

Feinstrukturelle Aspekte der menschlichen Glomerulonephritis

I. Proliferative Glomerulonephritis bei Erwachsenen

SH. TAKEBAYASHI*, W. GIESE, G. MANITZ, W. MÖNNINGHOFF und H. THEMANN
Pathologisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. W. Giese), Abteilung für Medizinische Ultrastrukturforschung im Institut für Medizinische Physik (Direktor: Prof. Dr. G. Pfefferkorn) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Medizinische Klinik und Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. W. H. Hauss)

Eingegangen am 1. März 1971

Ultrastructural Aspects of the Human Glomerulonephritis

I. Proliferative Glomerulonephritis in Adults

Summary. The electron microscopic examination of 116 human renal biopsies from patients with proliferative glomerulonephritis has shown the following results: The electron dense deposits in the mesangial matrix or in the capillary basement membrane were considered as an evidence of a relatively fresh inflammatory process against the glomerular capillary loops. In persistent glomerulonephritis (postacute by Bohle, 1964) the deposited material was less electron dense. In cases of asymptomatic chronic glomerulonephritis no difference between the density of the deposits and that of the basement membrane could be observed.

In the nephrotic syndrome the electron dense deposits were more frequently observed than in the non-nephrotic form. The continuous albuminuria induced the diffuse thickening of the capillary basement membrane, whereas the long-term hypertension caused the nodular thickening of the mesangial matrix.

The so-called "mesangial cell proliferation" in the persistent and chronic glomerulonephritis was usually accompanied by infiltration of lymphocytes and monocytes.

Zusammenfassung. An 116 menschlichen Nierenpunktaten wurden die feinstrukturellen Veränderungen bei proliferativer Glomerulonephritis untersucht. In der Mesangiummatrix und der Capillarbasalmembran wurden elektronendichte Ablagerungen gefunden, die als pathognomonisch für einen frischen entzündlichen Prozeß an den Glomerulumcapillaren gedeutet werden.

Bei persistierender Glomerulonephritis (postakute Form nach Bohle, 1964) war die Dichte des abgelagerten Materials im allgemeinen geringer. In Fällen von asymptomatischer chronischer Glomerulonephritis konnte überhaupt kein Dichteunterschied zwischen den Ablagerungen und der Basalmembran mehr festgestellt werden.

Beim nephrotischen Syndrom war die Menge der Ablagerungen erheblich größer als bei der nichtnephrotischen Form.

Das nephrotische Syndrom wird als Ausdruck eines entzündlichen Prozesses angesehen, der an den Glomerulumcapillaren abläuft.

Die anhaltende Albuminurie wird als Ursache der diffusen Verdickung der Basalmembranen gedeutet. Ein lange bestehender Hochdruck wird für die knötchenförmige Verdickung der Mesangiummatrix verantwortlich gemacht.

Die celluläre Proliferation bei der persistierenden und chronischen Glomerulonephritis ist häufig begleitet von Monocyten- und Lymphocyteninfiltraten.

* Dozentenstipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung.

Einleitung

Bei der menschlichen Glomerulonephritis werden im wesentlichen zwei charakteristische pathomorphologische Veränderungen unterschieden. Dabei handelt es sich einmal um Entzündungsprozesse in den Capillarschlingen der Glomerula, zum anderen um Ablagerungen verschiedener Stoffe an den Basalmembranen der Capillaren. Das abgelagerte Material wird allgemein als Reaktionsprodukt entzündlicher Vorgänge außerhalb der Niere angesehen. Die Differenzierung dieser beiden Formen der Glomerulonephritis beim Menschen ist sowohl lichtmikroskopisch als auch elektronenmikroskopisch sehr schwierig. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher die Befunde bei der akuten und persistierenden Glomerulonephritis (postakute Form nach Bohle, 1964) den Ergebnissen bei chronischer menschlicher Glomerulonephritis unter Berücksichtigung der klinischen Daten gegenübergestellt werden.

Material und Methode

Das den Untersuchungen zugrunde liegende Material wurde in der Zeit von 1963—1970 in der Medizinischen Klinik Münster (Direktor: Prof. Dr. W. H. Hauss) und in der Medizinischen Poliklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. H. Losse) gewonnen. Der klinische Verlauf der Nierenerkrankung wurde ständig verfolgt. Der Zeitpunkt der Nierenpunktion war unterschiedlich und lag bei 3 Wochen bis zu mehreren Jahren nach Krankheitsbeginn. Die meisten Punktate wurden jedoch einige Monate bis zu 1 Jahr nach Krankheitsbeginn gewonnen. Insgesamt wurden 200 Biopsien untersucht, von denen 116 auswertbar waren. Für die elektronenmikroskopische Beurteilung wurden nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen wenigstens 3 Glomerula im Schnitt getroffen waren. Vergleichend wurden die von jedem Punktat hergestellten Paraffinschnitte zur lichtmikroskopischen Untersuchung herangezogen. Unberücksichtigt blieben solche Glomerulumläsionen wie sie bei Diabetes mellitus, Lupus erythematoses und Amyloidose charakteristischerweise auftreten.

Die Breite der Basalmembranen wurde im peripheren Teil der Capillarschlingen bestimmt. Um repräsentative Werte zu erhalten, wurde von jedem Punktat die Basalmembrandicke an 5 verschiedenen Capillarschlingen bei jeweils 3 Glomerula ermittelt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden die Nierenpunktate in 2,25% igem Glutaraldehyd (0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,4) für die Dauer von 2 Std bei 4° C fixiert, anschließend 24 Std in demselben Puffer ausgewaschen, in 1,33% igem OsO_4 nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. Die Schnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Parallel zu den elektronenmikroskopischen Präparaten wurde zur Orientierung jeweils ein Semi-Dünnschnitt hergestellt. Die elektronenmikroskopische Untersuchung wurde mit einem Siemens Elmiskop I durchgeführt.

Für die Diagnose und Klassifizierung wurden folgende elektronenmikroskopische Kriterien verwandt:

Membranöse Glomerulonephritis (perimembranöse Form nach Bohle, 1964). Ausgeprägte Verdickung der Basalmembranen der Glomerulumschlingen und die im angelsächsischen Schrifttum als „tooth comb“ bezeichneten Ablagerungen im Epimembraneum oder an der epithelialen Seite der Basalmembranen der Capillaren.

Exsudative nekrotisierende Glomerulonephritis (perakute Form nach Bohle, 1964). Exsudative Zerstörung der Capillarschlingen mit massiven oder linearen Ablagerungen von elektronendichtem Material in Verbindung mit zahlreichen Entzündungszellen.

Persistierende proliferative Glomerulonephritis (postakute Form nach Bohle, 1964). Elektronendichte Ablagerungen im Mesangium und in den Basalmembranen der peripheren Capillarschlingen. Proliferation der Zellen des Mesangiums, Verdickung des Mesangiums und der Basalmembranen der Capillarschlingen. Verschieden stark ausgeprägte Sklerosierung.

Chronische proliferative Glomerulonephritis. Zusätzlich zu den Erscheinungen der persistierenden (postakuten) proliferativen Glomerulonephritis Ablagerungen mit abnehmender Elektronendichte, die schließlich der Elektronendichte der Basalmembranen entsprechen.



