

Feinstrukturelle Aspekte der membranösen Glomerulonephritis bei nephrotischem Syndrom

S. TAKEBAYASHI*, W. GIESE, G. MANITZ, O. HOTTA, D. B. v. BASSEWITZ
und H. THEMANN**

Pathologisches Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. W. Giese), Abteilung für Medizinische Ultrastrukturforschung im Institut für Medizinische Physik (Direktor: Prof. Dr. G. Pfefferkorn) der Wilhelms-Universität Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. W. H. Hauss) und II. Medizinische Klinik der Universität Nagasaki (Direktor: Prof. Dr. S. Osazima)

Eingegangen am 29. März 1971

Electron-Microscopic Changes of Membranous Glomerulonephritis with the Nephrotic Syndrome

Summary. The electron microscopic findings in membranous glomerulonephritis from 27 German and 25 Japanese adult patients with nephrotic syndrome have been described.

At the beginning of the disease massive deposits were seen in the epimembraneum of the capillary loops. In chronic cases these deposits were found at the epithelial side of the basement membrane, which also showed marked but irregular thickening.

The older deposits become less electron dense or even translucent while new basement membrane was synthesized between the deposits and the podocytes.

No qualitative relationship was found to exist between the thickening of the basement membrane due to the deposition of dense materials and clinical data of the patients. The frequency of membranous glomerulonephritis in nephrotic syndrome was less than had been expected. There were no differences qualitatively and quantitatively between German and Japanese cases.

The mixed type of membranous and proliferative glomerulonephritis and its clinicopathological behaviour are discussed.

Zusammenfassung. 52 Nierenpunktate von Erwachsenen aus Deutschland und Japan wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Während bei frischen Fällen charakteristische elektronendichte Ablagerungen im Epimembraneum nachgewiesen werden, sind diese Ablagerungen bei länger verlaufender Erkrankung in der epithelialen Seite der unregelmäßig verdickten Basalmembran lokalisiert. Die älteren Ablagerungen sind von geringerer Elektronendichte. Zwischen diesen Ablagerungen und den Podocyten liegt eine neu gebildete Basalmembran.

Die Häufigkeit der membranösen Glomerulonephritis bei nephrotischem Syndrom ist in unserem Untersuchungsgut geringer als allgemein angenommen. Unterschiede zwischen deutschen und japanischen Patienten sind qualitativ und quantitativ nicht feststellbar.

Der Mischtyp der membranösen proliferativen Glomerulonephritis und sein klinisches und feinstrukturelles Verhalten wird diskutiert.

* Dozentenstipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung. Anschrift des Autors: Prof. Dr. S. Takebayashi, Department of Pathology Nagasaki University, School of Medicine, Nagasaki, Japan.

** Sonderdrucke: Prof. Dr. H. Themann, Institut für Medizinische Physik, Abteilung für Ultrastrukturforschung, 44 Münster, Westring 3.

Einleitung

Die Angaben über die Häufigkeit der membranösen Glomerulonephritis beim nephrotischen Syndrom von Erwachsenen sind in der darüber vorliegenden Literatur sehr unterschiedlich (Robson, 1967; Sharpstone u. Mitarb., 1969). Als Ursache dafür müssen in erster Linie sowohl die zugrunde gelegten Kriterien für die Auswahl der Patienten als auch die angewandten unterschiedlichen Untersuchungstechniken mit der anschließenden Befunderhebung in Betracht gezogen werden. Es ist auffallend, daß die angegebenen histologischen Kriterien der membranösen Glomerulonephritis eine eindeutige Abhängigkeit von der jeweils benutzten histologischen Untersuchungsmethode erkennen lassen. Befunde, die an Paraffinschnitten bei üblichen Färbemethoden durchgeführt wurden, unterscheiden sich von solchen, die an mit Perjodsäuresilbermethenamine gefärbten Semidünnschnitten erhoben wurden. Ausschließlich elektronenoptisch durchgeführte Untersuchungen stellen andere morphologische Merkmale der membranösen Glomerulonephritis in den Vordergrund. In der vorliegenden elektronenmikroskopischen Untersuchung, die sich mit Nierenpunktaten von Erwachsenen aus Deutschland und Japan befaßt, soll der Versuch unternommen werden, die membranöse Glomerulonephritis beim nephrotischen Syndrom unter Beachtung definierter Merkmale zu beschreiben. Darüber hinaus soll versucht werden, die unterschiedlichen Ablagerungen bei membranöser Glomerulonephritis zu erfassen und ihr morphologisches Verhalten im Bezug auf die Erkrankungsdauer zu untersuchen. Außerdem sollen die feinstrukturellen Befunde der membranösen Glomerulonephritis mit dem Mischtyp der membranösen proliferativen Glomerulonephritis verglichen werden.

Material und Methode

Das diesen Untersuchungen zugrunde liegende Material entstammt der Medizinischen Klinik und Poliklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. W. Hauss), der Poliklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. H. Losse) und der II. Medizinischen Klinik Nagasaki (Direktor: Prof. Dr. S. Osazima). Die Punktate wurden in der Zeit von 1967—1970 gewonnen. Alle Patienten waren über 15 Jahre alt. Die klinischen Kriterien für das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms sind: 1. Andauernde Proteinurie (über 3,5 g/Tag), 2. Hypoproteinämie (Gesamtproteine unter 6,0 g-%), 3. Hypoalbuminämie (unter 3 g-%) sowie 4. gelegentlich auftretende Hypercholesterinämie (über 250 mg-%) und 5. gelegentlich auftretende Ödeme. Diese Kriterien wurden von der Nephrotic Division of the Japanese Nephrological Society festgelegt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden 27 Nierenpunktate aus Deutschland und 25 Nierenpunktate aus Japan in 2,25% Glutaraldehyd (0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,4) für 2 Std bei 4°C fixiert und 12—14 Std in dem angegebenen Puffer gewässert. Die Nachfixierung erfolgte in 1,33% Osmiumsäure. Nach der Entwässerung wurde das Gewebe in Epon 812 eingebettet. Zur Orientierung wurden Toluidinblau-gefärbte Semidünnschnitte verwandt. Die Dünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Zur Durchmusterung der Präparate wurde ein Siemens-Elmiskop I und ein JEM 7 A verwandt.

