

Das Prader-Labhart-Willi-Syndrom

Eine morphologische Analyse

H. STEINER

Pathologisches Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER)

Eingegangen am 20. Mai 1968

The Prader-Labhart-Willi Syndrome

A Morphological Analysis

Summary. Morphologic findings in the Prader-Labhart-Willi syndrome are described, based on two autopsy cases and a testicular biopsy of a third case. The known clinical manifestations are imbecility, obesity, growth retardation, hypogonadism and hypogenitalism, acromicria, dolichocephalus, an adult-type of diabetes mellitus and a history of myotonia.

There was testicular atrophy in varying degrees, with hyperplasia of Leydig cells, some of which were immature. The morphological findings correlated well with the degree of gonadotrophic activity determined biologically for the individual cases. An increase in the number of mast cells was observed in many organs, especially in the lipid rich interstitial tissue of the testes. Morphometric analysis of the pituitary was used to exclude a severe hypoactivity of this organ.

Vascular changes did not absolutely parallel the degree of diabetes, but were exceptionally severe in the case of the 28 year old patient with manifest diabetes. The PAS positive homogeneous lesions (FUNK) of the capillaries were found in two cases. The persistence of the thymus was until now unknown, as was the lack of glycogen in the liver and myocardium observed in one case. This finding must be confirmed. Bone maturation is not disturbed.

The possibility of a falsely directed insulin effect in this syndrome is discussed. Such a disturbance might explain the peculiar sequence of myotonia in the early phase, the obesity and growth retardation in childhood, followed by the diabetes mellitus in early adulthood. The presumptive basic disturbance is postulated as a deranged fat metabolism and consequently inadequate insulin action.

Zusammenfassung. Morphologische Analyse des Prader-Labhart-Willi-Syndroms an Hand von zwei Autopsien und der Hodenbiopsie eines 3. Falles. Neben den bekannten Befunden — Imbezillität, Adipositas, Kleinwuchs, Hypogonadismus und Hypogenitalismus, Myotonieanamnese, Akromikrie und Dolichocephalie, Diabetes vom Alterstypus — ist das wechselnde Ausmaß der *Hodenatrophie* mit teilweise unreifzelliger Leydigzell-Hyperplasie hervorzuheben. Diese stimmt mit der gonadotropen Aktivität in den einzelnen Fällen recht gut überein. Daneben findet sich in zahlreichen Organen eine *Mastzellenvermehrung*, besonders auch im lipidreichen Hodeninterstitium. Die morphometrische Hypophysenanalyse lässt deren Hypaktivität ausschließen. Ein auffälliger Hirnbefund in Fall 1 und 2 bedarf der Bestätigung durch weitere Fälle.

Die *Gefäßveränderungen* sind *außergewöhnlich schwer* im Falle des 28jährigen Patienten mit manifestem Diabetes. Unbekannt waren bisher die *Thymuspersistenz* und die noch zu bestätigende *Glykogenlosigkeit* in Leber und Myokard des einen daraufhin untersuchten Falles. Eine Störung der Knochenreifung besteht nicht. Im Komplikationsreichen Fall 1 mit Diabetes bestand eine asymptotische Osteoporose mit Kyphoskoliose der Wirbelsäule.

Die mögliche Bedeutung einer fehl geleiteten Insulinwirkung für die eigenartige Sequenz von Myotonie im Frühstadium, Adipositas und Kleinwuchs im Kleinkindesalter und Diabetes mellitus im 2. Lebensjahrzehnt wird diskutiert und die vermutliche Basisstörung in einer Noxe des Fettstoffwechsels und der Insulinwirkung gesehen.

Seltene Syndrome sind von besonderem Interesse, weil sie unter Umständen als „reproduzierbare Modelle“ zu werten sind, aus welchen Schlüsse auf Ätiologie und Pathogenese anderer häufigerer Krankheiten gezogen werden können. Mit dieser Hoffnung habe ich die morphologische Analyse von 2 Patienten mit Prader-Labhart-Willi-Syndrom durchgeführt.

Die Autoren, welche dem Syndrom den Namen leihen, haben 1956 die ersten 9 Beobachtungen mitgeteilt. Seither hat sich die Zahl der Beobachtungen stark vermehrt (LAURANCE, 1961; GABILAN, 1962; ROYER, 1963; HOLMAN, DIEHL und BOLINGER, 1963; FORSSMAN und HAGBERG, 1964; SANCHEZ VILLARES, ESTEBAN und DURANTEZ MAYO, 1964). Das Bild läßt sich eindeutig abgrenzen, sowohl vom Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom als auch von der Dystrophia adiposo-genitalis.

I. Beschreibung des Syndroms

Die *Hauptsymptome* sind: Imbezillität, Adipositas, Kleinwuchs, Hypogonadismus, Hypogenitalismus, Diabetes mellitus vom Alters-Typus und eine „Myatonieanamnese“. Akromikrie und Dolichocephalie sind fast regelmäßige Begleitsymptome. Der Aspekt ist recht typisch (Abb. 1). Dabei ist die Sequenz frühkindliches myatonieartiges Syndrom — Adipositas — Diabetes mellitus (meist im 2. Lebensjahrzehnt) hervorzuheben. Knaben sind offenbar etwas häufiger als Mädchen Träger dieses Syndroms (PRADER, LABHART, WILLI, 1956; PRADER, WILLI, 1961).

Unseres Wissens sind noch keine pathologisch-anatomische Untersuchungen veröffentlicht worden. Deshalb glaube ich, daß die 2 am Pathologischen Institut der Universität Zürich durchgeführten Autopsien sowie eine Hodenbiopsie eines dritten Falles von weiterem Interesse sind. Die klinischen Befunde¹ sollen auszugsweise den morphologischen Berichten vorausgestellt werden, soweit jene für die Interpretation von Bedeutung sind.

II. Material und Methode

Es stehen uns die histologischen Präparate und die Paraffinblöcke des 1960 gestorbenen 28jährigen B.A. (Fall 1) und des 1965 gestorbenen 23jährigen K.F. (Fall 2) sowie die nach einer 1963 durchgeführten Orchidektomie hergestellten Hodenschnitte und Paraffinblöcke des 15 $\frac{1}{4}$ -jährigen M.R. (Fall 3) zur Verfügung.

Neben den üblichen histologischen Untersuchungen habe ich das Programm insbesondere auch im Hinblick auf diabetische Gefäßläsionen und auf den Nachweis von Mastzellen hin ausgeweitet, indem wir die Schnitte einzelner Organe (besonders Pankreas und Hoden) mit ergänzenden Färbungen zur Erleichterung der Analyse untersucht haben. Darin sind neben Hämalaun-Eosin, van Gieson und Elastin-van Gieson auch Gomori-Runge, PAS, Alcianblau, Romanowsky, Sudan III, Thioflavin-T, Toluidinblau nach DOMINICI, Feulgen eingeschlossen. Wir folgen damit teilweise den Vorschlägen von FUNK (1966).

Gonaden und Hypophysen werden morphometrisch nach WEIBEL, KISTLER und SCHERLE (1966) analysiert und die quantitativen Untersuchungen dieser beiden Organe mit vergleichbaren Werten (FEDERLIN, SCHÖFFLING, NEUBRONNER, PFEIFFER, 1965; STEINER, 1965, etc.) beim normalen und diabetischen Menschen konfrontiert. Der mittlere Durchmesser der Samenkanälchen wurde aus dem Durchschnitt von 20 kreisrunden Tubulusschnitten errechnet.

¹ Für die Überlassung von klinischen Krankengeschichten und Photographien danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. M. BLEULER, Direktor der psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich, Herrn Prof. Dr. R. HEGGLIN, Direktor der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich, Herrn Prof. Dr. A. PRADER, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Zürich, Herrn Dr. U. M. STRUB, Chefarzt des Sanatoriums Kilchberg, Herrn Prof. Dr. H. WILLI, Leiter der Säuglingsabteilung der Universitäts-Frauenklinik Zürich.

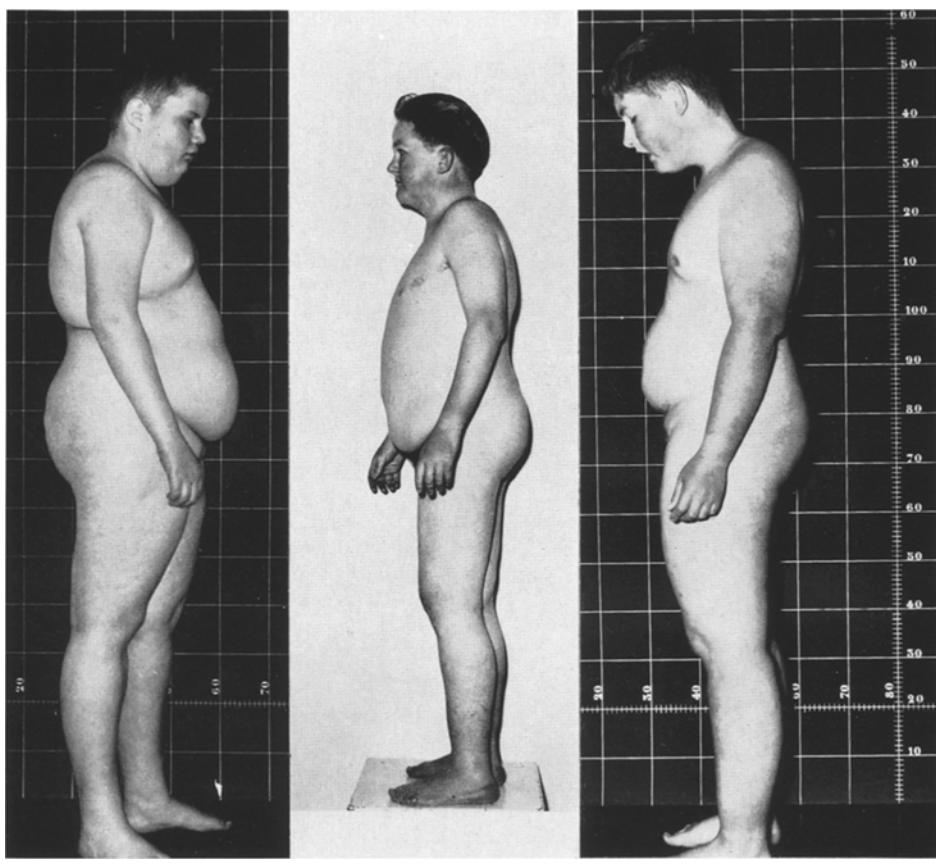


Abb. 1a—c. Prader-Labhart-Willi-Syndrom. a M., Rudolf, Fall 3, 15 $\frac{1}{2}$ jähr. b B., Arthur, Fall 1, 24jähr. c K., Friedemann, Fall 2, 19 $\frac{1}{2}$ jähr.

Die Sektionsprotokolle werden gekürzt wiedergegeben. Zur Vereinfachung werde ich die morphologische Beschreibung nach Organsystemen ordnen.

Fall 1

B., Arthur, 28jährig, geb. 26. 10. 32, (S.N. 1646/60).

