

Zur Ultrastruktur der Nebenniere beim Cushing-Syndrom

H. MITSCHKE, W. SAEGER und K. DONATH

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

Eingegangen am 15. März 1971

Ultrastructural Study of Adrenal Cortex in Cushing's Syndrome

Summary. Light and electron microscopic examination of adrenal cortices from 4 cases with classical laboratory and clinical features of Cushing's syndrome was performed. Pathologic examination revealed diffuse adrenal cortical hyperplasia and nodular configuration. The cells were predominantly compact in type. Ultrastructural alterations consisted in swelling of the very numerous mitochondria with a rather empty appearance. The prominent agranular endoplasmic reticulum shows various degrees of dilatation. The lipid vacuoles are reduced in number. There is a close structural relationship between lipid vacuoles and mitochondria with fusion of membranes and discontinuity of membranes in some occasions. The cells with numerous lipid vacuoles resemble normal cells of the outer zona fasciculata. In the second case there was an association of Cushing's syndrome with an increased production of aldosterone and androgens. Ultrastructural changes in this case were thick walled intra-mitochondrial tubules and whorled membranous structures of the agranular endoplasmic reticulum. These are considered as morphological equivalents to altered hormonal function of the adrenal cortex.

Zusammenfassung. Vier Fälle eines gesicherten Cushing-Syndroms wurden licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die diffus verbreiterte Nebennierenrinde oder die Noduli waren überwiegend aus kompakten Zellen aufgebaut. Die Veränderungen an den Mitochondrien, dem endoplasmatischen Reticulum und den Liposomen entsprachen Befunden, wie sie auch tierexperimentell nach ACTH-Stimulation beschrieben wurden. Die Mitochondrien zeigen eine Vermehrung und Schwellung mit Rarefizierung der Innenstrukturen, das glatte endoplasmatische Reticulum eine vesiculäre Transformation, die Lipidvacuolen eine Vergrößerung. Außerdem bestehen sehr enge räumliche Beziehungen zwischen den Lipidvacuolen und den Mitochondrien bis hin zur unmittelbaren Einbeziehung in das Mitochondrieninternum. Die lipidreichen spongicytären Zellen der äußeren Rinde ergeben weitgehend das Bild normaler Fasciculatazellen. Darüber hinaus waren in einem Fall mit gleichzeitig nachgewiesener gesteigerter Aldosteron- und Androgenausscheidung auch ultrastrukturelle Besonderheiten in Form elektronendichter paralleler mitochondrialer Innenstrukturen und dichter geordneter Lamellen des endoplasmatischen Reticulum zu verzeichnen. Dieser Befund wird als ultrastrukturelles Äquivalent einer besonderen hormonalen Funktion der Nebennierenrinde interpretiert.

Beim Cushing-Syndrom lassen sich in der Nebennierenrinde diffuse und noduläre Hyperplasien (75 % der Fälle), Adenome (12 %) und Carcinome (13 %) (Symington, 1969) unterscheiden. Cytologisch finden sich helle spongicytäre und dunklere kompakte Zellen, die lichtmikroskopisch den normalen Zellen der Nebennierenrinde gleichen. Elektronenoptisch heben sich gerade die kompakten Zellen durch ultrastrukturelle Veränderungen von den normalen Zellen der Zona fasciculata und reticularis ab.

Als Besonderheit sind solche Fälle von Cushing-Syndrom anzusehen, bei denen neben einer gesteigerten Cortisolproduktion auch erhöhte Androgen- und

Aldosteronwerte vorliegen (Gray et al., 1967). Aus einer Analyse derartiger seltener Beobachtungen erscheint eine Aussage zu der Frage möglich, ob Korrelationen zwischen Ultrastruktur und Hormonbildung bestehen. Von mehreren Autoren liegen Arbeiten zur Ultrastruktur der Nebennierenrinde unter diesem Gesichtspunkt mit uneinheitlichen Ergebnissen vor.

Wir hatten Gelegenheit, die Nebennieren bei vier Fällen eines klinisch gesicherten Cushing-Syndroms histologisch und elektronenmikroskopisch zu untersuchen und die Befunde miteinander zu vergleichen. Dabei sind wir besonders folgenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Welche ultrastrukturellen Unterschiede lassen sich in der Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom im Vergleich zur normalen Nebenniere erheben?

2. Lassen sich die elektronenoptischen Befunde mit der jeweils unterschiedlichen hormonalen Funktion korrelieren?

Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten die operativ entfernten Nebennieren von 4 Patienten, bei denen durch Hormonbestimmungen und Funktionsteste die Diagnose eines Cushing-Syndroms gesichert worden war. Die Diagnostik und postoperative Therapie erfolgte in der II. Medizinischen Universitätsklinik (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Nowakowski). Die Operatoren waren Prof. Dr. Bay und Priv.-Doz. Dr. Farthmann, Chirurgische Universitätsklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. F. Stelzner). Es wurden etwa 20 Gewebsstücke von jeder Nebenniere für die Elektronenmikroskopie aufgearbeitet. Die Fixierung erfolgte in 3% Glutaraldehyd/Cacodylatpuffer pH 7,2–7,4; Nachfixierung mit s-Collidin-gepuffertem Osmiumtetroxyd; Einbettung in Epon 812. Es wurden toluidinblaugefärbte Semidünnabschnitte angefertigt, nach denen die Auswahl für die Ultradünnabschnitte getroffen wurde. Diese wurden auf dem Ultramikrotom Reichert geschnitten, auf unbefilmte Netze aufgezogen und mit alkoholischem Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Mikroskopiert wurde mit dem Elmiskop I der Firma Siemens (bei 80 kV).

Histologische und elektronenmikroskopische Befunde

Fall 1. E. Sch., 50jährige Frau (J.-Nr. 1068/70): 11 g schwere linke und 12 g schwere rechte Nebenniere mit makroskopisch diffuser Verbreiterung der Rinde. Diese zeigt eine streifig gelbe Außenzone und eine dunklere, braun verfärbte Innenzone.

Histologisch überwiegen in den äußeren Rindenbereichen helle lipidreiche, in der Innenzone kompakte, lipidarme Zellen. Herdförmig ist auch ein Umbau in noduläre hellzellige Formationen erkennbar.

