

Die Ultrastruktur Cycasin-induzierter Nierenadenome* **

W. Gusek

Pathologisches Institut der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe
(Direktor: Prof. Dr. W. Gusek)

Eingegangen am 2. September 1974

Ultrastructure of Cycasin-Induced Adenomas of Kidney

Summary. Epithelial kidney tumours, which rarely occur spontaneously in animals, can be experimentally produced and used in comparative pathology.

Experimental renal adenomas induced in Wistar rats by cycasin resemble human kidney adenomas under the light microscope and can be subdivided into basophilic, eosinophilic, and oncoocyte types. They exhibit demonstrable differences that can be demonstrated enzymatic-histochemically and electronmicroscopically.

In contrast to the structure of the normal kidney, a basilar labyrinth is either lacking or only present in rudimentary form. The basement membranes are of uneven thickness and of variable density. The tubule lumens, especially in the basophilic and also to a lesser extent in the eosinophilic adenomas, are either deficiently formed, rudimentary, or their existence is only indicated by the presence of intracellular components. A brush border is rarely present and was found most frequently in association with oncoocytes.

The basophilic adenomas contain more ergastoplasm and ribosomes, discrete nucleoli, numerous golgi complexes, and fewer and more simply structured mitochondria. Occasionally, there are rudimentary, narrow, plump or intracellular cystic respectively tightly interwoven to multiple, frustrated transparencies.

Eosinophilic adenomas demonstrate a greater abundance of empty spaces with rudimentary brush borders. Their nuclei are more homogeneous, not as dense, and contain fewer nucleoli.

The significant difference between the eosinophilic and basophilic adenomas lies in the larger number, denser arrangement, and better differentiation of mitochondria in the eosinophilic adenomas.

Thus, there are transitions between eosinophilic and oncoytic adenomas. Oncocytic adenomas differ most impressively from basophilic and eosinophilic adenomas, as demonstrated by histochemical and electronmicroscopic techniques.

They are conspicuous ultrastructurally by their numerous lysosomes, osmophile inclusions of lipids, excessive incidence of mitochondria, and by their striking density and remarkable size. Giant mitochondria, snail-shaped and winding round the nucleus in a snakelike manner, are impressive in their number and strength. Some of them form paranuclei. By continuous transformation of the mitochondria, myeline figures are formed; after going through various stages, they end up in inclusions of lipids and show fatty degeneration that can be determined histologically. This might justify the assumption that the strong activity of oxydant enzymes generally observed in oncoocytes could possibly represent compensation for cell damage. On the other hand, the findings also represent a mitochondrial pathway of fatty phanerosis and of that form of lipophanerosis described as lipoprotein degeneration of oncoocytes. Oncoocytes begin their development like small islands.

The question of the significance of mitochondrial hyperplasia is discussed.

Further unequivocal ultrastructural subclassification of these tumors with respect to hitherto existing studies should be undertaken with constraint.

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Doerr zum 60. Geburtstag gewidmet.

On the basis of light microscopic findings showing the similarity between cycasin-induced adenomas and the picture found in human renal pathology, it can be assumed that a similar ultrastructural substrate is also to be expected.

Key words: Cycasin — Adenomas — Kidney — Oncocytes — Mitochondria.

Zusammenfassung. Die experimentellen Cycasin-Adenome der Niere bei der Wistar-ratte, die lichtmikroskopisch den Nierenadenomen des Menschen gleichen und in basophile, eosinophile und onkocytäre Adenome unterteilt werden können, sind fermenthistochemisch und elektronenmikroskopisch verschieden.

Die Adenome zeigen im Gegensatz zur normalen Niere kein oder nur ein rudimentäres Basallabyrinth. Die Basalmembranen sind unregelmäßig dick und unterschiedlich dicht. Die Tubuluslumina sind besonders bei den basophilen und auch zum Teil bei den eosinophilen Adenomen oft nur mangelhaft angelegt, rudimentär oder an intracellulären Ersatzsubstraten erkennbar. Ein Bürstensaum ist selten, wurde am häufigsten bei den Onkocyten gefunden.

Die basophilen Adenome enthalten mehr Ergastoplasma und Ribosomen, kräftige Nucleolen, zahlreiche Golgi-Elemente, weniger und geringer strukturierte Mitochondrien.

Die eosinophilen Adenome zeigen etwas häufiger Lichtungsanlagen mit rudimentären Bürstensaumen. Die Kerne sind gleichmäßiger, weniger dicht, weniger oft mit Nucleolen ausgestattet. Der entscheidende Unterschied gegenüber den basophilen Adenomen liegt in der Ausstattung mit Mitochondrien: Sie sind reichlicher vorhanden, dichter und differenzierter.

Die Onkocytose differieren histochemisch gegenüber basophilen und eosinophilen Adenomen und auch elektronenmikroskopisch am eindrucksvollsten. Sie imponieren ultrastrukturell besonders durch reichlich Lysosomen und durch zahlreiche, abnorme, große und oft schneckenförmige bis riesige Mitochondrien. Durch fortlaufende Transformation der Mitochondrien bilden sich Myelinfiguren; sie enden über verschiedene Stadien in Lipoid Einschlüsse und münden in das Bild der histologisch erfaßbaren Verfettung. Die Frage der Bedeutung der Mitochondriyperplasie wird diskutiert. Gleichzeitig repräsentieren die Befunde einen mitochondrialen Weg der Lipophanerose. Die onkocytäre Entwicklung beginnt inselförmig.

Zusätzliche eindeutige ultrastrukturelle Untertypisierungen der Geschwülste sind nach den bisherigen Untersuchungen nur mit Zwang möglich. Aufgrund der lichtmikroskopischen Identität der Cycasin-Adenome mit den Bildern der Humanpathologie kann angenommen werden, daß sinngemäß in Nierenadenomen des Menschen ein gleichartiges feinstrukturelles Substrat zu erwarten ist.

Spontane epitheliale Nierentumoren bei Tieren, und speziell bei der Ratte, sind selten. Sie können heute durch verschiedene carcinogene Noxen experimentell erzeugt werden, so daß neben Problemen der Formalgenese fermenthistochemische und ultrastrukturelle Fragen angegangen werden können.

Die eigenen Beobachtungen befassen sich mit Nierenadenomen, die durch Verfütterung von Cycasin bei Wistarratten entstanden. Da sie zelltypologisch und histoarchitektonisch den Adenomen beim Menschen entsprechen, erscheinen sie für vergleichende onkologische Untersuchungen geeignet. Vom Zelltyp her können sie in basophile, eosinophile und onkocytäre Adenome, vom Histoarchitektonischen her in solide und cystopapilläre Wuchsformen gruppiert werden (s. Mestwerdt und Gusek, 1968; Gusek und Mestwerdt, 1969). Fermenthistochemische Untersuchungen ergeben für basophile und eosinophile Adenome ein gleichartiges Verhalten, wohingegen Onkocyten stark Esterase-positiv sind und ebenfalls deutliche Positivität auf saure Phosphatase zeigen (s. Gusek und Mestwerdt, 1969). Darüber hinausgehende Typisierungen der Adenome waren histochemisch jedoch nicht möglich.

Offen blieb die Frage nach der Feinstruktur der Adenome im Vergleich zum normalen Nierengewebe und ob die Ultrastruktur zusätzliche Typisierungen ermöglicht.

Beobachtungsgut und Methodik

170 männliche Wistaratten (Stamm BR 46) wurden mit dem 24. Lebenstag entwöhnt. Nach viertägiger Umstellung auf Standardfutter erhielten sie vom 28. Lebenstag ab 21 Tage lang einen Zusatz von 50 mg Cycasin¹ pro 100 g Futter; Wasser ad libitum. Gemessen an dem kontrollierten Futterverbrauch nahm jedes Tier etwa 150 mg Cycasin zu sich.

Die Tiere wurden in regelmäßigen Abständen getötet, die Nieren lebendfrisch entnommen und für die elektronenmikroskopische Untersuchung in Dalton-Gemisch fixiert. Einbettung in Vestopal W und Epon. Herstellung der Ultradünnsechnitte mit dem Ultrotome der Fa. LKB Producter. Nachkontrastierung der Ultradünnsechnitte mit Bleicitrat (nach Reynolds). Elektronenmikroskopische Untersuchung mit dem Elmiskop I der Fa. Siemens & Halske und dem EM 9 der Fa. Carl Zeiss.

