

Zur Ultrastruktur der atrophenischen Nebennierenrinde bei dissoziierter, sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz

H. Mitschke und W. Saeger

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

Eingegangen am 28. Juni 1973

The Ultrastructure of the Atrophic Adrenal Cortex in Dissociated Secondary Adrenocortical Insufficiency

Summary. The atrophic adrenal cortex associated with corticosteroid-producing tumours was investigated by electron microscopy in 5 cases. The well-preserved zona glomerulosa was easily distinguished from lipid-rich glomerular cell complexes of the outer zona fasciculata in epoxy sections. Little difference from normal ultrastructure was observed in the cells of the zona glomerulosa. The zona fasciculata-reticularis, however, showed marked changes in the ultrastructure. The mitochondria are diminished, with reduced internal structures. Almost no agranular endoplasmic reticulum is evident. The fasciculata cells contain huge membrane-bound lipid vacuoles. Comparable ultrastructural changes in animals have been described after hypophysectomy or after treatment with glucocorticoid hormones. The electron microscope findings are considered to be the result of the suppression of ACTH secretion and probably of a direct inhibition of protein synthesis in adrenocortical cells by the elevated steroid hormone levels produced by the adrenal tumours.

Das histologische und elektronenoptische Bild der Nebennierenrinde im Zustand der Überfunktion ist sowohl tierexperimentell (Lit. Idelman, 1970) wie auch in der Humanpathologie (Carr, 1961; Cervos-Navarro *et al.*, 1965; Hashida *et al.*, 1970; Holzmann *et al.*, 1966; Luse, 1967; Macadam, 1970; Mackay, 1969; Mitschke *et al.*, 1971; Mitschke *et al.*, 1973; Probst, 1965; Reidbord *et al.*, 1968, 1969) mehrfach beschrieben. Die cytologischen Befunde bei Unterfunktion der Nebennierenrinde, die tierexperimentell durch Hypophysektomie (Borowicz, 1965; Canick *et al.*, 1972; Fujita, 1972; Idelman, 1970; Nishikawa *et al.*, 1963) oder durch exogene Cortisolgaben (Braunsteiner *et al.*, 1955; Nussdorfer, 1970; Rhodin, 1971) hervorgerufen werden können, sind weniger bekannt.

Beim Menschen ist die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz mit gleichfalls reduzierter Aldosteronproduktion von der sekundären Rindeninsuffizienz abzugrenzen. Letztere tritt am häufigsten nach hochdosierter Glucocorticoidhormontherapie auf; die Aldosteronsekretion ist hierbei nicht beeinträchtigt. Bei der sekundären Form ist die Glucocorticoidhormonsekretion durch ACTH noch stimulierbar (Bayer *et al.*, 1960).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz des Menschen liegen verständlicherweise bisher nicht vor. Dagegen stellt die atrophenische ipsi- und kontralaterale Nebennierenrinde bei Cortisolproduzierenden Nebennierenrindentumoren das morphologische Äquivalent einer

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 34 Endokrinologie).

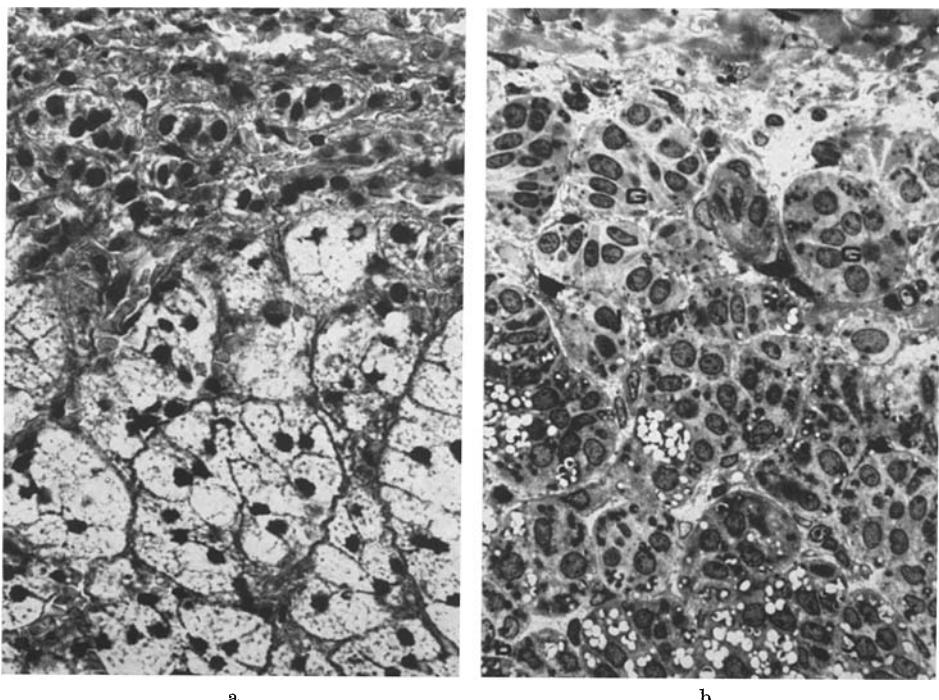


Abb. 1. a Atrophische Nebennierenrinde mit subkasulär gelegenen kleinen glomerulären Zellverbänden der Zona glomerulosa und lipidreichen Rindenzenellen der Zona fasciculata. Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 480×. b Zona glomerulosa (G) mit lipidarmem schmalen Cytoplasma und großen ovalen Zellkernen. Epon, Toluidinblau. Vergr. 480×

sekundären Nebennierenunterfunktion dar. Elektronenoptische Untersuchungen liegen hierüber bisher nur in Einzelbeobachtungen vor (Luse, 1967; Mackay, 1969). Anhand fünf eigener Fälle möchten wir die Ultrastruktur der unbeeinflußten Zona glomerulosa und der supprimierten Zona fasciculata und reticularis untersuchen und die Befunde bei dieser dissozierten Nebennierenrindeninsuffizienz (Bayer *et al.*, 1960) mit den tierexperimentellen Ergebnissen der Literatur vergleichen.

Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten die atrophische ipsilaterale Nebenniere bei drei Nebennierenrindenadenomen und einem Nebennierenkarzinom sowie ipsi- und kontralaterale atrophische Nebennieren eines weiteren Nebennierenrindenadenom bei Cushing-Syndrom. Unmittelbar nach der Gewebsentnahme wurde aus verschiedenen Bereichen der atrophen Rinde und aus dem teilweise makroskopisch sichtbaren Nebennierenmark Material zur elektronenmikroskopischen Untersuchung entnommen. Die Gewebsstücke wurden in 3% Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer pH 7,2—7,4 immersionsfixiert und in s-Collidin-gepuffertem Osmiumtetroxyd nachfixiert. Einbettung in Epon 812. Anhand Toluidinblau-gefärbter Semidünnsschnitte wurden von geeigneten Stellen Ultratünnsschnitte angefertigt. Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat. Mikroskopiert wurde am Siemens Elmiskop I und am Zeiss EM 9 A (bei 80 kV).

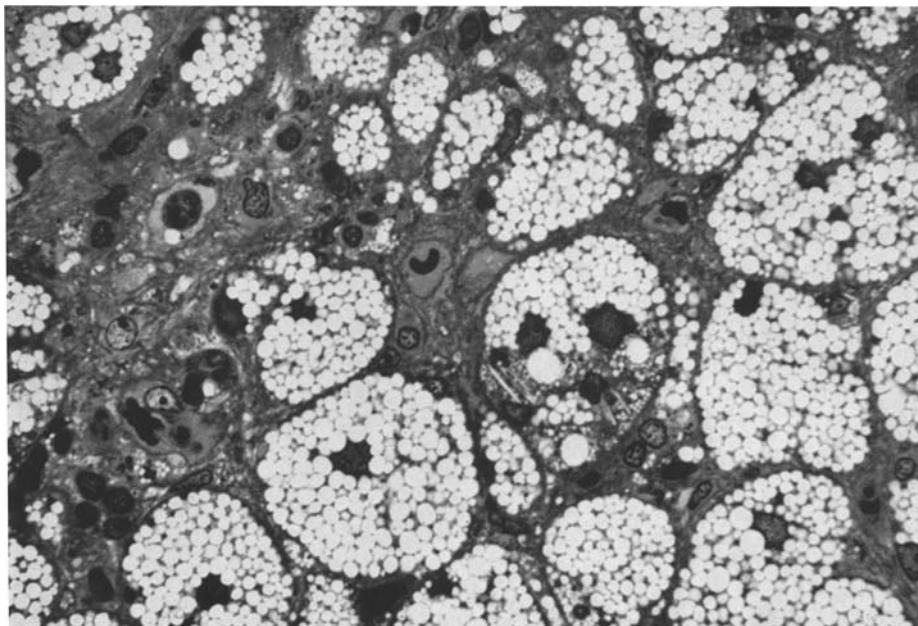


Abb. 2. Fasciculatazellen mit Liposomen-reichem Cytoplasma und kleinen, unregelmäßig geformten, chromatindichten Zellkernen. Epon, Toluidinblau. Vergr. 630 ×

Histologische und elektronenmikroskopische Befunde

Lichtmikroskopisch findet sich unter der kaum verbreiterten Faserkapsel eine unterbrochene Zone aus glomerulär oder arciform angeordneten Zellkomplexen, die aus kleinen Rindenzellen mit großen Zellkernen und schmalem Cytoplasma bestehen. Sie entsprechen der erhaltenen Zona glomerulosa. Daneben liegen teilweise auch unmittelbar subkapsulär glomeruläre Zellformationen mit breitem lipidreichem Cytoplasma (Abb. 1a). Diese sowie die tiefer gelegenen spongicytären, teilweise fasciculär angeordneten Zellen bilden die atrophische Zona fasciculata (Abb. 2). Zwischen den Parenchymzellen ist perisinusoïdal deutlich kollagenes Bindegewebe entwickelt.

Im Semidünnschnitt tritt die Abgrenzung der lipidarmen Zona glomerulosa von der lipidreichen Zona fasciculata besonders deutlich hervor (Abb. 1b). Am Übergang zum Nebennierenmark enthalten die Rindenzellen reichlich Pigment.

Elektronenmikroskopisch sind die Zellen der *Zona glomerulosa* (Abb. 3) unterschiedlich organellenreich. Sie enthalten vorwiegend kleine ovale bis elongierte Mitochondrien mit lamelliformen oder tubulären Cristae und heller Matrix. Das endoplasmatische Reticulum liegt in kleinen agranulären Vesikeln und in bruchstückhaften Ribosomen-besetzten Membranen vor. Golgifelder sind vereinzelt nachweisbar. Die Glomerulosazellen enthalten nur wenig Lipidvakuolen. Diese sind eher klein und membranbegrenzt. Daneben finden sich osmiophile Lysosomen. Die euchromatinreichen Zellkerne sind überwiegend oval, vereinzelt eingebuchtet und enthalten teilweise deutlich sichtbare Nucleoli. Die Zellmembranen

