

## Zur Ultrastruktur der Nebennierenrindentumoren beim Cushing-Syndrom

H. Mitschke \*, W. Saeger \* und H.-J. Breustedt

Pathologisches Institut (Prof. Dr. G. Seifert) und  
II. Medizinische Klinik (Prof. Dr. H. Nowakowski) der Universität Hamburg

Eingegangen am 27. April 1973

### Ultrastructural Study of the Adrenal Tumours in Cushing's Syndrome

*Summary.* Four adenomas and one carcinoma of the adrenal cortex associated with Cushing's syndrome were investigated by light and electron microscope. The structure was compared to their hormonal function. We differentiate predominantly clear cell adenomas, which are characterized by a large number of lipid vacuoles, from compact cell adenomas with well-developed steroid hormone-producing cytoplasmic organelles. The compact cell adenomas are considered the morphologic equivalent of a high functional state, whereas the clear cell adenomas represent a storage phase and can be stimulated by ACTH. Ultrastructurally the adenoma cells with increased granular endoplasmic reticulum and pleomorphic mitochondria showed marked differences from the cells of the fasciculate and reticular zone in normal and hyperplastic adrenal glands. Electron microscopy revealed only differences of degree between adrenal carcinoma and compact cell adenoma. In the carcinoma as well as in the compact cell adenomas pleomorphic nuclei with enlarged and hyperchromatic nucleoli and nuclear inclusions were observed. Histological and ultrastructural features which may be useful in the differential diagnosis of adrenal adenomas and carcinoma are discussed.

*Zusammenfassung.* Vier Nebennierenrindenadenome und ein Nebennierencarcinom bei einem Cushing-Syndrom wurden licht- und elektronenoptisch untersucht und mit hormonalen Parametern verglichen. Es lassen sich vorwiegend spongiocytäre Adenome, die durch einen hohen Gehalt an Liposomen gekennzeichnet sind, von kompaktzelligen Adenomen mit reichlicher Ausbildung Steroidhormon-produzierender Zellorganellen unterscheiden. Letztere entsprechen einem hohen Funktionsgrad, während die spongiocytären Adenome eher als Speicherformen anzusehen sind und sich durch ACTH stimulieren lassen. Die Ultrastruktur aller Adenomzellen zeigte bei Zunahme des granulären endoplasmatischen Reticulum und Pleomorphie der Mitochondrien deutliche Abweichungen von der normalen Fasciculata-Reticulariszelle und von der hyperplastischen Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom. Bei der Abgrenzung des Carcinoms vom Adenom ließen sich dagegen ultrastrukturell lediglich graduelle Unterschiede aufzeigen. Sowohl in kompakten Adenomzellen als auch im Nebennierencarcinom waren polymorphe Zellkerne mit vergrößerten, chromatindichten Nucleoli und Kern-einschlüsse nachweisbar. Die histologischen und ultrastrukturellen Merkmale zur Differentialdiagnose des Adenom und Carcinom der Nebennierenrinde werden erörtert.

Tumoren der Nebennierenrinde sind relativ selten die Ursache eines Cushing-Syndroms. Da diese Nebennierenrindentumoren (Adenome und Carcinome) weitgehend autonom sind, spricht man auch von einer ACTH-unabhängigen Form des Cushing-Syndroms. In Analogie zur Nebennierenrindenhyperplasie bei Hypercortisolismus werden auch in den Adenomen die kompakten Zellen mit eosinophilem Cytoplasma als aktive Zellform angesehen. Ultrastrukturelle Beobachtungen über hormonal aktive Nebennierenrindentumoren beim Cushing-

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 34 — Endokrinologie).

Syndrom (Luse, 1967; Macadam, 1970; Mackay, 1969; Neville und Mackay, 1972) und beim Conn-Syndrom (Cervos-Navarro *et al.*, 1965; Propst, 1965; Reidbord und Fisher, 1969) wurden bisher nur vereinzelt mitgeteilt. Da besonders vergleichende Untersuchungen zwischen der Ultrastruktur dieser Tumoren und ihrer hormonalen Aktivität kaum vorliegen, möchten wir dieser Frage anhand von vier Nebennierenrindenadenomen und einem Nebennierencarcinom besonders nachgehen.

Weiterhin ist auch die Beurteilung der Dignität von Nebennierentumoren teilweise problematisch. Es ist daher wichtig, ultrastrukturelle Merkmale zu erarbeiten, die eine bessere Differenzierung zwischen Adenomen und Carcinomen der Nebennierenrinde ermöglichen.

### Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten vier Nebennierenadenome und ein Nebennierencarcinom. In allen Fällen bestand klinisch ein ausgeprägtes Cushing-Syndrom. Diese Diagnose wurde durch Bestimmung der 17-Hydroxy-Corticosteroide im Urin, teilweise des Plasma-Cortisol und durch fehlende Suppression der 17-Hydroxy-Corticosteroidausscheidung im Dexamethason-Hemmtest (nach 3mal 7,5 mg) gesichert (Tabelle 1). Die Operation erfolgte in der Chirurgischen Universitätsklinik (Operateur: Priv.-Doz. Dr. Farthmann). Unmittelbar nach der Tumorexstirpation wurde aus verschiedenen Bereichen des Gewebes Material zur elektronenmikroskopischen Bearbeitung entnommen und in 3% Glutaraldehyd/Cacodylatspuffer pH 7,2—7,4 immersionsfixiert. Nachfixierung in s-Collidin-gepuffertem Osmiumtetroxyd; Einbettung in Epon 812. Die Auswahl der Ultradünnschnitte erfolgte anhand Toluidinblau-gefärbter Semidünnschnitte. Mikroskopiert wurde am Siemens Elmiskop I und am Zeiss EM 9A (bei 80 kV).

