

Histopathologie des nephrotischen Syndroms beim Kinde*

(Dargestellt anhand percutaner Biopsien)

BENEDICTO CHUAQUI J.

Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Päpstliche Katholische Universität von Chile

(Prof. Dr. ROBERTO BARAHONA S.)

Abteilung für Pathologische Anatomie, Kinderhospital Roberto del Río

(Leiter: Dr. BENEDICTO CHUAQUI J.)

FORTUNATO BOZZO und HERNÁN DEL PINO

Klinik der Pädiatrie, Abteilung für Nephrologie, Hospital Roberto del Río

(Prof. Dr. JULIO MENEGHELLO)

Eingegangen am 10. Mai 1968

Histopathology of the Nephrotic Syndrome in Child

Summary. Forty-four percutaneous renal biopsies of 33 children with nephrotic syndrome were examined with light microscopy. An example of a normal glomerulus was established as a reference, and glomerulitis, glomerulonephritis, axial, segmental, focal, diffuse and generalized glomerular cell proliferation were defined. Normal glomeruli were found in 38.6% of the biopsies, but in all of them some degree and type of cell proliferation was observed in the majority of the glomeruli, with thickening of the basal membrane in 14 of the 40 biopsies. In seven of the 14 there was evidence of organization, in seven none. Exudative phenomena, prolapse of the loops, tubular dystrophic alterations and adhesions of glomerular tufts were infrequent; moderately frequent were alterations of the interstitium and the arterioles. Laceration of the capillary wall occurred frequently (artefact?) as did cytoplasmatic vacuolization of podocytes and tumefaction of the mesangium.

We object to the use of the expression "minimal lesions". The diagnoses of 30 biopsies (with ten or more glomeruli) are formulated. Neither focal glomerulonephritis nor segmental generalized glomerulonephritis was found. The possibility of a morphogenetic vinculum between the different forms is indicated.

No definite histologic changes attributable to corticoids were found.

Zusammenfassung. 44 percutane Nierenbiopsien bei 33 Kindern mit nephrotischem Syndrom wurden lichtmikroskopisch untersucht. Es wurden unterschieden: Glomerulitis, Glomerulonephritis, axiale, segmentäre, fokale, diffuse und generalisierte glomeruläre Zellwucherung.

Es wurden bei den meisten Glomeruli jeder Biopsie irgendein Grad und Typus von Zellwucherung, mit Verdickung der Basalmembran bei 14 der 40 Biopsien, 7 der 14 mit Organisationszeichen und 7 ohne diese, vorgefunden. Normale Glomeruli wurden nur bei 38,6% der Biopsien festgestellt.

Seltener waren Exsudatphänomene, Knäuelprolaps, tubuläre dystrophische Veränderungen und Adhäsion der Glomerulusschlingen; mäßig häufig Veränderungen des Interstitiums und der Arteriolen; sehr häufig Zersplitterung der Capillarwand (Artefakt?), cytoplasmatische Vacuolisation der Podocyten und Schwellung des Mesangiums.

Der Gebrauch des Ausdruckes „minimal lesions“ wird abgelehnt. Es werden Diagnosen bei 30 Biopsien (mit 10 oder mehr Glomeruli) gestellt. Keine fokale Glomerulonephritis,

* Anlässlich der 1. Tagung der Pädiatrischen Forschung des Nordbezirkes, V. Zone, Nationaler Gesundheitsdienst, Chile, im Juli 1966, vorgetragen.

noch segmentäre, generalisierte Glomerulonephritis werden vorgefunden. Die Möglichkeit einer morphogenetischen Verknüpfung der verschiedenen Formen wird angedeutet.

Für Corticoide spezifische Gewebsveränderungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei der Deutung des *nephrotischen Syndroms* beim Kinde ist die histopathologische Analyse der percutanen Nierenbiopsien von grundsätzlicher Wichtigkeit. Sie hat auch wesentliche Angaben zur Auswertung der Prognose und Therapie geliefert (BJØRNNEBOE u. Mitarb., 1952; BLAINY u. Mitarb., 1960; BLOOM u. Mitarb., 1946; DRUMMOND u. Mitarb., 1966; EARLE u. Mitarb., 1962; HABIB u. Mitarb., 1961; HABIB, 1965; JONES, 1957; VERNIER u. Mitarb., 1961).

I. Material und Methoden

Die Untersuchung wurde bei 33 Kranken vorgenommen. Das Alter, in dem sich die Erkrankung zum erstenmal feststellen ließ, schwankte zwischen 18 Monaten und 13 Jahren. 21 Kinder waren männlichen, 12 Kinder weiblichen Geschlechtes. Die klinische Diagnose des nephrotischen Syndroms wurde auf Grund folgender Befunde gestellt:

1. Ausgeprägte Ödeme.
 2. Albuminurie mit Grenzwerten von 3,60 und 40,0 g/l und einem Durchschnitt von 11,93 g/l.
 3. Hypoproteinämie mit Grenzwerten von 31,20 und 60,25 g/l und einem Durchschnitt von 41,13 g/l.
 4. Hypercholesterinämie mit einem Durchschnitt der Maximalwerte von 582,21 mg-%.
- Bei 9 Fällen wurden in irgendeinem Zeitraum des Krankheitsgeschehens hohe arterielle Blutdruckwerte beobachtet, die größer waren als der entsprechende Durchschnitt plus 2 Standardschwankungen nach den Tabellen von NADAS (1963).
- Bei 5 Fällen wurde mikroskopisch eine Hämaturie (über 20 Erythrocyten/ml in nicht zentrifugiertem Urin) festgestellt. Bei 3 Fällen traten Hämaturie und Hochblutdruck gleichzeitig auf.

Bei den 33 Patienten wurden 44 percutane Nierenbiopsien gewonnen: 24 Fälle mit einer, 7 mit zwei und 2 Fälle mit drei Biopsien. Die Krankheitsdauer vor der ersten Biopsie schwankte zwischen 18 Tagen und 8 Jahren. Bei 24 von 44 Biopsien war derselben eine Steroidbehandlung vorausgegangen.

Die percutane Nierenbiopsie wurde in Lokalanästhesie mit 2%igem Novocain und einer Vim-Silvermann-Franklinschen Nadel (DODGE u. Mitarb., 1962) vorgenommen. Der Gewebezylinder wurde bis 6 Std in Alkohol-Formalin fixiert (1 Teil 70%iger Alkohol und 1 Teil neutrales 10%iges Formalin, $\ddot{\text{a}}\ddot{\text{a}}$ partes).

Darauf wurde diesem Gemisch die gleiche Menge einer aus 10%igem Formalin, 2,5%igem Quecksilberchlorid und 2%igem Eisessig bestehenden Mischung zugesetzt. Fixation maximal 24 Std. Paraffineinbettung, Schnittdicke 2–3 μ . Serienschnitte, mindestens 12 Schnitte. Färbungen: Hämatoxylin-Eosin-, van Gieson- und PAS-Färbung gelegentlich Azan nach HEIDENHAIN.

