

Stereologische Untersuchungen am Mesangium normaler menschlicher Nieren* **

H. WEHNER

Pathologisches Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. A. BOHLE)

Eingegangen am 18. Dezember 1967

Stereological Studies of the Mesangium of Normal Human Glomeruli

Summary. With the point-counting method in 3578 different sections of glomeruli, the mesangium increased from 6.2% to 10.4% from the new-born age to old age. The enlargement resulted from the increase in the peripheral portions of the glomeruli. Since the increase normally during life is slight, a sharp increase in the mesangium, even in older persons, probably represents a pathological change.

Zusammenfassung. An 3578 verschiedenen Glomerulumanschnitten wurde mit Hilfe des Punktzählverfahrens nachgewiesen, daß das Mesangium der Glomerula vom Neugeborenen bis zum Greis von 6,2% bis 10,4% zunimmt. Diese Vermehrung kommt in erster Linie durch eine Zunahme in der Peripherie der Glomerula zustande. Da diese Veränderung im Verlauf des Lebens relativ gering ist, dürfte es sich jeder stärkeren Mesangiumvermehrung, auch bei älteren Individuen, um ein pathologisches Geschehen handeln.

Das Mesangium oder intercapilläre Bindegewebe der Glomerula wurde erstmals eindeutig von ZIMMERMANN (1929, 1933) beschrieben. Obwohl es in der Folgezeit ein immer heftig umstrittener Begriff blieb, besteht nach den eingehenden Untersuchungen von GOORMAGHTIGH (1951), OBERLING et al. (1951), McMANUS u. a. (1951), SAKAGUCHI (1955), YAMADA (1955), BOHLE und KRECKE (1955), BOHLE (1959), LATTA u. a. (1960), BOHLE und SITTE (1962), HUHN u. a. (1962), JONES u. a. (1962), SUZUKI u. a. (1963) und MERIEL et al. (1965) kein Zweifel an seiner Existenz. Besonders die dreidimensionalen Rekonstruktionen von BOHLE und HERFARTH (1958) und JONES u. a. (1962) und die an elektronenmikroskopischen Serienschnitten durchgeföhrten Untersuchungen von SHIMAMURA und SORENSEN (1965) führten zu einer sicheren Klärung. Der exakte Nachweis der Existenz des Mesangium war insofern von grundsätzlicher Bedeutung, als die Reaktionen des intercapillären Bindegewebes auf vielfache unterschiedliche Noxen das pathologisch-anatomische Bild zahlreicher glomerulärer Erkrankungen mitprägen. Mesangiumreaktionen werden in erster Linie bei den verschiedenen Formen der Glomerulonephritis beobachtet (ANDRES u. a., 1966; JONES, 1963; OSAWA u. a., 1966; LAPP, 1965), aber auch bei der Hypertonie (BEN-ISHAY u. a., 1966), beim nephro-anämischen Syndrom (BOUSSOU u. a., 1966), beim Lupus erythematoses (GRISHAM u. a., 1967), beim Diabetes mellitus (KIMMELSTIEL u. a., 1962), bei der Eklampsie (PIRANI u. a., 1963), nach der

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Mit technischer Assistenz von S. HELBER.

Einwirkung von Schlangengift (SAKAGUCHI und KAWAMURA, 1963) und bei Lebererkrankungen (SALOMON und ZAK, 1966). Über die genauen funktionellen Aufgaben des Mesangium besteht noch weitgehende Unklarheit. Grundlegende Untersuchungen und zusammenfassende Arbeiten hinsichtlich funktioneller Fragen sind von FARQUHAR und PALADE (1962) und vor allem MICHAELSEN (1962, 1965, 1967) durchgeführt worden.

Das Mesangium liegt zwischen Glomerulumcapillaren, ist vom Capillarlumen durch das Endothel getrennt und besteht aus der sog. Mesangiummatrix und aus verhältnismäßig großen Zellen. Die Basalmembran ist im mesangialen Gebiet in Biopsie- und Autopsiematerial deutlich verdickt und teilweise ziehharmonikaartig gefältelt.