### *Histologische und elektronenmikroskopische Befunde*

Die Nebennierenrindenadenome sind entweder überwiegend aus spongicytären oder kompakten Zellen aufgebaut, so daß wir lipidreiche spongicytäre und kompaktzellige Adenome unterscheiden.

#### I. Vorwiegend spongicytäre Adenome

*Fall 1.* H. Sch., 50jährige Frau (J-Nr. 17399/71): 31 g schwerer Tumor der linken Nebenniere mit goldgelber Schnittfläche und Atrophie der Restrinde.

*Fall 2.* J. W., 25jähriger Mann (J-Nr. 18396/71): 30 g schwerer Tumor der linken Nebenniere mit überwiegend gelber Schnittfläche sowie fleckförmigen dunkelbraunen Anteilen.

Histologisch sind diese Adenome aus soliden, alveolären oder trabeculären Zellformationen aufgebaut. Die Zellen besitzen ein breites, feinvacuoläres helles

Tabelle 1. Korrelation morphologischer und endokrinologischer Befunde

Merkmal	Fall				
	1	2	3	4	5
Tumorgewicht (g)	31	30	70	8	180
Spongicytäre Anteile (%)	>90	>70	<20	<10	<10
Kompaktzellige Anteile (%)	<10	<30	>80	>90	>90
17-OHCS, freie	1,31	1,38	1,79	1,24	2,20
gesamt	18,16	13,60	17,40	11,20	27,70
Suppression im Dexamethason-Test	—	—	—	—	—
Stimulation im ACTH-Test	++	++	—	—	—

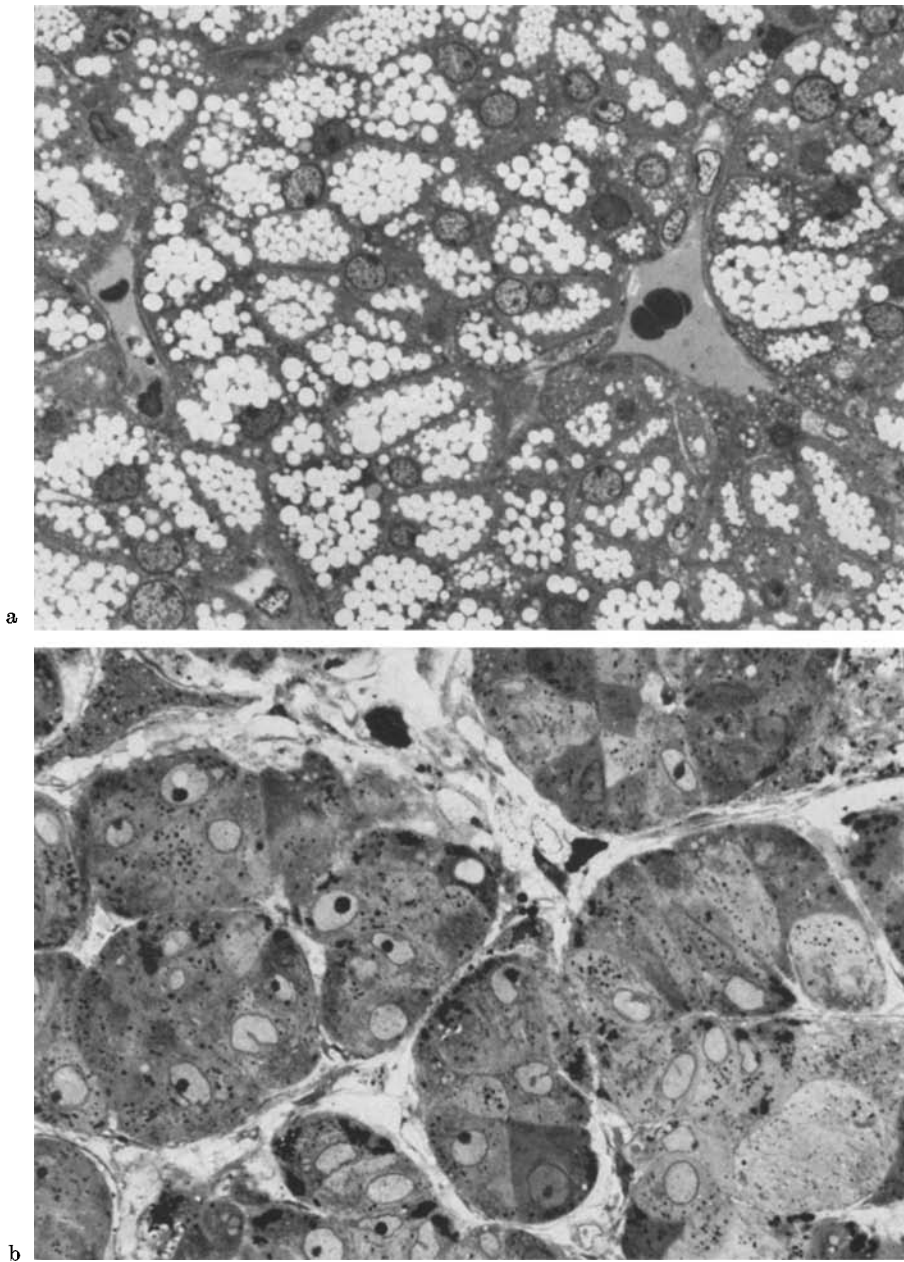


Abb. 1. a Spongiocytäres Nebennierenrindenadenom (Fall 1) mit zahlreichen intracytoplasmatischen Lipidvacuolen und monomorphen Zellkernen. b Kompaktzelliges Adenom (Fall 4) mit alveolären Zellformationen. Zahlreiche Pigmentgranula im Cytoplasma. Geringe Anisomorphie der Zellkerne mit prominenten Nucleoli. Epon, Toluidinblau. Vergr. 630  $\times$

