

Aus dem Department of Pathology, Banting Institute, University of Toronto, Toronto, Canada

## Die Feinstruktur der Basalmembran der Glomerulumcapillaren bei akuter Glomerulonephritis\*

Von

DIETER HUHN, JAN W. STEINER und HENRY Z. MOVAT

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Juli 1961)

Mit der Entwicklung der Elektronenmikroskopie und der Anwendung der Nierenbiopsie zur Gewinnung frischen Nierengewebes ergaben sich neue Möglichkeiten auch für die Beschreibung der pathologisch-anatomischen Veränderungen des Glomerulums bei der diffusen akuten Glomerulonephritis des Menschen. So fanden FARQUHAR, VERNIER und GOOD (1957) sowie BERGSTRAND und ANDRES (1960) als wichtigste Veränderungen eine Proliferation des Endothels der Glomerulumcapillaren und die Anlagerung eines basalmembranähnlichen Materials zwischen Endothel und Basalmembran (BM). SPIRO dagegen beschrieb 1960 lokalisierte Defekte der BM. Die bisherigen elektronenmikroskopischen Untersuchungen bei akuter Glomerulonephritis des Menschen führten also nicht zu einheitlichen Ergebnissen; außerdem beschränkten sie sich auf nur wenige Fälle und auf ein späteres Stadium der Krankheit, d. h. die Biopsien wurden größtenteils mehrere Wochen nach dem ersten Auftreten der klinischen Symptome entnommen. Wir hielten die im Elektronenmikroskop sichtbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen der BM der Glomerulumcapillaren bei akuter Glomerulonephritis für besonders charakteristisch und wollen sie daher bei der Beschreibung unserer Ergebnisse in den Vordergrund rücken.

### Untersuchungsgut und Methode

Wir untersuchten vier Nierenbiopsien von drei Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren. Es bestanden jeweils eindeutig die klinischen Symptome einer akuten diffusen Glomerulonephritis. Entnommen wurden die Biopsien jeweils 3 bis 14 Tage nach dem ersten Auftreten der klinischen Symptome (Tabelle).

Tabelle

Y. D.	5 Jahre	Biopsie	9 Tage nach Beginn der Krankheit
Y. M.	9 Jahre	1. Biopsie 2. Biopsie	7 Tage nach Beginn der Krankheit 14 Tage nach Beginn der Krankheit
F. L.	14 Jahre	Biopsie	3 Tage nach Beginn der Krankheit

Das gewonnene Material wurde in gepufferter Osmiumsäure- oder Kaliumpermanganat-Lösung fixiert und in Methyl-Butyl-Methacrylat (1:8) oder in Epon 812 eingebettet. Die Schnitte wurden mit einem Porter-Blum-Mikrotom angefertigt, auf mit Formvar-Folien bespannten Objektträgernetzen aufgefangen und

\* Durchgeführt mit Unterstützung des National Heart Institute, U.S. Public Health Service.

zur besseren Kontrastierung mit verschiedenen Schwermetallverbindungen behandelt (Silbermethenamin, Protargol, Bleihydroxyd, Phosphorwolframsäure, Uranylacetat). Ein RCA EMU-3 E Elektronenmikroskop wurde verwendet.

Mit Perjodsäure-Silbermethenamin und Perjodsäure-Schiffs-Reagens gefärbte dünne Schnitte wurden lichtmikroskopisch untersucht und zeigten die für akute Glomerulonephritis bekannten Veränderungen.

### Ergebnisse

**Normales Glomerulum.** Die elektronenmikroskopische Struktur des normalen Glomerulums ist ausführlich beschrieben worden (BERGSTRAND u. BUCHT 1958, FARQUHAR 1959, HALL 1953, MUELLER 1958, YAMADA 1955 u. a.), so daß wir uns auf die Erörterung einiger Einzelheiten beschränken können, die zum Verständnis der pathologischen Veränderungen von Bedeutung sind. Am Aufbau der Glomerulumcapillaren sind drei Zellgruppen beteiligt: Deckzellen, Endothelzellen und axiale (oder intercapilläre oder mesangiale) Zellen. Die letzteren sind durch folgende Kennzeichen charakterisiert: Sie liegen axial zwischen den Capillaren, die wie die Blätter eines Kleeblattes von ihnen ausgehen; aber sie sind auf der zweidimensionalen Schnittebene vom Capillarlumen vollständig durch Endothel, vom Bowmanschen Kapselraum durch Basalmembran und Deckzellen getrennt. Intercellulär zwischen den axialen bzw. zwischen axialen und endothelialen Zellen liegt BM-ähnliches Material verschiedener Elektronendichte, teilweise ankerartig von der BM in ihrem intercapillären Abschnitt ausgehend (LATTA u. Mitarb. 1960<sup>1</sup>). Auf bestimmte Reize reagieren die axialen Zellen anders als Endothelzellen, bei Vergiftung mit Uranium bilden z. B. nur die axialen Zellen Kollagen (BENCOSME u. Mitarb. 1959).