Bei der Geburt am Termin (Geburtsgewicht 2500 g) ist das Kind blau asphyktisch, weist in der Folge mehrfach Anfälle mit Cyanose und Steifwerden auf. Im Vordergrund steht aber die *enorme Muskelhypotonie*. Später kommen die *Adipositas* (s. Abb. 2) und der *Hypogenitalismus*, der *Hypogonadismus* sowie die *Imbezillität* hinzu. Das *Wachstum* bleibt stark zurück (s. Abb. 2), und nach einer wegen verzögerter Knochenheilung durchgeführten Perandren-implantation im 15. Altersjahr verflacht sich die Größenzunahme noch ausgeprägter. Mit 17 Jahren wird klinisch ein *Diabetes mellitus* manifest. Mit 22 Jahren stellt man eine post-traumatische Netzhautablösung infolge Abriß im Gebiet der Ora des re. Auges fest. Der Diabetes ist damals mit 34 E Alt-Insulin eingestellt. Der Übergang auf perorale Diabetes-therapie ist erfolgreich (Nadisan). Der Blutdruck beträgt 160—170 mm Hg systolisch/100—110 mm Hg diastolisch (Medizinische Poliklinik der Universität Zürich, damaliger Chefarzt Prof. P. H. ROSSIER).

Der *Verlauf* ist in der Folge durch zunehmende Zeichen eines Nierenversagens mit Blutdruckwerten um 230 systolisch und 150 mm Hg diastolisch gekennzeichnet, kombiniert mit hypochromer Anämie, Acidose und Hypoproteinämie, Vermehrung der α_2 - und β -Globuline (Tabelle 1). Es entwickeln sich hochgradige Ödeme und ein akutes hämorrhagisches Glaukom li. bei Retinopathia diabetica. Der zunehmend somolente Patient stirbt unter dem Bild des Lungenödems und allgemeinen Kreislaufversagens.

Die wichtigsten biochemischen Befunde sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Daneben ist die leicht verminderte Absorptionsrate von J^{131} mit Normalisierung nach TSH im Alter von 22 Jahren zu erwähnen.

Terminal war die Elektrolytentgleisung mit Hypokaliämie (3,4 mäq/l), Hypocalcämie (7,6 mg-%), Acidose (17 mäq/l), Hyperphosphatämie (7,0 mg-%) und Hyperphosphatasämie (9,3 Bodansky-Einh.) Ausdruck des Nierenversagens.

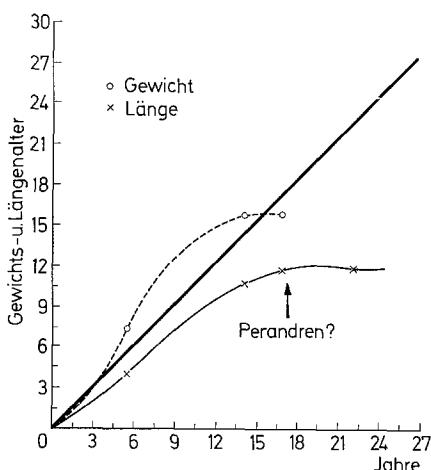


Abb. 2. Gewichts- und Längenalter. Verlauf bei Fall Nr. 1. Die dicke Diagonale gibt den normalen Verlauf an

Bemerkenswert sind neben den durch die Urämie erzeugten Abweichungen der Laboratoriumswerte folgende Daten: Die erhöhte gonadotrope Aktivität, die massive Erhöhung der Fettsäuren im Blut mit gleichzeitig erheblicher Cholesterinvermehrung, die mäßige Grundumsatzminderung bei wechselnd hohem eiweißgebundenem Serumjod. Dann ist die konstante Erhöhung der α_2 - und der β -Fraktionen der Serumglobuline hervorzuheben, sowie die hohe Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen.

Die *klinische Schlußdiagnose* lautet: Prader-Labhart-Willi-Syndrom mit Zwergwuchs, Adipositas, hypergonadotropem Hypogonadismus, Debilität, Diabetes mellitus mit Glomerulosklerose, Retinopathie, Urämie; Lungenödem und Kreislaufversagen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Prader-Labhart-Willi-Syndrom mit Kleinwuchs, Adipositas, Oligophrenie, Kryptorchismus, hypergonadotropem Hypogonadismus, Diabetes mellitus, Akromikrie sowie myatonieartiger Muskelhypotonie im Kleinkindesalter.

Befunde. Allgemeine Atheromatose, schwere Arteriosklerose der Hirnarterien bis in die Peripherie mit multiplen Erweichungsherdern in Medulla oblongata, Pons, Capsula interna und Nucleus caudatus. Ausgeprägte allgemeine Arteriolosklerose, stenosierende Coronarsklerose. Kleinhandtellergroßer fibrosierter Hinterwandinfarkt der li. Herzkammer, feintropfige Verfettung des Myokards, konzentrische Hypertrophie der li. Herzkammer, Dilatation der übrigen Herzhöhlen. Peripherie Lungenembolien ausgehend von Thrombose des Plexus prostaticus. Chronische Stauungsorgane.

Diabetes mellitus. Schwere Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson mit terminaler Urämie, urämischer Pneumonie mit Alveolarproteinose, und chronischem Hirnödem. Renale Anämie. Geringer sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Hyperplasie der Epithelkörperchen und geringer Fibroosteoklasie und Osteoporose. Atrophie und Fibrose des Pankreas. Zahlreiche Langerhanssche Inseln mit geringer B-Zellreduktion und starker Degranulation sowie Kernhyperplasie.

Tabelle 1. Fall 1. Übersicht über die wichtigsten Laboratoriumswerte in den letzten 6 Lebensjahren

	Einheit	22jähr.	27jähr.	Terminal 28jähr.	Normal
FSH	ME	96	26 +/+, 104 -/-		
17-Ketosteroide	mg/24 h	15	20,7		10—20
17-HO-Corticoide	mg/24 h	2	15,8		1—10
PBJ	µg-%	2,9	7,4		4—8
Grundumsatz	%	—9	—12		
Cholesterin	mg-%	200	410	280	150—250
Fettsäuren	mg-%		1000		450—620
Gesamteiweiß	g-%	7,3	5,4	5,8	6,5—7,9
Albumin	rel. %	39,5	35,7	43	61
α_2	rel. %	15,95	20,7	22	8
β_1	rel. % }	15,95	11,4	9	
β_2	rel. % }		8,4	6	10,7
γ	rel. %	22,63	15	13	14,3
Rest-N	mg-%	26	62,4	104,8	20—35
Blutzucker nü.	mg-%	140	200—250	280	80—120
Hb	%	18,5	10,5	7,3	16
Leukocyten	pro mm ³	7700	5400	8600	
BSR	mm	31	71/73	68/70	
Kerngeschlecht			männl.	männl.	
Blutgruppe			A pos.	A pos.	
Urineiweiß	Esbach %	0,6	3,1	4,5	0
BD	mm Hg	170/110	230/150	225/145	

PAS-positive homogene Läsionen nachgewiesen in Pankreas, Retina, Hoden. Retinopathia diabetica li. status nach alter Bulbusverletzung re. mit Erblindung. Glykogenfreiheit von Leber und Myokard. Vermehrung der Mucoidzellen im Hypophysenvorderlappen (36,4 rel.-%). Hochgradige tubuläre Atrophie des Hodens mit Leydig-Zellhyperplasie und Mastzellenvermehrung. Geringe Nebennierenrindenhyperplasie mit progressiver Transformation. Thymuspersistenz und Lymphknotenhyperplasie. Interstitielle Pankreasfibrose.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll. Leiche eines 28jährigen, 145 cm langen, 51 kg schweren Mannes mit massigem, tonnenförmigem Rumpf und auffallend kleinen Händen und Füßen. Oberlänge 70 cm, Unterlänge 75 cm. Teigige Unterschenkelödeme. Haut blaß-weißlich, im Gesicht etwas talig. An Stamm und Extremitäten viele ephelidenartige Flecken. Gesichtsbehaarung leicht flaumig, Axillabehaarung locker, zahlreiche weiße Striae an der Außenseite der Oberschenkel und am Abdomen.

Kreislaufsystem. Das Herz wiegt 420 g; re. Herzkammer und beide Vorhöfe stark ausgeweitet, die li. Kammermuskulatur ist 12 mm dick. In der li. Kammerhinterwand besteht eine kleinhandtellergroße, weiß-derbe Infarktnarbe. Die Kranzarterien sind mehrfach hochgradig eingeengt durch teils kalkharte Intimapolster. Die Aorta und die großen Arterien zeigen zahlreiche weiche, leuchtend gelbe Intimaplaques, besonders sind die Arteria coeliaca und die Arteriae mesentericae durch Intimaeinlagerungen stenosiert (Abb. 3). Thrombosierung der Venen des Plexus prostaticus.

Respirationsorgane. Die Lungen weisen ein hochgradiges Ödem mit Alveolarproteinose auf. Urämische Pneumonie des re. Unterlappens. In peripheren Lungenarterien des re. Unterlappens sind einige frische Emboli zu sehen.

Gastrointestinaltrakt. Magenschleimhaut enthält zahlreiche Blutpunkte, Darmtrakt unauffällig. Die 1630 g schwere Leber zeigt ein gelbbraunes Parenchym, durchzogen von ausgeprägten Stauungsstraßen.

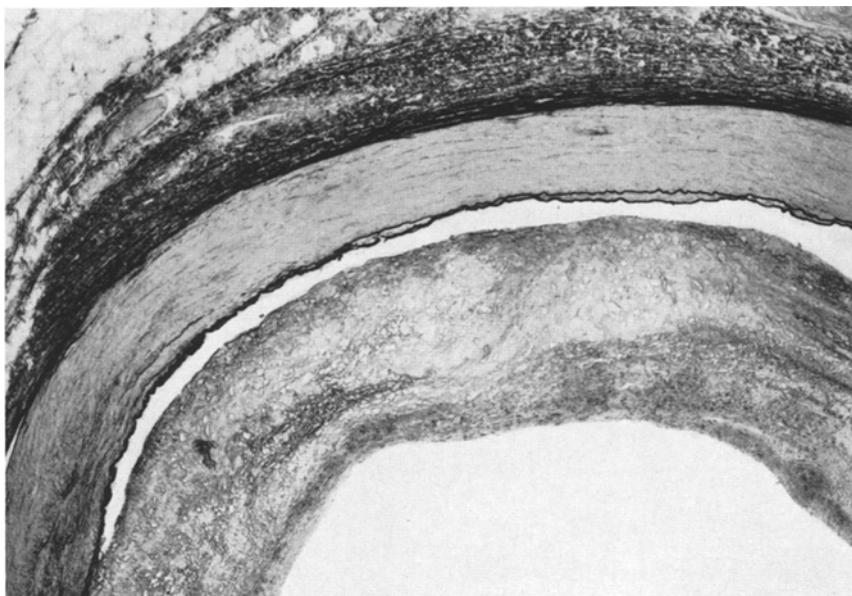


Abb. 3. Femoralarterie. Fortgeschrittene Arteriosklerose mit Intimaverdickung. Elastin-van Gieson. Maßstab 25:1. B., Arthur, 28jähr. SN 1646/60

