

## A MELLÉKVESE DAGANATAINAK FINOMSZERKEZETE

LAPIS KÁROLY az MTA levelező tagja és SZABÓ DEZSŐ az orvostudományok  
kandidátusa

Közlésre érkezett: 1977. II. 14.

A mellékvese két, embrionális és funkció szempontjából eltérő belső szekréciós tevékenységet végző szövetből, a kéreg- és velőállományból áll. Ezeket basalmembrán és kevés kötőszöveti sejt választja el egymástól.

Az embrionális fejlődés 4—6 hetében a vékonybelek hashártya-kettőzetének a hátsó hasfalán tapadó gyökerétől kétoldalt, az ősvese közelében alakul ki a kéregállomány telepe mint a középső csíralemez származéka.

### *A normális mellékvesekéreg-sejtek ultrastruktúrája*

A mellékvesekéreg Arnoldtól származó klasszikus hármas felosztása az elektronmikroszkópos terminológiába is átment. A kortikoszteroid hormonok felfedezése az ún. zonális teóriához vezetett. E szerint a zona glomerulosa mineralokortikoidok, a zona fasciculata glukokortikoidok, a zona reticularisban főképp androgén hormonok termelődnek. E teóriát lényegében nem cáfolták meg a korszerű összehasonlító morfológiai és fiziológiai vizsgálatok, de kialakult a nézet, hogy merev, éles elkülönítés nem minden esetben helytálló.

A három klasszikus zona a szokásos lokalizációban ritkán látható emberi mellékvesékben és ha jelen van, kóros állapotra kell gyanakodni (Symington 1969). A zona glomerulosának általában csupán egyes sejtesoportjai találhatók közvetlenül a tok alatti régióban. Nem ritkán, a zona glomerulosa és a zona fasciculata a metszet egyes területein felcserélt sorrendben figyelhető meg. A zona glomerulosa sejteiben a magok viszonylag nagyok és a cytoplasma volumene kicsi. Lipidcseppek közepes mennyiségben találhatóak, a lysosomák száma csekély. A mitochondriumok többsége kissé elongált, cristás vagy tubuláris belső szerkezetű.

A kéregsejtek zömét alkotó zona fasciculata helyenként közvetlenül a tok alatt kezdődik. A sejtek nagy része sok lipidcseppet tartalmaz (világos sejtek). A lipidcseppek elektrondenzitása egyazon sejten belül is gyakran változatos. A sejtek általában közepes mennyiségű lysosomát tartalmaznak. A mitochondriumok

riumok többsége spherikus, belső szerkezetük tubulovesicularis, ill. vesicularis (1. ábra). A vesicularis jelleg a szteroid termelő sejtek „morfológiai védjegye”. Szórványosan „üres” mitochondriumok is előfordulnak, melyek belsejében csupán matrix figyelhető meg.

Feltételezhető, hogy a mitochondriumok szerkezetében megfigyelhető zonális különbségek részben enzimekészetük, részben funkciójuk különbözőségével magyarázhatók.

A zona reticularisban sok a lipidszegény sejt (kompakt sejtek). Ezek aránylag sok lysosomát és lipofuscin testet tartalmaznak. Elongált és spherikus mitochondriumok egyaránt előfordulnak, belsejükben cristák, ill. tubulusok találhatóak.

Prominens Golgi komplex főképp a kompakt sejtekben figyelhető meg.

Az embrionális periódus kivételével a mellékvesekéreg parenchyma sejtjei aránylag kevés granulás endoplasmás reticulumot tartalmaznak. Ezzel szemben kiterjedt agranularis retikulum található, melyről bizonyított, hogy a mitochondriumokkal egyetemben, a szteroid bioszintézis enzimatikusan szabályozott lépéseiben játszik kulcs-szerepet.

A parenchyma-sejtek lysosomái kerek vagy ovális elektrondenz képletek, melyeknek savanyú foszfatáz aktivitása igen intenzív.

A sejtmagok csekély változatosságot mutatnak. Finomszerkezetük alapján a sejtek szintetikus vagy szekretorikus aktivitására nem tudunk következtetni.

Főképp a zona glomerulosában és a külső zona fasciculatában az intercellularis és pericapillaris résekben kollagén fibrillumok is előfordulnak. A mellékvesekéregben a parenchyma és az interstitium funkcionális egységet alkot. A mellékvesekéreg kapillarisok sinusoid típusúak, melyeket fenestrált endothel-sejtek bélelnek. A kapillarisokat és a parenchyma-sejteket basalis membrán veszi körül. A kapillarisok körül kollagen-rostok és macrophagok találhatóak, mely utóbbiak többnyire lipid cseppeket, úgyszintén fagocitált anyagot tartalmaznak. A parenchyma-sejtek felszínén helyenként mikrobolyhok láthatók, melyek néhol a pericapillaris résekbe türemkednek.

A mellékvesekéreg-sejtekbe bejutó hormonprekurzornak (koleszterin), valamint a kéregsejtekből kijutó szteroid hormonoknak a két basalis membránon, valamint az erek endotheliumán kell keresztüljutni. A mellékvesekéreg-sejtek úgy rendeződnek, hogy felszínük egy része közvetlenül vagy a pericapillaris rés közvetítésével a sinusoidokkal összefügg.

#### *Hormontermelő mellékvesekéreg daganatok ultrastrukturális sajátosságai*

Az a tény, hogy ultrastrukturális vizsgálatokra csak frissen eltávolított szövet alkalmas, a gyorsan autolizálódó mellékvesére fokozottan érvényes. A finomszerkezet megőrzése csak a sebészileg eltávolított, azonnal fixált mel-



lékvesékben lehetséges. Ebből következik, hogy a boncolással nyert mellékvesék ultrastrukturális vizsgálatra alkalmatlanok.

Nem funkcionáló mellékvese-daganatokat ritkán operálnak. A metastatikus úgyszintén a virilizációt vagy feminizációt okozó daganatok szövettani szerkezetéről nagyjából csak fénymikroszkópos adatokkal rendelkezünk.

Conn szindrómát és Cushing szindrómát okozó mellékvese-daganatok ultrastruktúrájáról számos közlemény jelent meg. Elektronmikroszkóppal a daganatok nagyobb strukturális heterogenitást mutatnak, mint amely a fénymikroszkópos leletek alapján gyanítható.

A daganatszövetben a parenchyma és a stróma viszonyának finomszerkezeti elemzése diagnosztikai és prognosztikai szempontból egyaránt jelentős.

Makroszkóposan és mikroszkóposan egyaránt szembeötlő, hogy a mellékvesekéreg-sejtek volumenükhöz képest minden más sejtnél több lipidet tartalmaznak. A közlemények többségéből kiderül, hogy kortikoszteroid-termelő mellékvese-daganatokban a lipideknek különös figyelmet szentelnek.

A szteroid hormonok fő prekursorát, a koleszterint, a lipidcseppek főképp eszterifikált állapotban tárolják. A lipidcseppek jelentős mennyiségű foszfolipidet és kevés szabad koleszterint is tartalmaznak. A lipidcseppek száma, nagysága, megoszlása és ozmiofiliája pathológiás körülmények között nagy változatosságot mutat. Egyedül a lipidek mennyiségéből a szteroidsejtek szintetikus vagy szekréciós aktivitására nehéz következtetni. A kevés lipid oka egyaránt lehet abszorpciójának vagy szintézisének lassulása, úgyszintén felhasználásának gyorsulása. A lipidcseppek fokozott felhalmozódása nemcsak gyorsult abszorpciójuk vagy szintézisükre utalhat, hanem lassult felhasználásuk miatt is bekövetkezhet.

Kevésbé jól differenciálódott turmosejtekben általában közepes mennyiségű és nagyságú, mérsékelten osmiophil lipidcseppek találhatók. Világos-sejtes adenomákban nagyszámú, különböző alakú és nagyságú, főképp kevésbé osmiophil lipidcseppek figyelhetők meg. Gyakran több lipidcsepp összeolvadásából óriás lipidcseppek keletkeznek. A lipidgazdag tumorok a lipidszegényeknél általában kevésbé agresszívek (Mackay 1969). Cushing szindrómát okozó mellékvesekéreg daganatokban gyakori jelenség a tumorszövet melletti és az ellenkező oldali ép mellékvese kéregállomány atrophiaja. Ilyenkor a csökkent működésű sejtek fokozott lipid akkumulációja figyelhető meg.

Morita és mtsai (1972) adatai szerint Cushing szindrómában a koleszterin felhasználás fokozódik.  $^{131}\text{I}$ —19 koleszterint alkalmazva demonstrálták, hogy Cushing szindrómás betegek mellékveséiben több koleszterin inkorporálódott, mint azon egyénekében, akiknek mellékveséje normálisan működött.

Mellékvesekéreg daganatok nem mindig okoznak hyperkortikalizmust (nem funkcionáló tumorok). Ismeretes, hogy Conn szindrómában és Cushing szindrómában az esetek egy részében funkcionáló mellékvesetumort lehet találni. Conn szindrómában (primaer aldosteronismus) az esetek többségében mellék-

vesekéreg adenoma található (2., 3., 4. ábra). Kisebb számban diffúz vagy nodularis mellékvesekéreg hyperplasia, ritkán carcinoma észlelhető. Előfordul, hogy a fokozott aldosteron termelés ellenére a mellékvese szövettani képe normálisnak tűnik. Aldosteron-termelő mellékvese daganatok ultrastruktúrájáról viszonylag számos közlemény jelent meg. *Cervós-Navarro és mtsai* (1965), *Luse* (1967), *Propst* (1965), *Sommers és Terzakis* (1970) Conn szindrómát okozó mellékvesekéreg adenomákat vizsgáltak. Az ultrastrukturális leletek alapján *Cervós-Navarro és mtsai*, valamint *Luse* feltételezték, hogy az adenomák zona glomerulosa sejtekből állnak. *Propst*, valamint *Sommers és Terzakis* az adenomákat felépítő sejteket zona fasciculata sejtekből származtatták. *Reidbord és Fisher* (1969) aldosteront termelő mellékveseadenomákban egyes sejtekben a zona glomerulosában előforduló mitochondrium típusokat figyeltek meg. Más sejtek mitochondriumai a zona fasciculatában előfordulóakra hasonlítottak. Mind a zona glomerulosa, mind a zona fasciculata jellegzetes ultrastrukturális sajátosságaira emlékeztető sejtek az ún. hybrid sejtek. *Neville és Symington* (1966) is azt találták, hogy az aldosteronomák hybrid sejtekből épülnek fel. *Kovács és mtsai* (1974) aldosteron-termelő mellékvese adenomában főképp fasciculata típusú sejteket figyeltek meg. Egyes sejtek mitochondriumai a zona glomerulosa sejtekre emlékeztető tubularis cristákat tartalmaztak. Véleményük szerint a mitochondriumok nem merev statikus alkotóelemekként tekintendők, mivel az aktuális funkcionális állapotnak megfelelően változhatnak. Megfigyelték még a lysosomák és a lipofuscin granulák akkumulációját, a granuláris endoplazmás reticulum membránok megszorodását, lipid depletiót, a Golgi sacculusok fokális hypertrophiáját és dilatációját, valamint az agranuláris endoplazmás reticulum kifejezett hypertrophiáját. Az utóbbi változást az aldosteron túltermeléssel összefüggő fokozott sejtaktivitás finomszerkezeti megnyilvánulásának tartják.

Conn szindrómás betegeket gyakran kezelnek különböző aldosteron inhibitorokkal (pl. spironolakton). Ilyenkor a zona glomerulosa és a külső fasciculata sejtekben membranózus testeket (spironolacton bodies) lehet megfigyelni (4. ábra).

Cushing szindrómát okozó mellékvese-daganatok ultrastruktúrájáról számos közlemény jelent meg. Ismeretes, hogy a betegséget nem mindig mellékvesekéreg daganatok okozzák. *Symington* (1969), *Geyer és mtsai* (1971) nagy anyagon végzett statisztikai adatok alapján megállapították, hogy Cushing szindrómás betegek mellékveseiben leggyakrabban hyperplasiát, ritkábban carcinomát vagy adenomát lehet kimutatni. Az esetek kis részében a szövettani kép normális.

Elektronmikroszkópos vizsgálatokból kitűnik, hogy diffúz hyperplasia egyes eseteiben a mellékvesekéreg ultrastrukturális képe a normálistól alig különbözik, nodularis hyperplasiában adenomára emlékeztet (*Urushibata* 1971).



*Mitschke* és *mtsai* (1971) Cushing szindrómát okozó hyperplasiás mellékvesékben kompakt típusú sejteket figyeltek meg, melyekben sok „üres” mitochondrium és tágult agranularis endoplazmás retikulum volt található. *Kracht* és *Bayer* (1971) feltételezése szerint a diffúz hyperplasia fokozatosan adenomás alakba megy át. Más szerzők is felvetik a kérdést, hogy vajon a hyperplasia és a tumor különálló kórképek-e, vagy a mellékvesekéreg szöveteinek különböző növekedési stádiumai (*Kirschner* és *mtsai* 1964). Cushing szindrómát okozó mellékvesekéreg adenomákban a sok lipid vacuolát tartalmazó világos sejtes adenomákat elkülönítik a jól fejlett organellumokat tartalmazó kompakt sejtes adenomáktól. *Mitschke* és *mtsai* (1973) szerint a kompakt sejtes adenomák, fokozott funkcionális állapot morfológiai megfelelőjének tekinthetők, a világos sejtes adenomák a tárolási fázist képviselik és ACTH-val stimulálhatók. A fokozott mennyiségű granuláris endoplazmás retikulumot és pleomorph mitochondriumokat tartalmazó adenoma sejtek finomszerkezete a normális és hyperplasiás mellékvese zona fasciculata és zona reticularis sejtjeitől jelentősen különbözik. Főképp fokozati különbség állapítható meg mellékvesekéreg kompakt sejtes adenomája és a carcinomája között. Adenomában és carcinomában egyaránt megfigyelhető a magok pleomorphizmusa, megnagyobbodott nucleolusok és magzárványok. Differenciáldiagnosztikai jelentőségű, hogy carcinomában a sejtek organellumokban szegényebbek, általában primitívebb aspektust mutatnak, mint az adenomák. Az adenomák solid, trabekularis, illetve alveolaris felépítésűek, ezzel szemben a carcinomák inkább medullaris, ill. pseudopapillaris felépítésűek. Érbetörés, valamint kiterjedt necrosisok a carcinomára jellemzőek. Adenomákban a bazalis membrán megtartott, ezzel szemben carcinomában gyakori a membránok folytonossági hiánya. *Szabó* és *mtsai* (1975) sebészileg eltávolított Cushing szindrómát okozó mellékvesekéreg carcinoma (5. ábra), valamint a környező daganatmentes mellékvese szövettenyészetének ultrastruktúráját és in vitro hormontermelését vizsgálták. A kiindulási daganatszövetben két jellegzetes sejtípust különböztettek meg. A nagyobb számban előfordulóban magzárványokat, kevés lipidet és hypertrophizált dilatált agranularis endoplazmás retikulumot figyeltek meg (6., 7. ábra). A másik sejtípus főképp sok lipid-cseppet és elektrondenz szemcséket tartalmazott (8. ábra). A két sejtípus aránya a szövettenyésztés során megváltozott. A 17 napos tenyészetben nagyobb százalékban lehetett lipid-gazdag, elektrondenz szemcséket tartalmazó sejteket találni. Mivel a daganatszövet kezdetben magas hidrokortizon szintje a folyamatos ACTH kezelés ellenére fokozatosan csökkent, feltételezhető, hogy a lipid-gazdag sejteket hidrokortizon termelés szempontjából csökkent értékűeknek lehet tekinteni.

Az elmondottakból kitűnik, hogy egyedül az ultrastrukturális vizsgálatok alapján a mellékvesekéreg daganatok hormontermelésének minőségére és mennyiségére ez idő szerint biztosan következtetni még nem tudunk. Mind-

azonáltal szabálynak tekinthető, hogy a betegek műtét előtti endocrinológiai státuszát rögzítő klinikai leleteit, az eltávolított mellékvese-daganatok ultrastrukturális sajátosságaival minden esetben célszerű összevetni. Ily módon nemcsak a terápiát befolyásoló, hanem prognosztikailag is fontos információk nyerhetők.

#### *A normális mellékvesevelői sejtek ultrastruktúrája*

A velőállomány az embrionális neuralis idegléc primaer törzssejtjeiből (sympathogonia) származó chromaffin sejtekből épül fel (Sullivan 1972). A chromaffin sejtek meglehetősen monomorph polygonalis sejtek, melyek kötegekbe rendeződve capillaris sinusoidok körül helyezkednek el (9, 10a ábra). A normál emberi mellékvesevelő gazdag vérellátását ún. fenestralt capillarissok (Yokoyama és Takayasu 1969) biztosítják (13a, b ábra). A mellékvesevelő beidegzése a nervus splanchnicus felől történik. A chromaffin sejtek között preganglionalis idegrostokat és synaptikus kapcsolatokat egyaránt kimutattak. Cholinerg típusú transmisszióról van szó (Ribadeau Dumas és Poirier 1973) (14. ábra). Az idegi stimuláció a catecholamin (CA) szekréció vonatkozásában alapvető szabályozó befolyást jelent.