Elektronenoptisch liegen in den hellen Zellen zahlreiche membranbegrenzte Lipidvacuolen vor, die „randlich“ einen schmalen, osmophilen Lipidsaum enthalten (Abb. 1). Die kompakten Zellen sind fast lipidfrei. In ihrem Cytoplasma überwiegen große, dicht gelagerte, meist rundliche Mitochondrien mit sehr variablen Innenstrukturen. Teilweise sind nur spärlich periphere Tubuli und Cristae erhalten; daneben liegen vesiculäre sowie cyclische lamelläre Strukturen vor (Abb. 2). Die Mitochondrien zeigen oft eine enge Beziehung zu den Lipidvacuolen unter Fusion und Fragmentierung der Membranen (Abb. 1). Vereinzelt scheint ein direkter kontinuierlicher Zusammenhang zwischen dem Mitochondrieninternum und dem Inhalt der Lipidvacuolen zu bestehen. Das prominente glatte endoplasmatische Reticulum besteht aus dicht gepackten tubulären Lamellen, die oft vesiculär erweitert sind. Granuläres endoplasmatisches Reticulum ist nur herdförmig ausgebildet. Vorwiegend in den kompakten Zellen liegen zahlreiche Lysosomen-Lipid-Pigment-Komplexe (sog. pigment-bodies; Abb. 2). Der Golgi-Apparat ist oft prominent, der Kernmembranspalt erweitert. Die Zellen zeigen eine deutliche Verzahnung der Zellmembranen sowie Mikrovilli unterhalb der Basalmembran. Vereinzelt liegen um die Endothelzellen der Capillaren Kollagenfibrillen.

Fall 2. A. H., 29jährige Frau (J.-Nr. 6864/70): Zur Untersuchung gelangte eine 8 g schwere rechte Nebenniere mit bereits makroskopisch sichtbaren, einzelnen braun verfärbten



Abb. 1. Fall 1, J.-Nr. 1068/70: Helle Zelle mit großen, membranbegrenzten Lipidvacuolen (L) und Mitochondrien mit tubulärer und vesiculärer Innenstruktur (M). Herdförmige Fusion und Fragmentierung der Membranen von Mitochondrien (I) und Lipidvacuolen (2). $\times 40700$

Noduli. Die Rinde ist kaum verbreitert und intensiv braun verfärbt, lediglich unmittelbar subcapsulär ein schmaler gelblicher Saum sichtbar.

Histologisch und im Semidünnabschnitt sieht man einen Umbau der Rinde in Noduli, zwischen denen vermehrt kollagenes und retikuläres Bindegewebe entwickelt ist. Die Noduli

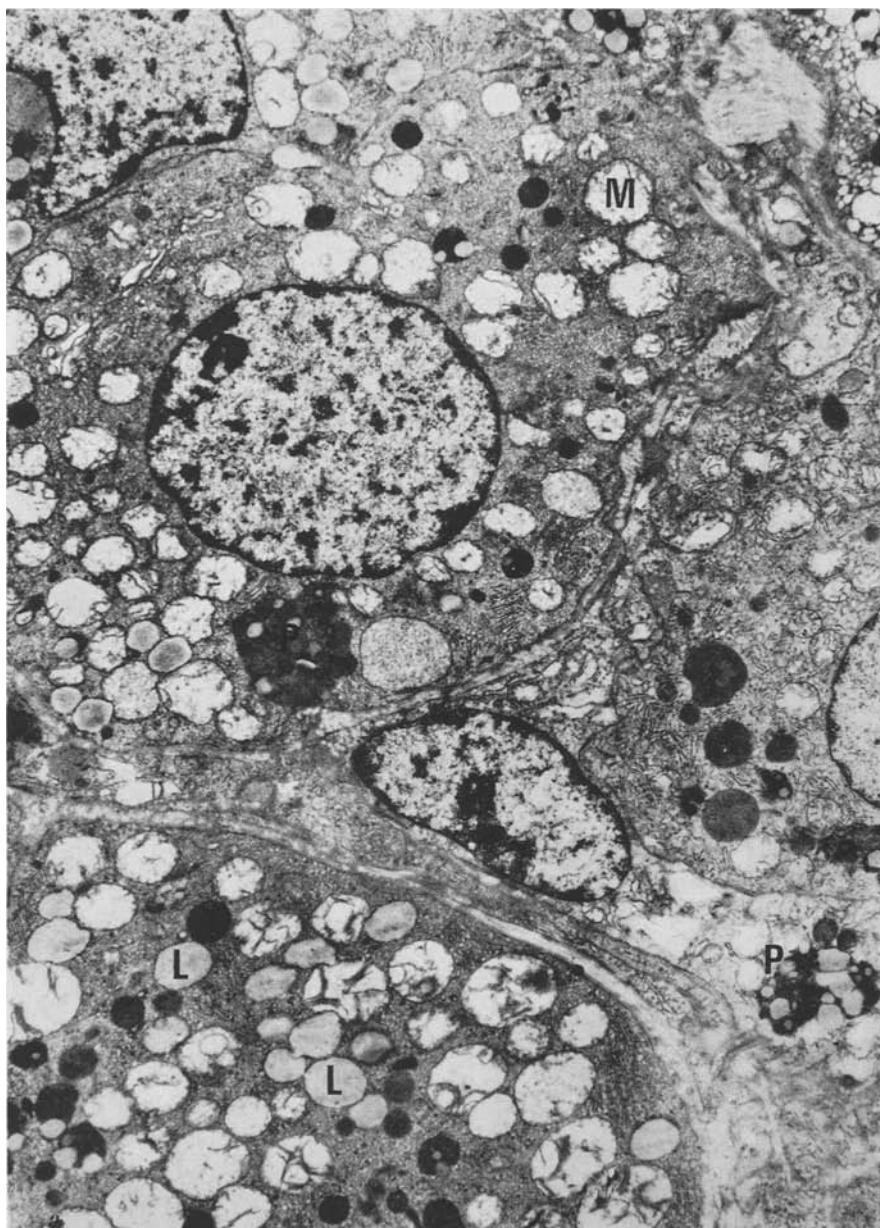


Abb. 2. Fall 1, J.-Nr. 1068/70: Kompakte Zelle mit wenigen Lipidvacuolen (L), geschwollenen Mitochondrien (M) und Pigmentkomplexen (P). $\times 7200$

sowie die dazwischen gelegenen Rindenformationen sind überwiegend aus kompakten Zellen aufgebaut, die reichlich Pigment enthalten. In den äußeren Rindenschichten liegen auch lipidreichere helle Zellen. Die Glomerulosa erscheint herdförmig verbreitert.