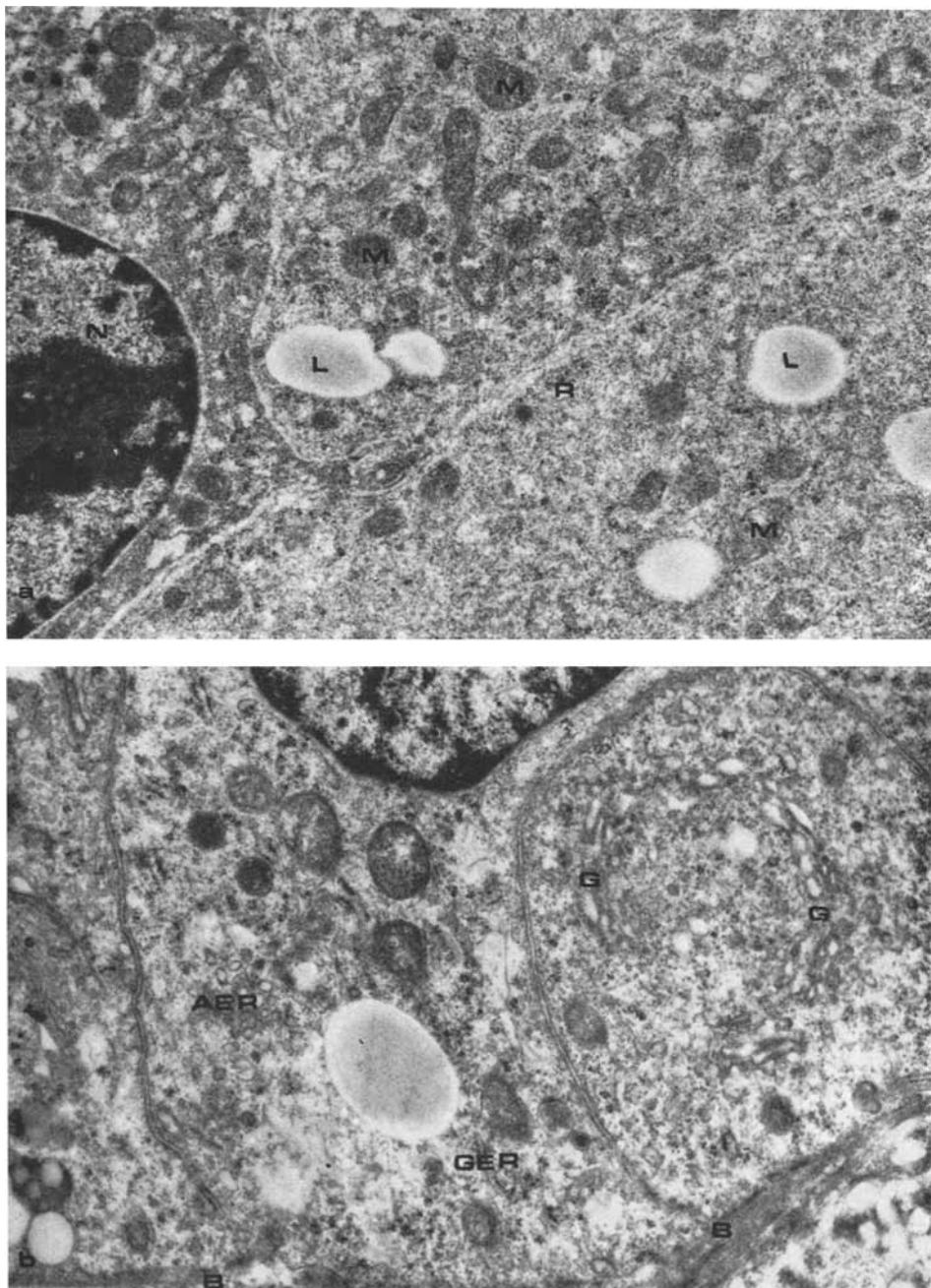


Abb. 3. a Glomerulosazelle mit vorwiegend glatter Zellmembran, zahlreichen ovalen bis elongierten Mitochondrien (*M*), spärlichem kleinen Liposomen (*L*) und aggregierten freien Ribosomen (*R*). Kernanschnitt mit großem Nucleolus (*N*). Vergr. 12400 \times . b Glomerulosazelle mit prominentem Golgiefeld (*G*), fragmentiertem granulärem endoplasmatischen Reticulum (*GER*) und vesikulärem agranulärem endoplasmatischen Reticulum (*AER*). Pericellulär Basalmembranen (*B*) und Kollagen der Faserkapsel. Vergr. 15600 \times

