# Charakterisierung von Hypophysenveränderungen bei Klein- und Heimtieren

von Kathrin Moser

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

# Charakterisierung von Hypophysenveränderungen bei Klein- und Heimtieren

von Kathrin Moser

aus Benediktbeuern

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Institut für Tierpathologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:
Priv.-Doz. Dr. Nadja Herbach

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät**
**der Ludwig-Maximilians-Universität München**

| | |
|---|---|
| **Dekan:** | Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, PhD |
| **Berichterstatter:** | Priv.-Doz. Dr. Nadja Herbach |
| **Korreferent/en:** | Priv.-Doz. Dr. Stefan Unterer |

**Tag der Promotion: 29. Juli 2017**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ..... 1
2. Literatur ..... 2
2.1 Die Hypophyse ..... 2
2.1.1 Adenohypophyse ..... 3
2.1.2 Neurohypophyse ..... 3
2.2 Embryologie der Hypophyse ..... 3
2.3 Anatomie der Hypophyse ..... 5
2.4 Vaskularisation der Hypophyse ..... 6
2.5 Histologie der Adenohypophyse ..... 6
2.5.1 Azidophile Zellen ..... 7
2.5.1.1 Somatotrope Zellen ..... 7
2.5.1.2 Laktotrope Zellen ..... 8
2.5.2 Basophile Zellen ..... 9
2.5.2.1 Kortikotrope Zellen ..... 9
2.5.2.2 Thyreotrope Zellen ..... 10
2.5.2.3 Gonadotrope Zellen ..... 11
2.5.3 Chromophobe Zellen ..... 11
2.6 Histologie der Neurohypophyse ..... 12
2.7 Entwicklungsstörungen der Hypophyse ..... 12
2.7.1 Zysten des Kraniopharyngealen Gangs ..... 13
2.7.2 Zysten der Rathke‘schen Tasche ..... 14
2.8 Entzündungen der Hypophyse ..... 14
2.9 Proliferative Läsionen der Hypophyse ..... 16
2.11 Tumore der Adenohypophyse ..... 17
2.11.1 Kraniopharyngiome ..... 18
2.11.2 Adenome der Pars distalis ..... 19
2.11.2.1 Thyreotrope Adenome ..... 19
2.11.2.2 Gonadotrope Adenome ..... 20
2.11.2.3 Prolaktinome ..... 21
2.11.2.4 Kortikotrope Adenome ..... 22
2.11.2.5 Somatotrope Adenome ..... 25
2.11.3 Adenome der Pars intermedia ..... 26
2.12 Karzinome ..... 29
2.13 Sekundäre Tumore der Hypophyse ..... 29
2.14 Hypopituitarismus ..... 30

2.14.1 Hypophysärer Zwergwuchs ... 31
2.14.2 Diabetes insipidus ... 32
2.15 Tumore der Neurohypophyse ... 35
2.15.1 Granularzelltumore ... 35
2.15.2 Pituizytome ... 35
3. Material und Methoden ... 36
3.1 Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum ... 36
3.2 Makroskopisch-Anatomische Beschreibung der Tumoren ... 36
3.3 Vorbereitung für die Einbettung ... 36
3.4 Einbettungsverfahren ... 36
3.5 Schnittherstellung und Färbetechnik ... 37
3.5.1 Hämalaun-Eosin-Färbung ... 37
3.5.2 Masson-Trichrom-Färbung ... 38
3.5.3 Giemsa-Färbung ... 38
3.5.4 Turnbullblau-Färbung nach Quinckes ... 39
3.6 Immunhistochemie ... 39
3.6.1 Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) ... 40
3.6.2 Melanozytenstimulierendes Hormon (MSH) ... 40
3.6.3 Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) ... 41
3.6.4 Luteotropes Hormon (LH) ... 41
3.6.5 Prolaktin (PRL) ... 41
3.6.6 Somatotropes Hormon (STH/GH) ... 42
3.6.7 CD3 ... 42
3.6.8 CD20 ... 42
3.6.9 Glial fibrillary acidic protein (GFAP) ... 43
3.7 Lichtmikroskopische Untersuchungen ... 43
4. Ergebnisse ... 44
4.1 Hypophysenveränderungen der Hunde ... 44
4.1.1 Patientendaten ... 44
4.1.1.1 Alter ... 44
4.1.1.2 Rasse ... 45
4.1.1.3 Geschlecht ... 45
4.1.2 Histologische Untersuchungen der Hypophysenveränderungen ... 45
4.1.2.1 Lokalisation ... 45
4.1.2.2 Wachstum ... 46
4.1.2.3 Zytoplasmafärbung ... 49

4.1.2.4 Vaskularisation ..... 50
4.1.2.5 Regressive Veränderungen ..... 50
4.1.2.6 Zellpleomorphismus ..... 52
4.1.3 Immunhistochemie der proliferativen Hyperplasien und Adenome ..... 52
4.2 Hypophysenveränderungen der Ratten ..... 54
4.2.1 Patientendaten ..... 55
4.2.1.1 Alter ..... 55
4.2.1.2 Rasse ..... 55
4.2.1.3 Geschlecht ..... 55
4.2.2 Histologische Untersuchungen der Hypophysenadenome ..... 55
4.2.2.1 Lokalisation ..... 55
4.2.2.2 Wachstum ..... 55
4.2.2.3 Zytoplasmafärbung ..... 56
4.2.2.4 Vaskularisation ..... 56
4.2.2.5 Regressive Veränderungen ..... 56
4.2.2.6 Zellpleomorphismus ..... 57
4.2.3 Immunhistochemische Untersuchung der Hypophysenadenome ..... 58
4.3 Hypophysenveränderungen der Katzen ..... 59
4.3.1 Patientendaten ..... 59
4.3.1.1 Alter ..... 59
4.3.1.2 Rasse ..... 60
4.3.1.3 Geschlecht ..... 60
4.3.2 Histologische Untersuchungen der Hypophysentumoren ..... 60
4.3.2.1 Lokalisation ..... 60
4.3.2.2 Wachstum ..... 60
4.3.2.3 Zytoplasmafärbung ..... 61
4.3.2.4 Vaskularisation ..... 62
4.3.2.5 Regressive Veränderungen ..... 62
4.3.2.6 Zellpleomorphismus ..... 63
4.3.3 Immunhistochemische Untersuchungen der Hypophysentumoren ..... 63
5. Diskussion ..... 65
5.1 Entwicklungsstörungen ..... 65
5.2 Allgemeines Vorkommen von proliferativen Läsionen und Adenomen bei Hunden, Katzen und Ratten ..... 66
5.3 Ätiologie und Vorkommen der nichttumorösen proliferativen Alterationen der Adenohypophyse bei Mensch und Tier ..... 67

5.4 Ätiologie und Vorkommen der tumorösen Adenome der Adenohypophyse bei Mensch und Tier ... 68
5.4.1 Somatotrope Adenome ... 68
5.4.2 Laktotrope Adenome ... 69
5.4.3 Thyreotrope Adenome ... 70
5.4.4 Gonadotrope Adenome ... 70
5.4.5 Kortikotrope Adenome ... 70
5.5 Hormoninaktive Adenome ... 72
5.6 Sekundäre Tumore und Entzündungen der Hypophyse ... 73
6. Zusammenfassung ... 74
7. Summary ... 76
8. Literaturverzeichnis ... 77
9. Anhang ... 96
9.1 Gepuffertes Formalin ... 96
9.2 Lösungen für die Färbung der Paraffinschnitte ... 96
9.2.1 Hämalaun-Eosin (HE) – Färbung ... 96
9.2.1.1 Eosin-Lösung ... 96
9.2.1.2 Hämalaun-Lösung ... 96
9.2.2 0,5%-iger Alkohol ... 96
9.2.3 Masson-Trichrom-Färbung ... 96
9.2.3.1 Weigert´s Eisenhämatoxylin ... 96
9.2.3.2 Azophloxin-Lösung ... 97
9.2.3.3 Rote Farbe-Gebrauchslösung ... 97
9.2.3.4 Phosphorwolframsäure-Orange G ... 97
9.2.3.5 Anilinblau ... 97
9.2.3.6 0,5%-ige Essigsäure ... 98
9.2.4 Giemsa-Färbung ... 98
9.2.4.1 Giemsa-Gebrauchslösung: ... 98
9.2.4.2 Essigsäure ... 98
9.2.5 Turnbullblau-Färbung ... 98
9.2.5.1 Ammoniumsulfidlösung 10% ... 98
9.2.5.2 Kaliumhexacyanoferrat (III) 20% ... 99
9.2.5.3 Kernechtrot ... 99
9.3 Immunhistochemie ... 99
9.3.1 Stammlösung für TBS (TRIS-Buffered Saline) pH 7,6 ... 99
9.3.2 $H_2O_2$ (1%) ... 99

9.3.3 Avidin-Biotin-Komplex ..... 99
9.3.4 10 mM Citratpuffer ..... 99
9.3.5 A und B Citratpuffer ..... 100
9.3.5.1 Stammlösung A ..... 100
9.3.5.2 Stammlösung B ..... 100
9.3.6 TRIS/EDTA pH 9,0 ..... 100
9.3.7 Chromogen DAB ..... 100
9.4 Übersichtstabellen ..... 101
10. Danksagung ..... 121

# 1. Einleitung

Veränderungen der Hypophyse können, je nach Ursache, zu den unterschiedlichsten klinischen Symptomen führen. Diese reichen von Kopfschmerzen oder Sehstörungen aufgrund eines expansiv wachsenden Tumors bis hin zu teils drastischen endokrinologischen Abweichungen. Zu den Hypophysenveränderungen bei Klein- und Heimtieren sowie beim Mensch gehören Entwicklungsstörungen, Entzündungen, proliferative Läsionen und neoplastische Veränderungen. Da die Hypophyse als Schnittstelle zwischen dem ihr übergeordneten Hypothalamus sowie den jeweiligen Zielorganen fungiert, kommt ihr eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Hormonhaushaltes im Körper zu. Schon kleine Veränderungen oder Störungen können daher schwerwiegende Folgen haben.

Viele der hypophysären Veränderungen bei Menschen oder Tieren haben eine ähnliche Ätiologie wohingegen einige der Veränderungen auch deutliche Unterschiede sowohl in ihrer Entstehung als auch Auswirkung der klinischen Symptome besitzen. So lassen sich beispielsweise Hyperplasien der prolaktinproduzierenden Zellen sowohl in der Human- als auch der Veterinärmedizin bei Vorliegen einer Schwangerschaft beziehungsweise Trächtigkeit finden. Andererseits machen in der Humanmedizin zum Beispiel die prolaktinproduzierenden laktotropen Adenome einen Großteil der hypophysären Tumoren aus, wohingegen beim Tier, exklusive der Ratte, die gleiche Art an Tumor nur einen sehr geringen Anteil der Hypophysentumoren ausmacht. Aber sogar auch zwischen den einzelnen Tierarten zeigen sich teilweise deutliche Gemeinsamkeiten oder auch Unterschiede. Das Krankheitsbild der Akromegalie lässt sich zum Beispiel bei der Katze und dem Mensch derselben Ätiologie, nämlich des Vorhandenseins eines somatotropen Adenoms, zuweisen. Hunde hingegen entwickeln das Bild einer Akromegalie bei einem endogenen oder exogenen Progesteronüberschuss. Daher ist eine sowohl artübergreifende als auch artinterne Untersuchung der hypophysären Veränderungen als sehr wichtig zu erachten.

Da mittlerweile auch in der Veterinärmedizin verschiedenste Diagnostika wie beispielsweise Hormontests, Magnetresonanztomographie und/oder Computertomographie sowie aufwendige Operationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen nimmt hier die genaue Abklärung unterschiedlichster Erkrankungen, unter anderem eben auch der Hypophyse, ebenfalls einen immer höheren Stellenwert ein.

Auch im Einsendungsgut des Instituts für Tierpathologie der LMU München lassen sich immer wieder Veränderungen der Hypophyse bei Klein- und Heimtieren finden. Dies gab Anlass verschiedene Hypophysenveränderungen bei Klein- und Heimtieren im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchen und zusammen zu fassen.

Hierbei wurde der histologische Aufbau und die immunhistochemische Reaktivität untersucht und mit Berichten aus der Veterinär- und Humanmedizin verglichen.

# 2. Literatur

## 2.1 Die Hypophyse

Die Hypophyse ist eine hormonproduzierende Drüse, welche im Bereich der Homöostase, des Metabolismus, des Wachstums und der Laktation eine wichtige Rolle einnimmt. Gesteuert wird die Synthese und Sekretion der Hormone über das zentrale Nervensystem und über positive sowie negative Feedback-Mechanismen der Zielorgane (Scully, Rosenfeld 2002). Unter den endokrinen Drüsen nimmt sie eine wichtige Schlüsselstellung zwischen dem ihr übergeordneten Hypothalamus und den jeweiligen Zielorganen ein, wobei sie einerseits die Funktion anderer Drüsen und Organe mit ihrer Sekretion steuert und andererseits durch deren Hormone über den negativen Feedback gesteuert wird. Die Hypophyse wird unterteilt in die Adenohypophyse mit seinen für die Hormonproduktion wichtigen Anteilen (Hypophysenvorder- und zwischenlappen) und in die Neurohypophyse oder Hypophysenhinterlappen.

Die neurohypophysären Hormone Oxytocin und Vasopressin (Antidiuretisches Hormon, ADH) des Hypothalamus werden axonal in die Neurohypophyse transportiert, dort gespeichert und bei Bedarf an das Blut abgegeben. ADH bewirkt die vermehrte Rückresorption von Wasser durch die Niere und reguliert somit den Wasserhaushalt. Oxytocin bewirkt eine Kontraktion der Myoepithelien der Milchdrüse, wodurch es zur Milchejektion kommt.

Die Hormone des Hypothalamus werden als hypophyseotrope Hormone in den Hypothalamuskernen gebildet, bei Bedarf in das portale Blutgefäßsystem gespeist und durch den Hypophysenstiel zum Hypophysenvorderlappen transportiert. Dort regen sie die Produktion und Freisetzung der Hypophysenhormone durch Releasing-Hormone (RH) an oder hemmen diese mittels Inhibiting-Hormonen (IH). Der Hypophysenvorderlappen produziert die nicht glandotropen Hormone Prolaktin (PRL) und das Wachstumshormon (GH) sowie die glandotropen Hormone thyreotropes Hormon (TSH), adrenokortikotropes Hormon (ACTH), luteinisierendes Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH). GH wird durch das Growth-Hormon-Releasing-Hormon (GHRH, Somatoliberin) und das entsprechend inhibitorisch wirkende Hormon GHIH (Growth-Hormon-Inhibiting-Hormon/Somatostatin) gesteuert. GH beeinflusst eine Reihe von Stoffwechselprozessen und stimuliert das Wachstum. Die PRL-Ausschüttung wird über das Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PIH) gesteuert und reguliert die Laktation. ACTH entsteht durch Abspaltung aus dem Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC). Es stimuliert in der Nebennierenrinde hauptsächlich die Sekretion von Kortisol. Für die unter dem Begriff Gonadotropine zusammengefassten Hormone FSH und LH sind nur Releasing-Hormone bekannt. FSH und LH kontrollieren bei beiden Geschlechtern Wachstum und Funktion der Geschlechtsdrüsen (Birbaumer, Schmidt 1991, Wittmann 2000, Bob, Bob 2001, Schweikert 2001, Welsch, Sobotta 2006).

### 2.1.1 Adenohypophyse

Die Adenohypophyse besteht insgesamt aus drei Anteilen, der Pars distalis (Hypophysenvorderlappen, HVL), der Pars tuberalis (Trichterlappen, PT) sowie der Pars intermedia (Hypophysenzwischenlappen, PI). Bei Fleischfressern, vor allem dem Hund, umfasst die Adenohypophyse die Neurohypophyse fast vollständig. Beim Mensch und Schwein ist sie rostral, bei Wiederkäuern und dem Pferd rostroventral der Neurohypophyse gelegen (Nickel et al. 1984). Die Pars distalis stellt den größten Teil der Adenohypophyse dar und setzt sich aus unterschiedlichen endokrinen Zellen zusammen, welche für die spezifische Hormonproduktion verantwortlich sind (Capen, La Perle 2007). Diese Zellen sind in einem Bindegewebsgerüst eingelagert, wodurch sich das typische Bild einer endokrinen Drüse ergibt. Die Pars intermedia schiebt sich als schmales Band zwischen die Pars distalis und die Neurohypophyse. Bei Fleischfressern und dem Pferd umgreift sie die ganze Neurohypophyse, wohingegen sie sich bei Wiederkäuern und dem Schwein nur der Ventral- beziehungsweise Vorderfläche des Hypophysenhinterlappens anschmiegt (Nickel et al. 1984). Die Pars tuberalis stellt einen Fortsatz der Adenohypophyse auf das Infundibulum der Neurohypophyse dar. Sie fungiert als Grundgerüst für das Kapillarnetzwerk, welches auf dessen Weg vom Portalsystem der Hypophyse zur Pars distalis gelangt (Capen, La Perle 2007). Bei allen Haussäugetieren, mit Ausnahme des Pferdes, liegt zwischen Hypophysenvorder- und Zwischenlappen die mit einer gelbrötlichen Masse angefüllte Hypophysenhöhle (Cavum hypophysis, Rathke‘sche Kluft) (Nickel et al. 1984, König, Liebich 2005).

### 2.1.2 Neurohypophyse

Die Neurohypophyse besteht aus der Pars nervosa als distalen Anteil der Neurohypophyse sowie dem Infundibulum (Hypophysenstiel). Durch das Infundibulum wird die Neurohypophyse am Tuber cinereum des Hypothalamus befestigt und durch den Sulcus tuberoinfundibularis beziehungsweise die Pars tuberalis der Adenohypopyse hirnwärts begrenzt. In das Infundibulum schiebt sich als Ausbuchtung des dritten Ventrikels tierartlich unterschiedlich weit der Recessus infundibuli (Ellenberger, Baum 1974, Nickel et al. 1984).

## 2.2 Embryologie der Hypophyse

Obwohl die Hypophyse vollständig ektodermalen Ursprungs ist besteht sie doch aus zwei genetisch unterschiedlichen Strukturen; der Adenohypophyse, welche sich aus dem oralen Ektoderm entwickelt und der Neurohypophyse, welche aus dem Neuroektoderm hervorgeht (Watanabe 1982, Musumeci et al. 2015).

Die Neurohypophyse entsteht aus einer Ausstülpung des Zwischenhirnbodens und bleibt über den Hypophysenstiel, das Infundibulum, zeitlebens über den Recessus infundibuli als Fortsetzung des dritten Ventrikels mit dem Zwischenhirn verbunden

(Dämmrich 1991). Die Adenohypophyse entwickelt sich aus einer Ausbuchtung der primitiven Mundbucht, der Rathke‘schen Tasche (Dahme, Schmahl 1988). Der distale, hirnwärts gelegene Teil der Rathke‘schen Tasche, bildet sich zu einem säckchenartigen Gebilde (Hypophysensäckchen) aus, während der in die Mundbucht übergehende Teil durch die Entwicklung der Schädelbasis zu einem dünnen Gang eingeengt wird. Durch die weitere Entwicklung des Sphenoids verschwindet dieser Gang meist bis zur Geburt, jedoch kann teilweise ein als Canalis craniopharyngealis bezeichneter Knochenkanal bestehen bleiben (Sajonski 1968).

Aufgrund der Verschmelzung der Ausstülpung des Zwischenhirnbodens (also der späteren Neurohypophyse) mit dem vom embryonalen Rachendach abgeschnürten Epithelsäckchen (Rathke´sche Tasche, spätere Adenohypophyse) kann im endgültigen Zustand der Hypophyse anschließend von einem Hirnteil (Pars glandularis) und einem Darmteil (Pars neuralis) gesprochen werden. Diese lagern sich im Laufe der weiteren embryonalen Entwicklung im Allgemeinen so an, dass der Darmteil dorsal und der Hirnteil ventral zu liegen kommt. Trotz der letztendlichen Verschmelzung der beiden Anteile zu einem Organ zeigen sie jedoch sowohl morphologisch als auch physiologisch deutliche Unterschiede. Im Zuge dieser Anlagerung entsteht an der Kontaktfläche der zur Adenohypophyse zugehörige Zwischenlappen (Ellenberger, Baum 1974, Nickel et al. 1984) (Abbildung 1)**.**

Durch die Embryonalentwicklung finden sich in der Hypophyse zwei vorgeformte Hohlräume, das Residuallumen der Rathke´schen Tasche als adenohypophysäre Spalte oder Hypophysenhöhle (Cavum hypophysis), welche mit Ausnahme des Pferdes bei allen Tieren zu finden ist, sowie der Recessus infundibuli des dritten Ventrikels als zentrale Kavität (Rosol, Gröne 2016).

