

Bilaterale Nierenhypoplasie mit Oligomeganephronie

Eine morphometrische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung

R. Waldherr, G. Mall, J. A. Roßner und K. Schärer *

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)
und Kinderklinik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Bickel)

Eingegangen 7. Juni 1975

Bilateral Renal Hypoplasia with Oligomeganephronie

A Morphometric, Light- and Electronmicroscopic Study

Summary. Kidney biopsy specimens of three patients with a special form of hypoplasia, the oligomeganephronic hypoplasia (Oligomeganephronie) were studied with light- and electronmicroscopy as well as morphometric methods.

The morphometric measurements demonstrated that there were no quantitative differences of the glomerular components between normal and oligomeganephronic glomeruli of patients of the same age. All of the structures measured — glomerular capillary surface, glomerular volume, volume of the glomerular capillary lumina and volume of Bowman's capsular space — were increased about 5.4 times.

The volume of the proximal and distal tubules per μm tubular length in oligomeganephronic patients was disproportionately increased.

The total number of glomeruli was more diminished than mentioned in the literature until this time. The secondary glomerular sclerosis, initially focal, was progressive and supposed to be caused by "chronic overwork".

Key words: Oligomeganephronie — Hypertrophy — Morphometric studies — Progressive secondary sclerosis.

Zusammenfassung. Bioptisch gewonnenes Nierengewebe von 3 Patienten mit einer besonderen Variante kongenitaler, bilateraler Nierenhypoplasie, der bilateralen Nierenhypoplasie mit Oligomeganephronie wurden morphometrisch, licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die morphometrischen Ergebnisse wurden mit denen gleichaltriger Kontrollfälle verglichen.

Bei Oligomeganephronie lag eine Hypertrophie der Glomeruli ohne anteilige quantitative Unterschiede der einzelnen Glomerulusstrukturen vor. Alle gemessenen Strukturanteile (Einzelvolumen der Glomeruli, Volumen der Kapillarlumina, Volumen des Bowmanschen Kapselraumes und Oberfläche der Kapillaren pro Glomerulus) waren im gleichen Verhältnis vergrößert (5,4fach). Die Hypertrophie des proximalen Tubulus (2,4fach) zeigte sich jedoch disproportional stärker ausgeprägt als die Hypertrophie des distalen Tubulus (1,3fach).

Die Gesamtzahl der Glomeruli war stärker vermindert, als bisher in der Literatur angegeben worden war. Der sekundäre progressive Sklerosierungsprozeß der Glomeruli wird als Folge einer chronischen Überlastung der Nephrome diskutiert.

1962 haben P. Royer *et al.* bei 9 Kindern mit chronischer globaler Niereninsuffizienz eine besondere Variante kongenitaler, bilateraler Nierenhypoplasie abgegrenzt, die sich durch klinische, biochemische und morphologische Besonderheiten von anderen Hypoplasieformen, z.B. der einfachen bilateralen Hypoplasie,

* Wir danken den Herren H. Derkx und P. Rieger für ihre vorzügliche technische Unterstützung.

der bilateralen Hypoplasie mit Dysplasie und der segmentalen Nierenhypoplasie unterscheidet.

Diese Form der Nierenhypoplasie ist charakterisiert durch eine starke Reduktion der Gesamtzahl der Nephrone, verbunden mit einer Vergrößerung der Restnephrone. Royer *et al.* (1962) prägten die Bezeichnung bilaterale Nierenhypoplasie mit Oligonephronie (Oligomeganephronie). Weitere klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen stammen von Roget *et al.* (1965), Royer *et al.* (1967), Fettermann und Habib (1969), Hirooka (1969), Bernstein (1969), Scheinmann und Abelson (1970), Carter und Lirenman (1970), Callis *et al.* (1970), im deutschen Schrifttum von Schärer *et al.* (1968), Lennert *et al.* (1974) und Anders (1974). Zusammenfassende Darstellungen finden sich bei Royer *et al.* (1973) und Schärer (1974).

Die Oligomeganephronie ist eine angeborene Nephropathie, bei der bisher eine Heredität nicht bekannt ist. Nur selten ist die Oligomeganephronie mit Mißbildungen der ableitenden Harnwege oder anderer Organe kombiniert (Royer *et al.*, 1967); Hirooka *et al.*, 1969). Ausnahmsweise wurde eine einseitige Hypoplasie bei Aplasie der gegenseitigen Niere gefunden (van Acker, 1971).

Klinisch ist der relativ frühe Beginn der Erkrankung im 1. Lebensjahr bemerkenswert. Die initiale Symptomatik im Säuglingsalter äußert sich hauptsächlich in rezidivierendem Erbrechen, oft begleitet von Fieberschüben, akuten Exsikkosezuständen und Polydipsie. Die renale Konzentrationschwäche stellt ein obligates Symptom dar. Im Urin findet man oft eine leichte Proteinurie ohne Zellveränderungen oder Bakteriurie. Ein Salzverlustsyndrom ist relativ häufig, eine Hypertension jedoch selten. Die sehr kleinen Nieren ohne Veränderungen der ableitenden Harnwege im intravenösen Pyelogramm sind wegleitend für die Diagnose. Die Erkrankung führt über eine Phase der stabilen Urämie in die terminale Niereninsuffizienz, die durchschnittlich mit 12–13 Jahren eintritt. Differentialdiagnostisch sind besonders der Diabetes insipidus renalis und die familiäre juvenile Nephronophthrose in Erwägung zu ziehen. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen bei Oligomeganephronie befaßten sich bisher vorwiegend mit lichtmikroskopischen Veränderungen. Sinn der vorliegenden Arbeit soll es sein, einen morphometrischen und elektronenoptischen Beitrag zum Verständnis dieses Krankheitsbildes zu liefern.

Material und Methode

Für die pathologisch-anatomischen und morphometrischen Untersuchungen stand Nierengewebe zur Verfügung, das durch offene Biopsie bei 3 Patienten mit Oligomeganephronie gewonnen wurde.

Fall 1

L. H. ♀, geb. 26. 12. 59; E 20. 6. 70.

Seit den ersten Lebensjahren Polydipsie und leichte Proteinurie. Erste nephrologische Untersuchung mit 9½ Jahren: normale körperliche Entwicklung, Blutdruck 150–175 mm Hg systolisch. Serumkreatinin 6,9 mg-%. Röntgenologisch rechte Niere verkleinert, linke nicht darstellbar. Nierenbiopsie zu dieser Zeit als chronische Glomerulonephritis interpretiert. Entwicklung einer urämischen Osteopathie. Wegen zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion intermittierende Hämodialyse seit dem Alter von 12 Jahren.