Abb. 1. Seminephrotisches Syndrom mit Hochdruck bei einem 20jährigen Patienten. Die Abbildung zeigt eine sehr erhebliche Fusion der Fußfortsätze der Podocyten bei langanhaltender, persistierender proliferativer Glomerulonephritis. Man beachte die Infiltrationen mit Leukocyten (*L*) und Monocyten (*MO*) bei gleichzeitiger Fibrineinlagerung. Zahlreiche elektronendichte Ablagerungen finden sich in der Matrix des Mesangiums. Vergr. 1800 ×

Ergebnisse

Die proliferative Glomerulonephritis ist licht- und elektronenmikroskopisch durch die Zellproliferation in den axialen Abschnitten der Capillarschlingen, durch die Verdickung des Mesangiums und der Capillarbasalmembran mit verschiedenartigen Ablagerungen und schließlich durch die Fusion der Fußfortsätze der Podocyten gekennzeichnet (Abb. 1—5). In fortgeschrittenen und schweren Fällen findet man lobuläre, sklerosierende und hyaline Veränderungen der Glomerulumschlingen (Abb. 5). Zusätzlich sind bei herdförmigen nekrotischen Alterationen von Capillarschlingen Fibrineinlagerungen und leukocytaire Infiltrate festzustellen. Weiterhin beobachtet man vermehrt kollagene Fibrillen im Mesangium, sowie lysosomale und vacuoläre Veränderungen im Cytoplasma der axial gelegenen Zellen. Die Podocyten enthalten Vacuolen und „dense bodies“ im Cytoplasma und zeigen eine mikrovilläre Transformation ihrer Zellmembranen (Abb. 5).

Tabelle 1. *Material und Einteilung der Fälle*

Persistierende (postakute)	36 (31%)
Glomerulonephritis	
leichte Form	14
mittelschwere Form	15
schwere Form	7
Chronisch proliferative	53 (45,7%)
Glomerulonephritis	
leichte Form	33
mittelschwere Form	16
schwere Form	4
Membranöse (perimembranöse)	6 (5,2%)
Glomerulonephritis	
Exsudative, nekrotisierende	6 (5,2%)
(perakute) Glomerulonephritis	
Pyelonephritis	7 (6,0%)
Hochdruck-Niere	8 (6,9%)
Insgesamt	116(100%)

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über das Material, das zur Untersuchung verwandt wurde. Bei der proliferativen Glomerulonephritis ist die lichtmikroskopische Differenzierung der persistierenden Glomerulonephritis (postakute Form nach Bohle, 1964) gegenüber der chronischen oftmals sehr schwierig. Wir konnten feststellen, daß zwischen beiden Formen jedoch feinstrukturelle Unterschiede bestehen. Die Ablagerungen von elektronendichtem Material in der Mesangiummatrix und/oder der Capillarbasalmembran erlauben eine elektronenmikroskopische Klassifizierung. Bei der persistierenden Form sind die Ablagerungen an den Basalmembranen besonders elektronendicht und kontrastreich, während bei der chronischen Glomerulonephritis die Dichte des abgelagerten Materials mit der Dauer der Erkrankung abnimmt. Die Fälle, bei denen die Dichte des abgelagerten Stoffes gleich oder sogar geringer als die der Basalmembran erschien, wurden als chronisch proliferative Glomerulonephritis angesehen.

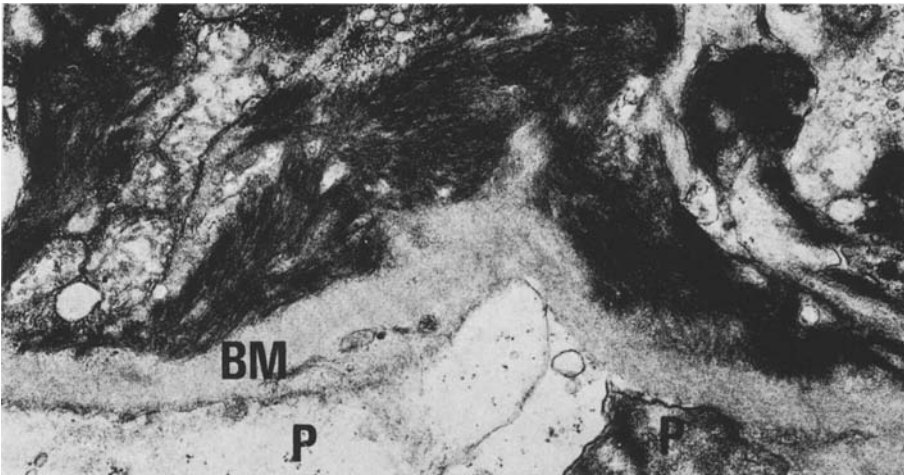


Abb. 2. Ausschnitt aus Abb. 1. Stärkere Vergrößerung der Fibrineinlagerungen. Man beachte die Abdrängung der Endothelzellen und der Podocyten von der Basalmembran im Bereich der Fibrineinlagerung. *BM* Basalmembran, *P* Podocyt. Vergr. 18000 \times

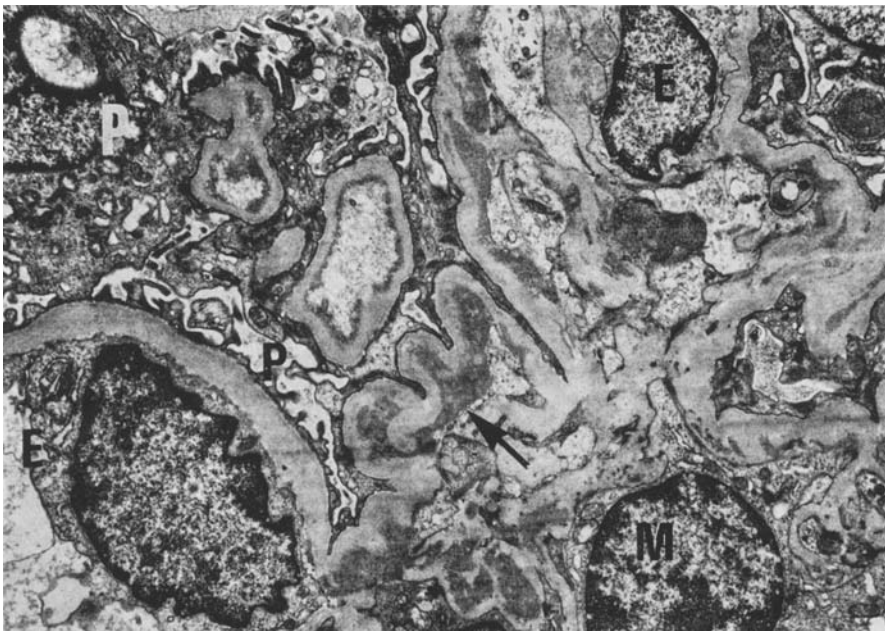


Abb. 3. Rezidivierendes nephrotisches Syndrom bei einem 24jährigen Patienten, Krankheitsdauer 2 Jahre. Erhebliche elektronendichte Ablagerungen (Pfeil) bei proliferativer Glomerulonephritis im Mesangium. *M* Mesangiumzelle, *P* Podocyt. Vergr. 6000 \times

Die Definition des nephrotischen Syndroms folgt den Kriterien, die von der Japan Renal Disease Association wie folgt aufgestellt sind: anhaltende Proteinurie (über 3,5 g/Tag), Hypoproteinämie (Gesamteiweiß unter 6 g-%), Hyp-