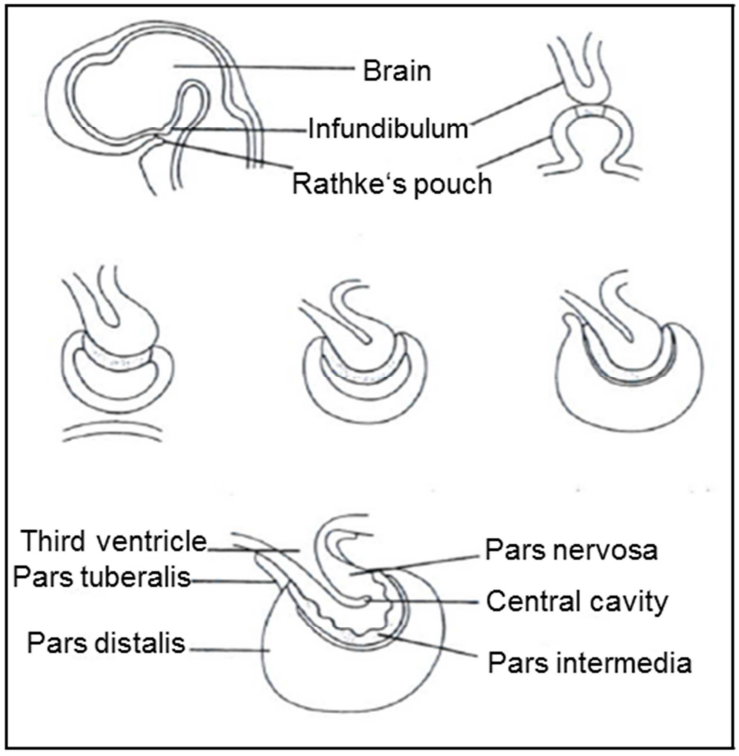


**Abbildung 1 embryologische Entwicklung der Hypophyse (From Villee CA, et al.: General Zoology, 2nd Philadelphia, 1963, W.B. Saunders), in: Jubb, Kennedy & Palmer's 2016 Pathology of Domestic Animals: Volume 3 (Sixth Edition), 269-357 (W.B. Saunders)**

## 2.3 Anatomie der Hypophyse

Die Hypophyse befindet sich in der beim Pferd sehr seichten, bei den übrigen Haussäugetieren vertieften und kaudal durch die Sattellehne begrenzten Fossa hypophysialis und ist mit deren Boden bindegewebig verwachsen (Nickel et al. 1984). Sie wird okzipital durch die tierartlich unterschiedlich ausgeprägte Sattellehne begrenzt und steht mit dem Gehirn durch den Hypophysenstiel in Verbindung (Ellenberger, Baum 1974). Durch die Ausformung der Dura mater bildet sich um den Hypophysenstiel das Diaphragma sellae (König, Liebich 2005), welches die Hypophyse in der Hypophysengrube tierartlich unterschiedlich weit abdeckt und begrenzt (Dämmrich 1991). Aufgrund dieser Verbindung der Hypophyse zur Schädelbasis und der bindegewebigen Befestigung mit dem Grund der Fossa hypophysialis beziehungsweise der Sella turcica wird die Hypophyse beim Herauslösen meist vom Hypothalamus getrennt (Nickel et al. 1984).

Im Ganzen stellt sich die Hypophyse als kleines, länglich-rundes, meist dorsoventral abgeplattetes Organ dar. Tierartlich unterschiedlich schwanken hierbei sowohl Größe als auch Gewicht beträchtlich. Bei Hunden ist die Hypophyse oft breiter als lang (Ellenberger, Baum 1974). Größe und Gewicht nehmen vom Rind über das Pferd und dann mit der Tiergröße ab, bei laktierenden weiblichen Tieren ist das Hypophysengewicht höher als bei männlichen Tieren (Nickel et al. 1984) (Abbildung 2).

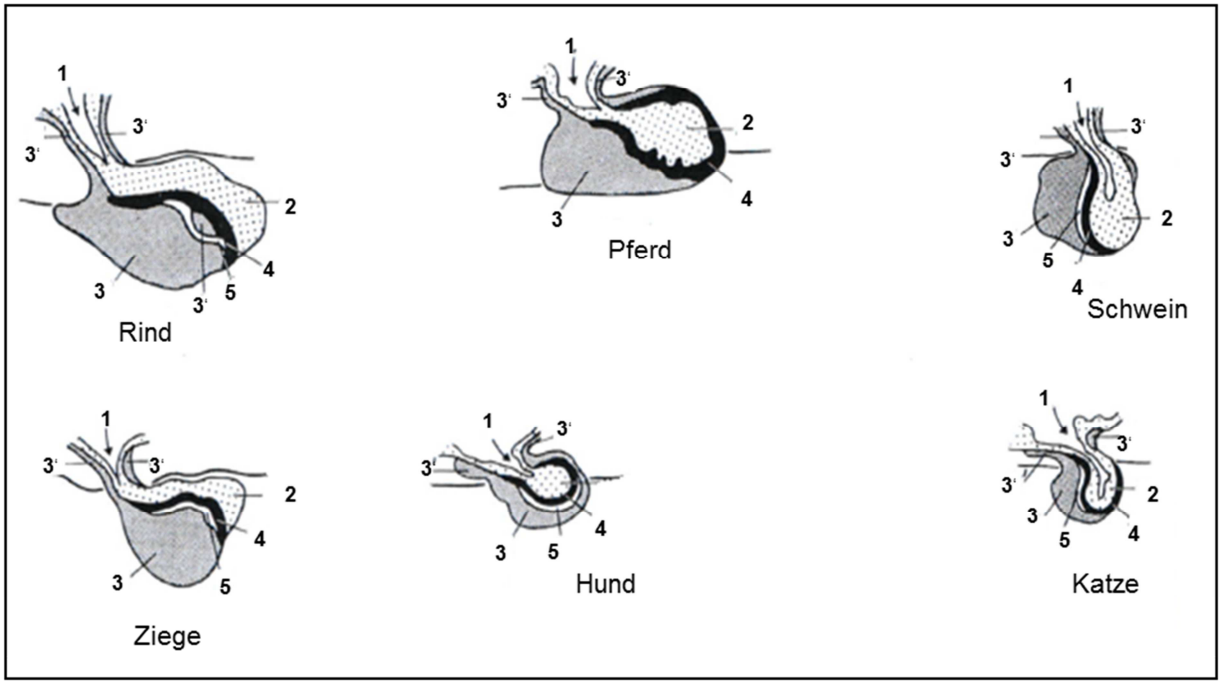


**Abbildung 2 *Locker punktiert:* Infundibulum und Pars distalis neurohypophysis; *dicht punktiert*: Pars distalis und Pars infundibularis adenoypophysis; *schwarz:* Pars intermedia adenohypophysis; *1* Recessus infundibuli; *2* Pars distalis neurohypophysis; 3 Pars distalis, *3´* Pars infundibularis adenohypophysis, *3´´* konusartige Prominenz nach WULZEN; *4* Pars intermedia adenohypophysis; *5* Cavum hypophysis; in: Nickel, Schummer, Seiferle 1984, Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, zweite Auflage, 318-322 (Paul Parey)**

## 2.4 Vaskularisation der Hypophyse

Die hypophysäre Vaskularisation ist von enormer Bedeutung für die Funktionsweise der Hypophyse, da die Releasing- und Inhibitinghormone aus den Kernen des Hypothalamus über das Hypothalamus-Hypophysen-Pfortadersystem direkt zur Hypophyse transportiert werden um dort ihre Wirkung an den jeweilig spezifischen Zielzellen zu entfalten. Die Blutgefäßversorgung findet einerseits über die Äste des Zirkel von Willis und andererseits über die Aa. carotides internae statt. Aus dem Pars cavernosa der Aa. carotides internae spaltet sich die A. hypophysialis inferior ab, welche sich mit der Arterie der gegenüberliegenden Seite verbindet, den okzipitalen Teil des Hypophysenhinterlappens versorgt und dann in den Zwischenlappen einmündet. Die aus der A. carotis interna abzweigende Pars cerebralis versorgt als A. hypophysialis superior den Hypophysenstiel und zieht dann durch das Foramen diaphragmatis an den Hypophysenvorderlappen (Basir 1932, Wislocki, King 1936, Nickel et al. 1984, Capen et al. 2002). Aus den beiden Aa. hypophysialis superiores gehen zahlreiche kleine Arteriolen ab, welche einen Mantelplexus bilden. Dieser umgibt den oberen Anteil des Hypophysenstiels. Aus diesem äußeren arteriellen Gefäßknäuel gehen Kapillarschleifen ab welche mit den Kapillaren des Hypothalamus kommunizieren und in der Eminentia mediana einen sogenannten Primärplexus bilden. Nun formieren sich aus diesem Kapillarnetz langgestreckte Venen (Vv. portales hypophysiales) welche an der Vorderseite des Hypophysenstiels nach kaudal verlaufen und in einen weiteren kapillaren Plexus, den Sekundärplexus, im Bereich der Pars intermedia der Adenohypophyse übergehen. Der Hypophysenvorderlappen erhält somit keinen direkten arteriellen Zustrom sondern wird nur durch die portalen Gefäße versorgt. Beide kapillären Plexus bestehen aus sinusoidalen Kapillaren. Durch deren gefenstertes Endothel kann ein intensiver Stoffaustausch stattfinden, welcher nicht durch die Blut-Hirn-Schranke kontrolliert wird. Dies ist für den freien Austausch der transportierten Hormone von enormer Bedeutung. Der Blutabfluss aus der Hypophyse erfolgt dann über Venen welche zunächst im Stratum vasculare verlaufen und schließlich in den Sinus cavernosus einmünden (Hullinger 1964, Graumann, Sasse 2004).

## 2.5 Histologie der Adenohypophyse

In der Pars distalis und der Pars intermedia der Adenohypophyse befinden sich spezifische Populationen endokriner Zellen, welche für die Produktion verschiedener Hormone verantwortlich sind. Die Zellen sind in unregelmäßig gestalteten Strängen oder Gruppen angeordnet, von einer Basallamina und zartem Bindegewebe umgeben und werden durch ein Netzwerk weiter sinusoidaler Kapillaren von Blut umspült. Diese Kapillaren sind sehr dünnwandig und fenestriert. In das Bindegewebe sind vereinzelt Makrophagen eingelagert welche zum mononukleären Phagozytensystem gehören. Die sekretorischen Zellen werden, basierend auf den Färbeeigenschaften ihrer sekretorischen Granula, unterteilt in chromophile (azidophile, basophile) und chromophobe Zellen. Je nach Alter, Geschlecht oder Tierart gibt es hierbei erhebliche Schwankungen bezogen auf die Häufigkeit des

Vorkommens der verschiedenen Zellformen, insgesamt überwiegen jedoch die chromophoben (50%) gegenüber den azidophilen (40%) und basophilen (10%) Zellen (Böck, Liebich 2004, Welsch, Sobotta 2006).

### 2.5.1 Azidophile Zellen

Azidophile Zellen stellen die Mehrheit der endokrinen Zellen dar. Sie enthalten Granula, welche sich mit sauren Farbstoffen (z.B. Eosin-Phloxin) anfärben lassen. Sie lassen sich funktionell nochmals unterteilen in somatotrope und laktotrope Zellen.

#### 2.5.1.1 Somatotrope Zellen

Die somatotropen Zellen, der Ursprungsort des Wachstumshormons (GH, Somatotropin), repräsentieren ca. 35-50% der Zellen der Adenohypophyse (Welsch, Sobotta 2006). Die GH-Sekretion und Proliferation der somatotropen Zellen wird durch Releasing- und Inhibiting-Faktoren kontrolliert. Somatotrope Zellen sind vor allem im lateralen Bereich der Adenohypophyse zu finden, zentral sind nur wenige vereinzelte Zellen vorhanden. Die Zellform ist abgerundet bis oval und insgesamt sind die somatotropen Zellen relativ klein. Die dicht gelagerten Granula mit 300-700 nm Durchmesser (Melmed et al. 2011) sind vergleichsweise kleiner als die Granula der laktotropen Zellen. Im Gegensatz zu den laktotropen Zellen (s.u.) ist die Anzahl, Verteilung, das Aussehen und die immunhistochemische Färbung der somatotropen Zellen durch Alter oder Medikamente nicht wesentlich beeinflusst (Kovacs, Horvath 1985, Böck, Liebich 2004, Welsch, Sobotta 2006). Wie alle azidophilen Zellen lassen sich die Granula mit sauren Farbstoffen anfärben, somatotrope Zellen sind des Weiteren PAS- und Hämatoxylin negativ (Kovacs, Horvath 1985). Bei jüngeren Tieren ist teilweise ein sogenanntes „Rand-Phänomen“ zu sehen. Hierbei zeigen sich Granula mit kleineren Durchmessern welche entlang der Plasmamembran angeordnet sind. Es handelt sich hierbei wohl um ein Anzeichen aktiver Sekretion. Der Zellkern ist meist rund bis oval, zentral bis exzentrisch gelegen und weist einen deutlichen Nukleolus auf (Girod 1984).

Das durch die somatotropen Zellen gebildete Somatotropin/GH entfaltet seine Wirkung über den in der Leber gebildeten Wachstumsfaktor IGF-1(insulin-like growth factor 1). Die Ausschüttung von GH wird durch das Growth-Hormon-Releasing-Hormon GHRH angeregt und durch das Somatostatin (Growth-Hormon-Inhibiting-Hormon, GHIH) des Hypothalamus über einen negativen Rückkopplungsmechanismus gehemmt. GH fördert das Knorpel- und Knochenwachstum und damit das Größenwachstum des Körpers. Hypoglykämie, Stress und Muskelarbeit bewirken einen Anstieg des Hormons im Blut, ein hoher Blutglukosespiegel senkt die Konzentration von GH (Böck, Liebich 2004, Möstl 2005).

#### 2.5.1.2 Laktotrope Zellen

Die für die Produktion von Prolaktin verantwortlichen laktotropen Zellen machen etwa 10-25% der adenohypophysären Zellen aus (Kovacs, Horvath 1985, Welsch, Sobotta 2006) wobei weibliche Tiere bedeutend mehr Laktotrope aufweisen als männliche Individuen. Laktotrope Zellen sind im gesamten Bereich der Adenohypophyse zu finden, vor allem jedoch in den ventrozentralen und kranialen Anteilen (Rosol, Gröne 2016). Im normalen Zustand entsprechen Form und Aussehen der laktotropen Zellen und deren Nukleus in etwa den somatotropen Zellen. Während der Trächtigkeit und vor allem der Laktation vergrößern sie sich und zeigen eine unregelmäßige Form (Girod 1984). Im Zuge der Gravidität vergrößert sich das Volumen des Hypophysenvorderlappens durch Hypertrophie und Hyperplasie der prolaktinproduzierenden Zellen auf fast das Doppelte verglichen mit nichttragenden Tieren. Durch Autophagozytose am Ende der Laktationsperiode reduziert sich der Anteil der prolaktinproduzierenden Zellen wieder (Girod 1984, Böck, Liebich 2004). Die laktotropen Zellen synthetisieren und speichern die jeweiligen Hormone in auffallend unterschiedlich großen Granula mit Durchmessern von 500-900 nm (Girod 1984, Böck, Liebich 2004, Samuelson 2007). In der Adenohypophyse lassen sich zwei Arten von laktotropen Zellen unterscheiden. Der häufiger anzutreffende Zelltyp, die wenig granulierten kleinen bis mittelgroßen Zellen und die weniger oft anzutreffenden dicht granulierten großen prolaktinproduzierenden Zellen. Die wenig granulierten Zellen weisen meist eine eckige bis längliche Zellform auf und sind in Gruppen angeordnet. Die immunhistochemisch meist schwächer positive Anfärbung mit PRL-Antikörpern zeigt sich in Form einer kugelförmigen, ovalen oder ringförmigen Struktur welche den Golgi-Apparat repräsentiert. Im Gegensatz dazu ist die Form der dicht granulierten größeren prolaktinproduzierenden Zellen polyhedrisch bis oval, angeordnet sind die Zellen meist einzeln in naher Verbindung zu Kapillaren. Diese Zellform weist in der Immunhistochemie eine stark positive Reaktion auf PRL-Antikörper im Bereich des ganzen Zytoplasmas auf. Durch die unterschiedlich stark ausgeprägten Granula lässt sich auch die abweichende Stärke der azidophilen Farbreaktion erklären. Genau wie die somatotropen Zellen sind die laktotropen Zellen PAS und Hämatoxylin negativ (Girod 1984, Kovacs, Horvath 1985).

Die Sekretion von Prolaktin wird über das Prolaktin-Inhibiting-Hormon in einem negativen Rückkopplungsmechanismus gehemmt und durch Oxytozin aus dem Hypophysenhinterlappen stimuliert. Das gebildete Prolaktin fördert die Mammo- und Laktogenese, wobei die Laktation bis zur Geburt durch hohe Östrogen- und Progesteronspiegel unterbunden wird (Böck, Liebich 2004, Möstl 2005). Des Weiteren fördert es die für die Laktation wichtige Kalziumresorption aus dem Darm und mobilisiert Knochenkalzium (Welsch, Sobotta 2006).

### 2.5.2 Basophile Zellen

Die basophilen Zellen sind zahlenmäßig den azidophilen Zellen deutlich unterlegen, insgesamt aber sind basophile größer als azidophile Zellen. Wie auch bei den azidophilen Zellen enthalten die basophilen Zellen Granula, die sich zum Beispiel mit Hämatoxylin dunkelblau-violett anfärben. Durch immunhistochemische Untersuchungen können drei Untertypen der basophilen Zellen identifiziert werden, die kortikotropen, die thyreotropen und die luteotropen/gonadotropen Zellen (Welsch, Sobotta 2006, Samuelson 2007).

#### 2.5.2.1 Kortikotrope Zellen

Kortikotrope Zellen zeigen aufgrund ihres produzierten Glykoproteins, des Prohormons Proopiomelanocortin (POMC), eine starke zytoplasmatische Färbung für basische Farbstoffe wie Anilinblau aber auch PAS- und Hämatoxylin (Kovacs, Horvath 1985). POMC wird bei niederen Säugern, wie z.B. der Ratte, in zwei Zelltypen, den kortikotropen Zellen des Vorderlappens und in den melanotropen Zellen des Zwischenlappens exprimiert und in diesen zwei Zelltypen unterschiedlich prozessiert. Beim Menschen existieren die beiden Verarbeitungssysteme zum Teil in der gleichen Zelle im Hypophysenvorderlappen. Die kortikotropen Zellen kommen isoliert oder in Gruppen liegend durch die ganze Pars distalis hinweg vor, wobei eine höhere Lokalisation im posteromedialen Bereich des lateralen Lobus zu finden ist (Girod 1984). Des Weiteren machen sie einen Großteil der Zellen der Pars intermedia aus (Capen et al. 2002). Die ACTH-sezernierenden Zellen in der Pars intermedia sind schmaler, etwas kubischer und verarbeiten das POMC geringfügig anders als die Zellen der Pars distalis (Kovacs, Horvath 1985). Die Granula sind beim Mensch ca. 300 nm (Childs 2009), bei Tieren ca. 200 nm im Durchmesser und sehr reichlich im Zytoplasma anzutreffen (Girod 1984). Durch enzymatische Spaltung entstehen aus dem POMC die kleineren Polypeptide ACTH, α- oder β-Melanotropin (MSH, melanozytenstimulierendes Hormon), das corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP), β-Lipoprotein und met-Enkephalin (Eipper, Mains 1980, Möstl 2005, Childs 2009). ACTH wird unter dem Einfluss des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH) sezerniert (Ritchie et al. 1996). ACTH wirkt vor allem auf die Nebennierenrinde und regt dort im Speziellen die Zellen der Zona fasciculata zur Bildung von Glukokortikoiden, die Zellen der Zona glomerulosa zur Bildung von Mineralokortikoiden und die Zellen der Zona reticularis zur Bildung von Androgenen an (Böck, Liebich 2004, Möstl 2005, Welsch, Sobotta 2006). Bezüglich der Menge an kortikotropen Zellen scheint es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zu geben. Während des Zustandes einer länger nicht behandelten Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) steigt die Anzahl und Größe sowie die ACTH-Sekretion der kortikotropen Zellen aufgrund des Kortisolmangels an (Kovacs, Horvath 1985). Eine typische Veränderung bei einem Hyperkortisolismus dagegen ist die Entwicklung sogenannter Crooke-Zellen beziehungsweise der Crooke-Hyalinisierung. Die Crooke-Hyalinisierung betrifft die nicht neoplastischen kortikotropen Zellen der Adenohypophyse und ist, unabhängig von der Ursache, das

Resultat einer überschießenden Kortisolproduktion. Durch die dauerhafte Erhöhung des Serumkortisolspiegels werden die physiologischerweise in den kortikotropen Zellen vorhandenen perinukleären Bündel an Zytokeratinfilamenten vermehrt akkumuliert wodurch es zu einer Reduktion und Verdrängung der Zytoplasmaorganellen und sekretorischen Granula kommt. Dies führt zu der charakteristischen Ausbildung der sogenannten Crooke-Hyalinisierung, in der eine ringförmige Anordnung von Keratin dem Zytoplasma eine in der HE- und PAS-Färbung charakteristische hyaline Färbung verleiht (Rotondo et al. 2012). Diese PAS- und Hämatoxylin-negativen Zellen reagieren in der Immunhistochemie negativ mit anti-ACTH-Antikörpern. Erstaunlicherweise zeigt ein Großteil der kortikotropen Adenome keine Crook‘sche Hyalinisierung, wohingegen diese in der nichtneoplastisch veränderten Adenohypophyse bei Vorliegen eines nicht hypophysär bedingten Cushings teils zahlreich vorzufinden ist (Kovacs, Horvath 1985). Davon abzugrenzen ist das Crooke-Zelladenom als seltene Variante des ACTH-Zelladenoms. Hierbei weisen die Tumorzellen in unterschiedlicher Zahl, insgesamt aber relativ häufig, die Morphologie von Crooke-Zellen auf (George et al. 2003). Patienten mit vorliegenden Crooke-Zell-Adenomen können Hinweise auf das Vorliegen eines Hyperkortisolismus aufzeigen (Ikeda et al. 1997), müssen dies aber nicht zwangsläufig tun (George et al. 2003). Diese Tumore gelten dann als funktional nicht aktive Crooke-Zell-Adenome (Rotondo et al. 2012). Noch nicht geklärt ist die Tatsache warum kortikotrope Adenome selten ein Crooke-Hyalinisierung zeigen oder warum Crook-Zell-Adenome trotz deutlicher Anhäufung von Mikrofilamenten im Zytoplasma, was normalerweise ein Zeichen für eine verminderte Aktivität in normalen kortikotropen Zellen darstellt, große Mengen an ACTH produzieren können (Rotondo et al. 2012).