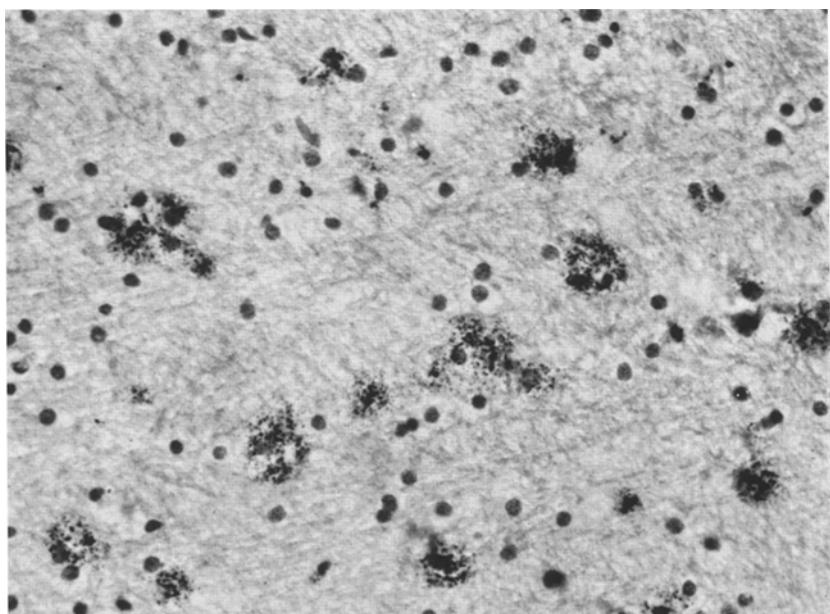


Abb. 4. Gehirn. Weiße Substanz. Feintropfige sudanophile Substanzen innerhalb der Körnchenzellen. Sudan III. Maßstab 110:1. B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60

Bewegungsapparat. Im Verhältnis zum massigen Stamm wirken die Extremitäten grazil. Die kleinen patschigen Hände weisen kurze aber gegeneinander normalproportionierte Finger auf. Großzehen etwas kleiner als die 2. Zehe. Die graurote Muskulatur ist makroskopisch unauffällig. Wirbelsäule mit S-förmiger Kyphoskoliose mit oberem Scheitel in der Cervico-

thorakalen Übergangszone. Die Spongiosa ist weich, Corticalis und Spongiosa sind unscharf voneinander getrennt.

Endokrinium. Die *Hypophyse* wiegt 0,38 g. Morphometrische Analyse siehe S. 221. Die *Schilddrüse* ist 13 g schwer, die Lappen messen je 4:2:1,5 cm und bestehen aus glänzend blaß-braun-rotem Gewebe mit deutlicher Läppchenzeichnung. Histologisch finden sich mittelgroße kolloidreiche Follikel mit abgeplattetem Epithel und zartem Interstitium. Drei *Nebenschilddrüsen*: Etwas vergrößert, noch ziemlich reichlich Fettgewebe enthaltend. Die Drüsenzellen sind teilweise vergrößert, mit wasserklarem Cytoplasmaanteil und großen, basalständigen Kernen.

Die *Nebennieren* (zusammen 16 g) wirken etwas vergrößert. Rinde außen goldgelb, innen braun.

Thymus fettdurchwachsen, wiegt 15,5 g. Auffällig viele große graurote, auf Schnitt etwas körnige Lymphknoten finden sich besonders im Bereich des Mediastinum.

Gehirn. 1400 g schwer, mit normalem Windungsmuster. Keine Missbildungen. Oberflächliche Schnürfurchen am Uncus gyri hippocampi. In den basalen Hirnarterien flache arteriosklerotische Polster, die sich bis weit distal erstrecken, besonders an den Kleinhirnarterien. Nur in der A. cerebri media links ist die Lichtung auf etwa die Hälfte verengt; übrige Gefäße normal weit. Keine Erweichungsherde.

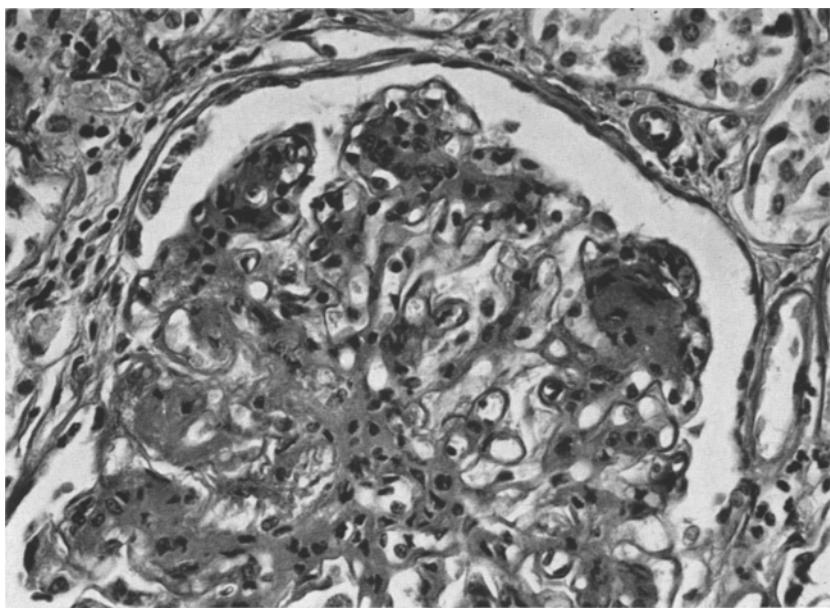
Histologische Analyse

Nieren. Es besteht das Vollbild einer vorwiegend *nodulären Glomerulosklerose* mit knotigen Einlagerungen von PAS-positivem Material, welches in der van Gieson-Färbung orange-rötlich erscheint (Abb. 5a). Die Glomerulus-Schlingen sind besonders an den Kuppen verdickt zu typischen Kugel- und Tenmisschläger-Figuren. Daneben finden sich zahlreiche total hyalinisierte Glomerula. Teilweise findet sich eine exzentrische Verdickung der Bowmanschen Kapsel durch zwiebelschalenartige, nicht mit den Schlingen verklebte mäßig kernhaltige Substanzen. Die Tubuli sind zahlenmäßig vermindert, an deren Stelle ist schummerig-lockere Zwischensubstanz getreten. In den distalen Tubuli reichlich PAS-positive homogene Zylinder. Arteriolen zeigen sehr umfangreiche konzentrische Intimaverdickung, die PAS-positiv, van Gieson gelb und zum Teil gelborange und HE-rötlich färbbar ist (Abb. 5b). Vereinzelt lassen sich nekrotische Wände feststellen. Die Arterien sind exzentrisch verdickt, mit ausgeprägten Fibroelastose der Intima und Einlagerung von Massen, die im Gegensatz zu denen der Arteriolen Alcianblau-positiv sind. Hyaline Einlagerungen der Schlingenkuppen sind doppelt lichtbrechend, der Arteriolen nicht. Lymphocytäre Infiltrate sind spärlich und liegen vorwiegend subcapsulär in der Nähe total verödeter Glomerula.

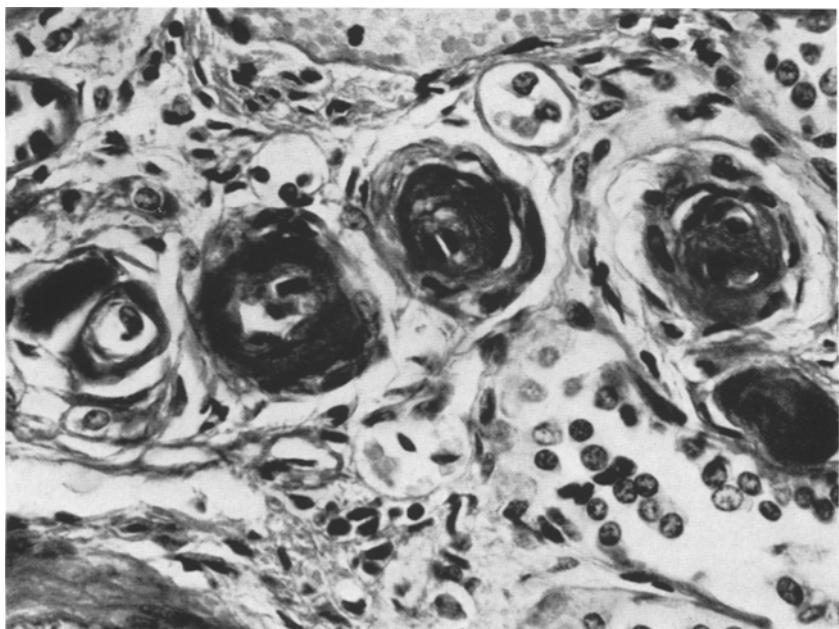
Nebennieren. Deutliche Verbreiterung der Rinde mit angedeuteter Knotenbildung. Zona fasciculata reicht abschnittsweise bis unter die Kapsel. Die Zellen der äußeren Rinde enthalten reichlich sudanophile Massen, zona reticularis ziemlich entspeichert und aufgelockert, ausgeprägte Kapselarteriolsklerose.

Hoden. Stark verkleinert. Unter der verdickten tunica albuginea sind die Tubuli mäßig zahlreich, in ihrem Durchmesser stark eingeschränkt (durchschnittlicher Durchmesser: 117,9 μ). Außen finden sich in der Regel 1—2 Lagen von Fibrocyten mit geringer Faserbildung, an die die aufgesplittete tunica propria eng angeschlossen ist, welche ihrerseits, ohne klare Begrenzung, in die stark verdickte homogen erscheinende Basalschicht übergeht. Das Material ist in der PAS-Färbung blaßrosa, in der van Gieson-Färbung leuchtend rot, und die homogene Verdickung beträgt selten weniger als 15 μ . Elastische Fasern sind *nicht* nachweisbar.