Über das Verhalten des Mesangium im Verlauf des menschlichen Lebens liegen, abgesehen von den Untersuchungen ZIBELS (1963), nach unseren Kenntnissen keine Veröffentlichungen vor. Von ZIBEL wird bemerkt, daß das intercapilläre Bindegewebe seinem Eindruck nach mit fortschreitender Entwicklung der Glomerula in Zentrum und Peripherie zunimmt. Eine ähnliche Beobachtung an Glomerula spontan diabetischer Hamster stammt von SHTRAI u. a. (1967).

Da wir bei der Beurteilung von Nierenpunktaten, vor allem älterer Patienten, nicht selten vor der Frage standen, ob wir in einer Mesangiumzunahme den Ausdruck einer abgelaufenen oder noch fortschreitenden Entzündung oder lediglich eine Altersveränderung sehen dürfen, haben wir durch systematische Messungen zu klären versucht, ob und in welchem Ausmaß das Mesangium normalerweise mit dem Alter zunimmt.

Material und Methoden

Wir untersuchten zu diesem Zweck 16 Leichennieren, die klinisch bis zum Tode normal funktioniert hatten und histologisch gesund erschienen. Der jüngste Patient war 14 Tage, der älteste 84 Jahre alt. Das mittlere Lebensalter betrug 42 Jahre. Vergleichsweise wurde ein Fall einer beginnenden diabetischen Glomerulosklerose (71 Jahre, weibl.) mituntersucht. Bei allen Fällen wurden nur Glomerulumanschnitte (insgesamt 3578 verschiedene) aus den tiefen Rindenschichten an Dünnschnitten von 0,5—1 μ , die nach MOVAT versilbert worden waren, mit dem Visopan Reichert (Objektiv Plan 63/0,75 160/0,17), Maßstab 800:1, beurteilt.

Als quantitative Methode zur Bestimmung der Volumenanteile verwandten wir das Punktzählverfahren (DELESSE, 1847; GLAGOLEFF, 1933; CHALKLEY, 1943; ATTARDI, 1953; HAUG, 1955; HENNING, 1957, 1958; SITTE, 1967) mit einem regulären Punktabstand von 12 μ . Für die absoluten Bestimmungen wurde das Prinzip der Flächenintegration durch ein Quadratnetz in der 3. Dimension durchgeführt (Netzwert = Punktabstand), wobei die Genauigkeit allerdings leidet. Unter der Annahme, daß das Glomerulum ein annähernd kugelförmiges Gebilde ist (aus gleicher Region — etwa gleich groß) und durch Kugelschnitte = Glomerulumanschnitte definiert werden soll, mußte die Zahl der zu untersuchenden Glomerulumanschnitte nach der Formel $h \geq \frac{p(1-p)}{k - \varepsilon^2}$ zwischen 140 und 250 liegen¹. (h = Zahl der Anschnitte, p = theoretische Häufigkeit, k = Koeffizient der Wahrscheinlichkeit, $\varepsilon = p - n$, wobei n = empirische Häufigkeit.) Es wurden daher pro Fall im Mittel 223 verschiedene Glomerulumanschnitte aus der beschriebenen Region ausgewertet. Die statistische Sicherung der Ergebnisse erfolgte mit dem Mittelwertvergleich und der Regressionsanalyse.

Ergebnisse

Aus unseren Untersuchungen geht zunächst hervor, daß der relative Mesangiumgehalt vom Neugeborenen bis zum Greis von 6,2—10,4% ansteigt (Abb. 1).

¹ Herrn Dipl.-Math. W. GULBINAT, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen (Dir.: Frau Prof. Dr. GEPPERT) sind wir für seine Hilfe dankbar.