Az adrenalin cytoplasmatisz partikulumokban való lokalizációját Blaschko és Welch (1953) állapították meg. Mellékvesevelőből készült metszetekben elsőként Lever (1955) észlelte elektronmikroszkóposan a chromaffin granulomok előfordulását. Coupland (1965) szerint a sejtek CA tartalmának 80%-a e granulomokban található.

A granulomok rendszerint kerekded, ovoid, ellipszoid, olykor szabálytalan alakú képletek (10a, 10b ábra), melyek mindegyikét unit membrán határolja (Winkler 1971), nagyságuk 150—200 nm között mozog (Bässler és Habighorst 1964). Állományuk elektrondenz szemcsés, 5—20 nm átmérőjű finom granulomokból áll. Magunk korábbi (Benedeczky és Lapis 1968; Széplaki és mtsai 1968) vizsgálatainkban a granulomok átmérőjét lényegesen nagyobbnak, a kisebb granulom típus esetében 200, a nagyobb granulom típus esetében 300 nm-nek találtuk. Megoszlanak a vélemények (Yokoyama és Takayasu 1969), hogy minden granulom, vagy csak azok egy része rendelkezik elektrondenz core-ral, melyet mintegy 10 nm széles elektron áteresztő zona választ el a határoló membrántól.

Ismeretes, hogy a mellékvesében található CA-ok túlnyomó többségét a noradrenalin (NA) és az adrenalin (A) képezik (Eränko 1951). A fénymikroszkópos cytokémiai leleteket többen elektronhisztokémiai módszerek alkalmazásával is megerősítették (Hillarp és Hökfelt 1953; Elfvin 1955; Coupland és mtsai 1964, Tramezzani és mtsai 1964; Wood és Barrnett 1964; Benedeczky és mtsai 1966). Azt is kimutatták, hogy a NA és az A csak a foetusban és az élet első napjaiban található egyugyanazon sejtben (Ribadeau Dumas



és Poirier 1973). Glutaraldehyd—OsO<sub>4</sub> kettős rögzítés mellett a NA tartalmú granulumok nagyobbak, erősen denz homogén megjelenésűek, míg a kisebb A tartalmú granulumok kevésbé denzek és finomszemcsés belső szerkezetet mutatnak (11. ábra) (Coupland és mtsai 1964; Coupland 1965; Coupland és Weakley 1968; Ribadeau Dumas és Poirier 1973).

A CA-ok intragranularis tárolódása természetesen csak azáltal lehetséges, hogy a granulumok képesek a cytoplazma CA szintjéhez viszonyítva lényegesen magasabb koncentráció-gradiens fenntartására, melynek magyarázatára kétféle hipotézis is van (Bloom 1972).

A mellékvesevelő sejtek specifikus vonását a CA tartalmú chromaffin-granulumok képezik, egyéb, sajátosan csak rájuk jellemző finomszerkezeti vonásuk nincs.

A sejtek közötti kapcsolatot gyér számú desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúra és helyenként a szomszédos sejtek plazmamembránjának egymásba nyomuló invaginációi biztosítják. A kerekded, ovális sejtmag meglehetősen csekély elektron-denzitású, a chromatin állomány kisebb-nagyobb halmazokba tömörült. A mitochondriumok pálcika alakúak, matrixuk közepes elektron-denzitású, lamellaris cristáik igen változatos, szabálytalan orientációt mutatnak. A Golgi készülék a granulum gazdag sejtekben kevésbé fejlett, ritkán látható, a granulumban szegényebb sejtekben fejlettebb, szokványos felépítésű és az endoplazmás retikulummal szoros térbeli kapcsolatban áll. Előfordulnak még változó nagyságú (0,5—5 μm) lysosomák, multivesicularis testek és lipofuscin granulák is a mellékvesevelő chromaffin sejtjeiben. Előfordulnak csekély granulum tartalmú vagy érett granulumokat alig tartalmazó sejtek is (12. ábra). A granulumban szegény sejtek egyéb sejtorganellumokban gazdagabbak, főleg több mitochondriumot, durvafelszínű endoplazmás reticulumot, szabad ribosomát és fejlettebb Golgi készüléket tartalmaznak, mint a granulum gazdag sejtek. E vonások alapján tároló és szecernáló sejtípus látszott elkülöníthetőnek a mellékvesevelőben (Benedeczky és Lapis 1968). Helyesen mutattak azonban rá mások (Yokoyama és Takayasu 1969), hogy az eltérő finomszerkezeti vonások nem eltérő sejtípusokat, hanem a chromaffin sejtek életciklusának különböző funkcionálisan eltérő szakaszait tükrözik.

A mellékvesevelőben fénymikroszkóposan leírt ún. világos és sötét sejtek elektronmikroszkópos készítményekben is megfigyelhetők (12. ábra).

Az elektronmikroszkópos specialisták különös figyelmet fordítottak a sejtmembrán vizsgálatára, remélve, hogy ennek révén értékes megfigyeléseket gyűjthetnek a catecholamin szekréció módjára vonatkozóan. A ma legelfogadottabb nézet szerint ez exocytosis révén megy végbe (13a ábra). Eszerint a chromaffin granulumok Brown mozgásuk révén véletlenszerűen kerülnek érintkezésbe a plazmamembránnal, ahol kitapadva — miközben membránjuk a sejtthártyával fuzionál — tartalmukat a külvilágba ürítik (Smith és mtsai 1973; Smith és VanOrden 1973; Phillips 1974).

A másik feltételezett szekréción mód — a chromaffin granulumokból a hatóanyagok intracelluláris szabaddá válása és szabaddá vált finomszemcsés komponenseknek a sejthártyán és a fenestrált kapilláris falon a véráramba való jutása — jelen ismereteink szerint, szintén nem vehető el (*Bässler és Habighorst 1964*).

### *A mellékvesevelő eredetű daganatok finomszerkezete*

A mellékvesevelőt felépítő chromaffin sejtekből kialakuló daganatok a phaeochromocytomák, ill. phaeochromoblastomák. E daganatok ritkák, 100 ezer új betegre vonatkoztatva a phaeochromocytomák előfordulási arányát 1,3—4,2-nek találták (*Winkler és Smith 1972*). E daganatok egy része hosszú ideig tünetmentesen nő, más részük viszont catecholamin-termelésükkel, ill. ürítésükkel kapcsolatos sajátos klinikai tünetek révén hívják fel magukra a figyelmet (*Gasser és mtsai 1965*). E daganatféleséget elektronmikroszkóposan először *Kleinschmidt és Schümann (1961)* írták le. Azóta viszonylag nagyszámú közleményben foglalkoztak e daganatok finomszerkezeti vonásaival (*Luse 1961; Bässler és Habighorst 1964; Page és Jacobi 1964; Coupland 1965; Rosenthal és mtsai 1966; Tannenbaum és mtsai 1966; Yokoyama és mtsai 1966; Benedeczky és Lapis 1968; Blaschko és mtsai 1968; Huang és McLeish 1968; Laumonier és mtsai 1968; Misugi és mtsai 1968; Ratzenhofer és Auböck 1968; Széplaki és mtsai 1968; Albores-Saavedra és mtsai 1969; Greenberg és mtsai 1969; Mohr és mtsai 1969; Yokoyama és Takayasu 1969; Cornog és mtsai 1970; Brown és mtsai 1972; Lauper és mtsai 1972; Cervós-Navarro és mtsai 1973; De Lellis és mtsai 1973; Itoh és Ohmori 1973; Carmichael és Smith 1974; Oliva és Usera 1974*). Közülük talán külön figyelmet érdemelnek azok, melyekben a normál emberi mellékvesevelő és phaeochromocytomák ultrastrukturális vonásai kerülnek összehasonlításra (*Benedeczky és Lapis 1968; Yokoyama és Takayasu 1969; Winkler és Smith 1972*), vagy amelyekben az ultrastrukturális és biokémiai leletek, valamint a klinikai vonások között próbálnak kapcsolatokat keresni (*Benedeczky és Lapis 1968; Blaschki és mtsai 1968; Cornog és mtsai 1970; Brown és mtsai 1972; Lauper és mtsai 1972; Oliva és Usera 1974*).

Ami a phaeochromocytomák ultrastrukturális vonásait illeti, már az első megfigyelők (*Kleinschmidt és Schümann 1961*) demonstrálták, hogy e tumorokban chromaffin granulumok nagy bőségben vannak jelen (7., 8., 10., 11a ábra). Azóta ezt a diagnosztikai szempontból és e daganatok hisztogenezise szempontjából egyaránt legfontosabb megfigyelést valamennyi phaeochromocytomára vonatkozó elektronmikroszkópos tanulmányban megerősítették.

A tumorsejtekben látható granulumok körül határoló membrán rendszerint, csakúgy, mint a normál mellékvese esetében kimutatható volt. A granulumok alakja, nagysága, kontrasztossága (elektronvizsgálata) azonban a



phaeochromocytoma sejtekben változatosabbnak bizonyult (17a, 18., 19a, 19b ábra). A granulumok átmérője 100—300 nm között mozgott. Egyes tumorokban leírtak 500 nm átmérőjű, egyébként a granulumokéval azonos elektron-denzitású és belső szerkezetű kerekded képleteket is.

Többnyire a tumorsejtekben is elektronáteresztő zóna választja el a határoló hárttyát a granulum denz testétől (*Benedeczky és Lapis 1968; Misugi és mtsai 1968*) (19b ábra). Mások viszont (*Cervós-Navarro és mtsai 1973*) azt egyszerűen artefactumnak minősítik. Többen a noradrenalin és adrenalin tartalmú granulumok elkülönítésére kidolgozott elektronmikroszkópos eljárás (*Benedeczky és Lapis 1968; Széplaki és mtsai 1968; Lauper és mtsai 1972; Cervós-Navarro és mtsai 1973*), glutaraldehyd és  $\text{OsO}_4$  rögzítés alkalmazásával a tumorokban is elkülöníthetőnek vélték e kétfajta granulumot (19a ábra). Míg egyesek a daganatokat illetően is arról számoltak be, hogy a szóban forgó 2 granulumféleséget csakis szeparáltan, más-más sejtben észlelték, addig mások (*Yokoyama és Takayasu 1969; Lauper és mtsai 1972; Cervós-Navarro és mtsai 1973*) szeparált noradrenalin, ill. adrenalin tartalmú sejtek létezését tumorokra nézve nem tudták megerősíteni és morfológiai vonásaik alapján noradrenalin, ill. adrenalin tartalmúnak minősülő granulumok ugyanazon sejtben való szimultán előfordulásáról számoltak be, éspedig világos és sötét sejt típus esetében egyaránt (*Lauper és mtsai 1972*). Itt talán egy sajátos, a tumorsejtek differenciálódási zavarának jeleként értékelhető jelenségről van szó, mely feltétlen további kivizsgálást érdemel. Ami a daganatsejtek granulumpopulációját illeti, különös figyelmet érdemelnek *Lauper és mtsai (1972)* vizsgálatai, akik a daganatsejtek  $\mu\text{m}^2$ -re számított granulum populáció denzitását arányosnak találták több esetben az adott daganat biokémiailag meghatározott catecholamintartalmával. *Yokoyama és Takayasu (1969)* két fő sejtípust: a catecholamingranulumokat tartalmazó és azoktól lényegében mentes típust különítenek el. Az első típusba sorolható sejteknek szerzők (*Yokoyama és Takayasu 1969*) három altípusát különítették el. Az Ia típusba sorolt sejtek csekély számú és kisméretű catecholamin granulumokat tartalmaznak, s a sejteknek csaknem egész cytoplazmáját számos, csaknem azonos nagyságú vacuolum tölti ki. Az Ib típusba azon sejteket sorolták, melyek már több granulumot és kevesebb vacuolát tartalmaznak (17a, 18. ábra). Ezekben a granulumnagyság változatos, átlagban  $127 \pm 63$  nm-nek bizonyult, s mindenestre nagyobbak, mint az Ia típusban megfigyelhető granulumok. E sejtekben fejlett Golgi zóna és endoplazmás reticulumállomány volt megfigyelhető. Az Ic típusba sorolt tumorsejtek bőségesen tartalmaznak catecholamin granulumokat, azok nagyobbak a többi sejtípásban megfigyelhető granulumoknál ( $220 \text{ nm} \pm 97,5 \text{ nm}$ ), sőt a normális mellékvesevelői sejtek granulumainál is, vacuolák viszont alig fordulnak elő. Az endoplazmás reticulum állomány szerzők (*Yokoyama és Takayasu 1969*) leírása szerint e sejtekben is jól fejlett. E sejt típusok a phaeochromocytomákban egymás mellett, egymással elkeve-

redve és daganatonként változó arányban vannak jelen. A granulumszám, — nagyság fokozatos növekedése, és a vacuolák ezzel párhuzamos csökkenése, valamint a sejtek egyéb organellumait érintő elváltozások alapján szerzők a phaeochromocytoma sejtek életciklusának egymást követő fázisait látják az ismertetett sejtípusokban. Bizonyították (*Yokoyama* és *Takayasu* 1969; *Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973), hogy az eltérő granulum tartalom daganatok esetében sem jelent eltérő sejtípusokat, hanem a tumorsejtek életciklusának funkcionálisan eltérő különböző fázisait reprezentálja.

A phaeochromocytoma sejtek egyéb organellumaira kevesebb figyelmet fordítottak. A sejtek polygonálisak, vérbő capillaris-sinusoidoktól övezett, kisebb-nagyobb sejtszoportokat alkotnak (15., 16. ábra). A sejteket keskeny intercellularis rések választják el, helyenként azonban annak lacunaszerű kiöblösödése a daganatokban is megfigyelhető. Ebben szemcsés, közepes elektrondenzitású anyag található. A sejt felszín lacunák felé tekintő felszíne tagolt, microvillus-szerű sejtnyúlványok figyelhetők meg rajta. A sejteket a tumorban is desmosoma típusú sejtkepcsoló struktúrák kötik egymáshoz, számuk azonban kevesebb s nagyságuk kisebb, mint a normál mellékvese velőállományában.

A magot általában kerekded-oválisnak, felszínét enyhén tagoltnak írják le. Magunk a sejtmagvakat több tumorban a sejtek jelentős hányadában, erősen lebonyozott, karélyozottnak találtuk, s állományukban gyakran cytoplasma invaginatumok átmetszetét figyeltük meg (17a ábra). Előfordultak kétmagvú, sőt másokkal (*Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973) összhangban, többmagvú daganatsejtek előfordulását is gyakran észleltük (18. ábra). A sejtmag chromatinszegény (*Benedeczky* és *Lapis* 1968; *Széplaki* és *mtsai* 1968; *Yokoyama* és *Takayasu* 1969; *Lauper* és *mtsai* 1972; *Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973), a világos sejtek magvában a chromatin a maghártya mentén tömörül. A nucleolus különösen a kevesebb granulumot tartalmazó sejtekben jól fejlett, s állományát a karyoplazma invaginátumai valósággal fonatszerűen átjárják. A durva felszínű endoplazmás reticulum állomány fejlettsége a tumorsejtek különböző típusaiban nem egyforma. A granulumentes vagy kevés granulumot tartalmazó daganatsejtekben aránylag bőséges a durvafelszínű endoplazmás reticulumállomány, s az olykor párhuzamos lamellák vagy dilatált cisternák formájában van jelen (17a ábra). Mennyisége azonban nem látszik feltűnően nagyobbak, mint a ciklus hasonló fázisában levő normális mellékvesévelő sejtekben (*Benedeczky* és *Lapis* 1968; *Ratzenhofer* és *Auböck* 1968; *Greenberg* és *mtsai* 1969; *Yokoyama* és *Takayasu* 1969). Ez eléggé meglepő, különösen ha figyelembe vesszük azon biokémiai adatokat, miszerint a tumorsejtekben a catecholaminszintézis sokkal gyorsabb (*Nagatsu* és *mtsai* 1964).

A granulumokban gazdag tumorsejtekben csak kis mennyiségű és kevésbé organizált durva felszínű endoplazmás reticulum és csökevényes Golgi készülék figyelhető meg (19a ábra). A granulumszegény tumorsejtek Golgi zónája



viszont jól fejlett. Vannak megfigyelések (*Laumonier* és *mtsai* 1968; *Ratzenhofer* és *Auböck* 1968; *Yokoyama* és *Takayasu* 1969), miszerint csakúgy, mint a normál mellékvesevelő szövetben, a tumorsejtekben is a Golgi zóna a chromaffin granulumok képződési helye. A mitochondriumok száma is nagyobb a granulumszegény sejtekben. A tumorsejtek mitochondriumállománya alak- és nagyságbeli változatosságot mutat és a cristaállomány fejlettsége is változatos, a cristák orientációja szabálytalan. A normál chromaffinsejtek mitochondriumai lamellaris típusú cristákkal rendelkeznek, a phaeochromocytoma-sejtekben tubuloreticularis típus cristaállománnyal rendelkező mitochondriumok, s óriás mitochondriumok (*Cornog* és *mtsai* 1970) előfordulását is megfigyelték (*Benedeczky* és *Lapis* 1968). Itt kell megemlítenünk, hogy egyesek (*Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973) a tumorsejtekben főleg a mitochondriumban gazdag területeken sima felszínű endoplazmás reticulum előfordulásáról is beszámoltak. Egy-egy esetben a mitochondriumok olyan excessiv mérvű felszaporodását észlelték a tumorsejtek egy részében (*Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973), hogy azok kimerítették a tumorokban egyébként fénymikroszkóposan többek által leírt (*Sherwin* 1959; *Cavallero* 1964) onkocyták (20. ábra) krióteriumait.