Das „Keimepithel“ ist meist in seiner Gesamtmasse von der Unterlage gelöst. In der Regel ist eine zentrale Lichtung erkennbar. Zusammensetzung ausschließlich aus Sertoli-Zellen, deren Grenzen schwer zu erkennen sind. Spermatogonien sind selten identifizierbar, weitere Reifungsstufen nicht festzustellen. Im breiten Interstitium zahlreiche, recht große, oft polygonale stark lipoidhaltige Leydig-Zellen (Abb. 6a, 8). Die Kerne sind teilweise rund, chromatinreich, mit deutlichen Nucleolen und deutlicher Kernmembran. Häufiger sind sie aber elongiert, mäßig chromatinhaltig und erinnern an fibroblastische Elemente. Vereinzelt sind in den Zellen gelbbraunes Pigment und Reinkesche Kristalle eingelagert. Recht zahlreich sind mittelgroße Zellen mit Granulis, die PAS-positiv, Alcianblau-positiv, und in der Färbung



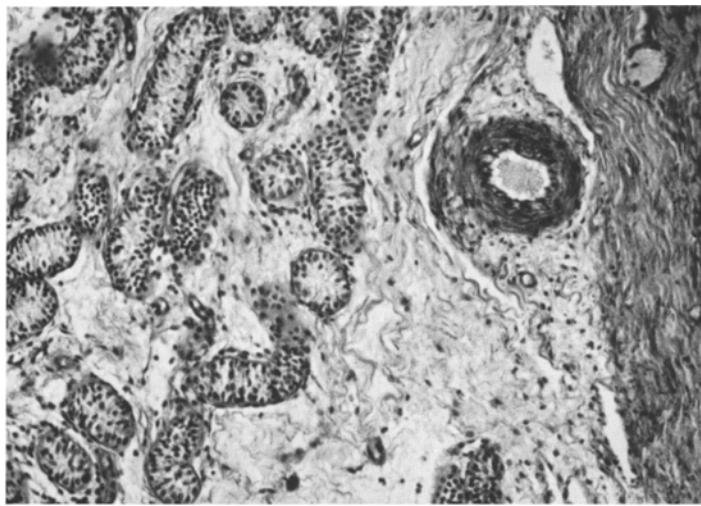
a



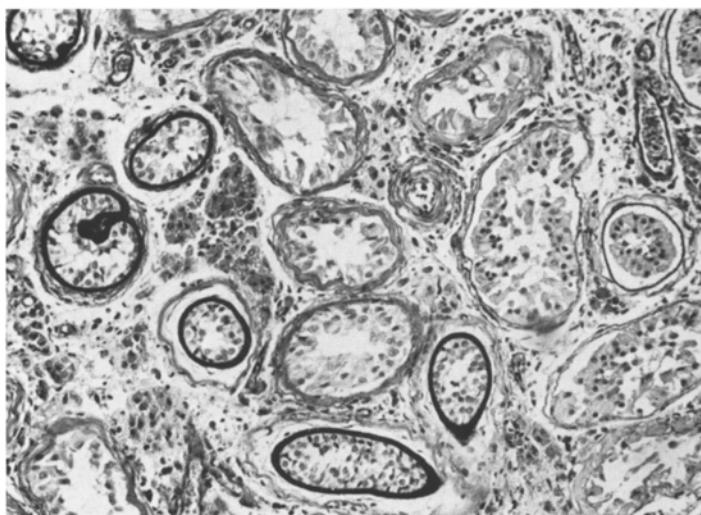
b

Abb. 5a u. b. Niere. a. Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson mit ausgeprägten hilifugalen PAS-positiven Schlingenverdickungen der Glomerula. PAS, Maßstab 300:1.
b Arteriolosklerose. B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60, PAS, Maßstab 450:1

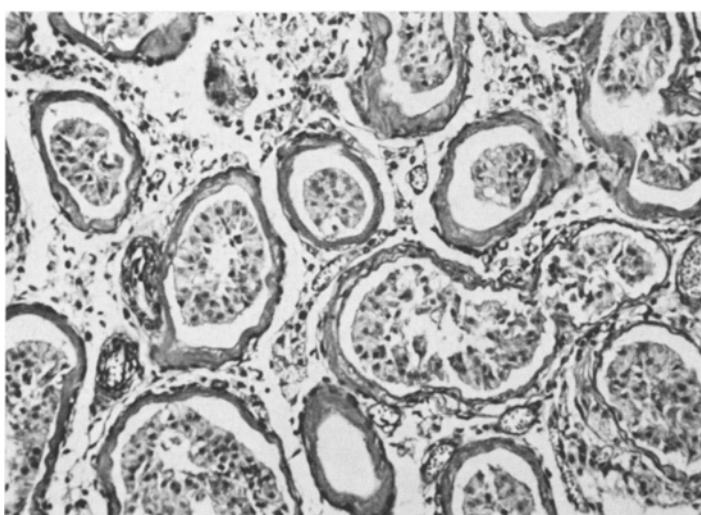
nach ROMANOWSKI dunkelblau-rötlich sowie in der Dominicifärbung metachromatisch tingierbar sind. Sie entsprechen *Mastzellkörnern* (Abb. 7).



a



b



c

Abb. 6a--c. Hoden. a B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60. Hochgradige hyaline Verdickung der Tunica propria der Samenkanälchen. Andeutung von 'Tubuluslumina. Starke Leydigzell-Vermehrung. PAS, Maßstab 135:1. b K., Friedemann, 23jähr., SN 474/65. Hochgradige Tubulusskatrose. Vereinzelte Tubuli mit dicker PAS-positiver Basalschicht. Leydigzell-Hyperplasie. PAS, Maßstab 135:1. c M., Rudolf, 15½/jähr., MB 1335/63. Hochgradige Tubulusskatrose mit überwiegend Sertolizellen und ausnahmsweise Spermatogonien. Reticulär vermehrtes Zwischengewebe, ohne Leydigzell-Hyperplasie. PAS, Maßstab 135:1

Die Arteriolen und auch vereinzelte Capillaren zeigen die im Pankreasabschnitt beschriebenen Wandeinlagerungen.

Pankreas. Die Läppchen sind durch Fettgewebe voneinander getrennt. Die einzelnen Acini werden oft durch schmale Bindegewebsstränge voneinander getrennt, so daß die Läppcheneinheit aufgesplittet wird. Die *Inseln* sind zahlreich mit einem mittleren Durchmesser von etwas mehr als 150 μ (Werte zwischen 100 und 248 μ). Meist sind sie von Bindegewebe umscheidet, das teilweise auch in den Inselverband vordringt. Die Inselzellen sind schlecht erhalten (Autolyse). B-Zellen mit oft großen chromatinreichen Kernen und meist stark degranuliertem Cytoplasma (Abb. 9). A:B-Zell-Verhältnis: 27:73. Die A-Zellen sind besser erhalten, lassen ein schmales, orangeophiles Cytoplasma und kleine dichte Kerne erkennen. Gesamthaft ist die *B-Zellreduktion gering*, die *B-Zellaktivität groß*. Inselhyalinose ist selten.

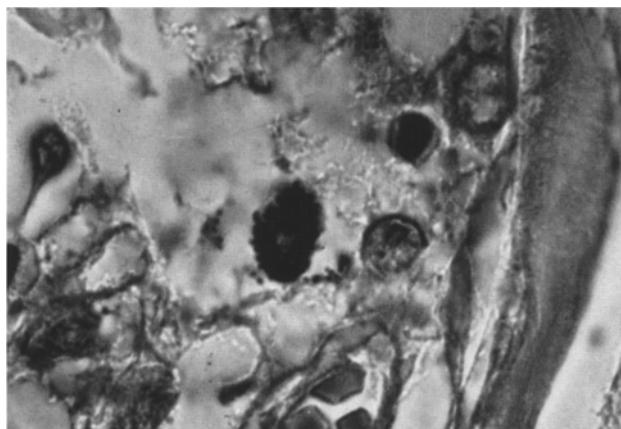


Abb. 7. Hoden. Vermehrung der metachromatisch anfärbbaren Mastzellen. Toluidinblau-färbung nach DOMINICI. Maßstab 1000:1. B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60

D-Zellen und silberpositive und silbernegative A-Zellen wurden nicht differenziert. Die großen Arterien zeigen recht starke exzentrische fibroelastische Intimaverdickung mit scholligen Einlagerungen aus Alcianblau-positivem, van Gieson-gelbem und PAS-rötlich anfärbbarem Material. Die Arteriolen zeigen sehr starke lumeneinengende Wandeinlagerungen, die PAS-positiv und sudanophil sind sowie fluoreszieren. In der Färbung nach van Gieson sind sie gelb und *Alcianblau*-positives Material ist nicht vorhanden. Präcapillaren und Capillaren zeigen PAS-positive homogene Ablagerungen (Abb. 10) (FUNK, 1966). Diese sind unmittelbar subendothelial, van Gieson-gelb, Alcianblau-negativ und fluoreszenzoptisch negativ.

Glykogen. Weder in der Herzmuskelatur noch in der Leber ist Glykogen nachzuweisen.

Linkes Auge. Die membrana limitans interna ist teilweise durch schummrige Massen abgehoben. Die beiden Körnerschichten sind besonders in Papillennähe durch intensiv gelbe Schollen (van Gieson) abgehoben. Sie entsprechen den von DIEZEL und WILLERT beim Diabetes mellitus und essentieller Hypertonie beschriebenen harten Exsudaten der Retina. In Abb. 11a ist ein solcher Exsudatsee mit daran angelegten resorbierenden Körnchenzellen wiedergegeben. Die Präcapillaren, vereinzelt auch Capillaren der Membrana chorio-capillaris, weisen umfangreiche van Gieson-gelbe subendothiale, ziemlich homogene Depots auf (Abb. 11b), die in der HE-Färbung blaßrosa sind. Selten können Gefäßaneurysmen festgehalten werden. Elastische Fasern sind nur ganz vereinzelt vorhanden.

Nerven, Hirnschnitte, Muskulatur. Mikroskopisch zeigen die größeren basalen Arterien des Gehirns atheromatöse Intimapolster mit Lipoiddeinlagerungen und Cholesterinkristallen. Im Polsterbereich ist die Lamina elastica interna aufgesplittet. In einzelnen Gefäßen, besonders in den distaleren Abschnitten, ist auch die Media unter der Plaque verfettet. Die sklerotischen Veränderungen ziehen bis weit in die Rindenarterien und bis ins Innere des Gehirns. Die Arteriolen zeigen häufig eine konzentrische hyaline Verdickung der Wand.