#### 2.5.2.2 Thyreotrope Zellen

Die thyreotropen Zellen synthetisieren das die Schilddrüse stimulierende Hormon TSH. Die Synthese und Sekretion von TSH wird durch das Thyreotropin-Releasing-Hormon TRH stimuliert und mittels negativer Rückkopplung gehemmt (Welsch, Sobotta 2006). Schon früh konnten Farquhar und Rinehart einen einzelnen Zelltypus, die thyreotropen Zellen, für die Produktion von TSH identifizieren (Farquhar, Rinehart 1954). Thyreotrope zeigen eine unregelmäßige Form und sind anteilsmäßig mit 2-3% der hypophysären Zellen der am wenigsten vertretene Zelltyp. Darüber hinaus sind sowohl Zell- als auch Granulagröße (150 nm) verglichen mit den anderen Zelltypen am geringsten (Girod 1984, Welsch, Sobotta 2006). Wie alle basophilen Zellen lassen sich die thyreotropen Zellen mit basischen Farbstoffen anfärben und sind sowohl PAS- als auch Hämatoxylin-, Aldehyd-Fuchsin und Aldehyd-Thionin-positiv. Eine zuverlässige Identifikation der Thyreotropen lässt sich durch die immunhistochemische Anfärbung erreichen (Kovacs, Horvath 1985). Lokalisiert sind die thyreotropen Zellen meist im ventromedialen Bereich der Hypophyse wobei vereinzelt auch Zellen im Zentrum des medialen Bereichs anzutreffen sind. Größtenteils sind sie als Einzelzellen entlang der Blutgefäße aufzufinden (Girod 1984). Während beispielsweise die laktotropen Zellen deutliche morphologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigen ist dies bei den thyreotropen

Zellen nicht der Fall. Während des Zustandes eines nicht behandelten primären Hypothyreoidismus ändert sich aber sowohl die Größe als auch die Anzahl der thyreotropen Zellen. Die thyreotropen Zellen transformieren in diesem Zustand zu den sogenannten Thyreoidektomie-Zellen welche stark vergrößert sind, eine ovale bis irreguläre Form aufweisen und immunhistochemisch negativ für TSH sind. Eine Hyperplasie von TSH-Zellen kann zu einer sellären Erweiterung führen und Symptome eines Hypophysentumors imitieren. Diese Veränderungen sind jedoch nach Behandlung mit Schilddrüsenhormonen wieder reversibel (Kovacs, Horvath 1985).

#### 2.5.2.3 Gonadotrope Zellen

Die Gonadotropen Zellen produzieren die Gonadotropine welche die Funktion der Keimdrüsen steuern. Hierbei wird zwischen zwei Hormonen unterschieden, dem Follikelreifungshormon FSH und dem Luteinisierungshormon LH. Ob diese Hormone zwei unterschiedlichen Zellpopulationen zuzuordnen sind oder ob sie im Verlauf des sekretorischen Zyklus abwechselnd gebildet werden ist noch nicht eindeutig geklärt (Herbert 1976, Bastings et al. 1991, Böck, Liebich 2004). In der Hypophyse sind die gonadotropen Zellen im ganzen Bereich der Pars distalis lokalisiert, der Großteil lässt sich jedoch im Zentrum des lateralen Lobus (zentrale gonadotrope Zellen) oder auch in der Nähe der Pars intermedia (periphere gonadotrope Zellen) finden (Girod 1984). Gonadotrope Zellen kommen in der Nähe von Kapillaren und laktotropen Zellen zu liegen und weisen teilweise sogar Adhäsionen zu laktotropen Zellen auf, was auf eine gegenseitige Beeinflussung oder auch parakrine Funktion zwischen diesen Zelltypen schließen lässt (Kovacs, Horvath 1985). Die gonadotropen Zellen sind nach den somatotropen mit 20-50% die häufigste Zellart der Hypophyse (Girod 1984), sie sind aber im Vergleich zu den GH produzierenden Zellen relativ klein, abgerundet und zeigen Granula mit 200-400 nm Durchmesser (Böck, Liebich 2004). Die Freisetzung und Aktivität der gonadotropen Hormone wird über das Gonadotropin-Releasing-Hormon GnRH stimuliert und über das Prinzip einer negativen Rückkopplung über die Hormone der Zielorgane, in diesem Fall also die Keimdrüsen, gehemmt. Generell gibt es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Morphologie der Zellen, allerdings zeigen sich bei Kastraten deutliche Größen- und Zahlenzunahmen der Gonadotropen (Böck, Liebich 2004). Nach einer Kastration können sogenannte Siegelringzellen entstehen bei denen es durch Vakuolenbildung zu Verdrängung des Zytoplasmas mit seinen Organellen an eine Zellseite kommt. Dieses Siegelringzellphänomen scheint allerdings nur die FSH-Zellen zu betreffen (Girod 1984).

### 2.5.3 Chromophobe Zellen

Chromophobe Zellen können mit keinem der gebräuchlichen Farbstoffe angefärbt werden da ihnen die Granula fehlen. Sie besitzen wenig helles, homogenes Zytoplasma und einen relativ großen Kern. Chromophobe Zellen werden als

undifferenzierte, nicht sezernierende Stammzellen (Reservezellen) aufgefasst, welche sich je nach Bedarf in chromophile, also hormonproduzierende Zellen umwandeln können. Auch wenn sie lichtmikroskopisch keine Granula erkennen lassen, so sind in den meisten chromophoben Zellen elektronenmikroskopisch doch einige endokrine Granula nachweisbar. Dies spricht auch dafür, dass sich chromophile Zellen in chromophobe Zellen umwandeln können, die chromophoben Zellen dann also erschöpfte, degranulierte endokrine Zellen, darstellen (Kovacs, Horvath 1985, Böck, Liebich 2004, Welsch, Sobotta 2006).

## 2.6 Histologie der Neurohypophyse

Der histologische Aufbau der Neurohypophyse unterscheidet sich deutlich von dem der Adenohypophyse. Die vorherrschende Zellgruppe in der Neurohypophyse ist unter dem Begriff Pituizyten bekannt. Die im Hypothalamus in neurosekretorischen Granula eingeschlossenen Hormone werden über axonalen Transport entlang des Tractus hypothalamo-hypophysalis in den Axonauftreibungen der Neurohypophyse gespeichert. Gruppen solcher Sekretgranula lassen sich mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin tiefblau anfärben und sind dann als die sogenannten „Herring-Körper“ sichtbar. Die Axonauftreibungen sind umhüllt von spezifisch differenzierten Gliazellen, den Pituizyten. Diese schirmen die Axonendigungen jedoch nur unvollständig gegen die Blutgefäße ab. Die Pituizyten bilden weitverzweigte Zytoplasmaausläufer und beeinflussen den Transport, die Speicherung sowie Freigabe der Hormone in den Nervenfasern (Böck, Liebich 2004). Es werden fünf verschiedene Typen von Pituizyten unterschieden. Hierzu zählen die „major pituicytes“ als Hauptform. Sie sind charakterisiert durch einen ovalen oder irregulären Nukleus, randständige Nukleoli und eine variable zytoplasmatische Organellenvielfalt. Histologisch erscheinen sie wie Astrozyten. Die „dark pituicytes“ als zweiter Zelltyp zeigen sich histologisch ähnlich wie „major pituicytes“, und scheinen funktionale Stadien dieser Zellen darzustellen. Die „oncocytic cells“ als dritte Form der Pituizyten zeigen einen besonders hohen mitochondrialen Anteil, ihre Funktion beziehungsweise Signifikanz ist noch nicht geklärt. Der vierte Zelltyp sind die „ependymal pituicytes“, welche rudimentäre ependymale Muster zeigen und in der Humanmedizin als phylogenetischer Ursprung der Pituizyten angesehen werden. Als fünfter und letzter Zelltyp sind die „granular cells“ wichtig. Sie beinhalten viele elektronendichte Granula. Es wird angenommen dass durch die Pituizyten eine aktive Aufnahme sowie Katabolismus extrazellulären Materials, wahrscheinlich durch Ultraphagozytose oder Endozytose möglich ist (Takei, Pearl 1984).

## 2.7 Entwicklungsstörungen der Hypophyse

Zu den kongenitalen Entwicklungsstörungen der Hypophyse zählen allen voran die Hypophysenzysten. Sie leiten sich im Hypophysenvorder- und Hypophysenzwischenlappen von der Rathke‘schen Tasche beziehungsweise vom Canalis craniopharyngeus ab. Je nach Größe der Zyste kann es zur Druckatrophie

des umgebenden Gewebes und damit zu spezifischen Funktionsstörungen der Hypophyse kommen. Eine Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen Zysten ist nicht immer möglich da das raumfordernde Verhalten der Zysten meist erst im Laufe des postnatalen Lebens zum Tragen kommt (Dahme, Schmahl 1988).

### 2.7.1 Zysten des Kraniopharyngealen Gangs

Wie bereits in der embryonalgeschichtlichen Entwicklung erwähnt kann ein Teil der Rathke´schen Tasche als kraniopharyngealer Gang zurückbleiben. Entlang dieses Kanals lassen sich undifferenzierte Zellreste oder differenzierte Zellen, ähnlich denen der Adenohypophyse, finden. Diese Überreste, die sogenannte Rachendachhypophyse, wurde bei Hunden und Katzen, aber auch bei Kaninchen, Ratten und einem Meerschwein sowie beim Mensch beschrieben (Christeller 1914, Melchionna, Moore 1938, Rosol, Gröne 2016). Bei Katzen scheinen Rachendachhypophysen häufiger aufzutreten als bei den anderen Spezies. (McGrath 1974). Bei Hunden ist die Rachendachhypophyse von der eigentlichen, sellären Adenohypophyse, getrennt. Sie wird meist bei brachyzephalen Rassen gesehen und zeigt hier eine tubuläre Struktur, welche säulenartiges, teilweise auch kubisches oder hochprismatisches Flimmerepithel besitzt, sich im Bereich des mittleren Nasopharynx befindet sowie sehr häufig eine Zyste bildet welche durch kubisches oder säulenförmiges Epithel ausgekleidet ist. Diese Zyste enthält kolloidhaltiges Material sowie Zellablagerungen. Meist ausgehend von der epithelialen Wandauskleidung der Zyste lassen sich unterschiedliche Mengen an differenzierten azidophilen, basophilen sowie chromophoben Zellen finden (Kingsbury 1942, Dämmrich 1991, Rosol, Gröne 2016). Teilweise können diese Zysten im Bereich des Nasopharynx stark raumfordernde Prozesse ausbilden, sodass es zu klinischen Symptomen wie inspiratorischem Stridor oder Dyspnoe aufgrund der Verdrängung des weichen Gaumens und Verschluss der kaudalen Nasengänge bei den betroffenen Tieren kommen kann (Rosol, Gröne 2016). Bei Katzen kann durch die Persistenz des kraniopharyngealen Kanals teilweise noch eine strukturelle Verbindung zwischen der pharyngealen und der sellären Hypophyse bestehen bleiben wodurch man hier nicht immer von einer isoliert vorliegenden Rachendachhypophyse sprechen kann (McGrath 1974, Capen, Sharon 1983). Tierartspezifisch finden sich histologische Unterschiede im Aufbau der Rachendachhypophyse. So beschreibt beispielsweise Arai die Rachendachhypophyse der Katzen im histologischen Aufbau vergleichend zu dem histologischen Aufbau der Adenohypophyse welches durch die strukturelle Verbindung zur sellären Adenohypophyse über den kraniopharyngealen Kanal erklärt werden kann. Die bei Katzen eher abgeflachte pharyngeale Hypophyse wird durch ein säulenartiges Flimmerepithel, dessen Zellen durch Kolloideinlagerung aufgebläht erscheinen, ausgekleidet. Meist wurden hier Zellhaufen bestehend aus chromophoben und wenigen eosinophilen sowie basophilen Zellen gesehen (Arai 1907, McGrath 1974). Auch Ratten zeigten laut McGrath eine aus zahlreichen tubulären Zellen bestehende pharyngeale Hypophyse, hier konnten zwar undifferenzierte Zellen, jedoch kein definitiv adenohypophysäres Gewebe nachgewiesen werden (McGrath 1974). Ähnlich wie McGrath dokumentierte

Kingsbury Rachendachhypophysen bei Hunden, er jedoch verneinte hierbei die Anwesenheit von ursprünglichem Hypophysengewebe (Kingsbury 1942). Dies war jedoch vielleicht der Tatsache geschuldet dass er, im Gegensatz zu anderen Autoren welche adenohypophysäres Gewebe auffinden konnten (Oboussier 1944, McGrath 1974), die Rachendachhypophysen nicht anhand von en bloc-Proben untersuchte und somit tiefer gelegene Zellkomponenten nicht zu identifizieren waren.

### 2.7.2 Zysten der Rathke‘schen Tasche

Zysten der Rathke‘schen Kluft (Rathke cleft cysts, RCCs) entstehen während der Embryonalentwicklung aus den Resten der Rathke´schen Tasche. Sie sind somit angeborene, nicht-neoplastische selläre/supraselläre Zysten, welche je nach Größe und Ausprägung im Sinne einer Raumforderung Symptome verursachen können. Sie sind beim Hund relativ häufig anzutreffen (Kiupel et al. 2008). Teilweise können sie sich auch weiterentwickeln und zum Beispiel Ausmaße eines Kraniopharyngioms annehmen (siehe 2.11.1) (Ogawa et al. 2014). Die Zysten der Rathke’schen Tasche sind ausgekleidet mit einem ein- bis mehrschichtigem, kubisch bis zylindrischem Epithel, welches teilweise auch als Flimmerepithel vorliegt. Zwischen den Epithelzellen sind Becherzellen eingestreut. Diese Mucin- bzw. kolloidgefüllten Zysten können, je nach Ausprägung, große Anteile der Hypophysen- sowie Sellaregion einnehmen und zu unterschiedlich starker Kompression der Neurohypophyse sowie des Hypophysenstiels mit nachfolgenden klinischen Symptomen wie beispielsweise den Symptomen eines Hypopituitarismus führen. Im Bereich der Zyste lassen sich nur wenige differenzierte Zellen finden, welche sich immunhistochemisch spezifisch für die jeweilige Hormonart anfärben lassen (Rosol, Gröne 2016).

## 2.8 Entzündungen der Hypophyse

Die Hypophysitis als sehr seltene Form einer Hypophysenveränderung besteht aus der primären und der sekundären Hypophysitis und wurde bis jetzt überwiegend beim Mensch (Caturegli et al. 2005) aber auch bei Hunden (Meij et al. 2012) und Pferden (Grau-Roma et al. 2017) beschrieben. Der Begriff sekundäre Hypophysitis bezeichnet eine Entzündung der Hypophyse welche ursprünglich von dem die Hypophyse umgebenden Nachbargewebe ausgeht oder Teil einer systemischen Erkrankung ist. Die primäre Hypophysitis lässt sich ihrerseits noch einmal unterscheiden in die lymphozytäre Hypophysitis, welche den Großteil der Entzündungsformen darstellt, die granulomatöse und die xanthomatöse Hypophysitis. Es wird unterschiedlich beurteilt ob diese drei Formen jeweils eigenständige Erkrankungen oder nur Varianten derselben Autoimmunerkrankung sind (Caturegli et al. 2005). Die Hypophysitis wird auch als autoimmune Hypophysitis bezeichnet da sowohl die epidemiologischen als auch histologischen und klinischen Merkmale auf eine autoimmune Pathogenese hindeuten (Scherbaum et al. 1986, Caturegli et al. 2005).

Die xanthomatöse Hypophysitis als seltenste der drei Formen ist charakterisiert durch zystenähnliche Areale mit Verflüssigung sowie einer Infiltration mit lipidreichen schaumigen Histiozyten und Lymphozyten (Caturegli et al. 2005). Patienten mit xanthomatöser Hypophysitis zeigen oft klinische Symptome wie Kopfschmerzen, endokrine Störungen und Diabetes insipidus (Folkerth et al. 1998, Husain et al. 2014, Bishoy et al. 2015)

Bei der granulomatösen Hypophysitis zeigen sich Ansammlungen mehrkerniger Riesenzellen und Histiozyten mit umgebenden Lymphozyten und Plasmazellen (Caturegli et al. 2005). Sie kann sekundär zu anderen Erkrankungen wie beispielsweise Sarkoidose, Histiozytose X oder Syphilis auftreten oder idiopathisch sein, hierbei zeigen sich als klinische Symptome meist chronische Kopfschmerzen und schleichender Sehverlust (Unlu et al. 2006, Husain et al. 2014).

Die lymphozytäre Hypophysitis als Hauptform der Hypophysitis ist charakterisiert durch eine Infiltration der Hypophyse beziehungsweise deren einzelner Anteile mit Lymphozyten, welche durch ihre Ansammlung ektopische oder tertiäre Lymphfollikel ausbilden. Aus der ursprünglichen Annahme, nur die Adenohypophyse sei betroffen (lymphocytic adenohypophysitis, LAH), vermehrten sich später die Fälle, bei denen sowohl eine Beteiligung des Hypophysenhinterlappens und des Infundibulumstiels (lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis, LINH) als auch beider Anteile (lymphocytic pan-hypophysitis, LPH) festgestellt wurde (Caturegli et al. 2005). Die Symptome sind vielfältig. Sie reichen von Kopfschmerzen und Sehstörungen über unterschiedlich starke Ausprägungen eines Hypopituitarismus wie beispielsweise Diabetes insipidus, Hypokortisolismus oder Hypothyreose, bis hin zum plötzlichem Versterben betroffener Patienten (Nishioka et al. 1996, Caturegli et al. 2005, Wolfesberger et al. 2011, Meij et al. 2012). Die lymphozytäre Hypophysitis betrifft vor allem junge Frauen in oder kurz nach der Schwangerschaft (Caturegli et al. 2005), ist jedoch auch bei Männern (Hindocha et al. 2013) oder geriatrischen Patienten (Sellayah et al. 2015) sowie Tieren (Wolfesberger et al. 2011, Meij et al. 2012) beschrieben worden. Des Weiteren ist sie teilweise mit anderen Autoimmunkrankheiten wie beispielsweise Thyreoiditis (Goudie, Pinkerton 1962) in Verbindung zu bringen. Die Diagnose der lymphozytären Hypophysitis erscheint noch schwierig. Sie sollte bei Frauen mit einer Vergrößerung der Hypophyse während der Schwangerschaft, bei hypophysärer Dysfunktion und unterliegenden Autoimmunerkrankungen sowie allen Patienten mit sehr schnell wachsenden hypophysären Massen differentialdiagnostisch mit einbezogen werden (Falorni et al. 2014). Diagnostisch steht als nicht invasives Mittel die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Bestimmung antihypophysärer Antikörper zur Verfügung, eine definitive Diagnose kann jedoch nur durch eine pathohistologische Untersuchung mittels Nachweis der lymphoplasmazellulären Infiltration gestellt werden (Bellastella et al. 2003, Falorni et al. 2014).