Ergebnisse

Von den 52 Fällen mit nephrotischem Syndrom weisen 16 Fälle eine membranöse Glomerulonephritis auf (Tabelle 1). Die klinischen Daten werden in Tabelle 2 mitgeteilt. 12 dieser Fälle werden als mittelschwere und schwere membranöse Glomerulonephritis diagnostiziert. In diesen Fällen zeigen sich ausgeprägte Ablagerungen im Epimembraneum, die in ihrer Struktur den „doms“ ähneln

Tabelle 1. *Material und Einteilung der Fälle*

	Fälle
Fälle aus Deutschland	
Proliferative Glomerulonephritis	
leichte Form	7
mittelschwere Form	8
schwere Form	4
Membranöse Glomerulonephritis	
mittelschwere Form	4
schwere Form	2
Mischtypen	2
Fälle aus Japan	
Proliferative Glomerulonephritis	
leichte Form	6
mittelschwere Form	7
schwere Form	4
Membranöse Glomerulonephritis	
mittelschwere Form	1
schwere Form	5
Mischtypen	2
Gesamtzahl	52

Tabelle 2. *Klinische Werte der Patienten mit membranöser Glomerulonephritis*

Nr.	Alter	Ge- schlecht	Protein- urie (g/Tag)	Gesamt- eiweiß (g-%)	Albumine (rel. %)	Chole- sterin (mg-%)	Blutdruck (mm Hg)
Deutsche Fälle							
1	15	♀	8~10	5,3	46,8	240	125—85
2	19	♂	7,5	5,0	36,0	436	150—80
3	20	♂	6~3,5	5,6	41,2	364	150~160/90~100
4	26	♂	6~10	4,7	47,9	342	130—80
5 ^a	30	♀	3~5	5,7	54,2	294	145—80
6	35	♂	3~5	4,9	42,4	419	120—70
7	44	♀	9,5	4,2	46,1	283	180~120/120~80
8 ^a	55	♂	12,0	5,5	30,8	567	160—75
Japanische Fälle							
9	18	♂	9,8	5,2	30,4	308	108—60
10 ^a	18	♀	3~6	6,0	48,5	320	106—50
11	20	♀	5~10	5,0	49,1	252	145—100
12	20	♂	4,0	3,8	35,5	550	120—80
13	20	♀	9~12	4,4	40,5	480	130—90
14 ^a	26	♀	5,2	4,7	50,9	340	130—94 ^b
15	33	♂	5,5	4,6	40,9	380	132—92
16	41	♀	6~8	5,6	48,9	310	120—80

^a Mischtypen.^b Nach 45 Monaten erneute Nierenbiopsie nach Steroidbehandlung. Albuminurie 1,0 g/Tag
Sonstige Werte im Normbereich.

(Abb. 1, 2, 6a). Die Ablagerungen können auch in der epithelialen Seite der auf-fallend verdickten Basalmembran der Capillarschlingen lokalisiert sein (Abb. 2, 3, 6c). Dieses elektronendichte Material wird nur bei relativ frischen Fällen im Epimembraneum abgelagert (Abb. 6a), während es bei länger bestehender Erkrankung in der epithelialen Seite der verdickten Basalmembran anzutreffen ist (Abb. 6c). Einige Ablagerungen verlieren bei protrahiert verlaufender Erkrankung zunehmend an Elektronendichte, wobei eine feingranuläre oder netzwerkähnliche Substruktur oder Aufhellung nachgewiesen werden kann (Abb. 3, 6b, 6d). Zwischen den Ablagerungen und den Podocyten bildet sich häufig eine dünne Basalmembran, die zunächst nur im Bereich der Ablagerungsherde gefunden wird (Abb. 6b). In Fällen mit diffusen Ablagerungen, deren Elektronendichte ebenfalls abgenommen hat, kann schließlich eine kontinuierliche neu synthetisierte Basalmembran zwischen den Podocyten und den Ablagerungen beobachtet werden, die das auf der alten Basalmembran deponierte Material gegen die Podocyten abgrenzt (Abb. 6d). Diese Veränderungen finden sich überwiegend in Fällen, bei denen die Krankheit länger als 1 Jahr besteht. Die Ablagerungen bei membranöser Glomerulonephritis werden nicht ausschließlich in den Basalmembranen der Capillaren, sondern auch in der Mesangiummatrix gefunden (Abb. 2). In 4 Fällen zeigen sich hier nur geringfügige Alterationen. Diese Veränderungen bestehen lichtmikroskopisch in einer schwachen cellulären Proliferation der Glomerula mit einer geringfügigen Verdickung der axialen Anteile durch PAS-positives Material und normal oder leicht verdickten Capillarschlingen. Wegen der Ähnlichkeit der pathomorphologischen Veränderungen bei leichter proliferativer Glomerulonephritis ist es außerordentlich schwierig, diese Gruppe lichtmikroskopisch abzugrenzen. Obwohl in 3 Fällen die Basalmembran der Capillarschlingen elektronendichte Ablagerungen an der epithelialen Seite der Basalmembran der Capillarschlingen gefunden werden (Abb. 4). Diese Ablagerungen finden sich häufig, wenn die Basalmembran gegen die Podocyten vorgewölbt ist. Der elektronenmikroskopische Kontrast der Ablagerungen ist in einigen Fällen vermindert. Eine Neubildung der Basalmembran zwischen den Ablagerungen und den Podocyten wird häufig beobachtet.