Elektronenmikroskopisch sind in dem mit Poren versehenen Endothel vesiculäre Einschlüsse nachweisbar. Zwischen Endothel und Nebennierenrindenzelle liegen zwei Basal-

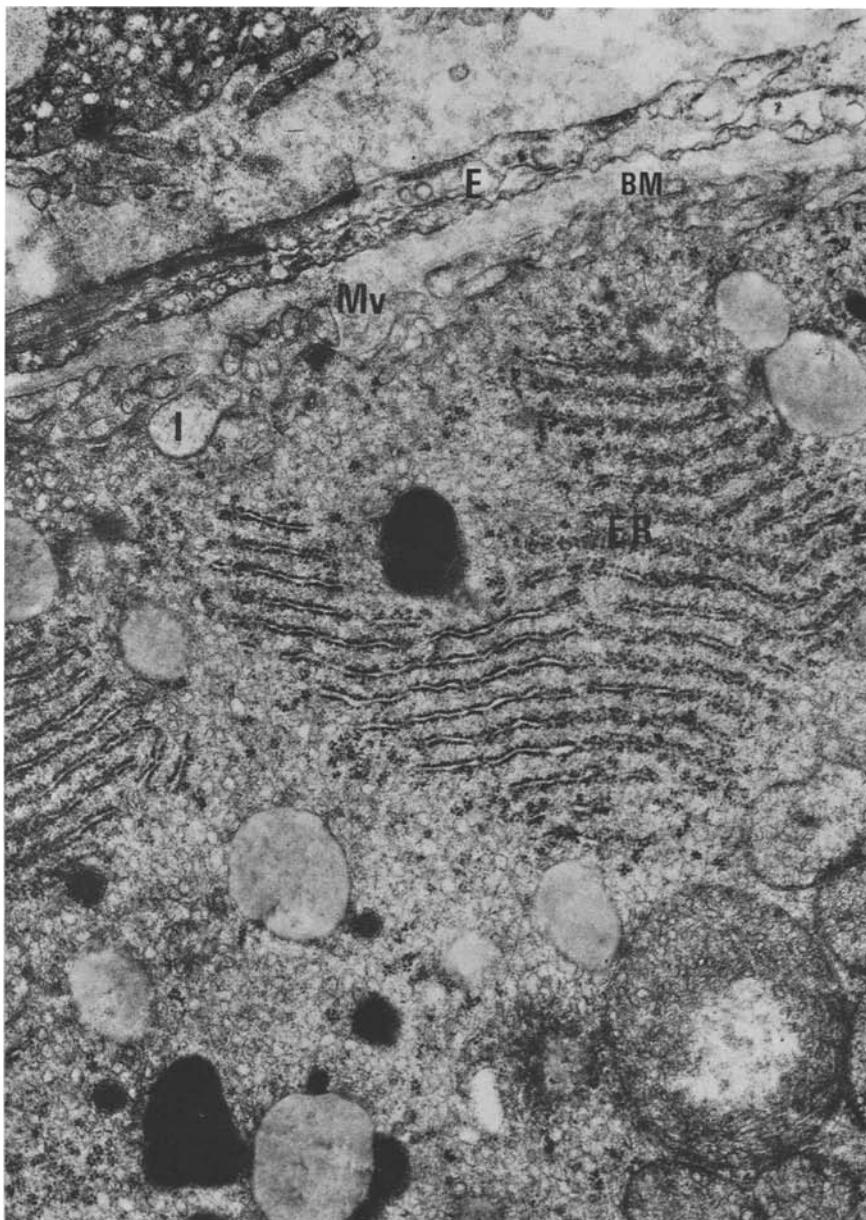


Abb. 3. Fall 2, J.-Nr. 6864/70: Nebennierenrinden Zelle mit zahlreichen Mikrovilli (Mv) und Invagination der Zellmembran (I) sowie reichlichem granulärem endoplasmatischen Retikulum (ER). Ausbildung je einer Basalmembran (BM) zwischen Nebennierenrinden- und Endothelzelle (E). $\times 14000$

membranen. Unterhalb der zellnahen Basalmembran zeigt die Zellmembran mikrovillöse Projektionen. Nahe den Mikrovilli liegen dickwandige Vesikel, die zum Teil als Invaginationen mit dem Intercellularraum in direkter Verbindung stehen (sog. coated vesicles). Aufällig ist ein prominentes, in der Zellperipherie gelegenes granuläres endoplasmatisches Reti-

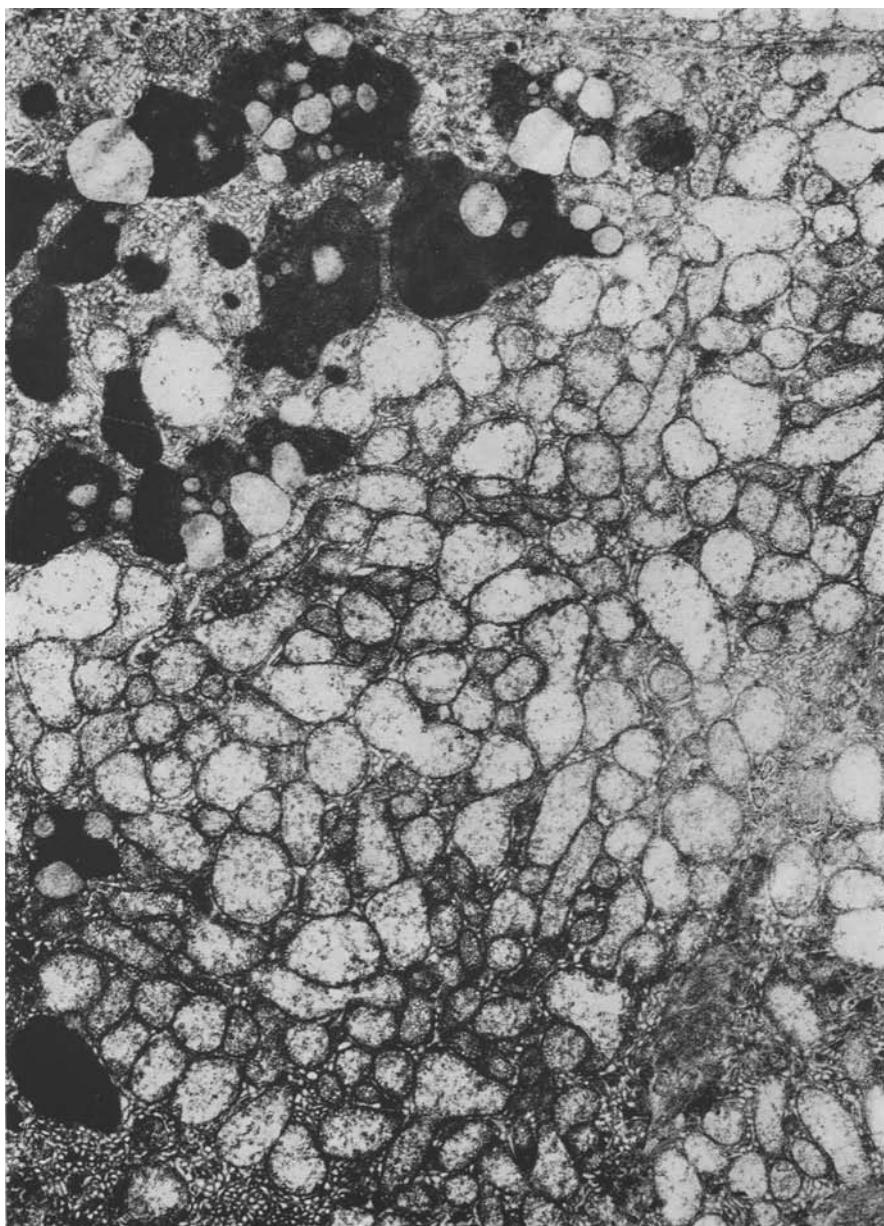


Abb. 4. Fall 2, J.-Nr. 6864/70: Kompakte Zelle mit zahlreichen dichtgelagerten Mitochondrien und großen Lipid-Pigmentkomplexen. $\times 8800$

