

Neues zur membranösen Glomerulonephritis

Die Erforschung der membranösen Glomerulonephritis (MGN) hat in den letzten Jahren bahnbrechende Fortschritte gemacht. Insbesondere die Entdeckung von Autoantikörpern gegen podozytäre Antigene, wie dem Phospholipase-A₂-Rezeptor 1 (PLA₂R1) bei der primären Form hat in der Diagnostik der MGN eine große Bedeutung erlangt. Zudem ist der Wandel der Vorstellungen über die Pathogenese der MGN eine der spannendsten Gebiete der nephrologischen Forschung.

Die MGN als häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen (Inzidenz 0,7/100.000 pro Jahr; [22]) betrifft zumeist Männer (Männer: Frauen etwa 2:1) im Alter von 50 bis 60 Jahren. Häufig besteht zusätzlich ein arterieller Hypertonus, dagegen ist die Nierenfunktion bei Diagnosestellung in der Regel nicht eingeschränkt und das Urinsediment unauffällig. Die Diagnose der MGN wird durch eine Nierenbiopsie gestellt.

Geschichte und Pathologie der MGN

E.T. Bell beschrieb 1946 als erster im Nierengewebe einiger Patienten mit nephrotischem Syndrom histologisch eine Verdickung der peripheren glomerulären Basalmembranen und nannte diese Läsion daher „membranöse Glomerulonephritis“ (Abb. 1; [4]). 1957 zeigte der New Yorker Nierenpathologe David Jones mithilfe der PAS-Methenamin-Silber-Färbung bei dieser Erkrankung stachelartige Formationen (sog. „spikes“) an den Außenseiten der peripheren glo-

merulären Basalmembranen [18]. Diese entsprechen neugebildeter extrazellulärer Matrix in der Umgebung von abgelagertem granulärem Material. Letzteres ließ sich mithilfe der Immunfluoreszenz 1957 weiter charakterisieren [23]: Es wurden Ablagerungen von Immunglobulin G und Komplementfaktoren gefunden. Dies war einer der ersten Hinweise darauf, dass es sich bei der MGN um eine immunologische Erkrankung handelt. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen wurde das Bild der MGN 1959 komplettiert [24]. Ehrenreich und Churg [11] definierten 1968 elektronenmikroskopisch 4 verschiedene zeitliche Stadien der Erkrankung (Abb. 2). Die Kombination aus lichtmikroskopischen, immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Techniken ist auch heute noch als sog. Triple-Diagnostik Grundlage der morphologischen Diagnose insbesondere glomerulärer Erkrankungen, so auch der MGN.

Pathogenese der MGN

Die Entdeckungen ließen vermuten, dass einer der ersten Schritte in der Entstehung der MGN die subepitheliale Ablagerung von Immunkomplexen ist. Diese führen dann sekundär zur Matrixneubildung und wahrscheinlich über Komplementaktivierung zum subletalen Podozytenschaden und somit zur Entdifferenzierung, zum Zusammenbruch der Schlitzmembran und damit zur Proteinurie. Natürlich kam aber die Frage auf, wie und warum die IgG-Moleküle dorthin gelangen.

Ein erster Meilenstein in der Pathogeneseforschung war 1959 das Tiermodell der Heymann-Nephritis [13], die in der Ratte durch aktive oder passive Immu-

nisierung mit Nierenhomogenaten und komplettem Freund-Adjuvans ausgelöst wurde. Daraus entstand die Hypothese, dass es sich auch bei der humanen MGN um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der sich die Immunkomplexe *in situ* bilden [17]. Auf der anderen Seite gab es auch Evidenz dafür, dass es sich bei der MGN um eine Art Serumkrankheit handelt, bei der sich im Blut lösliche Immunkomplexe bilden, die dann sekundär an der glomerulären Basalmembran abgelagert werden [10].

» Die MGN ist eine morphologisch definierte Erkrankung

Nach langer Suche gelang es 1982, das Antigen der Heymann-Nephritis zu entschlüsseln: gp330, später Megalin genannt, ein Glykoprotein der Clathrinvesikel der Glomeruli und der proximalen Tubuli der Ratte [20]. Beim Menschen wurde zwar auch ein gp330-assoziiertes Molekül in den proximalen Tubuli, jedoch nicht in den Glomeruli gefunden [21]. Daher war dieses Molekül in der MGN beim Menschen offenbar nicht das gesuchte Antigen.