Zwischen Endothel und axialen Zellen einerseits und Deckzellen andererseits liegt die Basalmembran. Sie umschließt lückenlos die Capillarschlingen, gleichsam als „viscerales Blatt“ einer Glomerulumbasalmembran, deren „parietales Blatt“ die BM der Bowmanschen Kapsel darstellen würde. Die BM besteht aus drei Lagen, der Lamina rara interna, der Lamina densa und der Lamina rara externa. Diese Dreischichtigkeit ist beim Menschen weniger ausgeprägt als bei den meisten Laboratoriumstieren; sie ist zweitens weniger deutlich vorhanden, je besser die Fixierung des Gewebes ist (FARQUHAR u. Mitarb. 1961); sie hängt drittens davon ab, welche Fixierungs- und Einbettungsmittel angewandt wurden: So sind bei Verwendung von Osmiumsäure allein oder in Verbindung mit Bleihydroxyd die beiden Laminae rarae nur als sehr dünne helle Streifen vorhanden. Bei Anwendung von Phosphorwolframsäure ist die Dreischichtigkeit dagegen stärker ausgeprägt. In den axialen Regionen der Glomerulumcapillaren gibt die BM die schon erwähnten Fortsätze zwischen Endothel und axiale Zellen ab. Dieses intercellulär gelegene BM-ähnliche Material steht — jedenfalls im einzelnen zweidimensionalen Schnitt — oft auch nicht mit der BM in Verbindung. Bei allen Fixierungen und Färbungen, die die BM mehr einschichtig erscheinen lassen, stellen die beschriebenen Fortsätze regelrechte Aufzweigungen der BM

<sup>1</sup> Weiteres über die Feinstruktur des Mesangiums erscheint demnächst in der Zeitschrift für Zellforschung (HUHN, STEINER u. MOVAT: „Die Feinstruktur des Mesangiums bei Hund und Maus“).

dar, die ungefähr dieselbe Konsistenz wie die eigentliche BM aufweisen. Sofern die BM dagegen deutlich dreischichtig erscheint, gehen die beschriebenen Fortsätze nur von der Lamina rara interna aus, die in den axialen Regionen verdickt ist. Sie haben dann oft eine feinflockige bis granuläre Konsistenz und sind weniger elektronendicht als die Lamina densa. Diese dagegen überzieht die Glomerulumcapillaren, einschließlich der axialen Regionen, ohne Unterbrechungen und ohne sich zu verzweigen.

Die Dicke der normalen menschlichen BM, gemessen als geringste Entfernung zwischen zwei gegenüberliegenden Deck- und Endothelzellen, nimmt mit dem Alter zu. Sie beträgt beim 4jährigen Kind etwa 1200 Å, beim 14jährigen 2700 bis 3000 Å (VERNIER 1961), beim Erwachsenen 3200—3800 Å (BERGSTRAND u. BUCHT 1958).

Eine fibrilläre Struktur der BM konnten wir nicht nachweisen. Selbst bei Einbettung des Gewebeblocks in Epon und Kontrastierung mit Uranylacetat, wobei Endothel und Epithel manchmal deutlich fibrilläre Strukturen aufweisen (Abb. 8), erscheint die BM homogen oder feingranulär.

#### *Celluläre Veränderungen*

**Axiale Zellen.** Bei der akuten Glomerulonephritis kommt es zu einer Proliferation der axialen Zellen und zu einem Eindringen von Leukocyten in diese Region. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Ablagerung oder Bildung BM-ähnlichen Materials zwischen den proliferierenden Zellen (Abb. 1—2). Durch diese Vorgänge wird die axiale Region aufgetrieben, die taillenartige Einschnürung des Lobulus an dieser Stelle verstreicht, und das axiale Endothel der zugehörigen Capillare kann gegen das Lumen vorgedrängt werden, so daß dieses eingeengt wird.

**Endothel.** Das Endothel zeigt Hypertrophie und Hyperplasie (Abb. 1—3). Cytosomen von verschiedener Form und Elektronendichte sind vermehrt. Statt vom charakteristischen dünnen Endothellager (*Lamina attenuata*) mit seinen zahlreichen Poren kann das Capillarlumen von einer dicken, fast porenlösen Schicht mit zahlreichen Vacuolen und mikrovilliartigen Strukturen ausgekleidet sein (Abb. 6, 7 und 9). Zwischen BM und Endothel wird ein feingranuläres Material abgelagert, das weiter unten genauer beschrieben werden soll. Schließlich kommt es zur Anlagerung von einzelnen Leukocyten an die Capillarwände. Durch all diese Veränderungen wird das Capillarlumen weiter eingeengt, während die einzelnen Capillarschlingen aufgetrieben und steif erscheinen.

**Deckzellen.** Die pathologischen Veränderungen der Deckzellen sind geringer. Hypertrophie und Hyperplasie sind nicht so ausgeprägt wie beim Endothel, Cytosomen sind aber deutlich vermehrt und zeigen die verschiedensten Dichte-grade: einerseits feinflockig wie das Blutplasma, andererseits feingranulär und stärker elektronendicht. Die Zellmembran zeigt stellenweise die Ausbildung mikrovilliartiger Strukturen (Abb. 4). Eine Verschmelzung der Fußfortsätze findet sich nur lokalisiert, meistens über stark veränderten Abschnitten der BM (Abb. 8—12). Oft sind die einzelnen Fußfortsätze stark vergrößert.