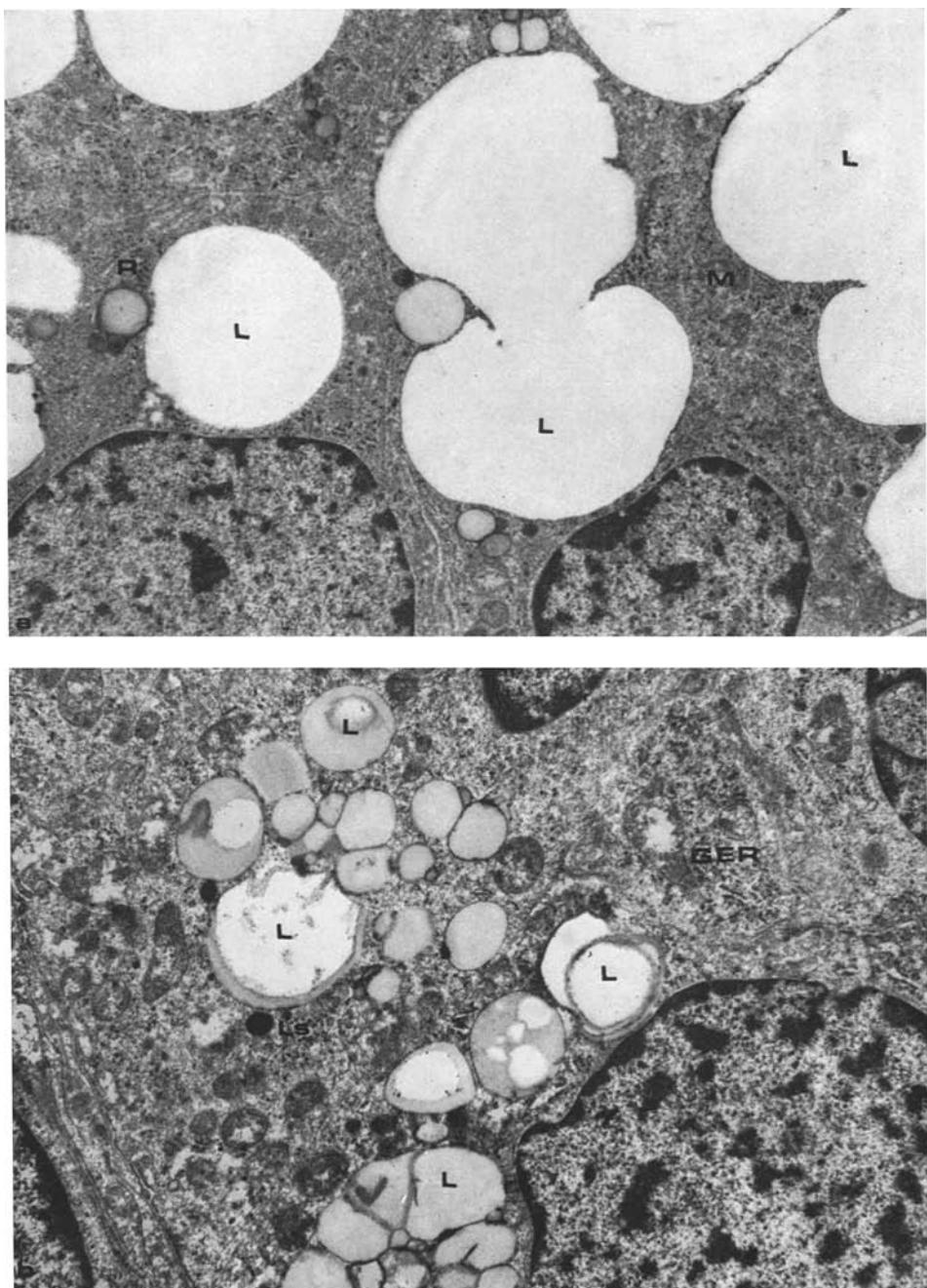


Abb. 4. a Fasciculatazellen mit zahlreichen großen, membranbegrenzten, teilweise konfluierenden Lipidvacuolen (L), wenigen kleinen Mitochondrien (M) und zahlreichen Ribosomen (R). Vergr. 9400 \times . b Komplexe kleiner membranbegrenzter Liposomen (L) mit teils osmophilem Inhalt, daneben Lysosomen (Ls) und herdförmig granuläres endoplasmatisches Reticulum (GER). Vergr. 9850 \times

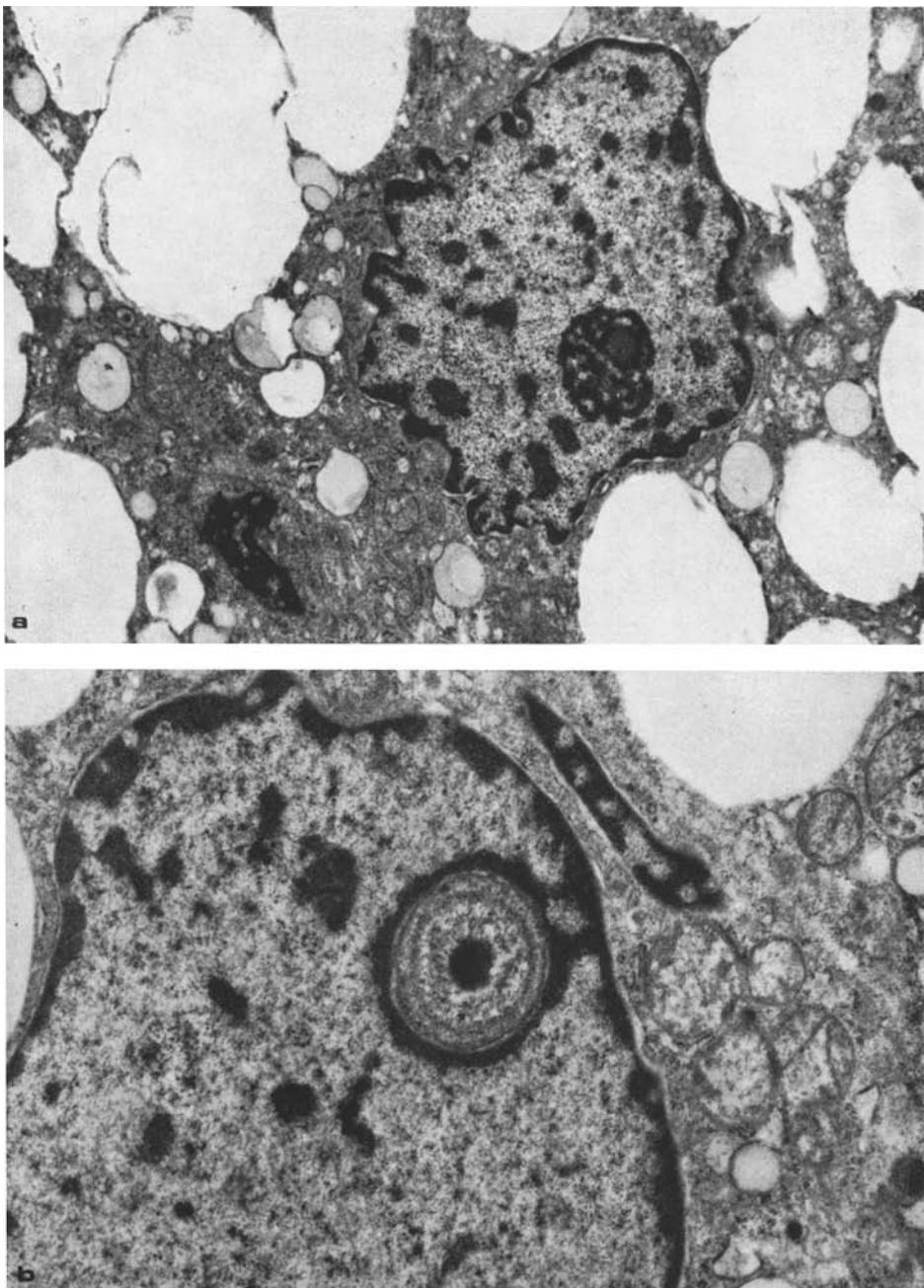


Abb. 5. a Fasciculatazelle mit unregelmäßigen Konturen des heterochromatinreichen Zellkerns und deutlichem Nucleolus. Vergr. $10000 \times$. b Zellkern mit konzentrisch geschichtetem Einschluß in einer Fasciculatazelle. Vergr. $12000 \times$