Der 4. Fall der oben angeführten Gruppe, der über 45 Monate ein nephrotisches Syndrom aufwies, wird als leichte membranöse Glomerulonephritis oder als ein Mischtyp der leichten membranösen proliferativen Glomerulonephritis bewertet (Abb. 5a). Nach Steroidbehandlung zeigt sich elektronenmikroskopisch folgender Befund: Charakteristische elektronendichte oder weniger elektronendichte Ablagerungen, wie sie vor Behandlung gefunden wurden, können nur noch vereinzelt nachgewiesen werden. Die Fußfortsätze der Podocyten sind wieder hergestellt und die überwiegende Anzahl der Basalmembranen der Capillarschlingen sind unauffällig und ohne Zeichen für das Vorliegen einer membranösen Glomerulonephritis (Abb. 5b).

Ein Vergleich der klinischen Daten mit den histologischen Befunden zeigt keine Korrelation. Es besteht keine Beziehung zwischen der Dicke der Basalmembranen und einer Proteinurie.

Es kann weiterhin festgestellt werden, daß zwischen den japanischen und deutschen Fällen mit einer typischen membranösen Glomerulonephritis bei nephrotischem Syndrom keine morphologischen Unterschiede bestehen.

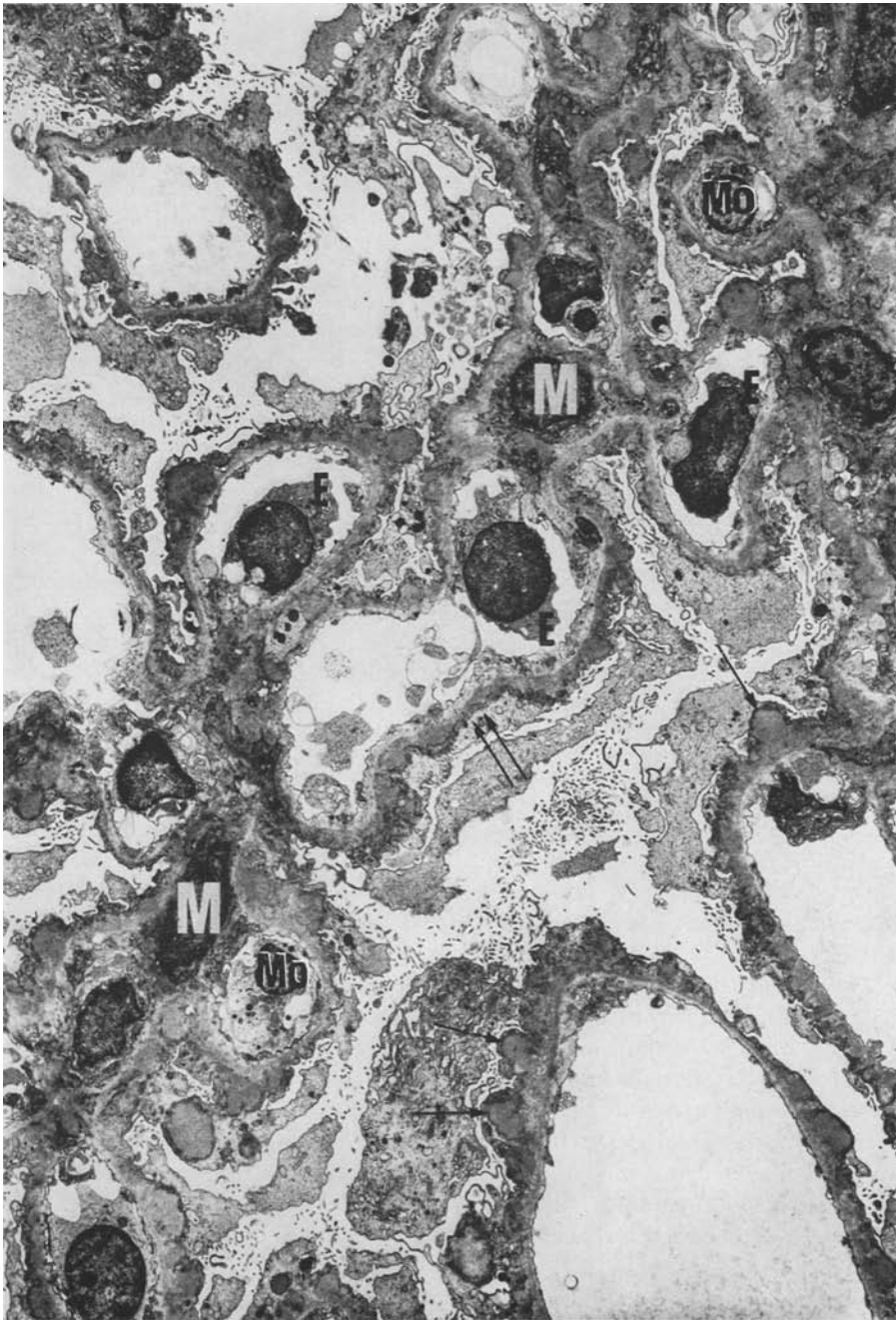


Abb. 1. Ausgeprägte unregelmäßige Verdickung der Basalmembranen der Capillarschlingen und der Mesangiummatrix mit zahlreichen elektronendichten Ablagerungen (Pfeil) im Epimembraneum. Man beachte die diffuse Verschmelzung der Fußfortsätze (Doppelpfeil) und die villöse Transformation der Podocyten. Monocyten (*Mo*) in den Capillarschleifen, *E* Endothel, *M* Mesangiumzelle. Vergr. 2000×