Fall 2

H. G. ♀, geb. 28. 4. 63; E. 11. 9. 70.

Vom 9. Lebensmonat bis 3. Lebensjahr häufiges Erbrechen, starker Durst, Später Pollakisurie, Enuresis nocturna, Anorexie. Mit 7 Jahren Proteinurie, Gangstörung. Einweisung als unklare Myopathie.

Befunde: Körperlicher Entwicklungsrückstand, schwere Beindeformitäten mit Epiphysenlösung infolge urämischer Osteopathie, Blutdruck normal. Serumkreatinin 4,0 mg-%.

Offene Nierenbiopsie mit $7\frac{1}{2}$ Jahren. Unter konservativer Behandlung nur langsame Verschlechterung der Nierenfunktion. Beginn einer intermittierenden Hämodialysebehandlung im Alter von 11 Jahren.

Fall 3

B. E. ♀, geb. 23. 6. 59; E 6. 9. 73 A.

Rezidivierende Harnwegsinfektionen seit dem 1. Lebensjahr. Seit dem Alter von 10 Jahren Polydipsie und Enuresis. Offene Biopsie im Alter von 13 Jahren. Im Alter von $14\frac{1}{2}$ Jahren schwere urämische Osteopathie mit watschelndem Gang. Adipositas. Körpergröße normal. Blutdruck 145/100. Kreatinin 7,5 mg-%, Serumkalium 3,8 mval. Metabolische Azidose. Proteinurie 3 g/Tag. Intermittierende Dialyse seit dem Alter von 14 Jahren.

Lichtmikroskopie

Fixation in Formalinlösung, Einbettung in Paraffin. Färbungen: HE, PAS, van Gieson, Masson-Goldner. Färbung der in Araldit eingebetteten Semidünnschnitte mit Toluidinblau und Paraphenylendiamin.

Elektronenmikroskopie

Fixierung in 3%igem phosphatgepuffertem Glutaraldehyd, Nachfixierung in Osmiumsäure, Einbettung in Araldit. Kontrastierung der Ultradünnschnitte mit Uranylazetat und Bleizitrat (Reynolds, 1963). Zur Untersuchung standen das EM 9 von Zeiss und das Siemens Elmiskop Ia zur Verfügung.

Morphometrie

Nierenpunktate der 3 untersuchten Kinder mit Oligomeganephronie wurden mit 3 Punktaten gleichaltriger Kinder ohne lichtmikroskopisch erkennbare pathologisch-anatomische Veränderungen verglichen, bei denen klinisch nur eine Proteinurie bekannt war. Da bei Biopsien naturgemäß nur eine geringe Probenzahl zur Verfügung steht, bestimmten wir nur Strukturgrößen, bei denen der zu erwartende Meßfehler klein ist. Die Messung von Volumenanteilen erfolgte nach dem Delesseschen Prinzip (Delesse, 1847) mit der Methode des Punkttestens (Glagoleff, 1933). Die Volumenverhältnisse Bowmanscher Kapselraum/Glomeruli und Kapillarlumina/Glomeruli wurden bestimmt. Folgende S/V-Relationen (Fläche pro Volumeneinheit) ermittelten wir nach dem von Chalkly (1949, 1951) angegebenen Verfahren: Glomerulusoberfläche pro Glomerulusvolumeneinheit und Kapillaroberfläche pro Glomerulusvolumeneinheit. Mit Hilfe dieser morphometrischen Ergebnisse wurden unter der Vorstellung, daß Glomeruli als kugelige Körper zu betrachten sind, folgende Strukturen berechnet:

1. Einzelvolumen der Glomeruli.
2. Volumen des Bowmanschen Kapselraumes pro Glomerulus.
3. Volumen der Kapillarlumina pro Glomerulus.
4. Kapillaroberfläche pro Glomerulus.

Die Durchmesser der proximalen und distalen Tubuli wurden an quergeschnittenen, d.h. im Schnitt kreisförmigen Tubuli gemessen. Die Beurteilung nicht kreisförmiger Tubulusanschnitte war nicht möglich, da bei den untersuchten Nierenpunktaten ein Teil der Kanälchen aus mechanischen Gründen kollabiert war und Schrägschnitte nicht von diesen kollabierten Tubuli zu unterscheiden sind. Der Gesamtdurchmesser und der Durchmesser der Lumina wurde bestimmt. Hieraus errechneten wir das Volumen der Tubulusepithelien pro μm Tubuluslänge. Bei den 3 Fällen mit Oligomeganephronie konnten insgesamt 36 nicht sklerosierte Glomerulusanschnitte sowie 26 proximale und 30 distale Tubulusanschnitte vermessen werden.

19 sklerosierte Glomeruli und sogenannte tubuläre „Pseudostrumaherde“ wurden nicht ausgewertet, da uns nur die nicht sekundär veränderten Strukturen interessierten. Bei den Kontrollen wählten wir je 12 Glomeruli, 10 proximale und 10 distale Tubuli von 3 Biopsien streng zufällig aus. Die Messungen wurden an Semidünnsschnitten mit dem Meßokular von Zeiss (400 und 900 Punkte) bei 320facher (Glomeruli) und 800facher (Tubuli) Vergrößerung durchgeführt. Eine statistische Analyse war nicht sinnvoll, da die biotisch gewonnenen Gewebeproben bei Oligomeganephronie eine unterschiedliche Größe hatten.

Ergebnisse

1. Licht- und Elektronenmikroskopie

Die Zahl der vorhandenen Glomeruli ist stark reduziert, der Durchmesser aller Glomeruli jedoch deutlich erhöht. Alle glomerulären Zellen sind hypertrophiert. Die Hypertrophie schließt auch die Zellen des iuxtaglomerulären Apparates ein. Eine Hyalinose oder Fibrose der Glomeruli ist zu Beginn der glomerulären Veränderungen nicht nachweisbar, doch finden sich mit fortschreitendem Krankheitsverlauf unterschiedliche histologische Stadien der Glomerulumläsionen; diese Tatsache gewinnt eine besondere differentialdiagnostische Bedeutung. Entsprechend der glomerulären Hypertrophie ist eine Hypertrophie des Tubulusapparates vorhanden. Die Tubuluszellen sind im HE-Schnitt auffallend basophil.