Ergebnisse

Die ersten Adenome traten 138 Tage nach Fütterungsende auf. Über die lichtmikroskopischen und histochemischen Resultate ist bereits anderorts berichtet worden (s. Gusek und Mestwerdt, 1969).

Basophile Adenome. *Lichtmikroskopisch* zeigen sie meist ein spärliches homogenes Cytoplasma. Die Kerne sind in der Regel rund, klein, mit einem dichten Chromatingehalt. Nucleolen sind hier nur schattenhaft erkennbar.

Elektronenmikroskopisch findet sich größtenteils kein oder nur ein rudimentäres Basallabyrinth. Die Basalmembran ist in Breite und Strukturierung völlig unregelmäßig entwickelt (Abb. 1). Es fällt auf, daß sie im Bereich von aktiven interstitiellen Zellen (vgl. Buss und Gusek, 1968) wesentlich kräftiger ausgebildet ist. Die Entwicklung von Tubuli ist sehr oft unvollkommen (Abb. 2 und 3). Ein echter Bürstensaum fehlt meist. Gelegentlich zeigen sich im Zelleib enge verflochtene tubuläre Bündel (Abb. 2), die als rudimentäre Tubuluslichtungen angesprochen werden können. Andere Tumorzellen enthalten Cysten mit ungleichmäßig gestalteten Mikrovilli (Abb. 3) (vgl. Gusek und Krauspe, 1962). Das Cytoplasma enthält Lysosomen (Abb. 3), meist wenige und gering differenzierte Mitochondrien (Abb. 1—3), andererseits reichlich rauhwandiges endoplasmatisches Reticulum (Abb. 1—3) und mehrere, oft großvacuolige Golgi-Apparate (Abb. 1 und 2). Die Zellkerne sind nur leicht gewellt, das Karyoplasma ist dicht, die Kernmembran kontrastreich. Es fallen hier kräftige, d.h. dichte und relativ große Nucleolen auf (Abb. 1).

Eosinophile Adenome. *Lichtmikroskopisch* bestehen sie aus Zellen mit reicherem Cytoplasma und vielfach nur angedeuteten Zellgrenzen. Das Cytoplasma ist aufgelockert, meist feinkörnig. Die Kerne sind rund oder oval und von mitteldichtem Chromatingehalt. Sie enthalten häufig intensiv gefärbte, gut abgegrenzte Nucleolen. *Elektronenmikroskopisch* zeigen sie wesentlich häufiger als die basophilen Adenome tubuläre Lumina, die vielfach eng und komprimiert sind und oft eine gleichfalls mangelhafte Ausstattung mit Bürstensäumen aufweisen. Auch in diesen Adenomen besteht kein oder nur ein rudimentäres Basallabyrinth (Abb. 4). Die Basalmembran ist z.T. stark aufgetrieben, wenn sie sich in Nähe aktiver interstitieller Zellen befindet. Das Cytoplasma ist in vielen Fällen vesikuliert.

Auffallend ist die Ausstattung des Cytoplasma mit Mitochondrien (Abb. 4). Die Mitochondrien sind reichlich vorhanden, die Matrix ist dicht, die Aus-

¹ Für die Überlassung des Cycasin danke ich Herrn Dr. Laqueur, National Institute of Health, Bethesda.

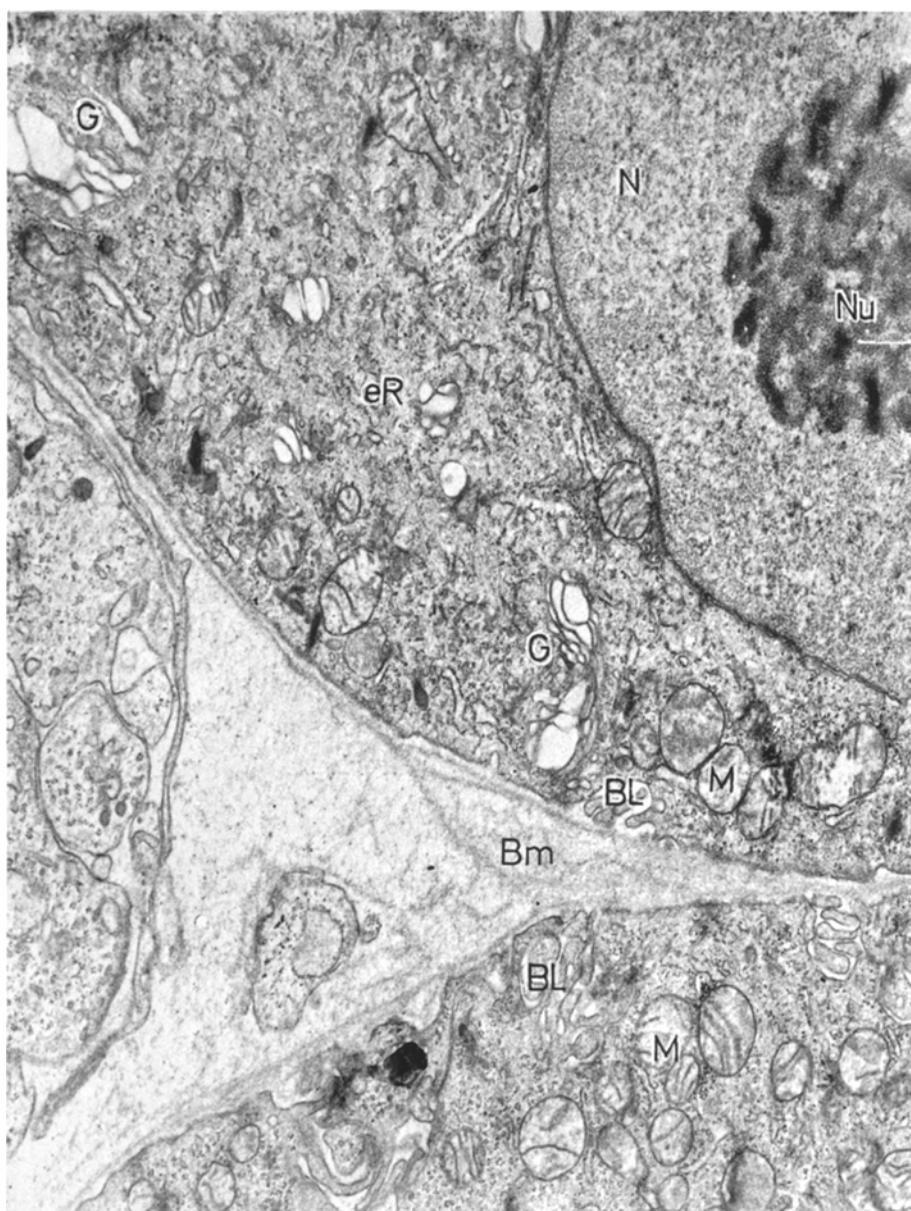


Abb. 1. Ausschnitt eines basophilen Adenoms. Die basalen Zellrandanteile zeigen ein rudimentäres Basallabyrinth (BL). Das Cytoplasma enthält wenige, plumpe Mitochondrien, die nur spärlich entwickelte, z.T. nur stummelförmige Cristae zeigen (M). Golgi-Elemente (G) sind groß und reichlich vorhanden, ebenso rauwandiges endoplasmatisches Reticulum (eR). Der Nucleus (N) ist dicht, die Kernmembran kräftig konturiert. Der Nucleolus (Nu) ist groß und kompakt. Die Basalmembran (Bm) ist hier locker und netzförmig. Arch.-Nr. 1864/68; 17500:1