Der mittlere Mesangiumgehalt bei 42jährigen beträgt 8,5 %. In Mittelschnitten (Glomerulumanschnitte, in denen der Gefäßpol klar erkennbar ist) beträgt der mittlere Mesangiumgehalt 10,1 % ; er liegt also über dem mittleren Mesangiumgehalt der übrigen Schnitte. Der mittlere Mesangiumgehalt bei dem Fall mit

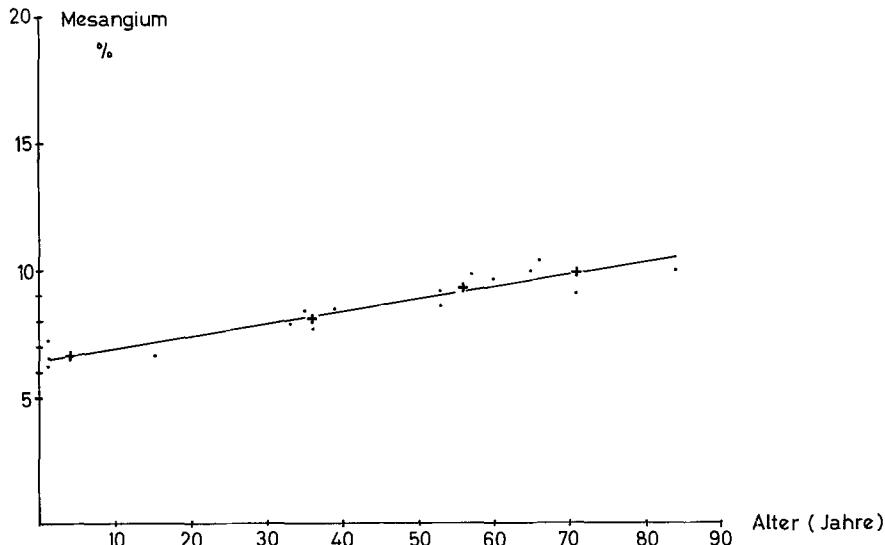


Abb. 1. Zunahme des relativen Mesangiumgehaltes im Laufe des Lebens ($p < 0,001$)

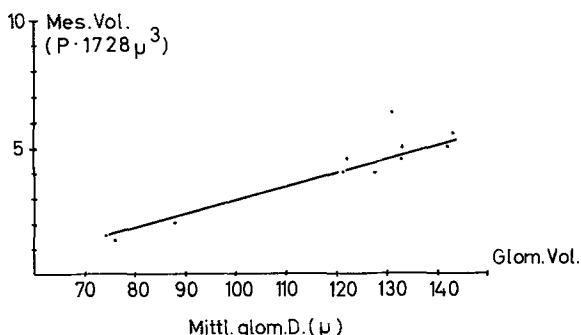


Abb. 2. Vermehrung des absoluten Mesangiumvolumens während des glomerulären Wachstums. P Zahl der Punkte die im Mittel pro Fall auf das Mesangium entfielen, $1728 \mu^3$ = Netzwert 3 . ($p < 0,001$)

diabetischer Glomerulosklerose liegt mit 14,1 % deutlich über dem der Norm in dem entsprechenden Alter. Vergleicht man die Zunahme des absoluten Mesangiumgehaltes mit dem Wachstum der Glomerula, wobei das Alter unberücksichtigt bleibt, so besteht auch hier eine positive Beziehung (Abb. 2). Die Glomerula wachsen etwa bis zum 35./40. Lebensjahr, von da ab bleibt ihr Volumen konstant (Abb. 3). Untersucht man die Differenz zwischen dem Mesangiumgehalt in Mittelschnitten, also zentral, und den übrigen Glomerulumabschnitten, also peri-

pher, so nimmt diese Differenz mit steigendem Alter ab. Da der Mesangiumgehalt in Mittelschnitten in jedem Lebensalter, von unerheblichen Unterschieden abgesehen, etwa gleich groß bleibt, kann dieses Geringerwerden nur durch eine Zunahme des Mesangiums in der Glomerulumperipherie erklärt werden (Abb. 3).