Elektronenoptisch lassen sich in diesem Stadium eine Verbreiterung der glomerulären und tubulären Basalmembran sowie eine Verdickung der Bowman'schen Kapsel zeigen. Subendothelial stellt sich die Grenze zwischen Endothelzelle und Basalmembran oft unscharf dar. Die Mesangiummatix ist durchsetzt von feinfibrillären Strukturen, die einen Durchmesser von 40—120 Å haben. Die Mesangiumzellen sind reich an freien Ribosomen. Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist vermehrt. Die Mitochondrienausstattung erscheint reichlich. Ein Teil der glomerulären Deckzellen zeigt die Zeichen einer Aktivierung der morphologisch faßbaren Zelleistung. Sie imponieren durch die Vermehrung und Erweiterung ihres rauhen endoplasmatischen Retikulum und durch die Hypertrophie ihres Golgiapparates. Das basale Cytoplasma von Epithel- und Endothelzellen erscheint oft feinfädig verdichtet. Der Tubuluszellaufbau gleicht dem normaler Tubuluszellen. Mitosen finden sich häufig. Im Cytoplasma sind zahlreiche Pinocytosevesikel zu erkennen. Die Zisternen des endoplasmatischen Reticulum sind dilatiert, die Ribosomen sind vermehrt. Auch das basale Labyrinth scheint erweitert. Im Interstitium gewinnt eine diskrete Fibrose Raum, die nur vereinzelt von Rundzellen durchsetzt ist.

Bei einem Teil der Glomeruli sind die Veränderungen fortgeschritten: Die Bowmansche Kapsel ist stark verbreitert und von kollagenen Bindegewebszügen konzentrisch umgeben. Filamente und feine Fibrillen durchsetzen die Basalmembran und die Mesangiummatrix. Myelinfiguren formieren sich in Cytoplasmafortsätzen der Mesangiumzellen. Mitochondrien, freie Ribosomen und rauhes endoplasmatisches Reticulum scheinen vermehrt. Die glomerulären Gefäßschlingen sind noch differenzierbar, doch bedingt durch die Vermehrung der Mesangiummatrix und einer deutlichen Schwellung der Endothelzellen werden die Lumina der Kapillarschlingen zunehmend eingeengt. Das Mesangium selbst ist durch eine extensive Vermehrung seiner Matrix stark verdichtet. Die Basalmembran erscheint gefältelt. Die Deckzellfüßchen zeigen teilweise eine Verschmelzung zu langen

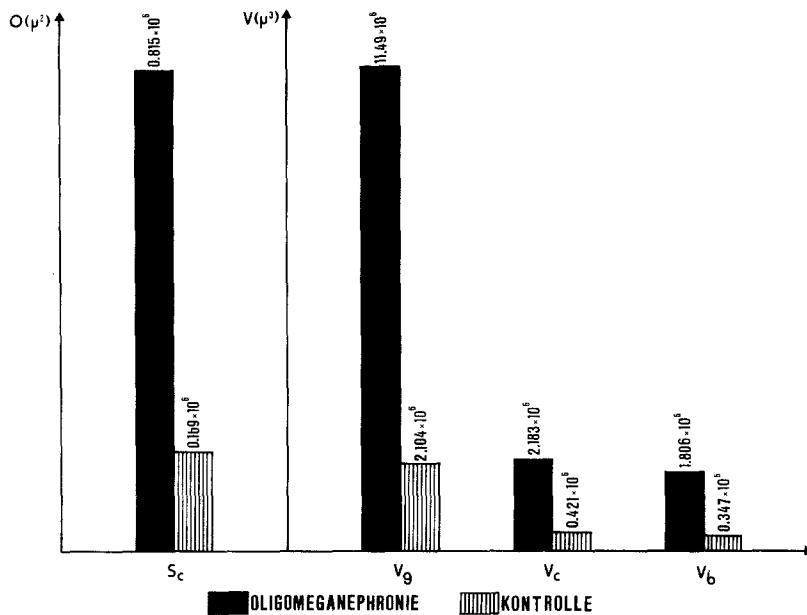


Abb. 1. Kapillaroberfläche der Glomeruli (S_c), Volumen der Glomeruli (V_g), Volumen der Capillarlumina (V_c) und Volumen des Bowmanschen Kapselraumes bei Oligomeganephronie und gleichaltrigen Kontrollpatienten

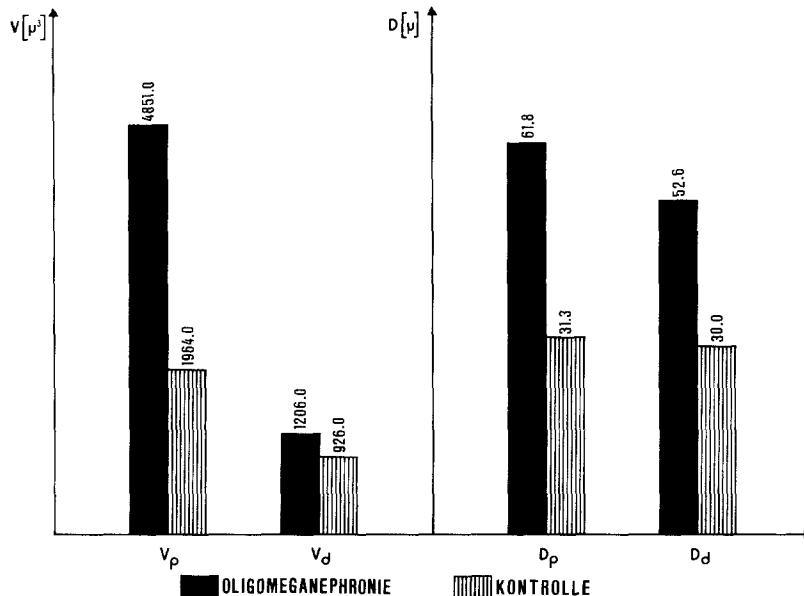


Abb. 2. Volumen des proximalen (V_p) und distalen (V_d) Tubulus pro μm Tubuluslänge sowie Durchmesser des proximalen (D_p) und distalen (D_d) Tubulus bei Oligomeganephronie und Kontrollpatienten