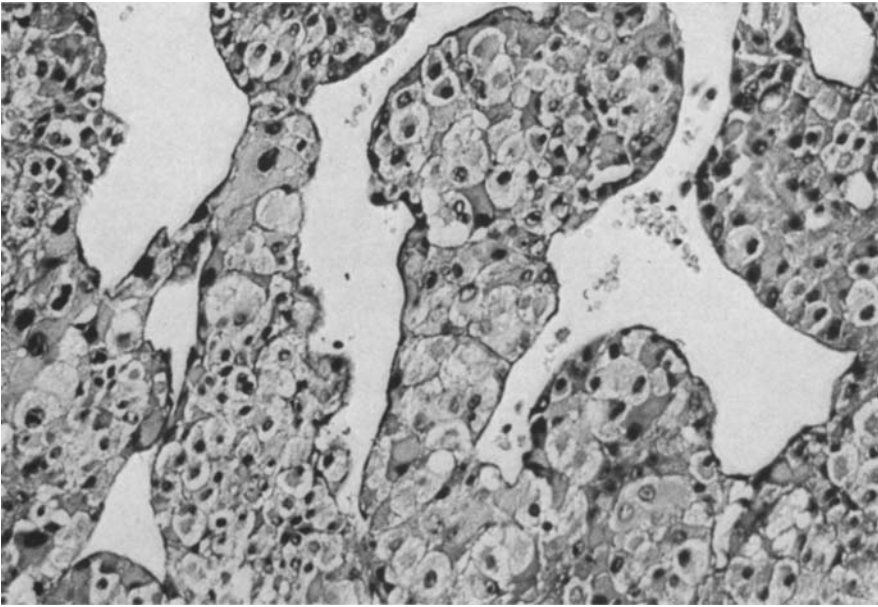


Abb. 2. Nebennierenrindencarcinom (Fall 5) mit pseudopapillärem Aufbau bei weiten sinusoidalen Gefäßen. Polymorphie der Tumorzellen. Paraffin, Giemsa. Vergr. 250 ×

Cytoplasma mit deutlichen Zellgrenzen. Die Zellkerne sind überwiegend isomorph und chromatindicht, wobei stellenweise auch deutlich vergrößerte Zellkerne mit Anisonucleose vorkommen. In umschriebenen Bereichen waren in diesen Adenomen auch kompaktzellige Anteile nachweisbar (Tabelle 1). Im Falle 2 lagen stellenweise ferner myelolipomatöse Formationen vor. Die Nucleolen sind nicht auffallend vergrößert (Abb. 1a).

*Elektronenoptisch* sind im Interstitium um die Capillaren nur spärlich Kollagenfibrillen entwickelt. Die Capillaren sowie die Adenomzellen sind von einer Basalmembran umgeben. Die Zellmembranen verlaufen vorwiegend gestreckt. Herdförmig sind auch Schlängelungen mit mikrovillösen Projektionen in das Interstitium sowie umschriebene Interdigitationen der Zellmembranen nachweisbar. Das Cytoplasma der Spongiocyten wird überwiegend von membranbegrenzten Liposomen eingenommen, die leer erscheinen; nur vereinzelt sind schmale osmophile Randbereiche entlang der Liposomenmembranen nachweisbar. Die Mitochondrien sind in den liposomenreichen Zellen spärlich, in den liposomenarmen Zellen dagegen zahlreicher ausgebildet. Sie zeigen eine mäßige Anisomorphie mit relativ spärlichen parallelen lamellären internen Cristae. Das endoplasmatische Reticulum liegt vorwiegend in agranulären tubulären Formationen vor und ist besonders reichlich in kompakten Zellen ausgeprägt. Dagegen ist auch in Spongiocyten granuläres endoplasmatisches Reticulum enthalten, das in langen parallelen Lamellen vorliegt. Prominente Golgifelder mit weiten Zisternen sind nur in kompakten Zellen nachweisbar; in den lipidreichen Zellen ist der Golgiapparat nicht auffallend. In allen Zellen finden sich kleine Lipid-Pigment-Komplexe. Die Zellkerne der lipidreichen Zellen sind gleichmäßig aufgebaut.