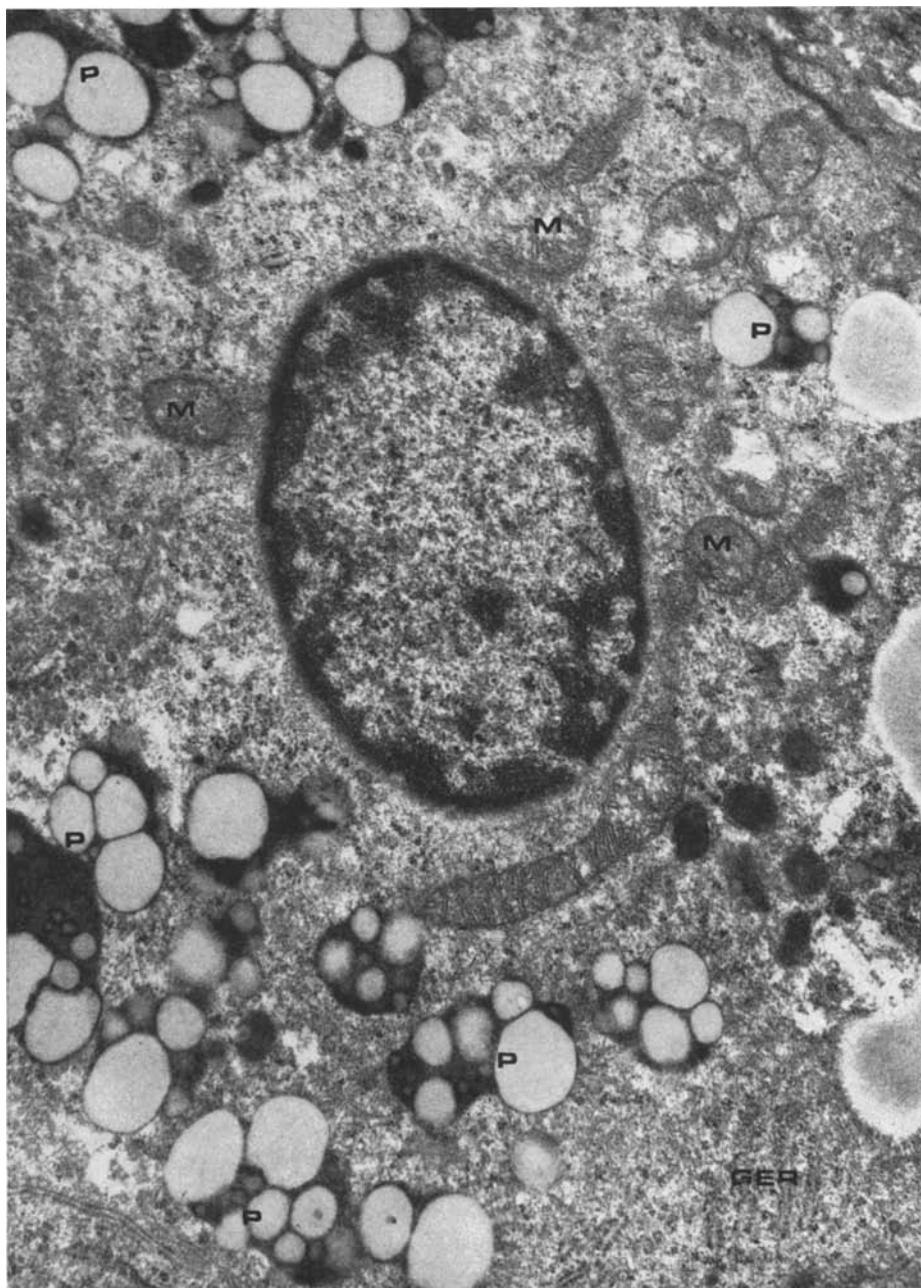


Abb. 6. Reticulariszelle mit zahlreichen Lipid-Pigment-Komplexen (P), einzelnen, teilweise elongierten Mitochondrien mit lamelliformen Cristae (M) und granulärem endoplasmatischen Reticulum (GER). Vergr. 13 000 ×