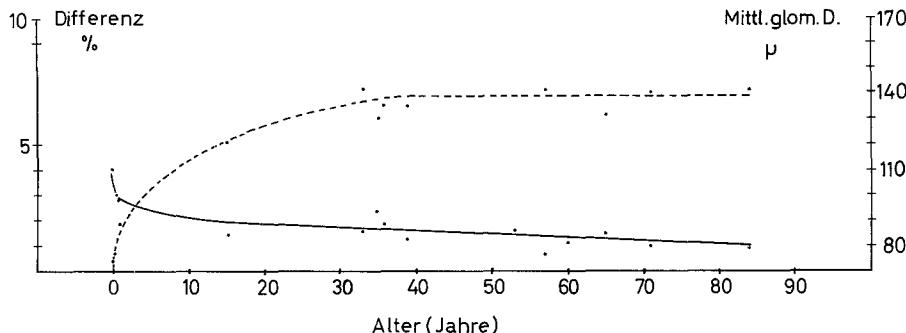


Abb. 3. Obere Kurve: Verlauf des glomerulären Wachstum, zugehörig die rechte Ordinate. Untere Kurve: Verlauf der Differenz im Mesangiumgehalt von Mittelschnitten und den übrigen Glomerulumanschnitten, zugehörig linke Ordinate. (Erläuterung s. Text)

Das periphere Mesangium tritt zunächst mit zunehmendem Wachstum der Glomerula und ab dem 35./40. Lebensjahr mit fortschreitender Alterung vermehrt auf (Abb. 3).

Diskussion

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so kommt es im Verlauf des Lebens zu einer relativ geringfügigen Vermehrung des Mesangiums, im Wesentlichen bedingt durch eine Zunahme in der Peripherie der Glomerula. Diese Vermehrung ist bei der bloßen Betrachtung des histologischen Schnittes nicht sicher erkennbar, sie konnte durch die geschilderten Messungen indessen exakt bewiesen werden (Abb. 4—6). Auch der Unterschied im Mesangiumgehalt zwischen Mittelschnitten und peripheren Glomerulumanschnitten ist nur durch Messungen erkennbar, er ist eindrucksmäßig nicht sicher faßbar (Abb. 4—6). Eine Ausnahme stellen die Verhältnisse bei Neugeborenen dar, hier ist der Unterschied bemerkbar (Abb. 4). Die Differenz ist in dieser Altersperiode am größten (Abb. 3) und liegt bei 4,2%.

Daraus resultiert, daß es sich bei jeder stärkeren Mesangiumvermehrung in der Niere, nicht nur von jugendlichen, sondern auch von älteren Individuen, um ein pathologisches Geschehen handelt, und zwar auch dann, wenn die Mesangiumzunahme nicht so ausgesprochen deutlich ist wie bei diabetischer Glomerulosklerose (Abb. 7). Eine so hochgradige Vermehrung des Mesangium, wie sie bei chronischem Diabetes bestehen kann, ist auch in normal dicken Schnitten eindeutig erfassbar.

Wichtig erscheint uns abschließend der Hinweis auf den Mesangiumgehalt in Mittelschnitten, der mit 10,1% im Mittel deutlich über dem mittleren Mesangiumgehalt (8,5%) der übrigen Schnitte liegt. Diese Tatsache muß berücksichtigt werden, wenn bei der Stellung einer histologischen Diagnose Glomerulumanschnitte beurteilt werden, die aus zentralen Glomerulumgebieten stammen.