Lysosomákat is megfigyeltek (*Blaschko* és *mtsai* 1968; *Ratzenhofer* és *Auböck* 1968) a tumorszövetben. Valószínűleg a *Bässler* és *Habighorst* (1964) által leírt spheroid testek is lysosomáknak felelnek meg. Magunk a normál mellékvesevelőhöz képest a tumorszövetben ritkábban és kevesebb lysosomát és lipofuscin granulumot észleltünk (*Benedeczky* és *Lapis* 1968). Autophag vacuolomok előfordulásáról a tumorsejtekben szintén beszámoltak (*Blaschko* és *mtsai* 1968; *Ratzenhofer* és *Auböck* 1968). Gócos cytoplasma leépülés, granulumokat körülzáró myelin figura kialakulásával (17b ábra) szintén megfigyelhető. Leírták (*Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973) a tumorsejtekben a glikogen granulumok elszórt, sőt olykor halmazokban való előfordulását is. Beszámoltak (*Cervós-Navarro* és *mtsai* 1973) arról is, hogy a sejtek többségében cytofilamentumok, olykor pedig microtubulusok megfigyelhetők. *Cervós-Navarro* és *mtsai* (1973) 6 daganat közül egyben a phaeochromocytoma sejtek részéről microtubulusokban gazdag dendritszerű nyúlványok kibocsátását figyelték meg. Az organellumok eloszlása is a sejtek neuronális jellegére utalt, synapsisnak megfelelő struktúrák azonban nem fordultak elő, s a szóban forgó sejtek típusos phaeochromocytoma sejtek közé ékelődve foglaltak helyet, s mint szerzők írják, a klinikai tünetek és a histológiai vonások nem hagytak kételyt a phaeochromocytoma diagnózis helyességét illetően. A jelenség a chromaffinsejt eredetű tumorsejtekben aberrans, neuronális irányú, kóros differenciálódás jeleként értékelhető.

A *Yokoyama* és *Takayasu* (1969) által a phaeochromocytomák egyik sejtípusára jellegzetes vonásként leírt nagyobb vacuolák mellett számos tumorsejtben a sejtthártya közelében megfigyelhetők apró, sima felszínű,

roblastomákban és ganglioneuroblastomákban (Goodall és Stone 1960; Luse 1964; Gonzalez-Angulo és mtsai 1965; Staley és mtsai 1967; Beltran és mtsai 1969; Greenberg és mtsai 1969; Rosenthal és mtsai 1969; Yokoyama és Takayasu 1969; Itoh és Ohmori 1973), carotis test tumorban (Grimley és Glenner 1967; Toker 1967; Macadam 1969) és jugularis glomus tumorban (Gejrot és mtsai 1963; Balogh és mtsai 1966; Misugi és mtsai 1968) írtak le. Előfordulhatnak még hasonló megjelenésű granulomok a pajzsmirigy parafollicularis sejtjeiből kiinduló medullaris carcinoma sejtjeiben, melynek granulumai calcitonin mellett serotonint is tartalmazhatnak, csakúgy, mint ahogy ezt nyomokban állati mellékvesevelő catecholamin tartalmú sejtjeiben is kimutatták (Winkler és Smith 1972). E tumorok közül gyakorlatban elsősorban a pheochromocytomák, valamint neuroblastomák és ganglioneuromák közötti differenciáldiagnózis problémája merül fel. Ebben az ismert, jórészt eltérő klinikai és laboratóriumi leleteken (Winkler és Smith 1972) kívül, bizonyos mértékig a tumorszövet elektronmikroszkópos vizsgálata is segítségünkre lehet. Mindenekelőtt jól megállapított tény az, hogy a neuroblastomák és ganglioneuroblastomák sejtjeiben a catecholaminszerű granulomok sokkal kisebb számban vannak jelen. Emellett e tumorokban a szokványos nagyságú és megjelenésű granulomokon kívül számos, előbbieknél jóval nagyobb, változó alakú, nagyságú és elektrondenzitású, gyakran nagy aggregatumokat alkotó granulomok is jelen vannak. Ezeket nagy valószínűséggel a secretióis granulomok gyors degradációja manifesztációjának tartják, mely a sejtek éretlensége, s bizonyos enzimekben való elégtelensége következtében jönne létre, s a tároló képesség zavarait tükrözi. Emellett a szóban forgó neuralis tumorokban dendritszerű nyúlványokat és synapsisszerű struktúrákat is többnyire meg lehet figyelni (Luse 1964; Misugi és mtsai 1968). Megfigyeltek még e tumorokban, éspedig mind a bennük talált neuritekben, mind pedig az axonalis végkészülékszerű struktúrákban nagyszámú, kis, 40—150 nm átmérőjű világos, elektronáteresztő vesiculákat is (Misugi és mtsai 1968).

Mindenesetre tény, hogy a daganatok e sajátos csoportja különösen biológiai viselkedésének jobb megismerése és a differenciál-diagnosztikai lehetőségeink javítása érdekében e tumorok szekréciós aktivitásának további, lehetőleg biokémiai és elektronmikroszkópos módszerek kombinált alkalmazásával történő tanulmányozására lenne szükség, mely klinikusok és elméleti szakemberek szoros együttműködését igényli.

### Összefoglalás

Szerzők ismertetik a normális emberi mellékvese kéreg- és velőállományának finomszerkezeti vonásait. Leírják a különböző klinikai szindrómák (Conn, Cushing szindróma) hátterében álló mellékvesekéreg hyperplasia és a



kéreg hormontermelő daganatainak ultrastrukturális vonásait. Ismertetik a mellékvese velőállomány adrenalin és noradrenalin tartalmú sejtjeinek elkülönítő vonásait; a chromaffin sejtek életciklusának funkcionálisan eltérő szakaszait tükröző tároló és secernáló sejt típus finomszerkezeti jegyeit. Leírják és bemutatják a mellékvese velő beidegzésére vonatkozó megfigyeléseket, a secretio mechanizmusára utaló subcellularis elváltozásokat. Leírják a chromaffin sejtekből kiinduló phaeochromocytomák és phaeochromoblastomák ultrastrukturális vonásait, a daganatsejtek subcellularis architektúrájában tükröződő differenciálódási zavarokat. Összefoglalják az elektronmikroszkópos vizsgálat differenciál-diagnosztikai jelentőségét a phaeochromocytomáknak és phaeochromoblastomáknak az ugyancsak catecholaminokat termelő neuroblastomáktól, ganglioneuromáktól és chemodectomáktól való elkülönítésében. Hangsúlyozzák a klinikusok, endokrinológusok és elektronmikroszkópos specialisták szorosabb együttműködésének fontosságát a mellékvese eredetű daganatok biológiai sajátosságainak jobb megismerése, a differenciál-diagnosztikus lehetőségek javítása érdekében.

## IRODALOM

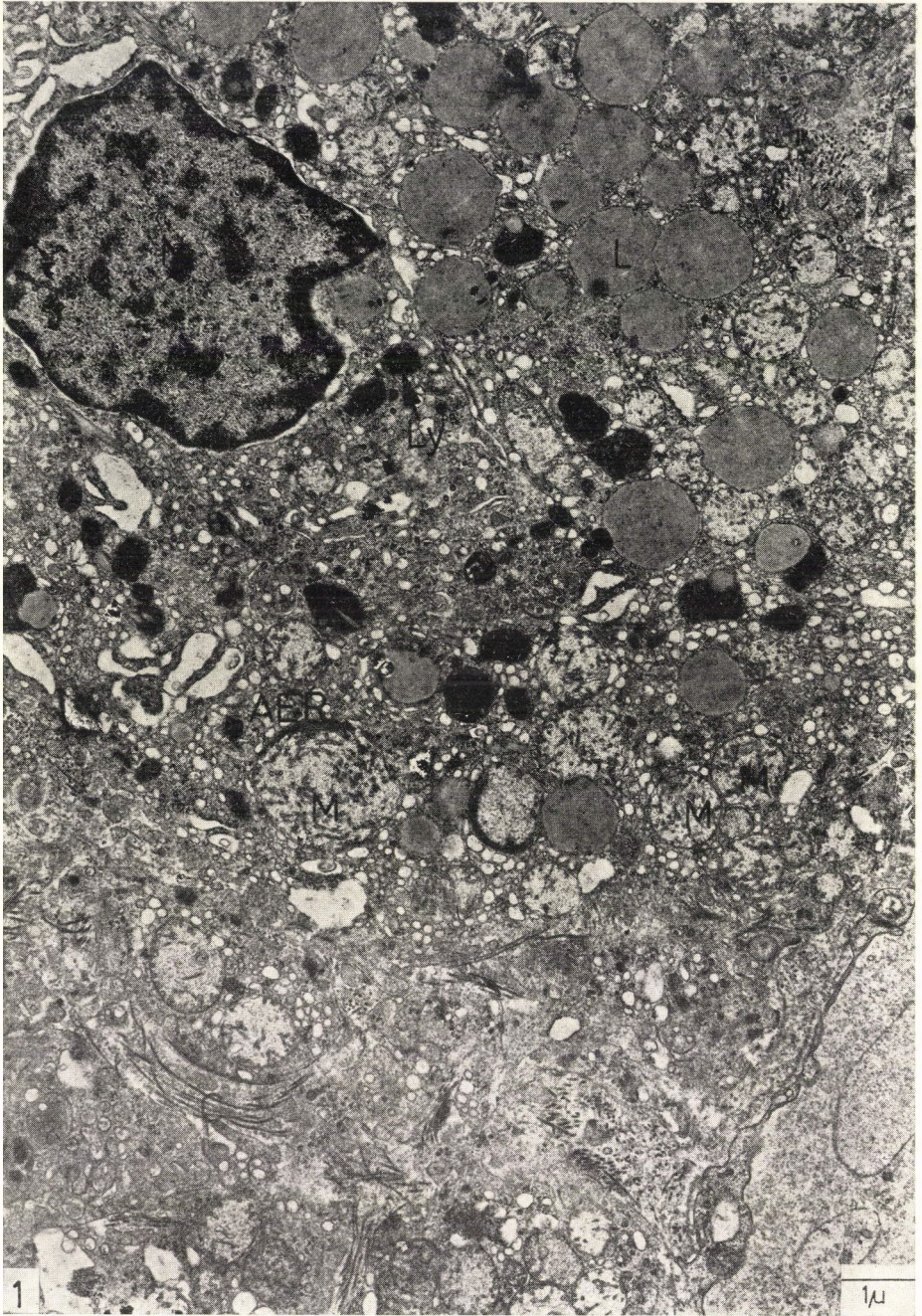
- Albores-Saavedra, J., Maldonado, M. C., Ibarra, J., Rodriguez, H. A.:* *Cancer*, **23**, 1110 (1969).  
*Arnold, J.:* *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* **35**, 64 (1866).  
*Balogh, K. Jr., Draskoczy, P. R., Caulfield, J. B.:* *Amer. J. Path.* **48**, 40A (1966).  
*Bässler, R., Habighorst, L. V.:* *Beitr. path. Anat.* **130**, 446 (1964).  
*Beltran, G., Leiderman, E., Stuckey, W. J., Ferrans, V. J., Mogabgab, W. J.:* *Cancer*, **24**, 552 (1969).  
*Benedeczky, I., Lapis, K.:* *Beitr. path. Anat.* **137**, 403 (1968).  
*Benedeczky, I., Puppi, A., Tigyí, A., Lissák, K.:* *Nature* **209**, 592 (1966).  
*Blaschko, H., Jerome, D. W., Robb-Smith, A. H. T., Smith, A. D., Winkler, H.:* *Clin. Sci.* **34**, 453 (1968).  
*Blaschko, H., Welch, A. D.:* *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **219**, 17 (1953).  
*Bloom, F. E.:* *Electron Microscopy of Catecholamine-Containing Structures. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. New Series. XXXIII. Catecholamines. (Eds.: H. Blaschko and E. Muscholl) Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, Chapter 3. pp. 46—78. (1972).*  
*Brown, W. J., Barajas, L., Latta, H.:* *Anat. Rec.* **169**, 173 (1971).  
*Brown, W. J., Barajas, L., Waisman, J., De Quattro, V.:* *Cancer*, **29**, 744 (1972).  
*Carmichael, S. W., Smith, D. J.:* *Experientia*, **30**, 1459 (1974).  
*Cavallero, C.:* *Chir. triven.* **4**, 115 (1964).  
*Cervós-Navarro, J., Bayer, J. M., Käser, H.:* *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.* **361**, 51 (1973).  
*Cervós-Navarro, J., Tonutti, E., Garcia-Alvarez, F., Bayer, J. M., Fritz, K. W.:* *Endocrinologie* **49**, 35 (1965).  
*Cornog, J. L., Wilkinson, J. H., Arvan, D. A., Freed, R. M., Sellers, A. M., Barker, C.:* *Amer. J. Med.* **48**, 654 (1970).  
*Coupland, R. E.:* *The natural history of the chromaffin cell. London, Longmans. pp. 180—213 (1965).*  
*Coupland, R. E.:* *J. Anat.* **99**, 231 (1965).  
*Coupland, R. E., Pyper, A. S., Hopwood, D.:* *Nature*, **201**, 1240 (1964).  
*Coupland, R. E., Weakley, B. S.:* *J. Anat. (Lond.)* **102**, 425 (1968).  
*Crout, J. R., Sjoerdsma, A.:* *J. clin. Invest.* **43**, 94 (1964).  
*Cushing, H., Burt, W. S.:* *Amer. J. Path.* **3**, 203 (1927).  
*De Lellis, R. A., Merk, F. B., Deckers, P., Warren, S., Balogh, K.:* *Cancer*, **32**, 227 (1973).  
*Elfvín, L-G.:* *J. Ultrastruct. Res.* **12**, 263 (1955).  
*Eränko, O.:* *Acta physiol. scand. Suppl.* **25**, 22 (1951).

- Gasser, G., Kühböck, J., Obiditsch-Mayer, I.: Wien Z. Inn. Med. **46**, 217 (1965).
- Gejrot, T., Lagerlöf, B., Wersäll, J.: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **188**, 220 (1963).
- Geyer, G., Haschek, H., Schimatsek, A., Leibl, W.: Wien. Klin. Wschr. **83**, 258 (1971).
- Gonzalez-Angulo, A., Reyes, H. A., Reyna, A. N.: Neurology, **15**, 242 (1965).
- Goodall, Mc C., Stone, C.: Ann. Surg. **151**, 391 (1960).
- Greenberg, R., Rosenthal, I., Falk, G. S.: J. Neuropath. exp. Neurol. **28**, 475 (1969).
- Grimley, P. M., Glenner, G. G.: Circulation **37**, 648 (1968).
- Grimley, P. M., Glenner, G. G.: Cancer, **20**, 1473 (1967).
- Hermann, H., Mornex, R.: Human tumours secreting catecholamines. Oxford, Pergamon Press (1964).
- Herxheimer, G.: Beitr. path. Anat. **57**, 112 (1913).
- Hillarp, N.-A., Hökfelt, B.: Acta physiol. scand. **20**, 55 (1953).
- Huang, S. N., McLeish, W. A.: Cancer, **21**, 302 (1968).
- Itoh, T., Ohmori, K.: J. Lab. and Clin. Med. **81**, 887 (1973).
- Kirschnev, A. M., Powel, R. D., Lipsett, M. B.: J. Clin. Endocr. Metabol. **24**, 947 (1964).
- Kleinschmidt, A., Schümann, H. J.: Neunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmac. **241**, 260 (1961).
- Kovács, K., Horváth, E., Delarue, N. C., Laidlaw, J. C.: Hormone Res. **5**, 47 (1974).
- Kracht, J., Bayer, J. M.: Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. **152**, 95 (1971).
- Laumonier, R., Marche, C., Marche, J.: Ann. Anat. path. **13**, 137 (1968).
- Lauper, N. T., Tyce, G. M., Sheps, S. G., Carney, J. A.: Amer. J. Cardiol. **30**, 197 (1972).
- Lever, J. D.: Endocrinology, **57**, 621 (1955).
- Lever, J. D., Lewis, P. R., Boyd, J. D.: Anat. **93**, 478 (1959).
- Luse, S.: Fine structure of adrenal cortex. In: The adrenal cortex. (Ed.: A. B. Eisenstein). Boston, Little, Brown and Co. (1967).
- Luse, S. A.: Arch. Neurol. **11**, 185 (1964).
- Luse, S. H.: Electron microscopic observations on the adrenal gland. In: The Adrenal Cortex. (Ed.: H. D. Moon). New York, Hoeber Inc., (1961). Chapter 3. pp. 46-69.
- Macadam, R. F.: J. Pathol. **99**, 101 (1969).
- Macadam, R. F.: Cancer, **26**, 1300 (1970).
- Mackay, A.: Atlas of human adrenal cortex ultrastructure. In: Functional pathology of the human adrenal gland. (Ed.: T. Symington). Livingstone, Edinburgh-London, 1969.
- Misugi, K., Misugi, N., Newton, W. A. Jr.: Arch. Path. **86**, 160 (1968).
- Mitschke, H., Saeger, W., Breustedt, H. J.: Virch. Arch. A. **360**, 253 (1973).
- Mitschke, H., Saeger, W., Donath, K.: Virch. Arch. A. **353**, 234 (1971).
- Mohr, Von U., Althoff, J., Kinzel, V., Goertler, K.: Exp. Path. **3**, 153 (1969).
- Morita, R., Lieberman, L. M., Bierwaltes, W. H., Conn, J. W., Ansari, A. N., Nishiyama, H.: J. Clin. Endocr. **34**, 36 (1972).
- Nagatsu, T., Levitt, M., Udenfriend, S.: J. biol. Chem. **249**, 2910 (1964).
- Nagatsu, T., Zamamoto, T., Nagatsu, T.: Biochim. Biophys. Acta (Amsterdam) **198**, 210 (1970).
- Neville, A. M., Symington, T.: Cancer, **19**, 1854 (1966).
- Oliva, H., Usera, G.: Ann. Anat. path. (Paris) **19**, 287 (1974).
- Page, L. B., Jacobi, G. A.: Medicine (Baltimore) **43**, 379 (1964).
- Phillips, J. H.: Biochem. J. **144**, 311 (1974).
- Propst, A.: Beitr. path. Anat. **131**, 1 (1965).
- Ratzenhofer, M., Auböck, L.: Beitr. path. Anat. **137**, 36 (1968).
- Reidbord, H., Fisher, E. R.: Arch. Path. **88**, 155 (1969).
- Ribadeau Dumas, J. L., Poirier, J.: La Nouv Presse méd. **2**, 2105 (1973).
- Richardson, K. C.: J. Anat. **96**, 427 (1962).
- Rosenthal, I. M., Greenberg, R., Goldstein, R., Kathan, R., Cadkin, L.: Amer. J. Dis. Child. **112**, 389 (1966).
- Rosenthal, I. M., Greenberg, R., Kathan, R., Falk, G. W., Wong, R.: Pediat. Res. **3**, 413 (1969).
- Ross, L. L.: J. Biophys. Biochem. Cytol. **6**, 253 (1959).
- Roth, B. H., Stjärne, L., Levine, R. L., Giarmann, N. J.: J. Lab. clin. Med. **3**, 397 (1968).
- Sherwin, R. P.: Cancer, **12**, 861 (1959).
- Smüth, U., Smüth, D. S., Winkler, H., Ryan, J. W.: Science, **179**, 79 (1973).
- Smüth, D. J., VanOrden, L. S.: Neuropharmacology, **12**, 875 (1973).
- Sommers, S. C., Terzakis, J. A.: Amer. J. Clin. Path. **54**, 303 (1970).
- Staley, N. A., Polesky, H. F., Bensch, K. G.: J. Neuropath. **26**, 634 (1967).
- Sullivan, J. M.: Arch. Surg. **104**, 130 (1972).
- Symington, T.: Functional pathology of the human adrenal gland. Livingstone, Edinburgh-London, 1969.