Bezüglich der Behandlungsoptionen der autoimmunen Hypophysitis ist aktuell nur eine symptomatische Therapie möglich, hierzu zählen die Größenreduktion der Hypophysenmasse und/oder ein Ersetzen der defekten endokrinen Funktion. Als Mittel der Wahl steht hierbei ein chirurgisches Vorgehen zur Verfügung, was zusätzlich den Vorteil der Möglichkeit einer definitiven pathohistologischen Diagnose beinhaltet. Des Weiteren kann auch medikamentös mit Glukokortikoiden oder durch

eine Bestrahlungstherapie interveniert werden (Bitton et al. 1991, Caturegli et al. 2005).

Vorzugsweise beim Rind kann es, ausgehend von eitrigen Entzündungen der Hirnhäute, den Ventrikeln oder den Nasen- und Nebenhöhlen im Zuge einer Rhinitis/Sinusitis, Otitis oder Orbitalphlegmone ebenfalls zu einer die Adeno- oder Neurohypophyse betreffenden Hypophysitis kommen (Sajonski 1968, Dahme, Schmahl 1988, Dämmrich 1991). Aber auch auf embolisch-metastatischem Weg ist eine eitrige Einschmelzung und Abszedierung möglich. So ist beispielsweise die Hypophyse bei Schafen ein bevorzugter Ort für die Entstehung eines Abszesses (Braun et al. 2017). Dies tritt auch beim Mensch auf und kann, abhängig von der Ausprägung des Abszesses, unterschiedliche Formen einer Hypophysenunterfunktion oder neurologische Symptome wie Kopfschmerzen oder Sehverlust verursachen (Karagiannis et al. 2016). Weitere Ursachen für eine Hypophysitis können viraler Genese sein, zu finden bei Pferden mit dem Krankheitsbild der equinen infektiösen Anämie (Dahme, Schmahl 1988), oder auch beispielsweise bei einer Toxoplasma-Infektion bei Katzen entstehen (Weingart et al. 2016). Die Therapie ist abhängig von der Grundursache und reicht von alleiniger Antibiotikagabe bis hin zu chirurgischem Eingreifen bei Hypophysenabszessen (Karagiannis et al. 2016, Braun et al. 2017).

## 2.9 Proliferative Läsionen der Hypophyse

Nicht tumoröse proliferative Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie oder Hyperplasie der hypophysären Zellen können Ausdruck einer Funktionssteigerung oder einer Kompensation für die nachlassende Funktionsfähigkeit im Alter sein. Sie kommen bei Tieren und Menschen vor allem im Alter vor, aber auch bei unterschiedlichen Erkrankungen wie beispielsweise Mammakarzinomen, iatrogen durch Verabreichung spezieller Medikamente oder bei einer Trächtigkeit. Zu den proliferativen Veränderungen gehören die diffuse Hyperplasie, die knotige Hyperplasie und im weiteren Sinne auch die echten Adenome welche letztendlich aus den proliferativen Läsionen entstehen können. Generell ist eine Abgrenzung der Ursache der Hyperplasie nicht möglich. Knotige Hyperplasien bei der Ratte wurden durch McComb und Mitarbeiter definiert als proliferative Läsion welche keine eindeutige Grenze im Sinne einer Kapsel aufweisen können. Adenome hingegen sind meist, nicht immer, von einer Pseudokapsel umgeben (McComb et al. 1984). Funktionell aktive Hyperplasien betreffen die Vermehrung einer Zellart und sind Ausdruck einer vermehrten hypothalamischen Stimulation durch Releasing-Faktoren (Dämmrich 1991, Lloyd 1991).

Eine Hypertrophie und Hyperplasie der laktotropen Zellen kann bei älteren Hunden, vorwiegend bei jenen mit hyperplastisch oder neoplastisch verändertem Mammagewebe, auftreten (Kiupel et al. 2008). Die frühere Annahme, eine langandauernde Applikation von Gestagenen könne bei Hunden über einen positiven Feedback-Mechanismus durch die Hyperplasie der azidophilen somatotropen Zellen und damit einhergehend vermehrter GH-Produktion das Krankheitsbild einer Akromegalie erzeugen (Rijnberk et al. 1980, Dämmrich 1991) wurde in neueren

Untersuchungen widerlegt. Hierbei zeigte sich dass der Progesteron induzierte GH-Exzess nicht von der Hypophyse sondern beispielsweise dem Mammagewebe ausgeht (Selman et al. 1994, Rijnberk et al. 2003). Während der Trächtigkeit kommt es zu einer Hyperplasie der azidophilen prolaktinproduzierenden Zellen (Girod 1984, Dämmrich 1991). Diese Hyperplasie führt zu einer Größen- und Gewichtszunahme der Adenohypophyse (Schwangerschaftshypophyse) (Nickel et al. 1984, Dämmrich 1991). Nach einer Kastration lassen sich in der Adenohypophyse hyperplastische und vakuolisierte FSH-produzierende Zellen, sogenannte Kastrationszellen, finden. Dies beruht auf dem negativen Rückkopplungsmechanismus, bei dem eine erhöhte Konzentration an Geschlechtshormonen zur Unterdrückung der Aktivität der gonadotropen Zellen führt, dementsprechend bei einer niedrigen Konzentration an Geschlechtshormonen eine Kompensation durch die Hyperplasie der gonadotropen Zellen stattfindet (Girod 1984, Dahme, Schmahl 1988, Böck, Liebich 2004). Diffuse und noduläre Hyperplasien der basophilen ACTH-produzierenden Zellen können einerseits bei länger bestehendem, nichtbehandeltem Morbus Addison, andererseits auch bei einem vorliegendem Cushing-Syndrom auftreten (Nickel et al. 1984, Dahme, Schmahl 1988, Kiupel et al. 2008). Als weitere proliferative Veränderung ist vor allem beim Mensch eine zunehmende Invasion der basophilen Zellen von der Adenohypophyse in die Neurohypophyse zu sehen. Das meist bei älteren Männern auftretende Phänomen ist jedoch nicht mit endokrinologischen Veränderungen in Verbindung zu bringen. Die Invasion der Basophilen ist beim Tier deutlich weniger ausgeprägt und nicht immer ein Ausdruck einer Altersveränderung (Sajonski 1968, Kovacs, Horvath 1985, Dämmrich 1991, Leitenbacher, Herbach 2016).

Proliferative Veränderungen im Sinne einer fokalen oder multifokalen Hyperplasie und Hypertrophie der Pars intermedia sind meist bei älteren Pferden über 10 Jahren zu finden wobei hier nicht immer klinische Symptome einer Dysfunktion der Pars intermedia, wie sie beim Krankheitsbild des equinen Cushing zu finden sind, auftreten. Andererseits können jedoch diffuse adenomatoide Hyperplasien mit Ausformung multipler kleiner Noduli ($\geq$1 mm), zu einer Verbreiterung der Pars intermedia führen (Kiupel et al. 2008). Diese Pars intermedia Hyperplasien oder Mikroadenome können, müssen aber nicht zur Entwicklung klinischer Symptome eines Cushing führen, andererseits jedoch zeigen Pferde mit Cushing nahezu immer Mikro- oder Makroadenome der Pars intermedia (Kiupel et al. 2008, Leitenbacher, Herbach 2016).

## 2.11 Tumore der Adenohypophyse

Tumore der Adenohypophyse werden, abhängig von ihrer Größe und Ausdehnung, in der Veterinärmedizin eingeteilt in Mikroadenome (bis 5mm), Makroadenome (>5mm) oder invasive Adenome beziehungsweise Karzinome (Kiupel et al. 2008). In der Humanmedizin sind Makroadenome definitionsgemäß mehr als 10mm groß, darunter spricht man von Mikroadenomen. Hier wird mittels einer Magnetresonanztomographie ebenfalls noch eine Einteilung in verschiedene radiologische Grade (0 – IV) angegeben wobei Grad 0 für ein intraselläres Mikroadenom ohne Veränderung der Sella steht. Grad I bezeichnet ein ebenfalls

intrasellär gelegenes Mikroadenom bei dem jedoch schon eine geringe Erweiterung der Sella zu erkennen ist. Grad II bezeichnet ein bestehendes Makroadenom welches eine diffuse Erweiterung der Sella bedingt, jedoch noch keine Erosion des Knochens erkennen lässt was bei Grad III Makroadenomen der Fall ist. Eine extensive Erosion des (Schädel-) Knochens sowie eine Invasion extrasellärer Strukturen ist die Definition eines Grad IV Makroadenoms (LLoyd et al. 2004). Hypophysäre Adenome bestehen überwiegend aus polyhedrisch bis runden, manchmal auch länglichen Zellen mit nur wenig Kernatypien, geringem Mitoseindex und reichlich Zytoplasma (Kiupel et al. 2008) und treten meist bei älteren Tieren, insbesondere bei Hunden, Pferden, Katzen und Ratten auf (Herden, Schmidt 2015)

In den überwiegenden Fällen wird eine Überfunktion der Hypophyse durch bestehende Adenome im Bereich der Adenohypophyse ausgelöst. Die meisten funktionellen Adenome bestehen aus einer spezifischen Zellpopulation und produzieren ein dominierendes Hormon. Jedoch gibt es auch immer wieder Fälle in denen ein Tumor mehr als ein Hormon produzieren kann, sogenannte plurihormonale Adenome (Meij et al. 2004, Sharman et al. 2013). Bei Hunden und Katzen gehen Hypophysentumore meist von den kortikotropen (chromophoben) und somatotropen (azidophilen) Zellen aus. Die ursprüngliche Klassifikation der Hypophysenadenome wurde hinsichtlich des morphologischen Charakters und der jeweils dominierenden Zellpopulation vorgenommen (z.B. azidophiles, basophiles oder chromophobes Adenom). Mittlerweile ist man dazu übergegangen die Adenome bezüglich ihrer immunhistochemischen Reaktion mit Antikörpern gegen die verschiedenen Hormone einzuteilen (Capen, Sharon 1983).

Das Auftreten klinisch relevanter Symptome ist zum einen abhängig von der endokrinologischen Aktivität der Adenome, zum anderen von ihrer raumfordernden Wirkung aufgrund des expansiven Wachstums. Durch beispielsweise eine Kompression der restlichen Hypophyse, des Zwischen- und Mittelhirns oder auch von Hirnnervenwurzeln können, je nach Ausprägung des Wachstums, unterschiedlich starke Symptome wie Hypopituitarismus, Diabetes insipidus, zentralnervöse Störungen oder Blindheit, auftreten (Herden, Schmidt 2015). Im Wesentlichen unterscheidet man hormoninaktive und hormonaktive Adenome. Bei letzterem kommt es zur Produktion und Sekretion des jeweiligen Hormons, und dann zur Manifestation der entsprechenden klinischen Symptome. Nichtfunktionelle Adenome produzieren das jeweilige Hormon, schütten es aber nicht in den Blutkreislauf aus, dennoch können nichtfunktionelle Adenome durch ihre Ausdehnung und somit Kompression der umgebenden Strukturen, z.B. der Pars nervosa, oder auch durch eine Expansion Richtung Gehirn signifikante Störungen verursachen (Capen, Sharon 1983). Aufgrund des unvollständigen beziehungsweise fehlenden Diaphragma sellae besteht vor allem bei Hunden und Pferden eine Disposition zur dorsalen Ausbreitung hypophysärer Neoplasien (Herden, Schmidt 2015).

### 2.11.1 Kraniopharyngiome

Als Kraniopharyngiome werden epitheliale Neoplasien, welche aus den Resten der Rathke’schen Tasche entstehen, bezeichnet. Sie sind sowohl bei Mensch als auch

beim Tier extrem selten zu finden, Fälle bei Mäusen und Gerbilen (Heider 1986, Guzman-Silva et al. 1988), aber auch Hunden (Hawkins et al. 1985) und Katzen (Nagata et al. 2005) sind jedoch beschrieben. Mikroskopisch sind sie charakterisiert durch ein mehrschichtiges Plattenepithel (Ogawa et al. 2014, Heinrichs, Ernst 2016), welches immunhistochemisch positiv mit Antikörpern gegen Pan-Zytokeratin reagiert (Kiupel et al. 2008). Kraniopharyngiome zeigen meist ein sehr ausgedehntes und infiltratives Wachstum bei jedoch gleichzeitig nur sehr niedrigem mitotischen Index und keiner Neigung zur Metastasierung (Kiupel et al. 2008). Die klinischen Symptome eines Kraniopharyngioms sind abhängig von der jeweiligen Tumorlokalisation und Größe, hierzu gehören vor allem Sehstörungen und endokrinologische Störungen wie zum Beispiel eine Veränderung im Größenwachstum, Diabetes insipidus und Hyperprolaktinämie (Zada et al. 2010, Heinrichs, Ernst 2016).

### 2.11.2 Adenome der Pars distalis

Die Adenome der Pars distalis kommen beim Mensch und in der Veterinärmedizin vor allem bei Hunden, Katzen sowie Pferden und eher selten bei anderen Tierarten vor. Unterschieden werden bei den funktionellen Adenomen der Pars distalis die thyreotropen Adenome als Ursache des Hyperthyreoidismus, die Prolaktinome als Ursache einer Hyperprolaktinämie, die kortikotropen Adenome welche zur Entstehung des Hyperkortisolismus im Sinne eines Cushing Syndrom führen und die somatotropen Adenome, die mit dem klinischen Bild einer Akromegalie beziehungsweise des Hypersomatotropismus einhergehen.

#### 2.11.2.1 Thyreotrope Adenome

Thyreotrope Adenome gehen von den TSH produzierenden thyreotropen Zellen aus. In der Veterinärmedizin sind sie, genau wie in der Humanmedizin, sehr selten, jedoch bei einem Langschwanzmakaken (Tsuchitani, Narama 1984) und Hunden (Kiupel et al. 2008) beschrieben. Zwar waren die neoplastischen Zellen in der immunhistochemischen Untersuchung positiv für TSH, die gleichzeitige Atrophie der Thyreoidea legte jedoch einen Mangel an exzessiver TSH-Sekretion nahe (Kiupel et al. 2008). TSH-produzierende Adenome sind mit 0,5-1,1% in der Humanmedizin die seltensten Adenome der Hypophyse. Aufgrund der oft verspäteten Diagnose handelt es sich dabei meist um Makroadenome, eine Geschlechtsdisposition scheint es nicht zu geben (Beck-Peccoz et al. 2000). Bei Vorliegen eines thyreotropen, TSH-sezernierenden Adenoms, spricht man von einem zentralen Hyperthyreoidismus. Für das eigentliche Krankheitsbild des Hyperthyreoidismus kommt allerdings in den seltensten Fällen ein zugrundeliegendes Thyreotropin-sezernierendes Adenom der Hypophyse in Frage, wobei sich jedoch die Inzidenz der hypophysären thyreotropen Adenome in den letzten Jahrzehnten verdreifacht hat (Beck-Peccoz et al. 2000). Dies ist mit der Einführung ultrasensitiver immunometrischer TSH-Assays und auch des verbesserten Praxisbewusstseins zu erklären. Auch Patienten mit Thyroidhormon-

Resistenzen können dadurch besser erfasst werden. Unnötige Operationen wie beispielsweise eine Thyreoidektomie im Falle eines zentralen Hyperthyreoidismus oder chirurgische Eingriffe im Bereich der Hypophyse bei eigentlichem Vorliegen einer Thyroidhormon Resistenz können somit vermieden werden (Beck-Peccoz et al. 2000, Dumitrescu, Refetoff 2013). Der Hyperthyreoidismus beim Mensch ist meist nicht durch das Vorliegen eines hypophysären thyreotropen Adenoms ausgelöst sondern durch eine Autoimmunerkrankung mit gegen die Schilddrüse gerichteten Autoantikörpern (De Leo et al. 2016). Bei Katzen ist der Hyperthyreoidismus vorwiegend durch eine primäre autonome Dysfunktion der Schilddrüse hervorgerufen, welche meist durch, in der Regel benigne, Schilddrüsenadenome verursacht wird (Scott-Moncrieff 2015).

#### 2.11.2.2 Gonadotrope Adenome

Gonadotrope Adenome sind benigne Neoplasien der gonadotropen Zellen der Pars distalis welche follikelstimulierendes Hormon sowie luteinisierendes Hormon produzieren. Sie spielen in der Veterinärmedizin eine eher untergeordnete Rolle (Kiupel et al. 2008). In der Humanmedizin wird vermutet, dass sie einen Großteil der nichtfunktionellen Hypophysenadenome ausmachen (Rishi et al. 2010). Obwohl diese Adenome in der immunhistochemischen Untersuchung positive Reaktivität für FSH und/oder LH zeigen führt das Vorhandensein eines solchen Adenoms nur sehr selten zu erhöhten Serumkonzentrationen des jeweiligen Hormons. Und auch wenn erhöhte Konzentrationen an Gonadotropinen im Serum durch die Adenome verursacht werden, sind die Serumkonzentrationen der in den Zielorganen gebildeten Sexualhormone typischerweise nicht erhöht. Dies kann der Tatsache geschuldet sein dass die durch das gonadotrope Adenom gebildeten Hormone FSH oder LH beziehungsweise deren Untereinheiten üblicherweise nicht biologisch aktiv sind (Ho et al. 1997). Sehr selten wird bei Frauen durch ein gonadotropes Adenom eine ovarielle Hyperstimulation (Garmes et al. 2012) oder, noch seltener, bei Männern eine Überproduktion an Testosteron ausgelöst (Chamoun et al. 2013). Interessanterweise führt die Erhöhung der Konzentration an Sexualhormonen bei adulten Männern nicht zu nennenswerten klinischen Symptomen. Die klinische Präsentation erscheint ähnlich wie bei nichtfunktionellen Adenomen, dementsprechend treten vor allem Symptome auf, die mit dem Masseneffekt des Adenoms in Verbindung zu bringen sind wie beispielsweise Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hypopituitarismus und viele weitere (Greenman, Stern 2009, Chamoun et al. 2013). Die Therapie der Wahl ist eine chirurgische Entfernung des Hypophysenadenoms mittels Neurochirurgie. Bezüglich einer medikamentösen Therapie muss je nach klinischer Ausprägung unterschieden werden, jedoch spielt dieser Weg nur eine kleine Rolle bei der Therapie (Shomali, Katznelson 1999, Garmes et al. 2012).