Abb. 2. Zahlreiche elektronendichte Ablagerungen werden an der epithelialen Seite der Basalmembranen der Capillarschlingen beobachtet (Pfeil). Die Basalmembran ist unregelmäßig verdickt. Weiterhin Ablagerungen in dem Mesangium. Vollständiges Verschmelzen der Fußfortsätze und villöse Transformation der Podocyten (*P*) sind deutlich zu erkennen.

E Endothel, *M* Mesangiumzellen. Vergr. 6400×

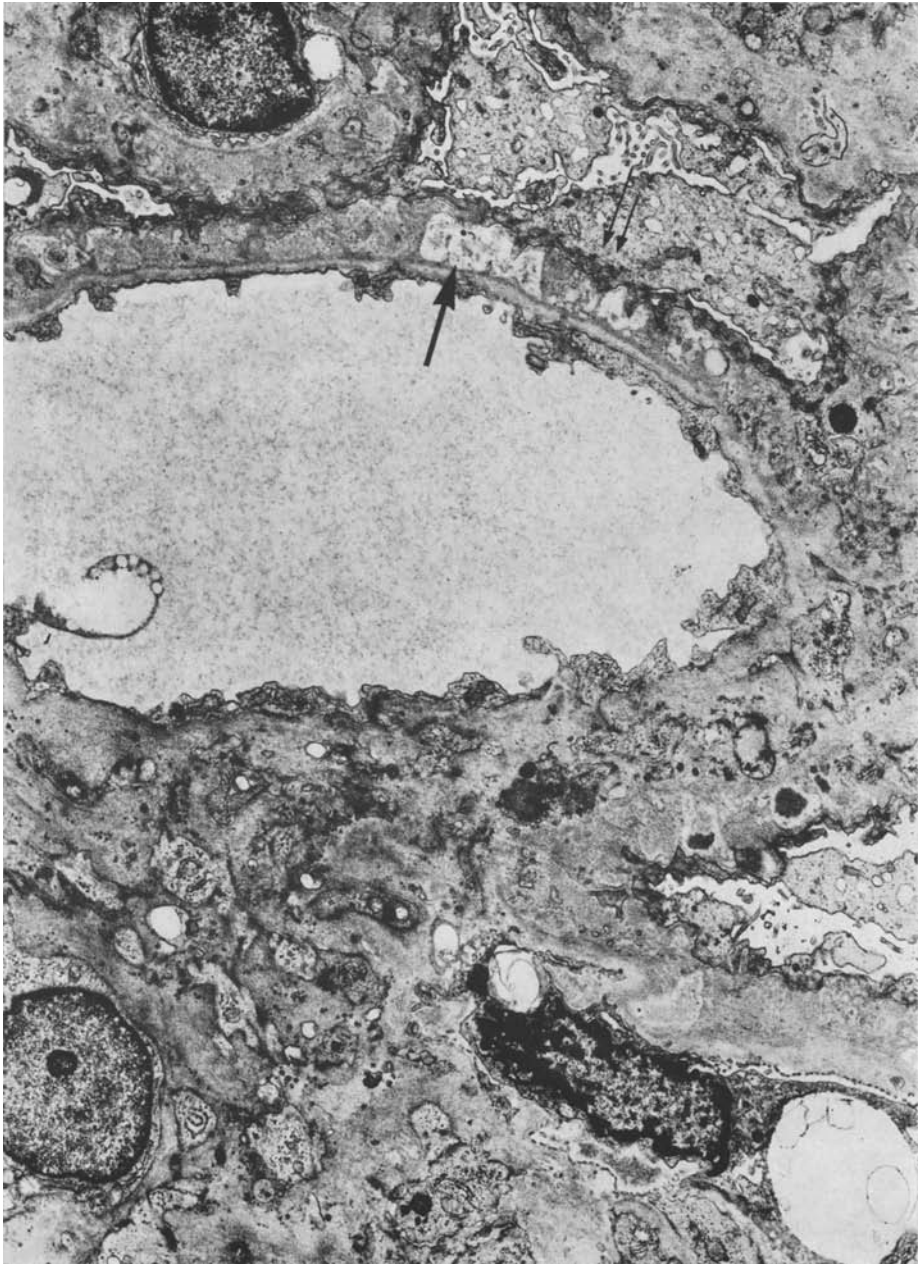


Abb. 3. Aufhellungen in den elektronendichten Ablagerungen der Basalmembran der Capillarschlingen (Pfeil). Man beachte die ausgesprochen starke Verdickung des Mesangiums und das diffuse Verschmelzen der Fußfortsätze (Doppelpfeil). Vergr. 5400 \times