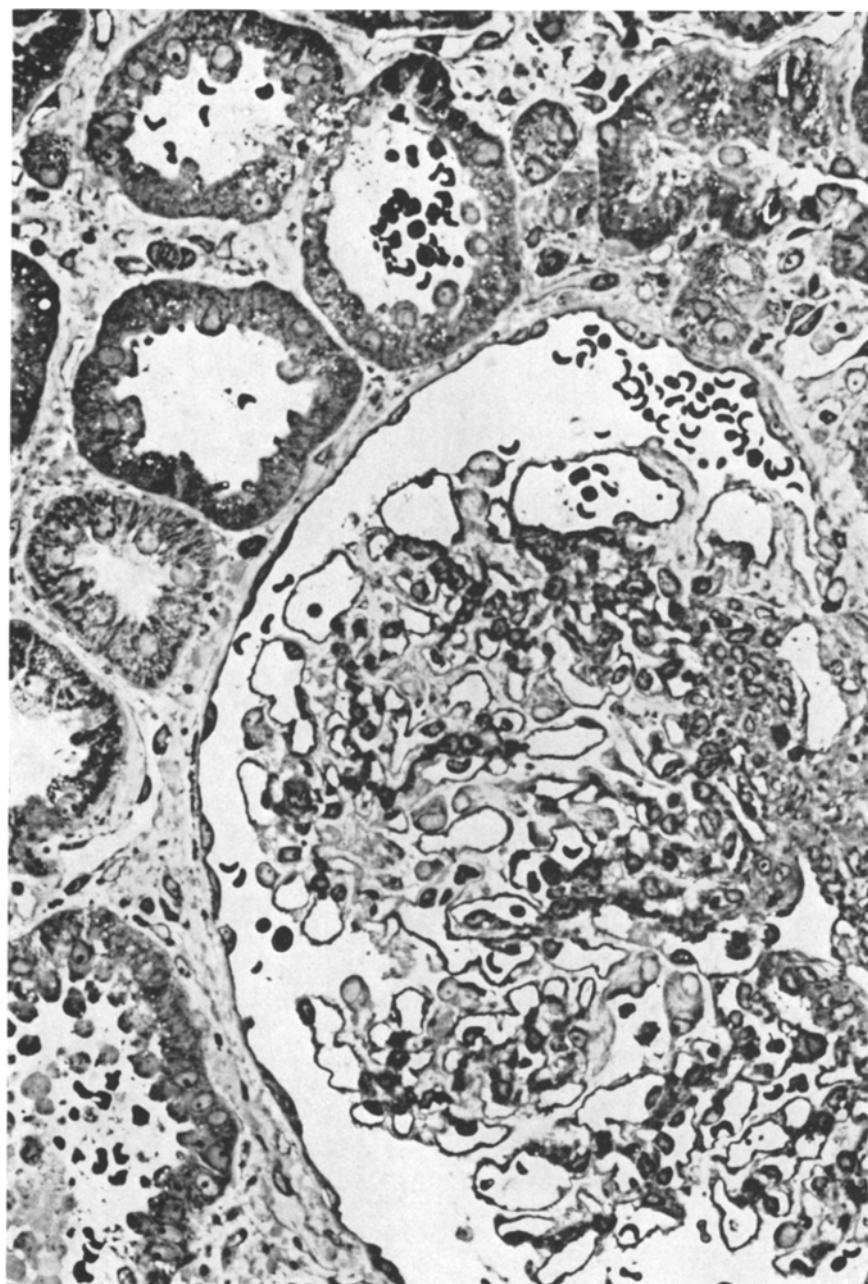


Abb. 3. Glomerulus- und Tubulushypertrophie bei Oligomeganephronie. Größter Glomerulusdurchmesser etwa 335 μ m. (Semidünnchnitt; H., G. E 11. 9. 70; Vergrößerung 440 \times)

Cytoplasmaplatten. Dies ist vereinbar mit der klinisch zu beobachtenden Proteinurie.

Die interstitielle Fibrose gewinnt zunehmend an Ausdehnung. Die Bindegewebsbündel sind von Rundzellen infiltriert und neigen dazu, Gruppen hypertrophierter und teils dilatierter Tubuli zu umschließen. Im Endstadium gewinnen die Tubuli durch die starke Abplattung ihres Epithels ein „schilddrüsenvollikelähnliches“ Aussehen. Mit weiterer Progression imponiert die vom Mesangium ausgehende zunehmende Verlegung der Capillarlumina. Der zu Beginn noch fokale Charakter der Veränderungen wird durch die Erfassung des gesamten Schlingenkonvolutes abgelöst. Die Anhäufung fibrillärer Strukturen in der Mesangiummatrix und Basalmembran nimmt zu. Eine Querstreifung lässt sich bei hoher Auflösung meist darstellen. In diesem Stadium gelingt auch der Nachweis von Kollagenfasern mit periodischer Querstreifung. Die proximalen Tubulusepithelien sind deutlich alteriert. Die Mikrovilli des Bürstensaumes sind verkürzt und zeigen oft sproßähnliche Verzweigungen. Ihre Zahl ist vermindert. Die Tubuluszellen speichern feintropfig Eiweiß. Die lysosomalen Strukturen der Zellen sind vermehrt.

Ein kleiner Teil der Glomeruli ist vollständig sklerosiert. Mesangiummatrixmasse mit dichten fibrillären und kollagenen Fasern beherrschen das elektronenmikroskopische Bild. Die Basalmembran erscheint aufgesplittet. Die Capillarlumina sind vollständig obliteriert. In den rundzellig infiltrierten Interstitien sind „Pseudostrumaherde“ entstanden: dicht aneinander gedrängte Tubuli mit abgeflachtem Epithel und eosinophilen Eiweißmassen in den weiten Lumina sind darstellbar. Der zunehmende bindegewebige Umbau und die rundzelligen Infiltrate lassen sich durch den fortschreitenden Untergang der Nephrone erklären.

Die renalen Gefäßveränderungen betreffen überwiegend kleinere Arterien und Arteriolen. Die Membrana elastica interna ist aufgeplittet, die Gefäßmedia verbreitert. Teilweise lässt sich auch eine subendotheliale Hyalinose zeigen.