ulum (Abb. 3). Daneben findet sich gleichfalls reichlich glattes endoplasmatisches Reticulum mit tubulo-vesiculären Strukturen. Die Mitochondrien sind in den äußeren Rindenschichten elongiert, teils hantelförmig. Daneben finden sich alle Übergänge zu sphärischen Formen (Abb. 4). Intramitochondrial sieht man zahlreiche parallel gebündelte, oft gestreckt verlaufende elektronendichtere Doppelmembranen (Abb. 5), ferner ringförmig angeordnete lamelläre

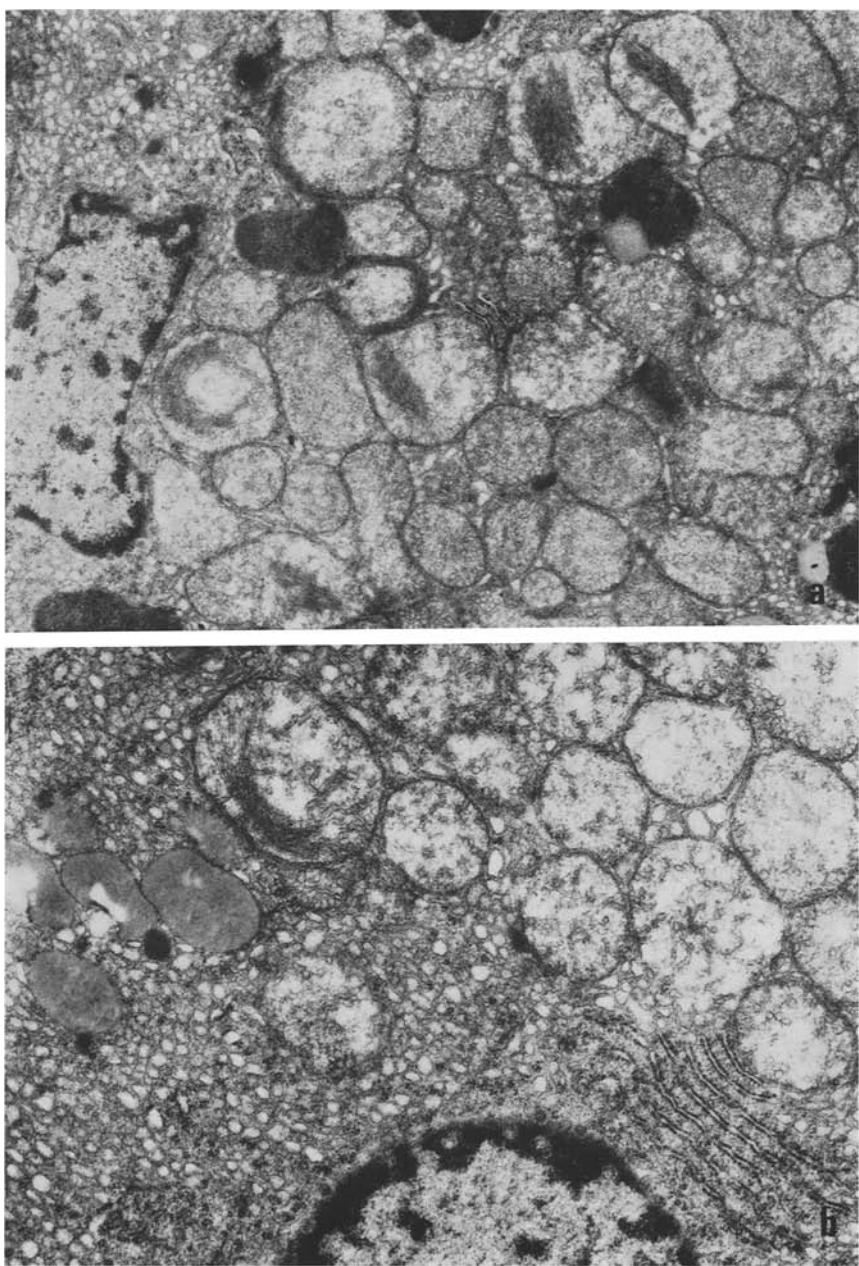


Abb. 5a u. b. Fall 2, J.-Nr. 6864/70: Kompakte Zelle. a Elektronendichte lamelläre Innenstrukturen der Mitochondrien. $\times 11200$. b Prominentes, überwiegend agranuläres endoplasmatisches Reticulum, zahlreiche geschwollene Mitochondrien und osmiophile Lipidvacuolen. $\times 12600$