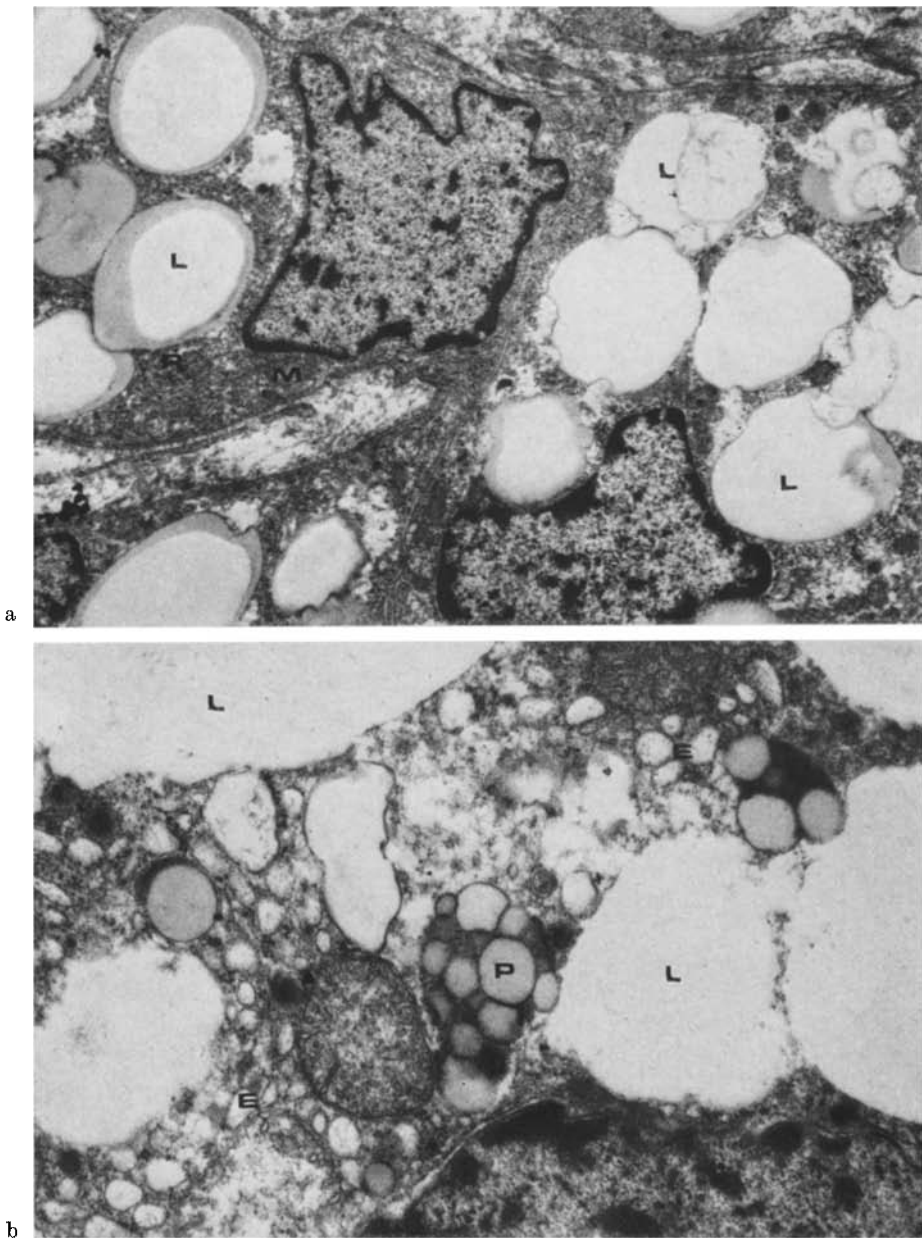


Abb. 3. a Vorwiegend spongiocytäres Adenom (Fall 2). Zahlreiche Liposomen (L) mit randständig erhaltenem schwach osmiophilem Inhalt. Vereinzelt Mitochondrien (M) und granuläres endoplasmatisches Reticulum (R), nahezu fehlendes glattes endoplasmatisches Reticulum. Vergr. 7900  $\times$ . b Spongiocytäre Adenomzelle (Fall 1) mit Liposomen (L) und Lipid-Pigment-Komplexen (P) sowie glattem endoplasmatischen Reticulum (E). Vergr. 19100  $\times$

In den kompakten Bereichen kommen auch pleomorphe Zellkerne mit Invaginationen und Cytoplasmaeinschlüssen vor. Die Nucleoli sind in einzelnen dieser Zellkerne prominenter (Abb. 3).

Im Falle 2 liegen im Randbereich der myelolipomatösen Formationen Adenomzellen mit sehr großen Liposomen vor. Diese konfluieren zu großen Lipidtropfen, die lichtmikroskopisch als Fettzellen erscheinen. Dazwischen liegen kleine, einfach strukturierte, organellenarme Zellen, die sich weder als eindeutige Nebennierenrindenzellen noch als Zellen des reticulo-histiocytären Systems sicher zuordnen lassen.

## II. Vorwiegend kompaktzellige Adenome

*Fall 3.* K. P., 44-jähriger Mann (S-Nr. 402/71): 70 g schwerer Tumor der rechten Nebenniere mit braungelblich gefleckter Schnittfläche und Atrophie der ipsilateralen Restrinde sowie der kontralateralen Nebennierenrinde. Gleichzeitig lag ein ausgedehnt metastasiertes Pankreascarcinom vor, so daß klinisch zunächst ein paraneoplastisches Cushing-Syndrom vermutet wurde.

*Fall 4.* M. B., 51-jährige Frau (J-Nr. 6935/71): 8 g schwerer Tumor der rechten Nebenniere mit brauner gleichmäßiger Schnittfläche.

Histologisch sind auch diese Adenome aus alveolären oder trabeculären Zellformationen aufgebaut. Die Zellkerne zeigen eine mäßige Anisonucleose und Hyperchromasie. Auffallend sind in beiden Adenomen einzelne Kernvacuolen. Das eosinophile Cytoplasma war in Fall 3 eher schmal und enthielt in Fall 4 zahlreiche Pigmentgranula mit brauner Eigenfarbe. Im Semidünnschnitt treten die Kernvacuolen und Pigmentkomplexe deutlicher hervor. Ferner sind vergrößerte, chromatindichte Nucleolen erkennbar (Abb. 1b).

*Ultrastrukturell* zeigen das Interstitium und die Zellmembranen gleichartige Befunde wie die hellzelligen Adenome. Charakteristisch ist für die kompakte Zelle die reichliche Ausprägung des steroidhormonbildenden Organellensystems. Die zahlreichen Mitochondrien sind oval oder elongiert bis hantelförmig. Sie besitzen überwiegend dicht gelagerte parallele Cristae. Stellenweise sind auch Riesenmitochondrien mit wirbelartigen Lamellen des angrenzenden endoplasmatischen Reticulum nachweisbar. Dieses ist gleichfalls reichlich vorhanden in Form dicht gelagerter Tubuli. Das granuläre endoplasmatische Reticulum zeigt ein unterschiedliches Verhalten. Neben fragmentierten Anteilen lagen im Fall 4 auch lange parallele Membranen vor. Ferner finden sich hier zahlreiche freie Ribosomen. Die Golgifelder sind oft nachweisbar und teilweise deutlich vergrößert mit cystisch erweiterten Zisternen. Charakteristischerweise besitzt die kompakte Adenomzelle nur sehr spärlich kleine Liposomen, dagegen disseminiert kleine Lipid-Pigmentkomplexe in unterschiedlicher Ausprägung. Auffallend sind in beiden Adenomen die pleomorphen, heterochromatinreichen Kernstrukturen. Diese zeigen tiefe Invaginationen mit unterschiedlich großen Kerneinschlüssen, die teilweise amorph erscheinen oder Cytoplasmaorganellen enthalten. Die Nucleolen sind vergrößert und sehr chromatindicht, wobei die Pars amorpha teilweise dissoziiert ist (Abb. 4).

