennzeichnet ist, die andere nicht. In unseren Adenomen lassen sich die hellen Spalträume zwischen den „*annulate lamellae*“ fast immer verfolgen. Sie gehen endständig häufig in Spalträume des endoplasmatischen Reticulum über, wo dann die Membranen der Spalten auch mit Ribosomen besetzt sind. Die eigentlichen „*annulate lamellae*“ liegen zwischen diesen modifizierten Ergastoplasmaschlüchen. Ribosomen fehlen hier. Die Anord-

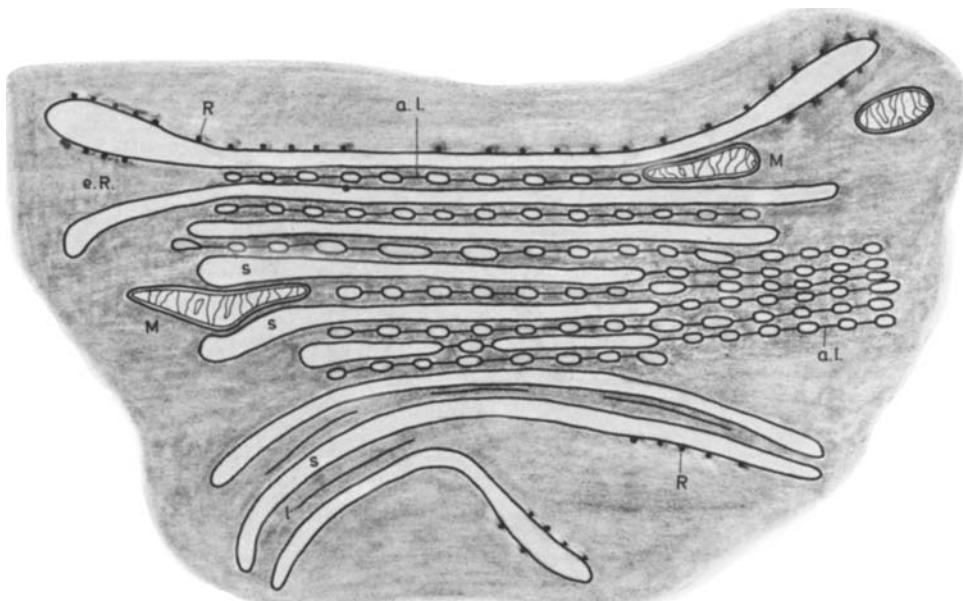


Abb. 14. Schematische Darstellung und Interpretation der an „annulate lamellae“ (in Epithelkörperchen-Adenomen) erhobenen Befunde. *a.l.* „annulate lamellae“, *e.R.* endoplasmatisches Reticulum, *l* einzelne Lamelle, *M* Mitochondrium, *R* Ribosomen, *s* Spalten des endoplasmatischen Reticulum und zwischen „annulate lamellae“

nung der hellen Spalträume mit den dazwischen gelagerten „annulate lamellae“ (gestreckt, halbkreisförmig, circular) innerhalb der Zelle entspricht vollständig den parallelen Schlauchsystemen des rauen endoplasmatischen Reticulum, wie sie von uns vor allem in sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen gefunden wurden. Wir möchten daher in erster Linie die Beziehung zwischen „annulate lamellae“ und endoplasmatischem Reticulum betonen. Elliott und Arhelger (1966) vermuten, daß es sich bei den beschriebenen Spalträumen um eröffnete „annulate lamellae“ handelt und daß das endoplasmatische Reticulum aus den „annulate lamellae“ hervorgeht. Unsere Befunde bestätigen diese Annahme, da wir eine derartige Aufspaltung von „annulate lamellae“ zu Spalten des endoplasmatischen Reticulum vereinzelt beobachten konnten (Abb. 11). Dies würde auch eine Beziehung zwischen den beiden Varianten der „annulate lamellae“ in Epithelkörperchen-Adenomen herstellen. In Verbindung mit unseren Befunden würde dies gleichzeitig bedeuten, daß jeweils nur jede zweite Gliedkette der „annulate lamellae“ sich zu Ergastoplasmaschlüchen eröffnet, während die dazwischenliegende Kette sich möglicherweise zurückbildet. Hierfür könnte auch unser Befund sprechen, daß zwischen den modifizierten Schlauchsystemen statt der typischen Gliedkettenstruktur der „annulate lamellae“ teilweise auch nur eine einfache zarte Lamelle entwickelt ist. Diese Befunde an den „annulate lamellae“ und die von uns vorgeschlagene Deutung sind in Abb. 14 dargestellt. Dabei handelt es sich nur um einen zweidimensionalen Querschnitt, der die dritte, sich