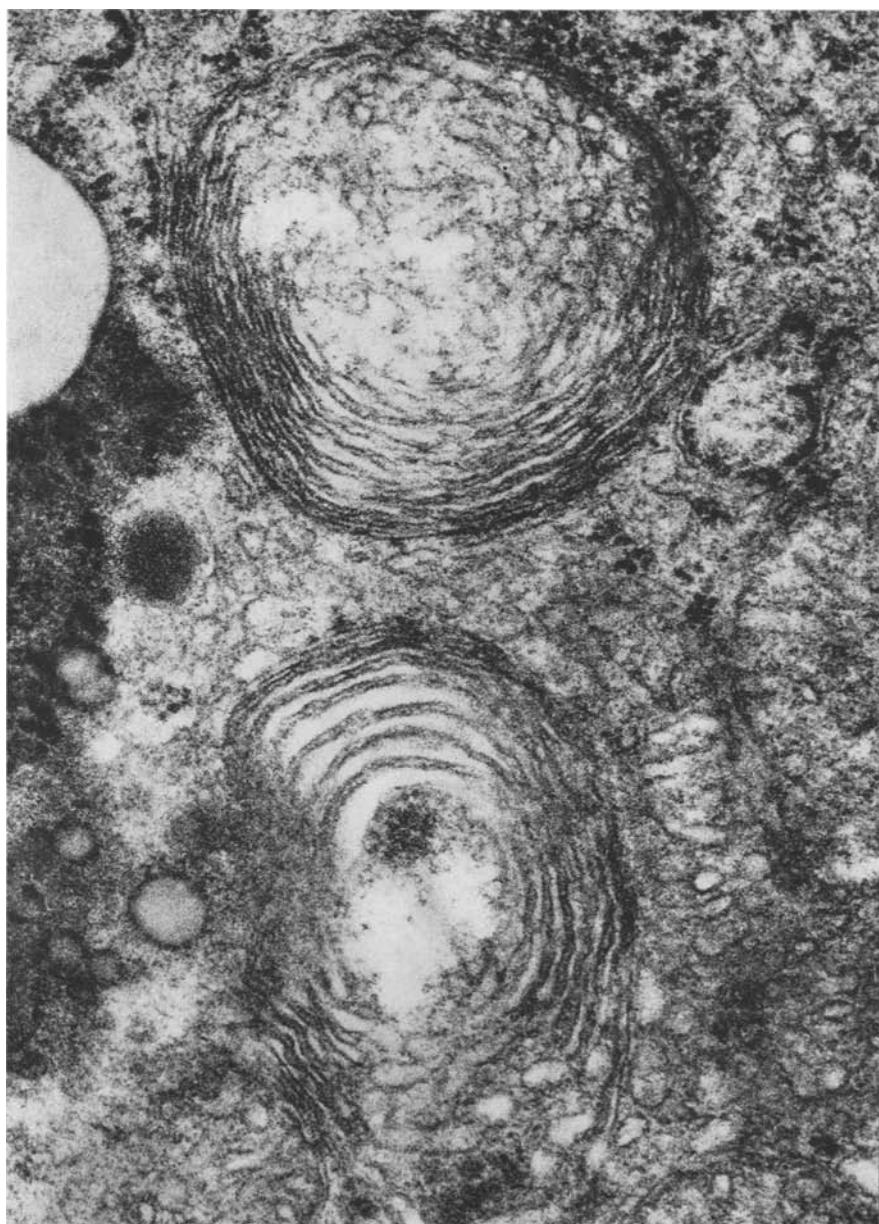


Abb. 6. Fall 2, J.-Nr. 6864/70: Kompakte Zelle. Zirkuläre Lamellenstrukturen der Mitochondrien mit Übergang in das endoplasmatische Reticulum. $\times 47100$

Innenstrukturen, die stellenweise unter Verlust der äußeren mitochondrialen Doppelmembran direkte Beziehung zum endoplasmatischen Reticulum gewinnen (Abb. 6). Die Lipidvacuolen sind teils schwach osmiophil und membranbegrenzt, teils liegen sie frei im Cytoplasma. Sie treten gerade in diesem Fall an Zahl und Größe weniger hervor. Dagegen finden sich hier sehr

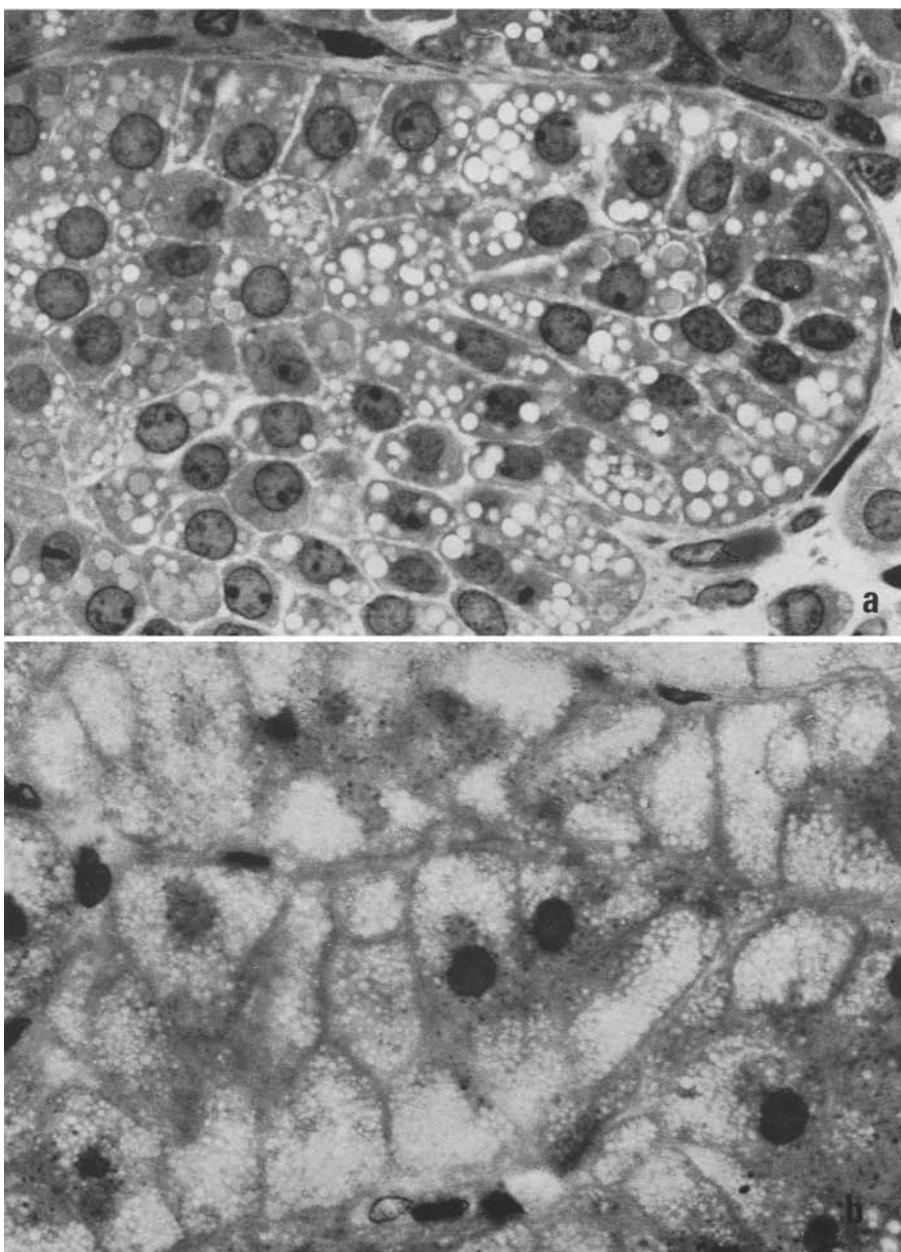


Abb. 7a u. b. Fall 3, J.-Nr. 10379/70: Semidünnabschnitt, Toluidinblaufärbung. a Äußere Rindenschicht mit lipidreichen Zellen. b Schaumige Zellen der tieferen Rindenschichten. $\times 1000$

zahlreiche große Pigment-Komplexe (Abb. 4). Der Kernmembranspalt ist erweitert. Die Kerne zeigen gelegentlich bizarre Strukturen, wobei eine enge Beziehung zwischen Mitochondrien und Kern nachweisbar ist. Vereinzelt enthalten die Zellkerne Einschlüsse, die aus

optisch leeren, glatt begrenzten Vesikeln bestehen und von elektronendichteren Lamellen umgeben sind.