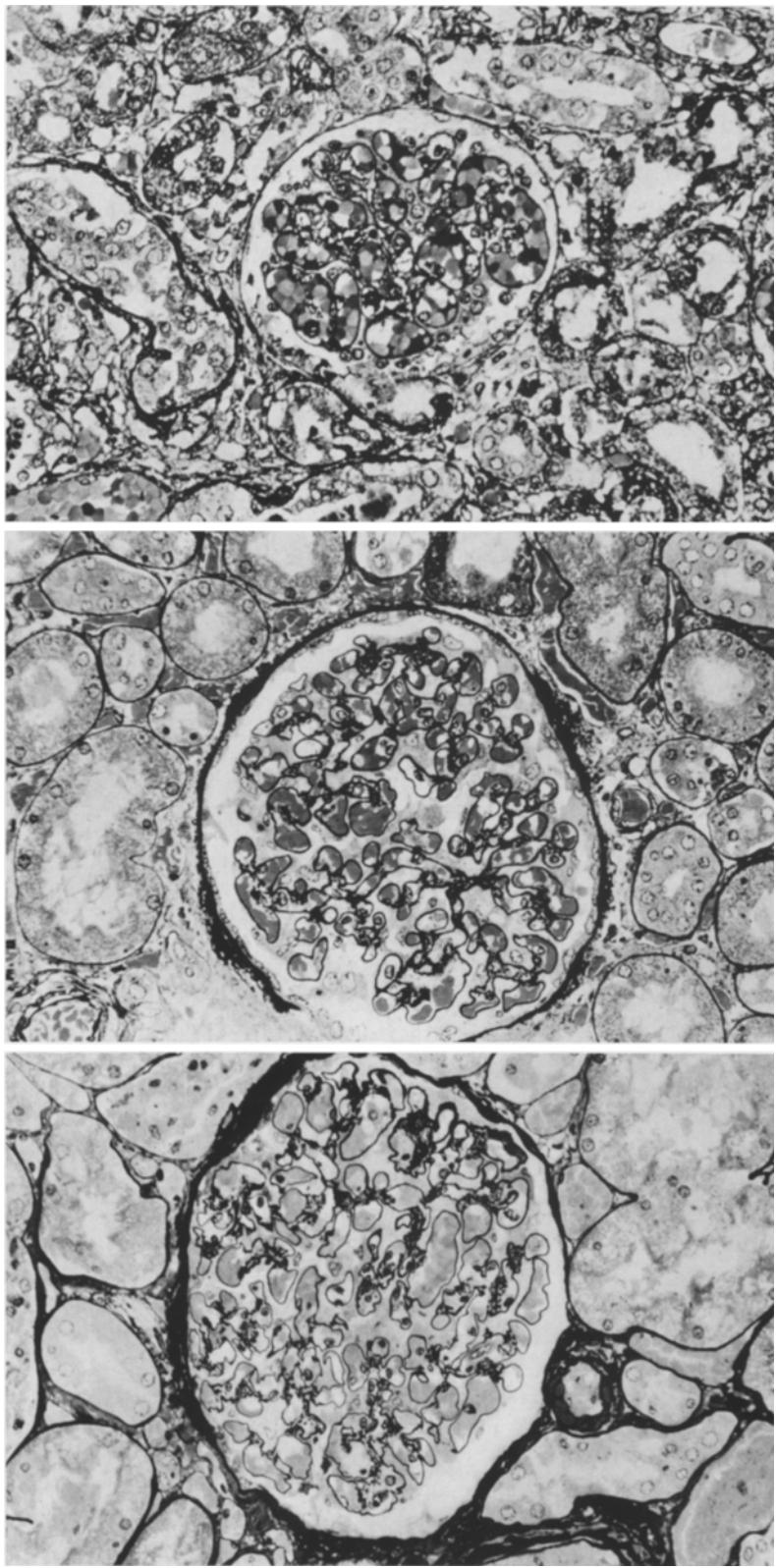
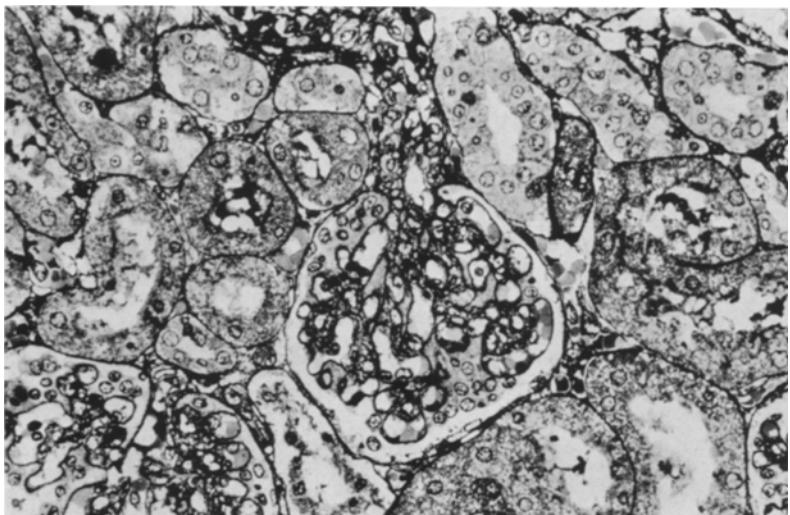
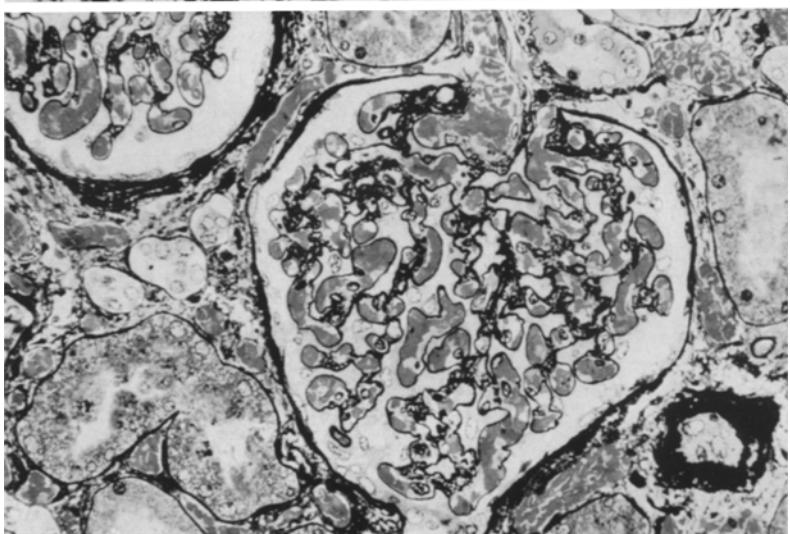