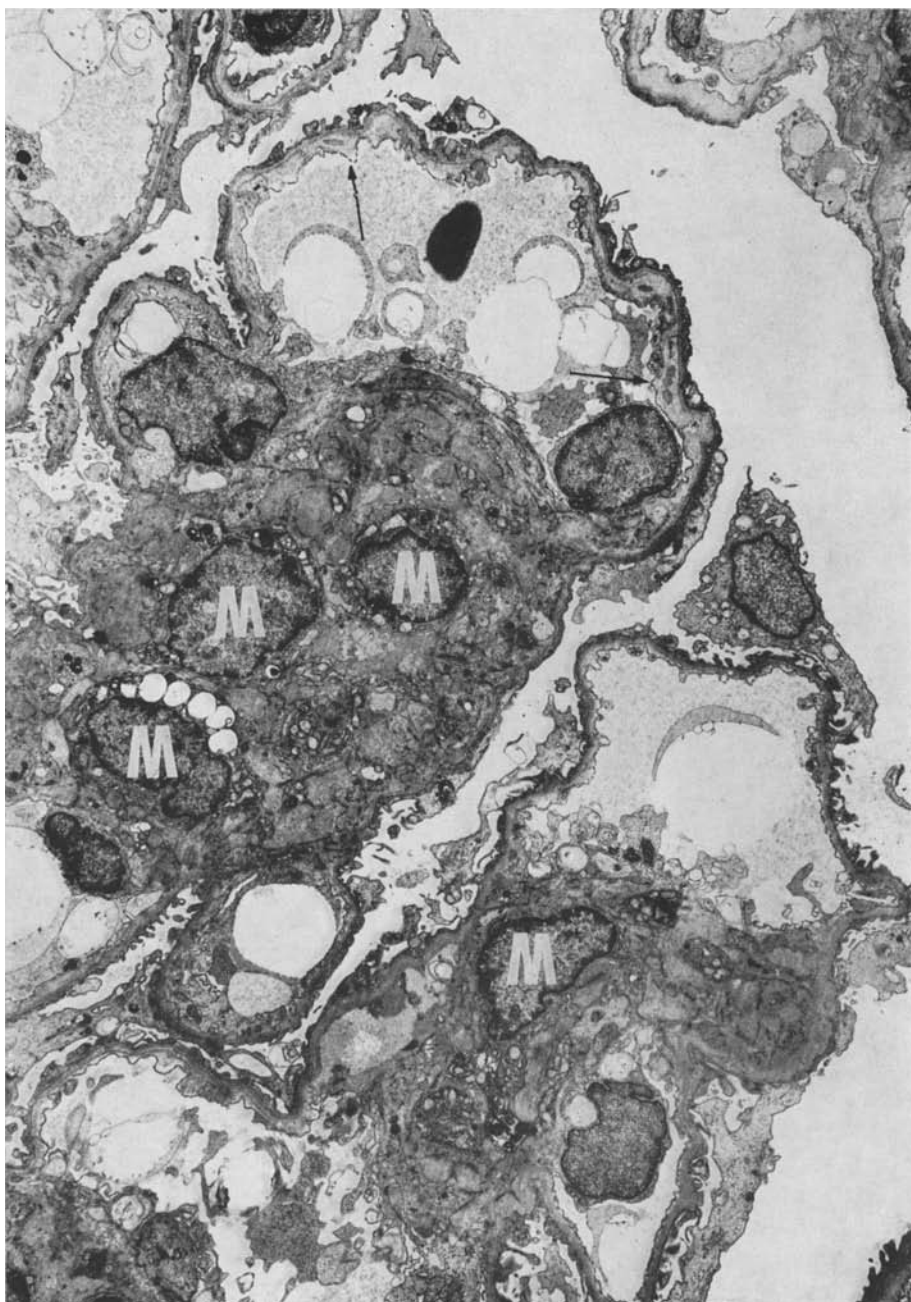


Abb. 4. Nephrotisches Syndrom bei einem 35jährigen Patienten. Sklerotische Veränderungen in den Glomerulumschlingen. Es zeigt sich eine Verdickung und Fusion des Mesangiums. Zahlreiche Ablagerungen befinden sich auf der Innenseite der Capillarbasalmembran (Pfeil). Außerdem sind die Fußfortsätze der Epithelzellen verschmolzen. Vergr. 2100 ×