Fall 3. P. L., 18jähriger Mann (J.-Nr. 10379/70): 8,5 g schwere rechte und 7,5 g schwere linke Nebenniere mit mäßiger diffuser Hyperplasie.

Histologisch und im Semidünnsschnitt sieht man ferner einzelne subcapsuläre Noduli. Es findet sich nur eine schmale äußere lipidreiche Rindenzone (Abb. 7). Überwiegend ist die breite Rinde aus kompakten Zellen aufgebaut, der Pigmentgehalt vermehrt.

Elektronenmikroskopisch sind zahlreiche einfach gebaute Zellen sichtbar. Diese besitzen große Kerne mit unregelmäßiger lockerer Chromatinverteilung und relativ spärlich Cytoplasma mit nur wenigen Organellen. Die Zellmembranen sind häufig miteinander verzahnt. Daneben finden sich gerade in der Innenzone Zellen, die im Semidünnsschnitt ein schaumig-feinvacuoläres Cytoplasma aufweisen (Abb. 7). Diese Strukturen erweisen sich elektronenoptisch als dichte Verbände von geschwollenen Mitochondrien mit spärlichen Innenstrukturen. Dazwischen liegen schwach osmiophile, homogene Lipidvacuolen. Das Lipid kommuniziert vereinzelt mit den inneren mitochondrialen Lamellen bei herdförmiger Fragmentierung der äußeren Mitochondrienmembranen. In lipidreichen Zellen ist das endoplasmatische Reticulum stellenweise in cyclischen Membranen um die Lipidvacuolen angeordnet. Diese Zellen besitzen ferner chromatindichte, unregelmäßig geformte Zellkerne mit deutlichem Nucleolus und erweitertem Kernmembranspalt.

Fall 4. R. Sch., 27jährige Frau (J.-Nr. 17078/70): 6 g schwere rechte und 7 g schwere linke Nebenniere mit mäßig diffuser Rindenhyperplasie. Die äußere Rindenzone erscheint relativ lipidreich.

Dem entspricht der histologische Befund mit einem Aufbau aus spongiozytären Zellen der äußeren und überwiegend kompakten Zellen der inneren Rindenschicht. Der Pigmentgehalt ist nur mäßig.

Elektronenoptisch sind in der Zona glomerulosa typische elongierte Mitochondrien mit leiterförmigen Cristae nachweisbar. Daneben enthalten die Glomerulosazellen einzelne Lipidvacuolen. Die Zellmembranen sind deutlich verzahnt. Diese Verzahnungen sind auch in den übrigen Rindenschichten anzutreffen. Besonders deutlich sind die Golgi-Felder mit zahlreichen dickwandigen, von Ribosomen besetzten Vesikeln (sog. coated vesicles). Ferner liegen Pigment-Komplexe vor, die teils angedeutete Konfigurationen von Myelinfiguren zeigen.

Besprechung der Befunde

Elektronenoptisch ergeben sich an der Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom Veränderungen der Zellorganellen sowie des Intercellularraumes in unterschiedlicher Ausprägung abweichend vom Normalbefund. Das *Endothel* ist kaum verdickt, bei der nodulären Hyperplasie jedoch von reichlich kollagenen Fibrillen umgeben (MACKAY, 1969). An zahlreichen Stellen besitzt das Endothel Poren. Dieser Befund konnte auch an der normalen menschlichen Nebenniere (Mackay, 1969), beim primären Aldosteronismus (Propst, 1965) sowie bei der Rattennebenniere (Yamori et al., 1961) erhoben werden. Zwischen Endothelzelle und Nebennierenzelle sind zwei *Basalmembranen* entwickelt, die streckenweise verdickt erscheinen (Propst, 1965; Mackay, 1969). Die *Zellmembran* erfährt in allen untersuchten Bereichen eine Vergrößerung der Oberfläche durch zahlreiche *Mikrovilli*, die sich fingerförmig unter der Basalmembran in den Intercellularspalt erstrecken (Long und Jones, 1967a). Diese sowie typische Verzahnungen und Interdigitationen der Zellmembranen treten auch bei der normalen Nebenniere, und zwar bevorzugt in der inneren Zona fasciculata und reticularis auf (Long und Jones, 1967a; Mackay, 1969). Den mikrovillösen Projektionen benachbart liegen einzelne Vesikel und Invaginationen der Zellmembran mit einer charakteristischen verdickten, elektronendichten Wand (sog. coated vesicles). Gleichartige Vesikel, deren Wand von Ribosomen besetzt ist, finden sich auch

nahe den Golgi-Feldern (Long und Jones, 1967 b; Mackay, 1969). Die Zahl der Mikrovilli und der dickwandigen Vesikel soll ein Hinweis für eine gesteigerte Mikropinocytose sein (Long und Jones, 1967 a; Mackay, 1969). Wir deuten die Vesikel im Golgi-Feld als Kondensationsprodukte aus Anteilen des granulären endoplasmatischen Reticulum. Neben einer gesteigerten Mikropinocytose dienen diese Zellorganellen möglicherweise auch der vermehrten Ausschleusung von Substanzen aus der Zelle in das Interstitium.

Die auffälligsten Veränderungen zeigten sich an den *Mitochondrien*. Auch tierexperimentell lassen sich durch ACTH-Stimulation typische und dem Cushing-Syndrom des Menschen analoge Veränderungen dieser Organellen erzeugen. Sie bestehen einmal in einer Größenzunahme und erheblichen Vermehrung der Mitochondrien. Diese enthalten vesiculäre innere Membranen, die äußere Mitochondrienmembran wird unscharf (Ashworth et al., 1959). Darüber hinaus traten bei der Ratte Membrandefekte auf, so daß das Mitochondrieninternum mit dem Cytoplasma kommuniziert (Carr, 1961). Es wurden sowohl sphärische als auch elongierte Formen der Mitochondrien beschrieben (Miller, 1953).

Nach Hypophysektomie blieben die Mitochondrien bei der Ratte zunächst relativ groß bei weitgehendem Verlust der Innenstrukturen mit meist leer erscheinender Matrix (Borowicz, 1965). Diese Veränderungen betrafen vor allem die Zona reticularis (Idelman, 1970). Die normalerweise vesiculären Innenstrukturen der Mitochondrien in der Zona fasciculata wurden in spärliche tubuläre wie in den Glomerulosazellen transformiert (Sabatini et al., 1962; Idelman, 1970). Nach ACTH-Gaben normalisierten sich die Mitochondrien der Fasciculata wieder; ferner traten kleinere Vesikel auf, die durch Poren der äußeren Mitochondrienmembran hindurchgeschleust wurden (Sabatini et al., 1962; Borowicz, 1965; Idelman, 1970). Diese Öffnungen der äußeren Mitochondrienmembranen sollen in Relation zur ACTH-Stimulation und Corticoidproduktion stehen (Nishikawa et al., 1963).