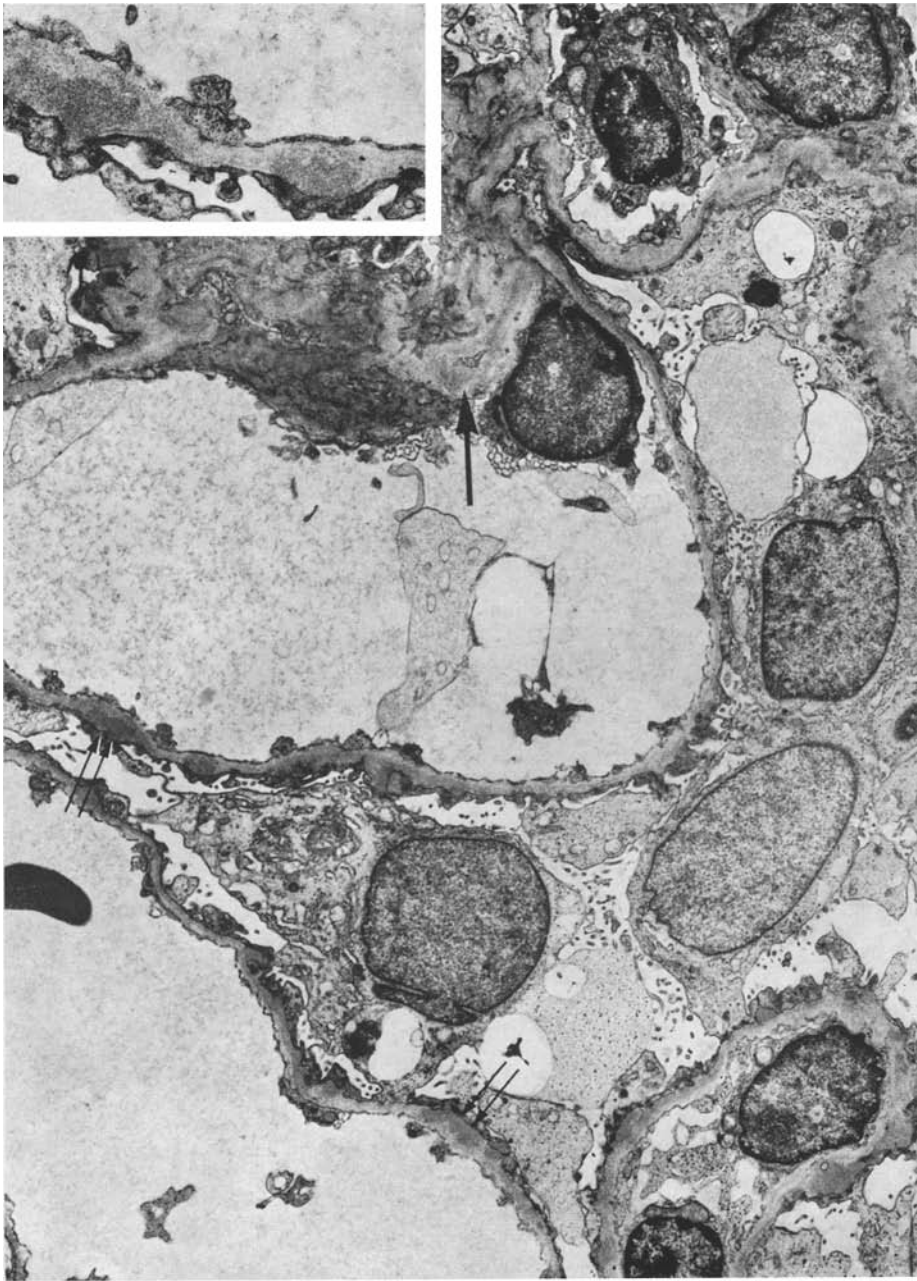


Abb. 4. Membranös-proliferativer Mischtyp der Glomerulonephritis: Es fehlt die deutliche Verdickung der Basalmembran der Capillarschlingen. Die Mesangiummatrix ist sehr unregelmäßig verdickt (Pfeil). An der epithelialen Seite der Basalmembran und im Mesangium werden jedoch kleine elektronendichte Ablagerungen vereinzelt beobachtet (Doppelpfeil). Einsatzbild. Vergr. 3600 \times , Einsatzbild 14000 \times