**Mit der Basalmembran verbundene Veränderungen.** Die BM der Glomerulumcapillaren zeigt bei akuter Glomerulonephritis besonders charakteristische

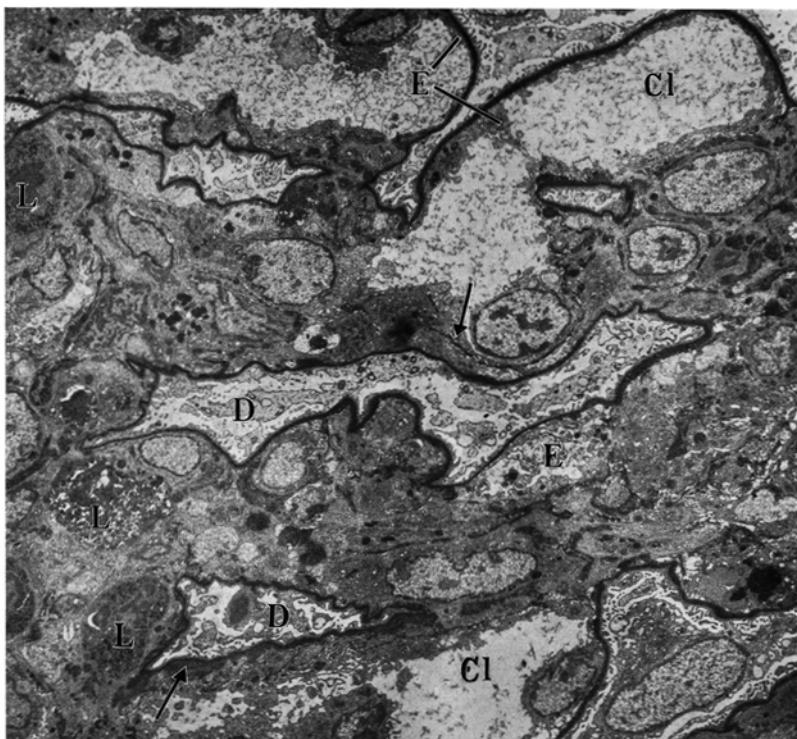


Abb. 1

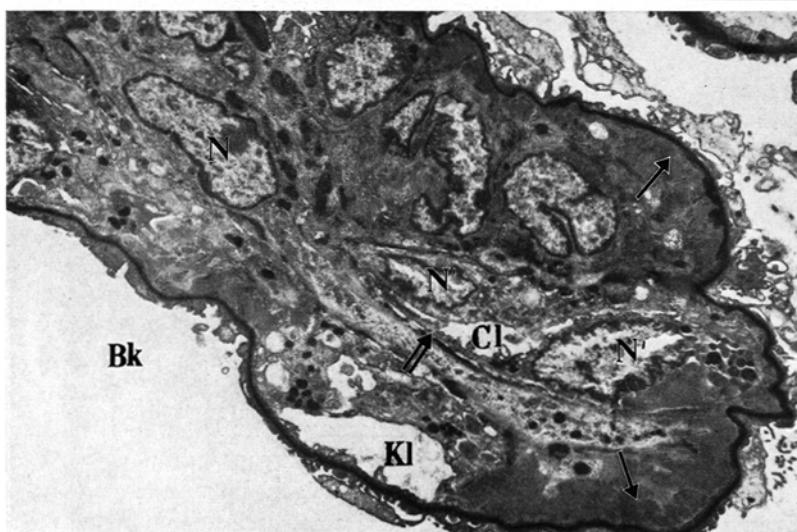


Abb. 2

Abb. 1. Übersichtsaufnahme mehrerer Glomerulumcapillaren. Proliferation von axialen mesangialen Zellen und Endothelzellen (*E*), so daß beide Zellgruppen nicht mehr sicher unterschieden werden können. Einengung der Capillarlumina (*Cl*) und Verstreichen der taillenartigen Einschnürungen der axialen Zonen. Ablagerungen feingranulären Materials (Pfeil). *D* Deckzellen, *L* Leukocyten. Perjodsäure-Silbermethenamin, Vergr. 2000 ×

Abb. 2. Eine aufgetriebene Capillarschlinge, Lumen (*Cl*) eingeengt durch Proliferation intracapillärer Zellen und Ablagerung eines dichten Materials längs der Basalmembran (Pfeil). Stärker verdichtetes BM-ähnliches Material ist streifenförmig abgelagert (Doppelpfeil). Zahlreiche Cytosomen. Einige Nuclei sind artefiziell aufgebrochen (*N'*). *Bk* Bowmanscher Kapselraum. Perjodsäure-Silbermethenamin, Vergr. 2800 ×