Wie oben beschrieben, sind also generell 2 verschiedene Mechanismen zur Entstehung der subepithelialen Immunkomplexablagerungen denkbar:

1. zirkulierende Immunkomplexe, die durch die Basalmembranen an deren Außenseite gelangen;
2. Immunkomplexe, die *in situ* entstehen, indem zirkulierende Antikörper an ein podozytäres Autoantigen binden.

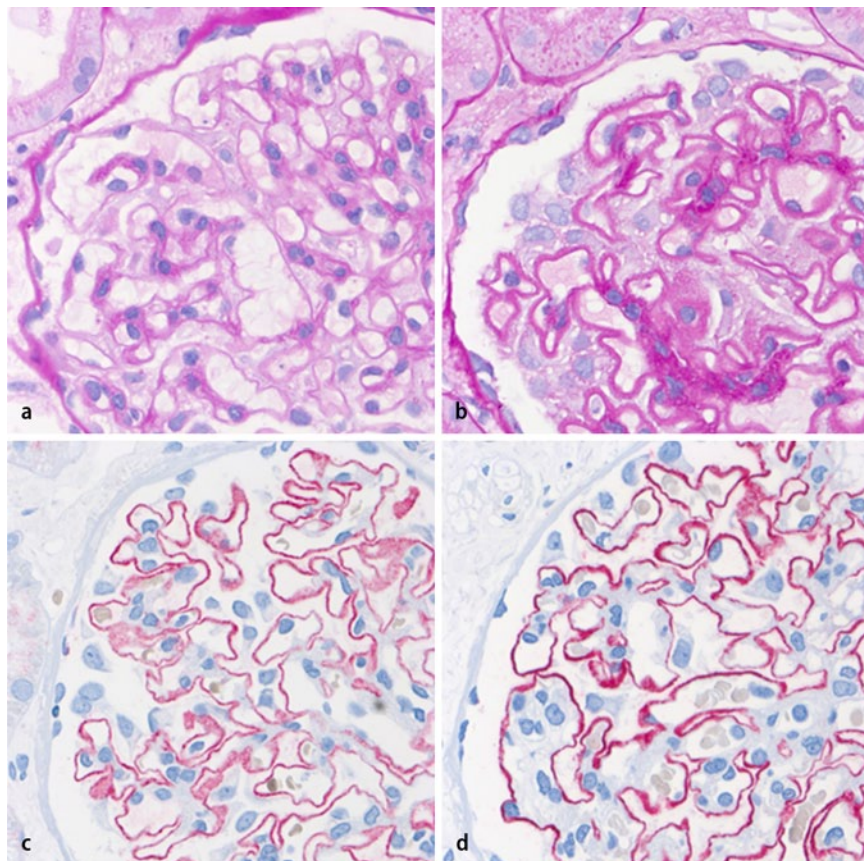


Abb. 1 ▲ **a** (PAS 400-fach) Lichtmikroskopisch lassen sich die Glomeruli einer membranösen Glomerulonephritis (MGN) im Stadium I meist nicht von normalen Glomeruli unterscheiden. **b** (PAS 400-fach) Im Stadium II–III der Erkrankung sieht man lichtmikroskopisch eine deutliche Verdickung der glomerulären Kapillarwände und geschwollene Podozyten. **c,d** (Immunhistologie, jeweils 400-fach) Feingranuläre Ablagerungen von IgG1 (**c**) und IgG4 (**d**) entlang der glomerulären Kapillarwände

Zudem gibt es noch eine weitere Möglichkeit der In-situ-Immunkomplexentstehung:

3. Positiv geladene Antigene können die negativ geladene Basalmembran durchqueren und sich unterhalb der Podozyten (subepithelial) festsetzen (sog. „planted antigen“) und dort von zirkulierenden Antikörpern erkannt werden.

Dieser Mechanismus wurde im Tiermodell mit kationisierten Serumproteinen gezeigt [1]. Für alle 3 Möglichkeiten gab es also Hinweise, dass sie bei der humanen MGN eine Rolle spielen. Es dauerte allerdings noch viele Jahre, bis man das erste podozytäre Antigen bei der humanen MGN entdeckte.