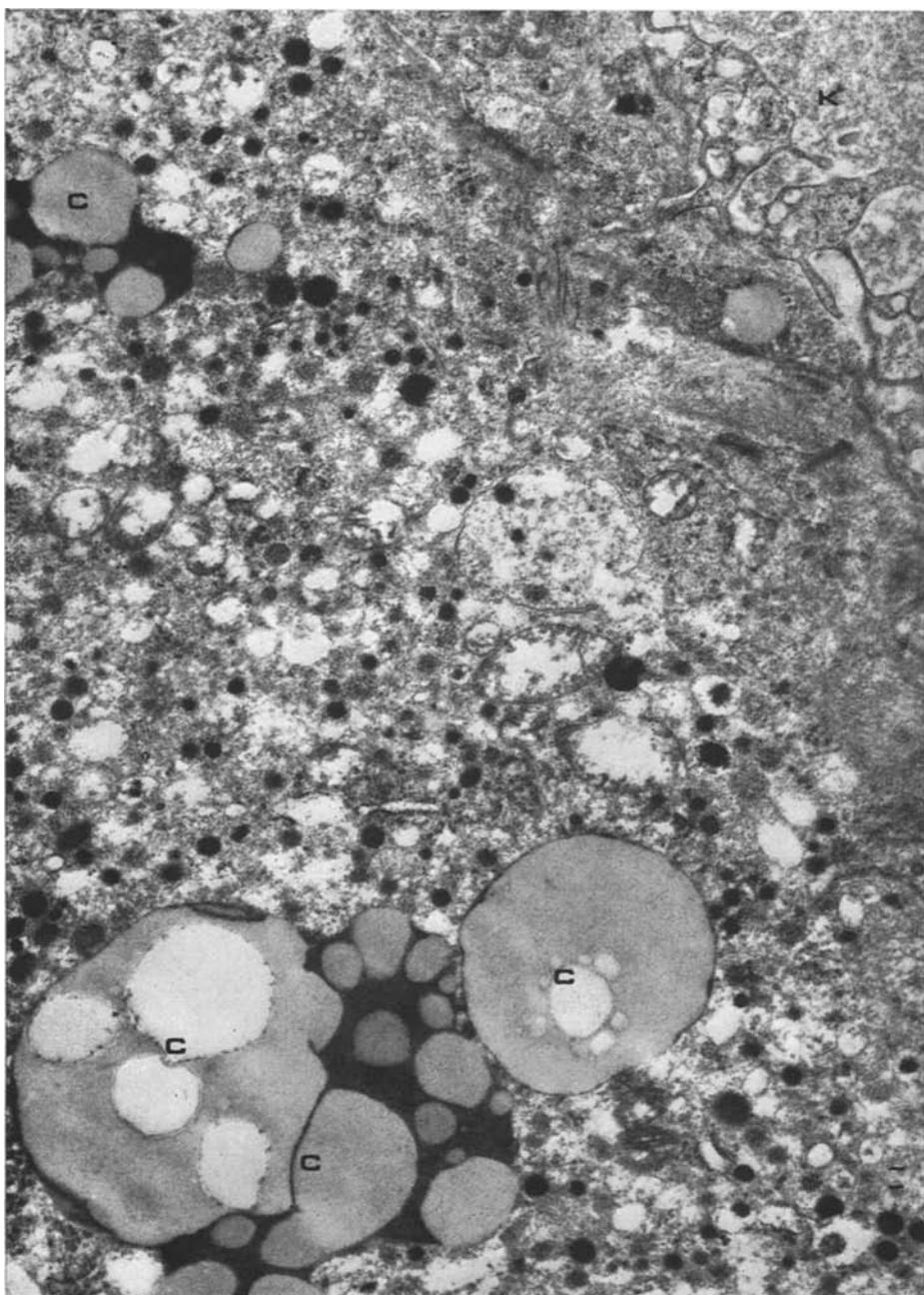


Abb. 7. Nebennierenmark mit unterschiedlich elektronendichten Sekretgranula und großen Lipid-Pigment-Komplexen (C) (Ceroidpigment). Randlich Anschnitt einer Capillare (K)
Vergr. 7150 ×

verlaufen meistens gestreckt; Interdigititionen, pinocytotische Vesikel und Desmosomen sind nur herdförmig ausgebildet.

Die Zellen der *Zona fasciculata* treten durch dicht gelagerte große Liposomen hervor (Abb. 4). Diese Lipidvakuolen sind überwiegend elektronenoptisch leer mit nur vereinzelt erhaltenem schmalen osmiophilen Randsaum, während kleinere Liposomen einen schwach osmiophilen Inhalt besitzen. Alle Liposomen sind membranbegrenzt, wobei die Membranen teilweise abgelöst und artefiziell in das Lumen der Lipidvakuolen verlagert sind. Freies, nicht membranbegrenztes Lipid war nicht nachweisbar. Die Liposomen konfluieren teilweise miteinander oder bilden durch Aneinanderlagerung herdförmige Komplexe. Die Mitochondrien sind dagegen deutlich reduziert. Sie besitzen nur einzelne stummelförmige tubuläre Cristae und eine helle Matrix. Agranuläres endoplasmatisches Reticulum ist fast nicht mehr nachweisbar, granuläres endoplasmatisches Reticulum liegt in kurzen Fragmenten vor. Die Ribosomen sind herdförmig aggregiert. Die heterochromatinreichen Zellkerne sind unregelmäßig konturiert unter Ausbildung von Invaginationen. Als Einzelbefund imponierte ein Kerneinschluß (Abb. 5b) aus konzentrischen Lamellen unterschiedlicher Elektronendichte um einen dunklen Kern. Die Zellmembranen der Fasciculatazellen sind gleichartig strukturiert wie in der *Zona glomerulosa*.

Die *Zona reticularis* war als eigenständige Zone innerhalb der inneren Rindenschichten nicht sicher abgrenzbar. Die Zellen in diesem Bereich unterscheiden sich von den äußeren Fasciculatazellen durch die geringere Zahl der Liposomen und besonders durch die erhebliche Zunahme großer lysosomaler Lipid-Pigment-Komplexe (Abb. 6). Diese bestehen aus unregelmäßigen, sehr elektronendichten Anteilen unter Einschluß kleiner, schwach osmiophiler membranbegrenzter Lipidvakuolen. In den Reticulariszellen ist ferner granuläres endoplasmatisches Reticulum deutlich nachweisbar.

Das *Interstitium* enthält subkapsulär und in der marknahen Rindenzone perikapillär reichlich kollagene Fasern. Die Nebennierenrindenzellen sind gegen das Interstitium durch eine Basalmembran abgegrenzt.