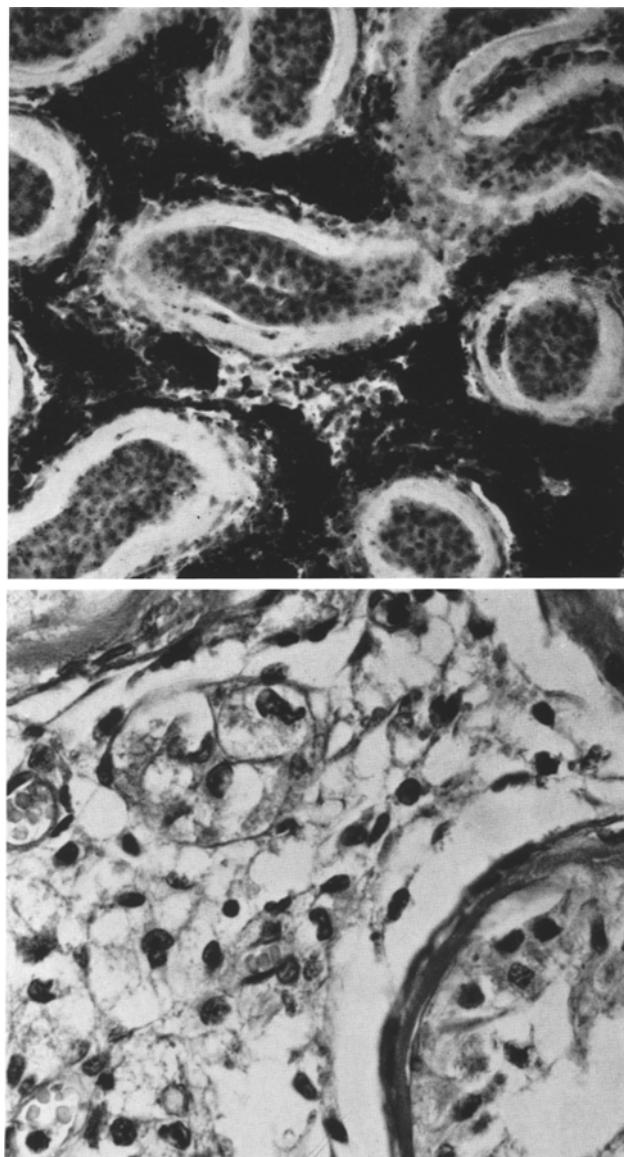


Abb. 8 a u. b. Hoden. a. Leydigzell-Hyperplasie mit vorwiegend unreifen fibroblastenartigen Zellkernen. Cytoplasma schaumig, chromatinarm. HE, Maßstab 450:1. b Leydigzell-Hyperplasie mit Speicherung von stark sudanophilen Substanzen. Beachte auch: Starke Verdickung der Tunica propria der Samenkanälchen. Schwarz: Sudanophile Zellinlagerungen. Gefrierschnitt, Sudan III, Maßstab 130:1. B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60

Im *Gehirn* finden sich lokalisierte Erweichungen von höchstens Stecknadelkopfgröße. Sie liegen in der Cauda nuclei caudati, der Capsula interna und im Ponsfuß nahe der Mittellinie. Sie bestehen aus Ansammlungen von Fettkörnchenzellen, die meist an ein kleineres Gefäß anschließen. Neben Fettkörnchenzellen finden sich hämosiderinhaltige Makrophagen. Seltener erkennt man kleinste perivasculäre Ansammlungen von Fettkörnchenzellen in einiger Distanz von den Erweichungsherden. *Zusammengefaßt* halten sich die *Gefäßveränderungen* im Rahmen der allgemeinen Arteriosklerose und Arteriolosklerose. Dasselbe gilt für die offensichtlich gefäßabhängigen Erweichungsherde². Einen besonderen Befund stellen vielleicht die zahl-

² Ich bin Herrn Dr. J. ULRICH aus der Forschungsabteilung der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik, Zürich, (Leiter: Prof. Dr. F. LÜTHY) zu großem Dank verpflichtet für die Überlassung der Anatomischen Hirnbefunde dieses Falles, sowie für die Diskussion und die zahlreichen Anregungen.

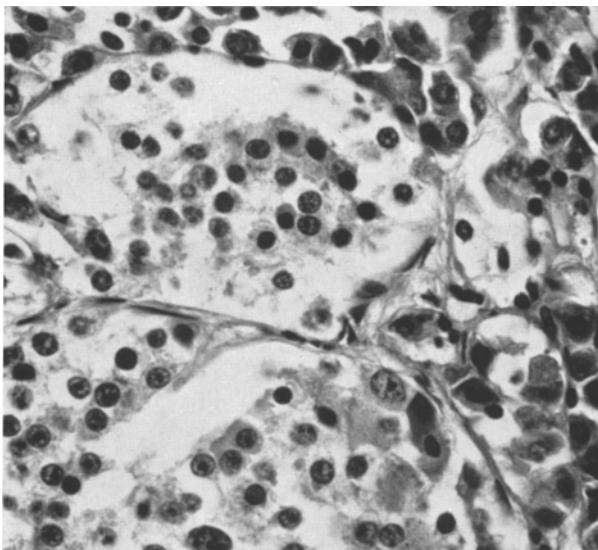


Abb. 9. Pankreas. Aktive Langerhanssche Insel mit starker B-Zelldegranulation und großen ziemlich chromatindichten Zellkernen mit deutlichen Nucleolen. HE, Maßstab 450:1.
B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60

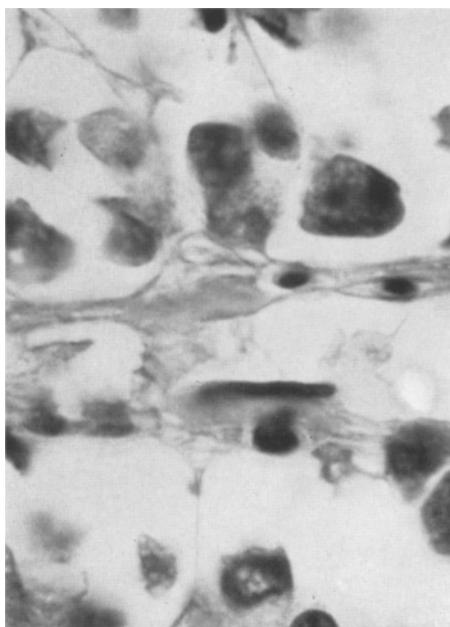


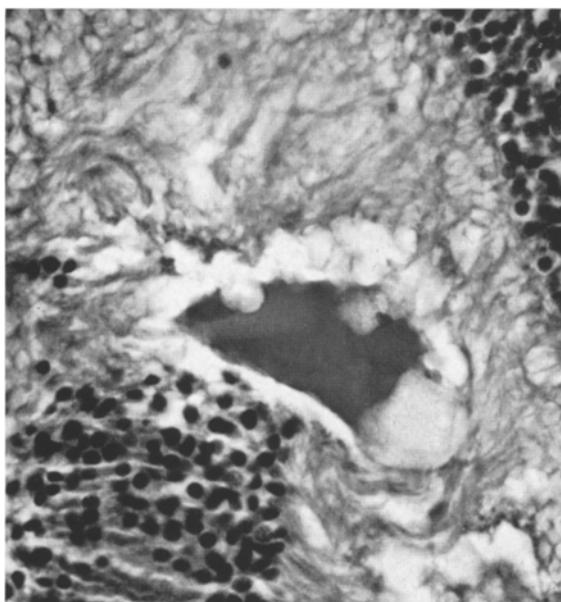
Abb. 10. Pankreas. Homogene PAS-positive Läsion in einer Capillare. PAS, Maßstab 1500:1.
B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60

reichen Zellen im Marklager mit großem Zelleib, dichtem Kern und feinsten Fetttröpfchen dar (Abb. 4, S. 210). Leider fehlt Restmaterial zur weiteren Befundanalyse.

Die *quergestreifte Muskulatur* lässt mikroskopisch keine Veränderungen erkennen. Die Fasern sind mit ziemlich starker Variabilität durchschnittlich $20\text{ }\mu$ dick. Darin liegende,



b



a

Abb. 11 a. u. b. Retina. a „Harte Exsudate“ in der äußeren, reticulären Schicht mit resorbierenden Körnchenzellen. HE, Maßstab 300:1.
b Hochgradige Arteriolosklerose mit aneurysmatischer Ausbuchtung eines Gefäßes in der Membrana chorioapillaris des li. Auges.
Van Gieson. Maßstab 250:1. B., Arthur, 28jähr., SN 1646/60

periphere Nerven zeigen außer den andernorts feststellbaren Gefäßveränderungen keine pathologischen Befunde.

Fall 2

K., Friedemann, geb. 24. 6. 42, (S. N. 474/65).

Am Termin mit Sectio caesarea entbunden; Geburtsgewicht 2900 g, Länge 54 cm. Blau-Asphyxie. Wegen Myotonia congenita im kantonalen Säuglingsheim Zürich während 4 Monaten hospitalisiert (Leiter: Prof. Dr. H. WILLI). Mit $4\frac{1}{2}$ Jahren operative Korrektur eines Kryptorchismus rechts und einer Leistenhernie links. Geistige und körperliche Entwicklung stark verzögert.

Seit dem 4.—5. Altersjahr besteht eine eindeutige Adipositas (s. Abb. 12). Knochenkernalter normal. Reflexe schlecht auslösbar.

Mit $19\frac{10}{12}$ Jahren wird bei Glucosebelastung ein Prädiabetes ausgeschlossen. Obstipation, Kälteempfindlichkeit und eine etwas rauhe Haut. 1963 wird Patient wegen Wutanfällen und

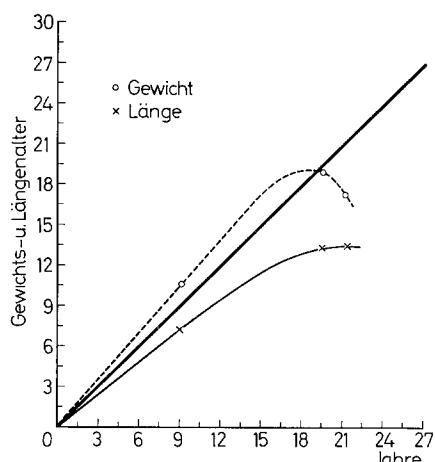


Abb. 12. Gewichts- und Längenalter. Verlauf bei K.F., Fall Nr. 2. Dicke Diagonale gibt den normalen Verlauf an

Zellhyperplasie (vorwiegend unreife Formen) sowie interstitieller Mastzellenvermehrung. Thymuspersistenz.

Dilatatio cordis. Mäßige Intimahyalinose der kleineren Arterien und Arteriolsklerose in Hoden, Pankreas, Schilddrüse, Thymus. Entzündung der Milz.

Auszug aus dem Sektionsbericht. Knabenhaut aussehender 23jähriger Mann von 155 cm Länge und 64 kg Gewicht, mit ausgeprägter Adipositas und schwappenden Bauchdecken. Kurze Extremitäten, kleine Acren. An Stamm und Extremitäten bis handtellergroße Hautblutungen. Volles Gesicht mit Teleangiektasien. In beiden Leistenfalten je eine 10 cm lange reizlose Operationsnarbe. Behaarung axillar sehr spärlich, am Genitale horizontal begrenzte Pubesbehaarung.

Das *Genitale* ist klein, verschwindet im Fett der Schamregion; der Penis ist 5 cm lang, das glatte Scrotum leer. Prostata klein, weich-elastisch, knotenfrei, Samenblasen klein und zart. Nur der linke Hoden ist erkennbar innerhalb des anulus internus und weist einen Durchmesser von 1,8 cm auf, ist weich, auf Schnitt gelblich. Die Samenkanälchen sind nicht ausziehbar, Nebenhoden unauffällig.

Endokrines System. Die *Hypophyse* ist bohnengroß. Die *Schilddrüsen* sind je mandelgroß, von weicher Konsistenz, glatt, glänzend mit Läppchenzeichnung. Histologisch ziemlich große Follikel mit Kolloid gefüllt. Interstitium zart, infiltratfrei. Arterien mit hyaliner Intimaverdichtung. Die *Nebennieren* bestehen aus knotenfreier eher etwas verschmälerter Rinde von goldgelber Farbe und einer grauen Markzone.

Angstzuständen in der psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich, vorübergehend hospitalisiert. Im März 1965 erneute Internierung im Sanatorium Kilchberg (Chefarzt Dr. med. U. M. STRUB). Unerwarteter Tod nach kurzfristigem Temperaturanstieg auf 39°.