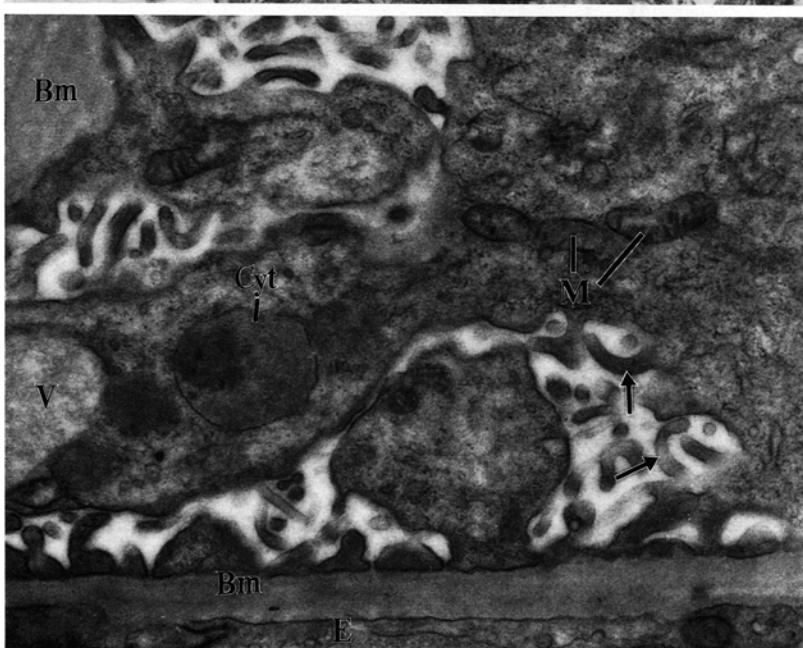
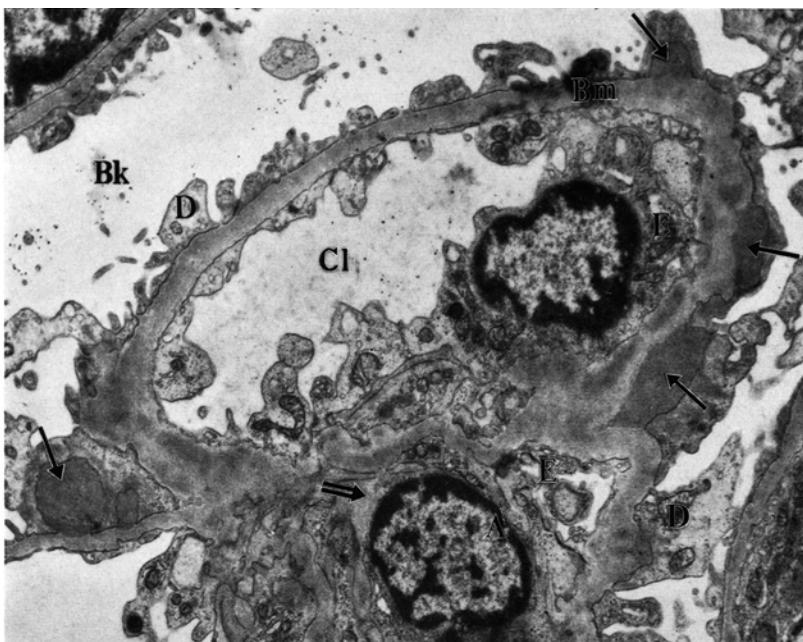


Abb. 3. Eine quergeschnittene Capillare zeigt Hypertrophie ihres Endothels, Verdickung der Basalmembran (*Bm*) und pilzförmige Ablagerungen elektronendichten Materials zwischen *Bm* und verschmolzenen Deckzellfußfortsätzen (Pfeil). In der axialen Zone ist *Bm*-ähnliches Material vermehrt abgelagert (Doppelpfeil). *Bk* Bowmanscher Kapselraum, *D* Deckzellen, *E* Endothelzellen, *Cl* Capillarlumen, *A* axiale Zelle. Protargol, Vergr. 8400 ×

Abb. 4. Deckzelle mit Vacuole, Cytosomen (*Cyt*), Mitochondrien (*M*) und mikrovilliartiger Veränderung der Zellmembran (Pfeil). *E* Endothelzelle, *Bm* Basalmembran. Bleihydroxyd, Vergr. 22400 ×

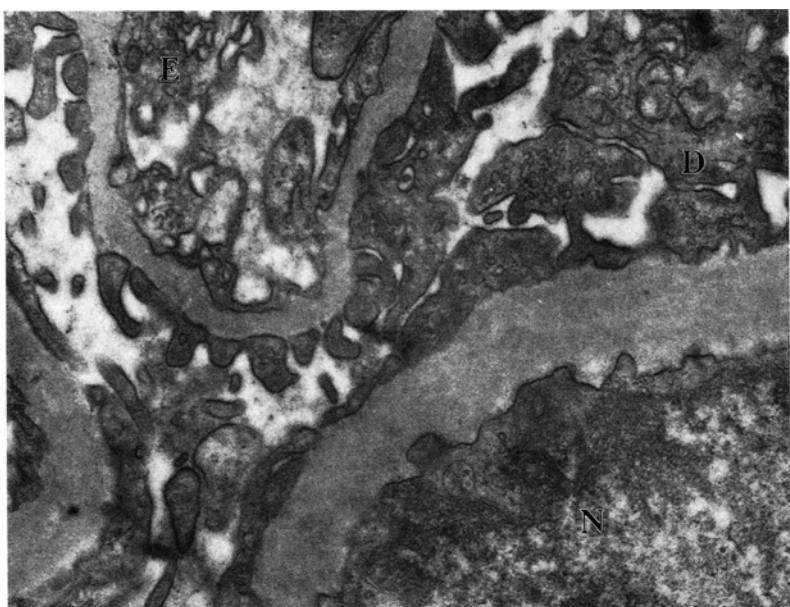


Abb. 5

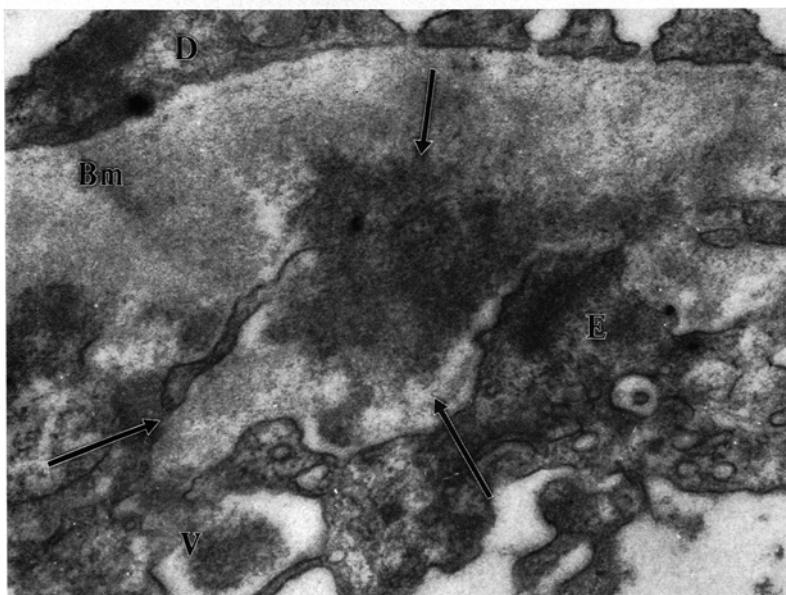


Abb. 6

Abb. 5. Drei quergeschnittene Basalmembranen. Die unteren beiden sind gleichmäßig verdickt. Die obere Capillare zeigt Hypertrophie ihres Endothels (E). D Deckzelle, N Nucleus. Bleihydroxyd, Vergr. 33 600 ×