30 von den 44 Biopsien enthielten je 10 oder mehr Glomeruli pro Schnitt mit einem Durchschnitt von 23,6 Glomeruli und einem Maximum von 52. Bei den übrigen war der Durchschnitt 5,8 Glomeruli mit Grenzwerten von 1 und 9. Diese Ziffern beziehen sich nur auf jene Glomeruli, die die Analysebedingungen erfüllten, wobei diejenigen ausgeschieden wurden, die Artefakte zeigten. Es wurde eine Diagnose nur bei jenen Biopsien gestellt, die 10 oder mehr Glomeruli besaßen, wobei dem Kriterium von VERNIER (VERNIER u. Mitarb., 1958) gefolgt wurde.

Die wichtigsten Eigenschaften des *normalen Glomerulus* sind:

- a) Gleichmäßige Verteilung der Zellen, ohne irgendeine Kernanhäufung der epithelialen, endothelialen und mesangialen Elemente.

- b) Vollständige Permeabilität der quergeschnittenen Schlingenlichtungen.
- c) Kontinuität der Basalmembranen der Capillaren als gleichmäßig scharfer Strich und ohne jegliche Ablagerung von endo- oder pericapillärem Material. Die Kontinuität der Capillarbasalmembranen scheint in einigen Strecken zu verschwinden, wenn die Basalmembranen längs der parallel der Schnittrichtung verlaufenden Achse gedreht werden.
- d) Mesangium in seinem nichtzelligen Teil als dünner Federbusch mit einer maximalen Stärke, die geringer als der Durchmesser einer Schlingenlichtung ist, PAS-positiv, leicht eosinophil und sehr feinfibrillär.
- e) Freie Capillarlichtungen und Bowmanscher Raum, mit Ausnahme vereinzelter Leukozyten oder Erythrozyten und spärlichem, klumpigem, eiweißähnlichem Material.

Die folgenden Ausdrücke wurden mit einer bestimmten Bedeutung benutzt; diese sei hier angegeben:

- a) *Adhäsionen*. „Anlehnung“ der Schlingen untereinander oder an die Kapsel, höchstens verbunden durch eiweißähnliches Material.
- b) *Prolaps*. Protrusion eines Teiles des Glomerulus (NOLTENIUS u. Mitarb., 1962) in das proximale Nephron.
- c) *Organisation*. Verwachsungen der Schlingen untereinander oder mit der Kapsel durch neugebildete Fibrillen, zwischen denen sich eventuell vereinzelte epitheliale Zellen befinden, oder von Fibrillenkäueln, besonders im Mesangium, oder durch teilweise oder gänzliche Hyalinisation des Glomerulus.

Außerdem wurden folgende topographische Bestimmungen im Glomerulus benutzt:

- a) Generalisierte Läsion. Sie umfaßt sämtliche Glomeruli.
- b) Fokale Läsion, umfaßt nur einige Glomeruli.
- c) Diffuse Läsion, umfaßt einen ganzen Glomerulus.
- d) Segmentäre Läsion, umfaßt nur einen nicht ausschließlich mesangialen Teil des Glomerulus.
- e) Axiale Läsion. Diese ist auf das Mesangium beschränkt.

Es wurden nur 3 *Intensitätsgrade* der Läsionen unterschieden: leichte, mittlere und schwere, wobei zweifelhafte Veränderungen ausgeschieden wurden. Der Ausdruck „Glomerulitis“ wurde benutzt, um die nur in bezug auf die Glomeruli vorkommende entzündliche Erscheinung zu bezeichnen, der Ausdruck „Glomerulonephritis“, um Glomeruli und Interstitium im Hinblick auf die Entzündung erscheinung zu benennen — aber nur, wenn die interstitielle Entzündung als Begleitnephritis (STAEMMLER, 1957; ZOLLINGER, 1960) aufgefaßt werden konnte.

II. Ergebnisse

1. Bei 17 Biopsien (38,6%) wurden normale Glomeruli bei durchschnittlich 20% mit Grenzwerten von 5,0—50,0% beobachtet.
2. Bei 7 Fällen der 44 Biopsien (15,9%) wurden an den Glomeruli leichte oder mäßige exsudative Vorgänge beobachtet, wie polynukleäre Zellen zwischen den Schlingen, häufig mit eiweißähnlichem Material im Kapselspatium assoziiert.
3. Bei 41 der 44 Biopsien (93,1%) wurde eine cytoplasmatische Vacuolisierung der visceralen Epithelzellen beobachtet, bei nur 2 Fällen eine mesangiale, parenukläre Vacuolisierung. Diese Veränderung war ausnahmsweise ein generalisiertes Phänomen. Die Vacuolen erschienen optisch leer, ohne Fixierung der angewendeten Farbstoffe (Abb. 1).
4. Von den 44 Biopsien wurde bei 29 PAS-Färbung angewendet. Bei 22 (75,8%) wurden PAS-positive Körnchen im Cytoplasma der visceralen Epithelzellen oder im Mesangium vorgefunden. Bei 12 Fällen traten sie nur im Mesangium und bei 10 Fällen im Mesangium und in visceralen Epithelzellen auf. Diese Körnchen

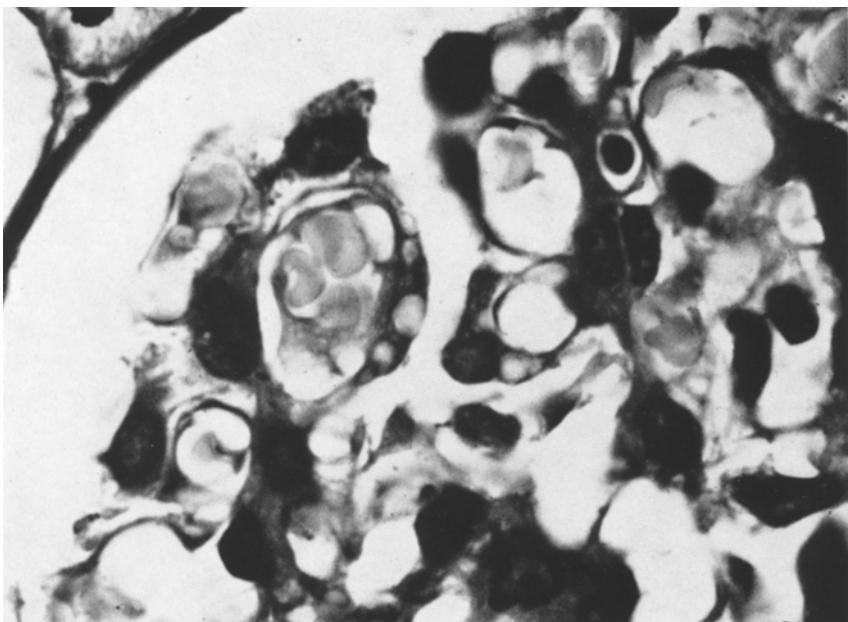


Abb. 1. Cytoplasmatische Vacuolisierung und intracytoplasmatische Körnchen der Podocyten.
Endocapilläres acidophiles Material. PAS. Ölimmersion. 800×

erschienen als scharfe und dichte Körperchen, ähnlich der hyalin-tropfigen Entmischung (Abb. 1).