2. Morphometrie

Die morphometrischen Ergebnisse sind in Abb. 1 und 2 dargestellt. Einer Vergrößerung des mittleren Glomerulusdurchmessers von 159 auf 280 μm entspricht eine Zunahme des mittleren Einzelvolumens der Glomeruli um das 5,4fache. Im gleichen Verhältnis steigen die filtrierende Capillaroberfläche (S_c), das Volumen der Capillarlumina (V_c) und das Volumen des Bowmanschen Kapselraumes (V_b) pro Glomerulus. Im Anfangsstadium liegt demnach eine Hypertrophie ohne anteilige quantitative Unterschiede gegenüber dem normalen Glomerulusaufbau vor. Eine Zellproliferation innerhalb der Glomeruli wird durch die Glomerulusvergrößerung mit Capillarschlingenvermehrung nur vorgetäuscht. Der Durchmesser der proximalen Tubuli bei Oligomeganephronie nimmt nahezu um das Doppelte zu, das Gesamtzellvolumen pro μm Tubulusröße steigt um das 2,4fache an. Das Volumen des distalen Tubulus übersteigt die Kontrollen nur um das 1,3fache pro μm Tubulusröße.

Diskussion

Die morphometrischen Untersuchungen zeigen, daß im wenig fortgeschrittenen Stadium der Oligomeganephronie alle gemessenen Strukturanteile der Glomeruli im gleichen Verhältnis vergrößert sind. Das Gesamtvolume der Tubulus-

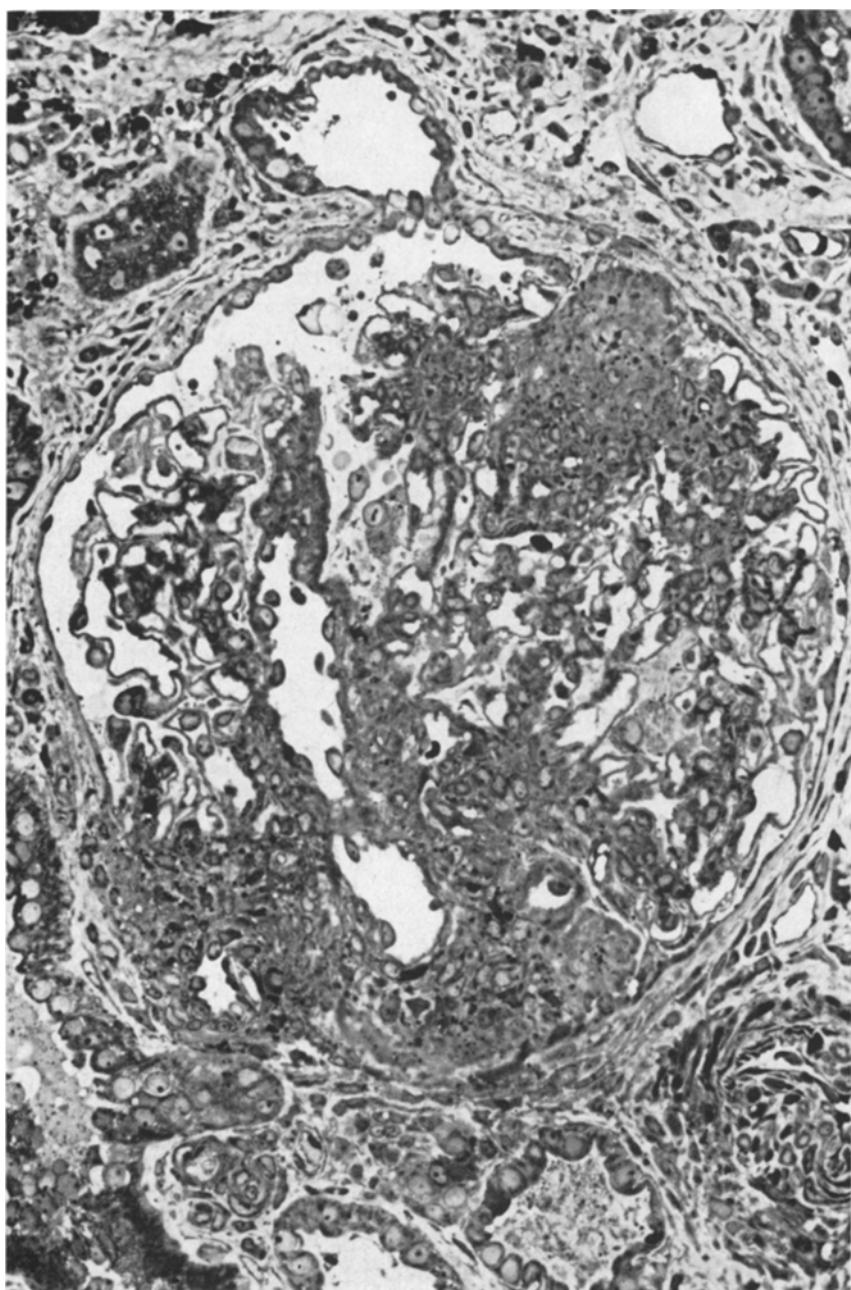


Abb. 4. Sklerosierung nahezu aller Kapillarschlingen des Glomerulus. Periglomeruläre und interstitielle Fibrose. Glomerulusdurchmesser etwa 290 μ m. (Semidünnabschnitt; H., G. E 11.9. 70; Vergrößerung 395 \times)

epithelien, bezogen auf eine bestimmte Tubuluslänge (μm) ist relativ weniger stark erhöht. Das mittlere Volumen des proximalen Tubulus ist nur 2,4mal, das des distalen Tubulus sogar nur 1,3mal höher als bei den Kontrollfällen. Wenn eine proportionale Hypertrophie des proximalen und distalen Tubulus vorläge, müßte die mit unseren Methoden nicht zu bestimmende Länge des distalen Tubulus gegenüber der des proximalen erheblich stärker zugenommen haben. Unsere Annahme, daß die Hypertrophie des proximalen Tubulus überwiegt, entspricht den Befunden nach unilateraler Nephrektomie oder 5/6-Nephrektomie im Tierexperiment (Hayslett *et al.*, 1968; Macht, 1969; Oliver, 1934). Man darf ferner unterstellen, daß sich das proximale Tubulusvolumen weiterhin vergrößert durch die Bildung von Tubulusdivertikeln, die bei Oligomeganephronie vermehrt gebildet werden (Fettermann und Habib, 1969, 1969; Schärer *et al.*, 1968).