Abb. 6. Ansammlung eines granulären Materials (Pfeil) zwischen Basalmembran (Bm) und Endothel (E) und in Vacuolen (V) innerhalb des Endothels, D Deckzelle. Bleihydroxyd, Vergr. 33 600 ×

Veränderungen. Man kann drei verschiedene Typen von morphologischen Veränderungen unterscheiden: 1. eine Verdickung, 2. die Anlagerung eines meistens feingranulären elektronendichten Stoffes in großer Ausdehnung auf

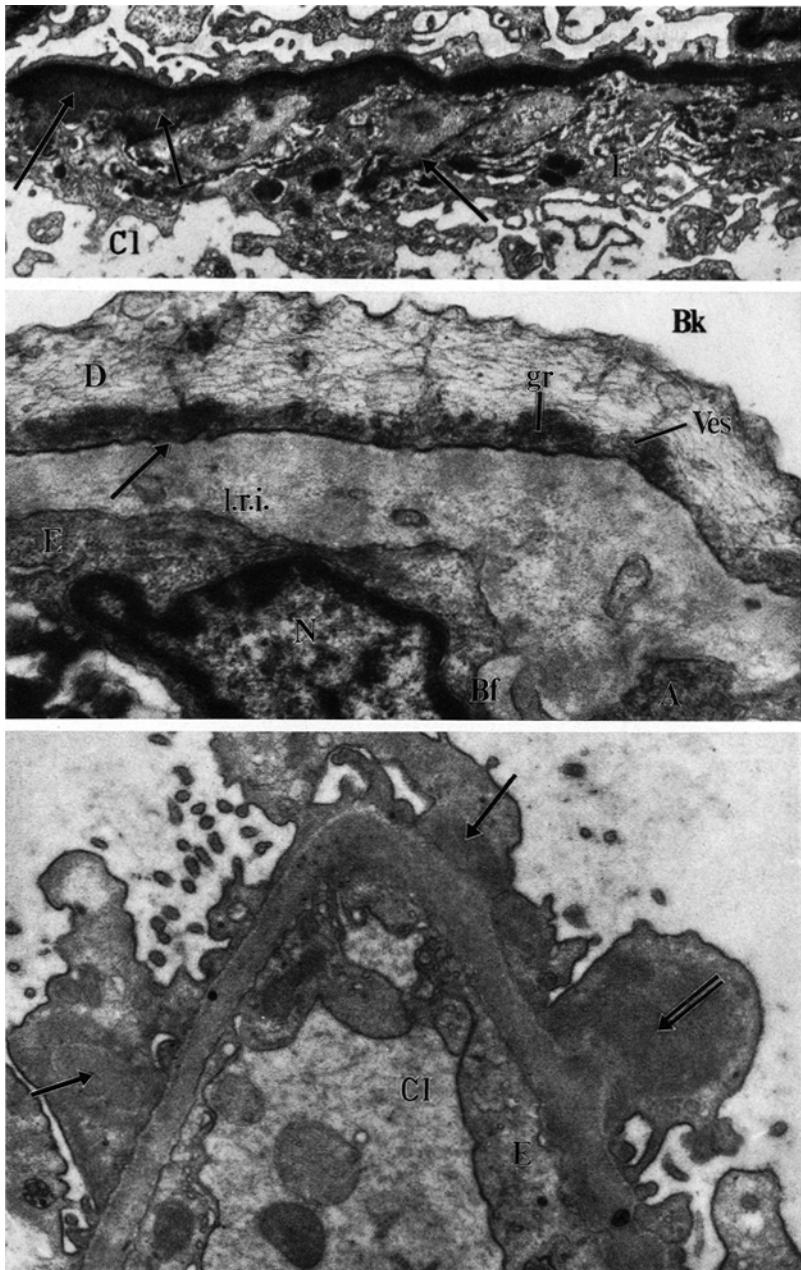


Abb. 7. Ablagerung verschieden dichten Materials zwischen Basalmembran und Endothel (**E**) und streifig innerhalb des hypertrophierten Endothels (Pfeil). **Cl** Capillarlumen. Perjodsäure-Silbermethenamin, Vergr. 6900 ×

Abb. 8. Die Deckzellfußfortsätze sind verschmolzen, und das Cytoplasma zeigt eine fibrilläre Struktur; basal ein Streifen granulären Materials (**gr**). Kleine pinocytotische Einstülpungen der basalen Deckzellmembran (Pfeil) und Vesikel (**Ves**). Die Basalmembran zeigt eine Verdickung und Granularität der Lamina rara interna (**l.r.i.**), wie es auch beim normalen Glomerulum im achsialen Bereich gefunden wird. Am unteren Bildrand ein Basalmembranfortsatz (**Bf**) zwischen Endothel- (**E**) und Axialzelle (**A**). **D** Deckzelle, **Bk** Bowmanscher Kapselraum. Uranylacetat, Vergr. 30 000 ×