## III. Nebennierencarcinome

*Fall 5.* H. M., 49-jährige Frau (J-Nr. 17900/71): 180 g schwerer Tumor der rechten Nebenniere mit unvollständiger Kapsel und ausgedehnten Einblutungen und Nekrosen auf

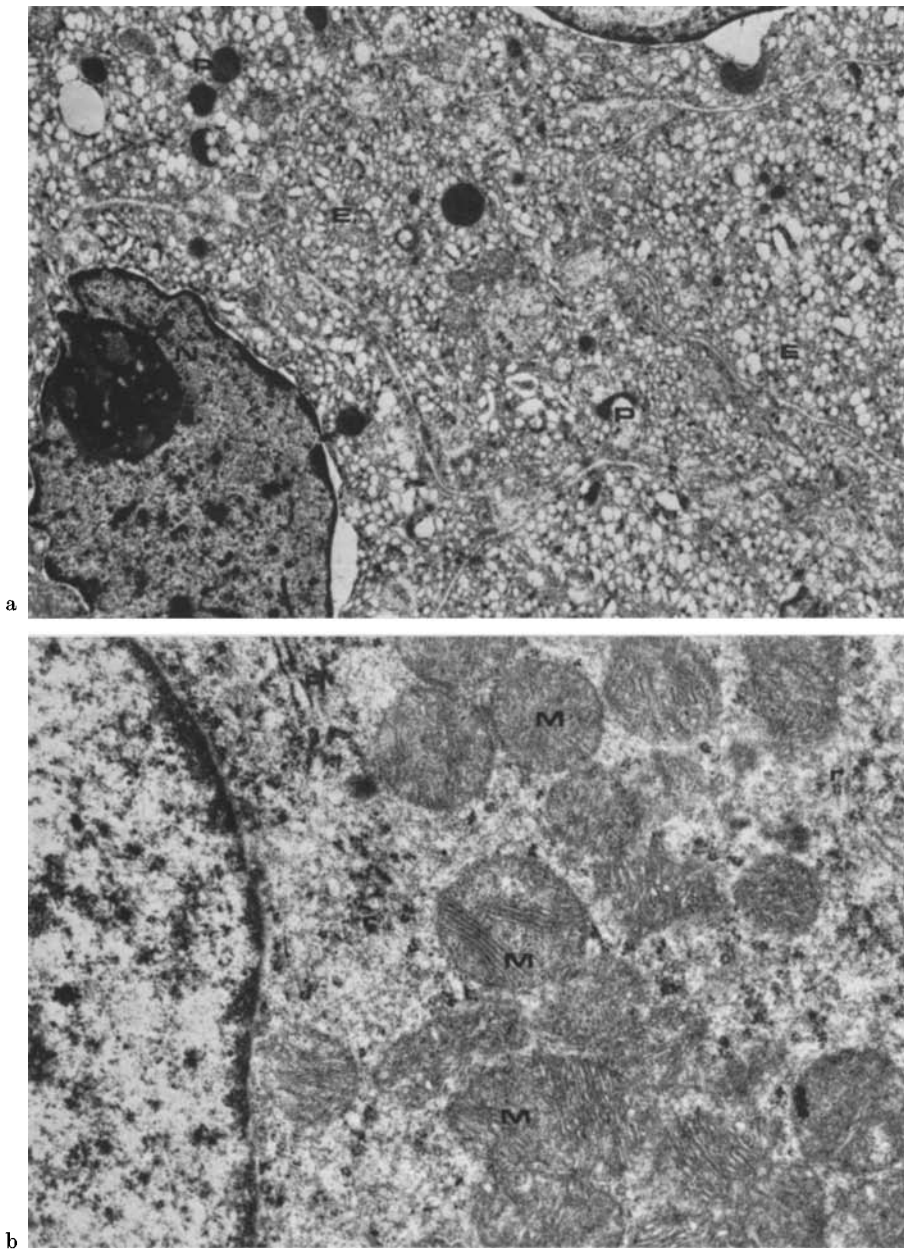


Abb. 4. a Kompaktzelliges Adenom (Fall 4) mit reichlichem tubulovesiculärem agranulärem endoplasmatischem Reticulum (*E*) und einzelnen Pigmentkomplexen (*P*). Auffallend großer chromatindichter Nucleolus (*N*). Vergr. 9500  $\times$ . b Kompakte Adenomzelle (Fall 4). Zahlreiche Mitochondrien (*M*) mit lamellären Cristae. Herdförmig granuläres endoplasmatisches Reticulum (*R*) und freie Ribosomen (*r*). Vergr. 19500  $\times$