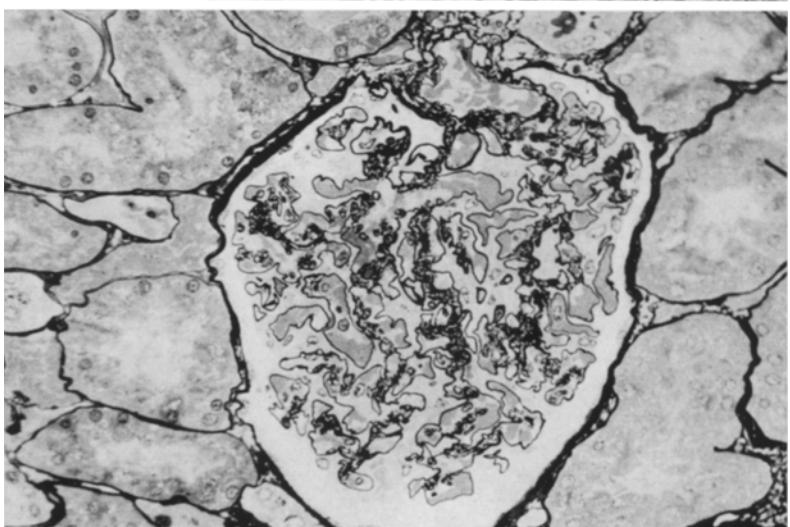
Abb. 4—6. Gegenüberstellung des Mesangiumgehaltes in Glomerulumperipherie (4a—6a) und Glomerulumzentrum (4b—6b) bei einem 14 Tage alten männlichen Kind (4a—4b), einem 35 Jahre alten Mann (5a—5b) und einem 65jährigen Mann (6a—6b). Beachte die



4 b



5 b



6 b

Zunahme des Mesangium in den zentralen Anteilen der Glomerula. Dünnschnitte 1 μ ,
Versilberung nach Movat, 350:1