5. Bei 42 der 44 Biopsien (95,4%) wurde Zersplitterung der Capillarwand festgestellt. Dieses Phänomen war immer segmentär, bei 21 Fällen generalisiert und bei 21 Fällen fokal. Die Capillarwand erschien feingeschichtet. Das Phänomen wurde bei den 3 Färbungen (Abb. 2) und auch bei sonst normalen Glomeruli beobachtet.

6. Von den 44 Biopsien wurde bei 41 (93,1%) eine Schwellung des Mesangium beobachtet. Diese Schwellung erschien immer homogen mit Hämatoxylin-Eosin. Bei ungefähr einem Drittel der Fälle war sie ausgesprochen fuchsinophil. Das Mesangium behielt immer seine fibrilläre Struktur bei der PAS-Färbung, evtl. mit Übertreibung der Streifung.

7. Die Capillarwand konnte bei 40 der 44 Biopsien analysiert werden. Bei 14 (35%) wurde eine Verdickung der Basalmembran gefunden. Von diesen 14 war bei 13 das Phänomen fokal und segmentär, bei 1 Fall generalisiert und besonders ausgeprägt. Diese Verdickung wurde von einer Ablagerung endocapillären Materials bei 5, pericapillären Materials bei einer, endo- und pericapillären Materials bei 3 anderen begleitet, wobei keine Ablagerung bei den übrigen 5 Biopsien vorgefunden wurde. Andererseits wurde bei anderen 6 Biopsien, ohne Basalmembranverdickung, die Ablagerung von endocapillärem Material festgestellt — ein Phänomen, das bei 4 Fällen segmentär und fokal erschien und bei den übrigen Biopsien generalisiert und segmentär war.

Das endo- und pericapilläre Material erschien bei allen Färbungen mit ähnlichen Charakteren, feinklumpig, eosinophil, orangefarben mit Azanfärbung, mäßig

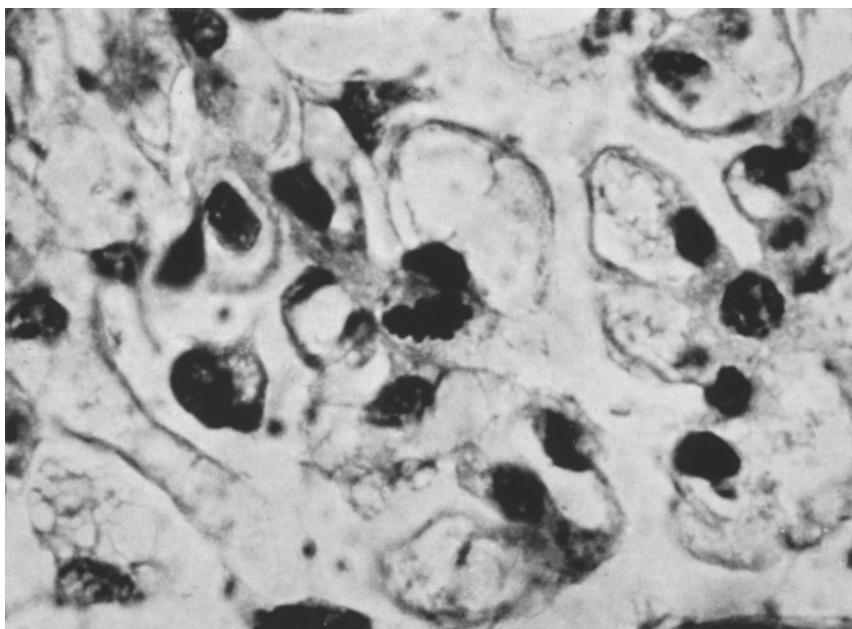


Abb. 2. Mesangiale Zellwucherung: Mitose. Zersplitterung der Capillarwand. Hämatoxylin-Eosin. 800 \times

PAS-positiv und acidophil mit der van Gieson-Färbung. Es gab Zusammenhänge mit der Basalmembran auf einer der 2 Oberflächen. Die 14 Biopsien mit Basalmembranverdickung können in 2 Gruppen unterteilt werden: a) bei 7 war sie mit Organisationsphänomenen assoziiert; b) bei den anderen 7 nicht. Bei den letzteren war das Vorstadium der Erkrankung sehr unterschiedlich und schwankte zwischen 22 Tagen als Minimum und 6 Jahren als Maximum und einem Durchschnitt von 27,1 Monaten.

8. Bei einer der Biopsien, die nur 3 analysierbare Glomeruli einschloß, wurde eine ausgedehnte segmentäre Nekrose des Glomerulusknäuels vorgefunden; dies wurde bei 2 der 3 Glomeruli beobachtet, wobei bei einem die afferente Arteriole mitbeteiligt war. Der andere Glomerulus zeigte eine leichte, axiale Zellwucherung.

9. Adhäsionen wurden bei 22 Biopsien beobachtet: Schlingen mit Schlingen bei 13, Schlingen mit der Kapsel bei 3 und Schlingen sowie Schlingen mit der Kapsel bei 6.

10. Bei 3 der 44 Biopsien wurde ein Prolaps des Knäuels festgestellt. Dieses Phänomen war stets bei Glomeruli mit Wucherung der fixen Zellen vorhanden und wurde nur bei vereinzelten Glomeruli beobachtet.

11. Bei 44 Biopsien wurde eine Wucherung der fixen Zellen vorgefunden. Unter den 30 Biopsien mit 10 oder mehr Glomeruli war 14mal die Wucherung fokal, bei den übrigen 16 generalisiert. Von den 14 mit fokaler Wucherung war diese diffus bei 9, axial bei 4 und segmentär bei einer. Von den 16 generalisierten war sie bei 12 diffus, bei 3 axial und bei einer segmentär. Der vorherrschende Zelltypus war bei allen mesangial, wurde bei 9 Fällen von Endothel- und Epithel-