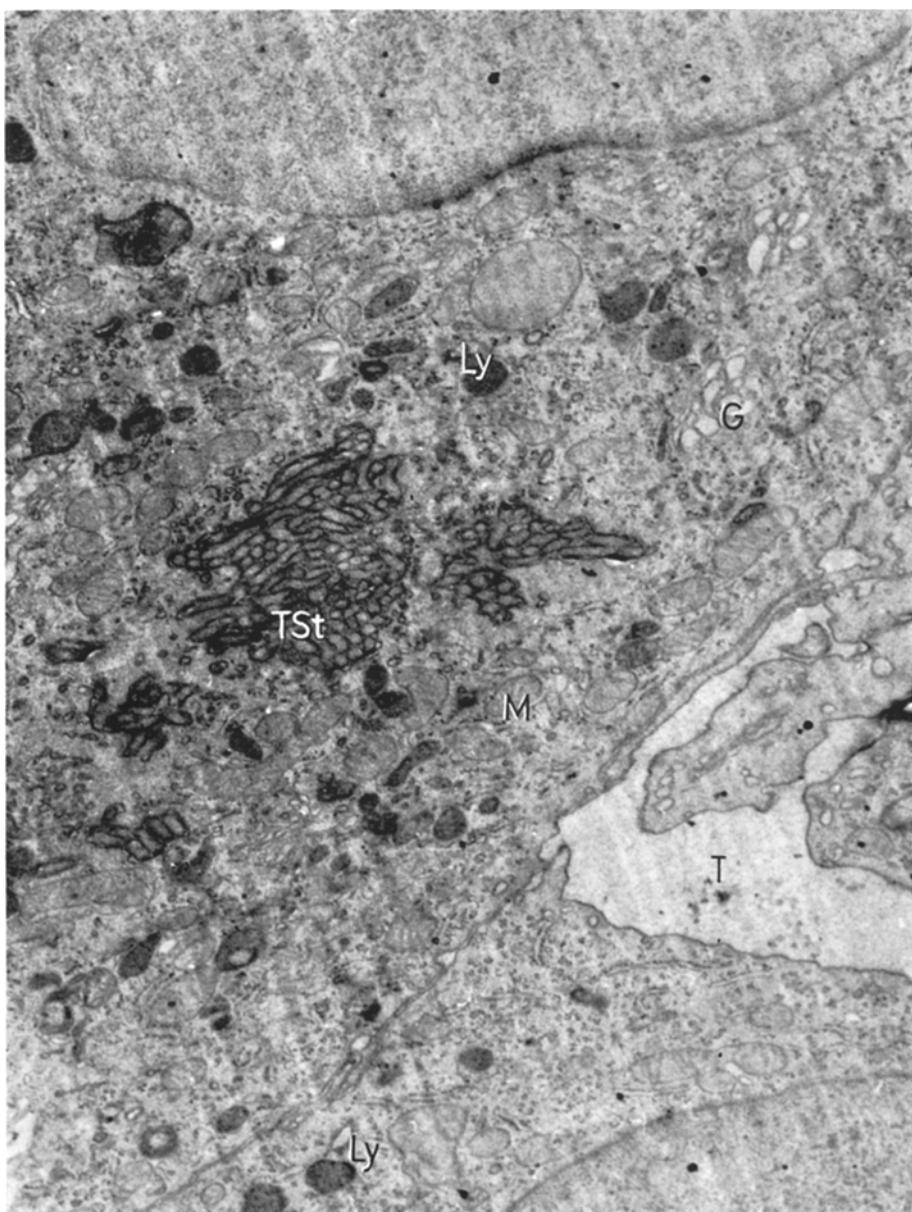


Abb. 2. Basophiles Nierenadenom. Der Ausschnitt zeigt ein unvollkommen entwickeltes Tubuluslumen (*T*) und im Cytoplasma verflochtene tubuläre Strukturen (*TSt*); *Ly* Lysosomen; *G* Golgi-Feld; *M* gering strukturierte Mitochondrien. Arch.-Nr. 963/68; 21700:1

differenzierung höher, was Zahl und Länge sowie Regelmäßigkeit der Cristae betrifft. Lysosomen sind insgesamt weniger enthalten, dafür gelegentlich größer und mehr vom Typ der Phagolysosomen; die basophilen Adenome enthalten fast

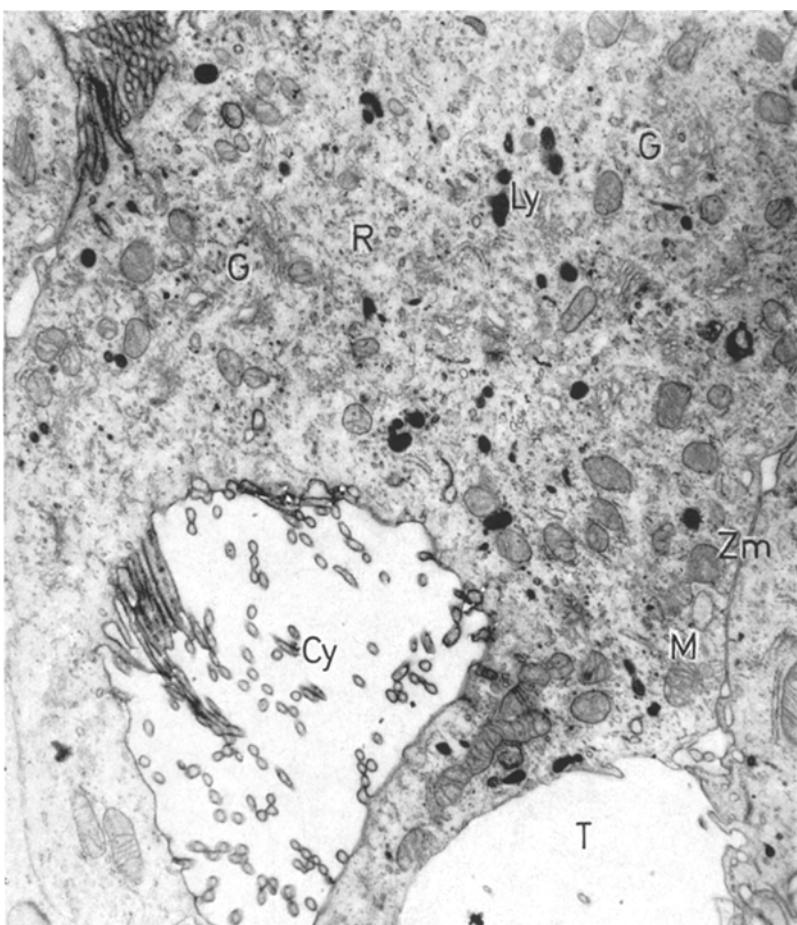


Abb. 3. Basophiles Adenom. *T* unreifes Tubuluslumen; *Cy* intracytoplasmatische Cyste mit unregelmäßigen Mikrovilli; *Ly* Lysosomen; *M* Mitochondrien; *Zm* Zellmembran; *G* Golgi-Feld; *R* Ribosomen. Arch.-Nr. 656/68; 19400:1

nur Primärlysosomen. Etwas rauhwandiges endoplasmatisches Reticulum bzw. Ergastoplasmadoppellamellen sind zu sehen.

Die Zellkerne erweisen sich in der Regel als gleichmäßiger, das Karyoplasma ist weniger dicht im Vergleich zu den Kernen der basophilen Adenome (Abb. 4). Die Nucleolen treten in Ultratünnnschnitten quantitativ und hinsichtlich der Dichte weniger hervor.

Onkocytaire Adenome. Lichtmikroskopisch zeichnen sich ihre großbleibigen Zellen durch eine stärkergradige Cytoplasmaeosinophilie aus. Zellen mit geschwollenem Zelleib und scharf konturierten Zellgrenzen stehen im Vordergrund des histologischen Bildes. Jedoch sind Größe und Beschaffenheit des Cytoplasma nicht einheitlich; stellenweise erscheint es auffallend hell, anderenorts wabig aufgelockert und feinkörnig. Die Zellkerne der Onkocyten sind uniform, die Kerne