Abb. 9. Pilzförmige Ablagerung eines feingranulären Materials auf der Deckzellsseite der Basalmembran; links und in der Mitte nur tangential geschnitten (Pfeil), rechts im Zentrum getroffen (Doppelpfeil). Die Deckzellen über den Ablagerungen zeigen Verschmelzung der Fußfortsätze und einen sichelförmigen Verdichtungshof. Das Endothel (**E**) ist hypertrophiert. **Cl** Capillarlumen. Phosphorwolframsäure, Vergr. 14 250 ×

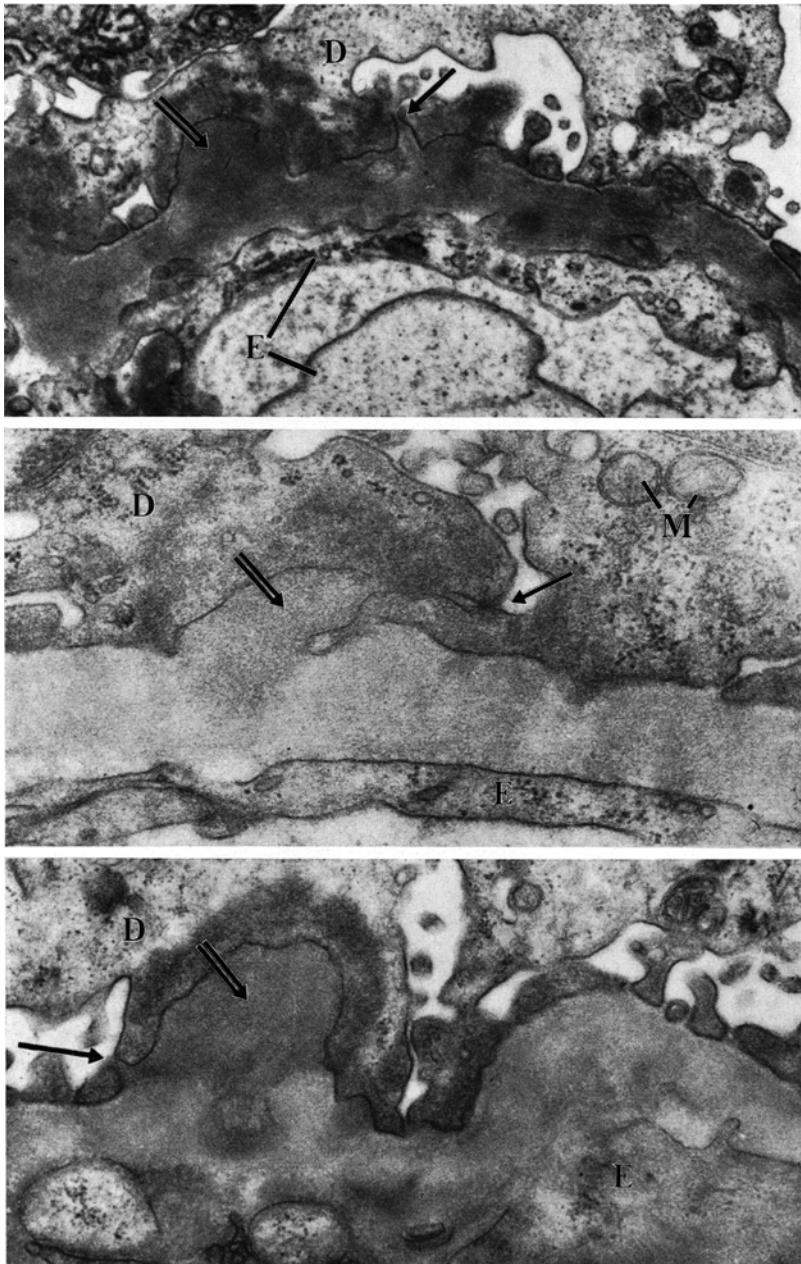


Abb. 10. Die Basalmembran erscheint fleckig und von ungleichmäßiger Dichte. Pilzförmige Vorwölbung (Doppelpfeil), umgeben von einem Verdichtungshof im Cytoplasma der Deckzelle (D). Zwischen zwei Fußfortsätzen dichten Materials (Pfeil) von der Basalmembran in den Bowmanschen Kapselraum (?). E Endothelzelle. Protargol, Vergr. 19 000 ×

Abb. 11. Ablagerung dichten Materials zwischen Basalmembran und Deckzelle (D) (Doppelpfeil). Granulärer Verdichtungshof in den verschmolzenen Deckzellfußfortsätzen. Übertritt granulären Materials (Pfeil) in den Bowmanschen Kapselraum (?). M Mitochondrium, E Endothelzelle. Bleihydroxyd, Vergr. 36 300 ×

Abb. 12. Pilzförmige Ablagerung auf der Deckzellsseite der Basalmembran (Doppelpfeil). Verdichtungshof im Cytoplasma der Deckzelle. Direkter Übertritt granulären Materials (Pfeil) zwischen zwei Fußfortsätzen in den Bowmanschen Kapselraum (?). D Deckzelle, E Endothelzelle. Bleihydroxyd, Vergr. 31 200 ×

der endothelialen Seite der BM und 3. die Bildung pilzförmiger Ablagerungen eines elektronendichten Materials auf der Deckzellseite.