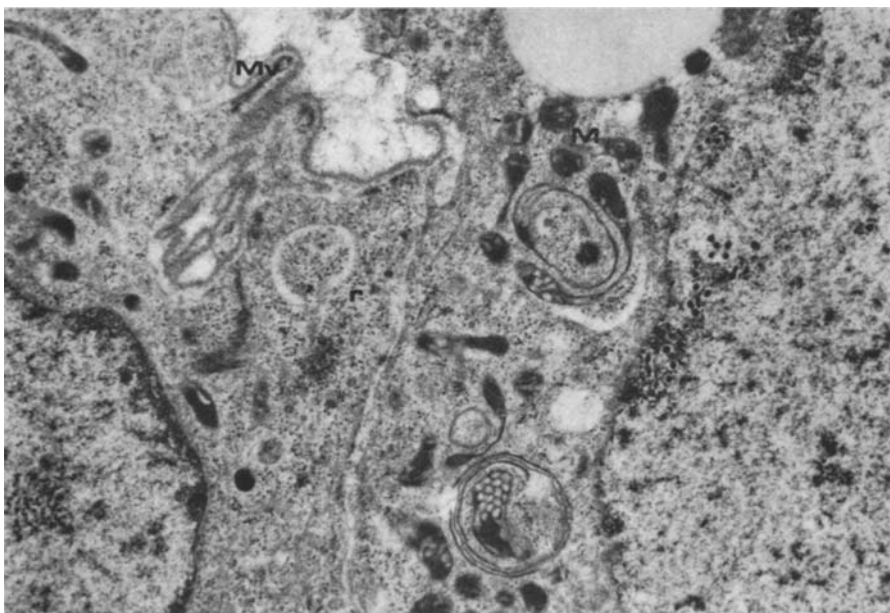


Abb. 5. Nebennierencarcinomzelle (Fall 5) mit polymorphen chromatindichten Kondensationsprodukten von Mitochondrien (*M*) und Ringbildungen von Cytomembranen. Zahlreiche freie Ribosomen und mikrovillöse Projektionen in den Interzellularraum (*Mv*). Perichromatingranula nahe der Kernmembran Vergr. 15300  $\times$

der Schnittfläche. Das Cushing-Syndrom blieb in diesem Fall nach der Operation bestehen; 6 Monate später waren röntgenologisch Lungenmetastasen nachweisbar.

Histologisch ist das Carcinom pseudopapillär aufgebaut. Es finden sich ausgedehnte Nekrosen mit herdförmigen Verkalkungen. Das Tumorgewebe ist bevorzugt um die Gefäße in plexiformen Zellsträngen erhalten. Die Gefäße sind von einem zarten Endothel ausgekleidet, das stellenweise durch Tumordinvasionen unterbrochen wird. Die Zellkerne zeigen eine ausgeprägte Pleomorphie sowie große chromatindichte, oft gedoppelte Nucleolen. Mitosen waren nur selten nachweisbar (Abb. 2).

Im Gegensatz zu den Adenomen sind elektronenoptisch beim Carcinom durchgehende Basalmembranen zwischen Tumorzellen und Gefäßendothelien nicht immer nachweisbar. Die Zellmembranen zeigen einzelne Interdigitationen und Mikrovilli. Auffallend ist der relativ geringe Organellengehalt des Cytoplasma. Die Mitochondrien sind nur in umschriebenen Bereichen dichter gelagert und deutlich pleomorph. Ihre Innenstrukturen sind tubulär oder lamellär oder auch amorph. Neben Riesenformen der Mitochondrien finden sich im Randbereich nekrobiotischer Veränderungen auch Verklumpungen unter Ausbildung membranbegrenzter elektronendichter polymorpher Figuren. Das glatte endoplasmatische Reticulum ist spärlich, das granuläre in Form kurzer Fragmente angeordnet. Freie Ribosomen sind reichlich und stellenweise dichter gelagert. Neben kleinen Golgifeldern finden sich nur spärlich kleine Liposomen sowie einzelne Lipid-Pigment-Komplexe. Die unterschiedlich großen Zellkerne sind bizarr geformt



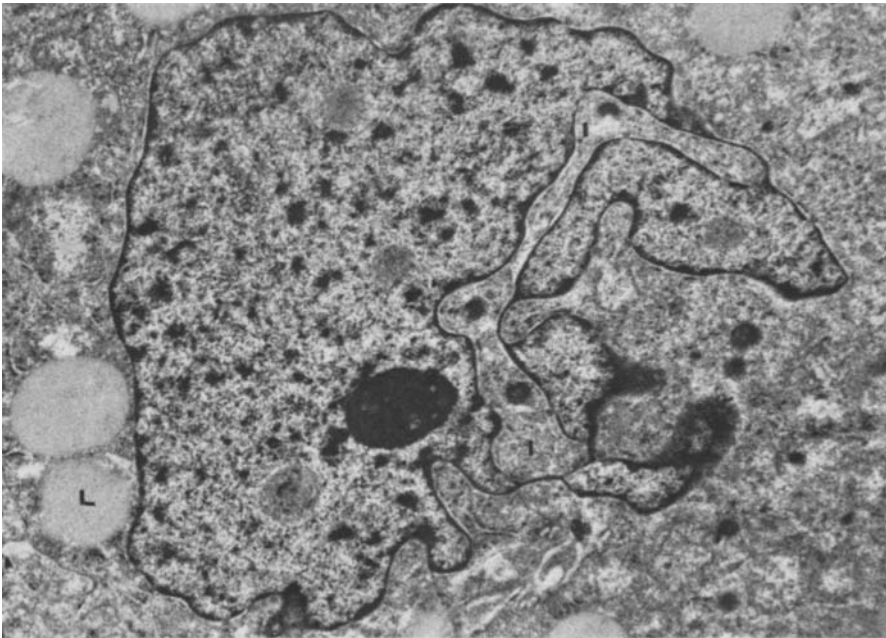


Abb. 6. Nebennierenkarzinomzelle mit bizarr konfiguriertem Zellkern und Kerninvaginationen (I). Einzelne Liposomen im Cytoplasma (L). Vergr. 8500  $\times$

und zeigen eine unregelmäßige Verteilung des Heterochromatins. Neben Invaginationen sind auch große Kerneinschlüsse mit Cytoplasmaorganellen nachweisbar. Besonders auffallend sind die sehr großen, oft gedoppelten Nucleoli, die eine äußerst elektronendichte Pars densa und dissoziierte Pars amorpha aufweisen (Abb. 5 und 6).