Die Faktoren, die eine kompensatorische Hypertrophie der Restnephrone veranlassen, sind unbekannt. Die Nephronvergrößerung könnte schon anlagemäßig vorhanden sein oder durch kompensatorische Hypertrophie entstehen. Nimmt man den zweiten Mechanismus an, so muß die Hypertrophie der Nephrone relativ früh eingetreten sein. Die Zunahme der Nierenleistung in Form einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und Vermehrung der tubulären Natriumreabsorption ist nach neueren experimentellen Untersuchungen von Kaufman (1974) nicht allein als adäquater Stimulus anzusehen. Voraussetzung für eine Hypertrophie scheint primär intaktes Nierenparenchym zu sein. Von mehreren Autoren (Lowenstein und Stern, 1963; Weiss, 1952, Kurnick und Lindsay, 1967; Macht, 1969) wird die Anwesenheit organspezifischer, humoraler Substanzen angenommen, die eine kompensatorische Nierenparenchymzunahme beeinflussen sollen.

Die Pathogenese der Verminderung der Nephrone bei Oligomeganephronie ist unklar. Eine embryonale Entwicklungsstörung der Glomeruli mit frühzeitiger Unterbrechung der Nephrogenese zwischen der 14.—20. Schwangerschaftswoche ist wahrscheinlich als Ursache anzusehen (Royer *et al.*, 1973). Die Gründe dafür sind unbekannt. Bei einem Drittel der Fälle ist die Mutter zum Zeitpunkt der Geburt älter als 35 Jahre. Intoxikationen oder Infektionen während der Schwangerschaft konnten bisher nicht festgestellt werden. Es ist jedoch bemerkenswert, daß ein Drittel der Patienten mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g geboren wird (Royer, 1967).

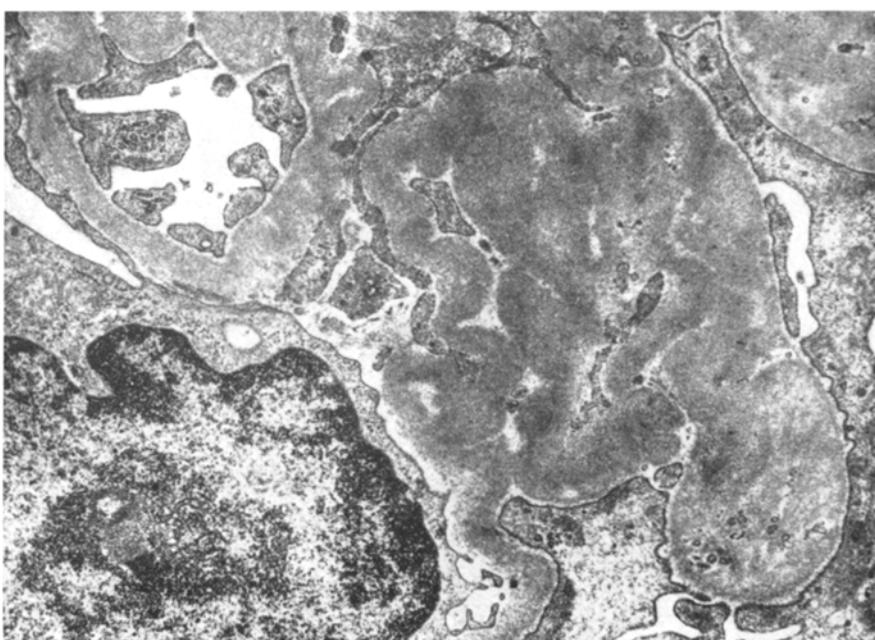
Palkovitz und Zolmai (1967) ermittelten bei Oligomeganephronie eine 5,15mal geringere Anschnittsdichte der Glomeruli, De Hoff und Rhines (1961) zeigten, daß die Raumdichte einer Struktur (N_{V_i}) von ihrer Anschnittsdichte (N_{A_i}) und ihrem Durchmesser (D_i), der bei kugeligen Strukturen mit dem mittleren Durchmesser identisch ist, abhängt:

$$N_{A_i} = N_{V_i} \cdot D_i$$

Der mittlere Durchmesser der Glomeruli bei Oligomeganephronie ist etwa doppelt so groß wie bei den Kontrollen. Daraus folgt eine etwa 10mal verminderte Raumdichte der Glomeruli. Ferner muß bei Oligomeganephronie die Verkleinerung der Gesamtniere berücksichtigt werden. Nach Royer *et al.* (1973) sind die Nieren ca. 8mal leichter als altersentsprechende gesunde Organe, so daß die absolute Verminderung der Zahl der Glomeruli daher sicher wesentlich stärker ist als bei experimenteller 5/6-Nephrektomie der Ratte.



5



6

Abb. 5. Vermehrung von Mesangiummatrix und Basalmembransubstanz. Unregelmäßige Verbreiterung und Fältelung der Basalmembran. (B., E. E 6. 9. 73 A; Vergrößerung 14400 \times)

Abb. 6. Unregelmäßige, durch elektronendurchlässige „Lakunen“ aufgelockerte, verbreiterte Lamina densa der glomerulären Basalmembran. (B., E. E 6. 9. 73 A; Vergrößerung 20400 \times)