flächenhaft erstreckende Dimension unberücksichtigt lässt. Die enge Beziehung dieser Strukturen zu Mitochondrien, wie sie von Boquist (1970) hervorgehoben wird, konnten wir ebenfalls beobachten. Auch sie entspricht der engen Nachbarschaft der parallelen Ergastoplasmaschlüche zu den Mitochondrien in sekundär hyperplastischen Epithelkörperchen. Die direkte oder indirekte Beteiligung der Mitochondrien an der Bildung und Funktion der „annulate lamellae“ (Boquist, 1970) ist demnach möglich. Jedoch konnten wir keine weiteren beweiskräftigen Befunde hierfür finden. Die funktionelle Bedeutung der „annulate lamellae“ ist letztlich unbekannt. Wegen der Beziehung zum rauen endoplasmatischen Reticulum ist auch eine Beziehung zur Protein- und Hormonsynthese anzunehmen. Da „annulate lamellae“ vorwiegend in unreifen Zellen, nach chemischen Einwirkungen und bei Tumorzellen beobachtet wurden, handelt es sich offenbar um einen Ausdruck einer besonders raschen, beschleunigten oder pathologischen Zellproliferation.

Literatur

- Altenähr, E.: Zur Ultrastruktur der Rattenepithelkörperchen bei Normo-, Hyper- und Hypocalämie. Applikation von Parathormon, Thyreocalcitonin, Dihydrotachysterin, Glycerophosphat und verschiedener Diät. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **351**, 122—141 (1970).
- Lietz, H.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen zur Ultrastruktur von Epithelkörperchen und C-Zellen der Schilddrüse bei verschiedenen Funktionszuständen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **54**, 360—367 (1970).
- Seemann, N., Seifert, G.: Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen. In: V. Bay (Hrsg.), *Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus*, S. 1—61. Stuttgart: Ferdinand Enke 1969.
- Bargmann, W.: Die Epithelkörperchen. In: W. von Möllendorff (Hrsg.), *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. VI/2, S. 137—196. Berlin: Springer 1939.
- Bartelheimer, H., Kuhlencordt, F.: Primärer, sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus. *Med. Klin.* **62**, 821—825 (1967).
- Bartsch, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Epithelkörperchen bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **54**, 682—683 (1970).
- Berson, S. A., Yalow, R. S.: Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia, and bronchogenic carcinoma. *Science* **154**, 907—909 (1966).
- Black, W. C.: Correlative light and electron microscopy in primary hyperparathyroidism. *Arch. Path.* **88**, 225—241 (1969).
- Haff, R. C.: The surgical pathology of parathyroid chief cell hyperplasia. *Amer. J. clin. Path.* **53**, 565—579 (1970).
- Slatopolsky, E., Elkan, J., Hoffstein, P.: Parathyroid morphology in suppressible and nonsuppressible renal hyperparathyroidism. *Lab. Invest.* **23**, 497—509 (1970).
- Boquist, L.: Annulate lamellae in human parathyroid adenoma. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **6**, 234—246 (1970).
- Davis, R., Enders, A. C.: Light and electron microscopic studies of the parathyroid gland. In: R. O. Greep and R. V. Talmage (eds.), *The parathyroids*, p. 76—92. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1961.
- Eder, M.: Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörperchenhyperplasien. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 301—323 (1961).
- Experimentelle und histochemische Untersuchungen über herdförmige Hyperplasien im Epithelkörperchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 324—336 (1961).
- Eger, W., Lessen, H. van: Beiträge zu einer funktionellen Deutung der Zelltypen menschlicher Epithelkörperchen mit Wertung ihres Verhaltens bei einzelnen Krankheitszuständen. *Beitr. path. Anat.* **114**, 323—354 (1954).