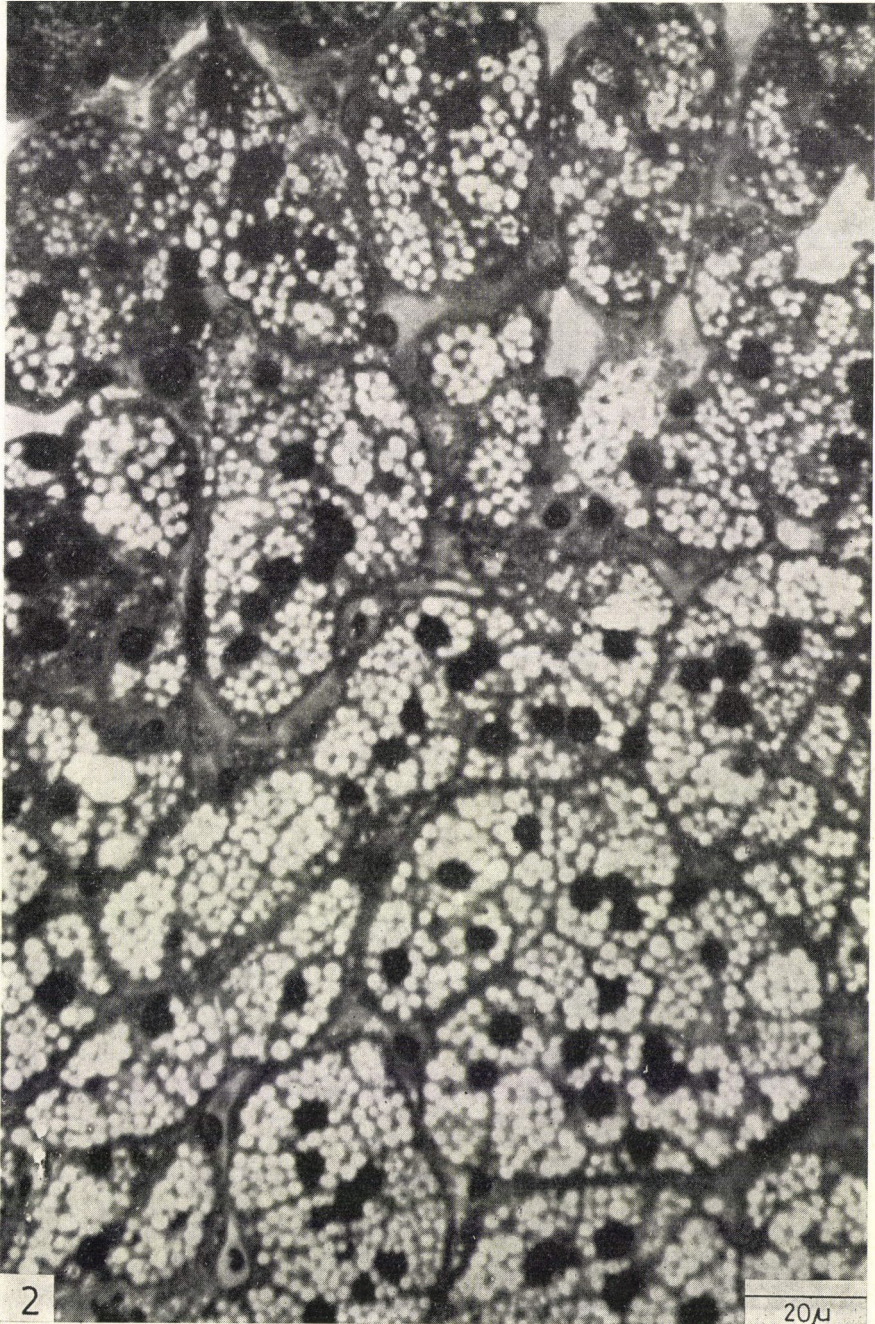


- Szabó, D., Gyévai, A., Gláz, E., Stark, E., Péteri, M., Alánt, O.: *Virch. Arch. A. Path. Anat.* **367**, 273 (1975).
- Széplaki, F., Benedeczky, I., Lapis, K., Cziráki, L., Merényi, I.: *Magy. Belorv. Arch.* **21**, 68 (1968).
- Tannenbaum, M., Spiro, D., Lattimer, J. K.: *Amer. J. Path.* **48**, 48a (1966).
- Tazaki, H., Murai, M., Baba, S.: *Invest. Urol.* **11**, 288 (1974).
- Toker, C.: *Cancer*, **20**, 271 (1967).
- Tramezzani, J. H., Chiocchio, S., Wassermann, F.: *J. Histochem. Cytochem.* **12**, 890 (1964).
- Urushibata, K.: *Nagoya J. Med. Sci.* **34**, 27 (1971).
- Wahl, H. R., Craig, P. E.: *Amer. J. Path.* **14**, 797 (1938).
- West, G. B., Shephard, D. M., Hunter, R. B., MacGregor, A. R.: *Clin. Sci.* **12**, 317 (1953).
- Winkler, H.: *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* **261**, 293 (1971).
- Winkler, H., Smith, A. D.: Phaeochromocytoma and Other Catecholamine-Producing Tumours. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie. New Series. XXXIII. Catecholamines.* (Eds.: H. Blaschko and E. Muscholl). Springer-Verlag Berlin—Heidelberg—New York, 1972. Chapter 20, pp. 900—933.
- Wood, J. G., Barrnett, R. J.: *J. Histochem. Cytochem.* **12**, 197 (1964).
- Yokoyama, M., Takayasu, H.: *Urol. int. (Basel)* **24**, 79 (1969).
- Yokoyama, M., Tokue, A., Takayasu, H.: An electron microscopic study of the human adrenal medulla and pheochromocytoma. *Electron Microscopy, Vol. 2.* pp. 541—542. Maruzen, Tokyo, 1966.