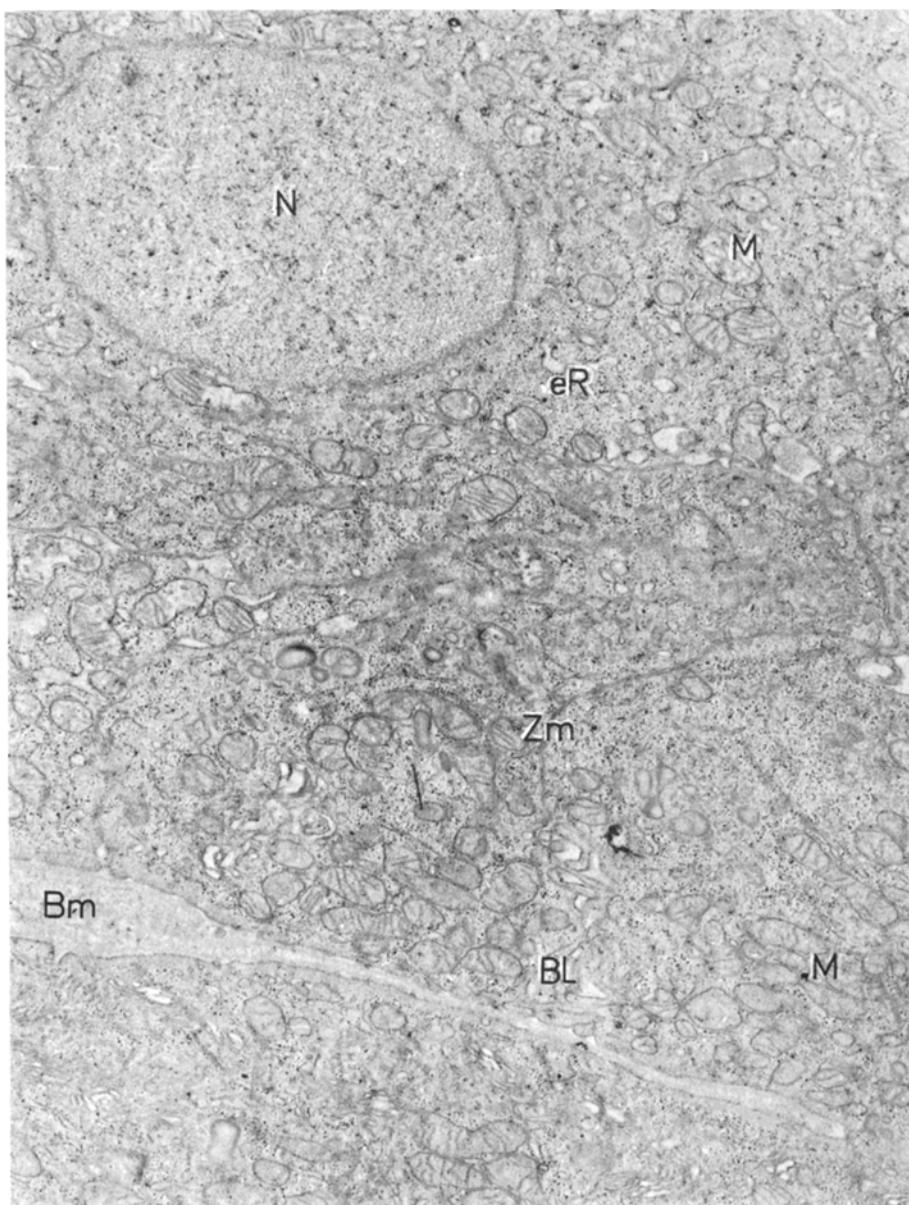


Abb. 4. Eosinophiles Adenom. Im Cytoplasma mehrere Mitochondrien (*M*), wenig endoplasmatisches Reticulum (*eR*); *N* wenig dichter gleichmäßiger Nucleus; *Zm* Zellmembran; *BL* rudimentäres Basallabyrinth; *Bm* netzige Basalmembran. Arch.-Nr. 2309/68; 20300:1

groß, rund oder oval, meist im Zellzentrum oder apikal. Fetteinschlüsse kommen vor (vgl. Evans und Sanerkin, 1964; Gusek und Mestwerdt, 1969; s. weiter unten). Dadurch gibt es Übergangsbilder zwischen onkocytären und eosinophilen Adenomen.

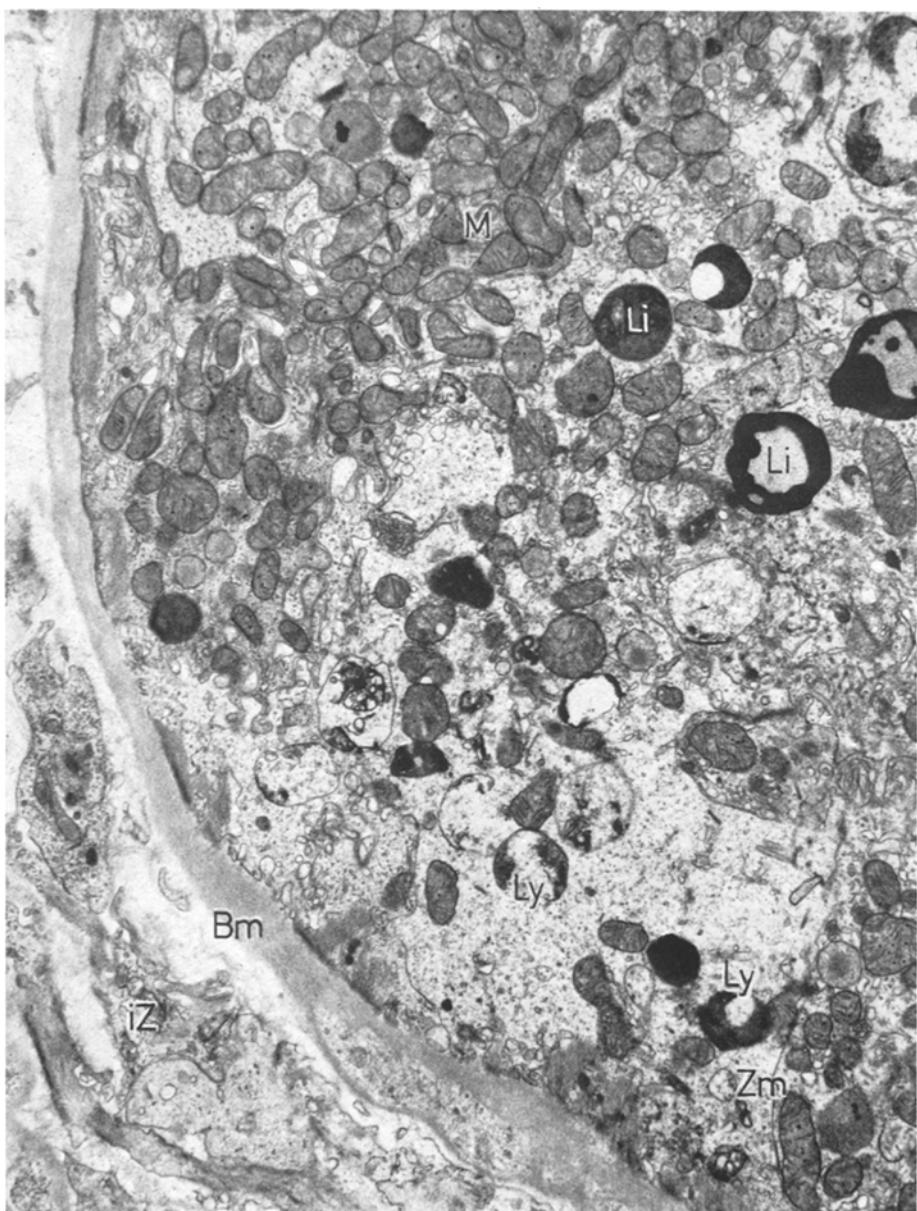


Abb. 5. Onkocytäres Adenom. Das Cytoplasma enthält zahlreiche abnorm geformte, dichte Mitochondrien (*M*); *Ly* lysosomale Einschlüsse; *Li* Lipoidkörper; *Zm* Zellmembran; *Bm* sehr breite und dichte Basalmembran; *iZ* aktive interstitielle Zellen. Arch.-Nr. 1271/67; 17500:1

Elektronenmikroskopisch imponieren reichlich Lysosomen, reichlich osmiophile Einschlüsse und sehr breite, dichte Basalmembranen (Abb. 5). Es beeindruckt nicht nur der übermäßige Reichtum an Mitochondrien, sondern auch deren auffallende Dichte und bemerkenswerte Größe (Abb. 5 und 6).