Wie im Tierversuch wurde auch beim Menschen nach ACTH-Gaben eine Vermehrung sowie Größenzunahme der Mitochondrien beobachtet (Carr, 1961). Übereinstimmend wird beim Cushing-Syndrom über eine erhebliche Variabilität der Mitochondrienstruktur berichtet (Reidbord und Fisher, 1968; Mackay, 1969). Wir finden in den kompakten Zellen dichte Mitochondrienkomplexe. An Innenstrukturen sieht man nur selten leistenförmige Cristae wie normalerweise in der Zona glomerulosa. Häufiger sind vesiculäre Innenstrukturen wie in der normalen Zona fasciculata. Überwiegend trifft man Mitochondrien mit erheblich reduzierten Innenstrukturen und nur spärlichen peripheren Tubuli bei weitgehend optisch leerer Matrix wie in der Zona reticularis an. Gleichartige Veränderungen wurden auch von anderen Autoren beschrieben (Reidbord und Fisher, 1968; Mackay, 1969; Idelman, 1970). Eine Besonderheit stellen in unserem zweiten Fall, einer Patientin mit gleichzeitig nachgewiesener erhöhter Aldosteron- und Androgenproduktion, elektronendichte parallel verlaufende Lamellen in den Mitochondrien dar. Ähnliche Veränderungen in allerdings ausgeprägterer Form konnten Giacomelli et al. (1965) bei Ratten nachweisen, bei denen die Glomerulosa durch Natriumentzug stimuliert war. Sie sahen diese Veränderungen im Zusammenhang mit mitochondrialen Einschlüssen als Substrat einer gesteigerten Aldosteronproduktion an. Außerdem können wir im zweiten Fall als weitere Besonderheit

Systeme aus parallel angeordneten, oft zirkulär verlaufenden Lamellen des glatten endoplasmatischen Reticulum beobachten, die stellenweise in die äußere Mitochondrienmembran übergehen. Diese geordneten Membransysteme sind von Christensen und Fawcett (1966) bei der Leydigzelle der Maus beschrieben. Neben einem Zusammenlaufen mit der äußeren Mitochondrienmembran waren in den Leydigzellen im Zentrum ferner Lipideinschlüsse nachweisbar. Diese Ähnlichkeiten in der Ultrastruktur können möglicherweise das Substrat für die gesteigerte Androgenproduktion im zweiten Fall darstellen.

Andererseits wurden wirbelartige Verdichtungen parallel verlaufender *Membranen des endoplasmatischen Reticulum* in den Steroidhormon-bildenden Zellen nach entsprechender Stimulation mit ACTH oder mit Gonadotropinen (Giacomelli et al., 1965) beschrieben und als Hypertrophie und Proliferation des glatten endoplasmatischen Reticulum interpretiert (Jenis und Hertzog, 1969). In gleicher Weise wurden auch die konzentrischen elektronendichten Lamellen des endoplasmatischen Reticulum nach Spironolacton gedeutet (Davis und Medline, 1970). Sowohl beim Menschen (Carr, 1961) wie auch im Tierversuch konnte nach ACTH-Stimulation eine Vermehrung und vesiculäre Umwandlung des endoplasmatischen Reticulum hervorgerufen werden. Ein prominentes agranuläres endoplasmatisches Reticulum mit vesiculärer Erweiterung der Cisternen steht bei unseren Fällen 1, 3 und 4 im Vordergrund. Eine Vermehrung des granulären endoplasmatischen Reticulum, wie es in besonders auffälliger Weise beim Nebennierenrindencarcinom beschrieben wurde (Mackay, 1969), ist lediglich im zweiten Fall anzutreffen, doch überwiegt auch hier das glatte endoplasmatische Reticulum.

Enge Beziehungen sehen wir zwischen endoplasmatischem Reticulum und *Liposomen*, deren Membranen durch Mitochondrien und Lamellen des endoplasmatischen Reticulum imprimiert erscheinen (Reidbord und Fisher, 1968). Übertritte von Lipiden in das endoplasmatische Reticulum, wie sie beim Conn-Syndrom beobachtet wurden (Propst, 1965), können wir in keinem Fall nachweisen.

Die Lipidspeicher liegen in den äußeren Zellschichten in Form großer, optisch überwiegend leerer, membranbegrenzter Lipidvacuolen vor. Bedingt durch die Aufarbeitung des Gewebes ist meist nur ein schmaler osmiophil Randsaum erhalten. Die kompakten Zellen der tieferen Rindenschichten enthalten nur spärlich Lipidvacuolen, die kleiner sowie osmiophil sind und meist frei im Cytoplasma liegen. Dieser Befund resultiert aus der Zunahme kompakter Zellen unter ACTH-Stimulation (Carr, 1961).

Ein noch umstrittenes Problem ist die Frage einer direkten Beziehung des Mitochondrieninternum zum Lipid. Wir können an mehreren Stellen zumindest einen Verlust der äußeren Mitochondrienmembran sowie vereinzelt einen Übertritt von Lipid in die Mitochondrien beobachten. Ähnliche Beziehungen bildet auch Mackay (1969) ab; er deutete sie jedoch als Artefakte. Tierexperimentell geht bei der Ratte nach ACTH-Stimulation der Lipidschwund unmittelbar mit einer gesteigerten Mitochondrienneubildung einher, so daß von einer Transformation der Lipidvacuolen in Mitochondrien als Ausdruck gesteigerter Zellaktivität gesprochen wurde (Ashworth et al., 1959). Unter der Einwirkung von Aminoglutäthimid, das die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon inhibiert,

kommt es zu einer Lipidspeicherung der Mitochondrien in Form mitochondrialer Vesikel bei gleichzeitiger Lipidprotrusion in die Mitochondrien (Marek et al., 1970).

In allen Fällen, besonders ausgeprägt im zweiten, werden in direkter Relation zur makroskopisch sichtbaren Braunpigmentierung der Nebennierenrinde sog. *Pigmentkomplexe* nachgewiesen, die besonders zahlreich in den tieferen Rindenschichten vorkommen. Nach Untersuchungen von Christensen (1965), der analoge Strukturen in den interstitiellen Zellen des Hodens beim Meerschweinchen beschrieb, sind diese Komplexe aus drei Komponenten zusammengesetzt: Dem eigentlichen Pigment, einer Lipidvacuole und lysosomenartigem Material. Der Nachweis saurer Phosphatase in diesen Komplexen der Nebennierenrinde spricht dafür, daß es sich um Lysosomen handelt, die mit Lipiden und Pigment einen Komplex bilden (Szabo et al., 1967). Es finden sich hierfür synonyme Bezeichnungen wie vacuolare, osmiophile, dichte Körper, die beim Cushing-Syndrom besonders zahlreich auftreten (Holzmann und Lange, 1966).