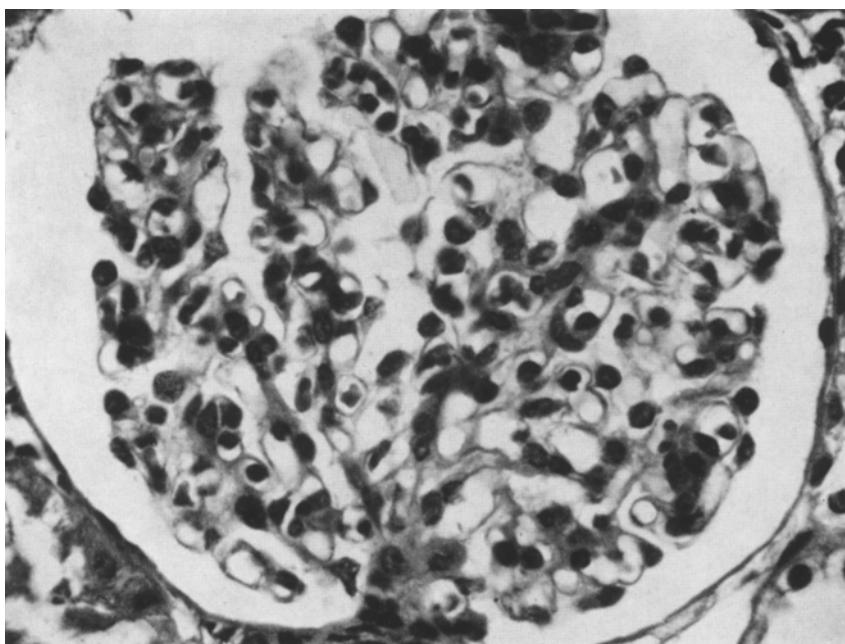


Abb. 3. Diffuse Zellwucherung. Van Gieson. 320×

wucherung begleitet, bei 7 nur von epithelialer Wucherung. Das heißt: bei 7 Fällen war sie ausschließlich mesangial, was den 7 Axialformen entspricht. Nur bei 2 Fällen wurde eine leichte Epithelwucherung der Kapsel, ohne Halbmondbildungen und von intracapillärer Wucherung begleitet, vorgefunden. Bezuglich des Grades war die Zellwucherung leicht bis mäßig (Abb. 3).

12. Bei 9 Biopsien wurden Organisationsphänomene festgestellt. Diese Phänomene waren bei sämtlichen Fällen umschrieben. Sie bestanden bei 8 Beobachtungen aus Verwachsungen der Schlingen untereinander. Diese Verwachsungen wurden von fibrillären Neubildungen, hauptsächlich im Mesangium, und Obliteration der Capillarlichtungen begleitet (Abb. 4). Bei 3 dieser 8 Fälle wurden diffus hyalinisierte Glomeruli mit folgenden Verhältnissen vorgefunden: 5 von 21, 2 von 23 und 2 von 26. Außerdem wurden bei 4 dieser 8 Biopsien fibrilläre, kollagene, periglomeruläre Verdickungen entdeckt. Ein Fall wies 26 Glomeruli auf, von denen 10 Verdickungen zeigten. Diese Verdickung wurde nie bei Abwesenheit der Organisationsphänomene am Knäuel beobachtet. Bei der letzten der 9 Biopsien äußerte sich das Organisationsphänomen durch mesangiale Fibrillenneubildung.

Den Biopsien mit Organisationszeichen entsprach ein Vorstadium der Erkrankung im Durchschnitt von 22 Monaten, mit Grenzwerten von 8—52 Monaten.

Bei 2 anderen Fällen wurden diffus hyalinisierte Glomeruli bei Abwesenheit anderer Organisationselemente vorgefunden. Bei einer Biopsie waren 2 von 4 Glomeruli hyalinisiert und bei einer anderen einer von 5.

13. Interstitielle pathologische Elemente wurden bei 24 der 44 Biopsien (54,8 %) vorgefunden. Bei 7 Fällen wurden vereinzelte Ödemherde und bei anderen

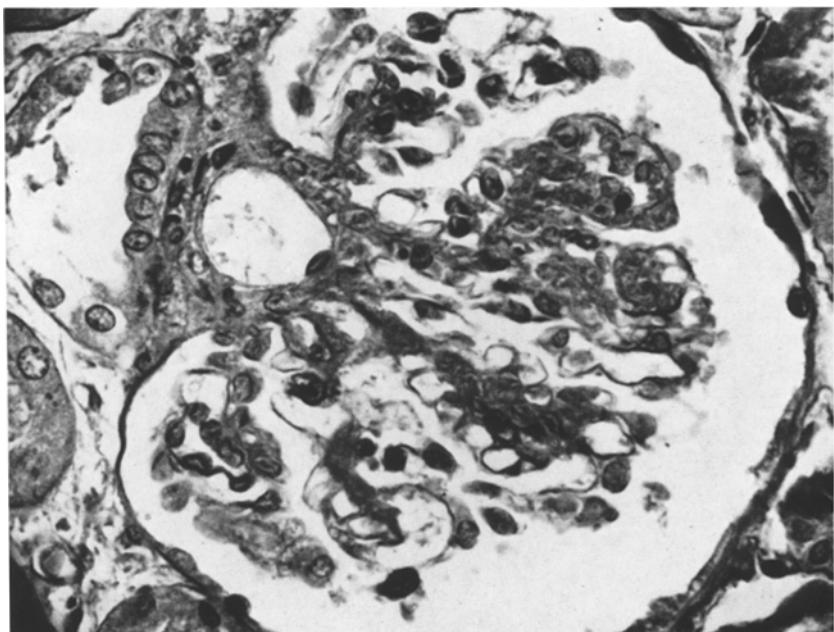


Abb. 4. Diffuse Zellwucherung, Obliteration der capillären Lichtungen und mesangiale, kollagene Fibrillenneubildung. Van Gieson. 320×

7 Fällen Entzündungsherde festgestellt. Kollagenneubildung assoziiert mit interstitieller Entzündung wurde bei 2 Fällen beobachtet. Das interstitielle Ödem wie auch die interstitielle Entzündung fanden sich besonders um die Glomeruli und zwischen den Tubuli. Bei 5 der 7 Fälle mit interstitieller Entzündung war diese exsudativen, serösen oder serös-leukozytären Charakters; bei den übrigen 2 Fällen, bei denen Neubildungen kollagener Fibrillen im Interstitium und Organisationselemente in den Glomeruli vorgefunden wurden, war die Entzündung rundzellig, aber auch besonders periglomerulär. Calciumpräcipitationsherde wurden bei 7 Fällen entdeckt. Bei 5 Fällen bestand gleichzeitig Entzündung oder Ödem.

14. Bei allen Biopsien wurde feinklumpiges, fahl eosinophiles, eiweißähnliches Material und abgelöste Zellen in der tubulären Lichtung gesichtet. Tubuläre Veränderungen waren bei 24 der 44 Biopsien feststellbar. Bei 22 davon wurden verschiedene tubuläre Erweiterungsgrade, insbesondere beim Hauptsegment mit Epithelabplattung beobachtet. Trübe Schwellung, mikrovacuoläre Degeneration und hyalin-tropfige Entmischung waren viel weniger häufig: 6 Biopsien. Bei 3 Fällen wurde infranucleäre, vacuoläre Degeneration von mittelmäßiger Größe in den Hauptstücken beobachtet, bei anderen 3 Biopsien schaumige Veränderung des Epithels der distalen Tubuli. Nur bei 1 Fall waren makrovacuoläre Veränderungen, wie bei der hypokaliämischen Nephropathie, feststellbar. Bei 2 anderen Fällen wurde subepithiale Calciumpräcipitation in den Tubuli bemerkt.