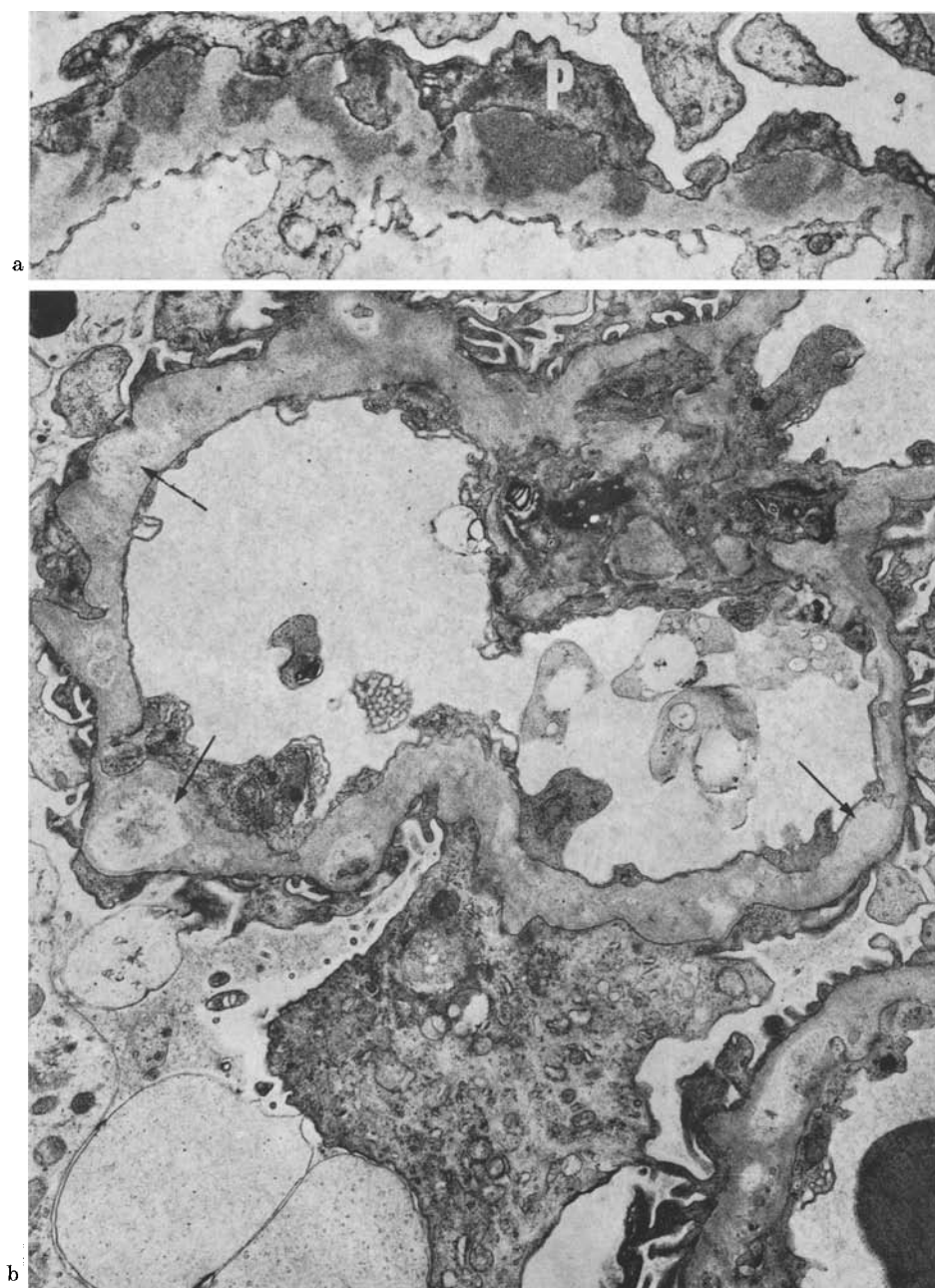


Abb. 5. a Multiple elektronendichte Ablagerungen mit schmalen Vorwölbungen der Basalmembran gegen die Podocyten (P). Patient mit nephrotischem Syndrom. Vergr. 6000 \times . b Das Bild stammt von demselben Patienten wie in Abb. 5a. Das Punktat wurde 45 Monate nach Steroidbehandlung gewonnen. Die Ablagerungen sind wenig elektronendicht und von einer granulären Substruktur (Pfeil). Elektronendichte Ablagerungen wie in Abb. 5a können nicht beobachtet werden. Einige Fußfortsätze sind neu gebildet. Vergr. 7200 \times