Primäre und sekundäre MGN

Klinisch wird eine primäre von einer sekundären Form unterschieden. Die sekundäre Form entsteht dabei als Begleiterkrankung bei Infektionen (z. B. Hepatitis B oder C), Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematoses), malignen Erkrankungen (z. B. Karzinome) oder im Zusammenhang mit Medikamenten (z. B. Penicillamin; [8]). Eine primäre Form wurde dagegen vor der Entdeckung der Autantikörper in den Fällen angenommen, in denen keiner dieser potenziellen Auslöser nachweisbar war. In entwickelten Ländern sind diese primären Formen weitaus häufiger als die sekundären und machen etwa 75% aller MGN aus [3].

Diese Einteilung wurde ohne Kenntnis der Pathophysiologie vorgenommen, denn einerseits wäre eine sekundäre Form bei unbekannter Grunderkrankung denkbar, und andererseits könnte eine primäre

re MGN zufällig mit einer malignen Erkrankung in zeitlichem, aber nicht kausalem Zusammenhang auftreten.

Auch lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch kann eine primäre MGN nicht von einer sekundären Form unterschieden werden. Die Unterscheidung ist aber wichtig für die Prognose und die Therapie der Erkrankung: Während bei der primären MGN ein abwartendes (bei Spontanremission) oder immunsuppressives Therapieregime (bei schlechter Prognose) indiziert ist, konzentriert sich die Behandlung der sekundären MGN auf die zugrunde liegende Krankheit.

Immunhistologisch ist eine Prädominanz von IgG4 in primären Formen beschrieben, die zumindest eine relativ gute Abgrenzung gegenüber einer SLE-assoziierten MGN erlaubt, bei der IgG3 die dominierende Subklasse ist [12].

Prognose und Therapie der MGN

Die MGN führt in bis zu 30–40% der Fälle zur terminalen Niereninsuffizienz. Eine immunsuppressive Therapie ist effektiv zur Induktion einer Remission der Proteinurie und für den Erhalt der Nierenfunktion, birgt jedoch die Gefahr potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen [25]. Auf der anderen Seite kommt es bei etwa 25–30% der Patienten zu einer Spontanremission der Proteinurie mit einer guten Prognose [26]. In Ermangelung zuverlässiger prognostischer Biomarker zum Zeitpunkt der Diagnose wurden klinische Modelle zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs entwickelt [5].

Bei allen Patienten wird der Einsatz einer supportiven Therapie empfohlen. Wenn nach 6 Monaten keine Besserung eingetreten ist (bei sich verschlechternder Nierenfunktion auch früher), sollte eine immunsuppressive Therapie erwogen werden. Hierbei muss der erwartete mögliche Benefit gegen potenzielle Nebenwirkungen der Therapie abgewogen werden.

Für den Einsatz von Alkylanzien in der Behandlung der MGN gibt es aussagekräftige Studien, wobei Cyclophosphamid die gleiche Effektivität wie Chlorambucil bei geringeren Nebenwirkungen zeigte [25]. Cyclosporin A zeigte ebenfalls positive Wirkungen [6]; die Nephrotoxi-

Hier steht eine Anzeige.



zität des Medikaments muss aber bedacht werden. Bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion scheint der Einsatz von Alkylanzien vorteilhaft zu sein [14]. Der Einsatz von Rituximab hat vielversprechende Ergebnisse gezeigt, größere kontrollierte Studien sowie Langzeitbeobachtungen fehlen jedoch [27].

Hierbei wird ersichtlich, dass alle bisherigen Therapieoptionen ohne Kenntnis der pathogenetischen Mechanismen unspezifisch sind.

Entdeckung von Autoantikörpern gegen PLA₂R1 und andere podozytäre Antigene

Erst 2002 wurde das erste podozytäre Protein beim Menschen bekannt, welches mit entsprechenden zirkulierenden Antikörpern eine subepitheliale In-situ-Immunkomplexbildung und damit eine MGN verursachen kann. Bei dieser sehr selten vorkommenden kongenitalen Form konnten mütterliche Antikörper gegen die neutrale Endopeptidase fetaler Podozyten nachgewiesen werden. Die Mütter haben dabei einen Defekt im Gen für die neutrale Endopeptidase und sind während einer vorausgegangenen Schwangerschaft immunisiert worden. Es kommt zu einem diaplazentaren Durchtritt der Antikörper und zu einer MGN beim Neugeborenen, die einige Monate nach Geburt spontan in eine Remission übergeht [9].