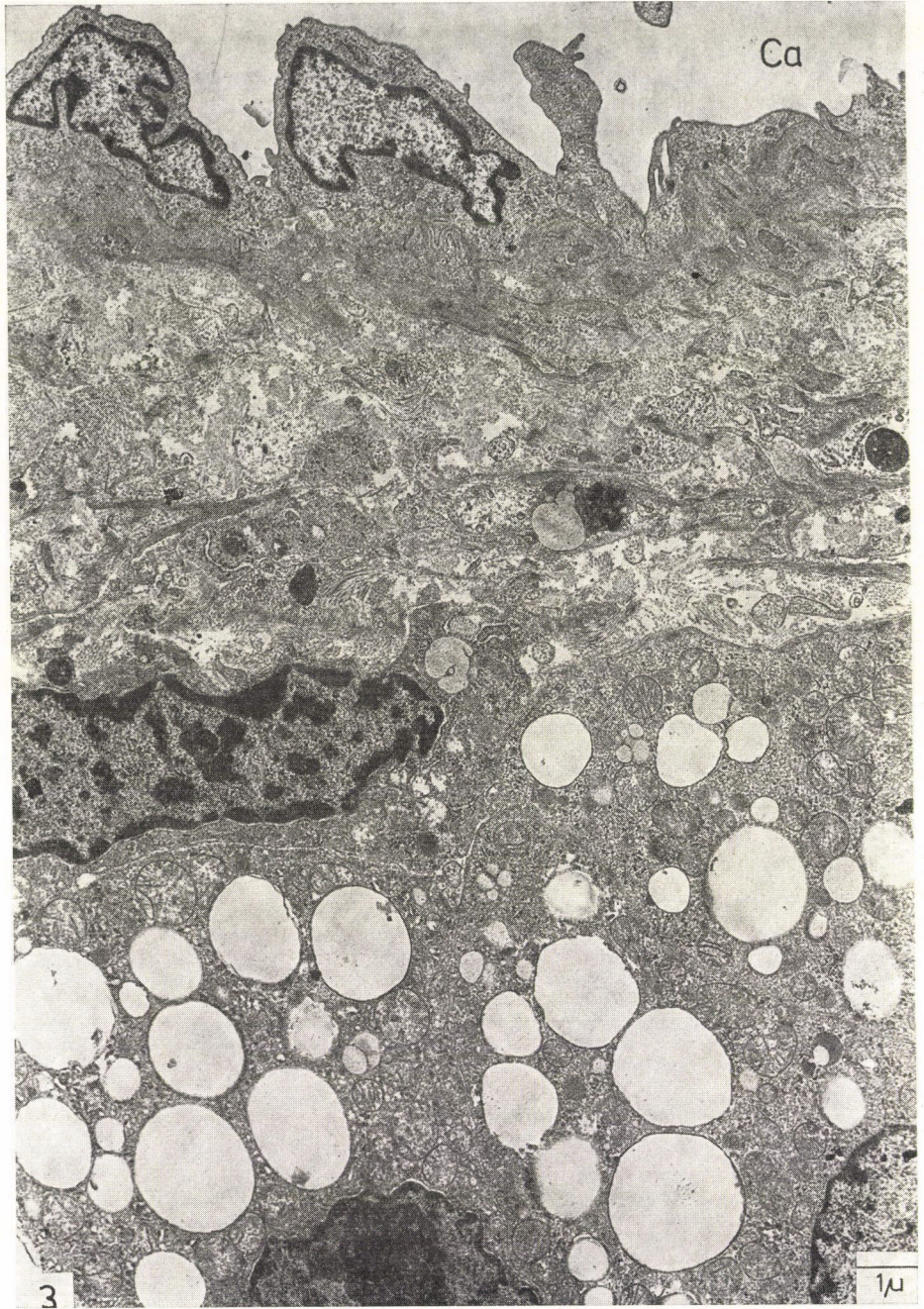




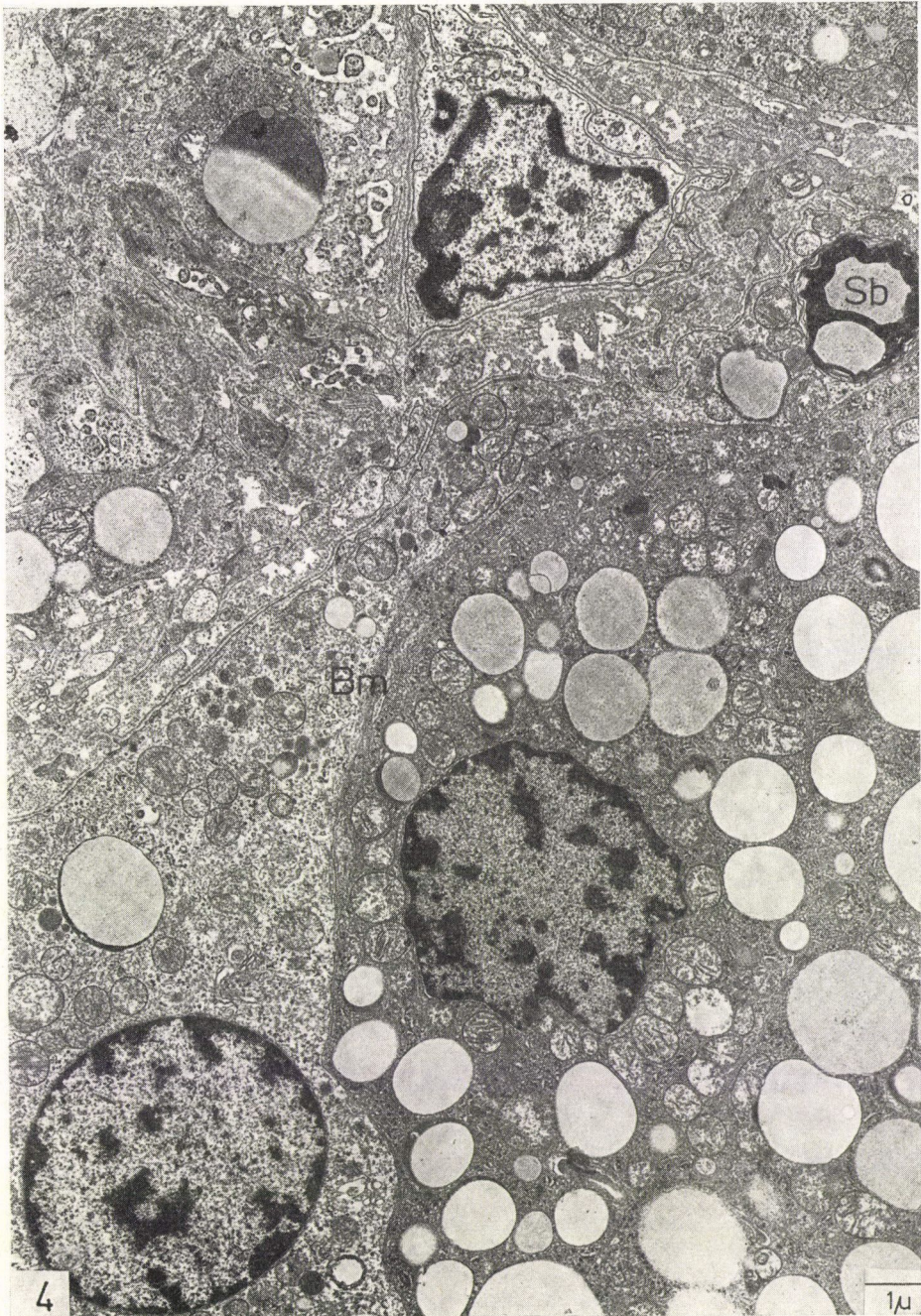
2

20μ





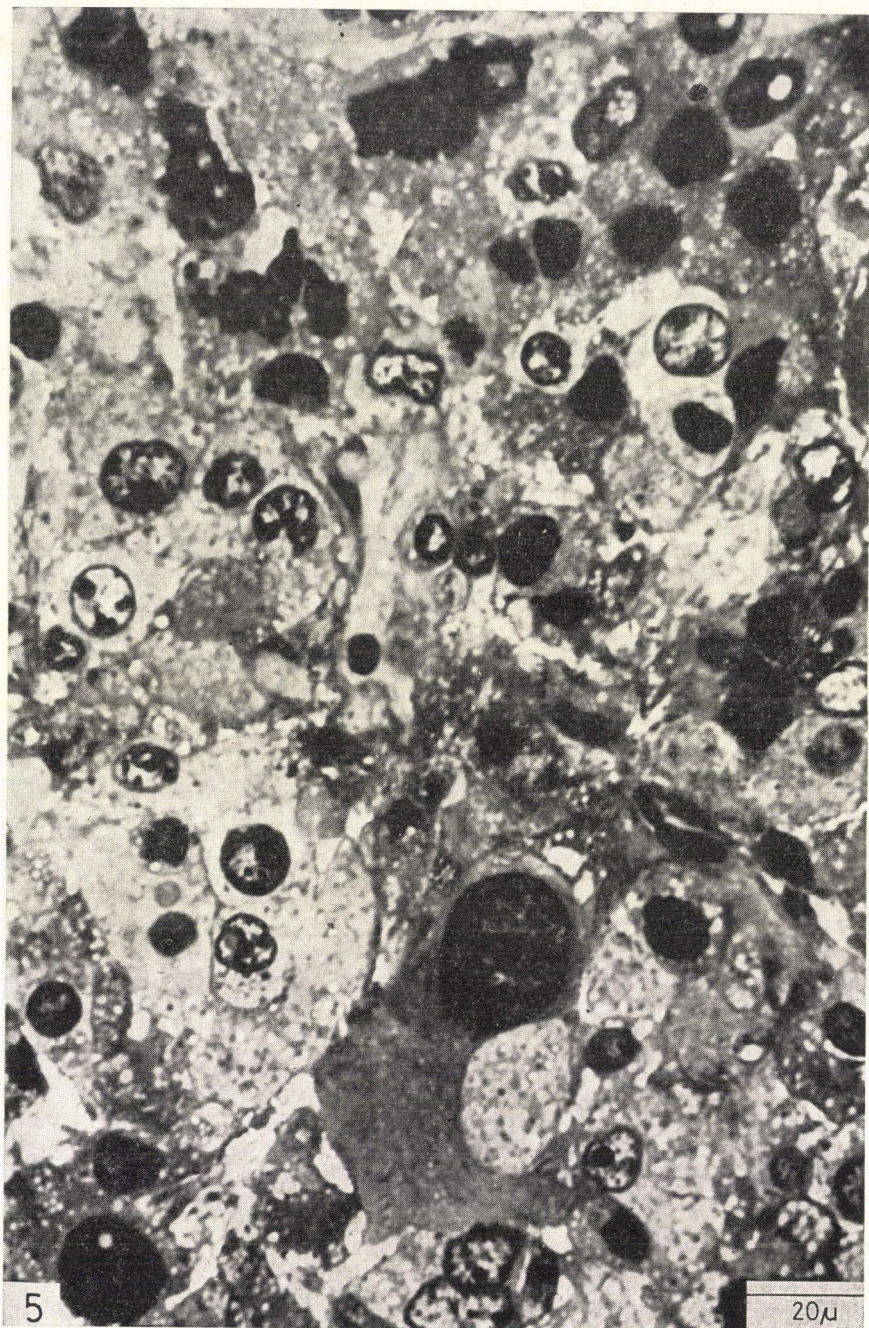




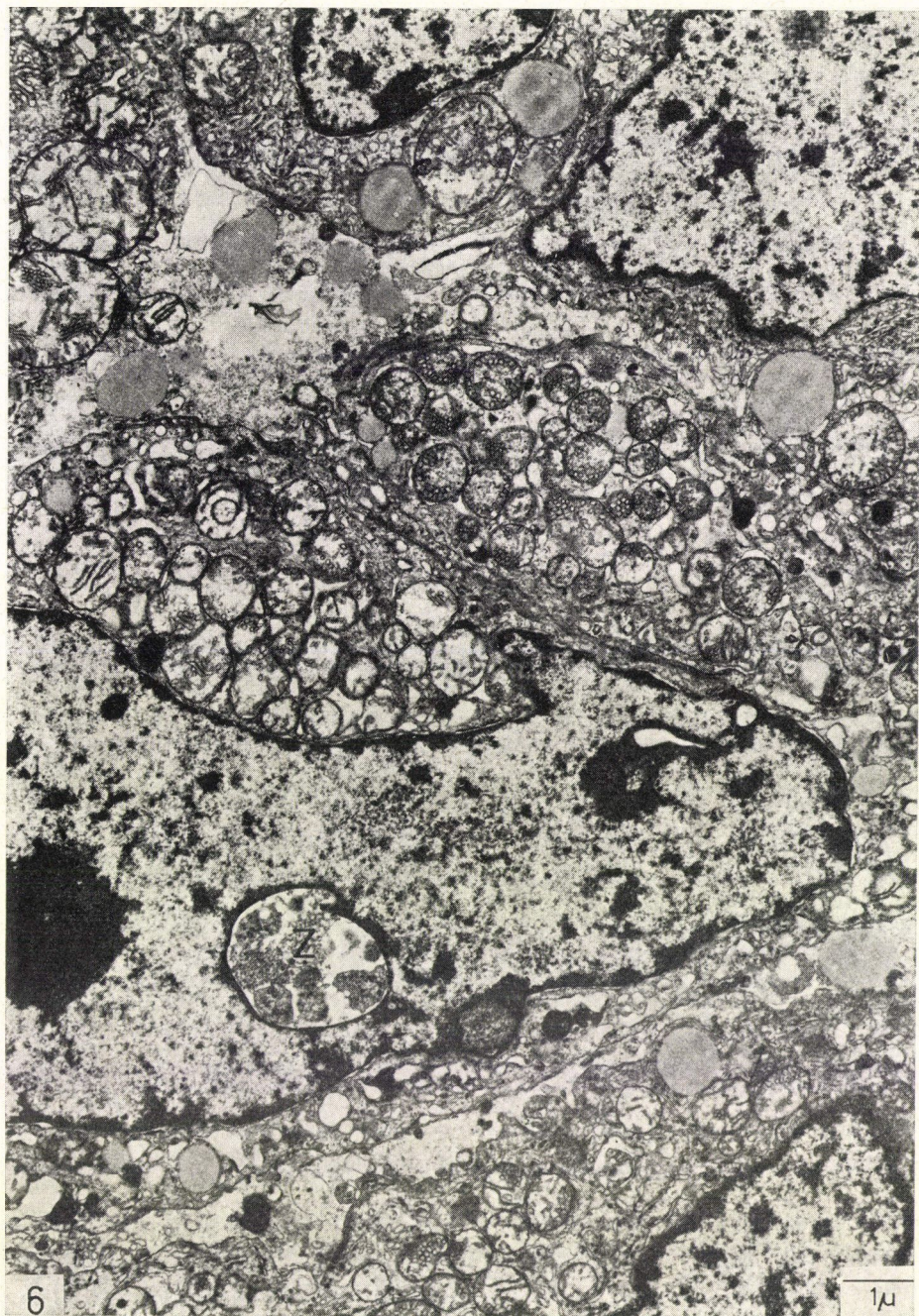
4

1μ

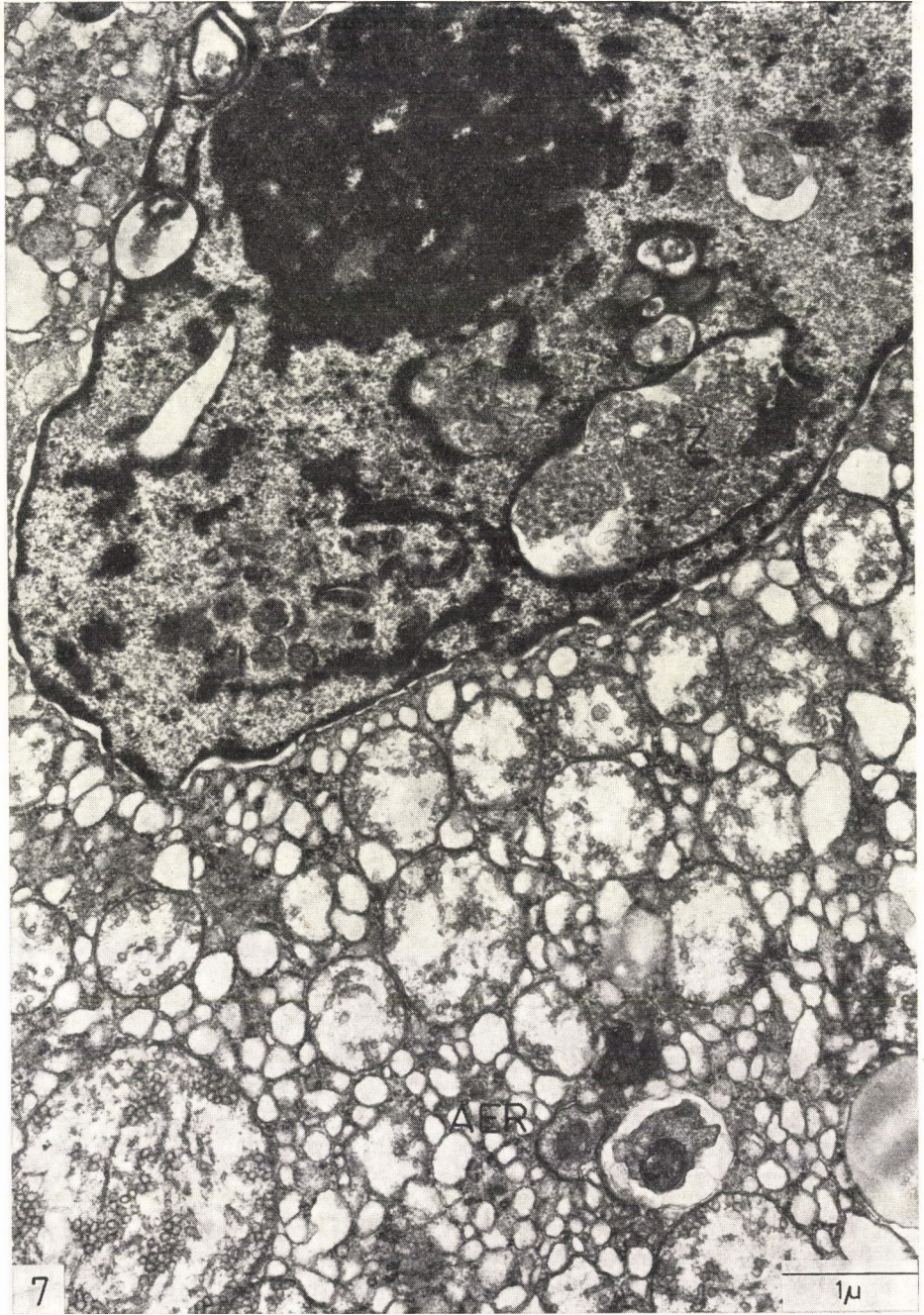




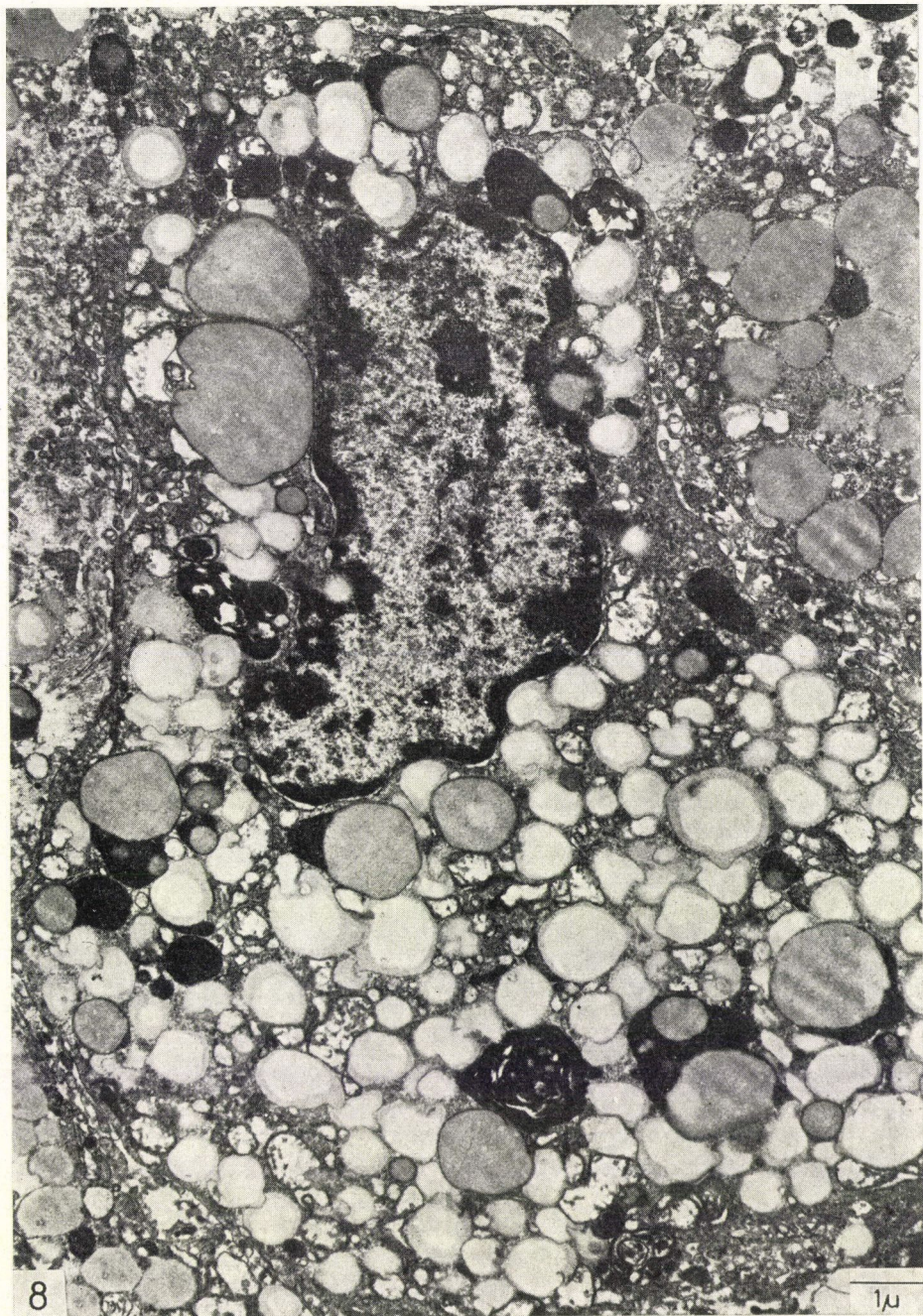




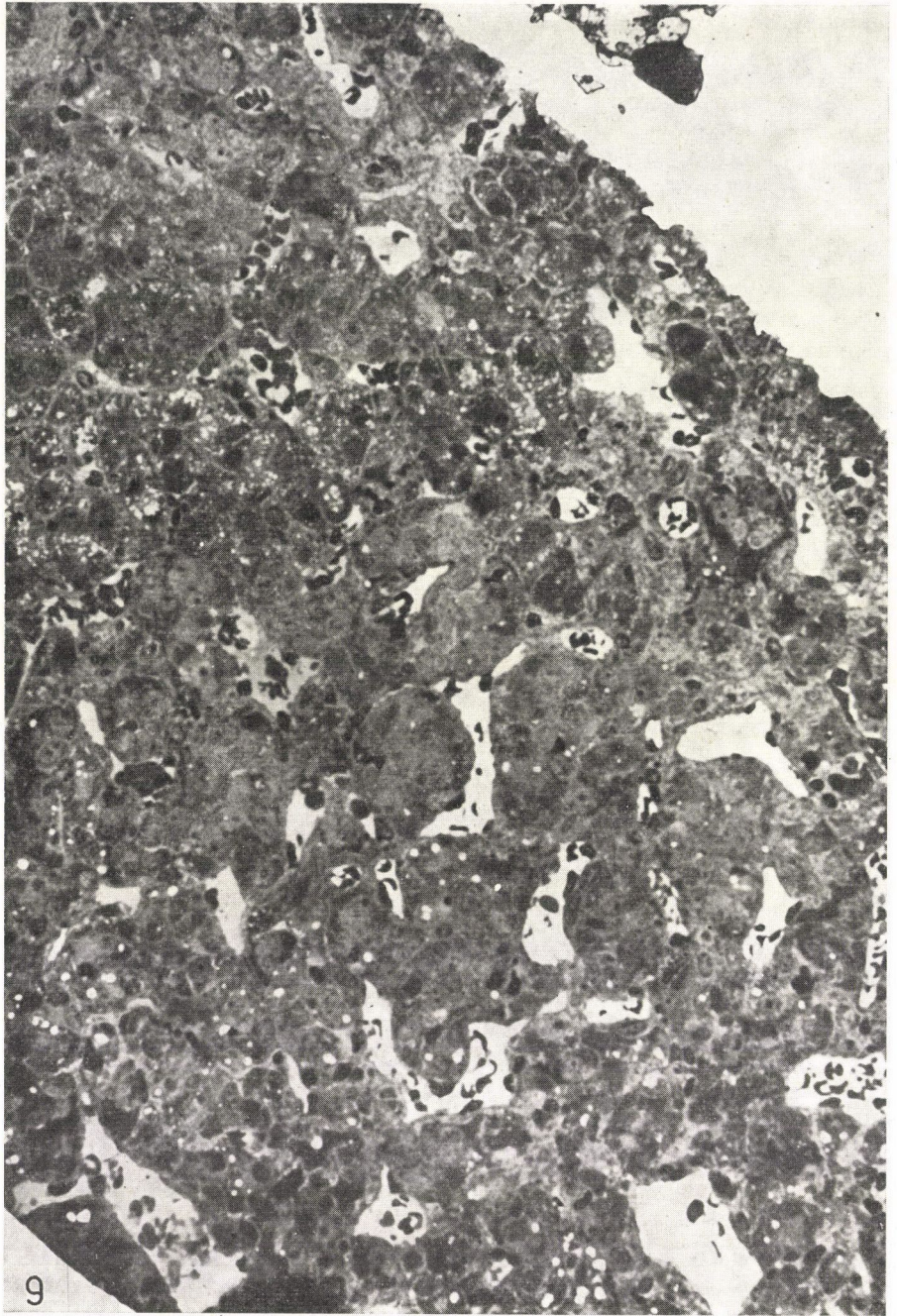