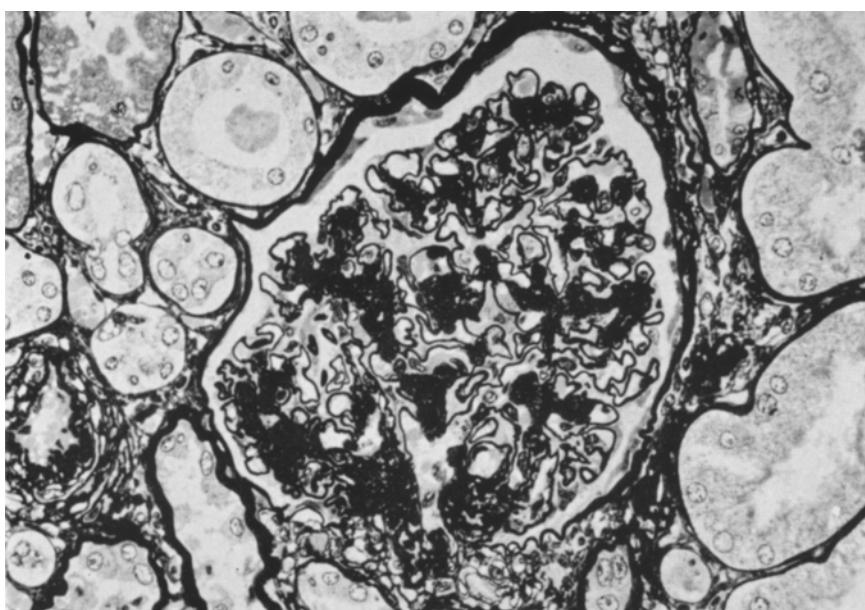


Abb. 7. Deutliche Vermehrung des Mesangium (über 14 %) bei diffuser diabetischer Glomerulosklerose (71 J., weibl.). Dünnschnitt 1 μ , Versilberung nach Movat, 350:1

Literatur

- ANDRES, G. A., L. ACCINNI, K. C. HSU, J. B. ZABRISKIE, and B. C. SEEGAL: Electron microscopic studies of human glomerulonephritis with ferritinconjugated antibody. Localization of antigen-antibody complexes in glomerular structures of patients with acute glomerulonephritis. *J. exp. Med.* **123**, 399—412 (1966).
- ATTARDI, G.: Über neue, rasch auszuführende Verfahren für Zellmessungen. *Acta anat.* (Basel) **18**, 177—194 (1953).
- BEN-ISHAY, Z., D. SPIRO, and J. WIENER: The cellular pathology of experimental hypertension. III. Glomerular alterations. *Amer. J. Path.* **49**, 773—793 (1966).
- BOHLE, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Strukturen des Gefäßpols der Niere. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **43**, 219—225 (1959).
- , u. CH. HERFARTH: Zur Frage eines intercapillären Bindegewebes im Glomerulum der Niere des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 573—590 (1958).
- , u. H. J. KRECKE: Zur Frage der Basalmembranen der Glomerulumschlingen der Niere des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 663—696 (1955).
- , u. H. SITTE: In: *Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen*. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- BOUSSOU, H., M. TH. FABRE, P. COUDERC, C. REGNIER, et H. MARTIN: Étude ultra-microscopique du syndrome néphroanémique idiopathique. *Ann. Anat. path.* **11**, 19—36 (1966).
- CHALKLEY, H. W.: Methods for the quantitative morphologic analysis of tissues. *J. nat. Cancer Inst.* **4**, 47—53 (1943).
- DELESSE, M. A.: Prodédé mécanique pour déterminer la composition des roches. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **25**, 544—545 (1847).
- FARQUHAR, M. G., and G. E. PALADE: Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. Phagocytosis of filtration residues by a distinctive "third" cell. *J. Cell Biol.* **13**, 55—87 (1962).