Im Jahr 2009 gelang dann ein großer Durchbruch: Der Phospholipase-A₂-Rezeptor 1 (PLA₂R1) konnte als häufiges Zielantigen bei der primären MGN identifiziert werden. Im Serum von 70% der Patienten mit primärer MGN konnten Autoantikörper gegen PLA₂R1 nachgewiesen werden [2]. PLA₂R1 ist ein Typ-1-transmembranöser Rezeptor für die sekretorische Phospholipase und wird an der Oberfläche von Podozyten expriert. Gegen PLA₂R1 gerichtete Antikörper konnten in den Glomeruli der serologisch PLA₂R1-Antikörper-positiven Patienten, aber weder bei gesunden Probanden noch bei Patienten mit sekundärer MGN oder anderen glomerulären Erkrankungen detektiert werden. Zudem rekurriert die MGN nach Nierentransplantation bei PLA₂R1-Antikörper-positiven

Nephrologe 2015 · 10:279–285 DOI 10.1007/s11560-014-0954-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

T. Wiech · M. Noriega · E. Hoxha · R.A.K. Stahl

Neues zur membranösen Glomerulonephritis

Zusammenfassung

Hintergrund. Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) als häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter wurde bisher klinisch nach der Abwesenheit bzw. dem Vorhandensein zusätzlicher Erkrankungen wie Neoplasien oder Infektionen in primär bzw. sekundär unterteilt. Nach langer Suche wurden 2009 bei Patienten mit primärer MGN Autoantikörper gegen Phospholipase-A₂-Rezeptor 1 (PLA₂R1) und 2014 gegen „thrombospondin type-1 domain-containing 7A“ (THSD7A) identifiziert.

Fragestellung. Bedeutung dieser Entdeckungen und die möglichen Auswirkungen auf Diagnose und Therapie der MGN.

Material und Methoden. Literaturrecherche, geschichtlicher Abriss und Zusammenfassung eigener Erfahrungen.

Ergebnisse/Schlussfolgerung. Die neuen Entdeckungen haben das Verständnis der Pathogenese sowie die histopathologische und serologische Diagnostik der primären MGN in Abgrenzung zu sekundären Formen grundlegend verbessert.

Schlüsselwörter

Membranöse Glomerulonephritis · Nephrotisches Syndrom · Autoantikörper · Phospholipase-A₂-Rezeptor 1 (PLA₂R1) · „Thrombospondin type-1 domain-containing 7A“ (THSD7A)

New aspects of membranous nephropathy

Abstract

Background. Membranous nephropathy (MN) is the most frequent cause of nephrotic syndrome in adults and up to now has been clinically classified into primary or secondary MN, depending on the absence or presence of additional diseases, such as neoplasia and infections. After a long search autoantibodies against phospholipase A2 receptor 1 (PLA₂R1) could be identified in patients with primary MN in 2009 and against thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) in 2014.

Objectives. The importance of the discoveries and their impact on the diagnosis and therapy of MN.

Material and methods. Literature research, historical outline and summary of own experiences.

Results and conclusion. The new discoveries have fundamentally improved the understanding of the pathogenesis as well as the histopathological and serological diagnostic options to differentiate primary from secondary forms of MN.

Keywords

Membranous glomerulonephritis · Nephrotic syndrome · Autoantibodies · Phospholipase A2 receptor 1 (PLA₂R1) · Thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A)

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [28].

Genetische Analysen haben gezeigt, dass bestimmte SNP („single nucleotide polymorphisms“) im PLA₂R1- und im HLA-DQA1-Genlocus mit der Entwicklung einer primären MGN assoziiert sind [29]. Die pathophysiologische Bedeutung dieser SNP ist noch nicht klar, denn es konnten keine Mutationen im PLA₂R1-Gen nachgewiesen werden, die zu einer veränderten Aminosäuresequenz führen [7].