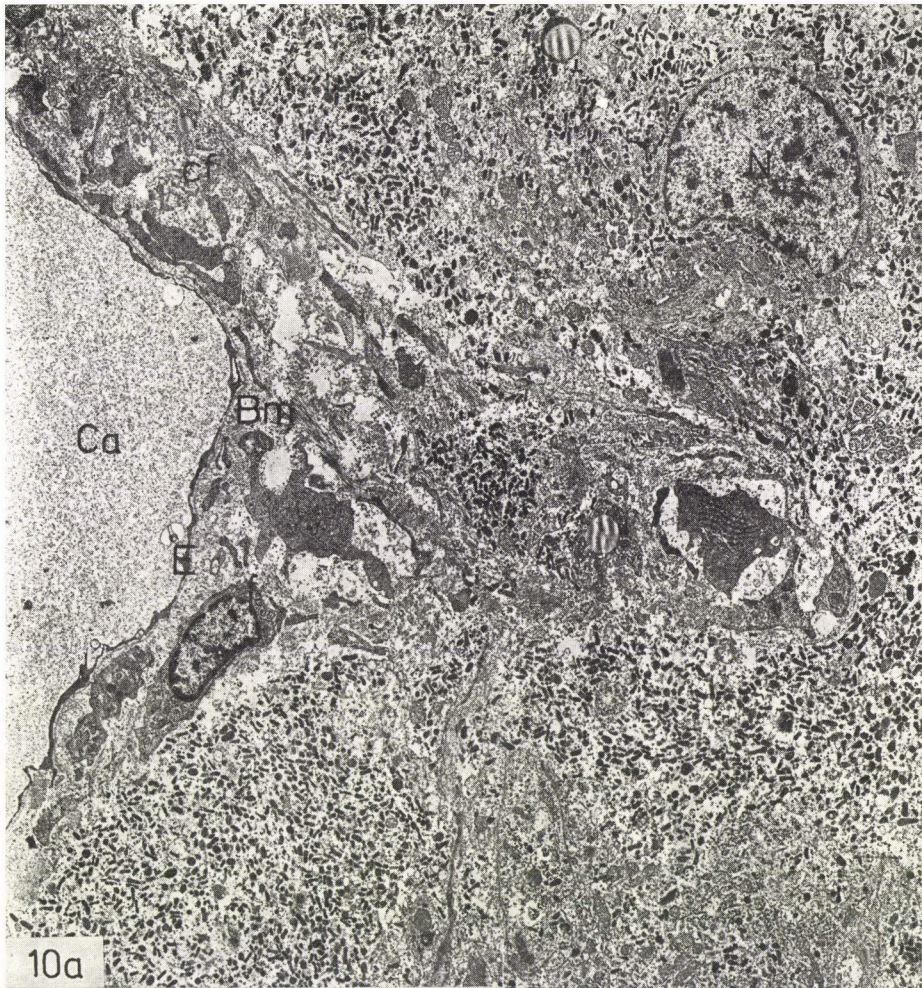




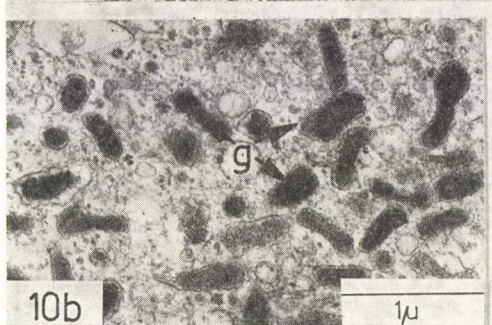




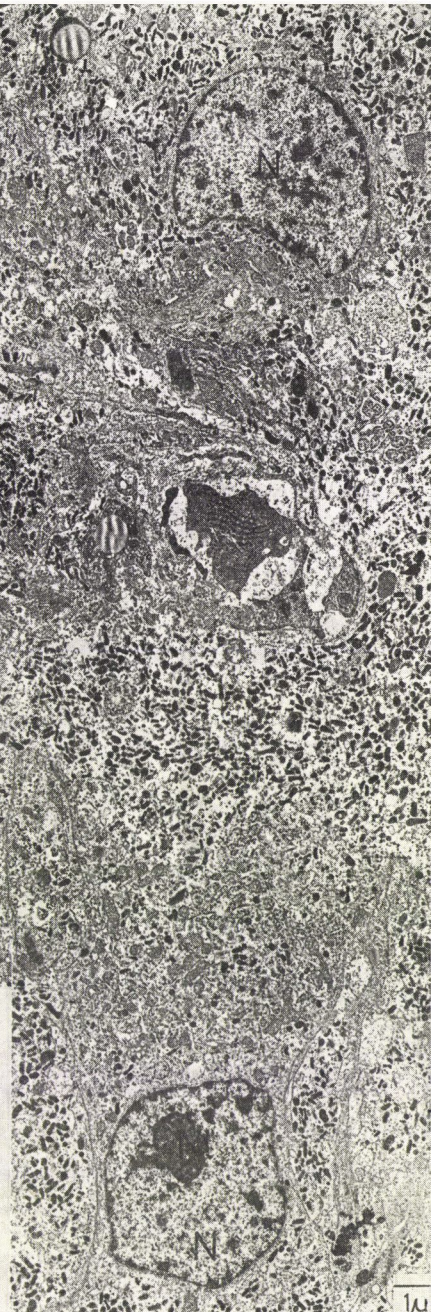




10a

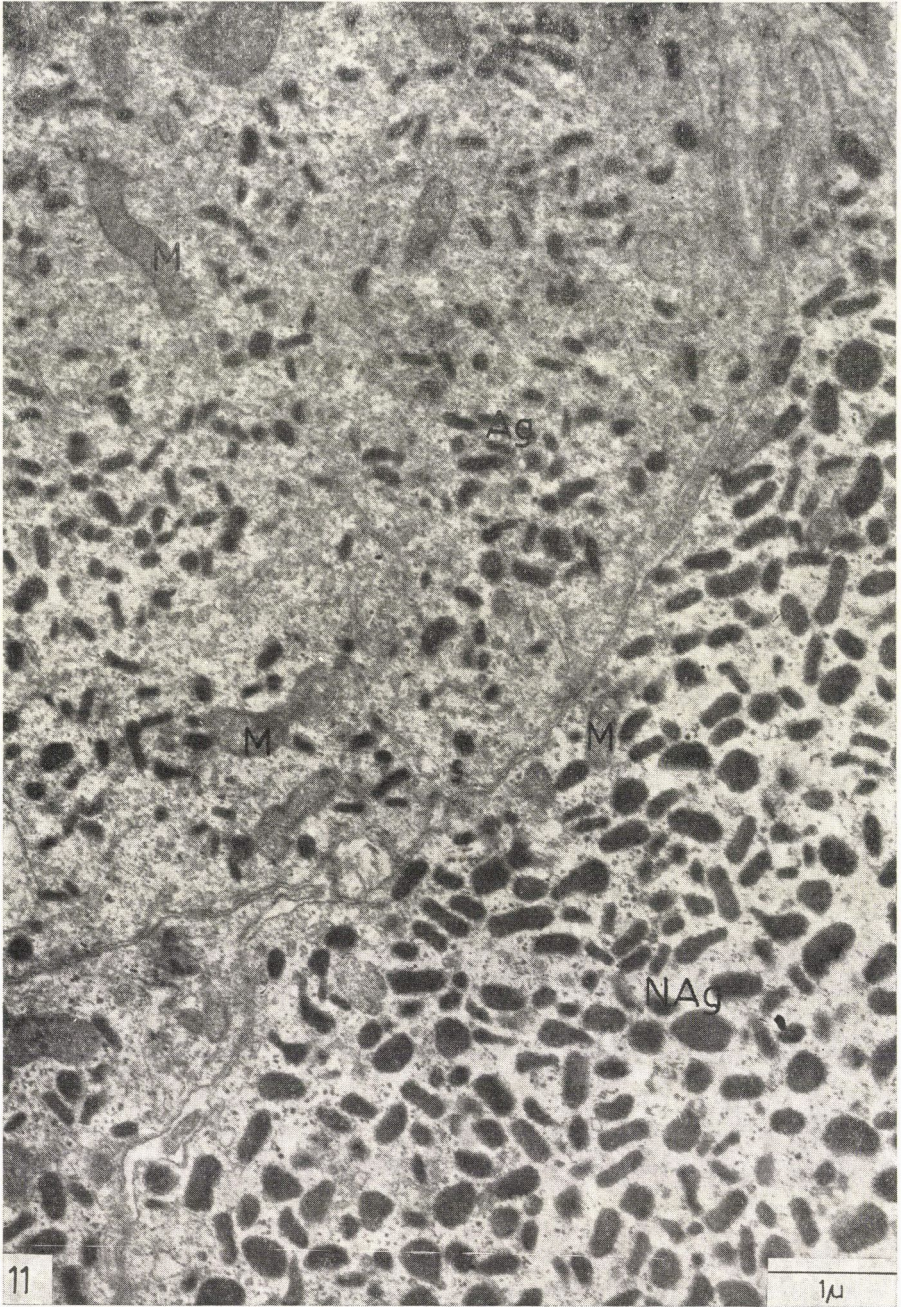


10b

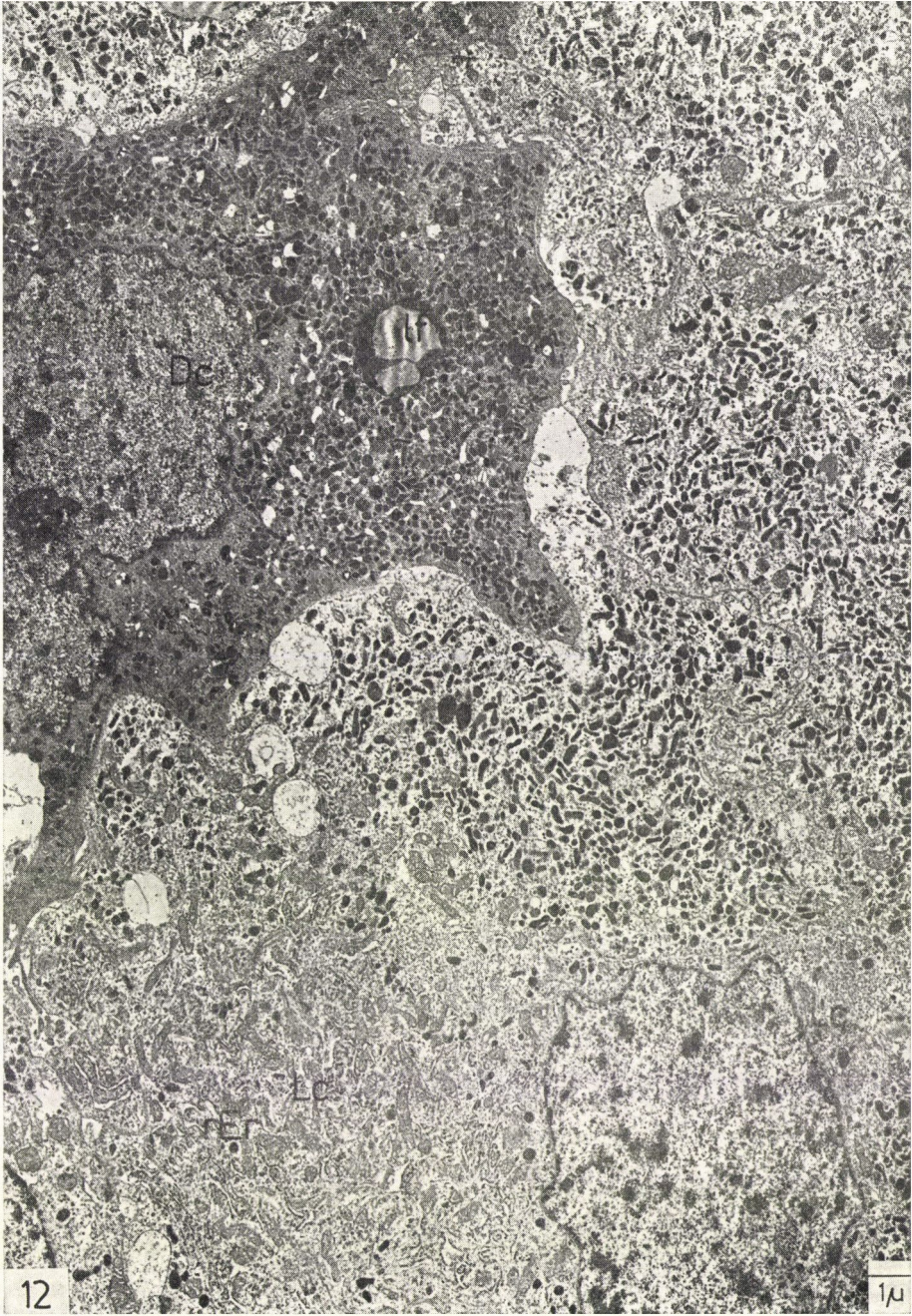


1μ

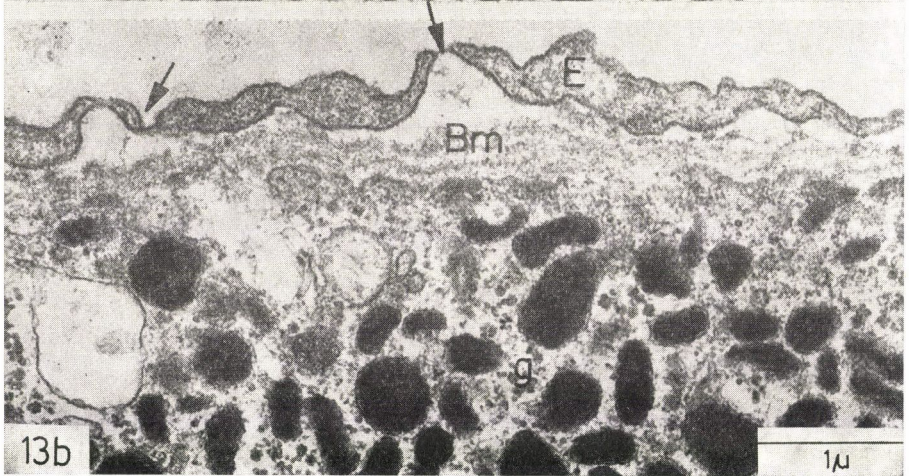
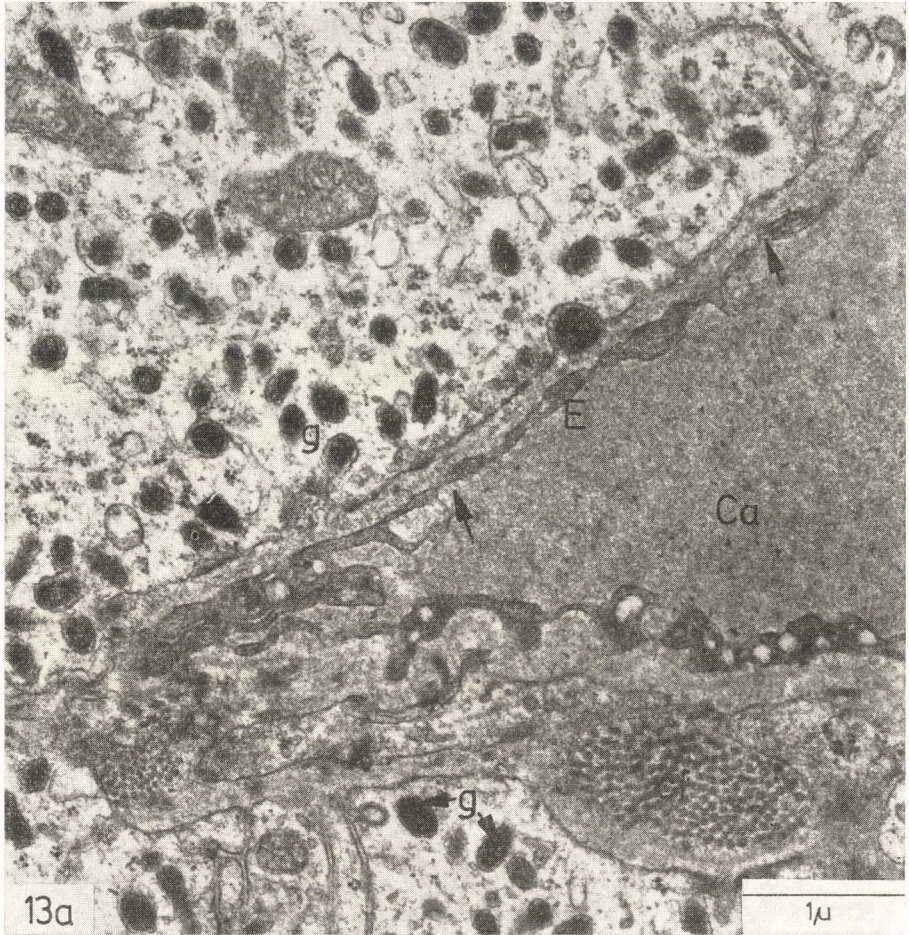