1. Wenn wir die von VERNIER für die Dicke der kindlichen BM angegebenen Normalwerte zugrunde legen und wenn wir verschieden dicke Basalmembranen in einem Glomerulum vergleichen (Abb. 5), so finden wir, daß die BM oft in großen Bezirken eine deutliche Verdickung zeigt. Dabei erscheint die BM in ihrer ganzen Dicke homogen, bzw. es ist die Lamina densa verdickt, so daß mehr der Anschein einer Quellung der BM als der von einer Anlagerung BM-ähnlichen Materials entsteht.

2. Auf der Endothelseite der BM kommt es im axialen sowie im peripheren Abschnitt der Glomerulumcapillaren zur Anlagerung eines feingranulären Materials von verschiedener Dichte. Dieses Material ist im allgemeinen von der Endothelzelle durch deren Zellmembran abgegrenzt, während es meist ohne scharfe Begrenzung in die BM übergeht (Abb. 2, 6 und 7). In Silberfärbungen können diese Ablagerungen — besonders dort, wo sie ans Endothel grenzen — die Dichte der BM annehmen und damit eine Aufsplitterung der BM vortäuschen (Abb. 7). Auch im normalen Glomerulum kommt es zu einer unregelmäßigen Verbreiterung der Lamina rara interna im axialen Abschnitt der Capillare (s. oben!) (Abb. 8). Die pathologischen Ablagerungen bei Glomerulonephritis sind hiervon vor allem dadurch zu unterscheiden, daß ihre Ausdehnung viel größer ist, daß sie auch im peripheren Abschnitt der Capillare auftreten und daß sie meist elektronendichter sind.

3. Auf der den Deckzellen zugekehrten Seite der BM finden wir pilzförmige Ablagerungen eines granulären Materials (Abb. 3, 9—12). Eine Abgrenzung gegen die BM hin ist meistens unscharf, während auf der Seite der Deckzellen eine scharfe Begrenzung durch deren Zellmembran gebildet wird. Die Fußfortsätze der Deckzellen über diesen charakteristischen pilzförmigen Ablagerungen sind verschmolzen, und das Cytoplasma weist eine sichelförmige granuläre Verdichtungszone auf. Wo keine vollständige Verschmelzung der Fußfortsätze stattgefunden hat, wird der Eindruck erweckt, daß feingranuläres, BM-ähnliches Material durch Lücken zwischen den Fußfortsätzen direkt in den Bowmanschen Kapselraum entweicht. Feingranuläre Verdichtungszonen im Cytoplasma verschmolzener Deckzellfußfortsätze parallel zur BM finden sich auch über Abschnitten der BM, die nicht elektronenoptisch sichtbar geschädigt sind (Abb. 8). Die basale Zellmembran kann dort kleine Einstülpungen und Vesikel-Bildungen aufweisen, die eine pinocytotische Aktivität vermuten lassen.

### Besprechung der Ergebnisse

Lichtmikroskopisch und — bei geringeren Vergrößerungen — elektronenmikroskopisch findet man als auffälligste morphologische Veränderung bei der akuten diffusen Glomerulonephritis des Menschen eine Proliferation von axialen Zellen und von Endothel mit Einwanderung von Leukocyten. Sofern man aber die Ultrastruktur der Glomerulumcapillaren betrachtet, d. h. die Struktur der einzelnen Zellen mit ihren Organellen und der Intercellularsubstanz, so ergibt sich, daß bei akuter Glomerulonephritis die mit der BM der Glomerulumcapillaren verbundenen Veränderungen besonders charakteristisch sind. Die cytologischen

Veränderungen (Hypertrophie, Vacuolen- und Mikrovilli-Bildung, Vermehrung einzelner Zellorganellen) dagegen lassen sich alle als Ausdruck einer besonderen Aktivität der Zelle deuten und können sehr ähnlich auch bei anderen Erkrankungen der Niere gefunden werden, wie z. B. bei Nephrose und chronischer Nephritis (FARQUHAR 1959, MOVAT 1960). Die BM zeigt bei akuter Glomerulonephritis eine Verdickung und die Anlagerung eines elektronendichten Materials in großen Feldern auf der Endothelseite, in charakteristischen pilzförmigen Ablagerungen auf der Deckzellseite. Vollständige Defekte der BM, wie sie von SPIRO (1960) beschrieben wurden, waren in dem von uns untersuchten Material nicht vorhanden. Es ergab sich auch kein Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines „potentiellen pericapillären Bindegewebsspaltes“ zwischen einem epithelialen und endothelialen Blatt der BM, der sich bei bestimmten Erkrankungen erweitern soll (JONES 1953). Eine Spaltung oder Mehrschichtigkeit der BM kann bei geringeren Vergrößerungen leicht durch die Anlagerung BM-ähnlichen Materials im Endothel parallel zur BM vorgetäuscht werden. Die für das nephrotische Syndrom charakteristische Fusion der Deckzelloffüßfortsätze (FARQUHAR 1959) läßt sich bei akuter Glomerulonephritis nur lokalisiert nachweisen, im allgemeinen über pathologisch veränderten Abschnitten der BM.

Die beschriebenen morphologischen Veränderungen der BM scheinen das morphologische Äquivalent eines Proteindurchtritts durch die BM darzustellen: Ablagerung des Proteins in großen Mengen auf der Endothelseite der BM, dann — elektronenoptisch unsichtbar — Durchtritt durch die BM, der vielleicht durch eine Quellung (Verdickung) der BM ermöglicht wird; schließlich der Austritt des Proteins auf der Deckzellseite, und zwar diffus entlang größerer Abschnitte der BM (Abb. 8) oder lokalisiert in den beschriebenen pilzförmigen Ablagerungen. Auf den lokalisierten Proteindurchtritt antwortet die Deckzelle vermutlich in der gleichen Art wie auf den stärkeren allgemeinen Proteindurchtritt bei Nephrose, nämlich mit einer Fusion der Fußfortsätze. Wir finden hier das Protein dann als sichelförmige granuläre Ablagerung im Cytoplasma der Deckzelle. Wo keine vollständige Fusion der Fußfortsätze stattfand, kann das Protein vielleicht direkt von der BM in den Bowmanschen Kapselraum übertreten.