PLA₂R1-Antikörper-Spiegel sind Prädiktoren für einen Nierenfunktionsverlust und damit auch ein Hinweis auf die Notwendigkeit einer immunsuppressiven

Therapie [19]. Hohe Spiegel sind zudem mit einer längeren Zeit bis zum Erreichen einer Remission der Proteinurie assoziiert [15]. Da verschiedene Immunsuppressiva zu einer ähnlichen Senkung der PLA₂R1-Antikörper-Spiegel und der Proteinurie zu führen scheinen, sollte das primäre therapeutische Ziel möglicherweise die Senkung der Antikörperspiegel und nicht der Proteinurie sein.

Die PLA₂R1-Antikörper-assoziierten Fälle der primären MGN lassen sich nicht nur serologisch, sondern auch in der immunhistologischen Darstellung von PLA₂R1 im Nierenbiopsat erkennen. Da dies auch vom normalen Podozyten einer

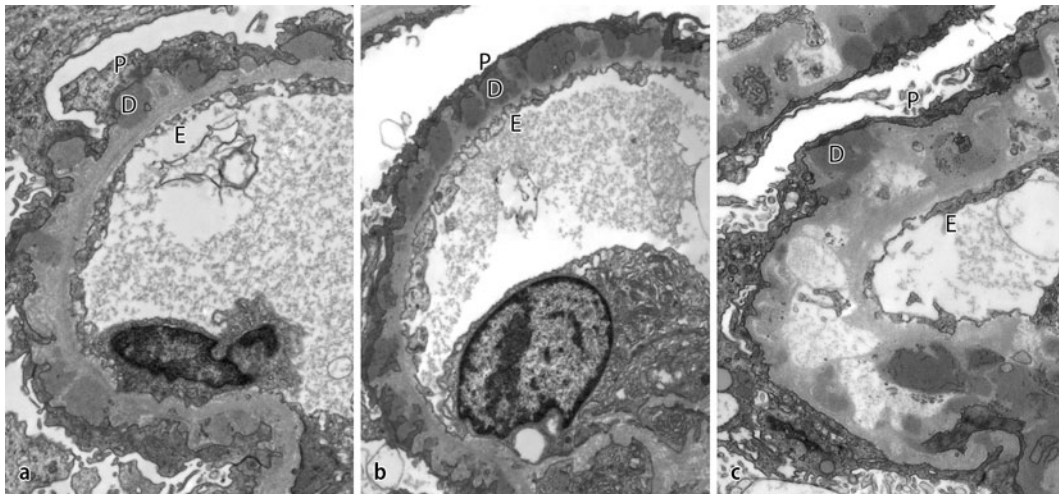


Abb. 2 **a** Membranöse Glomerulonephritis (MGN) im Stadium I–II mit zum Teil stachelartig von neugebildeter Basalmembranmatrix umgebenen elektronendichten Depots. **b** Stadium II–III mit teils inkomplett, teils komplett von Matrix umgebenen Depots. **c** Stadium II–IV mit zusätzlichen intramembranösen elektronenoptisch leeren Lakunen (bzw. aufgelösten Depots; P Podozyt, E Endothelzelle, D Depot)