#### 2.11.2.3 Prolaktinome

Prolaktinome sind Adenome der Hypophyse ausgehend von den prolaktinproduzierenden laktotropen Zellen. Sie kommen gelegentlich bei Schafen (Gonzalez et al. 1994, Miller et al. 1997) und Hunden sowie sehr häufig bei älteren Ratten (Clayton et al. 1984) vor, sind insgesamt bei Tieren aber sehr selten (Schmidt, Dahme 2007). Demgegenüber sind Prolaktinome in der Humanmedizin mit 30%-40% die am häufigsten diagnostizierten Adenome der Hypophyse. Klinisch am auffälligsten sind hierbei die Symptome der Hyperprolaktinämie selbst, wie beispielsweise Unfruchtbarkeit, gonadale- und sexuelle Dysfunktionen bei beiden Geschlechtern sowie Galaktorrhoe. Aber auch durch den direkten Druck der expandierenden Masse auf die normale Hypophyse sowie das umliegende Gewebe können klinische Symptome wie Kopfschmerzen, Sehstörungen oder unterschiedlich stark ausgeprägte Formen eines Hypopituitarismus auftreten (Colao 2009, Tirosh, Shimon 2016). Meist handelt es sich bei den Prolaktinomen um Mikroadenome, welche intrasellär und langsam wachsen sowie vorwiegend bei Frauen zu finden sind (Colao 2009, Wong et al. 2015). Makroadenome hingegen sind eher selten und kommen meist bei Männern und jüngeren Patienten vor. Hier gibt es teilweise, wenn auch nur sehr vereinzelt, stark invasiv wachsende Riesen-Prolaktinome (Maiter, Delgrange 2014). Die Ursache des aggressiveren Wachstums bei Männern mit Prolaktinomen und des späteren Diagnosezeitpunkts (zum Zeitpunkt der Diagnose bis zu 10 Jahre älter als Frauen) ist nicht eindeutig geklärt (Colao 2009). Eine Möglichkeit wäre die bei Männern im Gegensatz zu Frauen weniger stark ausgeprägte Symptomatik bei Vorliegen einer Hyperprolaktinämie und eine mögliche Hemmschwelle zur Konsultation eines Arztes bei beispielsweise erektiler Dysfunktion, wodurch dem Adenom mehr Zeit und Möglichkeit für sein expandierendes Wachstum zur Verfügung steht (Colao 2009, Maitran 2009). Histologisch besteht ein Großteil der Adenome aus schwach azidophilen oder chromophoben Zellen (wenig granulierte Prolaktinome), nur wenige Prolaktinome sind stark azidophil (dicht granulierte Prolaktinome) (Maitran 2009). Für eine Diagnosestellung ist zunächst der Ausschluss aller anderen für eine Hyperprolaktinämie in Frage kommenden Ursachen nötig. Beispiele hierfür wären das Vorliegen einer Schwangerschaft, neurogene Stimulation, Medikamente, Leber- und Nierenerkrankungen, selläre- und supraselläre Massen sowie viele weitere (Wong et al. 2015). Darüber hinaus ist eine Analyse der Serum-Prolaktinkonzentration sowie ein radiographischer Beweis eines hypophysären Adenoms nötig. Hierbei gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen der Größe des Adenoms und der Höhe der Prolaktinkonzentration, wobei auch bei niedrigen Konzentrationen die Möglichkeit eines Mikroadenoms nicht außer Acht gelassen werden sollte (Liu, Couldwell 2004, Casanueva et al. 2006, Maiter, Delgrange 2014). Therapeutisches Ziel ist die Reduktion der Tumorgröße und die Kontrolle des exzessiv erhöhten Prolaktinspiegels mit seinen Auswirkungen. Als Mittel der Wahl steht hierbei der Dopamin-D2-Agonist Cabergolin (CAB) zur Verfügung. Im Gegensatz zu dem früher verwendeten Bromocriptin (BRS) führt CAB häufiger zu einer Normalisierung des Prolaktinspiegels, hat eine längere Halbwertszeit und ist sowohl für die Behandlung von Mikro- als auch Makrotumoren geeignet. Auch die Nebeneffekte wie gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit und

einige weitere sind im Gegensatz zu BRS weniger stark ausgeprägt (Biller et al. 1996, Oki 2014, Tirosh, Shimon 2016). Resistenzen gegenüber CAB sind selten, kommen jedoch vor (Sbardella et al. 2016).

#### 2.11.2.4 Kortikotrope Adenome

Die kortikotropen Zellen sind Ausgangspunkt für die Entwicklung eines kortikotropen Adenoms und somit auch des Krankheitsbildes des Cushing, sofern es sich um ein endokrin aktives Adenom handelt. Das Cushing-Syndrom ist ein Symptomkomplex bei dem sowohl klinische als auch biochemische Abweichungen aus einer chronisch übersteigerten Produktion von Glukokortikoiden resultieren. Gründe hierfür können ACTH-produzierende Tumoren mit nachfolgend adrenaler Hyperplasie sein. Aber auch eine exzessive Produktion an Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) durch eine hypothalamische Dysfunktion mit Hyperplasie der Hypophyse und sekundärer Nebennierenrindenhyperplasie können verantwortlich für das Cushing-Syndrom sein. Dies ist allerdings sehr selten beziehungsweise bei Hunden (Van Wijk et al. 1992) und Katzen bis jetzt nicht beschrieben (Feldman, Nelson 1996). Als adrenale Ursachen für eine Überproduktion an Glukokortikoiden kommen Adenome oder Karzinome der Nebenniere in Frage. Des Weiteren kann ein Cushing-Syndrom auch iatrogen durch die Gabe von ACTH oder Glukokortikoiden verursacht werden (Feldman, Nelson 1996, Juszczak et al. 2016). Die Entstehung eines Cushing-Syndroms durch ektopisches, ACTH-produzierendes Gewebe, ist beim Menschen im Zuge des Lungenkarzinoms beschrieben (Gewirtz, S. 1974), kommt allerdings auch bei Hunden vor (Galac et al. 2005). Das Bild der eigentlichen Cushing-Krankheit, also des hypophysär bedingten Cushing, wird durch die unangepasste Produktion von ACTH durch ein Adenom der kortikotropen, ACTH-produzierenden Zellen, der Hypophyse verursacht. Bei 80-85% der Hunde mit dem Bild eines Hyperadrenokortizismus liegt eine hypophysär bedingte Cushing-Krankheit vor (Feldman, Nelson 1996, Juszczak et al. 2016). Diese funktionellen Tumore können sowohl in der Pars distalis als auch in der Pars intermedia entstehen. Sie kommen vor allem bei Hunden aber auch anderen Tieren wie beispielsweise Katzen (Immink et al. 1992, Brown et al. 2012) oder Pferden (Love 1993, Glover et al. 2009) vor. Im Gegensatz zu Hunden bei denen meist ein Adenom der Pars distalis zugrunde liegt wird die Cushing-Krankheit bei Pferden fast immer durch ein Adenom der Pars intermedia verursacht (siehe 2.11.3). Ältere Tiere sind am häufigsten betroffen. Boxer, Boston Terrier und Dachshunde scheinen eine Rasseprädisposition für die Entwicklung funktionell aktiver kortikotroper Adenome zu besitzen (Clarkson et al. 1959, Capen et al. 1967, Capen, Sharon 1983). Die klinischen Anzeichen sind unabhängig davon ob der Hyperadrenokortizismus hypophysären, adrenalen, ektopischen oder iatrogenen Ursprungs ist. Zu den Symptomen gehören Polydipsie und Polyurie, Polyphagie, Alopezie, die Entwicklung der typischen Stammfettsucht, Muskelschwäche, Lethargie und noch viele weitere, oft nicht wirklich spezifische Symptome. Nicht alle Tiere entwickeln alle Symptome in der gleichen starken Ausprägung. Die Symptome sind die Folge der Kombination aus gesteigerter Glukoneogenese, Lipolyse, Proteinkatabolismus sowie den antiinflammatorischen und immunsuppressiven Effekten der Glukokortikoide an unterschiedlichsten

Organsystemen (Capen, Sharon 1983, Raff 1987, Feldman, Nelson 1996). Die Entwicklung von großen und destruktiv wachsenden Adenomen nach einer Adrenalektomie zur Behandlung des Cushing-Syndroms bei Menschen zeichnet sich im Krankheitsbild des sogenannten Nelson-Syndroms aus. Hierbei kommt es durch den Verlust des inhibitorischen Effekts der adrenalen Kortikosteroide auf ein schon bestehendes kortikotropes Mikroadenom zum Größenwachstum desjenigen und somit zu klinischen Symptomen eines Masseneffekts, jedoch ohne das klinische Bild eines Hyperkortisolismus, da die Nebennieren nicht mehr vorhanden sind. Zusätzlich zeigen diese Patienten durch den stimulatorischen Effekt der ACTH-Vorstufen auf die Melanozyten oft eine Hyperpigmentation (Maitran 2009).

Bezüglich der Größe der hypophysären Adenome lassen sich bei den meisten Hunden Mikroadenome im Bereich der Pars distalis oder Pars intermedia finden, wohingegen Makroadenome eher seltener anzutreffen sind und im Gegensatz zu den Mikroadenomen häufiger funktionell inaktiv sind, dafür aber aufgrund ihres raumfordernden Wachstums auch diesbezüglich klinische Symptome verursachen können. Generell kann aber weder hinsichtlich des Auftretens noch der Schwere der funktionellen Störungen eine direkte Relation zu der jeweiligen Größe der Neoplasie gezogen werden (Nelson, Couto 1998, Kiupel et al. 2008). Histologisch bestehen die kortikotropen Adenome der Pars distalis aus gut differenzierten chromophoben Zellen welche in unterschiedlichen Mustern, entweder sinusoidal oder diffus, angeordnet sind. Der sinusoidale Typ ist gefäßreicher und die gebündelten neoplastischen Zellen sind umgeben von dünnen fibrovaskulären Septen. Des Weiteren sind elongierte Zellen pallisadenartig um die Sinusoide angeordnet. Hingegen erscheinen die Zellen des diffusen Typs eher polyhedrisch bis abgerundet und schichtweise angeordnet (Kiupel et al. 2008). Bei beiden Typen sind die neoplastisch veränderten Zellen oft vergrößert, zeigen einen oder zwei prominente Nukleoli sowie einen vergrößerten Kern, wenig Mitosefiguren und reichlich sehr blasses eosinophiles Zytoplasma mit sehr deutlichen Zellgrenzen. Mikroskopisch lassen sich sehr selten Granula finden, die Zellen reagieren in der Immunhistochemischen Untersuchung jedoch ACTH positiv sowie teilweise positiv mit Antikörpern gegen Panzytokeratin. Teilweise beinhalten einige neoplastische Zellen sehr feines azidophiles oder basophiles Zytoplasma. Die kortikotropen Adenome tendieren dazu die Pars nervosa sowie Pars intermedia zu infiltrieren, Makroadenome können aufgrund des inkompletten Diaphragma sellae nach dorsal expandieren und hier zu Kompressionen des umliegenden Gewebes, inklusive des Hypothalamus, führen. Bei den größeren Adenomen lassen sich oft fokale Blutungen, Nekrosen, Mineralisationen und Verflüssigung des Gewebes entdecken (Capen, Sharon 1983, Kiupel et al. 2008, Behrend 2015).

Eine Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen eines Hyperadrenokortizismus kann anhand klinischer Symptome, Laboruntersuchungen mit spezifischen Veränderungen, einer Abdomensonographie oder auch einer Magnetresonanztomographie des Kopfes gestellt werden. Klassische Laborveränderungen sind eine erhöhte AP (alkalische Phosphatase) sowie ALT (Alanin-Aminotransferase), Hypercholesterolämie, Hyperglykämie (Diabetes mellitus), des Weiteren oft eine milde Erythrozytose und ein Stressleukogramm. Das spezifische Gewicht des Urin ist häufig erniedrigt, ebenso zeigen an Cushing

erkrankte Tiere eine erhöhte Neigung zur Entwicklung von Harnwegsinfektionen (Feldman, Nelson 1996, Peterson 2007, Auriemma et al. 2009, Pollard et al. 2010). Eine bestehende Verdachtsdiagnose sollte jedoch durch spezifische Funktionstests gefestigt werden, vor allem auch um eine Unterscheidung zwischen dem Vorliegen eines hypophysären oder adrenalen Hyperadrenokortizismus durchführen zu können. Zu den Funktionstests gehören der ACTH-Stimulationstest, der low-dose-Dexamethason-Suppressions-Test sowie die Bestimmung des Kortisol-Kreatinin-Quotienten im Urin. Zur genaueren Unterscheidung zwischen hypophysärem oder adrenalem Hyperadrenokortizismus bieten sich vor allem die Abdomensonographie, aber auch die Bestimmung des endogenen ACTH oder der high-dose-Dexamethason-Suppressions-Test an (Kipperman et al. 1992, Feldman, Nelson 1996, Feldman et al. 1996, Peterson 2007, Behrend 2015). Die diagnostische Aussagekraft der jeweiligen Tests variiert in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Sensitivität und Spezifität, eine genaue Auswahl des verwendeten Tests erscheint daher besonders wichtig.

Therapeutisches Ziel bei einem Hyperadrenokortizismus ist die, wenn möglich vollständige Elimination der klinischen Symptome welche mit der Erkrankung vergesellschaftet sind. Je nach Ursprung (hypophysär oder adrenal) kann dies durch eine transsphenoidale Hypophysektomie (Meij et al. 1997, Meij 2001, Hanson et al. 2007), Adrenalektomie (Zhang, Li 2015, Dn et al. 2016) oder medikamentös erreicht werden. Zwar wird die Hypophysektomie als kurativ angesehen, jedoch ist diese Art der Therapie für einen hypophysenabhängigen Hyperadrenokortizismus sehr teuer und bedarf eines erfahrenen Chirurgen. Daher ist als first line Therapie bei Vorliegen eines hypophysär bedingten Cushing aktuell die medikamentöse Therapie zu sehen. Mitotan, ein Abkömmling des Insektizids DDT, welches je nach Dosierung zu einer selektiven (Kintzer, Peterson 1991) oder nicht-selektiven (den Hertog et al. 1999) Zerstörung der Nebennierenrinde führt, war lange Zeit Mittel der Wahl bei Vorliegen eines Hyperadrenokortizismus bei Hunden. Jedoch wird es mittlerweile anlässlich der beobachteten Nebenwirkungen wie beispielsweise dem Mangel an Mineralokortikoiden und Glukokortikoiden aufgrund der Zerstörung der Nebennierenrinde sowie einer sehr hohen Zahl an Rezidiven kaum bis nicht mehr verwendet. Als Medikament der Wahl steht aktuell Trilostan, ein kompetitiver Inhibitor der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase (Potts et al. 1978) zur Verfügung. Trilostan scheint Studien zufolge eine sichere und effektive Alternative zur Mitotan-Therapie bei Hunden zu sein, es senkt signifikant sowohl die basale als auch die ACTH-stimulierte Plasma-Kortisol-Konzentration und kann in bis zu 75% der Fälle die klinischen Symptome eines hypophysenabhängigen Hyperadrenokortizismus beheben (Neiger et al. 2002, Ruckstuhl et al. 2002). Die Therapiekontrolle sowie die jeweilige Dosisanpassung sollte anhand der klinischen Symptome und unter Durchführung mehrerer nachfolgender ACTH-Stimulationstests in unterschiedlich zeitlichen Abständen bewertet werden.

#### 2.11.2.5 Somatotrope Adenome

Somatotrope Adenome sind Adenome ausgehend von den azidophilen Zellen. Im Gegensatz zum Mensch, bei dem diese Art von Tumoren der Pars distalis zu den zweithäufigsten Tumoren gehört (Maitran 2009) sind sie bei unseren Haustieren relativ selten. Allerdings konnten azidophile Adenome und auch Karzinome schon früh bei Hunden entdeckt werden (King et al. 1962, Hottendorf et al. 1966). Keiner dieser Hunde zeigte jedoch eine Hypersekretion von Somatotropin oder Prolaktin. Auch bei einem Pferd konnte in einer Studie ein azidophiles, GH produzierendes Adenom festgestellt werden (Leitenbacher, Herbach 2016), generell sind sie bei Pferden jedoch sehr selten aufzufinden. Bei Katzen und Menschen sind wachsumshormonproduzierende, funktionell aktive somatotrope Adenome, der häufigste Grund für die Entwicklung des Krankheitsbildes der Akromegalie (Peterson et al. 1990, Maitran 2009). Akromegalie in Folge eines GH-produzierenden Hypophysenadenoms ist bei Hunden sehr selten (van Keulen et al. 1996). Bei Hunden zeigt sich eine Hypersekretion von GH meist sekundär zu einer endogenen Überproduktion an Progesteron, z.B. während des Diöstrus oder bei Mammatumoren, kann aber auch iatrogen durch eine exogene Progesterongabe ausgelöst werden (Rijnberk et al. 1980, Kooistra et al. 1998, Murai et al. 2012).

Akromegalie bei Katzen ist insgesamt ein eher seltenes Krankheitsbild. Die Tiere sind vorwiegend zwischen 8 und 14 Jahren alt wobei das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung um die 10 Jahre liegt. Meist sind mehr männliche Tiere betroffen, eine Rasseprädisposition hingegen scheint es nicht zu geben (Peterson et al. 1990, Reusch 1999). In mehr als 90% der Katzen ließ sich ein Makroadenom feststellen, welches dorsal Richtung Hypothalamus und Thalamus expandierte beziehungsweise diese Strukturen teilweise auch komprimierte (Feldman, Nelson 1996).

Die chronische Hypersekretion von GH hat sowohl katabole als auch anabole Effekte. Findet diese GH-Hypersekretion noch vor dem Schluss der Wachstumsfugen ab, so entwickelt sich das Bild des Gigantismus. Bei älteren Individuen, nach Schluss der Fugen, zeigt sich hingegen das klinische Bild der Akromegalie (Wittmann 2000, Maitran 2009).

Die anabole Wirkung des GH wird vor allem durch den insulin-like growth factor (IGF-1) reguliert. Sie führt zu dem typisch klinischen Erscheinungsbild der Akromegalie, welche sich in Proliferation von Knochen, Knorpeln, Weichteilgewebe und Organomegalie, vor allem von Herz und Niere, äußert (Rodney 2001). Hingegen zeigt sich die katabole Wirkung im insulinantagonistischen Effekt des Somatomedins durch einen Rezeptordefekt im Glukosetransporter (Nelson, Couto 1998). Dies erklärt auch das Vorhandensein eines insulin-resistenten Diabetes mellitus bei Katzen mit vorliegender Akromegalie (Lichtensteiger et al. 1986, Peterson et al. 1990, Norman, Mooney 2000).

Die klinischen Symptome der Akromegalie äußern sich vielseitig, eine definitive Diagnose ist oft schwierig da eindeutige Labortests und oft teure weiterführende Diagnostikschritte, wie zum Beispiel eine Magnetresonanztomographie, limitierende Faktoren darstellen. Als typische Symptome gelten das Vorliegen eines insulin-resistenten Diabetes mellitus, Organomegalie, Hypertrophe Kardiomegalie,

Prognathia inferior oder auch periphere Neuropathien. Abweichungen in der Blutchemie beinhalten Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, milde Leberwerterhöhungen (ALT, AP), Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie, Hyperproteinämie und erhöhten Harnstoff. Meist sind diese Veränderungen durch den nicht eingestellten Diabetes und eventuell noch zugrundeliegende Dehydratation zu erklären. Durch den Einfluss von GH, aber auch IGF-1, auf das Knochenmark zeigt sich hämatologisch hauptsächlich eine Erythrozytose (Peterson et al. 1990, Casanueva 1992, Goossens et al. 1998, Feldman, Nelson 2000, Norman, Mooney 2000, Abraham et al. 2002).

Als weitere endokrinologische Tests stehen die Messung der GH-Konzentration (Niessen et al. 2007) oder auch des IGF-1 zur Verfügung, wobei hier teilweise falsch negative Ergebnisse dokumentiert sind (Norman, Mooney 2000). Eine erhöhte IGF-1 Konzentration alleine ist nicht beweisend, kann jedoch ein Indikator für das Vorliegen eines somatotropen Adenoms bei gleichzeitig weiteren hinweisenden Tests wie beispielsweis einer Magnetresonanz- oder Computertomographie sein. Hierbei muss jedoch die Tatsache berücksichtigt werden, dass auch Katzen ohne Akromegalie erhöhte IGF-1 Werte zeigen können (Starkey et al. 2004). Sollte einer dieser Tests, oder auch die Klinik, Hinweise auf das Vorliegen einer Akromegalie geben, ist weiterführend eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zu empfehlen (Norman, Mooney 2000, Hurty, Flatland 2005). In den meisten Fällen kann durch eine MRT oder CT eine deutliche Masse dargestellt werden, jedoch schließt ein negativer Befund das Vorliegen einer Akromegalie nicht aus (Reusch 1999).

Therapeutisch steht als Mittel der Wahl die Bestrahlungstherapie zur Verfügung. Teilweise konnten eine Remission des Diabetes, Verbesserung der neurologischen Symptome oder auch deutlich sinkende GH-Werte festgestellt werden (Peterson et al. 1990, Goossens et al. 1998, Brearley et al. 2006). Als Nachteile der Bestrahlungstherapie sind jedoch sicher die benötigten Narkosen, das unberechenbare Ansprechen, Nebenwirkungen wie Haut- und Schleimhautnekrosen oder Vernarbungen und auch die Kosten zu sehen. Die Lebenserwartung beträgt zwischen 1,5 - 3 Jahren wobei die Tiere seltener an den Folgen eines expandierenden Tumors als an Akromegalie-assoziierter Herz- oder Niereninsuffizienz sterben (Reusch 1999).