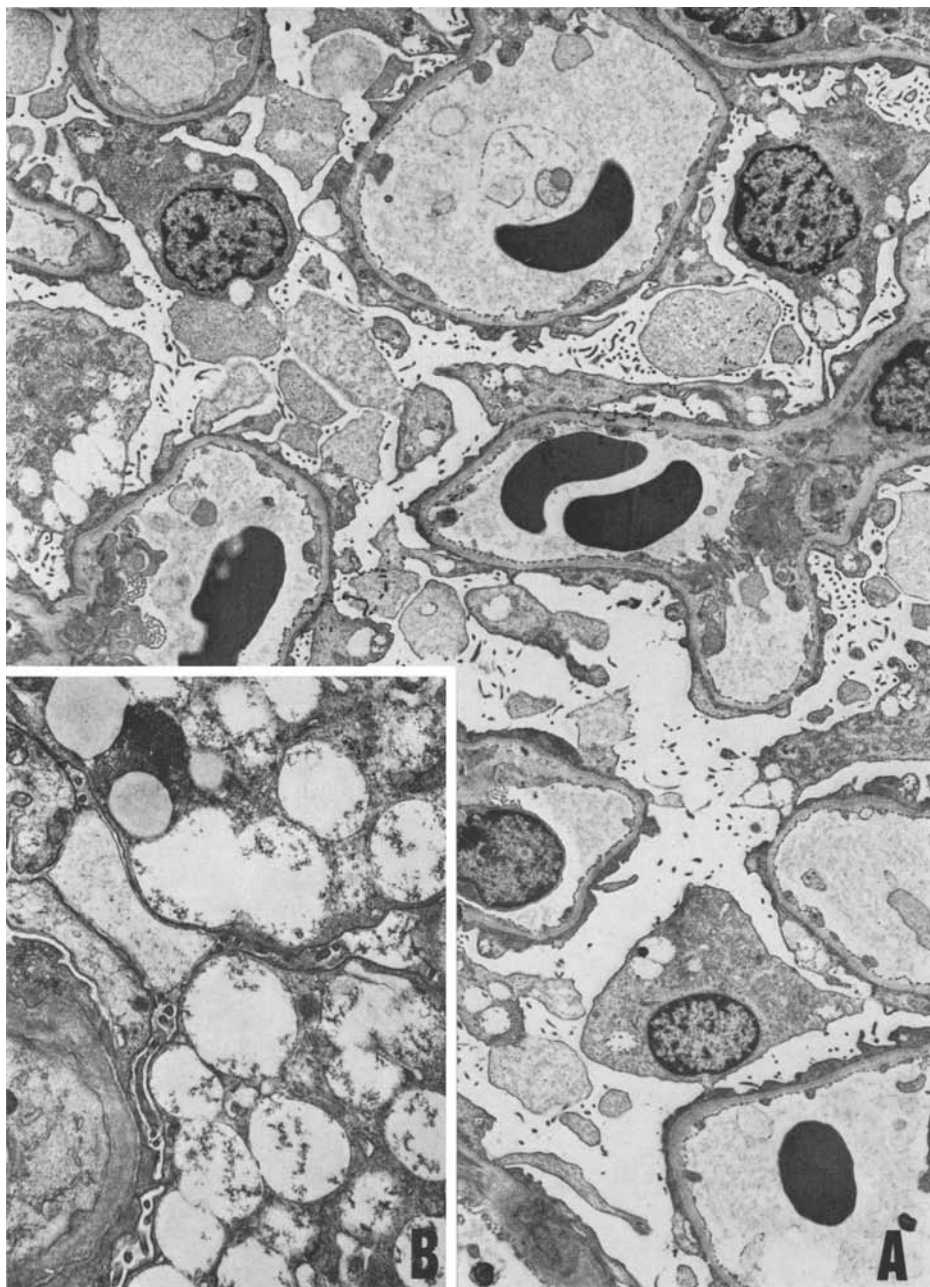


Abb. 5. A Massive Albuminurie bei einem 15jährigen Patienten (Esbach 18,0%, Krankheitsdauer 5 Wochen). Bemerkenswert ist die völlige Fusion der Fußfortsätze. Die Basalmembranen sind nicht verdickt. In den Podocyten finden sich ausgeprägte Vacuolen. Vergr. 1800 \times . B Bei stärkerer Vergrößerung ist die Vacuolisierung der Podocyten besonders deutlich zu erkennen. Vergr. 6000 \times

albuminämie (Albumin unter 3 g-% über längere Zeit) sowie gelegentlich Hypercholesterinämie und Ödeme.

Patienten, die ein nephrotisches Syndrom hatten, jedoch klinisch zum Zeitpunkt der Biopsie unauffällig waren oder aber eine leichte bis mäßige Albuminurie (z. B. 1—2 g/Tag) sowie eine leichte Hypoproteinämie und Hypalbuminämie aufwiesen, wurden in die sog. seminephrotische Gruppe aufgenommen. Wie aus der Abb. 1 ersichtlich, sind die Capillarbasalmembranen bei der proliferativen Glomerulonephritis besonders bei begleitendem nephrotischem oder seminephrotischem Syndrom stellenweise verdickt. Sie kann jedoch eindeutig von der membranösen Glomerulonephritis (perimembranöser Typ nach Bohle, 1969) unterschieden werden, die als charakteristische Strukturen die im englischen Schrifttum als „tooth comb“ oder „altering spike and dome“ (Movat u. Mitarb., 1959) bezeichneten Veränderungen aufweist.

Lichtmikroskopisch ist es außerordentlich schwierig, die membranöse Glomerulonephritis von der proliferativen Glomerulonephritis zu unterscheiden. Auch die Anwendung der Movatschen Methenamin-Silber-Färbemethode, speziell bei der akuten oder beginnenden membranösen Form, bringt keine Vorteile.

*Das Verhältnis von persistierender
und chronischer proliferativer Glomerulonephritis*

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, lag der Prozentsatz der persistierenden Glomerulonephritidfälle bei 31%, während die chronisch proliferative Glomerulonephritis mit 45,7% vertreten war. 72,2% aller Patienten mit persistierender Glomerulonephritis hatten entweder ein nephrotisches (47,2%) oder seminephrotisches (25%) Syndrom. Dagegen wies die Gruppe mit chronisch proliferativer Glomerulonephritis nur in 18,9% der Fälle ein nephrotisches (5,7%) oder seminephrotisches (13,2%) Syndrom auf.

Tabelle 2. *Verhältnis von nephrotischem zu seminephrotischem Syndrom bei proliferativer Glomerulonephritis*

Persistierende (postakute) proliferative Glomerulonephritis:		
Nephrotisches Syndrom	Seminephrotisches Syndrom	Insgesamt
17/36 (47,4%)	9/36 (25,0%)	26/36 (72,7%)
Chronische proliferative Glomerulonephritis:		
Nephrotisches Syndrom	Seminephrotisches Syndrom	Insgesamt
3/53 (5,7%)	7/53 (13,2%)	10/53 (18,9%)

Einfluß der Albuminurie

Wenngleich die proliferative Glomerulonephritis gewöhnlich nicht so ausgeprägte Verdickungen der Capillarbasalmembran zeigt, wie es bei der membranösen Glomerulonephritis der Fall ist, konnten bezüglich der Breite der Basalmembran unterschiedliche Befunde zwischen der nephrotischen und nichtnephrotischen Gruppe bei proliferativer Glomerulonephritis erhoben werden (Abb. 6). Die nephrotische Gruppe (nephrotisches und seminephrotisches Syndrom) war stets

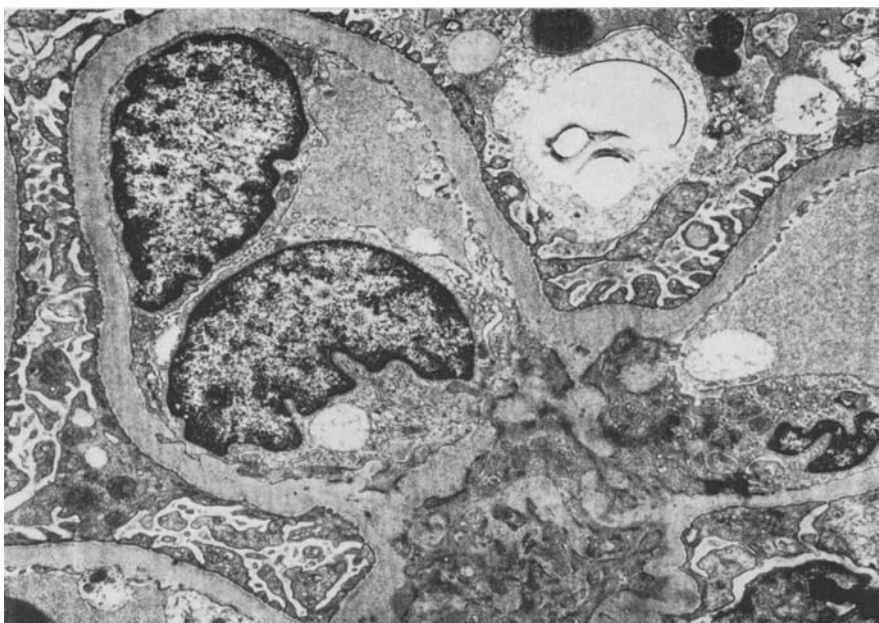


Abb. 6. Seminephrotisches Syndrom ohne Hochdruck bei einem 33jährigen Patienten (Krankheitsdauer 2 Jahre). Diffuse Verdickung der Capillarbasalmembran (500 nm breit). Nur geringe Verbreiterung des Mesangiums. Vergr. 6000 \times

durch eine Basalmembranverdickung auf über 400 nm gekennzeichnet. Eine Ausnahme bildeten lediglich 5 Fälle, bei denen eine Albuminurie erst seit 1 Monat bestand. Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe mit nichtnephrotischem Syndrom mit oder ohne Hochdruck nur Basalmembranen unter 400 nm Dicke, einschließlich einiger Patienten in höherem Lebensalter.

Diese Befunde machen deutlich, daß eine Verdickung der Basalmembran nur von der Dauer einer Albuminurie und nicht vom Bestehen einer Albuminurie oder proliferativen Glomerulonephritis selbst abhängt.