Laboratoriumsbefunde s. *Tabelle 2*.

Klinische Diagnose. Prader-Labhart-Willi-Syndrom. Kleinwuchs, Adipositas, Imbezillität mit akuten Wutanfällen.

Pathologisch-anatomische Diagnose

Todesursache. Multiple frische und ältere Lungenembolien. Kirschgroßer hämorrhagischer Infarkt des re. Lungenunterlappens.

Befunde. Prader-Labhart-Willi-Syndrom mit Kleinwuchs, Fettsucht, Imbezillität, Hypogenitalismus mit kryptorchem li. Hoden mit hochgradiger tubulärer Atrophie und Leydig-

Tabelle 2. Fall 2. Übersicht über die wichtigsten Laboratoriumswerte

	Einheit	9 ² /12jähr.	19 ¹⁰ /12jähr.	21 ⁵ /12jähr.	Normal
Gonadotropine		48 ME —/— 96 ME —/—			
17-Ketosteroide	mg/24 h	1,8		11,6	10—20
17-HO-Corticoide	mg/24 h			2,9	1—10
Grundumsatz	%	—8		+2	
Cholesterin	mg-%	212			150—250
Eiweiß	g-%	6,45			6,5—7,9
Albumine	g-%	4,65			
Rest N	mg-%			31,2	20—35
Blutzucker	mg-%	94	78	105	80—120
Hb	g-%	13,6		15,2	16
Leukocyten	Zahl/mm	36300		7500/15 % Eos.	
Senkung	mm	4/10			
BD	mm Hg	85/60	140/95	145/80	
Kerngeschlecht			männl.		

Die *Mamillen* sind klein, eine Gynäkomastie besteht nicht.

Der *Thymus* ist vergrößert, von Fettgewebe durchsetzt.

Histologische Analyse

Nebenniere. Rinde normal breit mit einem Verhältnis der Zonenanteile Glomerulosa:Fasciculata:Reticularis = 1:10:3. In der Zona glomerulosa geringe Knotungen sowie überdurchschnittlich starke Bindegewebeinsprossungen, wie sie etwa bei Hypothyreose anzutreffen sind. Rindenzellen von typisch holundermarkartigem Aspekt, mit zentralständigem Kern mit deutlicher Kernmembran, feinkörnigem Chromatin und gut erkennbarem Nucleolus, leerem Cytoplasma.

Thymus (Abb. 13). Zwischen ziemlich breitem Fettgewebe findet sich Thymusgewebe mit sehr zahlreichen Hassalschen Körperchen und grobscholligen Hyalinkugeln, umgeben von einem schmalen endotheloiden Saum und einem Wall aus nacktkernigen Lymphozyten und Plasmazellen ohne versilberbare Reticulinfasern. Außerhalb sind lympho-plasma-celluläre Elemente, Histiozyten und eosinophile Leukocyten locker angeordnet. Das Gewebe ist sehr capillarreich. Ganz vereinzelt finden sich in Capillaren angedeutet PAS-positive *subendothiale Substanzen*. Ebenso finden sich Arteriolen mit hyalinen Intimaverdickungen. Arterien zart.

Pankreas. Durchaus normaler exokriner Anteil. Inseln wenig zahlreich. Sehr viele Inseln sind unterdurchschnittlich klein. Inseldurchmesser ca. 93 μ (38—350 μ). Inseln weisen meist sehr starken Granulagehalt der B-Zellen auf, während in den größeren Inseln die B-Zellen z.T. stark degranuliert sind und die A-Zellen relativ vermehrt sind. In einigen Inseln besteht eine geringe Fibrose. Fluoreszierendes hyalines Material ist intrainsulär nicht nachweisbar. A:B-Zellverhältnis 20,7:79,3. Kleine Arterien und Arteriolen mit vereinzelten Intimaverdickungen erheblichen Kalibers. Homogene PAS-positive Capillarläsionen sind nicht feststellbar. Alcianblau-positives Material fehlt, Fluorescenz besteht in einigen Arterien.

Hoden. Tunica albuginea verdickt. Tubuli zu 95% total hyalinisiert, PAS-negativ und AB leicht positiv sowie van Gieson-rot, mit stark verdickter Tunica propria und ganz rudimentärem Samenepithel. Durchschnittlicher Kanälchendurchmesser: 104,9 μ . Nur wenige Tubuli sehen ganz anders aus, mit dicker homogener PAS-positiver Basalmembran und dicker Tunica propria (Abb. 6b). Zwischen den dichter stehenden Sertolizellen finden sich einige Spermatogonien. Teilweise finden sich im Lumen PAS-positive Kugeln. Im Interstitium kompakte Verbände vorwiegend junger Leydig-Zellen. Die Übergänge zu Fibroblasten sind fließend. Die differenzierteren Zellen weisen oft einen vacuolären Cytoplasmasaum auf. Goldbraunes Pigment ist nicht allzu selten, hingegen sind Kristallstrukturen in den Zellen nicht festzustellen.

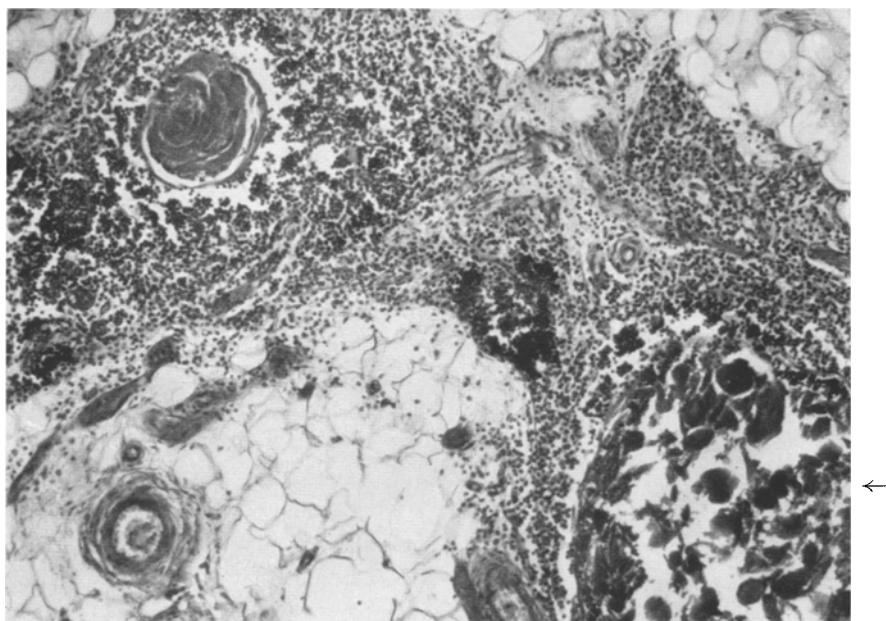


Abb. 13. Thymuspersistenz mit zahlreichen Hassalschen Körperchen und großen hyalinen Schollen (Pfeil) umgeben von einem Lymphocytenwall ohne silberpositive Reticulinfasern. Arteriolosklerose bereits erkennbar. HE, Maßstab 100:1. K., Friedemann, 23jähr., SN 474/65

Arterien und Arteriolen in der Regel zart, nur vereinzelt ziemlich ausgeprägte PAS-positive Wandverdickungen, Capillaren nicht verdickt. Recht häufig lassen sich PAS- und AB-positiv granulierte stark leuchtende Mastzellen identifizieren. Im Bereich des Nebenhodens besteht eine ausgedehnte Zone mit schwerer Sklerose, zahlreiche Fremdkörperriesenzellen umschließen doppeltlichtbrechende nadelartige Substanzen aus homogenem, nicht-färbbarem Material. Sie dürfte einer Fremdkörper-Reaktion nach Hernienoperation entsprechen.

Nervensystem und Muskulatur. In den spärlichen Hirnschnitten finden sich vereinzelte kleine fokale Nekrosen mit einer Vermehrung der Mikroglia und vereinzelten Fettkörnchenzellen. Analog zu den großen Zellen mit feinen Fettkörnchen und dichtem Kern in Fall 1 finden sich in der Markzone Zellen mit feinen PAS-positiven Körnchen und hellem Cytoplasma. Eine Sudanfärbung zur Identifizierung dieser Körnchen mit denjenigen in Fall 1 ist wegen Fehlens von Restmaterial nicht möglich.

Muskelfasern sind zu schmalen Bündeln zusammengefaßt. Die einzelnen Querschnitte betragen durchschnittlich gegen 40 μ . Die Kerne sind klein, chromatindicht. Weitere morphologische Anhaltspunkte für einen degenerativen Prozeß fehlen. Die spärlich erhaltenen peripheren Nerven sind unauffällig.

Fall 3

M., Rudolf, 15 3/12jährig, (MB 13357/63).

Nach *massiver* Einleitung Geburt (Gewicht 2500 g, Größe 49 cm) mit Blauasphyxie, 3 Monate im Kantonalen Säuglingsheim Zürich (Leiter: Prof. Dr. H. WILLI) hospitalisiert. Stark verzögerte körperliche und geistige Entwicklung. Mit 4 Jahren Auftreten von Adipositas. 1963, im Alter von 15 $\frac{1}{4}$ Jahren, mit 79,8 kg Gewicht und 152 cm Länge stark dysproportional. Klinisch besteht ein typisches Prader-Labhart-Willi-Syndrom. Glucosebelastung läßt einen latenten insulinresistenten Diabetes erkennen (Abb. 14). Weitere Befunde s. Tabelle 3.

Von diesem Patienten verfügen wir über eine *Hodenbiopsie*: Der schätzungsweise bohnen-große Hoden wird von einem wesentlich größeren, normal gebauten infiltratfreien Nebenhoden

Tabelle 3. Fall 3. Übersicht über die wichtigsten Laboratoriumsversuche

	Einheit	15 ³ /12jähr.	Normal
FSH-Bestimmung	ME	6 ME —/—, 12 ME —/—	—
17-Ketosteroide	mg/24 h	5,85	—
Kerngeschlecht		männl.	—
Leukocyten	pro mm ³	7000	—
Hb	g-%	14	—
BD	mm Hg	95/60	—

umgeben. Das Hodenparenchym zeigt vermindert Tubuli zwischen breitem Interstitium, in dem sich zwischen zarten retikulären, z.T. auch kollagenen Fasern vorwiegend unreife Leydig-Zellen finden, die kaum von Fibroblasten zu unterscheiden sind (Abb. 6c). Selten finden sich voll ausgebildete Leydig-Zellen, ohne Kristall- oder Pigmenteinlagerungen. Mastzellen sind weniger häufig, aber intensiv granuliert. Schmale Tunica propria der Tubuli (Kanälchendurchmesser 45 μ). Keimepithel besteht fast ausschließlich aus Sertolizellen, zwischen denen selten Spermatogonien zu finden sind. Lumen nur teilweise angedeutet. Gefäße vorwiegend normal. Es findet sich lediglich vereinzelt in der Intima PAS-positives Material.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Hodenhypoplasie mit hochgradiger Spermatogonienverminde-
rung und unreifzelliger Zwischen-
zellhyperplasie.