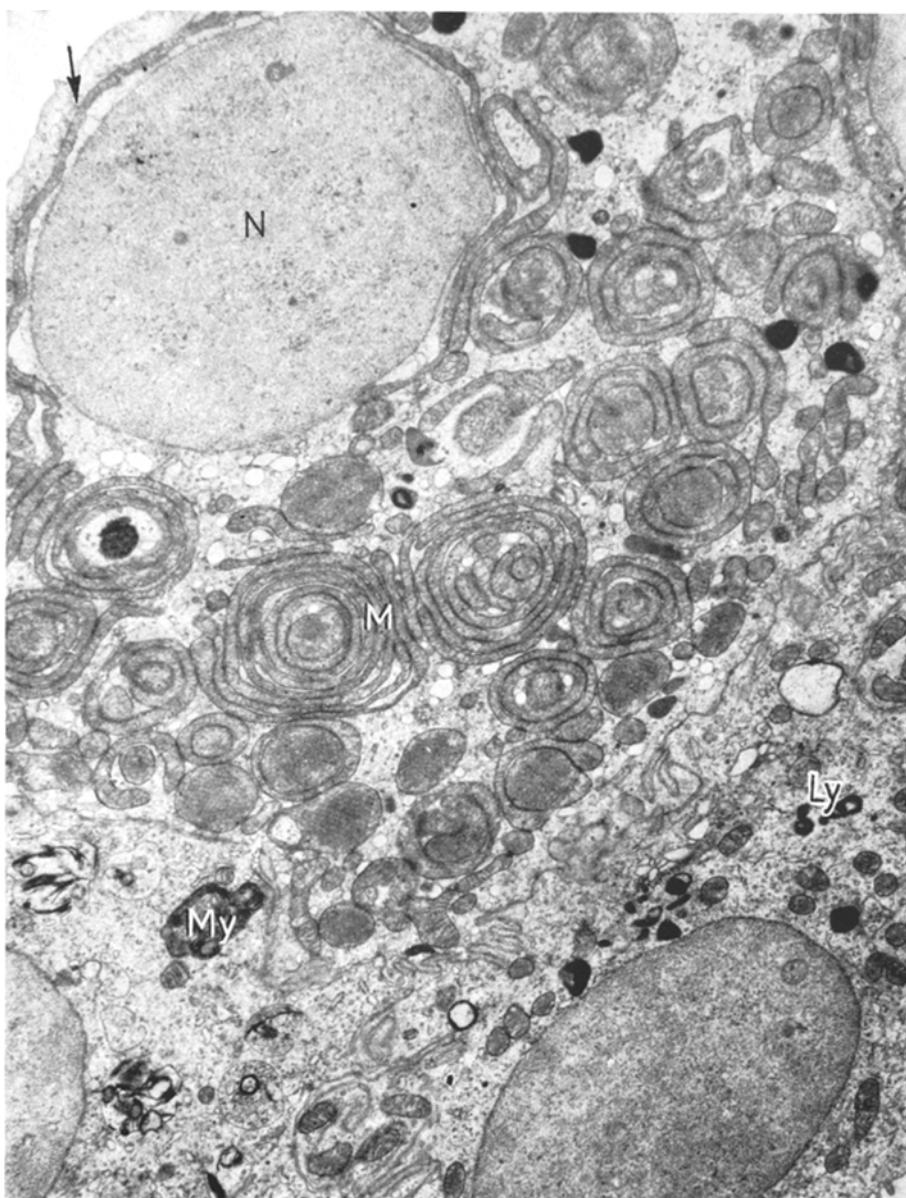


Abb. 6. Onkocytäres Adenom. Im Cytoplasma zahlreiche schneckenförmig aufgerollte Mitochondrien (*M*). Ein abnorm langes Mitochondrium (Pfeil) umschlingt den Nucleus (*N*). *Ly* Lysosomen. *My* Myelinfigur. Arch.-Nr. 1300/67; 21 000:1

Es finden sich darüber hinaus Riesenmitochondrien, die den Kern in vielen Fällen schlangenartig umschließen (Abb. 6) oder schneckenförmig, nach Art von Chondriosphären (vgl. Wetzstein, 1957; Gusek und Santoro, 1961), aufgerollt sind und durch Zahl und Mächtigkeit auffallen (Abb. 6 und 7a). Sie liegen wiederholt

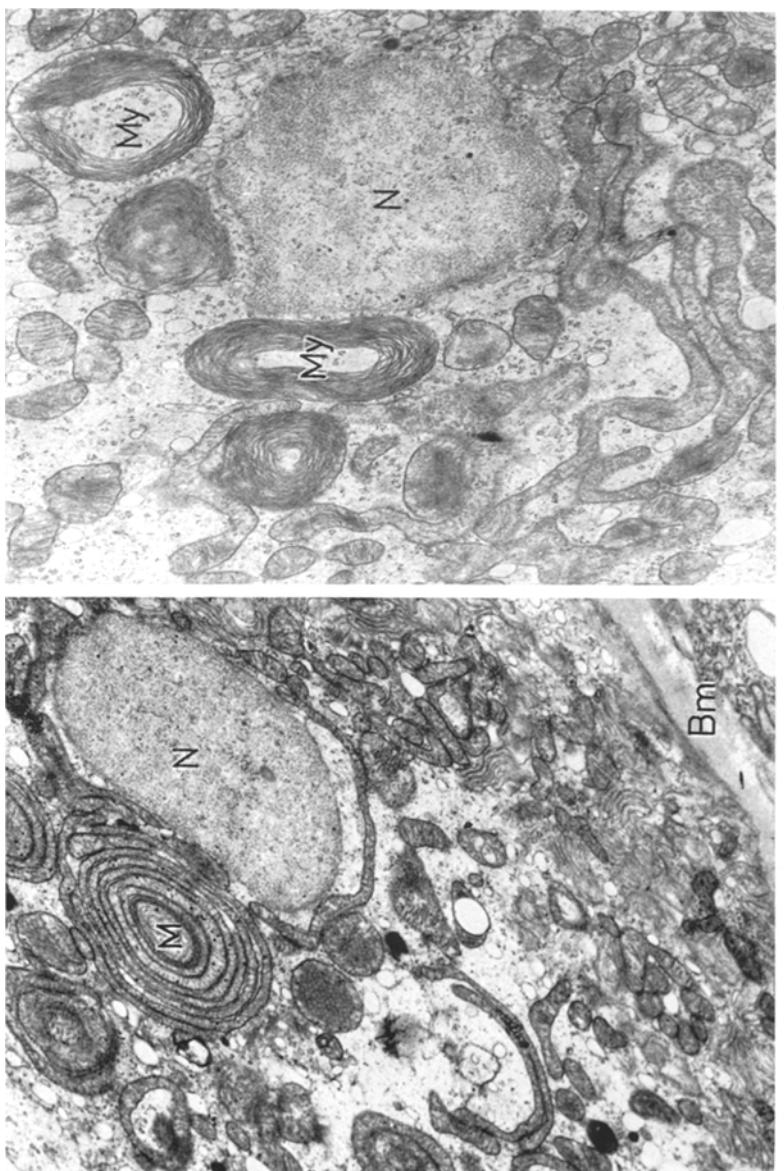
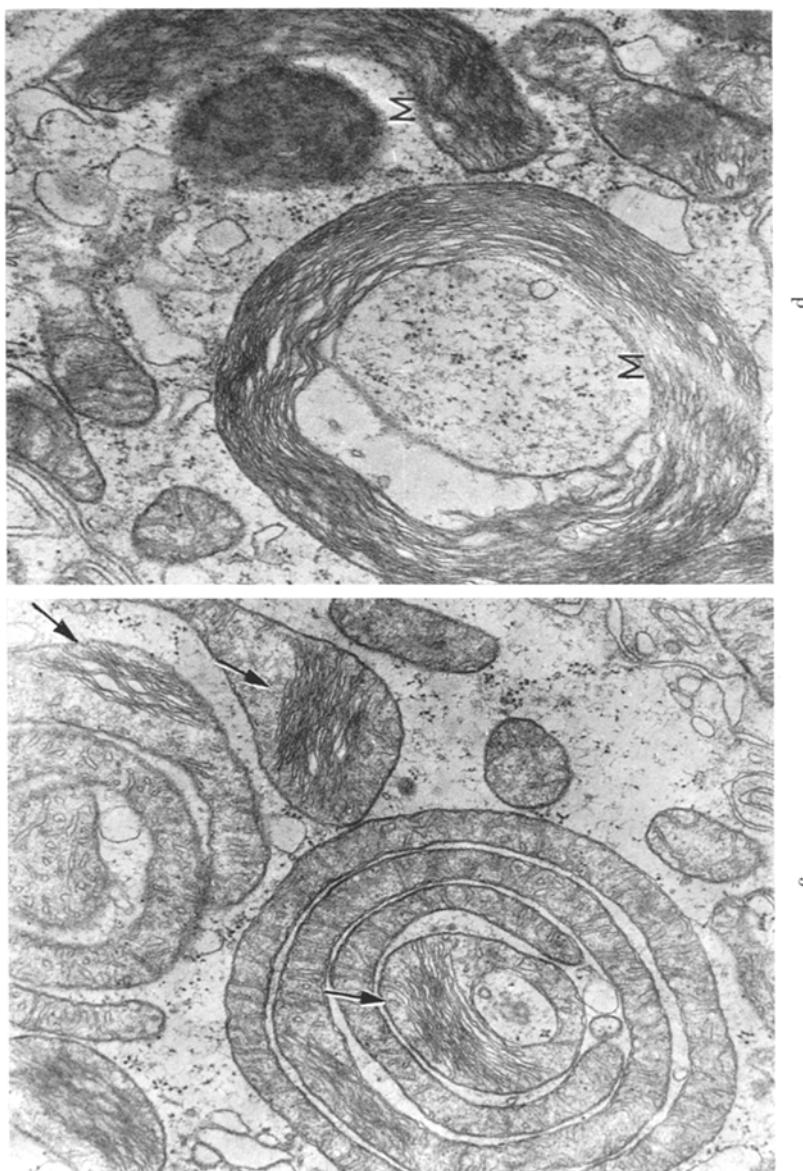