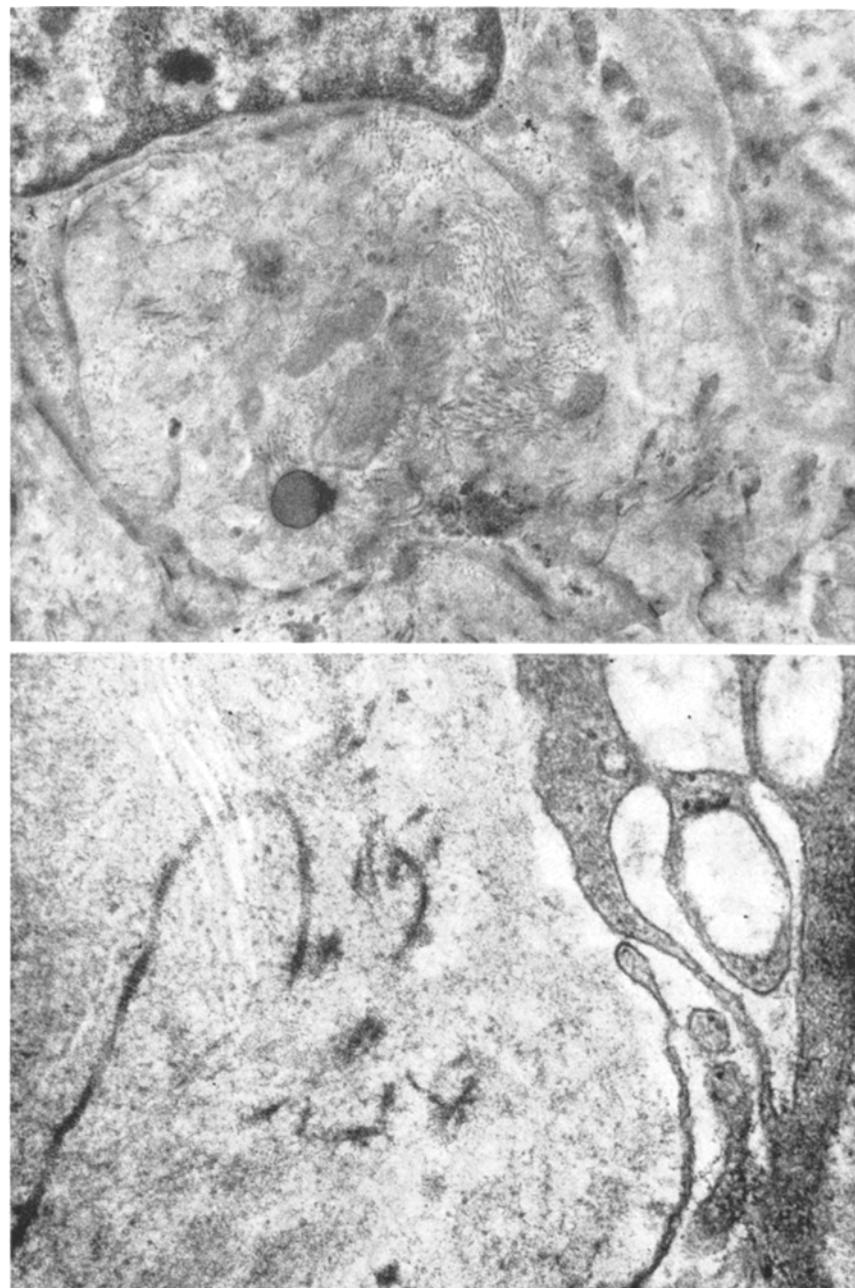


Abb. 7. Nachweis einzelner kollagener Fibrillen zu Beginn des progressiven Sklerosierungsprozesses in der glomerulären Basalmembran. (L., H. E. 20. 6. 70; Vergrößerung 90000×)

Abb. 8. Vollständige Sklerosierung eines Glomerulusabschnittes. Massenhaft kollagene Fibrillen in der Mesangiummatrix. (B., E. E 6. 9. 73 A; Vergrößerung 15500×)

Ein morphologisches Äquivalent des früh gestörten Mechanismus der Harnkonzentrierung läßt sich bei Oligomeganephronie schwerlich zeigen. Nach Royer (1967) könnte der Grund in einer Verkürzung der Distanz zwischen cortico-medullärer Übergangszone und Papillenspitze liegen. Die vollständige Aufklärung der physiologischen Regulation von glomerulärer Filtrationsrate und Natriumreabsorption sowie deren Beeinflussung durch die peritubuläre Capillardurchblutung blieb bisher weitgehend offen. Die Erweiterung des basalen Labyrinthes könnte für eine Störung des „interstitiellen Kompartimentes“ im Sinne von Lewy und Windhager (1968) sprechen.

Der Verminderung der filtrierenden Capillaroberfläche liegt eine starke Vermehrung der Mesangiummatrix zugrunde. Das Auftreten von kollagenähnlichen Fibrillen und Kollagenfasern in Basalmembran und Mesangiummatrix zeigt das Fortschreiten der Glomerulusverödung an. Die glomeruläre Basalmembran ist chemisch aus Glykoproteinen mit unterschiedlicher Kohlenhydratkomponente zusammengesetzt: einem Disaccharid, bestehend aus Glucose und Galaktose, glykosidisch an Hydroxyprolin gebunden; ferner einem Heteropolysaccharid, bestehend aus Mannose, Galaktose, Fucose, Hexosamin und Neuraminsäure. Die Zusammensetzung des Disaccharid-Glykoproteins zeigt große Ähnlichkeit mit der normalen Kollagens. Kefalides (1968) konnte *in vitro* durch ATP-Zugabe sogar SLS-typische Fibrillen darstellen. Es ist daher möglich, daß bei Oligomeganephronie eine veränderte chemische Zusammensetzung der Glykoproteine vorliegt, die deren Aggregationseigenschaften beeinflußt und eine Bildung kollagener Fibrillen begünstigt. Mathieu (1972) konnte entsprechende biochemische Veränderungen, z.B. bei membrano-proliferativer Glomerulonephritis nachweisen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob eine Störung der die Basalmembran bildenden Epithelzellen vorliegt, die u.U. durch eine stark vermehrte Filtrationsleistung pro Flächeneinheit ausgelöst werden könnte. Die Reduktion des Bürstensaumes mit Rarefikation der Mikrovilli im proximalen Tubulus wird erst mit fortschreitenden Glomerulusveränderungen deutlich. Dies ist als Folge der verminderten tubulären Perfusion im Ablauf der progressiven Verödung der Glomeruli zu sehen. Auch die Entwicklung der sekundären interstitiellen Sklerose wird im Zusammenhang des fortschreitenden Parenchymuntergangs deutlich. Sie ist auch tierexperimentell bei 5/6-Nephrektomie der Ratte nachweisbar (Morrison, 1962). Vom patho-anatomischen Gesichtspunkt ist in die differentialdiagnostischen Überlegungen bei Vorliegen einer Glomerulushypertrophie die segmentale Nierenhypoplasie (ASK-UPMARK-Niere) einzubeziehen. Außerhalb der hypoplastischen Segmente kann das Nierenparenchym in ähnlichem Maße hypertrophieren wie bei Oligomeganephronie (Anders, 1974; eigene Beobachtungen). Diese Tatsache ist bei der bioptischen Diagnose der Oligomeganephronie zu berücksichtigen.