Die meisten Fälle aus der nephrotischen Gruppe mit über 400 nm verdickten Basalmembranen waren Patienten mit persistierender Glomerulonephritis (75%). Sie hatten zu 80% eine über Monate oder sogar Jahre bestehende oder rezidivierende Albuminurie. Die elektronendichten Ablagerungen waren in diesen Fällen gewöhnlich im Mesangium, weniger in den peripheren Capillarbasalmembranen zu finden.

8 von 36 Fällen mit persistierender Glomerulonephritis (postakute Form nach Bohle, 1964) hatten eine relativ dünne Basalmembran von 250–300 nm. Diese Patienten zeigten nur einen kurzen Krankheitsverlauf und befanden sich wahrscheinlich schon im abheilenden Stadium der Erkrankung.

Bei der chronisch-proliferativen Glomerulonephritis wiesen die meisten Capillarbasalmembranen eine normale Breite bis zu 400 nm auf, mit Ausnahme weniger Fälle, in denen eine stärker verdickte Basalmembran (20,8%) gefunden wurde. Etwa 60% der Fälle von chronisch proliferativer Glomerulonephritis

waren morphologisch nur geringfügig verändert. Sie zeigten eine leichte Zellproliferation und charakteristische Ablagerungen im Mesangium, jedoch keine lobulären oder sklerosierenden Veränderungen.

Einfluß des Hochdrucks

Obwohl die elektronendichten Ablagerungen unabhängig vom Hochdruck aufzutreten scheinen, zeigten die Patienten mit proliferativer Glomerulonephritis und lange bestehendem Hochdruck (Hochdruckgruppe) doch eine deutliche Verdickung der Basalmembranen gegenüber der Gruppe mit nephrotischem Syndrom. Die unregelmäßige, knötchenförmige Verdickung, die bei der Gruppe mit nephrotischem Syndrom nicht auftrat, war bei der Gruppe mit Hochdruck regelmäßig zu beobachten. Gelegentlich konnten vermehrt kollagene Fibrillen und kleine, dichte Granula in dem verdickten Mesangium beobachtet werden. Die Fälle mit gleichzeitig bestehendem nephrotischem Syndrom und Hochdruck zeigten gewöhnlich sowohl eine Verdickung des Mesangiums als auch eine Verbreiterung der Capillarbasalmembranen. Die Mesangiumverdickung wurde nicht nur in der Hochdruckgruppe beobachtet, sondern auch in den Fällen mit sehr gering ausgeprägter Glomerulonephritis und bei Personen höheren Alters. Jedoch war die Verdickung bei diesen nicht so ausgeprägt wie bei der Gruppe mit Hochdruck. Die Mesangium-Verdickung ist immer ein regelmäßig zu erhebender Befund bei bestehender Hypertonie.

Die Zellproliferation in den Glomerula

Bei allen entzündlichen Reaktionen in den Glomerula fanden sich verschiedene Stadien cellulärer Proliferation mit Ausnahme der hyalin veränderten Glomerula. Die Verteilung der proliferierenden Zellen entsprach dem Ausmaß und Stadium des jeweiligen entzündlichen Prozesses. In der akuten Phase fanden sich überwiegend polynucleäre Zellen, während im chronischen Stadium hauptsächlich Rundzellen angetroffen wurden. In diesen Fällen war es nicht sehr leicht, lichtmikroskopisch diese Entzündungszellen, in den meisten Fällen Lymphocyten, von weitgehend identisch aussehenden Mesangium- und Endothelzellen zu unterscheiden. Elektronenmikroskopisch fanden wir eine große Anzahl von Lymphocyten und Monocyten, die in den Capillarlumina in fast allen Fällen anzutreffen waren. Diese Zellen lagen bevorzugt im axialen Bereich der Capillarschlingen oder fanden sich penetrierend zwischen den Endothel- oder Mesangiumzellen (Abb. 7). Es zeigte sich, daß einige der Zellen, die an der mesangialen Proliferation beteiligt sind, aus Lymphocyten und Monocyten bestehen. Wir sind gegenwärtig nicht in der Lage, mit Sicherheit auszusagen, wie groß der Anteil hämatogener Entzündungszellen bei der mesangialen und endothelialen Proliferation ist.

Veränderungen der Podocyten

Die ausgeprägteste Veränderung an den Podocyten war die Fusion der Fußfortsätze. Das Ausmaß der Fusion entsprach der Schwere der Albuminurie. In Fällen von sehr starker Albuminurie konnte eine diffuse Verschmelzung der Fußfortsätze, unabhängig von sonstigen Veränderungen in den Glomerula, beobachtet werden (Abb. 5). Bemerkenswert war die sehr schnelle Wiederherstellung der Podocytenstruktur nach Verschwinden der Albuminurie. In Fällen von massi-

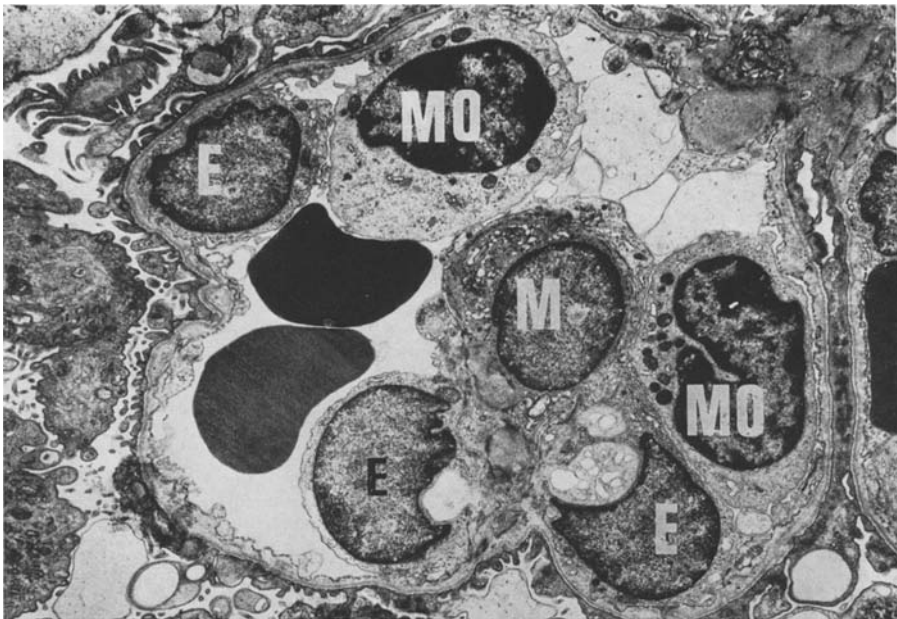


Abb. 7. Geringe chronisch-proliferative Glomerulonephritis bei einem 40jährigen Patienten. Auffallend ist die Infiltration der Capillarschlingen mit Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten. Vergr. 6000 \times

ver Eiweißausscheidung zeigten sich beträchtliche Vacuolen in den Podocyten, teils mit, teils ohne begrenzende Membran (Abb. 5). Es wird für möglich gehalten, daß in diesen Vacuolen Albumin gespeichert wird, das durch das Cytoplasma der Podocyten geschleust wird.