- Elliott, R. L., Arhelger, R. B.: Fine structure of parathyroid adenomas. With special reference to annulate lamellae and septate desmosomes. *Arch. Path.* **81**, 200—212 (1966).
- Farquhar, M. G.: Origin and fate of secretory granules in cells of the anterior pituitary gland. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **23**, 346—351 (1961).
- Wellings, S. R.: Electron microscopic evidence suggesting secretory granule formation within the Golgi apparatus. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 319—322 (1957).
- Fries, D., Feroldi, J., Lesbros, F., David, M.: Brunat, N., Banssillon, N., Saubier, E., Traeger, J.: Hyperparathyroidisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique traité par parathyroïdectomie subtotal; ultrastructure des parathyroïdes. *Rev. Lyonnaise de Med.* 1967, 1—12.
- Hara, J., Nagatsu, I.: Ultrastructural changes in the parathyroid glands by the injection of parathormone in rats. *Okajimas Folia anat. jap.* **44**, 99—133 (1968).
- Holzmann, K., Lange, R.: Zur Zytologie der Glandula parathyreoidea des Menschen. Weitere Untersuchungen an Epithelkörperchenadenomen. *Z. Zellforsch.* **58**, 759—789 (1963).
- Kessel, R. G.: Annulate lamellae. *J. Ultrastruct. Res., Suppl.* **10**, 1—82 (1968).
- Lacy, P. E.: Electron microscopy of the normal islets of Langerhans. Studies in the dog, rabbit, guinea pig and rat. *Diabetes* **6**, 498—507 (1957).
- Lange, R.: Zur Histologie und Zytologie der Glandula parathyreoidea des Menschen. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an Epithelkörperchenadenomen. *Z. Zellforsch.* **53**, 756—828 (1961).
- Lever, J. D.: Cytological appearance in the normal and activated parathyroid of the rat. A combined study by electron and light microscopy with certain quantitative assessments. *J. Endocr.* **17**, 210—217 (1958).
- Lietz, H.: Zur Ultrastruktur der C-Zellen in der Rattenschilddrüse bei gestörtem Calciumstoffwechsel. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **350**, 136—149 (1970).
- Marshall, R. B., Roberts, D. K., Turner, R. A.: Adenomas of the human parathyroid. Light and electron microscopic study following selenium 75 methionine scan. *Cancer (Philad.)* **20**, 512—524 (1967).
- Mazzocchi, G., Meneghelli, V., Serafini, M. T.: The fine structure of the parathyroid glands in the normal, the rachitic and the bilaterally nephrectomized rat with special interest to their secretory cycle. *Acta anat. (Basel)* **68**, 550—566 (1967).
- Melick, R., Martin, T. J.: Immunoassay of parathyroid hormone in human plasma. In: R. V. Talmage, L. F. Belanger (eds.), *Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)*, p. 440—441. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968.
- Munger, B. L.: A light and electron microscopic study of cellular differentiation in the pancreatic islets of the mouse. *Amer. J. Anat.* **103**, 275—312 (1958).
- Roth, S. I.: The cytology of the normal parathyroid glands of man and virginia deer. A light and electron microscopic study with morphologic evidence of secretory activity. *J. Cell Biol.* **16**, 379—400 (1963).
- Palay, S. L.: The morphology of secretion. In: S. L. Palay (ed.), *Frontiers of cytology*, p. 305—342. New Haven: Yale University Press 1958.
- Perkin, A. B., Bader, H. J., Tashjian, A. A., Jr., Goldhaber, P.: Immunofluorescent localization of parathyroid hormone in extracellular spaces of bovine parathyroid gland. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **128**, 218—211 (1968).
- Potts, J. T., Reitz, R. E., Deftos, L. J., Kaye, M. B., Richardson, J. A., Buckle, R. M., Aurbach, G. D.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Arch. intern. Med.* **124**, 408—412 (1969).
- Rohr, H. P., Krässig, B.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Sekretionsmodus des Parathormons. Beitrag zu einer lysosomalen Mitbeteiligung bei Sekretionsvorgängen in endokrinen Drüsen. *Z. Zellforsch.* **85**, 271—290 (1968).
- Roth, S. I., Munger, B. L.: The cytology of the adenomatous, atrophic, and hyperplastic parathyroid glands of man. A light and electron-microscopic study. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 389—410 (1962).
- Olen, E., Hansen, L. S.: The eosinophilic cells of the parathyroid (oxyphil cells), salivary (oncoocytes), and thyroid (Hürthle cells) glands. Light and electron microscopic observations. *Lab. Invest.* **11**, 933—941 (1962).