Im *Nebennierenmark* (Abb. 7) zeigen die Zellen einen unterschiedlichen Granulierungsgrad, wobei neben elektronendichten Granula auch schwächer osmophile Sekretgranula innerhalb einer Zelle vorkommen. Auffallend sind zahlreiche multivesiculäre Lipidkörper, die teilweise unter Anlagerung von Pigment den Lipid-Pigment-Komplexen anderer polypeptidhormonbildender Zellen gleichen.

Diskussion

Bei dieser sekundären oder auch dissoziierten Nebennierenrindeninsuffizienz findet sich in Korrelation zu nicht beeinträchtigten Mineralocorticoidhormonspiegeln (Bayer *et al.*, 1960; Müller *et al.*, 1967; Norman *et al.*, 1968; Thomas *et al.*, 1971) eine weitgehend regelrechte Ultrastruktur der *Zona glomerulosa* (Luse, 1967). Auch die Glomerulosazellen der normalen Nebennierenrinde enthalten vorwiegend kleine elongierte Mitochondrien mit lamellären Cristae, wenig granuläres und agranuläres endoplasmatisches Reticulum, teilweise wenig Liposomen und reichlicher freie Ribosomen (Long *et al.*, 1967; Luse, 1967; Kawoi, 1969; Mackay,

1969). Der Befund spricht somit für eine regelrechte hormonale Funktion und kann zugleich als Ausdruck einer ACTH-Unabhängigkeit dieser Zone bei hoher endogener Cortisolproduktion mit sekundärer ACTH-Suppression angesehen werden. Auch in Tierexperimenten mit Hemmung der Nebennierenrindenfunktion durch Hypophysektomie (Borowicz, 1965; Fujita, 1972; Idelman, 1970; Luse, 1967; Nishikawa *et al.*, 1963) oder durch exogene Glucocorticoidhormongaben (Rhodin, 1971) wird die Zona glomerulosa weitgehend unverändert gefunden.

Im Gegensatz hierzu ist das ultrastrukturelle Bild der *Fasciculata-Reticularis* in der atrophen Rinde durch die erhöhte Cortisolproduktion deutlich alteriert. Die erhöhten Glucocorticoidhormonspiegel führen zu einer Hemmung der ACTH-Sekretion und zu einer tierexperimentell nachgewiesenen Inhibition der Proteinsynthese in den Nebennierenrindenzellen (Nussdorfer *et al.*, 1971). Die hohen Cortisolspiegel lösen somit einen negativen Rückkoppelungsmechanismus direkt in der Nebennierenrindenzelle aus, der sich zusätzlich zum mangelnden sekretorischen und trophischen Stimulus bei erniedrigtem ACTH-Spiegel in der Rindenzelle morphologisch auswirkt. Hiervon ist besonders das Steroidhormon-bildende Organellsystem des agranulären endoplasmatischen Reticulum und der Mitochondrien betroffen. Während normalerweise die Fasciculatazellen reichlich tubulär angeordnetes glattes endoplasmatisches Reticulum und große Mitochondrien mit dichten tubulovesiculären Cristae aufweisen (Long *et al.*, 1967; Luse, 1967; Kawaoi, 1969; Mackay, 1969), ist in den *Fasciculata-Reticularis*zellen der atrophen Rinde das agranuläre endoplasmatische Reticulum kaum mehr nachweisbar (Luse, 1967; Mackay, 1969). Dieses ist jedoch der wichtigste Parameter zur Beurteilung der steroidogenen Aktivität der Nebennierenrinde (Nussdorfer, 1970; Nussdorfer *et al.*, 1970).

Auch tierexperimentell läßt sich eine sehr ausgeprägte Abnahme des endoplasmatischen Reticulum nach Hypophysektomie (Fujita, 1972; Idelman, 1970) erzeugen. Gleichartige Veränderungen werden auch nach exogenen Glucocorticoidhormongaben beschrieben (Nussdorfer, 1970).

Die Mitochondrien der atrophen Rinde sind an Zahl und Größe reduziert und ihre Innenstrukturen rarefiziert. Tierexperimentell nimmt sowohl nach Hypophysektomie wie auch nach exogenen Glucocorticoidhormongaben die Zahl der Mitochondrien gleichfalls ab; sie besitzen deutlich verminderte tubuläre Cristae (Braunsteiner *et al.*, 1955; Canick *et al.*, 1972; Fujita, 1972; Idelman, 1970; Nussdorfer *et al.*, 1970; Rhodin, 1971) mit teilweise leer erscheinender Matrix (Borowicz, 1965). In der Gewebekultur läßt sich diese Form der inaktiven Mitochondrien durch ACTH wieder in die aktive Form mit dichten tubulovesiculären Innenstrukturen umwandeln (Kahri, 1970). Eine Differenzierung verschiedener Mitochondrientypen wie in der normalen Zona reticularis (Mackay, 1969) ist in den atrophen Rindenzellen nicht möglich, so daß sich diese Zone unter Berücksichtigung unterschiedlicher Mitochondrientypen nicht sicher abgrenzen läßt.

Als besonders auffallende Veränderung der atrophen Rinde werden die großen membranbegrenzten, nicht-osmiophilen Liposomen beschrieben (Luse, 1967). Sie können als morphologisches Substrat einer mangelnden Umwandlung von Cholesterolestern und Cholesterol in Pregnenolon bei ausbleibender ACTH-Stimulierung angesehen werden (Mackay, 1969). Das Verhalten der Lipidvacuolen stimmt mit tierexperimentellen Befunden nach Hypophysektomie überein, bei

denen eine Zunahme der Liposomen (Idelman, 1970) bis hin zur fettigen Degeneration von Rindenzellen (Fujita, 1972) gefunden wurde. Widersprüchlich sind die Ergebnisse nach exogenen Glucocorticoidhormongaben, die eine Vermehrung (Rhodin, 1971) oder eine Abnahme (Nussdorfer, 1970) der Liposomen ergaben.