Abb. 7. (a) Ausschnitt aus Onkocytom. *N* Nucleus. *M* schnedenförmig aufgerolltes Riesenmitochondrium, das juxtanuclear liegt und einen „Nebenkern“ bildet. *Bm* breite mitteldichte Basalmembran. Arch.-Nr. 1443/67; 13 100:1.
 (b) Ausschnitt aus Onkocytom. Umwandlung ringförmiger Mitochondrien zu Myelinfiguren (*My*). *N* Nucleus. Arch.-Nr. 2068/67, 16 800:1.

in kompakter Form unmittelbar juxtanuclear (Abb. 7a) und bilden somit gelegentlich das Bild von sog. Nebenkernen. Es zeigt sich, daß die Mitochondrien eine variable Transformation aufweisen, indem zunächst eine Längsausrichtung der Cristae einsetzt (Abb. 7c und 7d) mit zunehmender Osmophilie derselben, auch der Matrix, bis zur Entwicklung teils fingerabdruckförmiger (Abb. 8c), teils weniger gleichmäßig strukturierter Myelinfiguren (Abb. 7 und 8) (vgl. auch Balogh und Roth, 1965; Gusek, 1962). Es läßt sich beobachten, daß diese variablen Myelinfiguren und osmophil degenerierten Mitochondrien über verschiedene



(c) Zirkulär aufgerollte Mitochondrien im Onkocytom nach Art von „Chondriophären“: Die Cristae zeigen eine beginnende Längsorientierung (Pfeile) und Verdichtung. Arch.-Nr. 2094/67; 35 000:1. (d) Fortgeschrittenes Stadium der lamellären Transformation von Mitochondrien (*M*) in Myelochondrien

Stadien in Lipoideinschlüsse des Cytoplasma übergehen, die teils kompakt-homogen, teils vacuolig ausgelaugt erscheinen (Abb. 8b, 8c und 5).

Die Zellkerne sind von glatter Außenkontur, das Karyoplasma ist gleichmäßig wenig dicht und enthält einen oder mehrere kleine girlandenförmig gebaute mitteldichte Nucleolen.

Erörterung

Cycasin gehört zu den chemischen Solitärcarcinogenen pflanzlicher Herkunft (Einzelheiten s. bei Hecker, 1972). Das eigentliche Carcinogen ist das Aglucon des

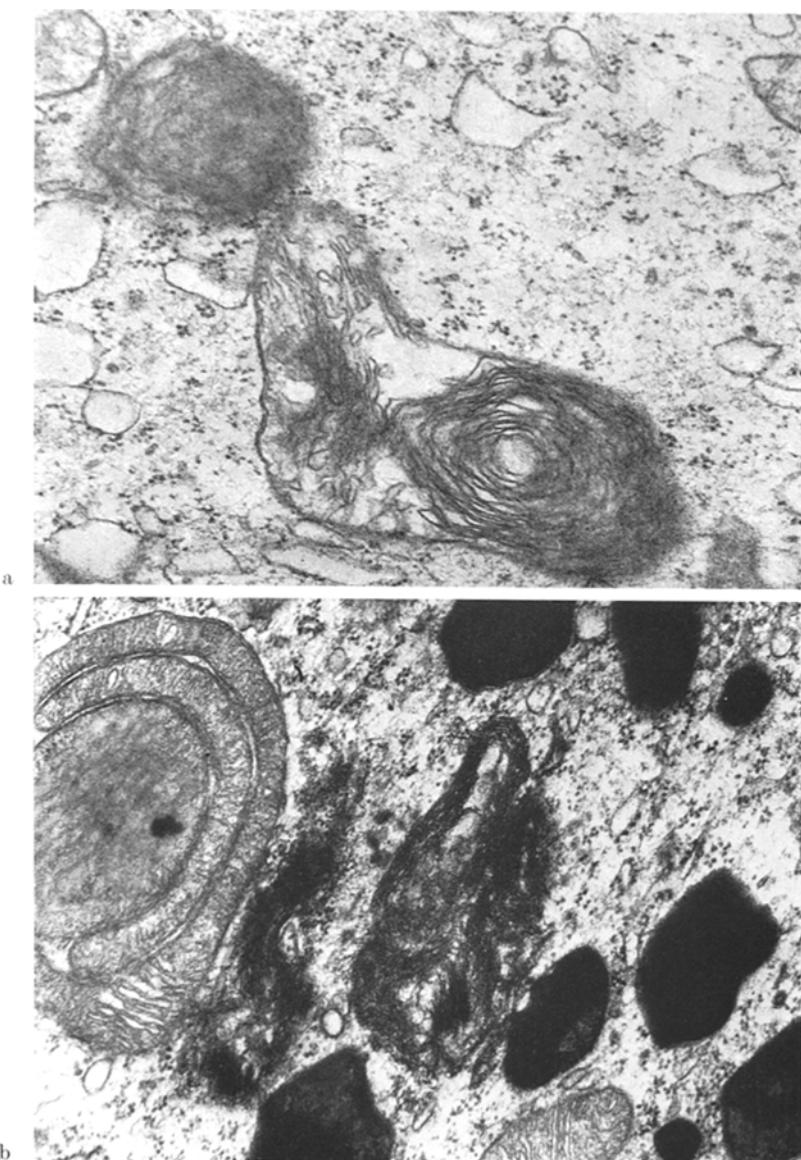


Abb. 8. (a) Lamelläre Transformation eines Mitochondrium zur Myelinfigur. Arch.-Nr. 2061/67; 44000:1. (b) Progressive Umwandlung osmophil-lamellär transformierter und verdichteter Mitochondrien zu Lipoideinschlüssen. Arch.-Nr. 1939/67; 38000:1

Cycasin, das Methylazooxy-Methanol. Es ist mit den Nitrosaminen chemisch nahe verwandt, so daß die durch Cycasin induzierten experimentellen Tumoren mit denen durch Nitrosamine erzeugten verglichen werden können. Die carcinogene Eigenschaft des Cycasin wurde von Laqueur entdeckt (vgl. Laqueur u. Mitarb., 1963).

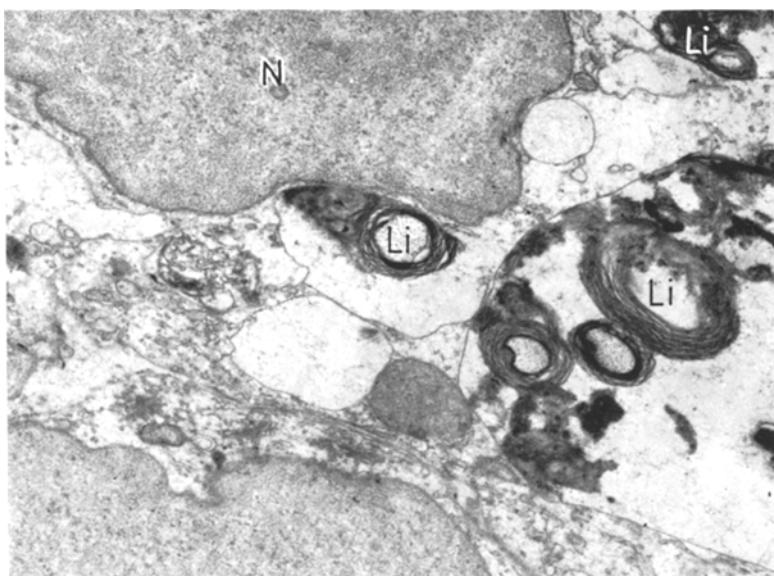


Abb. 8. (c) Osmophile Verdichtungen von zirkulären Mitochondrien zu Lipoidkörpern (*Li*).
N Nucleus. Arch.-Nr. 1472/67; 14100:1

Den eingangs gestellten Fragen sollte mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen nachgegangen werden, um gegebenenfalls einige interessierende Fragen zur Onkologie der Nierenadenome klären, oder einer Klärung näherbringen zu können. Über erste Resultate war bereits anderenorts kurz berichtet worden (Gusek, 1972/73).