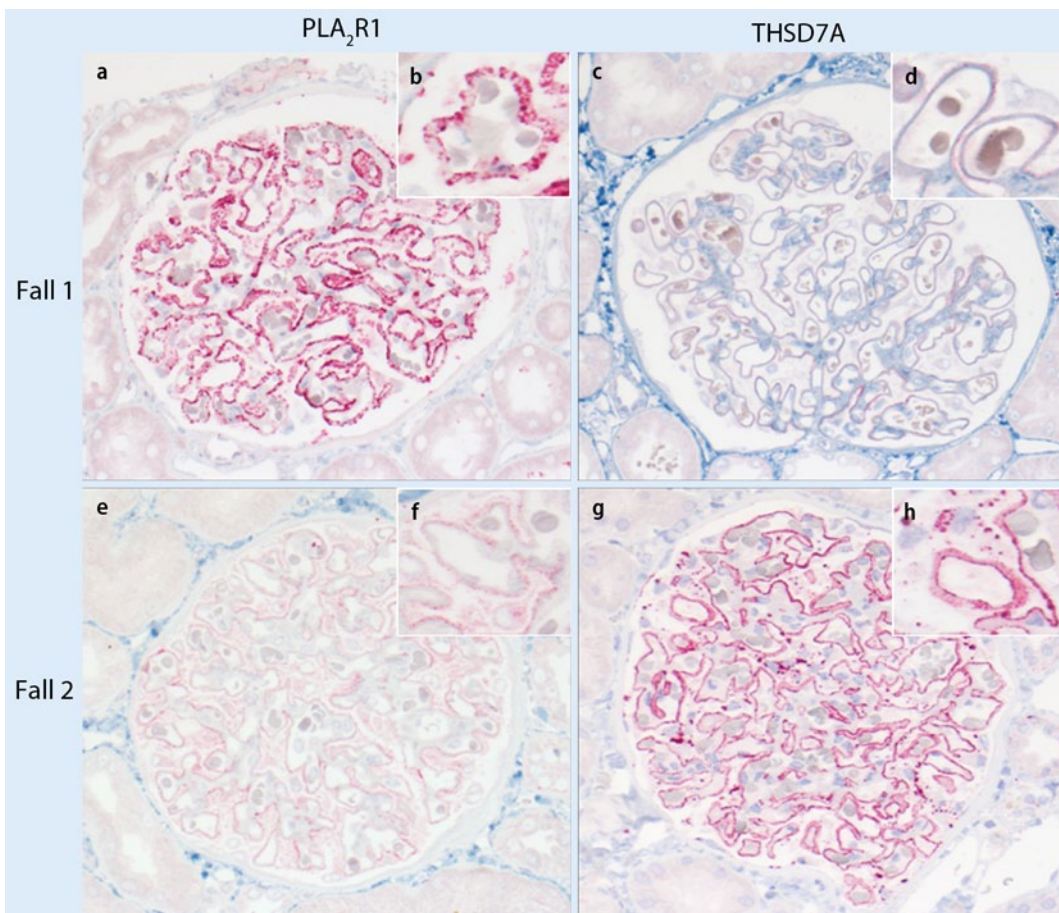


Abb. 3 Immunhistologische Darstellung der Zielmoleküle der bei der primären membranösen Glomerulonephritis (MGN) neu entdeckten Antikörper: Im Fall 1 [serologisch PLA₂R1-Antikörper-positiv, THSD7A („thrombospondin type-1 domain-containing 7A“)-Antikörper-negativ] lässt sich eine deutlich gesteigerte Positivität für PLA₂R1 an den glomerulären Kapillarwänden nachweisen (**a,b**); demgegenüber zeigt sich eine nur schwache physiologische Positivität für THSD7A an den Kapillarwänden (**c,d**). Im Fall 2 (serologisch PLA₂R1-Antikörper-negativ, THSD7A-Antikörper-positiv) zeigt sich umgekehrt eine schwache physiologische Anfärbung für PLA₂R1 (**e,f**), aber eine gesteigerte Positivität für THSD7A (**g,h**)

gesunden Niere exprimiert wird, verwundert dies zunächst. Allerdings findet man bei den serologisch PLA₂R1-Antikörper-positiven MGN-Fällen eine deutlich stärkere glomeruläre Positivität im Vergleich zu sekundären Fällen oder primären Formen mit einem anderen Antigen (**Abb. 3**). Daher sollte man bei letzteren auch nicht von einer immunhistologi-

schen Negativität, sondern von einer nicht gesteigerten Positivität für PLA₂R1 sprechen. Der Grund für eine gesteigerte glomeruläre Positivität liegt vermutlich darin, dass die PLA₂R1-Moleküle von der Podozytenoberfläche abgeschilfert werden und sich in den Depots ansammeln, denn auf RNA-Ebene findet sich keine PLA₂R1-Überexpression in den Podozyten.

Der Nachweis von PLA₂R1-Antikörpern im Blut und der immunhistologische Nachweis einer gesteigerten PLA₂R1-Positivität im Nierenbiopsat erlauben jetzt eine bessere Differenzierung zwischen primärer und sekundärer MGN. Da der PLA₂R1-Antikörper-Spiegel im Blut spontan oder durch Immunsuppression unter die Nachweisgrenze sinken kann, ist in

Einzelfällen die immunhistologische Untersuchung im Biopsat sogar die bessere Möglichkeit, zwischen primärer und sekundärer MGN zu unterscheiden.