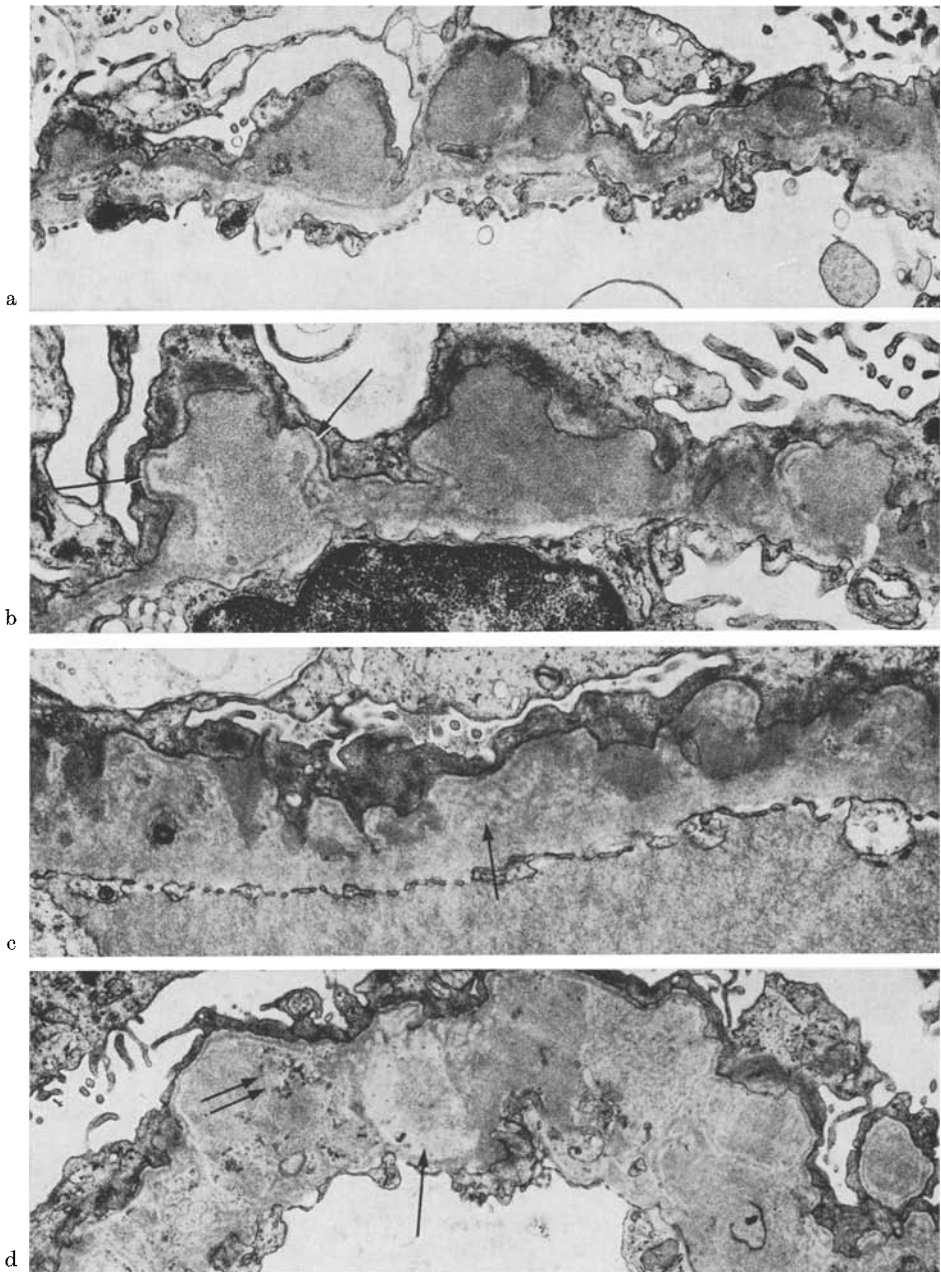


Abb. 6. a Typische elektronendichte Ablagerungen im Epimembraneum bei membranöser Glomerulonephritis. Vergr. 14500 \times . b Typische Ablagerungen bei membranöser Glomerulonephritis. In einigen Teilen sind die Ablagerungen von unterschiedlicher Elektronendichte. Eine neue Basalmembran (Pfeil) ist in der Nähe der Podocyten sichtbar. Vergr. 17000 \times . c Unregelmäßige, erhebliche Verdickung der Basalmembranen mit netzförmigen (Pfeil) und elektronendichten Ablagerungen. Vergr. 13000 \times . d Deutliche Verdickung der Basalmembran mit Aufhellungen (Pfeil) der elektronendichten Ablagerungen und eingeschlossenen Granula (Doppelpfeil). Die neue Basalmembran ist in der Nähe der Podocyten sichtbar. Vergr. 12500 \times

Diskussion

Über die histologischen Kriterien der membranösen Glomerulonephritis bestehen bis heute keine einheitlichen Auffassungen. Movat u. Mitarb. (1959), Bohle u. Mitarb. (1969) und Sharpstone u. Mitarb. (1969) sind der Ansicht, daß die Ablagerungen bei membranöser Glomerulonephritis im Epimembraneum der Capillarschlingen lichtmikroskopisch mit der Perjodsilbermethenaminefärbung dargestellt werden können. Nach Rotters (1965) Ansicht sollte die Diagnose der membranösen Glomerulonephritis elektronenoptisch gestellt werden. Lapp (1965) ist der Auffassung, daß in einigen Fällen von membranöser Glomerulonephritis elektronendichte Ablagerungen an der epithelialen Seite der nicht verbreiterten Basalmembran auftreten, was als ein Anfangsstadium der membranösen Glomerulonephritis gedeutet wird. Churg u. Mitarb. (1965) halten die Differenzierung zwischen fortgeschrittener und leichter membranöser Glomerulonephritis für möglich, da die Ablagerungen der fortgeschrittenen Form meistens im Epimembraneum liegen, während bei der leichten Form sich diese Ablagerungen in der epithelialen Seite der Basalmembran befinden. Die Basalmembran ist in diesen Fällen leicht gegen die Podocyten vorgewölbt. Die Veränderungen, die Lapp (1965) als charakteristisch für das Anfangsstadium der membranösen Glomerulonephritis hält, entsprechen nach Churg u. Mitarb. (1965) den leichten Fällen dieser Erkrankung. 4 Fälle aus unserem Untersuchungsmaterial werden entsprechend der Beschreibung von Churg u. Mitarb. (1965) der leichten Form der membranösen Glomerulonephritis zugeordnet. Diese Fälle sind jedoch lichtmikroskopisch wahrscheinlich den leichten proliferativen Glomerulonephritisfällen oder der Gruppe des „minimum change type“ zuzuordnen (Burch u. Mitarb., 1962). Die kleinen elektronendichten Ablagerungen in der Basalmembran dieser Fälle können lichtmikroskopisch mit keiner Färbung dargestellt werden. Die milde membranöse „Nephropathie“ ist im Bezug auf klinische Daten und Verlauf nicht mit der typischen membranösen Glomerulonephritis zu vergleichen (Sharpstone u. Mitarb., 1969). Diese milde membranöse Nephropathie wird dem „minimum change type“ zugeordnet. Die von uns beschriebenen 4 Fälle der leichten membranösen Glomerulonephritis verloren später ihre Proteinurie entweder spontan oder unter der Therapie. Wir sind der Ansicht, daß diese Fälle einem gemischten Typ der membranösen Glomerulonephritis und proliferativen Glomerulonephritis zugeordnet werden sollten, und stimmen mit Rotter (1963) überein, der einen Mischtyp der membranösen proliferativen Glomerulonephritis beschrieb. Eine endgültige Aussage betreffs der Zuordnung dieser Fälle ist jedoch nur dann möglich, wenn zahlenmäßig mehr Patienten erfaßt werden können.