Elektronenmikroskopisch bieten die basophilen Adenome die geringste Differenzierung. Kräftige Nucleolen, Ribosomen, rauhwandiges endoplasmatisches Reticulum bzw. Ergastoplasmadoppellamellen sind die elektronenmikroskopischen Substrate der lichtmikroskopischen Basophilie.

Die reichlich vorhandenen Lysosomen entsprechen der fermenthistochemischen Aktivität der sauren Phosphatase. Der Mangel an einem echten Bürstensaum erklärt ohne Zwang den negativen Ausfall der alkalischen Phosphatase, da in normalen Nieren das für den Transfer wichtige Enzym am Bürstensaum der Tubulusepithelien lokalisiert ist (Mölbert, Duspiva und v. Deimling, 1960). Die im Zelleib aufzufindenden tubulären Bündel (Abb. 2) und die intracytoplasmatischen Cysten mit rudimentären Mikrovilli (Abb. 3) sind als frustrierte Bildungen von Tubulusschließungen der Geschwülste aufzufassen. Gleichartige Strukturen wurden in Adenocarcinomen des Magens beim Menschen beschrieben (Gusek und Krauspe, 1962).

Die Unreife des epithelialen Geschwulstgewebes äußert sich auch im Fehlen eines Basallabyrinthines und in der Variabilität in der Entwicklung der Basalmembran. Es zeigt sich auch hier die Rolle der interstitiellen Zellen für die Bildung, Breite, Dichte und Innenstruktur der Basalmembranen und Bildung der intertubulären Grundsubstanz, auf die in anderen histochemischen und elektronen-

mikroskopischen Untersuchungen detaillierter Bezug genommen wurde (vgl. Gusek, Buss und Krüger, 1966; Gusek und Laqueur, 1967; Buss und Gusek, 1968).

Diese Befunde haben die basophilen und eosinophilen Adenome gemeinsam.

Der eigentliche entscheidende feinstrukturelle Unterschied zwischen basophilen und eosinophilen Adenomen liegt in der Ausstattung durch Mitochondrien (vgl. Abb. 1 und 4). Die Mitochondrien sind in den eosinophilen Adenomen nicht nur reichlicher entwickelt, sondern auch höher differenziert; dennoch war die Reaktion auf Succinodehydrogenase negativ.

In Übergangsformen von eosinophilen zu onkocytären Adenomen konnten eine stärkere Kernaktivität, mehr Polysomen und größere Zelloberflächen beobachtet werden. Die Zunahme an Mitochondrien geht mit der Abnahme von Ribosomen und Ergastoplasma parallel. Weitere Unterteilungen der Adenome in regelmäßige Unterformen waren elektronenmikroskopisch nicht möglich.

Besonders eindrucksvolle elektronenmikroskopische Substrate bieten die onkocytären Adenome (vgl. auch Gusek, 1972; Blessing und Wienert, 1973). Damit wird die lichtmikroskopische und fermenthistochemische Sonderstellung dieser Zellformen, die sich durch einen hohen Fermentgehalt besonders oxydativer Enzyme auszeichnen, durch die ultrastrukturellen Befunde unterstrichen.

Während basophile und eosinophile Adenome negativen Ausfall der alkalischen Phosphatase ergeben, konnte dieses Ferment in den Onkocytome nachgewiese werden. Das steht im Einklang damit, daß die Onkocyten die durchschnittlich höchste Differenzierung des Gefüges mit recht häufig vorhandener Entwicklung von Bürstensaumverbänden zeigen, welche den epithelialen Lokalisationsort der alkalischen Phosphatase darstellen (vgl. weiter oben).

Die bisherigen feinstrukturellen Untersuchungen von Onkocyten der verschiedenen Lokalisation haben gezeigt, daß diese von Hamperl (1931) so bezeichneten oxyphilen gekörnten Zellen sich durch eine excessive Vermehrung von meist abnorm geformten Mitochondrien auszeichnen (Literaturübersicht bei Evers, 1970).

Die Ursache und die Bedeutung der onkocytären Zellumwandlung ist noch unbekannt. Diskutiert werden eine Theorie der Umdifferenzierung, der Degeneration und der kompensatorisch adaptiven Hypertrophie, ohne daß diese Fragen abschließend beantwortet sind.

Evers (1970) hat in ihrer Dissertationsschrift hierzu eine umfassende Übersicht erstellt und an Cystadenolymphomen des Menschen elektronenmikroskopisch drei verschiedene Onkocytentypen unterscheiden können (vgl. Gusek und Evers, in Vorbereitung). Im Rahmen der letzterwähnten Konzeption einer kompensatorisch adaptiven Hypertrophie kann z.B. angenommen werden, daß die onkocytären Zellveränderungen mit einer Funktionsanomalie in Zusammenhang stehen. Dabei wird diskutiert, daß eine Mitochondriopathie zugrunde liegt, die insbesondere mit einer Störung der Phosphorylierung einhergeht, d.h. mit einer Entkoppelung von Phosphorylierung und Atmung.

Das würde bedeuten, daß die Mitochondriyperplasie und -hypertrophie und die starke Aktivität oxydativer Fermente ggf. Ausdruck eines vergeblichen Kompensationsversuches darstellen, indem die für die Zellatmung erforderliche Anordnung der Enzyme in den einzelnen abnormen Mitochondrien nicht mehr

gewährleistet ist. Damit ist die Energieproduktion und der P:O-Quotient vermindert und somit eine erhöhte Neubildung von Mitochondrien erforderlich, um das Defizit zu decken.

Die Frage, ob die Störung primär bei den Mitochondrien liegt, oder ob eine andere noch unbekannte Störung erst die Mitochondrienveränderung hervorruft, ist noch offen (vgl. Balogh und Cohen, 1961; Fischer, 1961; Hübner, Klein und Schümmelfeder, 1965; Hübner, Schiefer und Kleinsasser, 1968; Gusek und Mestwerdt, 1969; Evers, 1970).

Für diese Ansicht der Phosphorylierungsanomalie könnten auch unsere hier vorgelegten Befunde sprechen (vgl. Abb. 6—8), die eine zunehmende osmiophile Transformierung der pathologisch strukturierten Mitochondrien bis zur Entwicklung von Myelinfiguren, Lipoidkörpern und Entwicklung von epithelial-adenomatösen Schaumzellen zeigen (vgl. Gusek, 1962; Evans und Sanerkin, 1964).

Ein solcher Prozeß der zunehmenden osmiophilen Mitochondrientransformation ist bisher in Onkocytomen noch nicht beschrieben worden, konnte in Tumorzellen in Meningiomzellen beobachtet werden (Gusek, 1962), und ähnelt in dieser Art teilweise der Bildung sog. „Chondriosphären“ aus Mitochondrien in inkretorischen Drüsen (Lever, 1956; Wetzstein, 1957; de Robertis und Sabatini, 1958; Gusek und Santoro, 1960/61).

Die Bedeutung unserer elektronenmikroskopischen Befunde sehen wir deshalb über den onkologischen Befund hinaus für die allgemeine Cytopathologie darin, daß sie einen mitochondrialen Weg der cellulären Lipophanerose aufzeigen, im Gegensatz zu der Auffassung, daß einer Cytoplasmaverfettung vorwiegend oder ausschließlich eine Grundsubstanzentmischung zugrunde läge.

Feyrter (1963) hat den reichen Gehalt an zyanophilen Lipoproteiden — neben dem Reichtum an Mitochondrien und Fermenten — zu den kardinalen Eigenschaften der Onkocyten gezählt und hervorgehoben. Unsere Befunde zeigen, daß diese von Feyrter (1963) beschriebene, formalgenetisch noch unklare „lipoproteidartige Entartung des Cytoplasma“ von Onkocyten eine mitochondriale Genese besitzt.