» Auch im Nierenbiopsat lassen sich PLA₂R1-assoziierte MGN erkennen

Bei etwa 30–50% der PLA₂R1-Antikörper-negativen Patienten kann eine sekundäre Ursache, wie z. B. eine maligne Erkrankung, gefunden werden [16]. Diese PLA₂R1-Antikörper-negativen MGN-Patienten benötigen daher eine intensive Diagnostik zum sicheren Ausschluss einer sekundären Ursache. Gelingt dies trotz aufwändiger Suche nicht, handelt es sich entweder um eine unbekannte sekundäre Ursache oder um bisher unbekannte Autoantikörper.

Im Jahr 2014 konnte bei insgesamt 15 von 154 Patienten mit einer solchen primären MGN ohne nachweisbare PLA₂R1-Antikörper ein weiteres podozytäres Antigen identifiziert werden. Es handelt sich um THSD7A („thrombospondin type-1 domain-containing 7A“), ein Protein, welches ebenfalls vom normalen Podozyten exprimiert wird und offenbar an der Zelloberfläche im Bereich der Fußfortsätze lokalisiert ist [30]. Auch diese THSD7A-Antikörper-assoziierten Fälle können im Nierenbiopsat immunhistologisch identifiziert werden, denn auch hier kommt es zu einer gesteigerten glomerulären Positivität (siehe [Abb. 3](#)).

Das Nierenbiopsat kann also jetzt zusätzlich zur Diagnosesicherung durch die Immunhistologie Informationen über einen möglichen Zusammenhang mit PLA₂R1- oder THSD7A-Antikörpern liefern. Daneben behalten natürlich auch die Lichtmikroskopie, die beispielsweise Hinweise auf Tubulusatrophie und Begleiterkrankungen wie hypertensive Schäden geben kann, und die Elektronenmikroskopie, die über die Stadien I–IV Hinweise auf den zeitlichen Verlauf der Krankheitsaktivität gibt, ihre Bedeutung bei.

Ausblick

In den letzten Jahren hat es in der Pathogeneseforschung der MGN grundlegende

Fortschritte gegeben; vermutlich werden in den nächsten Jahren noch weitere Antigene der primären oder sekundären MGN gefunden. Die pathologische Diagnostik, die diese Erkrankung initial definiert hat, wird sehr wahrscheinlich weiterhin eine große Rolle spielen. So dient sie nicht nur in Zukunft voraussichtlich der Diagnosesicherung, sondern gibt schon jetzt Hinweise auf das jeweilige Antigen und hilft möglicherweise durch zusätzliche prognostische Marker bei der Therapieentscheidung.

» Vermutlich werden in den nächsten Jahren noch weitere Antigene der primären oder sekundären MGN gefunden.

Antikörperspiegel, wie PLA₂R1- und THSD7A-Antikörper, werden vermutlich zukünftig zur Steuerung der Therapie eingesetzt, um diese sowohl bezüglich der Intensität als auch der Dauer der Behandlung individualisieren zu können. Es bleibt zu wünschen, dass die weitere Entwicklung dahin führt, dass in Zukunft unspezifische immunsuppressive Therapieregime mit einem relativ hohen Risiko durch gezieltere Therapien ersetzt werden können.

Fazit für die Praxis

- Diagnostisch lassen sich sowohl serologisch als auch immunhistologisch am Biopsat primäre PLA₂R1- und THSD7A-Antikörper-assoziierte primäre MGN-Patienten identifizieren.
- Bei MGN-Patienten, bei denen sich spontan oder unter Immunsuppression keine PLA₂R1- oder THSD7A-Antikörper nachweisen lassen, ist eine immunhistologische Nachbestimmung am Biopsat sinnvoll.
- Die Antikörperspiegel könnten wichtige Marker zur Steuerung der immunsuppressiven Therapie der primären MGN sein.
- Lassen sich weder serologisch noch immunhistologisch Hinweise auf eine PLA₂R1- oder THSD7A-Antikörper-assoziierte MGN nachweisen, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine sekundäre MGN handelt.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. T. Wiech
Sektion Nephropathologie,
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
t.wiech@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Wiech, M. Noriega, E. Hoxha und R.A.K. Stahl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Danksagung. Die Autoren danken Frau U. Langbehn und Frau T. Mantler für die hervorragende technische Assistenz.