### Diskussion

Nach lichtmikroskopischen Befunden unterscheiden wir *vorwiegend spongicytäre*, lipidreiche und *vorwiegend kompaktzellige Adenome* der Nebennierenrinde. Das ultrastrukturelle Korrelat der spongicytären Adenomzelle besteht in den dicht gelagerten Liposomen, während die kompakte Adenomzelle durch einen hohen Gehalt an Mitochondrien und endoplasmatischem Reticulum gekennzeichnet ist. Beim Cushing-Syndrom wird auch in der hyperplastischen Nebennierenrinde auf eine Vermehrung des endoplasmatischen Reticulum und der Mitochondrien hingewiesen (Hashida *et al.*, 1970; Mackay, 1969; Mitschke *et al.*, 1971; Reidbord *et al.*, 1968). Die vermehrte Ausbildung dieses steroidhormonbildenden Organellensystem stellt das ultrastrukturelle Merkmal der gesteigerten sekretorischen Aktivität dar. Der Liposomenreichtum der spongicytären Zelle ist dagegen Ausdruck einer Lipidspeicherung, wobei eine relativ niedrige Sekretionsrate angenommen werden kann. Dieser Unterschied drückt sich auch in dem Verhalten der Tumoren gegenüber einer Stimulierung durch ACTH aus (Tabelle 1). Während die kompaktzelligen Adenome und das Nebennierenkarzinom keinen Anstieg der 17-Hy-

droxycorticosteroidausscheidung im Urin zeigen, läßt sich die Sekretion von Glucocorticoiden in den spongioeytären Adenomen durchaus noch steigern.

Die Ultrastruktur der Nebennierenrindentumoren läßt somit eine Aussage über die funktionelle Aktivität zu. Eine Differenzierung der in den verschiedenen Adenomen jeweils produzierten Mineralocorticoide, Glucocorticoide oder Androgene erscheint jedoch auch mit elektronenmikroskopischen Methoden nicht sicher möglich.

Die mineralocorticoidhormon-produzierenden Nebennierenadenome beim Conn-Syndrom sind durch zahlreiche Liposomen und Mitochondrien mit teilweise lamellären, aber auch tubulären Cristae gekennzeichnet (Cervos-Navarro *et al.*, 1965; Luse, 1967; Mackay, 1969; Probst, 1965; Reidbord *et al.*, 1969). Hinsichtlich der Mitochondrienstruktur ergeben sich somit Beziehungen zur Glomerulosazelle (Long *et al.*, 1967; Kawaoi, 1969; Mackay, 1969). Bei der Variabilität der Mitochondrienstrukturen in den Adenomen ist jedoch eine Übereinstimmung mit der entsprechenden Nebennierenrindenzone nicht bei allen Tumorzellen gegeben.

Die glucocorticoidhormon-produzierenden Tumorzellen beim Cushing-Syndrom zeigen ultrastrukturell deutliche Abweichungen von den normalen Fasciculata-Reticulariszellen (Carr, 1961; Long *et al.*, 1967; Kawaoi, 1969; Luse, 1967; Mackay, 1969) und von den Zellen bei einer Rindenhyperplasie (Hashida *et al.*, 1970; Holzmann *et al.*, 1966; Luse, 1967; Mackay, 1969; Mitschke *et al.*, 1971; Reidbord *et al.*, 1968). Diese bestehen in einer erheblichen Zunahme des granulären endoplasmatischen Reticulum und der freien Ribosomen. Die Mitochondrien sind pleomorph bis hin zu Riesenformen. Anstelle der normalen tubulovesiculären Innenstrukturen sind diese in den Tumorzellen teilweise deutlich reduziert oder liegen in dichten parallelen lamellären Cristae vor. Die Zellkerne unterscheiden sich von den normalen Kernen der Nebennierenrinde durch die oft bizarre Form, Invaginationen und Kerneinschlüsse sowie die sehr großen chromatindichten Nucleoli. Diese Abweichungen von der Normalstruktur sind besonders in den kompakten Adenomzellen ausgeprägt. Weitgehend gleichartige Befunde an Nebennierenadenomen beim Cushing-Syndrom wurden von Luse (1967), Mackay (1969) und Neville und Mackay (1972) erhoben. Darüber hinaus wies Macadam (1970) in einem kompaktzelligen Adenom bei Cushing-Syndrom Cytoplasmainschlüsse nach, die auf Querschnitten einen kristalloiden Aufbau zeigten und von einer Membran umgeben waren. Die Bedeutung dieser Einschlüsse blieb unklar. Sie entsprachen nicht den kristallinen Einschlüssen, die von Magalhaes (1972) in einzelnen periendothelial gelegenen Zellen in allen Rindenzone beim Mann beschrieben wurden und die in ihrer Struktur den Reinkeschen Kristallen der Leydig-Zellen ähnelten, so daß eine Beziehung zur Androgensekretion angenommen wurde. Kristalline Einschlüsse konnten wir in keinem unserer Fälle nachweisen, auch war die Androgensekretion bei keinem Tumor nachweisbar erhöht.

Auf die *schwierige Abgrenzung* mancher Nebennierenrindenadenome von *Carcinomen* wird in der Literatur häufig hingewiesen (Kracht *et al.*, 1964; Muller *et al.*, 1970; Symington, 1969). An Malignitätskriterien wurden hohes Tumorgewicht, Infiltration der Kapsel mit schlechter Abgrenzbarkeit des Tumors, Gefäßeinbrüche, polymorphes Tumorzellbild mit pseudopapillärem Aufbau bei ausgeprägter Vascularisation, ausgedehnte Nekrosen, Kernanomalien und beson-

Tabelle 2. Morphologische Unterscheidungsmerkmale von NNR-Adenomen und NNR-Carcinomen