Die Natur des beschriebenen Proteins kann mit den Mitteln der Elektronenmikroskopie nicht aufgeklärt werden. Einerseits besteht die Möglichkeit, daß es sich um Antigen- oder Antikörper-Proteine allein oder als präcipitierte Ag-Ak-Komplexe handelt, andererseits ist es möglich, daß wir andere Plasma-Proteine während ihres Durchtritts durch eine vorgeschädigte Capillarwand vor uns haben. DIXON u. Mitarb. (1961) konnten bei experimenteller Nephritis durch *in vivo* produzierte Ag-Ak-Komplexe die zugeführten Antigene und den vom Versuchstier gebildeten Antikörper fluoreszenzmikroskopisch in unregelmäßigen Ablagerungen entlang der BM nachweisen. Dabei zeigten die elektronenmikroskopischen Bilder der Glomerulumcapillaren bei dieser experimentellen Nephritis ähnliche BM-Veränderungen, wie wir sie bei akuter Glomerulonephritis nachweisen konnten. Dies würde für die Annahme sprechen, daß es sich bei dem elektronendichten Material, das wir elektronenmikroskopisch beiderseits der BM nachweisen können — zumindest teilweise —, um präcipitierte Antigen-Antikörper-Komplexe handelt.

### Zusammenfassung

Die elektronenmikroskopisch sichtbaren Veränderungen der Glomerulumcapillaren bei akuter Glomerulonephritis des Menschen wurden untersucht. Als charakteristische Befunde wurden folgende Basalmembranveränderungen hervorgehoben: allgemeine Verdickung, großflächige Anlagerung eines feingranulären Materials von verschiedener Dichte auf der Endothelseite, Anlagerung eines ähnlichen Materials in pilzförmigen Vorwölbungen auf der Deckzellseite der Basalmembran. Es wurde erörtert, inwieweit diese morphologischen Erscheinungen Ausdruck eines immunologischen Prozesses sein können.

### Summary

This paper deals with the fine structural changes of the glomerular capillaries in acute glomerulo-nephritis.

The following changes were encountered in connection with the basement membrane: generalized thickening; deposition of a finely granular material of varying density along the endothelial side of the basement membrane; deposition of a similar material in the form of mushroom-shaped protrusions on the epithelial side of the basement membrane.

The nature of the deposited material was discussed and the possibility was considered that it may represent an immune precipitate.

### Literatur

- BENCOSME, S. A., R. S. STONE, H. LATTA and S. C. MADDEN: Acute reactions with collagen production in renal glomeruli of rats as studied electron microscopically. *J. ultrastruct. Res.* **3**, 171 (1959).
- BERGSTRAND, A., e G. A. ANDRES: Electron microscopy in renal pathology. *Rass. Fisiopat. clin. ter.* **32**, 7, 561 (1960).
- , and H. BUCHT: Anatomy of the glomerulus as observed in biopsy material from young and healthy human subjects. *Z. Zellforsch.* **48**, 51 (1958).
- DIXON, F. J., J. D. FELDMANN and J. J. VAZQUEZ: Experimental glomerulonephritis. *J. exp. Med.* **113**, 899 (1961).
- FARQUHAR, M. G.: Review of normal and pathologic glomerular ultrastructure. *Proc. 10th Ann. Conf. on the nephrotic syndrome. The Nat. Kidney Dis. Found.*, p. 2, 1959.
- R. L. VERNIER and R. A. GOOD: An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis, and lupus erythematosus. *J. exp. Med.* **106**, 649 (1957).
- S. L. WISSIG and G. E. PALADE: Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J. exp. Med.* **113**, 47 (1961).
- HALL, B. V.: Studies of normal glomerular structure by electron microscopy. *Proc. 5th Ann. Conf. on the nephrotic syndrome. The Nat. Kidney Dis. Found.*, p. 1, 1953.
- JONES, D. B.: Glomerulonephritis. *Amer. J. Path.* **29**, 33 (1953).
- LATTA, H., A. B. MANNSBACH and S. C. MADDEN: The centrolobular region of the renal glomerulus studied by electron microscopy. *J. ultrastruct. Res.* **4**, 455 (1960).
- MOVAT, H. Z.: Electron microscopy of kidney biopsies from children and adolescents. *Proc. 11th Ann. Conf. on the nephrotic syndrome. The Nat. Kidney Dis. Found.*, p. 228, 1960.
- MUELLER, C. B.: The structure of the renal glomerulus (Review). *Amer. Heart J.* **55**, 304 (1958).
- SPIRO, D.: Electron microscopic studies of renal biopsies on patients with proteinuria. *Proc. 11th Ann. Conf. on the nephrotic syndrome. The Nat. Kidney Dis. Found.*, p. 171, 1960.
- VERNIER, R. L.: Persönliche Mitteilung.
- YAMADA, E.: The fine structure of the renal glomerulus of the mouse. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 551 (1955).

HENRY Z. MOVAT, M. D., Associate Professor of Pathology,  
100 College Street, Banting Institute, University of Toronto, Toronto 2 (Canada)