Die morphometrischen Hypophysenbefunde von Fall 1 und 2 sind in Tabelle 4 zusammengefaßt (Auszählung der in Stufen geschnittenen (3 μ) und nach PEARSE gefärbten Hypophyse mit dem Meßokular nach WEIBEL (Wild & Co. AG; Heerbrugg) (Normalwerte aus SIEBENMANN, STEINER, UEHLINGER, in Vorbereitung).

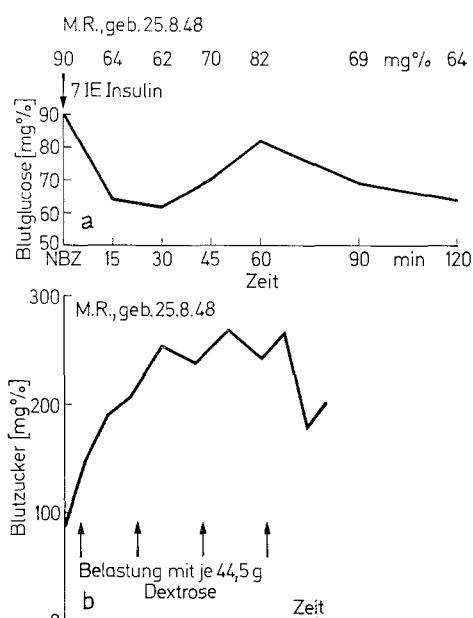


Abb. 14a u. b. Insulinbelastung und Dextrosebelastung mit Aufdeckung eines auf Insulin schlecht ansprechbaren latenten Diabetes. a Insulinbelastung, b Dextrosebelastung. M.R., 15¹/4jähr., MB 13357/63

Tabelle 4

	Gewicht (g)	Gezählte Felder zu 42 Punkten	Chromophobe	Mucoide Zellprozent	Acidophile
Fall 1	0,38	265	28,3	36,4	35,2
Fall 2	—	69	10,8	44,1	45,1
Normalwerte	ca. 0,6		22,8—25,7	20,7—21	34,8—53,6

Es fehlen in beiden Fällen die für den jugendlichen Diabetiker typischen hohen Acidophilenwerte (STEINER, 1965). Hingegen sind die mucoiden Zellen relativ stark vermehrt. Dabei sind die spärlich granulierten Formen eher selten, die vacuolären ziemlich häufig. Ein Ausfall der Gonadotropine und der Thyreotropine wird damit wenig wahrscheinlich.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der *morphometrischen Hodenuntersuchungen* wiedergegeben und mit den Werten von FEDERLIN, SCHÖFFLING, NEUBRONNER und PFEIFFER (1965) verglichen:

Tabelle 5

	Tubulusinnenraum		Zwischengewebe		Tunica propria	
	Vol.-%	sm	Vol.-%	sm	Vol.-%	sm
Fall 1	35,4	—	46,9	—	17,6	—
Fall 2	36,5	—	44	—	19,5	—
Fall 3	21,7	—	72,8	—	5,4	—
Gesunde	76,6	0,88	12,8	0,36	8,6	0,37
Diabetiker	63,5	1,29	24,4	1,63	12,2	0,8

Auffallend ist unter Berücksichtigung der postmortalen Veränderungen die starke relative Vermehrung des Kanälchenzwischengewebes. Das Verhältnis von Kerntreffern zu Nicht-Kerntreffern (Tabelle 6) im Zwischengewebe gibt eine Variabilität in den 3 Fällen wieder, wobei für Fall 3 eine erhebliche Unreife des ganzen Parenchyms der Atrophie superponiert wird. Das erhellt auch aus der Gegenüberstellung der Kanälchendurchmesser (Tabelle 7, s. auch Abb. 6). Der Abfall ist ganz beträchtlich, auch wenn man für die Autopsiefälle 1 und 2 einen gewissen Quellungseffekt in Rechnung stellt.

Tabelle 6. *Interstitialium*

Fall	Gonadotropin-aktivität	Kerntreffer:Nichtkerntreffer	
1	96 ME +	115: 932	1: 8,1
2	48 ME —/—	128: 868	1: 6,7
3	6 ME —/—	63:1447	1:23,1

Tabelle 7

Mittlere Tubulusdurchmesser in μ				
Fall 1	Fall 2	Fall 3	Norm Erwachsene	Norm Beginn Pubertät
117,9	104,3	45	180—200	70—75

Normalwerte nach TONUTTI, WELLERT, SCHUCHARDT, HEINKE, 1960.

Ich möchte die wesentlichen Befunde noch einmal zusammenfassen:

In allen 3 Fällen besteht der *typische Aspekt des Prader-Labhart-Willi-Syndroms* mit Kleinwuchs, Adipositas, Imbezillität, Hypogonadismus und Hypo-

genitalismus, Akromikrie und Dolichocephalie. Der Diabetes war in Fall 1 die Hauptkrankheit, in Fall 3 bestand ein latenter Diabetes mit $15\frac{1}{4}$ Jahren.

Morphologisch sind hervorzuheben die individuell variable schwere *Hodenatrophie* mit starker Zwischensubstanzvermehrung, vor allem in Fall 1 und 2 die hohe Zahl vorwiegend unreifer aber stark lipoidhaltiger Leydigsscher Zwischenzellen. In Fall 3 gibt der Hoden aspektmäßig den Eindruck von Vergreisung eines kindlichen Hodens. Allen Fällen ist gemeinsam die *Mastzellvermehrung* in der Hodenzwischensubstanz, Mastzellen sind aber auch in Pankreas und Thymus der Autopsiefälle vermehrt vorhanden.

Die untersuchten *Bauchspeicheldrüsen* weisen bei fast normalem exokrinem Anteil sehr aktive Langerhanssche Inseln auf, deren B:A-Relation fast der Norm entspricht.

Beide Fälle lassen eine *Thymuspersistenz* erkennen.

Die *Hypophysen* sind nicht in einer charakteristischen Weise verändert, wie das ja auch beim Altersdiabetes oft anzutreffen ist. Für die diskreten und nicht konstanten Anzeichen von *Schilddrüsenunderfunktion* finden sich keine sicheren morphologischen Korrelate. Höchstens können die Vermehrung der Mucoidzellen im Hypophysenvorderlappen in diesem Sinne interpretiert werden. Eine Hypophysenunderfunktion dürfte nach den morphometrischen Befunden ausgeschlossen sein.

Beide verstorbenen Patienten wiesen *Thrombosen* und *Lungenembolien* auf. Die *Gefäßveränderungen* sind ganz erheblich in Fall 1 mit dem schweren Diabetes und der zur Urämie führenden Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson. Sie sind deutlich in Fall 2 mit nicht nachweisbarer Störung der Glucosetoleranz, sie fehlen in Fall 3 mit pathologischer Glucosebelastungskurve. Die zwei ersten Fälle zeigen histologisch die von FUNK (1966) beschriebenen PAS-positiven homogenen Läsionen der Capillaren.

In einem Fall (Nr. 1) ist bemerkenswert die *Glykogenfreiheit* von Leber und Myokard.

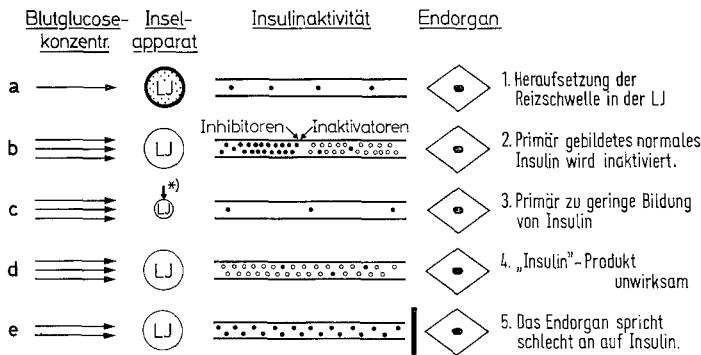
III. Diskussion

Die Fälle geben keine Anhaltspunkte für eine familiäre Häufung dieser Krankheit. ROYER (1963) hat als einziger mitgeteilt, daß Geschwister Träger des Syndroms waren. In einem anderen seiner Fälle bestand Konsanguinität der Eltern. Auch Chromosomenanalysen haben nicht weitergeführt (LAURANCE, 1961; PRADE und WILLI, 1961; FORSSMAN und HAGBERG, 1964). Vielleicht ist der Fall von DUNN (1961) als Ausnahme anzusehen. PRADE und WILLI haben bereits 1961 mitgeteilt, daß sie keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Embryopathie oder Foetopathie gefunden haben. *Hypothalamus*-Veränderungen waren lichtoptisch im Fall 1 nicht vorhanden, im Fall 2 wurde die Hypothalamusregion mikroskopisch nicht untersucht.

Es fällt in diesen 3 Fällen auf, daß die *Gefäßkomplikationen* der erfaßbaren diabetischen Stoffwechsellage vorausgehen können (Fall 2) und daß im manifesten Diabetesfall (Nr. 1) die Gefäßkomplikationen ungewöhnlich schwer sind.

ROYER hat die Frage gestellt, ob die Sequenz *Myotonie-Fettsucht-Diabetes* nicht Hinweis auf eine im pathologischen *Insulinstoffwechsel* begründete Grundstörung

sei. Für den Diabetes allein wurde diese Frage an Hand biochemischer Untersuchungen schon lange aufgeworfen (VALLANCE-OWEN und LILLEY, 1961; KARAM, GRODSKY, FORSHAM, 1963). Tatsächlich ist die Überlegung einleuchtend, daß ein Insulin produziert werde, das einseitig den Glucosestoffwechsel in die Fett-syntheserichtung dränge, weil der Einbau der Glucose in die Muskulatur mit diesem „Insulin“-Produkt gestört ist (STAUFFACHER, 1965). Die Insulinproduktion wäre also nicht gestört, das Produkt aber nur teilweise wirksam (Abb. 15). Dabei kann die Variante b, d oder e der Abb. 15 eine Rolle spielen, wobei vielleicht noch das Endorgan in Muskelzelle und Fettzelle aufgeteilt werden müßte. Der Diabetes



*) Autoimmunreaktion (Insulitis)? • wirksames Insulin ° unwirksames Insulin

Abb. 15. Entstehungsmöglichkeiten eines funktionellen Insulinmangels

würde erst allmählich nach Erschöpfung der Adaptationsmöglichkeiten manifest. Die Inselmorphologie in den vorliegenden Fällen stützt diese Hypothese. Ebenso sind die in Fall 1 besonders ausgeprägten Gefäßveränderungen und die Parameter für den gestörten Fettstoffwechsel (Tabelle 1) mit der Annahme vereinbar, daß eine solche Fehlentwicklung des Insulins bestehe, wobei natürlich festzuhalten ist, daß die Obesitas schon mit Vermehrung der Blutfette einen gewissen Insulin-Antagonismus induziert. Auch der Reichtum von Mastocyten ist nicht sehr verwunderlich, wenn man weiß, daß die Mastzellen sowohl bei mit Goldthioglucose künstlich (regulatorisch) als auch genetisch (metabolisch) obesen Mäusen signifikant vermehrt sind (HELLMAN, LARSSON und WESTMAN, 1963), deren Insulinwirksamkeit gleichzeitig stark von der von Vergleichstieren gemindert ist (STAUFFACHER, JEANRENAUD und RENOLD, 1966). Hervorzuheben ist das Fehlen von Glykogen in Fall 1.