Durch ACTH-Stimulation wurde bei Ratten eine Vergrößerung der *Kerne und Nucleoli* erzeugt (Miller, 1954) sowie eine Verbreiterung des Kernmembranspaltes (Ashworth et al., 1959). Diese Erweiterung sehen wir vorwiegend in den kompakten Zellen. Ferner sind im zweiten Fall vereinzelt Kerneinschlüsse nachweisbar. Diese werden häufiger als Invaginationen des Cytoplasmas angesehen, da sie meist von einer doppelten Kernmembran umgeben sind. Die Abgrenzung gegen das Kernchromatin durch Membranen ist unserem Fall nicht nachweisbar. Ähnliche Kerneinschlüsse wurden bisher besonders beim Nebennierenrindenkarzinom dargestellt (Mackay, 1969).

Sowohl tierexperimentelle Untersuchungen wie auch die ultrastrukturellen Veränderungen beim Cushing-Syndrom ergeben, daß ACTH seine Wirkung vor allem auf das agranuläre endoplasmatische Reticulum, die Mitochondrien und die Lipidvacuolen entfaltet (Idelman, 1970). In diesen Organellen vollzieht sich die Biosynthese vom Cholesterolester bis zu den Steroidhormonen. Ultrastrukturelle Besonderheiten der Mitochondrien und des endoplasmatischen Reticulum, die den zweiten Fall von den übrigen drei untersuchten Fällen unterscheiden, stellen möglicherweise das morphologische Substrat für die gleichzeitig vermehrte Aldosteron- und Androgenproduktion dar. Somit ermöglicht die elektronenmikroskopische Untersuchung in Einzelfällen wohl eine qualitative, keineswegs jedoch quantitative Aussage über jeweilige hormonale Funktionen der Nebennierenrinde und eine Abgrenzung hormonal aktiver von inaktiven Adenomen (Reidbord und Fisher, 1969).

Literatur

- Ashworth, C. T., Race, G. J., Mollenhauer, H. H.: Study of functional activity of adrenocortical cells with electron microscopy. Amer. J. Path. **55**, 425—438 (1959).
 Borowicz, J. W.: Some ultrastructural changes in adrenal cortical cells of rats after hypophysectomy. Beitr. path. Anat. **132**, 441—468 (1965).
 Carr, I.: The ultrastructure of the human adrenal cortex before and after stimulation with ACTH. J. Path. Bact. **81**, 101—106 (1961).
 Christensen, A. K.: The fine structure of testicular cells in guinea pig. J. Cell Biol. **26**, 911—935 (1965).
 — Fawcett, D. W.: The fine structure of testicular interstitial cells in mice. Amer. J. Anat. **118**, 551—572 (1966).

- Davis, D. A., Medline, N. M.: Spironolactone (aldactone) bodies: concentric lamellar formations in the adrenal cortices of patients treated with spironolactone. *Amer. J. clin. Path.* **54**, 22—32 (1970).
- Giacomelli, F., Wiener, J., Spiro, D.: Cytological alterations related to stimulation of the zona glomerulosa of the adrenal cell. *J. Cell Biol.* **26**, 499—522 (1965).
- Gray, C. H., Bacharach, A. L. (eds.): *Hormones in blood*, 2. ed. London-New York: Academic Press 1967.
- Holzmann, K., Lange, R.: Zytologische Beobachtungen an der hyperplastischen Nebennierenrinde des Menschen. *Z. Zellforsch.* **69**, 80—92 (1966).
- Idelman, S.: Ultrastructure of the mammalian adrenal cortex. *Int. Rev. Cytol.* **27**, 181—281 (1970).
- Jenis, E. M., Hertzog, R. W.: Effect of spironolactone of the zona glomerulosa of the adrenal gland. *Arch. Path.* **88**, 530—539 (1969).
- Long, J. A., Jones, A. L.: The fine structure of the zona glomerulosa and the zone fasciculata of the adrenal cortex of the opossum. *Amer. J. Anat.* **120**, 463—487 (1967a).
- — Observations on the fine structure of the adrenal cortex of man. *Lab. Invest.* **17**, 355—370 (1967 b).
- Mackay, A.: *Atlas of human adrenal cortex ultrastructure*. In: Symington, Th., *Pathology of the human adrenal gland*. Edinburgh-London: E. a. S. Livingstone Ltd. 1969.
- Marek, J., Thoenes, W., Motlik, K.: Lipoide Transformation der Mitochondrien in Nebennierenrindenzellen nach Aminoglutäthimid. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **6**, 116—131 (1970).
- Miller, R. A.: The relation of mitochondria to secretory activity in the fasciculata zone of the ratadrenal. *Amer. J. Anat.* **92**, 329—354 (1953).
- Quantitative changes in the nucleolus and nucleus as indices of adrenal cortical secretory activity. *Amer. J. Anat.* **95**, 497—522 (1954).
- Nishikawa, M., Murone, I., Sato, T.: Electron microscopic investigations of the adrenal cortex. *Endocrinology* **72**, 197—209 (1963).
- Propst, A.: Elektronenmikroskopie der Nebenniere beim primären Aldosteronismus. *Beitr. path. Anat.* **131**, 1—21 (1965).
- Reidbord, H., Fisher, E. R.: Electron microscopic study of adrenal cortical hyperplasia in Cushing's syndrome. *Arch. Path.* **86**, 419—426 (1968).
- — Aldosteroma and nonfunctioning adrenal cortical adenoma. Comparative ultrastructural study. *Arch. Path.* **88**, 155—161 (1969).
- Sabatini, D. D., de Robertis, E. D. P., Bleichmar, M. B.: Submicroscopic study of the pituitary action of the adrenocortex of the rat. *Endocrinology* **70**, 390—406 (1962).
- Symington, Th.: *Functional pathology of the human adrenal gland*. Edinburgh-London: E. a. S. Livingstone Ltd. 1969.
- Szabo, D., Stark, E., Varga, B.: The localisation of acid phosphatase activity changes in lysosomes in the adrenal zona fasciculata of intact and hypophysectomized rats following ACTH administration. *Histochemistry* **10**, 321—328 (1967).
- Yamori, T., Matsuura, S., Sakamoto, S.: An electron microscopic study of the normal and stimulated adrenal cortex in the rat. *Z. Zellforsch.* **55**, 179—199 (1961).

Dr. H. Mitschke

Dr. W. Saeger

Dr. K. Donath

Pathologisches Institut der Universität

BRD-2000 Hamburg 20, Martinistr. 52

Deutschland