### 2.11.3 Adenome der Pars intermedia

Da die Pars intermedia beim Mensch nur sehr rudimentär ausgebildet ist sind Tumore der Pars intermedia nicht beschrieben. Im Gegensatz dazu sind Adenome der Pars intermedia bei Hunden die zweithäufigste hypophysäre Tumorart. Sie können endokrinologisch aktiv mit daraus resultierendem Hyperadrenokortizismus oder endokrinologisch inaktiv mit unterschiedlichen Ausprägungen eines Hypopituitarismus oder Diabetes insipidus aufgrund einer Zerstörung der Hypophyse oder Kompression des Hypothalamus durch raumforderndes Tumorwachstum sein. Meist sind sie jedoch kleiner als Adenome der Pars distalis und führen wenn überhaupt nur zu einer moderaten Vergrößerung der Hypophyse. Im Gegensatz zu

den Adenomen der Pars distalis sind die Adenome der Pars intermedia meist in sich sowie zur Pars distalis gut abgrenzbar, jedoch ohne Ausbildung einer Kapsel. Eine Invasion in das Parenchym der Pars distalis kann, muss aber nicht stattfinden (Kiupel et al. 2008, Rosol, Gröne 2016). Histologisch lässt sich eine deutliche Unterscheidung zu den Pars distalis Adenomen finden da bei den Adenomen der Pars intermedia zahlreiche große kolloidgefüllte Follikel zwischen den schmalen Nestern der chromophoben Zellen eingestreut sind (Capen et al. 1967, El Etreby et al. 1980, Kiupel et al. 2008). Immunhistochemisch lassen sich in der Pars intermedia zwei unterschiedliche Zelltypen finden. Die überwiegende Zahl (A-Zellen) ist hierbei positiv für α-MSH, hingegen nur sehr schwach positiv für ACTH. Im Gegensatz dazu reagiert die zweite Zellpopulation (B-Zellen) sehr deutlich für ACTH aber sehr schwach für α-MSH. Die Färbeintensität der B-Zellen der Pars intermedia ist in etwa gleich wie für die charakteristischen ACTH-Zellen der Pars distalis. Die B-Zellen sind für die Entwicklung der Pars intermedia Adenome mit den nachfolgenden Symptomen der überschießenden Kortisolproduktion verantwortlich (Halmi et al. 1981, Jackson et al. 1981, Peterson 2007).

Bei Pferden sind funktionell aktive Adenome der Pars intermedia häufiger als bei anderen Spezies und führen zum klinischen Bild des equinen Cushing-Syndroms mit Hirsutismus, Hufrehe, Muskelschwäche, Muskelschwund, Polyurie, Polydipsie und Hyperglykämie (Schott 2002, Donaldson et al. 2004, Aleman et al. 2006, Capen, La Perle 2007, Innera et al. 2013). Im Gegensatz zu Hunden, bei denen die Cushing-Krankheit auch durch nicht-hypophysäre Ursachen ausgelöst werden kann, ist dies bei Pferden eher selten und meist ausschließlich durch eine Proliferation oder Tumorentwicklung der Pars intermedia verursacht, welche wiederum durch einen Wegfall der dopaminergen Hemmneurone erklärt wird. Beim Pferd handelt es sich somit um eine hypothalamische Erkrankung, weshalb heutzutage beim Pferd nicht von Cushing sondern von pituitary pars intermedia dysfunction (PPID), also einer funktionellen Störung der Pars intermedia, gesprochen wird (Frank 2015). Die Verarbeitung von POMC zu seinen Derivaten verläuft in der Pars distalis anders als in der Pars intermedia. In der Pars distalis erfolgt eine Spaltung in ACTH, β-Lipotropin (β-LPH) und α-Lipotropin (α-LPH), wohingegen die aus POMC abgeleiteten Derivate in der Pars intermedia aus α-Melanozytenstimulierendem Hormon (α-MSH), β-Melanozytenstimulierendem Hormon (β-MSH), corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP) und β-Endorphinen (β-END) bestehen (Wilson et al. 1982, Heinrichs et al. 1990). Die Verarbeitung von POMC scheint bei Pars intermedia Adenomen wie in der Pars intermedia bei gesunden Pferden zu sein (Willeberg et al. 1975, Wilson et al. 1982). Man geht daher davon aus dass, anders als ursprünglich angenommen, nicht alleine die erhöhte Konzentration an ACTH sondern auch die erhöhte Plasma-Konzentration an β-END, α-MSH und anderen POMC-Peptiden für das klinische Bild des equinen Cushing-Syndroms verantwortlich ist (Wilson et al. 1982, Boujon et al. 1993).

Die Pars intermedia Adenome des Pferdes sind meist feste, nicht abgekapselte Makroadenome mit mehreren Zentimetern Durchmesser. Teilweise ist eine Kompression des darüber liegenden Hypothalamus oder der Sehnerven sichtbar, auch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kompression der Pars distalis oder der Neurohypophyse ist beschrieben. Die Zellen sind meist spindelförmig oder polygonal

und pallisadenartig um die Blutgefäße angeordnet. Durch feine Bindegewebssepten werden die Zellen in kleine Gruppen, bestehend aus den jeweiligen Zellen, unterteilt. Der mitotische Index ist meist sehr gering, Metastasen sind bis jetzt nicht beschrieben. Die Tumorzellen enthalten meist schwach basophiles Zytoplasma und besitzen einen runden bis ovoiden hyperchromatischen Kern mit einem Nukleolus (Heinrichs et al. 1990, Boujon et al. 1993, Love 1993, Glover et al. 2009). In einer Studie waren die Adenome sehr gut vaskularisiert und zeigten Blutungsareale, welche viele Hämosiderophagen beinhalteten (Boujon et al. 1993, van der Kolk et al. 1993). Dadurch, dass beim Pferd eine primär hypothalamische Erkrankung vorliegt (Orth et al. 1982, Millington et al. 1988) ist die PPID durch Gabe des Dopamin-Agonisten Pergolid therapierbar, indem die Hormonimbalance wieder normalisiert wird (Orth et al. 1982).

Der Aufwand an durchgeführter Diagnostik bei Verdacht auf PPID richtet sich nach dem jeweiligen Erscheinungsbild. Bei weit fortgeschrittener PPID kann teilweise schon alleine das klinische Bild, vor allem der Hirsutismus, als Diagnose dienen. Nichts desto trotz sollten auch hier vor Beginn einer Therapie noch weitere Parameter, wie zum Beispiel die Messung des ACTH, herangezogen werden um andere Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen, beispielsweise chronische systemische Erkrankungen, schweren Parasitenbefall, Selenmangel oder Mangelernährung auszuschließen (Frank 2015).

Die Diagnosestellung bei einer PPID im frühen Stadium ist wesentlich anspruchsvoller. Zur Verfügung stehen hier allen voran die Messung der ACTH-Plasma-Konzentration, der over-night low-dose dexamethasone suppression test sowie der Thyreoidea-Releasing-Hormon (TRH)-Stimulationstest (van der Kolk et al. 1995, Toribio 2005, Frank 2015). Jeder Test für sich hat seine Vor- und Nachteile. So besteht bei der Messung der ACTH-Konzentration die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses wenn sich ein Tier noch in einem sehr frühen Krankheitsstadium befindet, des Weiteren ist die ACTH-Konzentration beispielsweise im Spätsommer und Herbst höher, sodass saisonspezifische Referenzwerte benötigt werden (Frank 2015). Die Ausführung des TRH-Stimulationstest ist einfach und hat nur sehr geringe Nebenwirkungen, im Gegensatz zum over-night low-dose dexamethasone suppression test, bei dem eine Assoziation zwischen Kortisongabe und sich daraus entwickelnder, kortisoninduzierter Lahmheit gezogen werden kann (Dybdal et al. 1994, Burns, Toribio 2015, Frank 2015).

Die therapeutischen Maßnahmen bei einer PPID beinhalten neben einer medikamentösen Intervention auch eine Gesundheitsvorsorge. Durch ihren immunsupprimierten Status erscheint neben einem guten Fütterungsmanagement, ausreichender Bewegung und der Fellpflege mit eventuell notwendiger Schur vor allem auch ein gutes Augenmerk auf die Huf- und Zahnpflege sowie regelmäßige Kotuntersuchungen mit Entwurmung, falls nötig, als essentiell wichtig. Zur medikamentösen Therapie stehen aktuell Pergolid Mesylat und Cyproheptadin als Dopamin-Agonisten zur Verfügung. Sie unterdrücken die Synthese und Sekretion von POMC und verbessern beziehungsweise reduzieren somit die klinischen Symptome bei Pferden mit PPID (Burns, Toribio 2015, Frank 2015). Pergolid Mesylat scheint hierbei deutlich potenter zu sein als Cyproheptadin (Donaldson et al. 2002).

## 2.12 Karzinome

Hypophysäre Karzinome sind sowohl beim Mensch als auch beim Tier sehr viel seltener als Adenome. Als Voraussetzung für die definitive Diagnose eines Karzinoms gilt sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin das Vorliegen zerebrospinaler oder systemischer Metastasen (Kiupel et al. 2008, Maitran 2009, Rosol, Gröne 2016). Lokal invasives Wachstum in den Hypothalamus oder umgebendes Weichteil- oder Knochengewebe kann auch bei Adenomen vorkommen und ist nicht beweisend für das Vorliegen eines Hypophysenkarzinoms (Kovacs et al. 2001, Kiupel et al. 2008, Maitran 2009). Einige schon beschriebene Karzinome könnten daher aufgrund nicht vorhandener Metastasen als invasive Adenome klassifiziert werden (Hosokawa et al. 1993, Puente 2003). Der Großteil der hypophysären Karzinome beim Mensch ist hormonell aktiv, wobei hier meist ACTH- (88%) bzw. PRL (33%)-produzierende Karzinome zu finden sind (Ragel, Couldwell 2004, Maitran 2009). Im Gegensatz hierzu sind Karzinome bei Tieren meist nicht endokrin aktiv, können jedoch zu erheblichen Funktionsstörungen durch den lokalen Masseneffekt sowie das invasive Wachstum führen. So kann es zum Beispiel durch die Zerstörung der Pars distalis und des neurohypophysären Systems zur Entwicklung eines Panhypopituitarismus oder Diabetes insipidus kommen (Capen, Sharon 1983). Es gibt jedoch auch einen Fall bei dem ein hormonell aktives Karzinom zur klinischen Entwicklung eines Cushing-Syndroms bei einem Hund ohne klinische Symptome eines Masseneffekts geführt hat (Boujon et al. 1991). Generell schwierig ist die Unterscheidung eines Adenoms von einem Karzinom auf rein histologischer Ebene da Zellpleomorphismus, hohe mitotische Aktivität und regressive Veränderungen wie Blutungen oder Nekrosen in gleichem Maß bei Adenomen und Karzinomen vorkommen können (Capen, Sharon 1983, Kiupel et al. 2008).

## 2.13 Sekundäre Tumore der Hypophyse

Primäre Gehirntumore sind die am häufigsten gesehenen intrakraniellen Tumore bei Hunden. Sekundäre oder metastatische Tumore hingegen erscheinen sehr selten (Moore et al. 1996). Demgegenüber wurde in einer Studie festgestellt, dass sekundäre intrakranielle Neoplasien bei Hunden häufiger vorkamen als primäre intrakranielle Neoplasien. Die meisten Hunde wurden nicht aufgrund neurologischer Symptome vorgestellt und falls doch, waren dies meist Wesensveränderung, Anfälle oder Polydipsie/Polyurie (Snyder et al. 2008). Die Hypophyse kann nur teilweise oder auch vollständig durch die Fernmetastasen zerstört sein. Aber auch eine lokale Invasion beispielsweise durch ein Osteosarkom ausgehend vom Schädelknochen, ein Ependymom, welches im Bereich des dritten Ventrikels entstehen kann, benigne oder maligne Meningiome, ausgehend von der Ventralfläche des Gehirns oder auch Gliome des Hypophysenstiels können zur Kompression oder Zerstörung verschiedener Hypophysenanteile führen (Saunders et al. 1951, Capen, Sharon 1983, Kiupel et al. 2008). Tumore die in die Hypophyse metastasieren werden in der Humanmedizin bei weniger als 1% der im Zuge suprasellärer oder sellärer Tumoren

durchgeführten transsphenoidalen Hypophysektomien verzeichnet wobei bis zu 5% der Patienten latente, also klinisch nicht relevante Metastasen im Bereich der Hypophyse aufweisen. In den letzten Jahrzehnten wurde ein Anstieg der beschriebenen Hypophysenmetastasen verzeichnet. Dies kann einerseits der durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten verlängerten Überlebenszeit, andererseits sicher auch der häufigeren Verwendung sensitiverer Diagnostika wie beispielsweise einer Magnetresonanztomographie erklärt werden (Fenner 1990, Komninos et al. 2004). Die häufigsten sekundären Tumoren der Hypophyse beim Tier beinhalten Lymphome bei Schafen, Hunden und Pferden, Melanome bei Pferden und Hunden sowie kanine Schilddrüsenkarzinome und kanine Mammakarzinome (Kiupel et al. 2008, Rosol, Gröne 2016). Gutierrez-Quintana und Mitarbeiter beschrieben einen Hund mit akuter Blindheit und zugrundeliegenden exokrinen Pankreaskarzinom-Metastasen in die Hypophyse (Gutierrez-Quintana et al. 2013).

In der Humanmedizin wird eine Prädilektionsstelle für Metastasen im Bereich des Hypophysenhinterlappens gesehen. Dies ist der direkten Blutversorgung durch die Carotiden geschuldet (Komninos et al. 2004). Beim Mensch treten metastatische Tumore der Hypophyse häufiger bei älteren Patienten mit diffusen malignen Erkrankungen auf. Als Ursprung der Metastasen sind meist Brust- (Magalhaes et al. 2014) oder Lungenkarzinome (Gulsin et al. 2016), aber auch Lymphome (Nakashima et al. 2013, Kumabe et al. 2015) zu finden. Als häufigstes Symptom wird in 70% der Fälle ein Diabetes insipidus gesehen (McCormick et al. 1989, Komninos et al. 2004). Die Therapiemaßnahmen wie beispielsweise chirurgische Eingriffe, Bestrahlungs- oder Chemotherapie oder auch der Beginn einer medikamentösen Therapie sind, genau wie die Prognose, abhängig von den jeweiligen Symptomen sowie dem Ausmaß der systemischen Erkrankung (McCormick et al. 1989, Ruelle et al. 1992, Komninos et al. 2004).

## 2.14 Hypopituitarismus

Eine Unterfunktion der Hypophyse tritt bei Verlust oder Fehlen von 75% oder mehr hypophysären Gewebes auf. Sie kann kongenitalen Ursprungs sein, dies ist jedoch sehr selten. In den meisten Fällen ist ein raumfordernder Prozess im Bereich der Hypophyse die häufigste Ursache eines Hypopituitarismus, wie beispielsweise Hypophysentumoren, Tumormetastasen oder Hypophysenzysten. Generell kann jede Masse im Bereich der Sellaregion durch expansives Wachstum Druck auf die benachbarten Hypophysenzellen und somit eine hypophysäre Unterfunktion auslösen. Weitere Gründe können Traumata oder Blutungen im Kopfbereich sowie therapeutische Maßnahmen im Zuge einer Operation darstellen. Darüber hinaus kommen eine hypophysäre Apoplexie oder eine ischämische Nekrose, wie es teilweise bei einer Schwangerschaft auftreten kann, für die Entstehung eines Hypopituitarismus in Frage. Bei einer ischämischen Nekrose kommt es im Laufe der Schwangerschaft zu einer physiologischen Vergrößerung der Hypophyse, jedoch ohne gleichzeitig erhöhte Blutversorgung der Adenohypophyse. Eine ischämische Nekrose kann auch bei Krankheitsbildern wie beispielsweise einer disseminierten

intravasalen Gerinnung, erhöhtem intrakraniellem Druck oder einem Trauma im Kopfbereich auftreten (Maitran 2009).

### 2.14.1 Hypophysärer Zwergwuchs

Jeder Defekt während der embryonalgeschichtlichen oder auch späteren Entwicklung der Hypophyse kann sich in Form eines einzelnen oder auch mehrfachen Hormonmangels äußern. Bei Hunden ist der kongenitale Mangel an Wachstumshormon, der hypophysäre Zwergwuchs, das am häufigsten gesehene Phänomen eines Hormondefizits. Der deutsche Schäferhund ist die am häufigsten betroffene Rasse, jedoch sind auch Kreuzungen mit erkrankten Schäferhunden (Voorbij et al. 2014) oder auch andere Hunderassen wie beispielsweise der Karelische Bärenhund von der Erkrankung betroffen (Andresen, Willeberg 1977). Als weiterer Grund für die Entwicklung eines hypophysären Zwergwuchses ist die unzureichende Sekretion von Wachstumshormon aufgrund eines Kraniopharyngioms bei Hunden zu sehen (Willeberg et al. 1975).

Ursprünglich gingen Muller-Peddinghaus und Mitarbeiter von einer Druckatrophie der Adenohypophyse aus, welche durch die Persistenz einer Zyste der Rathke'schen Tasche erklärt wurde (Muller-Peddinghaus et al. 1980). Jedoch zeigten Kooistra und Mitarbeiter auch Fälle von hypophysärem Zwergwuchs mit nur sehr kleinen Zysten, welche aufgrund ihrer Größe weniger für eine Druckatrophie verantwortlich gemacht werden konnten, sodass ein Defekt in der Differenzierung des kraniopharyngealen Ektoderms in normale, hormonproduzierende Zellen der Adenohypophyse in diesen Fällen wahrscheinlicher erscheint (Kooistra et al. 2000). Wie schon bei Ratten beobachtet kommt es durch den Defekt in der Differenzierung der hormonproduzierenden Zellen zu einer Anhäufung proteinähnlichen Materials welches Wasser anzieht und somit in zystischen Veränderungen resultiert welche sich im Laufe der Zeit vergrößern (Benjamin 1981, Kooistra et al. 1998). Die zystischen Veränderungen scheinen somit vielmehr das Resultat als die Ursache der Hormondefizienz zu sein. Andresen und Willeberg beschrieben bei deutschen Schäferhunden das Vorliegen eines autosomal-rezessiven Erbgangs als Ursache für die Entwicklung eines hypophysären Zwergwuchses (Andresen, Willeberg 1976). Bei hereditärem hypophysären Zwergwuchs ist der Phänotyp charakterisiert durch das Fehlen eines oder mehrerer hypophysärer Hormone. Kooistra und Mitarbeiter zeigten beim deutschen Schäferhund einen Mangel an GH, TSH und Prolaktin sowie einer beeinträchtigten Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH (Kooistra et al. 2000). Im Gegensatz dazu ist die ACTH-Sekretion bei deutschen Schäferhunden mit hypophysärem Zwergwuchs nicht immer beeinträchtigt. Der hypophysäre Zwergwuchs bei Menschen und auch Ratten steht im Zusammenhang mit einer Mutation im Transkriptions-Faktor des Pit-1-Gen (Li et al. 1990), der des deutschen Schäferhundes in einem Defekt des LHX3-Gens (Rosol, Gröne 2016).

Klinisch unterscheiden sich die betroffenen Hundewelpen meist bis zum zweiten Lebensmonat nicht von ihren Wurfgeschwistern. Ab diesem Zeitpunkt zeigen sie ein deutlich langsameres Wachstum. Sie fallen durch ihren proportionierten Zwergwuchs, das Beibehalten ihres Welpenfells und eine bilaterale symmetrische

Alopezie auf. Mit der Zeit kann sich diese Alopezie auf den ganzen Körper ausdehnen und auch zu deutlichen dermatologischen Veränderungen wie beispielsweise Hyperkeratose und Hyperpigmentation führen. Des Weiteren können der Zahnwechsel und der Schluss der Epiphysenfugen verzögert stattfinden. Auch können Reproduktionsstörungen oder zentralnervöse Störungen durch expansives Wachstum der Zyste oder eines Kraniopharyngioms auftreten (Greco 2012).

Eine definitive Diagnosestellung des hypophysären Zwergwuchses bedarf der Messung der Wachstumshormonkonzentration im Serum. Dies ist jedoch nur in Speziallaboren möglich, darüber hinaus können die Basalwerte auch bei gesunden Tieren niedrig sein weshalb ein Stimulationstest durchgeführt werden sollte. Generell können hierfür GHRH, alpha-adrenerge Medikamente wie Clonidin und Xylazin oder Ghrelin verwendet werden, wobei bei Tieren mit hypophysärem Zwergwuchs oft kein signifikanter Anstieg der GH-Konzentration nach Verabreichung des Stimulans festgestellt wurde (Eigenmann, Eigenmann 1981, Bhatti et al. 2006). Alternativ kann die Bestimmung des Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) durchgeführt werden. Dieser ist bei Hunden mit hypophysärem Zwergwuchs niedrig, überdies ist er, im Gegensatz zum Wachstumshormon, weniger speziesspezifisch (Willeberg et al. 1975, Jensen, Hoier 1995).

Therapeutisch kann zunächst durch die Gabe von Prednisolon und Thyroxin versucht werden die Auswirkungen des Mangels an Adrenokortikotropin und Thyreotropin zu reduzieren. Die Supplementierung heterologen Wachstumshormons erzielt gute Effekte, Wachstumshormon ist jedoch schwer zu erhalten und teuer. Ein anderer therapeutischer Ansatz macht sich die Tatsache zunutze, dass das kanine Mammagewebe unter dem Einfluss synthetischer Progesteronverbindungen, wie beispielsweise Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Proligeston, Wachstumshormon produziert. Trotz eines guten Anstiegs des GH- und IGF-1-Plasmaspiegels durch die Therapie mit MPA und Proligeston sind die Nebenwirkungen wie sich entwickelnde Pyodermien, Akromegalie oder zystische Endometriumhyperplasie nicht zu vernachlässigen (Kooistra et al. 1998, Knottenbelt, Herrtage 2002).