Nach Lapp und Movat ist die Verdickung der Basalmembran der Capillarschlingen bei membranöser Glomerulonephritis möglicherweise durch eine Plasma-insudation und Präcipitation bei fortbestehender Proteinurie verursacht (Lapp, 1965; Movat u. Mitarb., 1959). Wir neigen zu der Auffassung, daß ein Fortbestehen der Proteinurie nur zu einer diffusen homogenen und glatten Verdickung der Basalmembranen führt (Takebayashi u. Mitarb., 1971). Wie aus morphometrischen Untersuchungen hervorgeht, erreicht die Basalmembran bei bestehender Proteinurie eine Dicke von etwa 600 nm. Im Gegensatz dazu konnte festgestellt werden, daß die Basalmembran bei membranöser Glomerulonephritis stark und

unregelmäßig verdickt ist und dabei Werte von 1000—3000 nm erreicht werden. Die Verdickung der Basalmembran der Capillarschlingen bei membranöser Glomerulonephritis scheint im wesentlichen durch massive, wiederholte Ablagerungen von elektronendichtem Material verursacht zu werden. Dieses Material wird als Immunkomplex mit Komplement angesehen (Schäfer u. Mitarb., 1965; Dixon, 1968; Asamer u. Mitarb., 1969). Die Neubildung der Basalmembran erfolgt offensichtlich durch die Podocyten (Kurtz u. Mitarb., 1962; Ooshima u. Mitarb., 1962; Stricker, 1970). Hinsichtlich der Abnahme der Elektronendichte der Ablagerungen sind wir der Auffassung, daß diese vorwiegend aus Lipoprotein bestehenden Substanzen sich durch Autooxidation zu einem alkohollöslichen Komplex umwandeln. Es ist dann nicht ausgeschlossen, daß Anteile der Ablagerungen bei der Gewebspräparation gelöst werden können. Eine nicht so einleuchtende Erklärung für die Abnahme der Elektronendichte der Ablagerungen könnte das Fortbestehen der Proteinurie sein. Das elektronendichte Material müßte dann zusammen mit den Proteinen durch die Basalmembran transportiert werden.

Die Häufigkeit der membranösen Glomerulonephritis bei nephrotischem Syndrom wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben (Robson, 1967 = 38%; Sharpstone u. Mitarb., 1969 = 12%; bei den hier untersuchten Fällen 23%, mit Ausnahme der Mischtypen der membranösen proliferativen Glomerulonephritis). Die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß lichtmikroskopische Untersuchungen an Perjodsilbermethenamine gefärbten Semidünnschnitten oder elektronenmikroskopische Untersuchungen für die Diagnose verwandt wurden. Das Alter der Patienten sollte weiterhin berücksichtigt werden.

Zwischen den deutschen und japanischen Patienten mit membranöser Glomerulonephritis besteht qualitativ und quantitativ kein Unterschied.

Literatur

- Asamer, H., Dittrich, P., Lederer, B.: Die Bedeutung immunhistologischer Befunde für die nephrologische Diagnostik. *Klin. Wschr.* **47**, 759—771 (1969).
- Bohle, A., Buchborn, E., Edel, E. E., Renner, E., Wehner, H.: Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden. *Klin. Wschr.* **47**, 733—741 (1969).
- Burch, R. R., Pearl, M. A., Sternberg, W. H.: A clinicopathological study of the nephrotic syndrome. *Ann. intern. Med.* **56**, 54—67 (1962).
- 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).
- Dixon, F. J.: The pathogenesis of glomerulonephritis. *Amer. J. Med.* **44**, 493—498 (1968).
- Kurtz, S. M., Feldman, J. D.: Experimental study on the formation of the glomerular basement membrane. *J. Ultrastruct. Res.* **6**, 19—27 (1962).
- Lapp, H.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Glomerulonephritis. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 49. Tag., p. 80. Stuttgart: Gustav Fischer 1965.
- 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).
- Ooshima, K., Hatano, M., Maeyama, Y., Sugino, N., Takeuchi, T.: Electron microscopy of the glomerular basement membrane of the rat kidney. *Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol.* **2**, 45—53 (1967).
- Robson, J. S.: *Renal disease*, 2nd. ed., p. 276. Oxford: D. A. K. Black 1967.

- Rotter, W.: Diagnostik durch Nierenbiopsie. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft innere Medizin, 69. Kongr. 1963.
- Pathologische Anatomie der Glomerulonephritis. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 49. Tag., p. 67. Stuttgart: Gustav Fischer 1965.
- Schäfer, H. E., Schäfer, A.: Aspekte zur Immunpathogenese der malignen Hypertonie. Med. Welt **21**, 1144—1150 (1965).
- Sharpstone, P., Ogg, C. S., Cameron, J. S.: Nephrotic syndrome due to primary disease in adult: II. A controlled trial of prednisolone and azothioprine. Brit. med. J. **1969****II**, 535—539.
- Striker, G. E., Smuckler, E. A.: An ultrastructural study of glomerular basement membrane synthesis. Amer. J. Path. **58**, 531—556 (1970).
- Takebayashi, S., Giese, W., Manitz, G., Mönninghoff, W., Themann, H.: Feinstrukturelle Aspekte der menschlichen Glomerulonephritis. I. Proliferative Glomerulonephritis bei Erwachsenen (im Druck).

Prof. Dr. Willy Giese
Direktor des Pathologischen Instituts
der Universität
BRD-4400 Münster, Westring 7
Deutschland