In inaktiven Rindenzellen wird ferner eine Zunahme des Glycogen (Rhodin, 1971) und eine deutliche Verkleinerung der Golgifelder (Fujita, 1972) beschrieben.

Das granuläre endoplasmatische Reticulum und die freien Ribosomen, die möglicherweise eine Rolle bei der Steroidsynthese und der Strukturproteinsynthese spielen, waren in unseren Fällen nicht sehr ausgeprägt reduziert. Sowohl in der atrophischen Nebennierenrinde des Menschen wie auch tierexperimentell nach länger bestehender Hypophysektomie werden sehr zahlreiche Lipid-Pigmentkomplexe und Lysosomen in den Reticulariszellen beobachtet (Luse, 1967). Die Zellkerne der atrophischen Rinde sind verkleinert und unregelmäßig geformt (Luse, 1967). Nach Hypophysektomie wurden auch Kernpyknosen in degenerativ veränderten Rindenzellen beschrieben (Idelman, 1970). Der in einem unserer Fälle beobachtete Kerneinschluß zeigt einen ähnlichen Aufbau wie die von Propst (1970) in einem Nebennierenrindenadenom gefundenen Kerneinschlüsse und stellt möglicherweise eine intranukleäre Kalkablagerung dar.

Es bestehen somit weitgehende Parallelen zwischen der tierexperimentell erzeugten Hemmung der Nebennierenrindenfunktion nach Hypophysektomie oder exogenen Glucocorticoidhormongaben und dem ultrastrukturellen Bild der sekundär atrophischen Nebennierenrinde des Menschen.

Literatur

- Bayer, J. M., Holtmaier, H. J., Breuer, H.: Cushing-Syndrom; langdauernde dissozierte Rindeninsuffizienz nach operativer Entfernung eines Nebennierenrindenadenoms. Chirurg **31**, 529—534 (1960)
- Borowicz, J. W.: Some ultrastructural changes in adrenal cortical cells of rats after hypophysectomy and following ACTH administration. Beitr. path. Anat. **132**, 441—468 (1965)
- Braunsteiner, H., Fellinger, K., Pakesch, F.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen der Mitochondrien in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Wien. Z. inn. Med. **36**, 281—288 (1955)
- Canick, J. A., Purvis, J. L.: The maintenance of mitochondrial size in the rat adrenal cortex zona fasciculata by ACTH. Exp. molec. Path. **16**, 79—93 (1972)
- 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., García-Alvarez, F., Bayer, J. M., Fritz, K. W.: Elektronenmikroskopische Befunde an zwei Comnschen Adenomen der Nebennierenrinde. Endokrinologie **49**, 35—52 (1965)
- Fujita, H.: On the fine structure of alteration of the adrenal cortex in hypophysectomized rats. Z. Zellforsch. **125**, 480—496 (1972)
- 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)
- Idelman, S.: Ultrastructure of the mammalian adrenal cortex. Int. Rev. Cytol. **27**, 181—281 (1970)
- Kahri, A. I.: Selective inhibition by chloramphenicol of ACTH-induced reorganization of inner mitochondrial membranes in fetal adrenal cortical cells in tissue cultures. Amer. J. Anat. **127**, 103—130 (1970)

- Kawaoi, A.: Ultrastructural zonation of the human adrenal cortex. *Arch. Path. Jap.* **19**, 115—149 (1969)
- 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
- Mitschke, H., Saeger, W., Breustedt, H.-J.: Zur Ultrastruktur der Nebennierenrindentumoren beim Cushing-Syndrom. *Virchows Arch. Abt. A* **360**, 253—264 (1973)
- Mitschke, H., Saeger, W., Donath, K.: Zur Ultrastruktur der Nebenniere beim Cushing-Syndrom. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 234—247 (1971)
- Müller, J., Froesch, E. R., Meyer, U. A., Labhart, A.: Persistierende Störung der ACTH-Sekretion nach Operation eines Nebennierenrindenadenoms bei drei Fällen von Cushing-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 861—865 (1967)
- Nishikawa, M., Murone, I., Sato, T.: Electron microscopic investigations of the adrenal cortex. *Endocrinology* **72**, 197—209 (1963)
- Norman, N., Reksten, K. R., Vogt, J. H.: Steroid determinations in six cases of hyperplasia and three cases of tumour of the adrenal cortex. *Acta med. scand.* **183**, 41—48 (1968)
- Nussdorfer, G. G.: Effects of corticosteroid-hormones on the smooth endoplasmic reticulum of rat adrenocortical cells. *Z. Zellforsch.* **106**, 143—154 (1970)
- Nussdorfer, G. G., Mazzocchi, G.: Correlated morphometric and autoradiographic studies of the effects of corticosterone on adrenocortical cells of intact and hypophysectomized ACTH-treated rats. *Z. Zellforsch.* **111**, 90—105 (1970)
- Nussdorfer, G. G., Mazzocchi, G., Rebонато, L.: Long-term trophic effect of ACTH on rat adrenocortical cells. *Z. Zellforsch.* **115**, 30—45 (1971)
- Propst, A.: Elektronenmikroskopie der Nebenniere beim primären Aldosteronismus. *Beitr. path. Anat.* **181**, 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.: Aldosteroma and nonfunctioning adrenal cortical adenoma. *Arch. Path.* **88**, 155—161 (1969)
- Rhodin, J. A. G.: The ultrastructure of the adrenal cortex of the rat under normal and experimental conditions. *J. Ultrastruct. Res.* **34**, 23—71 (1971)
- Thomas, J. P., El-Shaboury, A. H.: Aldosterone secretion in steroid-treated patients with adrenal suppression. *Lancet* **1970 I**, 623—625

Dr. H. Mitschke
 Dr. W. Saeger
 Pathologisches Institut der Universität
 D-2000 Hamburg 20
 Martinistraße 52
 Bundesrepublik Deutschland