15. Bei 23 der 44 Biopsien (52,3%) wurden Arteriolenveränderungen vorgefunden. Von diesen hatten 10 nur muskuläre Hyperplasien, 5 nur Vacuolisierung der Muskelschicht, 5 Hyperplasie mit Vacuolisierung, 1 subendothiale

Hyalinisation, 1 subendotheliale Hyalinisation mit Hyperplasie und Vacuolisation und 1 weiterer Hyalinisation und Hyperplasie. Die als pathologisch angesehene Vacuolisation bestand in der Ausbildung eines optisch leeren Spatium mit scharfen Umrissen, manchmal den Kern verdrängend. Diese Vacuolisation kann deutlich vom hellen perinucleären Spatium, das normalerweise in den Muskelzellen beobachtet wird, unterschieden werden (Abb. 5).

16. Bei den 30 Biopsien mit 10 oder mehr Glomeruli wurde ein glomerulärer Entzündungsprozeß mit produktivem, nie mit exsudativem Charakter beobachtet. Bei diesen Fällen wurden folgende Befunde erhoben:

	Befunde	Generelle Befund- häufigkeit (%)
<i>Produktive, intracapilläre Glomerulitis (p.i.Gl.)</i>		79,9
<i>I. Fokale</i>		46,6
Diffuse, leichte bis mäßige p.i. Gl.	13,3	
Diffuses, leichte bis mäßige p.i. Gl. mit B.M.-Verdickung	16,6	
Leicht segmentäre p.i. Gl.	3,3	
Leicht axiale p.i. Gl.	13,3	
<i>II. Generalisierte</i>		33,3
Diffuse, leichte bis mäßige p.i. Gl.	16,6	
Diffuse, leichte bis mäßige p.i. Gl. mit B.M.-Verdickung	6,6	
Membranproliferative Glomerulopathie	3,3	
Axiale, leichte p.i. Gl.	3,3	
Axiale, leichte p.i. Gl. mit Organisation und B.M.-Verdickung	3,3	
<i>Produktive, intracapilläre Glomerulonephritis (p.i.Gln.)</i>		20,1
<i>I. Fokale</i>		0,0
<i>II. Generalisierte</i>		20,1
Diffuse, mäßige p.i. Gln.	3,3	
Diffuse, leichte bis mäßige p.i. Gln. mit Organisation und B.M.-Verdickung	13,3	
Segmentäre p.i. Gln.	0,0	
Axiale, leichte p.i. Gln. mit Organisation und B.M.-Verdickung	3,3	

17. Diagnose bei wiederholten Nierenbiopsien. Bei 2 Fällen wurde das Andauern leichter, fokaler Glomeruluswucherungen (eine davon axial und die andere diffus) während eines Zeitraumes von 11 bzw. 50 Monaten zwischen beiden Biopsien, ohne Erscheinung von Organisationselementen, beobachtet — mit einer Basalmembranverdickung, bei der 2. Biopsie bei beiden Fällen. Bei 2 Fällen, einer davon mit 2 durch 1 Jahr getrennten Biopsien und der andere mit 3 Biopsien während eines Gesamtverlaufs von 5 Monaten, wurde die Heftigkeit oder Verminderung des Wucherungsprozesses auf folgende Weise festgestellt: beim 1. Fall erschienen Normalglomeruli (Fokalform), als die 1. Biopsie einen generalisierten Prozeß aufwies; beim 2. Fall, mit 3 Biopsien, blieb während $1\frac{1}{2}$ Monaten (bis zur 2. Biopsie) ein generalisierter, mäßiger und diffuser Wucherungsprozeß unverändert; bei der 3. Biopsie erschienen normale Glomeruli und bei den übrigen

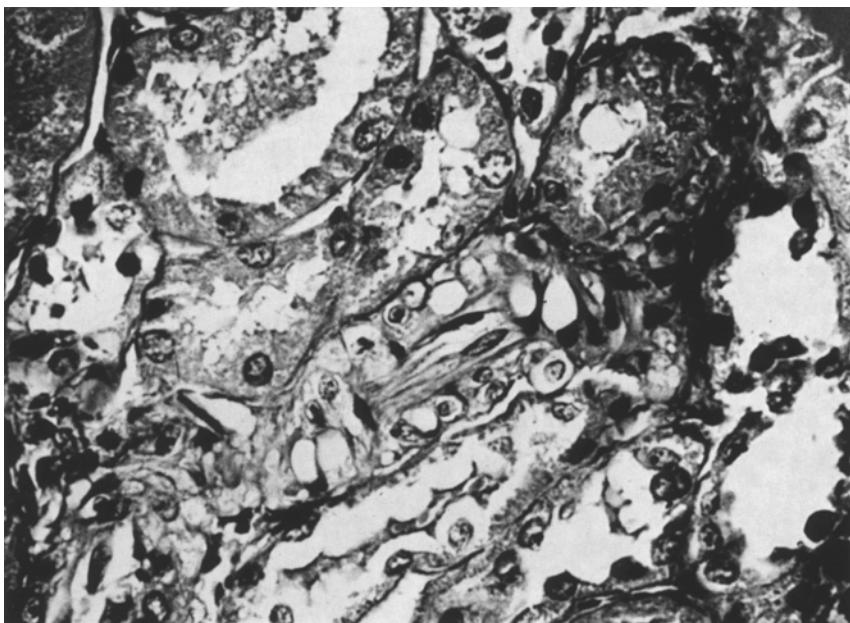


Abb. 5. Kleine Arterie mit muskulärer Hyperplasie. Myozellen mit scharfer Vacuolisierung, die den Kern zurückdrängt; Übertreibung des perinukleären hellen Spatiums. Van Gieson.
320×

war der Stärkegrad der Wucherung schwach, wobei bei dieser 3. Biopsie eine segmentäre Verdickung der Basalmembran gefunden wurde. Es ist zu bemerken, daß beide Fälle mit Steroiden behandelt wurden, der zweite allerdings nur nach der 2. Biopsie.

Bei 3 weiteren Fällen, davon 2 mit je 2 Biopsien und dem 3. mit 3 Biopsien, wurde eine Zunahme der Stärke und Ausdehnung des Entzündungsprozesses während eines Zeitabschnittes zwischen 8 Monaten und 1½ Jahren beobachtet. Einer der Fälle zeigte bei 2 durch 8 Monate getrennten Biopsien den Übergang einer leicht axialen Fokalform zu einer mäßigen, diffusen, generalisierten Form. Bei dem anderen Fall mit 2 Biopsien — durch 12 Monate getrennt — wurde der Übergang einer fokalen, segmentären Glomerulitisform zu einer diffusen, generalisierten Glomerulonephritis, intra- und extracapillär, mit Organisationszeichen festgestellt. Beim 3. Fall mit 3 Biopsien wurde bei der 1. Biopsie eine leichte, diffuse, fokale Glomerulitis vorgefunden, bei der 2. — nach 6 Monaten — eine mäßige, generalisierte, diffuse Glomerulonephritis mit Organisationszeichen — 1 Jahr darauf eine chronische Glomerulonephritis. Von dieser Gruppe erhielt nur der letzte Patient keine Steroidtherapie.