Literatur

- Acker, K. J., Vincke, H. van, Quatacker, J., Senesael, L., Brande, J. van Den: Congenital oligonephronic renal hypoplasia with hypertrophy of nephrons (oligonephronia). *Arch. Dis. Childh.* **46**, 321—326 (1971)
- Anders, D.: Renal hypoplasia with oligonephronia. 3rd Int. Symp. Ped. Nephrol., Washington 28. 9.—1. 17. 1974
- Bernstein, J.: Developmental abnormalities of the renal parenchyma — renal hypoplasia and

- dysplasia. In: *Pathology Annual*. (Sommers, S. C. ed.), p. 221—223, New York: Appleton Crofts 1968
- Callis, L., Castello, F., Vidal, M. T., Fortuny, G. de: Hypoplasie rénale avec oligonéphronie. *Arch. franç. Pédiat.* **27**, 267—278 (1970)
- Carter, J. E., Lirenmann, D. S.: Bilateral renal hypoplasia with oligonephronia. *Amer. J. Dis. Child.* **120**, 537—542 (1970)
- Chalkley, H. W.: Methods for the quantitative morphologic analysis of tissues. *J. nat. Cancer. Inst.* **4**, 47—53 (1943)
- Chalkley, H. W., Cornfield, J., Park, H.: A method for estimating volume-surface ratios. *Science* **110**, 295—297 (1949)
- Delesse, M. A.: Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **25**, 544—547 (1847)
- Fettermann, G. H., Habib, R.: Congenital bilateral oligonephronic renal hypoplasia with hypertrophy of nephrons (oligomeganephronie). *Amer. J. clin. Path.* **52**, 199—207 (1969)
- Glagoleff, A. A.: On the geometrical methods of quantitative mineralogy. *Eng. Mining J.* **135**, 399 (1934)
- Habib, R., Courtecuisse, V., Mathieu, H., Royer, P.: Un type anatomo-clinique particulier d'insuffisance rénale chronique de l'enfant: L'hypoplasie oligonéphronique congénitale bilatérale. *J. Urol. Néphrol.* **68**, 139—143 (1962)
- Hayslett, J. P., Kashgarian, M., Epstein, F. H.: Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *J. clin. Invest.* **47**, 774—782 (1968)
- Henning, A.: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich. *Mikroskopie* **11**, 1—20 (1956)
- Hirooka, M., Kubota, N., Ohno, T.: Congenital nephropathy associated with hearing loss, ocular abnormalities, mental retardation, convulsions and abnormal EEG. *Tohoku J. exp. Med.* **98**, 329—343 (1969)
- De Hoff, R. T., Rhines, F. N.: Determination of the number of particles per unit volume from measurements made on random plane sections: the general cylinder and the ellipsoid. *Trans. Amer. Inst. Mining, Met. Petr. Engrs.* **221**, 975 (1961)
- Kaufman, J. M., Dimeola, H. J., Siegel, N. J., Lytton, B., Kashgarian, M., Hayslett, J. P.: Compensatory adaptation of the structure and function following progressive renal ablation. *Kidney Int.* **6**, 10—17 (1974)
- Kefalides, N. A.: Isolation and characterisation of the collagen from glomerular basement membrane. *Biochemistry* **7**, 3103—3112 (1968)
- Kurnick, N. B., Lindsay, P. A.: Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *Lab. Invest.* **17**, 211—216 (1967)
- Lennert, Th., Höhmann, B., Schärer, K.: Vergleich der klinischen Symptomatik von Nephronophthise und Oligomeganephronie. *Vortr. Dt. Ges. Kinderheilk.* **71**, Tg., 9. 9.—11. 9. 1974
- Lewy, J. E., Winhager, E. E.: Peritubular control of the proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *Amer. J. Physiol.* **214**, 943—954 (1968)
- Lowenstein, L. M., Stern, A.: Serum factor in renal compensatory hyperplasia. *Science* **142**, 1479—1480 (1963)
- Malt, R. A.: Compensatory growth of the kidney. *New Engl. J. Med.* **280**, 1446—1459 (1969)
- Mathieu, P.: Biochemical structure of glomerula basement membrane in chronic glomerulonephritis. I. Lobular and membrano-proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* **1**, 115—123 (1972)
- Morrison, A. B.: Experimentally induced renal insufficiency in the rat. *Lab. Invest.* **11**, 321—332 (1962)
- Oliver, J.: The regulation of renal activity. X. The morphologic study. *Arch. Int. Med.* **34**, 258—265 (1924)
- Reynolds, E. S.: The use of lead citrate and high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **17**, 208—213 (1963)
- Roget, J., Beaudouing, A., Couderc, P., Lagier, A.: Un cas d'insuffisance rénale chronique à début précoce avec rachitisme sévère. Hypoplasie rénale bilatérale oligonéphronique. *Pédiatrie* **20**, 969—975 (1965)
- Royer, P., Habib, R., Courtecuisse, V., Leclerc, F.: L'hypoplasie rénale bilatérale avec oligonéphronie. *Arch. franç. Pédiat.* **24**, 249—268 (1967)

- Royer, P., Habib, R., Mathieu, H.: Nephrologie im Kindesalter, 281—290. Stuttgart: Georg Thieme 1967
- Royer, P., Habib, R., Mathieu, H., Broyer, M.: Néphrologie pédiatrique. Flammarion Médecine-Sciences 17—21 (1973)
- Royer, P., Habib, R., Mathieu, H., Courtecuisse, V.: L'hypoplasie rénale bilatérale congénitale avec réduction du nombre et hypertrophie des néphrons chez l'enfant. Ann. Pediat. **38**, 753—766 (1962)
- Schärer, K.: Mißbildungen der Nieren. In: Franz, H. E. und Schärer, K.: Praktische Nephrologie im Erwachsenen- und Kindesalter, p. 406—411. Stuttgart: F. Enke Verlag 1974
- Schärer, K., Metcoff, J., Mühlthaler, J. P.: Nierenhypoplasie bei Oligonephronie. 6. Sympos. Ges. Nephrologie, Wien 1968
- Scheimann, J. I., Abelson, H. T.: Bilateral renal hypoplasia with oligonephronia. J. Pediat. **76**, 369—376 (1970)
- Weibel, E. R., Elias, H.: Quantitative methods in morphology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Weiss, P.: Self-regulation of organ growth by its own products. Science **115**, 487—488 (1952)
- Zolnai, B., Palkovits, M.: In P. Royer *et al.*, Arch. franç. Pédiat. **24**, 249—268 (1967)

Dr. R. Waldherr
Pathologisches Institut der Universität
D-6900 Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 220—221
Bundesrepublik Deutschland