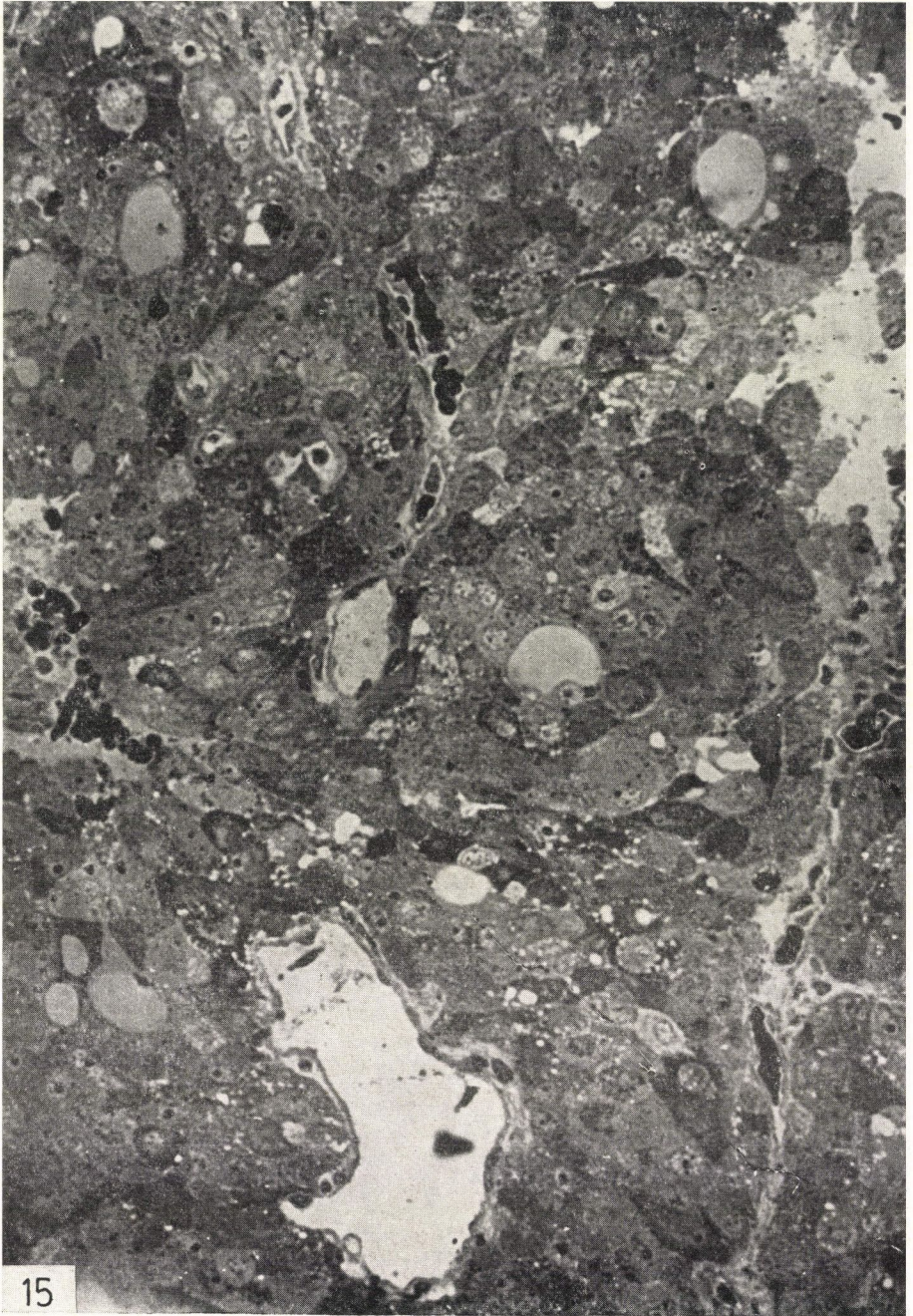




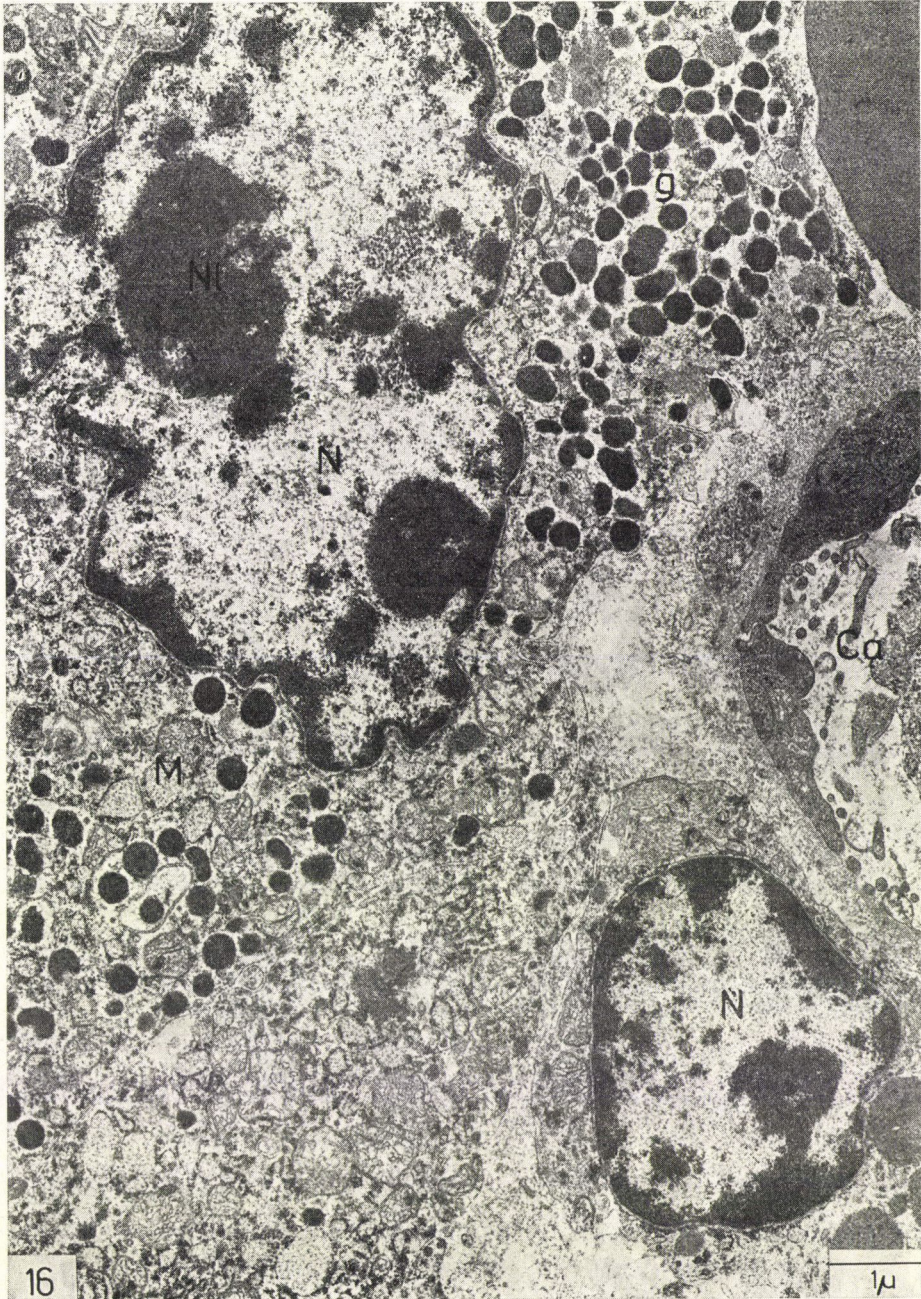




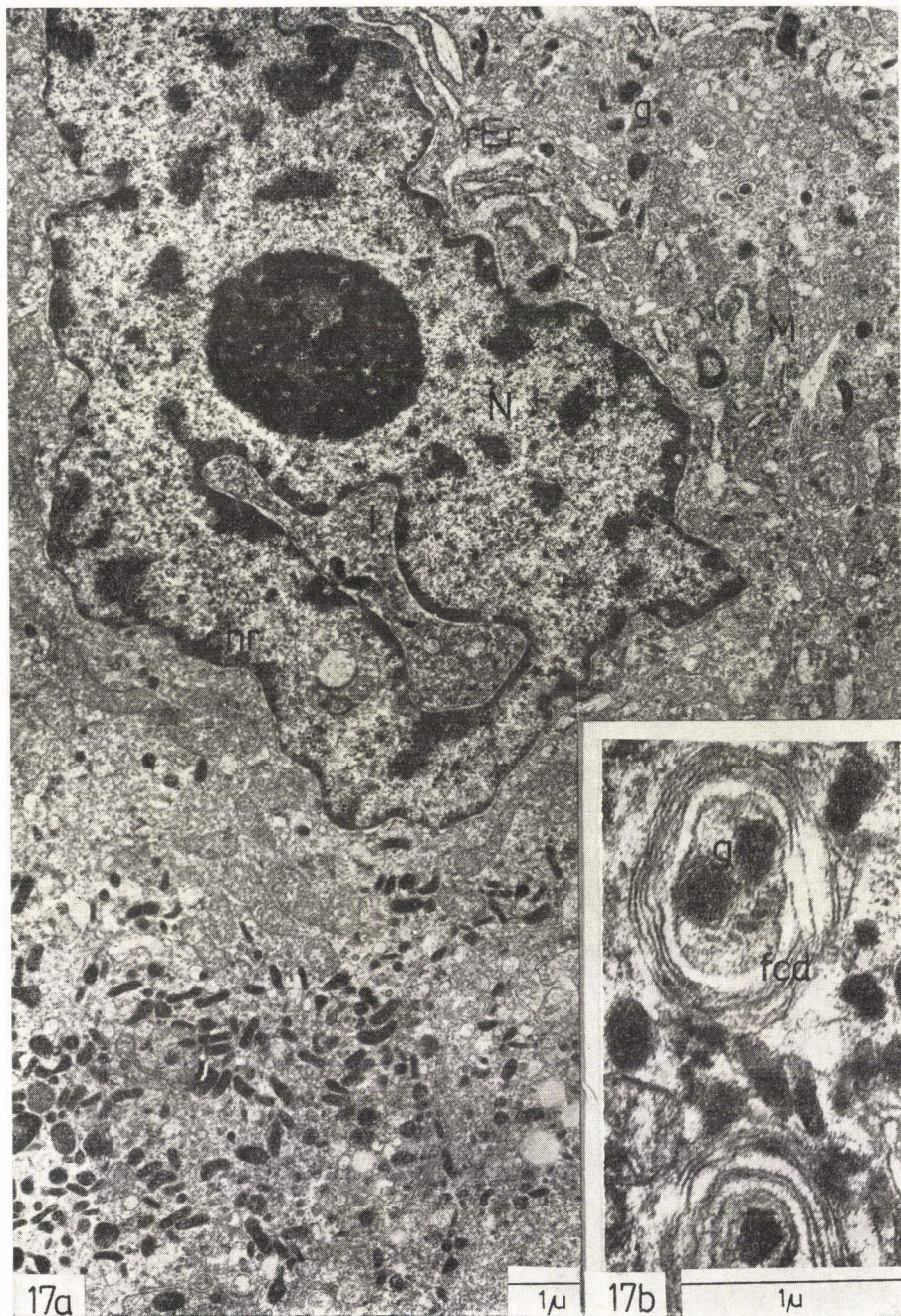




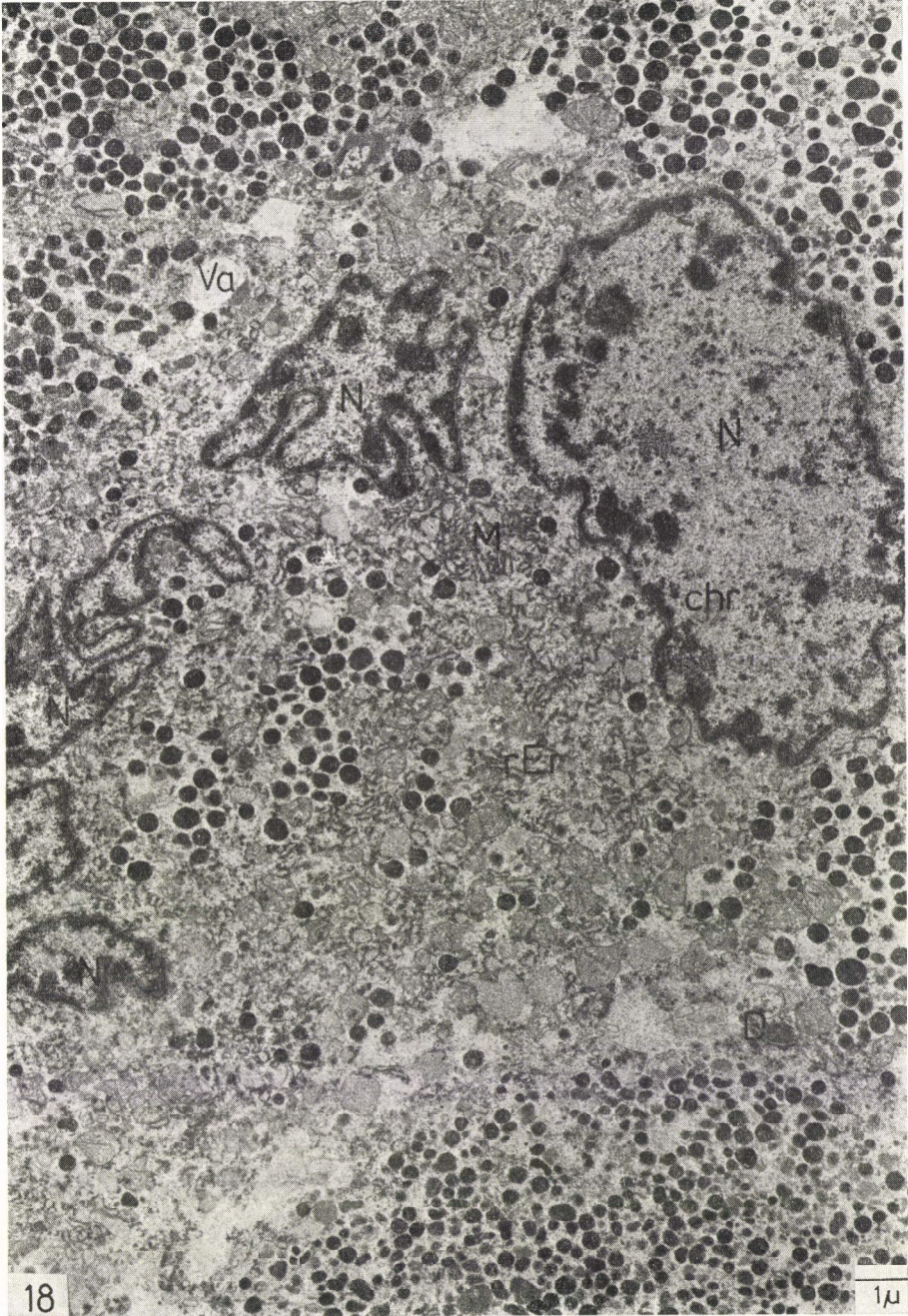




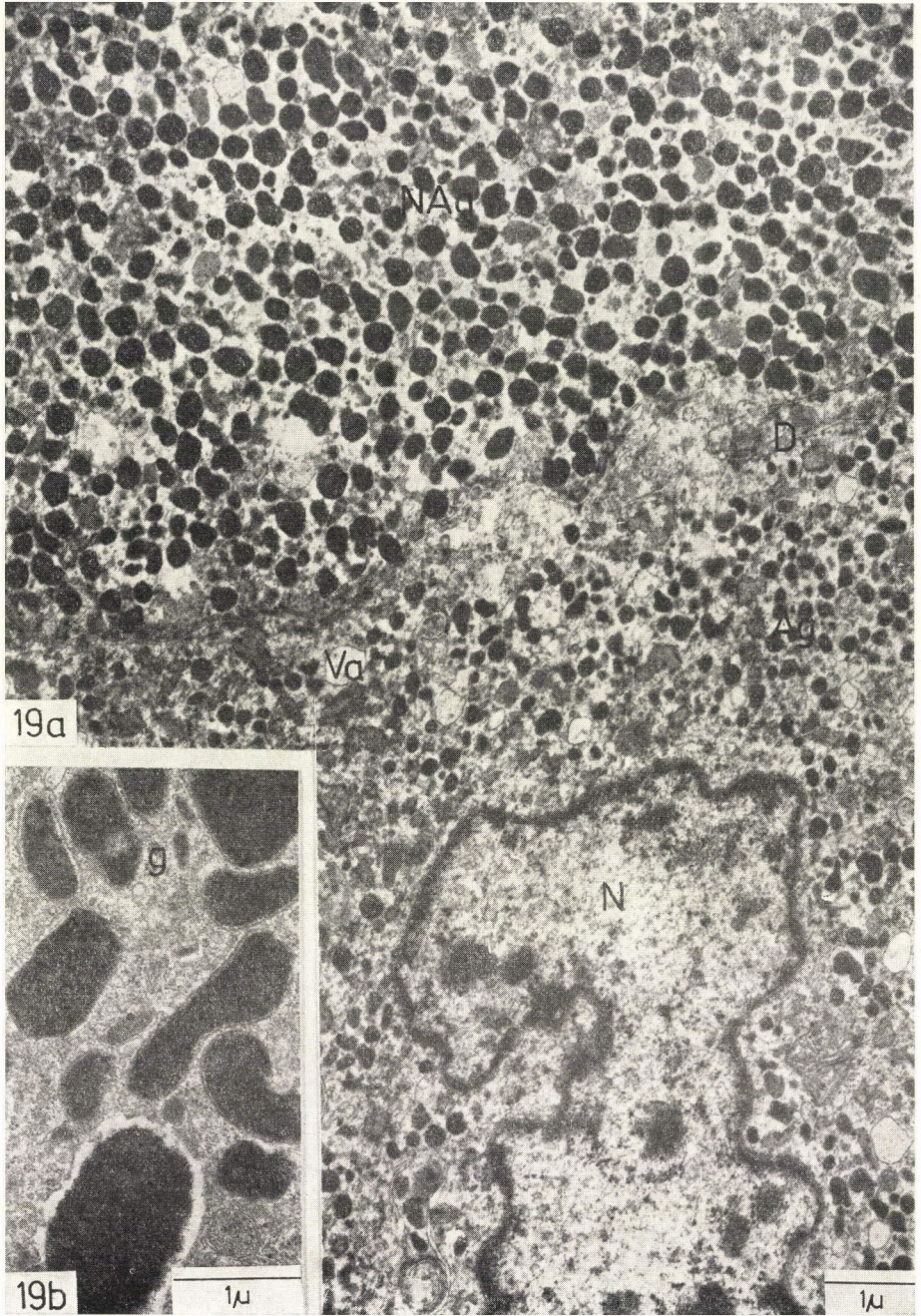




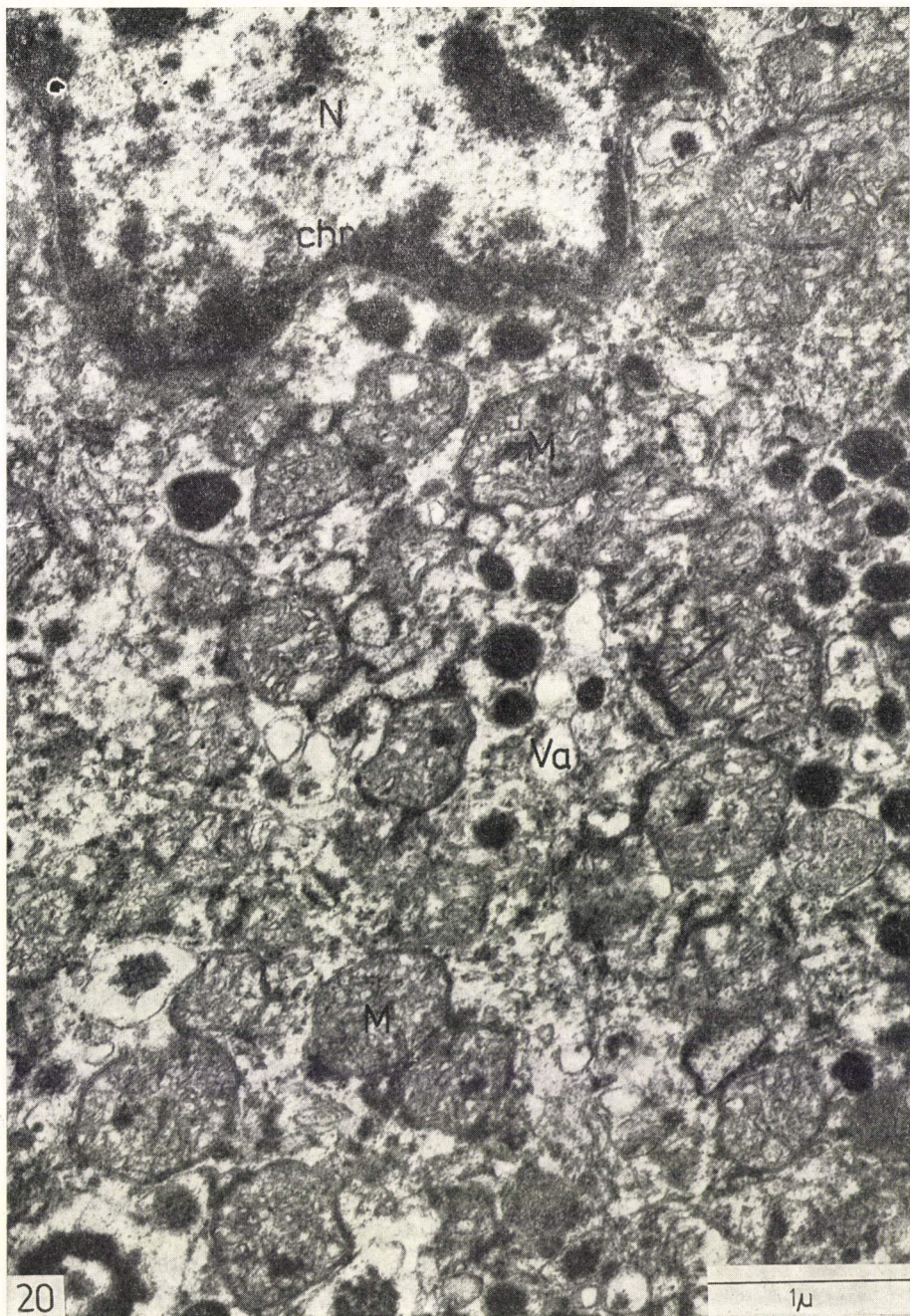














Az 1—8. ábrán látható metszetek kettősen rögzített (4,5% glutaraldehid és 1% OsO<sub>4</sub>) anyagból készültek. Az 1. 3. 4. 6. 7. és 8. ultravékony metszeteket uranilacetáttal és lúgos ólomcitráttal kontrasztoltuk. A 2. és 5. félvékony metszeteket toluidin-kékkel festettük.

1. *ábra:* Emberi normális mellékvesekéreg. Sejtrészlet külső zóna fasciculatában. Az ultravékony metszetben, chromatinban gazdag mag (N) környezetében, közepes mennyiségben lipid cseppek (L) és lysosomák (Ly) láthatók. A mitochondriumok (M) többsége spherikus, tubulovesicularis vagy vesicularis belső szerkezetű. Kiterjedt agranularis endoplazmás reticulum (AER) és kevés collagen (C) található. ×9800

2. *ábra:* Conn szindrómában észlelt adenoma félvékony metszete. Lipidgazdag (világos sejtek) élesen körülhatárolt csoportjai láthatók. A csoportokon belül a sejtmembránok szerkezete nem kivehető. ×800

3. *ábra:* Conn szindrómában észlelt adenoma ultravékony metszetében megfigyelhető, hogy a capillarist (Ca) a lipidgazdag parenchyma sejtektől kötőszöveti elemekben gazdag terület választja el. ×7500

4. *ábra:* Az előző metszet más területén jól kivehető a sejtek közötti basalis membrán (Bm). Az egyik sejtben osmiophil membránózus test (Sb) (spironolacton body) látható. ×7100

5. *ábra:* Cushing szindrómában észlelt mellékvesekéreg carcinoma félvékony metszete. Szembe-tűnő a magok pleomorphizmusa, valamint a sejtek alakjának, méretének és festődésének változatossága. ×800

6. *ábra:* Az előző esetből származó ultravékony metszet. A sejtek sok mitochondriumot és kevés lipidet tartalmaznak. Egyes magok erősen megnagyobbodtak és zárványokat (Z) tartalmaznak. A sejtek körül nincs basalis membrán. ×10 500

7. *ábra:* Az előző metszet más területéről származó sejt erősebb nagyítású felvételén, a mag-zárványok (Z) szerkezete és a hypertrophizált és dilatált AER látható. ×17 200

8. *ábra:* Sok lipidcseppet és elektron-denz testet tartalmazó sejtek Cushing szindrómát okozó mellékvesekéreg carcinómában. ×8400

\* A 9—20. ábrák mindegyike kettősen rögzített anyagból készült. 2,5% glutaraldehid és 4% Formol aa keverékében történő rögzítést 2% OsO<sub>4</sub>-ben való utórögzítés követte. A metszeteket uranilacetáttal és Reynolds szerint kontrasztoltuk.

9. *ábra:* (212) Félvékony toluidin kékkel festett metszet 33 éves, Buerger-kórban szenvedő beteg mellékveséjéből. Az ábrán túlnyomórészt a mellékvese velőállománya látható. A polygonális kromatin sejtek kötegekbe rendeződve tág capillaris-sinusoidok körül helyezkednek el. ×300

10/a. *ábra:* (100917) Az ábrán emberi mellékvesevelő-állomány részlete figyelhető meg. A velő-állományt felépítő chromaffin sejtek cytoplazmája zsúfolásig telt osmiophil, elektron-denz, kerekded, ovális, catecholamin tartalmú granulumokkal. A chromaffinsejtek tág capillaris (Ca) sinusoid körül helyezkednek el. A capillaris endothel bélése (E) mentén folytonos basalmembrán (Bm) figyelhető meg, a capillaris fal és a chromaffin sejtek közötti keskenyebb-szélesebb térben fibroblastok (f) és collagen fibrillumok (cf) láthatók. N = Sejtmag, Nl = magvaeska. ×4180

10/b. *ábra:* (101313) Normál emberi mellékvese chromaffin sejtjeiből catecholamin tartalmú granulumok (g). A granulumok kerekded, ovoid, olykor szabálytalan alakú képletek. Elektron-denz szemcsés, core állományukat elektronáteresztő zóna választja el a határoló unit membrántól. ×19 920

11. *ábra:* (28698) Normális emberi mellékvesevelő chromaffin sejtjeinek cytoplazma részlete. Glutaraldehid és osmiumtetroxid kettős rögzítés mellett a noradrenalin (NAg) és az adrenalin (Ag) tartalmú granulumok jól elkülöníthetők. A granulumok között mitochondriumok (M) figyelhetőek meg. ×18 550



12. *ábra:* (100919) Normál emberi mellékvesevelő. Az ábrán sötét (Dc) és világos (Lc) típusú chromaffin sejtek láthatók. Mind a sötét, mind az egyik világos chromaffin sejt cytoplazmája bőségesen tartalmaz elektrondenz, catecholamin granulomokat. Megfigyelhető az ábrán granulumokban szegény, chromaffinsejt részlete is, melynek cytoplazmája durva felszínű endoplazmás reticulumban (rEr) gazdag. A sötét sejt cytoplazmájában a catecholamin granulomok mellett lipofuscin (lf) is megfigyelhető.  $\times 5440$

13/a. *ábra:* (88118) Höresög mellékvesevelő részlete\* 250 mg/kg guanetidin kezelést követően. A capillaris (Ca) mentén több chromaffin sejt foglal helyet. A capillaris határoló endothel (E) sejt számos ponton erősen fenestrált ( $\rightarrow$ ). Vele szemben a chromaffin szemese extruziója, azaz exocytosisa figyelhető meg. A plazmamembrán omega alakú bemélyedésében membrán nélküli, nagy denzitású, granulum substantia foglal helyet. A capillaris körül nagy mennyiségű collagen (cf) is megfigyelhető. A chromaffin sejtekben változó denzitású, secretios granulomok (g) foglalnak helyet.  $\times 20\ 100$