Die dichten, ovoiden Körper, die beim akuten oder toxischen Glomerulumschaden in den Podocyten gefunden wurden, waren zahlenmäßig bei der persistierenden (postakute Form nach Bohle, 1964) und chronisch-proliferativen Glomerulonephritis sehr gering. Eine andere bemerkenswerte Veränderung der Podocyten war die Ausbildung von Mikrovilli an der Oberfläche der Zellen (Abb. 5). Die Mikrovilli konnten regelmäßig bei mäßigen bis schwer ausgeprägten Glomerulumläsionen, unabhängig von sonstigen pathomorphologischen Veränderungen in den Glomerula beobachtet werden.

Veränderungen des Endothels

Die Veränderungen der Endothelzellen in den Capillarschlingen bei persistierender und chronischer proliferativer Glomerulonephritis waren in den hier untersuchten Fällen sehr viel geringer ausgeprägt als bislang allgemein angenommen worden ist. Wir halten es für wahrscheinlich, daß die Endothelzellproliferation durch Kollaps bzw. Schrumpfung der beteiligten Capillarschlingen vorgetäuscht wird. Degenerative Strukturveränderungen oder Lysosomenvermehrung in den Endothelzellen konnten in dem hier untersuchten Material nur ausnahmsweise beobachtet werden.

Diskussion

Zahlreiche Arbeitsgruppen (Alousi u. Mitarb., 1969; Farquhar u. Mitarb., 1957; Fenndl u. Mitarb., 1969; McKay u. Mitarb., 1966; Movat u. Mitarb., 1962; Trump u. Mitarb., 1962) berichten über Ablagerungen von elektronendichtem Material in den Basalmembranen der Glomerulumcapillaren und in der Mesangiummatrix bei verschiedenen entzündlichen Glomerulomerkrankungen. Allgemein wird von den Autoren angenommen, daß diese Ablagerungen entweder Reaktionsprodukte entzündlicher Vorgänge in den Glomerula darstellen oder durch Entzündungsprozesse in anderen Organen hervorgerufen werden (Berege u. Mitarb., 1970; Chase, 1967; Cochrane u. Mitarb., 1965, 1968; Dixon, 1968; Edgington, 1967; Heymann u. Mitarb., 1959, 1961; Masugi u. Mitarb., 1934). Der elektronenmikroskopische Kontrast dieses Materials nimmt mit der Dauer der Erkrankung ab, bis schließlich kein Dichteunterschied zu dem eigentlichen Basalmembranmaterial mehr besteht (Bohle, 1964; Movat u. Mitarb., 1962; Zollinger u. Mitarb., 1969). Wir sind der Auffassung, daß dieses Phänomen zur elektronenmikroskopischen Differenzierung zwischen persistierender (postakute Form nach Bohle, 1964) und chronischer proliferativer Glomerulonephritis herangezogen werden kann.

Obwohl nach unseren Befunden diese im angelsächsischen Schrifttum als „humps“ bezeichneten elektronendichten Stoffe in der Basalmembran relativ schnell ihren Kontrast in Fällen von schwerer Albuminurie verlieren, wie es auch Osawa u. Mitarb. (1966) berichten, scheinen die Ablagerungen in der Mesangiummatrix relativ lange ihre elektronenoptische Dichte zu bewahren, auch in Fällen mit nephrotischem Syndrom. In Übereinstimmung mit der von Ellis (1942) erstmals aufgestellten Klassifikation des nephrotischen Syndroms in zwei verschiedene Typen stehen die Befunde von Allen (1955), Bell (1950), Churg u. Mitarb. (1965) und Heptinstall (1966). Danach handelt es sich bei dem einen Typ um die membranöse Form (perimembranöser Typ nach Bohle, 1969), die fast immer von einer schweren Albuminurie begleitet wird, und bei dem anderen Typ um eine morphologisch uneinheitliche und bislang nicht genau faßbare Form. Für letztere werden demnach von den einzelnen Autoren unterschiedliche Bezeichnungen vorgeschlagen: Lobulärer Typ (Allen, 1955), gemischte Lipoidnephrose (Bell, 1950), Fußfortsatztyp (Churg u. Mitarb., 1965), lichtmikroskopisch normaler Typ (Ellis, 1942), Lipoidnephrose (Heptinstall, 1966) (vgl. auch Brewer, 1964; Folli u. Mitarb., 1958; Habib u. Mitarb., 1961; McGovern, 1967).

Wir halten auf Grund unserer Befunde das nephrotische Syndrom — ausgenommen die membranöse Glomerulonephritis — für den Ausdruck verschiedener entzündlicher Prozesse. Die unterschiedlichen Proliferationsvorgänge in den Glomerula und die elektronendichten Ablagerungen in der Basalmembran können auch bei der sog. idiopathischen Nephrose beobachtet werden (Rotter, 1965; Wehner, 1968). Die Vielfalt der feinstrukturellen Befunde beim nephrotischen Syndrom hängt nach unserer Ansicht ab von der Art und Schwere der Entzündung, der Dauer der Erkrankung und der Sensitivität des Patienten. Die Glomerulumstruktur ist bei noch nicht lange bestehender Albuminurie, unabhängig von ihrer Schwere, entweder normal oder nur geringfügig verändert, abgesehen von der Fusion der Fußfortsätze der Podocyten. Man könnte diese Form nach Ellis (1942) als Typ mit normalen Glomerula, nach Churg u. Mitarb.

(1965) als Fußfortsatztyp oder nach Vorschlägen anderer Autoren (Folli u. Mitarb., 1958; Habib u. Mitarb., 1961; Heptinstall, 1966; McGovern, 1967) als Lipoidnephrose bezeichnen. Auf der anderen Seite zeigt die Gruppe mit lange bestehender oder rezidivierender Nephrose meist eine ausgeprägte Verdickung der Basalmembran, verbunden mit einer Vielfalt anderer morphologischer Alterationen in den Glomerula. Diese Form sollte dem lobulären Typ nach Allen (1965) oder der gemischten Lipoidnephrose nach Bell (1950) entsprechen. Aufgrund unserer Befunde sind wir dagegen nicht in der Lage, zwischen der „idiopathischen, nicht-membranösen Nephrose“ und der „nephrotischen Nephritis“ zu unterscheiden. Wir sind mit Bohle (1964), Rotter (1965) und Dixon (1968) der Meinung, daß diese beiden Formen pathogenetisch und morphologisch sehr eng zusammen gehören. Bezüglich der Entstehung der Albuminurie werden im wesentlichen zwei Möglichkeiten diskutiert: Veränderung der Basalmembran und Schädigung der cellulären Elemente (Thoenes, 1965). Movat (1959) hält eine erhöhte Permeabilität der Capillarbasalmembranen für die vermehrte Eiweißausscheidung für verantwortlich. Nach Farquhar (1957) soll dagegen die Eiweißausscheidung auf eine Alteration der Podocyten als primäre Ursache zurückzuführen sein. Andere Autoren (Churg u. Mitarb., 1962, 1965; Dachs u. Mitarb., 1964; Hardwicke u. Mitarb., 1967; Royer u. Mitarb., 1962; Zollinger, 1966) nehmen die Strukturzerstörung der Capillarbasalmembranen durch massive Ablagerungen als Ursache für eine Albuminurie an.