Merkmal	Adenom	Carcinom
Gewicht	meist <100 g	meist >100 g
Kapsel	erhalten	infiltriert
Aufbau	solid trabeculär alveolär	medullär pseudopapillär
Vascularisation	+	++
Gefäßinvasionen	—	+
Nekrosen	—(+) +	+++
Basalmembranen	erhalten	unterbrochen
Cytoplasmaorganellen	reichlich	vermindert
granuläres ER	membranös	stark fragmentiert
Mitochondrieninterna	oft Christae	oft amorph
Kernpolymorphie	+	+++
Kerninvaginationen	+	++
Kerneinschlüsse	+	++
Nucleolenvergrößerung	+	+++

ders der Nachweis von Metastasen angeführt (Muller *et al.*, 1970; Symington, 1969). Von der elektronenmikroskopischen Untersuchung erwarteten wir weitere Hinweise für eine Differenzierung des Nebennierencarcinom vom Adenom. Im Vergleich zu den Adenomen zeigen die Carcinomzellen einen primitiveren Aspekt mit Reduzierung der Organellen. Die Mitochondrien weisen oft fehlende Innenstrukturen und Verklumpungen im Randbereich von Nekrosen auf. Das granuläre endoplasmatische Reticulum war auffallend fragmentiert. Die Basalmembranen entlang der Gefäßsinus zeigten Unterbrechungen. Die ausgeprägte Kernpolymorphie mit sehr großen chromatindichten Nucleolen tritt ultrastrukturell besonders deutlich in Erscheinung. Jedoch fanden wir auch in kompakten Adenomzellen gleichartige, wenn auch weniger ausgeprägte Veränderungen der Zellkerne. Auch waren sowohl im Nebennierencarcinom als auch in einigen Adenomen unterschiedlich große Invaginationen und Einschlüsse der Kerne nachweisbar. Diese können somit nicht als sicherer Hinweis für Malignität angesehen werden. Auch bei einem Conn-Adenom wurden Kerneinschlüsse beschrieben, die als Kalkablagerungen gedeutet wurden (Propst, 1970).

Die ultrastrukturellen Unterschiede zwischen Adenom und Carcinom der Nebennierenrinde scheinen somit eher graduell zu sein, wenn man von den Basalmembranveränderungen absieht, die Ausdruck einer beginnenden Gefäßinvasion des Tumors sein können (Tabelle 2). Nach funktionellen und elektronenmikroskopischen Befunden lassen sich die spongicytären Adenome gut von den kompaktzelligen Adenomen und vom Nebennierencarcinom unterscheiden. In der

Ultrastruktur können sich jedoch teilweise Übergänge zwischen kompaktzelligem Adenom und Carcinom ergeben.

### Literatur

- Carr, I.: The ultrastructure of the human adrenal cortex before and after stimulation with ACTH. *J. Path. Bact.* **81**, 101—106 (1961)
- Cervós-Navarro, J., Tonutti, E., Garcia-Alvarez, F., Bayer, J. M., Fritz, K. W.: Elektronenmikroskopische Befunde an zwei Conn'schen Adenomen der Nebennierenrinde. *Endokrinologie* **49**, 35—52 (1965)
- Hashida, Y., Kenny, F. M., Yunis, E. J.: Ultrastructure of the adrenal cortex in Cushing's disease in children. *Human Path.* **1**, 595—614 (1970)
- Holzmann, K., Lange, R.: Zytologische Beobachtungen an der hyperplastischen Nebennierenrinde des Menschen. *Z. Zellforsch.* **69**, 80—92 (1966)
- Kawaoui, A.: Ultrastructural zonation of the human adrenal cortex. *Arch. Path. Jap.* **19**, 115—149 (1969)
- Kracht, J., Zimmermann, D.: Die Nebennierenrinde bei endogenem Hypercortisolismus, S. 185—189. 11. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol. 1964
- Long, J. A., Jones, A. L.: Observations on the fine structure of the adrenal cortex of man. *Lab. Invest.* **17**, 355—370 (1967)
- Luse, S.: Fine structure of adrenal cortex. In: The adrenal cortex, ed. Eisenstein, A. B. Boston: Little, Brown & Co. 1967
- Macadam, R. F.: Fine structure of a functional adrenal cortical adenoma. *Cancer (Philad.)* **26**, 1300—1310 (1970)
- Mackay, A.: Atlas of human adrenal cortex ultrastructure. In: Symington, T., Pathology of the human adrenal gland. Edinburgh-London: Livingstone 1969
- Magalhaes, M. C.: A new crystal-containing cell in human adrenal cortex. *J. Cell Biol.* **55**, 126—133 (1972)
- Mitschke, H., Saeger, W., Donath, K.: Zur Ultrastruktur der Nebenniere beim Cushing-Syndrom. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 234—247 (1971)
- Muller, M., Steiner, H., Ruedi, B.: Diagnostic et traitement du carcinome corticosurrénalien. *Schweiz. med. Wschr.* **100**, 1478—1485 (1970)
- Neville, A. M., Mackay, A. M.: The structure of the human adrenal cortex in health and disease. In: Clinics in endocrinology and metabolism, vol. 1 1972. London-Philadelphia-Toronto: Saunders 1972
- Propst, A.: Elektronenmikroskopie der Nebenniere beim primären Aldosteronismus. *Beitr. path. Anat.* **131**, 1—21 (1965)
- Propst, A.: Über konzentrisch geschichtete Kerneinschlüsse in einem menschlichen Nebennierenrindenadenom. *Virchows Arch. Abt. B* **4**, 263—266 (1970)
- Reidbord, H., Fisher, E. R.: Electron microscopic study of adrenal cortical hyperplasia in Cushing's syndrome. *Arch. Path.* **86**, 419—426 (1968)
- Reidbord, H., Fisher, E. R.: Aldosteronoma and nonfunctioning adrenal cortical adenoma. *Arch. Path.* **88**, 155—161 (1969)
- Symington, T.: Functional pathology of the human adrenal gland. Edinburgh-London: Livingstone 1969

Dr. H. Mitschke  
 Dr. W. Saeger  
 Pathologisches Institut  
 Dr. H.-J. Breustedt  
 II. Medizinische Klinik  
 Universität Hamburg  
 D-2000 Hamburg 20, Martinistr. 52  
 Bundesrepublik Deutschland