13/b. *ábra:* (101547) Emberi mellékvesevelő részlete, capillaris és chromaffin sejtek viszonya. A capillaris endothel (E) sejteken szakaszosan fenestratio ( $\rightarrow$ ) figyelhető meg. A chromaffin sejt és a capillaris endothel bélése között a basalmembrán (Bm) jellegű anyag több rétegben helyezkedik el. A chromaffin sejt részletében elektrondenz catecholamin tartalmú granulomok (g).  $\times 22\ 100$

14. *ábra:* (77305) Normál aranyhörsög mellékvesevelő beidegzése.\* Az ábrán catecholamin tartalmú secretios granulomokat (g) tartalmazó chromaffin sejthez szorosan illeszkedő cholinerg (ch) idegvégződés látható. Jól látható a synapticus kapcsolat is ( $\rightarrow$ ). Az idegvégződésben nagyszámú, ún. üres, synapticus vesicula foglal helyet. A synaptisáló idegvégződésben csak ez az egy típusú synapticus vesicula fordul elő. A vele szomszédos axonokban (A) főleg denz core típusú synapticus vesiculák és mitochondriumok láthatók. Ezek egyike sem synaptizált a chromaffin sejtrel.  $\times 60\ 000$

\* Dr. Benedeczy István felvételei, az ábrák rendelkezésre bocsátásáért szerzők ezúton is köszönetet mondanak.

15. *ábra:* (121) Emberi mellékvesevelő eredetű phaeochromocytoma részlete, félvékony metszetben. A polygonális daganatsejtek fészkes elrendezésben figyelhetők meg, a tumorszövet gazdagon vascularizált. Egyes tumorsejt cytoplasmájában fénymikroszkóposan is szemcsék, granulomok figyelhetők meg.  $\times 275$

16. *ábra:* (101512) Az ábrán daganatsejt és capillaris (Ca) viszonya látható. A tumorsejt közepes mennyiségű catecholamin tartalmú, változó nagyságú, denz granulomot (g) tartalmaz. Emellett a cytoplazmában mitochondriumok (M) és főként vesicularis típusú durva felszínű endoplazmás reticulum állomány figyelhető meg. A magfelszín karélyozott, a chromatin állomány marginizált, s sejtmagban (N) nucleolus (Nl).  $\times 8580$

17/a. *ábra:* (99355) Emberi mellékvese eredetű phaeochromocytoma részlete. Egy közepes mennyiségű, változó alakú és nagyságú catecholamin granulomot tartalmazó sejt részlete. Feltűnő a magfelszín karélyozottsága, és a magállományban mélyre terjedő cytoplazmatikus invaginátum (I). A magban (N) jól fejlett nucleolus és aggregált és marginizált chromatin (chr) állomány látható. A cytoplazmában a granulomok (g) mellett gazdag mitochondrium (M) állomány, kisebb-nagyobb vacuolák és viszonylag bőséges durva felszínű endoplazmás reticulumállomány (rEr) látható.  $\times 8580$

17/b. *ábra:* (101510) Mellékvesevelő eredetű phaeochromocytoma sejtjének részlete. Focalis cytoplazma degradáció (fcd), a catecholamin granulomokat (g) több rétegben membranosus struktúrák veszik körül, myelin figura jellegű képződmény szerkezetét utánozva.  $\times 29\ 050$

18. *ábra:* (101505) Mellékvesevelő eredetű humán phaeochromocytoma. Az ábrán erősen karélyozott, lebenyezett vagy többmagvú (N) daganatsejt részlete figyelhető meg. A sejtmagvak felszíne karélyozott, a chromatin állomány (chr) marginizált. A tumorsejt cytoplazmája kissé dezorganizált, elektrondenz, kerekded, catecholamin granulomok mellett a mitochondriumokon (M) és durva felszínű endoplazmás reticulumon (rEr) kívül megfigyelhetők membrántól határolt finomszemcsés, alacsony elektrondenzitású vacuolák (Va), melyek feltehetően a durva felszínű endoplazmás reticulum állomány tágult cisternáinak felelnek meg. A sejthatárok elmosódtak, de megfigyelhető desmosóma típusú (D) sejtkapcsoló struktúra.  $\times 6480$



19/a. *ábra*: (24637) Mellékvesevelő eredetű emberi phaeochromocytoma. Az ábrán megfigyelhető tumorsejtek közül az egyik zömében kisebb méretű, feltehetően adrenalin (Ag) tartalmú granulátumokat tartalmaz, míg a másik lényegesen nagyobb méretű és denzitású, feltehetően noradrenalin (NAg) tartalmú granulumokat tartalmaz túlnyomórészt. A két sejt között desmosoma (D) típusú sejtkapcsoló struktúra is megfigyelhető. A magot (N) is tartalmazó sejtrészletben a granulumok mellett több vacuola (Va) is megfigyelhető.  $\times 11\ 700$

19/b. *ábra*: (99091) Emberi phaeochromocytoma tumorsejtjének részlete. Az ábrán a granulomok (g) alak-, nagyságbeli változatossága és a granulom szerkezet figyelhető meg. A denz core granulom állományt keskeny, elektronáteresztő zóna választja el a határoló membrántól. Egyik granulom esetében a határoló membrán nem ismerhető fel.  $\times 17\ 000$

20. *ábra*: (24629) Emberi mellékvesevelő eredetű phaeochromocytoma. Az ábrán catecholamin granulomokban szegény tumorsejt részlete figyelhető meg. A mag (N) chromatin állománya (chr) marginizált, a cytoplazmában kevés catecholamin tartalmú granulom, több változó nagyságú kisebb-nagyobb vacuola (Va) és feltűnően nagyszámú mitochondrium (M) figyelhető meg. A felszaporodott mitochondrium állomány a sejtnak szinte oncoeyta jelleget kölcsönöz.  
 $\times 28\ 875$