In einigen Untersuchungen (Alousi u. Mitarb., 1969; Farquhar, 1959; Heymann u. Mitarb., 1961; Takebayashi u. Mitarb., 1971) konnte nachgewiesen werden, daß die Podocyten bzw. Endothelzellen zur Neubildung von Basalmembranen fähig sind. Es fiel auf, daß diese neugebildeten Basalmembranen zwischen den Ablagerungen und den Podocyten bzw. Endothelzellen lagen. Fischer (1962) hat in einer experimentellen Studie festgestellt, daß die Fusion der Fußfortsätze nicht für die Entstehung einer Eiweißausscheidung verantwortlich ist. Alousi u. Mitarb. (1969) konnten nachweisen, daß die subepithelial gelegenen elektronendichten Ablagerungen 2 Wochen vor Beginn einer Eiweißausscheidung und unabhängig von der Verschmelzung der Fußfortsätze auftreten. Menefee u. Mitarb. (1964) glauben auf Grund ihrer Experimente mit Globingranula als Tracer festgestellt zu haben, daß die Capillarbasalmembran aus einem spezifischen thixotropen Gel besteht. Demzufolge soll die Basalmembran eine autonome Funktion beim Filtrationsvorgang haben. Wir sind jedoch der Auffassung, daß der genaue Mechanismus der Eiweißausscheidung noch nicht geklärt ist. Auf jeden Fall scheint aber die Fusion der Fußfortsätze einer weiteren Erhöhung der Capillarpermeabilität für Eiweißkörper entgegenzustehen.

Bezüglich der Dicke der Capillarbasalmembranen in den Glomerula des Menschen werden sehr verschiedene Angaben gemacht. Bergstrand u. Mitarb. (1958) gibt 3500 Å als Durchschnittsmaß an, Bloom u. Mitarb. (1959) 2850 Å, Fischer u. Mitarb. (1964) 5000 Å und Osawa u. Mitarb. (1966) 3146 ± 983 Å. Auf Grund der hier erhobenen Befunde sind wir der Meinung, daß die Breite der Capillarbasalmembran bei Personen, die in ihrem Leben noch keine renale Stimulation erfahren haben, 2000 Å nicht überschreiten sollte. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, daß mit dem Alter die Dicke der Basalmembran zunimmt (Takebayashi, 1969; vgl. Abb. 8). Wir halten es für möglich, daß die in der Litera-

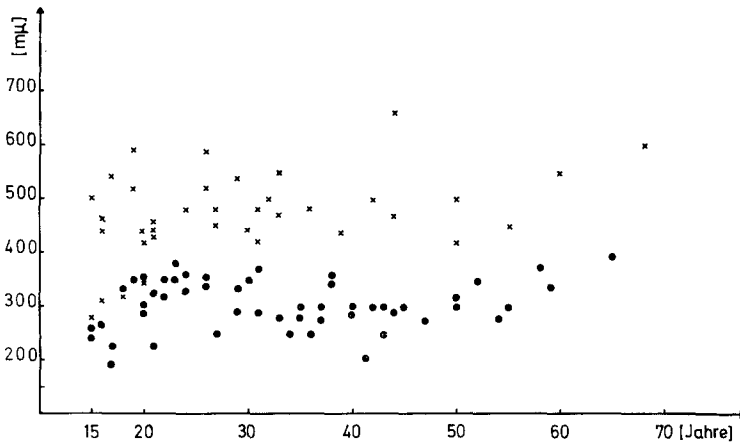


Abb. 8. Dicke der Basalmembranen von Glomerulumcapillaren, gemessen an 86 Punktaten mit persistierender und chronischer proliferativer Glomerulonephritis des Erwachsenen, bezogen auf das Lebensalter (vgl. Tabelle 1). × Mit nephrotischem oder seminephrotischem Syndrom; ● ohne nephrotisches Syndrom

tur angegebenen unterschiedlichen Daten darauf zurückzuführen sind, daß die Werte von Patienten bezogen wurden, die eine symptomfreie Nierenstörung aufwiesen und daß weiterhin der Faktor Alter nicht genügend berücksichtigt worden ist.

Die charakteristische Veränderung an den Glomerula bei Hochdruckpatienten war die sehr unregelmäßige Verdickung des Mesangiums. Hier muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß solche Verdickungen auch durch andere unspezifische renale Stimulationen verursacht werden können. Auch die Dicke der Basalmembran nahm mit der Dauer des Hochdrucks zu. Allerdings war dieses Verhalten nicht immer so deutlich wie beim nephrotischen Syndrom. Auf Grund unserer Untersuchungen und entsprechend früherer Befunde bei experimentell erzeugtem Hochdruck (Takebayashi, 1969) sind wir der Auffassung, daß der Hochdruck als biophysikalische Störung lediglich die Verdickung der Basalmembranen bedingt, während die bei lange bestehendem Hochdruck gewöhnlich zu beobachtende Hyalinisierung der Glomerula durch entzündlichen Kollaps oder Nekrose bedingt ist, welche ihrerseits durch cytotoxische Reaktionen oder durch extraglomeruläre ischämische Mechanismen verursacht werden dürften. Wir halten es für nicht wahrscheinlich, daß die Dickenzunahme der Basalmembranen und die damit verbundene Annäherung der Capillarschlingen zu einer Hyalinisierung führt.

Literatur

- Allen, A. C.: The clinicopathologic meaning of the nephrotic syndrome. *Amer. J. Med.* 18, 267—313 (1955).
 — The kidney, 2nd. edition. New York: Grune & Stratton 1962.
 Alousi, M. A., Post, R. S., Heymann, W.: Experimental autoimmune nephrosis in rats. *Amer. J. Path.* 54, 47—72 (1969).
 Bell, E. T.: Renal disease, 2nd. edition. Philadelphia: Lea & Febiger 1950.
 Beregi, E., Mayersbach, H.: Immunohistologische Untersuchung experimenteller Nephritiden. I. Die Masuginephritis. *Virchows Arch. Abt. B Zellpathologie* 4, 255—245 (1970).