III. Diskussion

Normaler glomerulärer Zellreichtum und Zellwucherung des Knäuels sind zweifellos voneinander abhängige Kriterien. Im Hinblick auf die Zellwucherung scheinen unsere Ergebnisse von den von uns nachgelesenen Arbeiten über dieses Thema abzuweichen: während wir bei allen Biopsien glomeruläre Zellwucherung

vorgefunden haben und normale Glomeruli nur bei 38,6% der Biopsien, mit einem prozentualen Durchschnitt von 20,0 bezüglich der Glomerulanzahl, charakterisieren andere Autoren die Nierenhistologie des nephrotischen Syndroms beim Kinde oder des primären nephrotischen Syndroms beim Erwachsenen durch die strukturelle Schadloshaltung mit Lichtmikroskopie oder segmentäre Verdickungen der Basalmembranen oder leichter Zellwucherung bei einigen Glomeruli (BJØRNBOE u. Mitarb., 1952; BLAINY u. Mitarb., 1960; DODGE u. Mitarb., 1962; EARLE u. Mitarb., 1962; FOLLI u. Mitarb., 1958; GALAN u. Mitarb., 1957; HABIB u. Mitarb., 1961; HABIB, 1965; JOKES u. Mitarb., 1958; KARK u. Mitarb., 1958; MOVAT u. Mitarb., 1960; SPIRO, 1959; VERNIER, 1961; VERNIER u. Mitarb., 1961). Dieser Zustand entspricht dem Ausdruck „*minimal lesions*“. Es wurde vorgezogen, die Bezeichnung „*minimal lesions*“ nicht zu gebrauchen, weil sie den zugrunde liegenden pathologischen Vorgang nicht klar ausdrückt. Wenn es sich nur um alterative Erscheinungen handelte, empfiehlt es sich, von Glomerulonephrosis zu sprechen. Wenn aber der Ausdruck „*minimal lesions*“ im Sinne HABIBS verwendet wird (HABIB u. Mitarb., 1961) und so einen geringen mesangialen Zellwucherungsgrad einschließt, wie dieser durch BLAINY (BLAINY u. Mitarb., 1960) bei einigen Glomeruli vorgefunden wurde, dann sprechen weder sein geringer Grad noch sein mesangialer Charakter dagegen, den Vorgang als entzündlich aufzufassen.

Übrigens ergibt sich aus dem Entzündungsbegriff nicht, daß die Zellwucherung auch die anderen Zellelemente (epithelialen und endothelialen) des Glomerulus ergreifen muß. Es ist im Gegenteil so, daß das Verständnis eines Entzündungsprozesses des Glomerulus durch den Befall des Mesangium erleichtert wird. Außerdem kann dieses bezüglich des Entzündungsprozesses ganz im Vordergrund stehen. Folglich ist es wenigstens teilweise möglich, die bei den Ergebnissen angegebene Abweichung zu erklären, weil unsere Fälle von „leichter Glomerulitis“, besonders die „axialen“, den „minimal lesions“ entsprechen. Tatsächlich finden wir leichte Wucherungen bei 22 der 30 Biopsien mit mehr als 10 Glomeruli vor. Andererseits kann unser Kriterium glomerulärer Normalität bezüglich des Zellreichtums verschieden gewesen sein. Im Verhältnis dazu haben wir es vorgezogen, ein objektives Maß als Kriterium anzunehmen. Daher wären, wenn der normale Glomerulus anderer Autoren einen größeren Zellreichtum besitzt, die durch uns als normal gefundenen Glomeruli hypocellulär, d.h. sie hätten eine numerische Atrophie. Wenn man auch theoretisch mit einer derartigen Möglichkeit bezüglich des pathologischen Prozesses des nephrotischen Syndroms beim Kinde rechnen könnte, so liegt doch keine Notwendigkeit vor, eine neue Hypothese in dem Sinne einzuführen, daß in einigen Glomeruli sich eine durch einen Entzündungsprozeß erklärte Wucherung entwickelt und in anderen Glomeruli sich eine einheitlich schwer erklärbare numerische Atrophie ausbildet. Aber es könnte sein, daß der Kriteriumsunterschied für andere Autoren in einem weiteren Normalitätsbereich und für uns in einem engeren besteht. Folglich wären sowohl die durch uns als normal befindenen Glomeruli wie auch zum mindesten diejenigen mit leichter Wucherung für andere Autoren als normal anzusehen.

Die cytoplasmatische *Vacuolisation* der visceralen Epithelzellen und *PAS-positiver Körnchen* waren äußerst häufig. Wir glauben nicht, daß die Vacuolen und Körner regressive Prozesse darstellen. Es ist möglich, daß die Vacuolisation ein aktives Pinocytosisphänomen bildet und die PAS-positiven Körnchen einem proteinartigen Rückresorptionsprozeß (ALTMANN, 1955) entsprechen.

Die *Zersplitterung der Capillarwand* war ein häufiger Befund sogar in dem als normal angesehenen Glomeruli. Sie war um so besser erkennbar, je dünner die Schnitte ausfielen. Natürlich könnte es sich um Artefakte handeln.

Basalmembranenverdickung finden sich bei etwas mehr als einem Drittel der Biopsien. Wir haben als solche die zweifelhaften Fälle nicht mitgerechnet. Um diese Verdickungen zu beglaubigen, haben wir im allgemeinen die Movatschen Schnittbedingungen (MOVAT u. Mitarb., 1960) gefordert. Diese Messung wurde an Azan-gefärbten Präparaten vorgenommen, in denen sich das orange-rot-gelbe Material klar von der blauen Basalmembran abhebt. Außer bei 1 Fall war die Verdickung segmentär und fokal. Bei 7 der 14 Fälle erschien sie an das Organisationsphänomen gebunden; diese letztgenannten Fälle erschweren die Analyse, jedoch war der Organisationsprozeß nicht so fortgeschritten, um eine Wiederauflösung der Umrandungen der Basalmembran mit der Immersionslinse zu verhindern. Von einem anderen Standpunkt aus gesehen zeigten alle Fälle mit Organisationsphänomen solche Verdickungen. Es ist möglich, daß die Schwellung der Basalmembran eine unvermeidliche Konsequenz der Entzündung ist. Bei den anderen 8 Fällen war letztere nicht vorhanden. Mit unseren Analysemethoden können wir nicht beurteilen, ob wenigstens Entwicklungsgeschichtlich 2 Verdickungstypen zu unterscheiden sind: der eine als Konsequenz der Organisation, der andere von ihr unabhängig. Es ist uns auch nicht möglich, die Verdickung mit endo- oder pericapillären Ablagerungen eng zu verbinden. Die häufigere endocapilläre Lage macht einen hämatogenen Antransport des Materials wahrscheinlicher (RANDERATH u. Mitarb., 1959).