- Roth, S. I., Raisz, L. G.: Effect of calcium concentration on the ultrastructure of the rat parathyroid in organ culture. *Lab. Invest.* **13**, 331—345 (1964).
- — The course and reversibility of calcium effect on the ultrastructure of the rat parathyroid gland in organ culture. *Lab. Invest.* **15**, 1187—1211 (1966).
- Roth, S. I.: The ultrastructure of primary water-clear cell hyperplasia of the parathyroid glands. *Amer. J. Path.* **61**, 233—248 (1970).
- Marshall, R. B.: Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. *Arch. intern. Med.* **124**, 397—406 (1969).
- Seemann, N.: Über Vorkommen und funktionelle Bedeutung wasserheller Zellen in menschlichen Epithelkörperchen. *Med. Welt* **18**, 2336—2339 (1967).
- Seifert, G., Seemann, N.: Tertiärer Hyperparathyreoidismus. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1943—1946 (1967).
- Selzman, H. H., Fechner, R. E.: Oxyphil adenoma and primary hyperparathyroidism: Clinical and ultrastructural observations. *J. Amer. med. Ass.* **99**, 359—361 (1967).
- Sheldon, H.: On the water-clear cell in the human parathyroid gland. *J. Ultrastruct. Res.* **10**, 377—383 (1964).
- Sherwood, L. M., Mayer, G. P., Ramberg, C. F., Kronfeld, D. S., Aurbach, G. D., Potts, J.T., Jr.: Regulation of parathyroid secretion: Proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. *Endocrinology* **83**, 1043—1051 (1969).
- Smith, R. E., Farquhar, M. G.: Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. *J. Cell Biol.* **31**, 319—347 (1966).
- Sommers, S. C., Young, Th. L.: Oxyphil parathyroid adenomas. *Amer. J. Path.* **28**, 673—689 (1952).
- Stoeckel, M. E., Porte, A.: Observations ultrastructurales sur la parathyroïde des souris. I. Etude chez la souris normale. *Z. Zellforsch.* **73**, 488—502 (1966).
- — Observations ultrastructurales sur la parathyroïde des souris. II. Etude expérimentale. *Z. Zellforsch.* **73**, 503—520 (1966).
- Trier, G. S.: The fine structure of the parathyroid gland. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 13—22 (1958).
- Weymouth, R. J., Seibel, H. R.: An electron microscopic study of the parathyroid glands in man: evidence of secretory material. *Acta endocr. (Kbh.)* **61**, 334—342 (1969).
- Sheridan, M. N.: Fine structure of human parathyroid glands: normal and pathological. *Acta endocr. (Kbh.)* **53**, 529—546 (1966).

Dr. Eberhard Altenähr
Prof. Dr. Gerhard Seifert
Pathologisches Institut der Universität
BRD-2000 Hamburg 20, Martinistraße 52
Deutschland