Weniger klar ist die Verbindung zu den *Gonadenveränderungen*. Aber es fällt doch auf, daß die Syndrome, welche mit Hodenatrophie einhergehen, zum Teil obligat, zum Teil gehäuft einen Diabetes mellitus aufweisen: Wermer-Syndrom und Rothmund-Syndrom, Lawrence-Moon-Biedl-Syndrom (FRANCKE, 1950; FRACCARO und GOSTALDI, 1953) und Dystrophia myotonica Steinert (FRANCESCHETTI, KLEIN und WALTHARD, 1947). Diese auffälligen Koinzidenzen lassen ebenso sehr mindestens eine teilweise Bedeutung des Insulins vermuten, wie die Befunde von FEDERLIN, SCHÖFFLING, NEUBRONNER und PFEIFFER (1966)

von morphologisch erfaßbaren deutlichen Gonadenveränderungen des Diabetikers. Wie Tabelle 5 allerdings zeigt, sind die morphometrischen Hodenbefunde der Diabetiker nicht mit den Ergebnissen der Untersuchungen der kryptorchischen und atrophischen Hoden der drei untersuchten Träger von Prader-Labhart-Willi-Syndrom identisch.

Die *hypergonadotropen Zustände und die Leydigzell-Hyperplasie* (allerdings mit vielen unreifen Formen) lassen ebenso wie die morphometrischen Befunde der Hypophyse einen Ausfall des HVL ausschließen, es sei denn, man nehme an, daß die Hypophyse etwa im Sinne von VALLANCE-OWEN oder BORNSTEIN und PARK einen Insulin-Antagonisten oder -Inaktivator produziere (Abb. 15 b), der zur Wirkungseinbuße des B-Zellproduktes führe. Mit anderen Worten kann eine hypophysäre Fehlfunktion (Wachstumshormone) morphologisch nicht ausgeschlossen werden, hingegen ist eine Unterfunktion unwahrscheinlich. Die typische Acidophilienvermehrung in der Hypophyse des labilen juvenilen Diabetikers (STEINER, 1965) fehlt.

Die *Thymuspersistenz*, die auch beim Morbus Addison, bei Hyperthyreose und bei myotonischen Syndromen beobachtet wird, ist schwierig in dieses Hypothesengebäude einzubauen.

Aus dem Befund der Glykogenfreiheit von Leber und Myokard lassen sich aus dem einen beobachteten Fall keine bindenden Schlüsse ziehen, weil ja gleichzeitig eine schwere Urämie bestand. Sicher aber sollte diese Beobachtung kontrolliert werden.

Die Hirnbefunde in Fall 1 entsprechen denjenigen in den anderen Organen und sind Ausdruck der schweren arteriosklerotischen Veränderungen. Die feingranulären sudanophilen Einschlüsse in großen Markzellen des Großhirns in Fall 1 und die analogen, aber PAS-positiven Körnchen in Fall 2 sind höchst ungewöhnlich. Es ist aber unmöglich zu entscheiden, welche Bedeutung sie haben, weil kein Material mehr vorhanden ist zur Wiederholung der Färbungen.

Der Wunsch, alle diese Störungen auf einen einzigen *ätiologischen und pathogenetischen Faktor* zurückzuführen, ist berechtigt. Doch lassen sich in so komplexen Syndromen wie dem Prader-Labhart-Willi-Syndrom diese Forderungen nur schwerlich verwirklichen, solange die biochemischen Brücken zwischen den morphologischen Veränderungen fehlen. *Diese haben uns veranlaßt, die Basisstörung in einer Noxe des Fettstoffwechsels und der Insulinwirkung zu sehen.* FELBER, MOODY und VANNOTTI (1965) haben dieses Verhalten folgendermaßen zusammengefaßt: „Der Diabetes könnte initial prinzipiell eine Stoffwechselstörung sein, die sekundär zu einer endokrinologischen Störung wird.“ Die Möglichkeit zur direkten morphologischen Beweisführung der von uns vermuteten biochemischen Grundstörung mit konsekutiver multiläsioneller Wirkung ist uns aber entzogen. Vielleicht lassen weitere Untersuchungen sowohl beim beschriebenen Syndrom, als auch beim stabilen „fetten“ Altersdiabetes weitere die Pathogenese klärende Gemeinsamkeiten finden, insbesondere sind die Hirnveränderungen und die Glycogenfreiheit noch zu bestätigen. Ebenso kann auf Grund der 2 Fälle nicht entschieden werden, ob die Thrombosen und Lungenembolien zum Syndrom gehören oder nicht. MURKEN, VOGT und HENENBERGER (1966) haben über Faktor IX-Mangel des Blutgerinnungssystems eines von ihnen beobachteten Falles berichtet. Eine Störung von Faktor IX fand sich auch in einer Beobachtung von WILLI.

Für die sorgfältige Mitarbeit bei der morphometrischen Analyse der Fälle danke ich Herrn P. SCHLOSSER herzlich.

Literatur

BORNSTEIN, J., and C. R. PARK: Inhibition of glucose uptake by the serum of diabetic rats. *J. biol. Chem.* **205**, 503 (1953).

DIEZEL, P. B., u. H. G. WILLERT: Morphologie und Histochemie der harten und weichen Exsudate der Retina bei Diabetes mellitus und essentieller Hypertonie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **139**, 475 (1961).

DUNN, H. G., D. K. FORD, N. AUERSPERG, and J. R. MILLER: Benign congenital hypotonia with chromosomal anomaly. *Pediatrics* **28**, 578 (1961).

FEDERLIN, K., K. SCHÖFFLING, P. NEUBRONNER u. E. F. PFEIFFER: Histometrische Untersuchungen an Hodengewebe des Diabetikers mit Keimdrüsenerunterfunktion. *Diabetologia* **1**, 85 (1965).

FELBER, J. P., A. J. MOODY, et A. VANNOTTI: Acides gras et diabète. *Helv. med. Acta* **32**, 323 (1965).

FORSSMAN, H., and B. HAGBERG: Prader-Willi syndrome in boy of ten with prediabetes. *Acta paediat. (Uppsala)* **53**, 70 (1964).

FRACCARO, M., e F. GASTALDI: La pathologia della syndroma die Laurence-Moon-Biedl. *Folia hered. path. (Milano)* **2**, 177 (1933).

FRANCESCHETTI, A., D. KLEIN u. K. M. WALTHARD: Klinisch-genealogische Untersuchungen über 3 Fälle von Myotonia congenita (Thomsen) und 8 neue Fälle von Dystrophia myotonica (STEINERT-BATTEN) unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* **60**, 48 (1947); **61**, 152 (1948).

FRANCKE, C.: The gonads in the Laurence-Moon-Biedl-syndrome. *J. clin. Endocr.* **10**, 108 (1950).

FUNK, H. U.: Veränderungen an Pankreaskapillaren bei Diabetikern. *Diabetologia* **1**, 228 (1966).

GABILAN, J. C.: Syndrome de PRADER, LABHART et WILLI. *J. Pédiat. (Paris)* **1**, 179 (1962).

HELLMAN, B., S. LARSSON, and S. WESTMAN: Mast cell count and fatty acid metabolism in the epididymal fat pad of obese mice. *Acta physiol. scand.* **58**, 255 (1963).

HOLMAN, G. H., A. M. DIEHL, and R. BOLINGER: Neonatal hypotonia, cryptorchidism, unsuspected hypoglycemia, mental retardation, juvenile obesity and prediabetes — a new syndrome? *Soc. Ped. Res., May* 1963.

KARAM, J. H., G. M. GRODSKY, and P. H. FORSHAM: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunological assay. *Diabetes* **12**, 197 (1963).

LAURENCE, B. M.: Hypotonia, obesity, hypogonadism and mental retardation in childhood. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 690 (1961).

MURKEN, J. D., D. VOGT, u. J. HENENBERGER: Blutgerinnungsstörung (Faktor IX-Mangel) beim Prader-Willi-Syndrom. *Arch. Kinderheilk.* **174**, 61 (1966).

PRADER, A., A. LABHART u. H. WILLI: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 1260 (1956).

— — — u. G. FANCONI: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Idiotie bei Kindern und Erwachsenen, die als Neugeborene ein myotonieartiges Bild geboten haben. *VIII. Int. Congr. Pediat., Kopenhagen 1956.*

—, u. H. WILLI: Das Syndrom von Imbezillität, Adipositas, Muskelhypotonie, Hypogenitalismus, Hypogonadismus und Diabetes mellitus mit „Myotonie“-Anamnese. *Verh. 2. Int. Kongr. psych. Entw.-Stör. Kindesalt., Wien 1961, Part I*, S. 353.

ROYER, P.: Le diabète sucré dans le syndrome de Willi-Prader. *J. Ann. Diabét. Hôtel-Dieu* **4**, 91 (1963).

SANCHEZ VILLARES, E., M. MARTIN ESTEBAN y O. DURANTEZ MAYO: Amiotonia congenita con síndrome de Prader-Willi incompleto. *Bol. Soc. cast.-astur-leon. Pediat.* **5**, 191 (1964).

SIEBENMANN, R., H. STEINER u. E. UEHLINGER: In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VIII/1. (in Vorb.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer.

STAUFFACHER, W., O. B. CROFFORD, B. JEANRENAUD, and A. E. RENOLD: Quantitative studies of muscle and adipose tissue metabolism in lean and obese mice. Ann. N.Y. Acad. Sci. **131**, 528 (1965).

— B. JEANRENAUD et A. E. RENOLD: Métabolisme du glucose dans le tissu adipeux et le muscle des animaux présentant une obésité métabolique ou une obésité par hyperphagie. Acta clin. belg. (1966) (im Druck).

STEINER, H.: Quantitative und qualitative Zellveränderungen im Hypophysenvorderlappen bei Diabetes mellitus. Virchows Arch. path. Anat. **339**, 171 (1965).

TONUTTI, E., O. WELLER, E. SCHUCHARDT, u. E. HEINKE: Die männliche Keimdrüse. Stuttgart: Georg Thieme 1960.

VALLANCE-OWEN, J.: Antagonists of insulin. In: Fortschritte der Diabetesforschung, herausgeg. v. K. OBERDISSE und K. JAHNKE. S. 10. Stuttgart: Georg Thieme 1963.

—, and M. D. LILLEY: Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics. Lancet **1961** I, 806.

WEIBEL, E. R., G. S. KISTLER, and W. F. SCHERLE: Practical stereological methods for morphometric cytology. J. Cell Biol. **30**, 23 (1966).

Dr. HUGO STEINER
Pathologisches Institut der Universität
CH 1000 Lausanne (Schweiz), Bugnon 17