Die Schwellung des nichtzelligen Teils des Mesangium war sehr häufig und mit der mesangialen Zellwucherung verknüpft. Es erscheint uns nicht verwunderlich, daß bei der Deutung der Zellwucherung als eine Entzündung der nichtzellige Bestandteil des Bindegewebes sich durch Imbibition, sowohl der fibrillären als auch der intrafibrillären Bestandteile, verändert. Bei einigen Fällen erschien die fibrilläre Struktur übertrieben und verbunden mit den färberischen Eigenschaften der Prækollagen oder Kollagen. Dies würde nicht nur eine fibrilläre Neubildung, sondern auch eine Strukturänderung beweisen.

Organisationsphänomene wurden bei 20% der Fälle beobachtet, meist vom Mesangium ausgehend. Jedoch bei einer Gruppe von Fällen bestanden die erwähnten Phänomene aus scharfen fibrillären Brücken von Schlingen zur Kapsel oder von Schlingen untereinander, was schwerlich auf eine mesangiale Wucherung zurückgeführt werden kann. Aus diesen Tatsachen kann man schließen, daß die Verwachsung eine vorherige Adhäsion als Ausgangspunkt haben würde. Tatsächlich wurde diese Adhäsion mit viel größerer Häufigkeit als die Verwachsungen beobachtet. Die produktiven Elemente, die zur fibrillären Neubildung dieser Verwachsungen führten, entsprechen mit großer Wahrscheinlichkeit epithelialen, parietalen oder visceralen Zellen. Diese können fibroblastenähnliche Formen mit Erscheinung eines Nucleolus annehmen (NOLTENIUS u. Mitarb., 1962). Jedoch scheinen die erwähnten Zellen Fibrillen bilden zu können, bevor sie die Morphologie eines typischen Fibroblasten erreichen. Wir halten es für unwahrscheinlich, daß die Verdickung der Basalmembran ein Element ist, das sich in den Organisationsvorgang der Adhäsionen einschaltet.

Interstitielle pathologische Elemente wurde bei mehr als der Hälfte der Biopsien vorgefunden: Calciumpräcipitation, Ödem und Entzündung. Obwohl sie nicht spezifisch sind, stellen sie eine interstitielle Veränderung dar. Ödem oder periglomeruläre Entzündung waren häufig, was die Fibrillenneubildung erklärt. Die Calciumpräcipitation, sowohl im Interstitium als auch in den Basalmembranen der Tubuli, kann als eine metastatische Calcifikation gedeutet werden. Sie wurde besonders bei Fällen mit Steroidbehandlung beobachtet. Das gelegentliche interstitielle Ödem kann in Beziehung stehen mit Ödemen in anderen Geweben im Sinne von „Teilerscheinungen“ des nephrotischen Syndroms. Die tubulären Veränderungen waren beinahe so häufig wie die des Interstitiums und in gleicher Weise unspezifisch. Die einfache tubuläre Atrophie mit Erweiterung der Lichungen scheint uns durch keine der anderen, angedeuteten morphologischen Veränderungen plausibel. Nur bei einem einzigen Fall von tubulären Veränderungen wurde eine makrovacuolare Umwandlung vom hypokaliämischen Typus beobachtet, die wegen der Möglichkeit eines Kaliumverlustes beim nephrotischen Syndrom mit größerer Häufigkeit erwartet werden könnte. Die intranukleäre Vacuolendegeneration war nur in 3 Fällen ausgeprägt. Der Charakter der letzteren erlaubt die Annahme, daß es sich um Fette handelt. In diesem Fall wäre die Fettinfiltration viel weniger häufig, als klinisch vermutet wird. Die Fettinfiltration kann auch die mikrovacuolare Form („kleintropfige“ nach ALTMANN) annehmen. Aber auch diese fand sich nur in 6 Fällen. Bei 3 dieser Fälle haben wir eine schaumige Veränderung des tubulären Epithels beobachtet. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Anhäufung von Lipoiden oder Cholesterinestern.

In ungefähr der Hälfte der Fälle fanden sich Arteriolenveränderungen, muskuläre Hyperplasie und Vacuolisierung der Muskelzellen. Die Hyalinisation war selten und leicht subendothelial. Wir glauben, daß die beschriebene Vacuolisierung ein pathologisches Phänomen darstellt, dessen Charakter die Differenzierung mit dem normalen perinukleären Saum erlauben. Die Vacuolisierung ist bei Biopsien nicht beschrieben worden; wir sahen sie jedoch in ungefähr einem Fünftel unserer Fälle, was ihre Interpretation als Fetthäufung rechtfertigen würde.

Die Diagnosen Glomerulitis und Glomerulonephritis einerseits und ihre fokalen und generalisierten Formen andererseits bedeuten, obwohl sie einem „Trennungskriterium“ folgen, nicht, daß keine morphogenetische Beziehung zwischen ihnen bestehen könnte. So gewährt auch eine Untersuchung von 50 Glomeruli mit generalisierter Läsion überhaupt keine Sicherheit darüber, daß bei den übrigen Millionen nicht normale Glomeruli vorhanden sind und auch nicht, daß eine gewöhnliche fokale Läsion sich mit der Zeit allgemein verbreitet oder umgekehrt. Tatsächlich haben wir bei Serienbiopsien beide Möglichkeiten beobachtet. Dieselben Betrachtungen gelten hinsichtlich der interstitiellen Entzündung, d.h. daß bei der Evolution einer Glomerulitis eine interstitielle Nephritis als Begleiterscheinung auftreten kann. Bei den Ergebnissen ist eine Tatsache beachtenswert: es wurde keine fokale Glomerulonephritis, weder eine segmentäre noch eine diffuse, vorgefunden. Wenn die entsprechenden Muster als für die in der ganzen Niere entwickelten Vorgänge vertretend angesehen werden und wenn versucht wird, eine Beziehung zwischen Glomerulitis und Glomerulonephritis aufzustellen, deuten die gegebenen Tatsachen auf die Möglichkeit hin, daß die eventuelle

Umwandlung einer Glomerulitis in eine Glomerulonephritis durch eine schnelle Ausbreitung im Glomerulus erfolgt.

Im allgemeinen entsprechen die Ergebnisse einer entzündlichen Läsion, eventuell mit einem ausgesprochen alterativen Bestandteil, dessen Morphologie selbst auf keinen einheitlichen ätiologischen Faktor hinweist, sondern eher auf eine relativ allgemeine und mehr dem Kinde eigene Reaktionsweise. Dieselben pathogenetischen Bedingungen könnten im Laufe der Jahre andere Reaktionsweisen bestimmen.