Während Hübner, Paulussen und Kleinsasser (1967) darauf hinweisen, daß die Zelldifferenzierung der Onkocyten in den von ihnen untersuchten Speicheldrüsen geweben auf eine Verwandtschaft mit den Myoepitheliien deutet, entstehen die Onkocyten der Nierenadenome aus Tubulusepitheliien. Dabei zeigte sich eine insel förmige Entwicklung zunächst von Einzelzellelementen. Das bedeutet, daß die Genese von Onkocyten epithelialer Herkunft an keine bestimmte Zellrasse gebunden ist (vgl. auch Hamperl, 1936; Zippel, 1941; Bannasch, Schacht, Weidner und Storch, 1971).

Die von Blessing und Wienert (1973), Hübner u.a. (1967) in den abnormen Mitochondrien gefundenen dichten Matrixkörperchen zeigten sich in den onkocytären Nierenadenomen der Wistar Ratte nicht.

Literatur

- Balogh, K., Cohen, R.: Oxydative enzymes in the epithelial cells of normal and pathological human parathyroid glands. A histochemical study. Lab. Invest. **10**, 354 (1961)
Balogh, K., Roth, S. I.: Histochemical and electron microscopic studies of eosinophilic granular cells (oncocyttes) in tumors of the parotid gland. Lab. Invest. **14**, 310—320 (1965)

- Bannasch, P., Schacht, U., Weidner, R., Storch, E.: Morphogenese und Mikromorphologie basophiler und onkocytärer Nierentumoren bei Nitrosamin-vergifteten Ratten. Verh. dtsch. Ges. Path. **55**, 665—670 (1971)
- Blessing, M. H., Wienert, G.: Onkocytom der Niere. Zbl. allg. Path. path. Anat. **117**, 227—234 (1973)
- Buss, H., Gusek, W.: Untersuchungen über die interstitiellen Zellen der Nierenrinde. Ein Beitrag zur Frage der Matrix mesenchymaler Nierengeschwülste. Virchows Arch. Abt. B **1**, 251—268 (1968)
- David, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. Protoplasmatologie, vol. X, S. 1. Wien, New York: Springer 1970
- De Robertis, E. D. P., Sabatini, D. D.: Mitochondrial changes in the advenocortex of normal hamsters. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 667 (1958)
- Evans, D. M., Sanerkin, N. G.: Foam cells in renal cortical adenomata. J. Path. Bact. **88**, 533—536 (1964)
- Evers, B.: Elektronenmikroskopische und fermenthistochemische Untersuchungen der Onkocyten in papillären Cystadenolymphomen der Glandula parotis. Dissertation, Hamburg 1970
- Feyrer, F.: Über die Beziehung zwischen chromatopen Lipoiden (Lipoproteiden), den Mitochondrien und den Onkocyten. Zbl. allg. Path. path. Anat. **109**, 30—39 (1966)
- Fischer, R.: Über den histochemischen Nachweis oxydativer Enzyme in Onkocyten verschiedener Organe. Virchows Arch. path. Anat. **334**, 445—452 (1961)
- Gusek, W.: Submikroskopische Untersuchungen als Beitrag zur Struktur und Onkologie der Meningiome. Beitr. path. Anat. **127**, 274—326 (1962)
- Gusek, W.: Morphology and classification of kidney tumors in Wistar rats with special emphasis on the interstitial tumors. Proc. Fifty Conf. on Cycad Toxicity 24.—26. 4. 1967, Miami, Flo.
- Gusek, W.: Feinstruktur und Differenzierung experimenteller Wilmstumoren. Verh. dtsch. Ges. Path. **52**, 410—415 (1968)
- Gusek, W.: Ultrastruktur lichtmikroskopisch differenter Cycasin-induzierter Nierenadenome. Verh. dtsch. Ges. Path. **56**, 625 (1972)
- Gusek, W.: Ultrastructure of lightmicroscopical different adenomas of kidney induced by Cycasin. 2nd Meeting European Association for Cancer Research, 2.—5. 10. 1973, Heidelberg
- Gusek, W., Buss, H., Krüger, Ch.-H.: Morphologische und histochemische Befunde an experimentellen Nierentumoren der Ratte. Verh. dtsch. Ges. Path. **50**, 337—342 (1966)
- Gusek, W., Buss, H., Laqueur, G. L.: Histologisch-histochemische Untersuchungen am „Interstitiellen Cacasin-Tumor“ der Rattenniere. Beitr. path. Anat. **135**, 53—74 (1967)
- Gusek, W., Krauspe, C.: Über die celluläre Differenzierung des menschlichen Magencarcinoms. Proc. 5. Internat. Kongress für Elektronenmikroskopie, Philadelphia 1962
- Gusek, W., Mestwerdt, W.: Cycasin-induzierte Nierentumoren bei der Wistarratte unter besonderer Berücksichtigung der Adenome. Beitr. path. Anat. **139**, 199—218 (1969)
- Gusek, W., Santoro, A.: Elektronenoptische Beobachtungen zur Ultramorphologie der Pinealzellen bei der Ratte. Biol. Lat. **13** (4), 451—464 (1960)
- Gusek, W., Santoro, A.: Zur Ultrastruktur der Epiphysis cerebri der Ratte. Endokrinologie **41**, 105—129 (1961)
- Hamperl, H.: Onkocyten und Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchows Arch. path. Anat. **282**, 724—736 (1931)
- Hamperl, H.: Onkocyten und Onkocystome. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 452—483 (1962)
- Hecker, E.: Aktuelle Probleme der Krebsentstehung. Zbl. Krebsforsch. **78**, 99—122 (1972)
- Hübner, G., Klein, H. J., Schümmelfeder, N.: Zur Ultrastruktur der Onkocytome. Klin. Wschr. **43**, 798—800 (1965)
- Hübner, G., Paulussen, F., Kleinsasser, O.: Weitere Untersuchungen zur Feinstruktur und Genese der Onkocyten. Zbl. allg. Path. path. Anat. **111**, 343 (1968)
- Hübner, G., Schiefer, H. G., Kleinsasser, O.: Feinstrukturelle und biochemische Untersuchungen an Onkocytomemitochondrien. Zbl. allg. Path. path. Anat. **112**, 196 (1969)
- Klein, H. J., Schümmelfeder, N., Hübner, G.: Zur Histochemie und Ultrastruktur der Onkocyten. Zbl. allg. Path. path. Anat. **108**, 444—445 (1966)

- Laqueur, G. L., Mickelsen, O., Whiting, M., Kurland, L. T.: Carcinogenic Properties of Nuts from *Cycas circinalis* L. indigenous to Guam. *J. nat. Cancer Inst.* **31**, 919—951 (1963)
- Lever, J. D.: The subendothelial space in certain endocrine tissues. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl. 293 (1956)
- Mestwerdt, W., Gusek, W.: Typisierung der Cycasin-Adenome in der Ratteniere. Tagg. Nord- und Westdttsch. Pathologen, 11.—13. 10. 1968, Bielefeld. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* (in Druck)
- Mölbert, E., Duspiva, F., Deimling, O. v.: Die histochemische Lokalisation der Phosphatase in den Tubuluszellen der Mäuseniere im elektronenmikroskopischen Bild. *Z. Histochem.* **2**, 5—22 (1960)
- Schuurmans Stekhoven, H. H., Haelst, U. J. v.: Matrixreiche Riesenmitochondrien in den Zellen der proximalen Nierentubuli. *Virchows Arch. Abt. B* **5**, 105—112 (1970)
- Thoenes, W.: Über matrixreiche Riesenmitochondrien. Elektronenmikroskopische Beobachtungen am Tubulusepithel der menschlichen Niere bei nephrotischem Syndrom. *Z. Zellforsch.* **75**, 422—433 (1966)
- Wetzstein, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nebennierenmark von Maus, Meerschweinchen und Katze. *Z. Zellforsch.* **46**, 517—576 (1957)
- Zippel, L.: Zur Kenntnis der Onkocyten. *Virchows Arch. path. Anat.* **308**, 360—382 (1941)
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr, W., und E. Uehlinger, Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966

Prof. Dr. med. W. Gusek
Pathologisches Institut der
Städt. Krankenanstalten
D-7500 Karlsruhe 1
Moltkestr. 14
Bundesrepublik Deutschland