Die Prognose bei betroffenen Individuen ist vorsichtig, bei einer Kombination aller zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel allerdings deutlich besser als nur bei einer Therapie mit Glukokortikoiden und Thyreoidhormonen alleine. Meist versterben die Hunde trotz Therapie zwischen 3 und 8 Jahren aufgrund von Infektionen, degenerativen Erkrankungen oder neurologischer Dysfunktionen. Ob dies aufgrund endokrinologischer Defizite und fortschreitender Vergrößerung der Hypophysenzyste oder auch einer Kombination aus beidem zu erklären ist kann nicht eindeutig gesagt werden (Feldman, Nelson 1996).

### 2.14.2 Diabetes insipidus

Charakterisiert ist der Diabetes insipidus (DI) durch eine Dysfunktion des Wassermetabolismus. Klinisch am auffallendsten ist hierbei eine bestehende Polyurie, ein sehr geringes spezifisches Uringewicht und Polydipsie. Es lassen sich

zwei Arten des DI unterscheiden, der zentrale und der nephrogene Diabetes insipidus, wobei jeweils ein Mangel bzw. eine unzureichende Wirkung des Antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin) zugrunde liegt. Ursächlich für den zentralen Diabetes insipidus ist eine inadäquate Produktion von Vasopressin (ADH). Der Mangel an ADH kann absolut oder partiell sein. Ein absoluter Mangel an ADH bewirkt eine persistierende Hyposthenurie und schwere Diurese. Bei Katzen und Hunden mit absolutem Mangel an ADH bleibt die Hyposthenurie (urinspezifisches Gewicht $\leq$ 1.006) auch bei starker Dehydratation bestehen. Hunde und Katzen mit einem partiellen Mangel und somit auch partiellem DI zeigen ebenfalls eine Hyposthenurie sowie ein deutliche Diurese, allerdings können diese Tiere während der Restriktion von Wasser das spezifische Gewicht des Urins in den isosthenurischen Bereich (1.008-1.015), jedoch meist nicht darüber, erhöhen. Die Fähigkeit zur maximalen Konzentration des Urins ist abhängig von der Schwere des Mangels an ADH, das heißt, je schwerwiegender der Mangel desto weniger gut kann während einer Dehydratationsphase der Urin konzentriert werden. Der nephrogene Diabetes insipidus zeichnet sich durch das Unvermögen der renalen Tubuli auf normal zirkulierendes ADH anzusprechen oder einen Mangel dieser Rezeptoren aus. Die Plasma-ADH-Konzentration bei Tieren mit nephrogenem DI ist normal oder erhöht. Auch der nephrogene DI wird unterteilt in eine primäre oder sekundäre/erworbene Form, wobei die primäre Form als sehr selten gilt, meist im Zeitraum der ersten 8 - 12 Lebenswochen auftritt und somit eine kongenitale Ursache vermutet wird (Nelson 2015). Ursachen für den sekundären beziehungsweise erworbenen nephrogenen DI sind vielfältig. Beispiele hierfür sind bakterielle Endotoxine im Rahmen einer Pyometra, Hyperkalzämie, Leberinsuffizienz und portosystemische Shunts, Hyper- sowie Hypoadrenokortizismus und viele mehr (Greco 2012, Goldstein, Deborah 2015, Nelson 2015). Bezüglich der Pathophysiologie lässt sich als Ursache für einen zentralen Diabetes insipidus entweder eine Zerstörung der Produktionsstelle für ADH, also im Bereich des Nervus supraopticus oder paraventricularis, und/oder der Verlust der Axone, welche für den Transport des ADH vom Hypothalamus in die Speicherungs- und Freisetzungsorte des Hypophysenhinterlappens zuständig sind, finden. Zentraler Diabetes insipidus, als häufigste Form des Diabetes insipidus, kann nochmals klassifiziert werden in primären (idiopathischen und kongenitalen DI) oder sekundären DI. Der idiopathische Diabetes insipidus ist die häufigste Form und kann bei jeder Rasse, beiden Geschlechtern und in jedem Alter auftreten (Nelson 2015). Die autoimmune Hypophysitis wird beim Mensch als Ursache für einen idiopathischen Diabetes insipidus diskutiert (Salvi et al. 1988). In einigen Fällen von zentralem Diabetes insipidus beim Mensch wurden Autoantikörper für ADH-sezernierende hypothalamische Zellen gefunden, was bei der Form des idiopathischen Diabetes insipidus für ein autoimmunes Geschehen spricht (Scherbaum et al. 1986). Auch bei Hunden konnte eine lymphozytäre Hypophysitis als Ursache für einen Diabetes insipidus gefunden werden (Meij et al. 2012). Bei Ratten tritt Diabetes insipidus auch in hereditärer Form aufgrund eines autosomal-semirezessiven Erbgangs auf (Valtin, Schroeder 1964). Sekundärer Diabetes insipidus begründet sich meist in Störungen im Hypothalamus-Neurohypophysen-System. Beim Mensch ist dies in den meisten Fällen bedingt durch Gehirnoperationen, Schädel-Hirn-Traumata, immun-mediierte Erkrankungen und Neoplasien (Agha, Thompson 2006, Hannon et al. 2011). Bei Hunden sind expandierende Zysten, inflammatorische Granulome, Traumata im

Kopfbereich aber vor allem auch Tumore der Adenohypophyse als Ursache für einen sekundären Diabetes insipidus zu sehen. Durch das inkomplette Diaphragma sellae und die nur sehr flach ausgebildete Sella turcica können Adenome leicht nach dorsal expandieren und somit eine Kompression des Hypophysen-Neurohypophysen-Systems erwirken (Koestner, Capen 1967, Greco 2012, Nelson 2015). Bei Hunden kann ein transienter oder permanenter Diabetes insipidus nach transsphenoidaler Hypophysektomie im Zuge der Behandlung eines hypophysenabhängigen Hyperadrenokortizismus beobachtet werden (Hanson et al. 2005). Tumore, welche mit Diabetes insipidus bei Tieren in Verbindung gebracht werden können, beinhalten Kraniopharyngiome (Neer, Reavis 1983) und chromophobe Adenome (Goossens et al. 1995) aber beispielsweise auch primär intrakranielle Tumor wie Lymphome, wie der Fall einer Katze zeigt (Simpson et al. 2011).

Für die Diagnose ist es wichtig, alle anderen Ursachen welche für eine Polydipsie (PD) oder Polyurie (PU) in Frage kommen könnten, auszuschließen. Ein spezifisches Gewicht des Urins von >1.030 schließt eine persistierende PD/PU aus (Panciera 2007). Des Weiteren sollte eine komplette Blutuntersuchung, eine bakteriologische Urinuntersuchung, eine Abdomensonographie, sowie zum Ausschluss eines Hyperadrenokortizismus ein low-dose Dexamethason-Suppressions-Test und/oder die Bestimmung des Urin-Kortisol-Kreatinin-Verhältnisses durchgeführt werden. Um den Verdacht eines Hypoadrenokortizismus zu widerlegen wird eine Bestimmung des basalen Kortisolspiegels empfohlen. Der Ausschluss eines portosystemischen Shunts wird durch weitere Tests wie die prä- und postprandiale Bestimmung der Serumgallensäuren durchgeführt. Diese Screeningtests sind bei Tieren mit zentralem DI, primär nephrogenem DI sowie bei psychogenen Trinkern normal. Auch eine MRT kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose wird anschließend durch die Durchführung des Durstversuches sowie einer Versuchstherapie mit Desmopressin realisiert (Panciera 2007, Nelson 2015).

Ein therapeutisches Eingreifen ist nicht unbedingt nötig, solange die Tiere ungehinderten Zugang zu Wasser haben und es der Besitzer tolerieren kann beziehungsweise mit der Haltung des Tieres vereinbar ist und vor allem die Polydipsie und Polyurie kein Problem darstellen. Als Medikament der Wahl hat sich Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP), ein synthetisches Analogon des Vasopressins, herausgestellt (Harb et al. 1996, Fukuda et al. 2003, Panciera 2007, Nelson 2015). Nachteil der Behandlung mit Desmopressin ist einerseits die mögliche Entwicklung einer teils sehr schwerwiegenden Hyponatriämie sowie die hohen Kosten des Medikaments für die Besitzer (Vande Walle et al. 2007, Achinger et al. 2014). Die Prognose bei idiopathischem oder kongenitalem Diabetes insipidus ist sowohl bei nicht behandelten als auch bei behandelten Tieren gut, sie können trotz der Erkrankung eine sehr gute Lebenserwartung besitzen. Prognostisch begrenzende Faktoren sind meist die Compliance der Besitzer und, bei Entzug von Wasser für nur wenige Stunden, die Entwicklung einer möglicherweise lebensbedrohlichen Hypernaträmie, hypertonischen Dehydratation oder neurologischer Symptome. Tiere mit aggressiven hypothalamischen oder hypophysären Tumoren haben eine deutlich schlechtere Prognose, welche vor allem auch von der Grunderkrankung und den jeweilig therapeutischen Möglichkeiten abhängig ist (Nelson 2015).

## 2.15 Tumore der Neurohypophyse

Zu den sehr seltenen Tumoren der Neurohypophyse gehören die Granularzelltumore und die Pituizytome.

### 2.15.1 Granularzelltumore

Granularzelltumore können in verschiedenen Bereichen des Körpers entstehen. Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin sind Granularzelltumore der Hypophyse, im Speziellen der Neurohypophyse, sehr selten. Es wird angenommen, dass sie von einem speziellen Zelltyp der Pituizyten, den „granular cells“, ausgehen (Takei et al. 1980, Moriyama et al. 1996). Histologisch zeigen die polygonalen Zellen reichlich fein granuliertes eosinophiles Zytoplasma (Kiupel et al. 2008, Park et al. 2015) und können von hypophysären Adenomen durch die Verwendung endokriner Marker für adenohypophysäre Zellen, wie zum Beispiel Chromogranin A, GH und ACTH, unterschieden werden (Nakamura et al. 1990). Hingegen reagieren sie immunhistochemisch positiv für neuroendokrine Marker wie CD68 und NSE (neuronenspezifische Enolase) sowie gelegentlich GFAP (glial fibrillary acidic protein). Gleichzeitig sind sie bezüglich einer immunhistochemischen Reaktion mit S-100-Protein meist negativ (Inci et al. 2004, Lopes et al. 2004) . Auch bei den Granularzelltumoren ist, wie bei vielen Tumoren des Nervensystems, die klinische Präsentation abhängig von der Größe und Lokalisation des Tumors. Als therapeutisches Mittel steht vor allem ein neurochirurgischer Eingriff mit möglichst vollständiger Entfernung des Tumors im Vordergrund (Park et al. 2015).

### 2.15.2 Pituizytome

Pituizytome sind benigne Neoplasien ausgehend von den Pituizyten, den in der Neurohypophyse beziehungsweise im Infundibulumstiel dominierenden kernhaltigen Zellen (Brat et al. 2000). Beim Tier wurden sie bis jetzt nur sehr selten, beispielsweise bei Katzen (Zaki et al. 1975) oder Ratten (Moroki et al. 2015) gesehen. In der Humanmedizin sind sie nach den Granularzelltumoren die häufigste Art von Tumoren der Neurohypophyse (Kowalski et al. 2004). Die Hauptsymptome wie Gesichtsfeldeinschränkungen und Sehstörungen, Kopfschmerzen, Hypopituitarismus oder auch Epilepsie sind dem lokalen Masseneffekt des Tumors zuzuschreiben und somit auch abhängig von der Lokalisation und Größe des Tumors. Als therapeutisches Mittel der Wahl steht die chirurgische Resektion zur Verfügung (Yang et al. 2016). Trotz der oft schwierigen Unterscheidung zu anderen Tumoren der Region sind Pituizytome histologisch relativ gut durch ihre spindelförmigen Zellen und dem Mangel an Immunoreaktivität für neuroendokrine Marker sowie das Fehlen der Hypophysenhormone zu erkennen (Shah et al. 2005).

# 3. Material und Methoden

## 3.1 Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum

Die untersuchten Gewebeproben entstammen dem Einsendungs- und Sektionsmaterial des Instituts für Tierpathologie der LMU München. Insgesamt wurden 71 veränderte Hypophysen, davon 34 von Hunden, 26 von Ratten und 11 von Katzen, die im Zeitraum zwischen dem Jahr 1994 und 2014 entnommen wurden, untersucht. Alle Proben waren bereits in Paraffin eingebettet. Für die weiteren Untersuchungen wurden neben H&E gefärbten Präparaten Sonderfärbungen und Immunhistochemische Färbungen angefertigt und ausgewertet.

Für jede Tierart wurden Eingangsnummer, Alter, Geschlecht, Rasse und Vorbericht erfasst und in der Tabelle 5 für die Hunde, der Tabelle 9 für die Ratten und der Tabelle 13 für die Katzen im Anhang dokumentiert.

## 3.2 Makroskopisch-Anatomische Beschreibung der Tumoren

Die Hypophysen wurden bei der Sektion durch die Mitarbeiter der LMU München nach Eröffnung des sich darüber erstreckenden Dura-Segels entnommen. Die sie umgebenden Durateile sowie knöchernen Anteile wurden entfernt und die Hypophysen makroskopisch hinsichtlich Änderungen der Form, Farbe und Konsistenz beurteilt. Dies wurde nur bei den makroskopisch auffällig veränderten Hypophysen durchgeführt.

Die hier erbrachten Ergebnisse sind als pathologisch-anatomische Beschreibung in Tabelle 6 für die Hunde, Tabelle 10 für die Ratten und Tabelle 14 für die Katzen im Anhang erfasst.

## 3.3 Vorbereitung für die Einbettung

Die Hypophysen wurden mindestens 24 Stunden auf einem Taumler (Heidolph Polymax 2040, NeoLab Heidelberg) in 4%iger Formaldehydlösung immersionsfixiert, in ca. 1 mm dicke Scheiben geschnitten und in die dafür vorgesehenen Kapseln für die Paraffineinbettung verbracht. Je nach Größe wurden die Präparate lamelliert, halbiert oder in toto eingebettet.

## 3.4 Einbettungsverfahren

Die Entwässerung und Einbettung der Proben erfolgten im Autotechnikon (Histomaster Modell 2050/Di, Bavimed, Birkenau) nach folgendem Protokoll:

- 30 Min. spülen mit Aqua dest.
- 2 x 1,5h 70%iges Äthanol
- 2 x 1,5h 96%iges Äthanol
- 2 x 1,5h 100%iges Äthanol
- 2 x 30Min. Xylol (Isomerengemisch W. Graen GmbH&Co., München)
- 1,5h Xylol
- 2h Paraffin 60°C (Sherwood Medical, St. Louis, USA)
- 3h Paraffin 60°C

Anschließend wurden die Proben in der Ausgießstation (TBS 88 Paraffin Embedding, Medite Medizintechnik, Burgdorf) in die Paraffinblöcke gegossen.

## 3.5 Schnittherstellung und Färbetechnik

Von den Paraffinblöcken wurden 2-3 µm dicke Schnitte am Rotationsmikrotom (HM 315, Mikrom, Walldorf) angefertigt, in einem 40°C warmen Wasserbad (Daglef Patz, Wankendorf) gestreckt und auf Objektträger aufgezogen (Engelbrecht, Edermünde). Die anschließende Trocknung erfolgte für mindestens 24 Stunden im Trockenschrank (Memmert, Schwabach). Für Turnbull-Blau und immunhistochemische Färbungen wurden die Schnitte auf spezielle Objektträger (Star Frost, Engelbrecht, Edermünde) aufgezogen.

Die Schnitte wurden durch eine 10-minütige Behandlung mit Xylol entparaffiniert und durchliefen anschließend eine absteigende Alkoholreihe (100%, 96%, 70%). Schlussendlich ist noch ein Verbringen in Aqua dest. nötig um die Schnitte für die anschließenden Färbungen vorzubereiten.

Je nach den zu untersuchenden Aspekten wurden verschiedene Färbetechniken angewandt (Hämalaun-Eosin-Färbung, Giemsa-Färbung, Masson-Trichrom-Färbung, Turnbull-Blau-Färbung).

Nach Beendigung der jeweiligen Färbemethode wurden die Schnitte wieder entwässert, in Xylol verbracht und mit Histokitt/Coverquick eingedeckt.

### 3.5.1 Hämalaun-Eosin-Färbung

Färbung nach folgendem Schema:

- 10 Minuten Xylol (SAV-Liquid Production GmbH, XTR-5000)
- Absteigende Alkoholreihe (100%, 90%, 70%)
- 5 Minuten Mayer´s Hämalaun (Merck, Darmstadt, Nr.: 109249)
- 5 Minuten warm wässern (Bläuen)
- Differenzierung in 0,5%igem HCL-Alkohol (s. 9.2.2)
- 5 Minuten warm wässern

- 2 mal in Eosin-Lösung tauchen (je nach Frischezustand der Lösung, s. 9.2.1.1)
- 5 Minuten warm wässern
- Spülung in Aqua dest.
- Verbringen in aufsteigende Alkoholreihe (70%, 96%, 100%)
- Verbringen in Xylol
- Eindecken mit Histokitt (Karl Hecht GmbH, Sondheim, Nr.: 1025)

### 3.5.2 Masson-Trichrom-Färbung

- 10 Minuten Xylol
- Absteigende Alkoholreihe (100%, 90%, 70%)
- 5 Minuten Weigert´s Eisenhämatoxylin (s. 9.2.3.1)
- 5 Minuten warm wässern (fließend)
- Differenzierung in 0,5%igem HCL-Alkohol
- 5 Minuten warm wässern (fließend)
- 15 Minuten Verbringen in rote Farbe (s. 9.2.3.3)
- Kurzes Verbringen in Aqua dest.
- 3x Eintauchen in 0,5%iger Essigsäure (s. 9.2.3.6)
- 3 Minuten Phosphorwolframsäure-Orange G (s. 9.2.3.4)
- Kurz Verbringen in Aqua dest.
- 3x Eintauchen in 0,5%iger Essigsäure
- Einbringen in Anilinblau für max. 30s (s. 9.2.3.5)
- Kurzes Verbringen in Aqua dest.
- Kurzes Spülen in 0,5%iger Essigsäure
- Aufsteigende Alkoholreihe (70%, 96%, 100%))
- Verbringe in Xylol
- Eindecken mit Histokitt
-

### 3.5.3 Giemsa-Färbung

- 10 Minuten Xylol
- Absteigende Alkoholreihe (100%, 90%, 70%)
- 1h in Giemsa-Gebrauchslösung im Wasserbad (s. 9.2.4.1)
- Spülung in Aqua dest.
- Differenzierung in 0,5%-iger Essigsäure für ca. 1s (bis zum Farbumschlag von blau nach rot, s. 9.2.4.2)
- 2s in 96%igem Alkohol
- 2x 2s in 100%igem Alkohol
- Verbringen in Xylol
- Eindecken mit Histokitt

### 3.5.4 Turnbullblau-Färbung nach Quinckes

- 10 Minuten Xylol
- Absteigende Alkoholreihe (100%, 90%, 70%)
- 1 Stunde in 10%igem Ammoniumsulfid (s. 9.2.5.1)
- Spülung in Aqua dest.
- Verbringen für 10 Minuten in 20%igem Kaliumhexacyanoferrat (s. 9.2.5.2)
- Spülung in Aqua dest.
- 5 Minuten in 0,1%igem Kernechtrot (s. 9.2.5.3)
- Spülung in Aqua dest.
- Verbringen in aufsteigende Alkoholreihe (70%, 96%, 100%)
- Verbringen in Xylol
- Eindecken mit Histokitt

## 3.6 Immunhistochemie

Bei allen Präparaten erfolgte eine Immunhistochemische Untersuchung auf Adrenokortikotropes Hormon (ACTH), Prolaktin (PRL), Somatotropin (GH), luteotropes Hormon (LH), thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) sowie bei den Hunden und Katzen jeweils noch eine Untersuchung auf melanozytenstimulierendes Hormon (MSH).

Des Weiteren wurden einzelne Schnitte auf CD3- und CD20- Antigene untersucht. Bei einigen Proben wurde noch ein Nachweis von glial fibrillary acidic protein (GFAP) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Immunhistochemischen Untersuchung sind in der Tabelle 8 für die Hunde, der Tabelle 12 für die Ratten sowie der Tabelle 16 für die Katzen im Anhang dokumentiert.