- GLAGOLEFF, A. A.: On the geometrical methods of quantitative mineralogic analysis of rocks
Trans. Inst. Econ. Mineral. (USSR) **59** (1933). Zit. nach HAUG 1955.
- GOORMAGHTIGH, N.: Le mésangium du floculus glomérulaire. Ses réactions dans la glomérulonéphritis aigue et les nephrites hypertensives. J. Urol. Néphrol. **57**, 569—585 (1951).
- GRISHAM, E., J. G. PORUSH, S. M. ROSEN, and J. CHURG: Lupus nephritis with organized deposits in the kidneys. Lab. Invest. **16**, 717—725 (1967).
- HAUG, H.: Die Treffermethode, ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **118**, 302—312 (1955).
- HENNING, A.: Volum- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Verh. anat. Ges. (Jena) **54**, 254—265 (1957).
- Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenbestimmung in der Mikroskopie. Zeiß-Werk-Z. **6**, 78—86 (1958).
- HUHN, D., J. W. STEINER u. H. Z. MOVAT: Die Feinstruktur des Mesangiums im Nierenglomerulum von Hund und Maus. Z. Zellforsch. **56**, 213—230 (1962).
- JONES, D. B.: The nature of scar tissue in glomerulonephritis. Amer. J. Path. **42**, 185—199 (1963).
- , C. B. MUELLER, and M. MENEFEE: The cellular and extracellular morphology of the glomerular stalk. Amer. J. Path. **41**, 373—388 (1962).
- KIMMELSTIEL, P., O. J. KIM, and J. BERES: Studies on renal biopsy specimens with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. Amer. J. clin. Path. **38**, 270—279 (1962).
- LAPP, H.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Glomerulonephritis. Verh. dtsch. Ges. Path. **49**, 80—92 (1965).
- LATTA, H., A. B. MAUNSBACH, and S. C. MADDEN: The centrolobular region of the glomerulus studied by electron microscopy. J. Ultrastruct. Res. **4**, 455—472 (1960).
- MC MANUS, J. F. A., C. H. LUPTON, and L. S. GRAHAM: The demonstration of the intercapillary space of the human renal glomerulus. Anat. Rec. **110**, 57—63 (1951).
- MERIEL, P., G. MOREAU, J. M. SUC, J. PUTOIS, et J. CONTE: Le tissu intercapillaire. J. Urol. Néphrol. **71**, 254—282 (1965).
- MICHELSSEN, P.: De intercapillaire cellen van de glomerulus. Bruxelles: Presses Acad. Eur. S. C. 1962.
- La fonction du mésangium. J. Urol. Néphrol. **71**, 282—285 (1965).
- , and J. CREEMERS: The structure and function of the glomerular mesangium. In: DALTON/ HAGUENAU, Ultrastructure of the kidney, p. 57—72. London and New York: Academic Press 1967.
- OBERLING, C., A. GAUTIER et W. BERNHARD: La structure des capillaires glomérulaire vue au microscope électronique. Presse méd. **59**, 938—940 (1951).
- OSAWA, G., J. BERES, and P. KIMMELSTIEL: Glomerulonephritis. Observations by light and electron microscopy. Amer. J. clin. Path. **46**, 295—304 (1966).
- PIRANI, C. L., V. E. POLLAK, R. LANNIGAN, and C. FOLLI: The renal glomerular lesions of pre-eclampsia: electron microscopic studies. Amer. J. Obstet. Gynec. **87**, 1047—1070 (1963).
- SAKAGUCHI, H.: Fine structure of the renal glomerulus. Keio J. Med. **4**, 103—117 (1955).
- , and S. KAWAMURA: Electron microscopic observations of the mesangiolysis. The toxic effects of the "Habu snake" venom on the renal glomerulus. Keio J. Med. **12**, 99—106 (1963).
- SALOMON, M. J., and F. G. ZAK: The kidney in hepatic disease and in gout: clinical and pathologic aspects. J. Amer. Geriat. Soc. **14**, 475 (1966).
- SHIMAMURA, T., and G. D. SORENSEN: Electron microscopy of serial sections of the murine glomerular mesangium. Anat. Rec. **71**, 141—153 (1965).
- SHIRAI, T., G. W. WELSH, and E. A. H. SIMS: Diabetes mellitus in the chinese hamster. II. The evolution of renal glomerulopathy. Diabetologia **3**, 266—286 (1967).

- SITTE, H.: Morphometrische Untersuchungen an Zellen. In: WEIBEL/ELIAS, Quantitative methods in morphology, S. 167—198. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
- SUZUKI, Y., J. CHURG, E. GRISHAM, W. MAUTNER, and S. DACHS: The mesangium of the renal glomerulus. Electron microscopic studies of pathologic alterations. Amer. J. Path. **43**, 555—578 (1963).
- YAMADA, E.: The fine structure of the renal glomerulus of the mouse. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 551—556 (1955).
- ZIBEL, B. N.: K woprosu o stroenii klubotschka potschki tscheloweka. Arkh. Anat. Gistol. Embriol. **45**, 26—33 (1963).
- ZIMMERMANN, K. W.: Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. Z. mikr.-anat. Forsch. **18**, 520—552 (1929).
- Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. Z. mikr.-anat. Forsch. **32**, 176—277 (1933).

Dr. H. WEHNER
Pathologisches Institut der Universität
7400 Tübingen, Liebermeisterstraße 8