Die Ergebnisse erlauben keine Schlüsse bezüglich der Wirkung der Steroidtherapie auf die Histopathologie, doch seien einige Hinweise aufgeführt: Die Organisationsphänomene erschienen bei den Fällen mit serienweisen Biopsien, bei 2 der einer Steroidbehandlung unterworfenen Kranken und bei einem anderen ohne Therapie, mit vergleichbaren Beobachtungszeiten. Das wuchernde Phänomen bei den Glomeruli könnte durch die mit massiver Dosis verabreichten Steroide vermindert werden, wie es bei einem Fall mit 3 Biopsien während $3\frac{1}{2}$ Monaten beobachtet wurde. Aber neben diesen gibt es 2 andere Fälle mit je 2 Biopsien, bei denen der produktive Vorgang unter dieser Therapie erhöht wurde, wobei außerdem Organisationsphänomene erschienen. Schließlich bei jenem Fall mit 3 Biopsien, wo der produktive Vorgang zwischen der 2. und 3. Biopsie dem Anschein nach abnahm, obwohl eine Steroidbehandlung vorlag, wurde bei der letzten eine vereinzelte Verdickung der Basalmembran beobachtet. Alle diese sich widersprechenden Tatsachen erlauben bezüglich der Corticoidwirkung eine allgemeine Schlußfolgerung: Der Effekt dieses Medikamentes ist grundsätzlich in jenem Sinne symptomatisch, daß parallel zu den eventuellen günstigen Änderungen klinischer und biochemischer Art keine bestimmte Entwicklungs-umgestaltung beobachtet wird, die der Verabreichung des Medikamentes zugeschrieben werden kann.

Der einzige Fall von membranöser Glomerulopathie zeigte eine leichte Zellwucherung. Diese Tatsachen stimmen mit HABIB (HABIB, 1965) in dem Sinne überein, daß es 2 Typen der membranösen Glomerulopathie gibt, eine ohne Zellwucherung, bei der die Verdickung grundsätzlich durch Ablagerung pericapillären Materials erfolgt, und eine andere mit endothelialer und mesangialer Wucherung.

Eine der Biopsien, die nur 3 analysierbare Glomeruli einschloß, zeigte eine leichte mesangiale Zellwucherung und grundsätzlich ausgedehnte peripherische segmentäre Nekrosen bei 2 der 3 Glomeruli, bei einem davon mit Übergreifen auf die afferente Arteriole.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiopsien. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II, Teil 1, S. 143 (F. BÜCHNER, E. LETTERER, F. ROULET). Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- BJØRNBOE, M., C. BRUN, H. GORMSEN, P. IVERSEN, and F. RAASCHOU: The nephrotic syndrome. I. Histological changes illustrated by means of biopsy of the kidney. Acta med. scand., Suppl. 266, 142, 233—248 (1952).
- BLAINEY, J. D., D. B. BREWER, J. HARDWICKE, and J. F. SOOTHILL: The nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analyses related to the response to steroid therapy. Quart. J. Med. 29, 235—256 (1960).

- BLOOM, W. L., and D. SEEGAL: The nephrotic phase: its frequency of occurrence and its differential diagnostic value in determining the nature of the renal lesion in 120 patients who died of renal failure. *Ann. intern. Med.* **25**, 15—21 (1946).
- DODGE, W. F., C. W. DAESCHNER, J. C. BRENNAN, H. S. ROSENBERG, L. B. TRAVIS, and H. C. HOPPS: Percutaneous renal biopsy in children. III. The nephrotic syndrome. *Pediatrics* **30**, 459—476 (1962).
- DRUMMOND, K. N., A. F. MICHAEL, R. A. GOOD, and R. L. VERNIER: The nephrotic syndrome of childhood: Immunological, clinical and pathologic correlations. *J. clin. Invest.* **45**, 620—630 (1966).
- EARLE, D. P., R. V. JENNINGS, and M. BERNIK: A consideration of the histopathologic basis for the nephrotic syndrome. Heart, kidney and electrolytes (CH. K. FRIEDBERG, ed.). New York and London: Grune & Stratton 1962.
- FOLLI, G., V. E. POLLAK, R. T. W. REID, C. L. PIRANI, and R. M. KARK: Electron-microscopic studies of reversible glomerular nephrotic syndrome lesions in adults. *Ann. intern. Med.* **49**, 775—795 (1958).
- GALAN, E., and C. MASO: Needle biopsy in children with nephrosis. *Pediatrics* **20**, 610—625 (1957).
- HABIB, R.: Biopsia renal, su aplicación al estudio del sindroma nefrótico del niño. Actualidades pediátricas. Ed. MARCEL LELONG. Ser. 4a, p. 69—93. 1965.
- P. MICHELSSEN, E. DE MONTERA, N. HINGLAIS, P. GALLE, and J. HAMBURGER: Clinical, microscopic and electromicroscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin. Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy, p. 70—92. London: J. & A. Churchill Ltd. 1961.
- JOEKES, A. M., R. H. HEPTINSTALL, and K. A. PORTER: The nephrotic syndrome. *Quart. J. Med.* **27**, 495—516 (1958).
- JONES, D. B.: Nephrotic glomerulonephritis. *Amer. J. Path.* **33**, 313—329 (1957).
- KARK, R. M., C. L. PIRANI, V. E. POLLAK, R. C. MUEHRCKE, and L. D. BLAINY: Nephrotic syndrome in adults. A common disorder with many causes. *Ann. intern. Med.* **49**, 751—774 (1958).
- MOVAT, H. Z., and D. D. McGREGOR: The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Amer. J. clin. Path.* **32**, 109—127 (1959).
- NADAS, A. S.: Pediatric cardiology, 2nd ed. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co.
- NOLTENIUS, H., u. P. v. DITTRICH: Atlas der Nierenbiopsie. Stuttgart: Georg Thieme 1963. 1962.
- RANDERATH, E., u. A. BOHLE: Die Pathomorphologie der Nierenausscheidung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. V, Teil 2, S. 140. 1959. Op. cit.
- SPIRO, D.: The structural basis of proteinuria in man. *Amer. J. Path.* **35**, 47—73 (1959).
- STAEMMLER, M.: Die Harnorgane. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. II, Teil 1, S. 405 (E. KAUFMANN). Berlin: W. de Gruyter & Co. 1957.
- VERNIER, R. L.: Ultrastructure of the glomerulus and changes in fine structure associated with increased permeability of the glomerulus to protein. Ciba Foundation Symposium, S. 4—28. Op. cit.
- , and R. A. GOOD: Renal biopsy in children (Commentaries). *Pediatrics* **22**, 1033—1034 (1958).
- H. G. WORTHEN, and R. A. GOOD: The pathology of the nephrotic syndrome. *J. Pediat.* **58**, 620—639 (1961).
- ZOLLINGER, H. U.: Die interstitielle Nephritis im Kindesalter. *Mod. Probl. Pädiat.* **6**, 263—272 (1960).

Dr. B. CHUAQUI J.
Universidad Católica Chile
Departamento de Anatomía Patológica
Santiago de Chile