Literatur

1. Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A (1980) Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol* 3:336–340
2. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al (2009) M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361:11–21
3. Beck LH Jr, Salant DJ (2014) Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest* 124:2307–2314
4. Bell ET (1946) *Renal Diseases*. Lea & Febiger, Philadelphia, S 141–253
5. Cattran D (2005) Management of membranous nephropathy: when and what for treatment? *J Am Soc Nephrol* 16:1188–1194
6. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al (1995) A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 47:1130–1135
7. Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H et al (2013) Phospholipase A2 receptor (PLA₂R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 24:677–683
8. Couser WG (2005) Membranous nephropathy: a long road but well traveled. *J Am Soc Nephrol* 16:1184–1187
9. Debiec H, Guignon V, Mougnot B et al (2002) Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 346:2053–2060
10. Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ (1961) Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 113:899–937
11. Ehrenreich T, Churg J (1968) Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu* 3:145–186
12. Haas M (1994) IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis* 23:358–364

13. Heymann W, Hackel DB, Harwood S et al (1959) Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 100:660–664
14. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al (2013) Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 381:744–751
15. Hoxha E, Thiele I, Zahner G et al (2014) Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 25:1357–1366
16. Hoxha E, Kneißler U, Stege G et al (2012) Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int* 82:797–804
17. Hunter JL, Hackel DB, Heymann W (1960) Nephrotic syndrome in rats produced by sensitization to rat kidney proteins: immunologic studies. *J Immunol* 85:319–327
18. Jones DB (1957) Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 33:313–329
19. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA et al (2013) Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 83:940–948
20. Kerjaschki D, Farquhar MG (1982) The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79:5557–5561
21. Kerjaschki D, Miettinen A, Farquhar MG (1987) Initial events in the formation of immune deposits in passive Heymann nephritis. *J Exp Med* 166:109–128
22. Leaf DE, Appel GB, Radhakrishnan J (2010) Glomerular disease: why is there a dearth of high quality clinical trials? *Kidney Int* 78:337–342
23. Mellors RC, Ortega LG, Holman HR (1957) Role of gammaglobulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation of the lupus erythematosus cell reaction. *J Exp Med* 106:191–202
24. Movat HZ, McGregor DD (1959) The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol* 32:100–127
25. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al (1998) A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9:444–450
26. Ponticelli C, Glassock RJ (2014) Glomerular diseases: membranous nephropathy – a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:609–616
27. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A (2012) Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23:1416–1425
28. Stahl R, Hoxha E, Fechner K (2010) PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med* 363:496–498
29. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A et al (2011) Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 364:616–626
30. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al (2014) Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 371:2277–2287

Sicherheit von Medizinprodukten – Neueste Entwicklungen

Medizinprodukte leisten einen wichtigen Beitrag zur Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten. Gleichzeitig stehen Medizinprodukte in einem Spannungsfeld: Forschung und Entwicklung schreiten schnell voran, minimalinvasive Operationsverfahren ermöglichen schonendere Interventionen, intelligente Implantate unterstützen Körperfunktionen und bieten neue, medizinisch vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten.



In der Zeitschrift *Bundesgesundheitsblatt* erschien der Schwerpunkt „Sicherheit von Medizinprodukten – Neueste Entwicklungen“ (Ausgabe 12/2014) mit den

folgenden Beiträgen zu den wichtigsten Aspekten des Themas:

- Medizinprodukte
- Erfahrungen und Empfehlungen des BfArM zur Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und Bewertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE)
- Register als Werkzeug für mehr Endoprothesensicherheit
- Zukunftstrend „Medical Apps“

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 16,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.
Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.

Shuntchirurgie

Mehr denn je müssen heute für jeden Patienten individuelle Entscheidungen darüber gefällt werden, welche Art von Dialysezugang gewählt werden kann/soll. Neben dem biologischen Alter, der Lebenserwartung, den Risikofaktoren und den anatomischen Gegebenheiten entscheidet der Zeitpunkt der



Hämodialyse darüber, welcher Gefäßzugang sinnvoll ist und ob eine Kunststoffprothese eine vertretbare Option sein könnte. Das Schwerpunktheft „Shuntchirurgie“

(Ausgabe 8/2014) der *Gefäßchirurgie* gibt in folgenden Beiträgen Überblick über die wichtigsten Aspekte des Themas:

- Klinische und apparative Untersuchung von Dialyseshunt in Dialysepraxis und Shuntsprechstunde
- Zentralvenöse Obstruktionen bei Patienten mit Dialyseshunt
- Stenosen von arteriovenösen Dialysezugängen
- Calciphylaxie

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 47,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.
Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.