- Beres, J., Kimmelstiel, P.: Glomerulonephritis, observation by light and electron microscopy. *Amer. J. clin. Path.* **46**, 295—304 (1966).
- Bergstrand, A., Bucht, H.: Anatomy of the glomerulus as observed in biopsy material from young and healthy human subjects. *Z. Zellforsch.* **48**, 51—73 (1958).
- Bloom, P. M., Hartmann, J. F., Vernier, R. L.: An electron microscopic evaluation of the normal glomerular basement membrane in man at various ages. *Anat. Rec.* **133**, 251—264 (1959).
- Bohle, A.: Neue pathologisch-anatomische Befunde bei glomerulären Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. J.* **15**, 372—379 (1964).
- Buchborn, E., Edel, E. E., Renner, E., Wehner, H.: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden. *Klin. Wschr.* **47** (14), 733—741 (1969).
- Wehner, H.: Versuch einer Systematik der Glomerulonephritis an Hand von Nierenbiopsien. Symp. Gesellschaft für Nephrol., Wien, Wiener med. Akademie, 335—370 (1969).
- Brewer, D. B.: Renal biopsy. London: Edward Arnold Ltd. 1964.
- Chase, W. H.: The pathogenesis of glomerulonephritis: Review of three types of experimental nephritis. *Canad. med. Ass. J.* **97**, 852—855 (1967).
- Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M. H., Yunis, S. L., Porush, J. G.: Idiopathic nephropathic syndrome in adult. A study and classification based on renal biopsy. *New Engl. J. Med.* **272**, 165—174 (1965).
- Mautner, W., Grishman, E., Eisner, G. M.: Structure of glomerular capillaries in proteinuria. *Arch. intern. Med.* **109**, 97—115 (1962).
- Cochrane, C. G.: A role of polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotic nephritis. *J. exp. Med.* **122**, 99—113 (1965).
- The role of immune complexes and complement in tissue injury. *J. Allergy* **42**, 113—129 (1968).
- Dachs, S., Churg, J., Mautner, W., Grishman, E.: Diabetic nephropathy. *Amer. J. Path.* **44**, 155—168 (1964).
- Dixon, F. J.: The role of the antigen-antibody complex in disease. *Harvey Lect. Ser.* **58**, 21—39 (1968).
- The pathogenesis of glomerulonephritis. *Amer. J. Med.* **44**, 493—498 (1968).
- Edington, T. S., Glasscock, R. J., Dixon, F. J.: Antologous immune complex pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis. *Science* **155**, 1432 (1967).
- Ellis, A.: Natural history of Bright's disease. Clinical, histological and experimental observation. I. Nephritis. *Lancet* **1942**², **34**, 72—78.
- Farquhar, M. G.: Proc. Tenth Annual Conference on the nephrotic syndrome, edited by Jack Metcalf, National Kidney Disease Foundation Inc. P 9—12 (1959).
- Vernier, R. L., Good, R. A.: An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and lupus erythematoses. *J. exp. Med.* **106**, 649—660 (1957).
- — — Studies on familial nephrosis. II. Glomerular changes observed with the electron microscope. *Amer. J. Path.* **33**, 791—817 (1957).
- Fennell, R. H., Jr., Pardo, V. M.: Experimental glomerulonephritis in rats. *Lab. Invest.* **17**, 481—488 (1967).
- Fisher, E. R., Hellstrom, H. R.: Mechanism of proteinuria and ultrastructural correlation of effects of infusion of homologous and heterologous protein (Bovine serum albumine) in the rat. *Lab. Invest.* **11**, 617—630 (1962).
- Peez-Stable, E., Zawadzki, Z. A.: Ultrastructural renal changes in multiple myeloma with comments relative to the mechanisms of proteinuria. *Lab. Invest.* **13**, 1561—1574 (1964).
- Folli, G., Pollack, V. E., Reid, R. T. W., Pirani, C. L., Kark, R. M.: Electron microscopic studies of reversible glomerular lesions in the adult nephrotic syndrome. *Ann. intern. Med.* **49**, 775—795 (1958).
- Habib, R., Michielsen, P., De Montera, E., Ninglais, N., Galle, P., Hamburger, J.: Clinical, microscopic and electron-microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin. In a Ciba Foundation Symposium of Renal Biopsy. London: J. & A. Churchill, Ltd. 1961.
- Hardwicke, J., Blainey, J. P., Brewer, D. B., Soothill, J. F.: The nephrotic syndrome. *Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol.*, Washington 1966, vol. 3, p. 69—82. Basel-New York: Karger 1967.
- Henson, J. B., Gorham, J. R., Tanaka, Y., Padgett, G. A.: The sequential development of ultrastructural lesions in the glomeruli of mink with experimental alcutian disease. *Lab. Invest.* **19**, 153—162 (1968).

- Heptinstall, R. H.: Pathology of the kidney. Boston: Little Brown & Co. 1966.
- Herdson, P. B., Jennings, R. B., Earle, D. P.: Glomerular fine structure in poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Arch. Path.* **81**, 117—129 (1966).
- Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G., Hunter, J. L.: Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspension. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **100**, 660—664 (1959).
- — — — — Pathogenesis of the nephrotic syndrome: Considerations based on clinical and experimental studies. *J. Pediat.* **58**, 609—619 (1961).
- Kimmelstiel, P., Kim, O. J., Beres, J.: Studies on renal biopsy specimens with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. *Amer. J. clin. Path.* **38**, 270—286 (1962).
- Lapp, H.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Glomerulonephritis. *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.*, 49. Tag., S. 80. Stuttgart: Gustav Fischer 1965.
- Madrazo, A., Suzuki, Y., Churg, J.: Radiation nephritis. *Amer. J. Path.* **54**, 507—528 (1969).
- Masugi, M., Sato, Y.: Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch. path. Anat.* **293**, 615—637 (1934).
- McGovern, V. J.: Glomerulonephritis. *Pathology Annual*. **1**, 1—14 (1967).
- McKay, D. G., Margaretten, W., Csavossy, L.: An electron microscopic study of the effect of bacterial toxin on the blood vascular system. *Lab. Invest.* **15**, 1815—1829 (1966).
- Menefee, M. G., Mueller, C. B., Bell, A. L., Myers, I. K.: Transport of globulin by the renal glomerulus. *J. exp. Med.* **120**, 1129—1138 (1964).
- Movat, H. Z., McGregor, D. D.: The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (Lipoid nephrosis) in adults. *Amer. J. clin. Path.* **32**, 109—127 (1959).
- Osawa, G., Kimmelstiel, O., Seiling, V.: Thickness of glomerular basement membrane. *Amer. J. clin. Path.* **45**, 7—20 (1966).
- Rotter, W.: Pathologische Anatomie der Glomerulonephritis. *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.*, 49. Tag., S. 67. Stuttgart: Gustav Fischer 1965.
- Royer, P., Habib, R., Vermeil, G., Mathieu, H., Alzon, M.: Les glomérulonéphritis prolongées de l'enfant. A propos de quatre aspects anatomiques révélés par la biopsie rénale. *Ann. Pédiat.* **38**, 173—188 (1962).
- Steiner, J. W., Huhn, D.: The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis. *Lab. Invest.* **11**, 117—132 (1962).
- Takebayashi, S.: Ultrastructural studies on glomerular lesions in experimental hypertension. *Acta. path. jap.* **19**, 179—200 (1969).
- Giese, W., Manitz, G., Hotta, S., v. Bassewitz, D. B., Themann, H.: Ultrastrukturelle Aspekte der membranösen Glomerulonephritis im nephrotischen Syndrom. Im Druck.
- Thoenes, W.: Feinstrukturen des normalen und des funktionsgestörten Nephron. *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path.*, 49. Tag., S. 14. Stuttgart: Gustav Fischer 1965.
- Trump, B. F., Benditt, E. P.: Electron microscopic studies of human renal disease. Observation of normal visceral glomerular epithelium and its modification in disease. *Lab. Invest.* **11**, 753—771 (1962).
- Wehner, H.: Zur Frage der glomerulären Zellproliferation bei akuter membranöser Glomerulonephritis. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **52**, 288—293 (1968).
- Duchatschek, H.: Zur Frage der glomerulären Zellproliferation bei der chronisch-membranösen (perimembranösen) Glomerulonephritis. *Symp. d. Ges. f. Nephrol.*, Wien 1968, S. 393—403. Wien: Verlag der Wiener med. Akademie 1969.
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr/Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Rohr, H. P.: Glomeruläre Narben und Nephrotisches Syndrom (Licht- und elektronenmikroskopisch). *Symp. d. Ges. f. Nephrol.*, Wien 1968, S. 429—432. Wien: Verlag der Wiener med. Akademie 1969.

Prof. Dr. Willy Giese
 Direktor des Pathologischen Instituts
 der Westfälischen Wilhelms-Universität
 BRD-44 Münster i. Westf., Westring 17
 Deutschland