Die Paraffinschnitte wurden wie folgt behandelt:

- Trocknung der Schnitte im Trockenschrank (Memmert, Schwabach) bei 37°C für 24h
- Entparaffinierung der Schnitte in Xylol (Isomerengemisch, SAV-Liquid Production GmbH, XTR-5000)
- Durchlaufen einer absteigenden Alkoholreihe (2x100%, 2x96%, 1x70% Äthanol, 1x Aqua dest.)
- Demaskieren der Antigene (Mikrowelle, 2x10 Min., anschließend 20 Min. abkühlen)
- Blockieren der endogenen Peroxidase: 15 Min. in 1% $H_2O_2$ (s. 9.3.2)
- 10 Min. spülen der Schnitte in TBS (Tris-Buffered-Saline), pH 7,6 (s. 9.3.1)
- 30 Min. Inkubieren mit Normalserum, Verdünnung 1:10
- Inkubieren mit 1. Antikörper
- 10 Min. spülen mit TBS, pH 7,6
- 1h Inkubation mit 2. Antikörper
- 10 Min. spülen mit TBS, pH 7,6

- 30 Min. inkubieren mit Avidin-Biotin-Komplex (Vector: Pk-6.100, s. 9.3.3), Verdünnung 1:100
- 10 Min. spülen mit TBS, pH 7,6
- Zugabe des Substrats Chromogen DAB (3,3-Diaminobenzidintetrahydrochloriddihydrat)) mit je 1 µl/ml $H_2O_2$ für 2 bis 5 Minuten, optische Kontrolle (s. 9.3.7)
- 5 Min. wässern in fließendem Leitungswasser zum Stoppen der Reaktion
- 1 Min. gegenfärben mit Hämalaun
- 5 Min. wässern in fließendem Leitungswasser
- Aufsteigende Alkoholreihe (2x100%, 2x96%, 1x70% Äthanol, 1x Aqua dest.)
- Verbringen der Schnitte in Xylol
- Eindecken mit Histokitt

Verdünnungen wurden mit TBS, pH 7,6 angefertigt.

### 3.6.1 Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)

Nach dem Schema in Kapitel 3.6 wurden die jeweiligen Hormone wie folgt angefärbt:

- 2x10 Min. demaskieren in der Mikrowelle mit A+B-Puffer (s. 9.3.5), anschließend 20 Min. abkühlen
- 30 Min. Inkubieren mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- 1h Inkubation mit 1. Antikörper: rabbit anti human ACTH (Dako, USA, Code-Nr.: A571), Verdünnung 1:1000
- 50 Min. Inkubation mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.2 Melanozytenstimulierendes Hormon (MSH)

Modifizierung der Immunhistochemie anhand des Schemas in Kapitel 3.6 mit folgenden Schritten

- Protease K (Dako, USA, Code. Nr.: S3020) für 10 Min. bei 37°C in einer feuchten Kammer
- 30 Min. inkubieren mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- 1h Inkubieren mit 1. Antikörper: rabbit anti human αMSH (Enzo life sciences; MZ 1111)
- 50 Min. Inkubieren mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.3 Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

Modifikation des Schemas aus Kapitel 3.6 durch folgende Schritte:

- Demaskierung in der Mikrowelle mit A+B-Puffer: 2x10 Minuten, anschließend 20 Min. abkühlen
- 30 Min. inkubieren mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- Inkubation mit 1. Antikörper, Hunde/Katzen 1h, Ratten über Nacht bei 4°C: rabbit anti rat TSH (Dr. Parlow, USA, AFP-1-9-15); Verdünnung 1:250
- 50 Min. Inkubation mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.4 Luteotropes Hormon (LH)

Folgende Schritte des Schemas in Kapitel 3.6 wurden hierbei verändert:

- Keine Vorbehandlung/Demaskierung
- 30 Min. Inkubation mit Normalserum: Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- Inkubation mit 1. Antikörper
    - Hunde/Katzen 1h: mouse anti bovine LHβ (Dr. Roser, USA, Clone 518B7), Verdünnung 1:25.0000
    - Ratten über Nacht bei 4°C: rabbit anti rat LHβ (Dr. Parlow, USA, Chiffre: AFP-2-11-27), Verdünnung 1:16.000
- 50 Min. Inkubation mit 2. Antikörper:
    - Hunde/Katzen: biotinylated goat anti mouse Immunoglobulins (Dako, Dänemark, LOT: 20014651), Verdünnung 1:200
    - Ratten: biotinylated. goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.5 Prolaktin (PRL)

Das Schema aus Kapitel 3.6 wurde mit folgenden Schritten verändert:

- Keine Vorbehandlung/Demaskierung
- 30 Minuten Inkubation mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- Inkubation mit 1. Antikörper
    - Hunde/Katzen 60 Min.: rabbit anti human PRL (Dako, USA, Code. Nr.: A569), Verdünnung 1:1000
    - Ratten über Nacht bei 4°C: rabbit anti rat PRL (Dr. Martinat, Frankreich, Chiffre: 19602), Verdünnung 1:4000
- 50 Min. Inkubieren mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.6 Somatotropes Hormon (STH/GH)

Für die Immunhistochemische Untersuchung auf GH wurde das Schema aus Kapitel 3.6 in folgenden Schritten durchgeführt:

- Keine Vorbehandlung/Demaskierung
- 30 Minuten Inkubation mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- Inkubation mit 1. Antikörper
    - Hunde/Katzen 60 Min.: mouse anti bovine Somatotropin, Verdünnung 1:250
    - Ratten über Nacht bei 4°C: rabbit anti rat GH (Dr. Parlow, USA, ohne Chiffre), Verdünnung 1:5.000
- 50 Min. Inkubation mit 2. Antikörper:
    - Hunde/Katzen: biotinylated goat anti mouse Immunoglobulins (Dako, Dänemark, LOT: 20014651), Verdünnung 1:200
    - Ratten: biotinylated. goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.7 CD3

Zur Untersuchung auf CD3-Antikörper wurde das Schema, wie nachfolgend beschrieben, verändert.

- Demaskierung mit TRIS/EDTA pH9,0 (s. 9.3.6)
- 30 Minuten Inkubation mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- 1h Inkubieren mit 1. Antikörper: rabbit anti human CD3 (Dako, Dänemark, Code-Nr.: A0452), Verdünnung 1:100
- 50 Minuten Inkubation mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.8 CD20

Das Schema aus Kapitel 3.6 wurde mit folgenden Schritten durchgeführt.

- Keine Vorbehandlung/Demaskierung
- 30 Min. Inkubation mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- 1h Inkubation mit 1. Antikörper: rabbit anti human CD20 (Thermo Scientific, USA, Code-Nr.: RB-9013), Verdünnung 1:400
- 50 Min. Inkubation mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924), Verdünnung 1:200

### 3.6.9 Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

Modifizierung des Schemas aus Kapitel 3.6 wie folgt:

- Keine Vorbehandlung/Demaskierung
- 20 Min. Inkubation mit Normalserum Ziege (MP, Frankreich, Code-Nr.: MP-10530), Verdünnung 1:10
- 50 Min. Inkubation mit 1. Antikörper: rabbit anti bovine GFAP (Dako, USA, Code-Nr.: A561), Verdünnung 1:500
- 40 Min. Inkubation mit 2. Antikörper: biotinylated goat anti rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, LOT: ZA0924),), Verdünnung 1:200

## 3.7 Lichtmikroskopische Untersuchungen

Alle Hypophysentumoren wurden lichtmikroskopisch anhand von HE gefärbten Schnitten qualitativ histologisch untersucht. Bei Bedarf kamen Sonderfärbungen zum Nachweis von Entzündungszellen (Giemsa Färbung), Bindegewebe (Masson Trichrom Färbung) und Eisen (Turnbull-Blau Färbung) zum Einsatz. Darüber hinaus wurden die Tumoren hinsichtlich der Hormonabundanz charakterisiert und letztlich eine Diagnose zur Art des Tumors gestellt. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sind in Tabelle 7 für die Hunde, Tabelle 11 für die Ratten und Tabelle 15 für die Katzen im Anhang dokumentiert.

# 4. Ergebnisse

## 4.1 Hypophysenveränderungen der Hunde

Insgesamt wurden die Hypophysen von 34 Hunden untersucht (Abbildung 3). Hierbei zeigten 20 Hunde (58,8%) nur ein Adenom, und vier (11,8%) eine fokale Hyperplasie in der Pars distalis. Drei Hunde (8,8%) wiesen sowohl ein Adenom als auch eine Hyperplasie der hypophysären Zellen auf. Weitere sechs Tiere (17,6%) zeigten eine Zyste im Bereich der Hypophyse. Bei einem Hund (2,9%) wurde ein T-zellreiches B-Zelllymphom des Telencephalons mit Beteiligung der Hypophyse diagnostiziert.

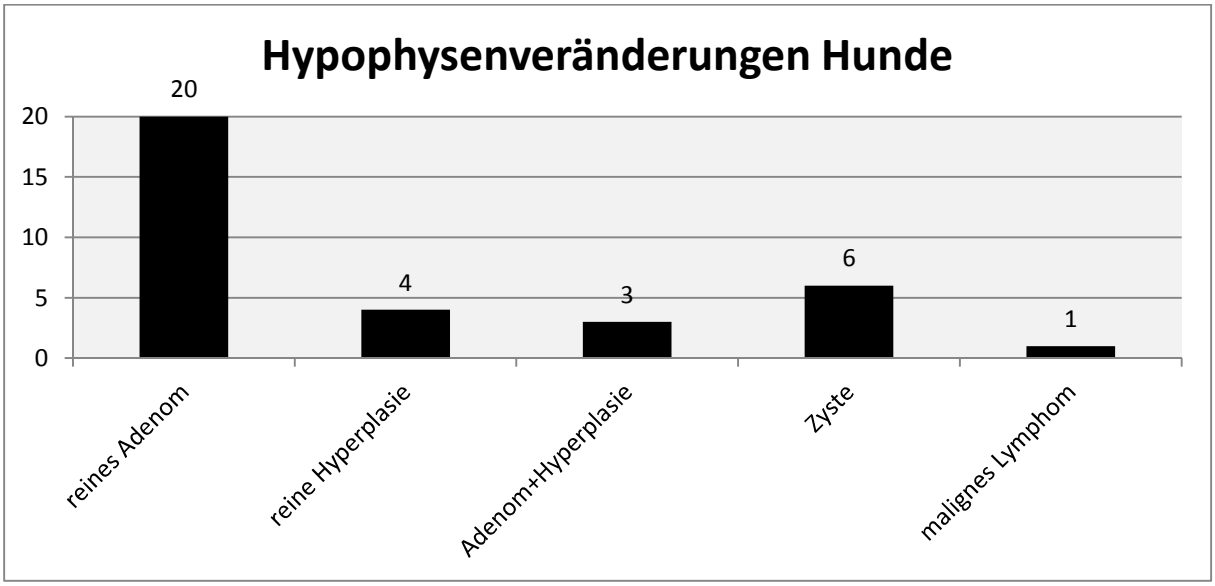


**Abbildung 3 Art der Hypophysenveränderungen der Hunde**

### 4.1.1 Patientendaten

#### 4.1.1.1 Alter

Die Hunde wurden in vier Altersgruppen eingeteilt, welche in Abbildung 4 dargestellt sind. Das jüngste Tier war 2 Jahre, das älteste 15 Jahre alt.

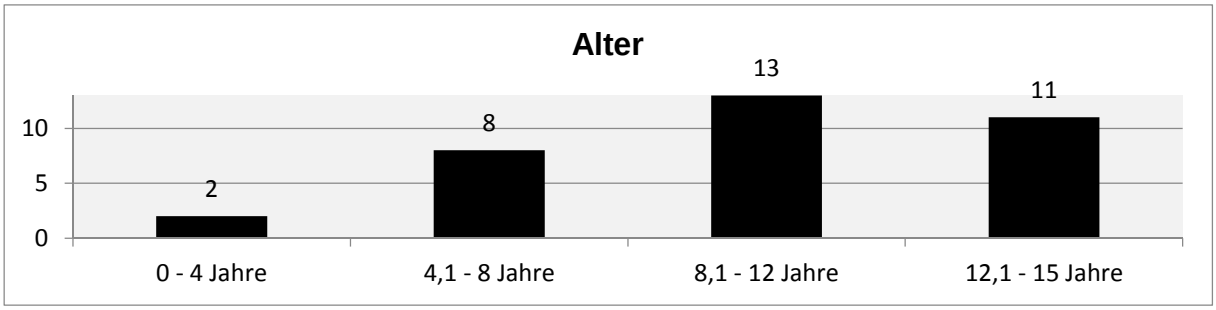


**Abbildung 4 Altersverteilung der Hunde mit hypophysären Veränderungen**

#### 4.1.1.2 Rasse

Die insgesamt 34 Hunde, bei denen die Hypophysen untersucht worden sind, gehörten 12 Rassen sowie Mischlingen mit und ohne spezielle Rassenangaben an. Bei vier (11,8%) der Hunde wurde keine Angabe bezüglich der Rasse im Vorbericht gemacht.

Die größte Gruppe von insgesamt sieben Tieren (20,6%) wurde durch die Mischlingshunde, davon zwei Pudel-, ein Collie- und ein Labradormischling sowie drei Mischlinge ohne nähere Rasseangaben repräsentiert. Die Terrier mit insgesamt fünf Tieren (14,7%) stellten mit je einem Fox-, Scotch- und Welsh-Terrier sowie einem Foxhound die zweitgrößte Gruppe dar. Als nächst größere Gruppe waren drei Dackel (8,8%) mit einem Rauh- und zwei Langhaardackeln zu finden. Schäferhunde waren mit vier (11,8%) Tieren vertreten, davon drei Deutsche und ein Belgischer Schäferhund. Des Weiteren waren je 2 Setter und Retriever (5,9%), jeweils ein Labrador und ein Flat Coated Retriever sowie je ein Collie, Spitz, Dobermann, Schnauzer, Bobtail, Cocker Spaniel und Afghane (2,9%) vertreten.

#### 4.1.1.3 Geschlecht

Von den untersuchten Tieren waren 16 männlich (47,1%), davon waren vier Tiere kastriert. Der Anteil an weiblichen Tieren betrug 17 Tiere (50%), hiervon waren neun Tiere kastriert. Bei einem Hund (2,9%) fehlte die Angabe zum Geschlecht.

### 4.1.2 Histologische Untersuchungen der Hypophysenveränderungen

#### 4.1.2.1 Lokalisation

Zunächst wurde versucht das Ursprungsgewebe im Hinblick auf die Lokalisation zu bestimmen. Hierfür kommen die Pars distalis (PD), die Pars intermedia (PI) (Abbildung 5), die Pars nervosa und bei Hunden noch die Rathke´sche Tasche (RT) bzw. deren Residuallumen als Entstehungsort für die Tumoren in Frage. Bei sechs der 20 Adenome von Hunden (30%) wurden anhand des histologischen Bildes und der Lokalisation die Pars distalis als Ausgangspunkt vermutet wohingegen elf der Adenome (55%) den Ausgangspunkt im Bereich der Pars intermedia vermuten ließen. Bei den restlichen drei Hypophysenadenomen (15%) konnte eine Lokalisation durch die histologische Untersuchung aufgrund des Zustandes der Präparate nicht beurteilt werden. Bei der reinen Hyperplasie hypophysärer Zellen ließ sich bei allen vier untersuchten Hypophysen die Pars distalis als Ausgangspunkt zuordnen. Von den drei Hypophysen mit sowohl einem Adenom als auch einer Hyperplasie zeigten zwei (66,6%) die Lokalisation sowohl des Adenoms als auch der Hyperplasie in der Pars distalis und die dritte das Adenom im Bereich der Pars intermedia und die Hyperplasie im Bereich der Pars distalis. Bei fünf der 34 untersuchten Hypophysen von Hunden (14,7%) wurden Zysten ausgehend von der Rathke'schen Tasche bzw.

deren Residuallumen, diagnostiziert (2,9%), bei einem weiteren Hund fiel eine fokale Hyperplasie in der Pars distalis und eine Zyste der Rathke'schen Tasche auf. Bei einer der 34 Hypophysenproben wurde aufgrund des histologischen Bildes ein malignes Lymphom der Hypophyse und des Telencephalon diagnostiziert

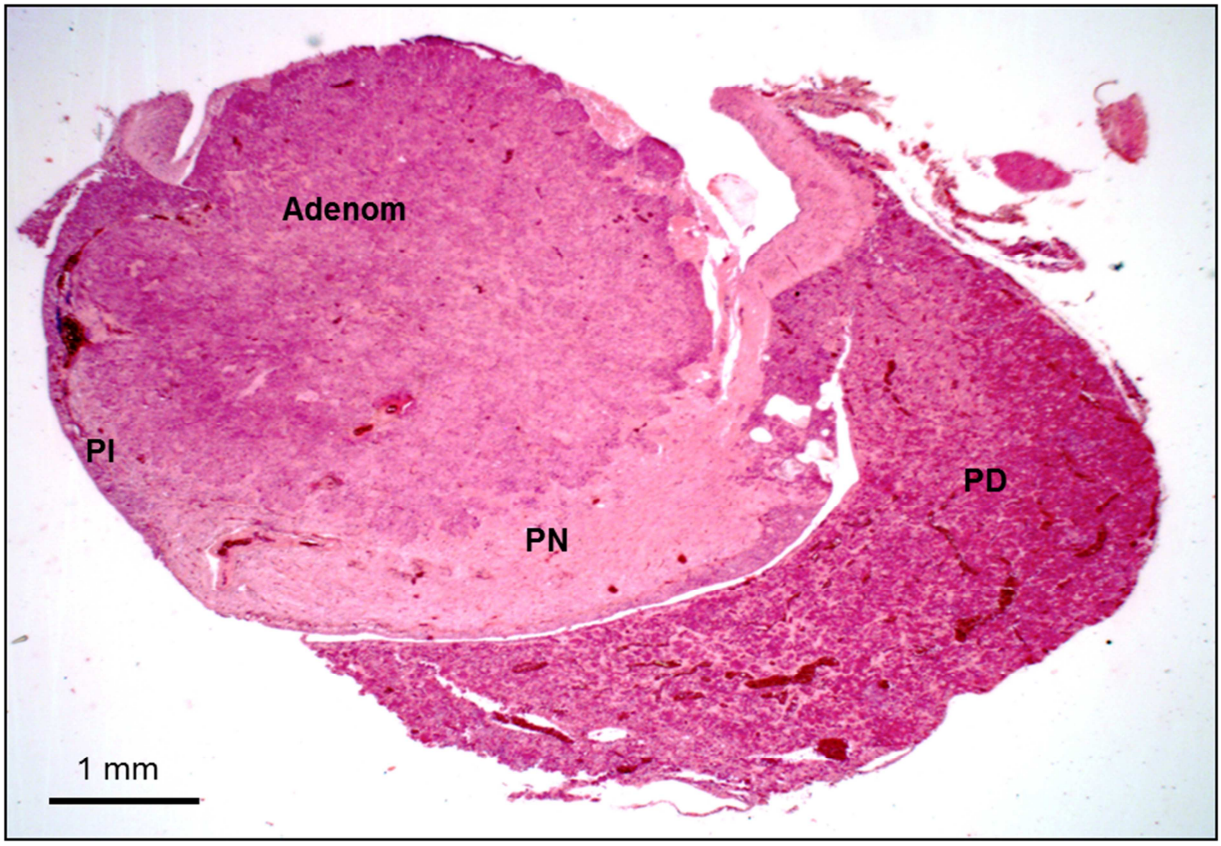


**Abbildung 5 Pars intermedia als Lokalisation für Ursprungsgewebe des Hypophysenadenoms, Hund Nr. 460/94, HE-Färbung**

#### 4.1.2.2 Wachstum

Das Wachstum der jeweiligen Veränderung wurde bezüglich der Entität (Tumor, Hyperplasie, Zyste, Entzündung), der Zellanordnung (Abbildung 6) und der jeweiligen Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe beurteilt.

Bezüglich der Zellanordnung der proliferativen Veränderungen der Hundehypophysen ließ sich bei einem Großteil mit 18 der untersuchten alleinigen Adenome (90%) sowie bei allen vier reinen Hyperplasien eine überwiegend solide Zellanordnung erkennen. Diese ließ sich unterteilen in „solid-strangartig", „solid-Zellballen", „solid-trabekulär" oder „solid-inselartig". Acht dieser Adenome (44,4%) ließen hierbei ein solides Wachstum mit Bildung von Zellballen, fünf (27,8%) ein solid-trabekuläres, vier (22,2%) ein solid-inselartiges sowie ein Adenom (5,6%) ein solid-strangartiges Wachstum erkennen. Nur zwei der Adenome (5,9%) zeigten ein überwiegend inselartiges Wachstum auf. Das Wachstum der Hyperplasien war bei allen untersuchten Hyperplasien solide, hiervon zeigten sich wiederum zwei Hyperplasien (50%) mit Bildung von Zellballen und je eine Hyperplasie (25%) mit einem solid-inselartig beziehungsweise solid-strangartigem Wachstum.

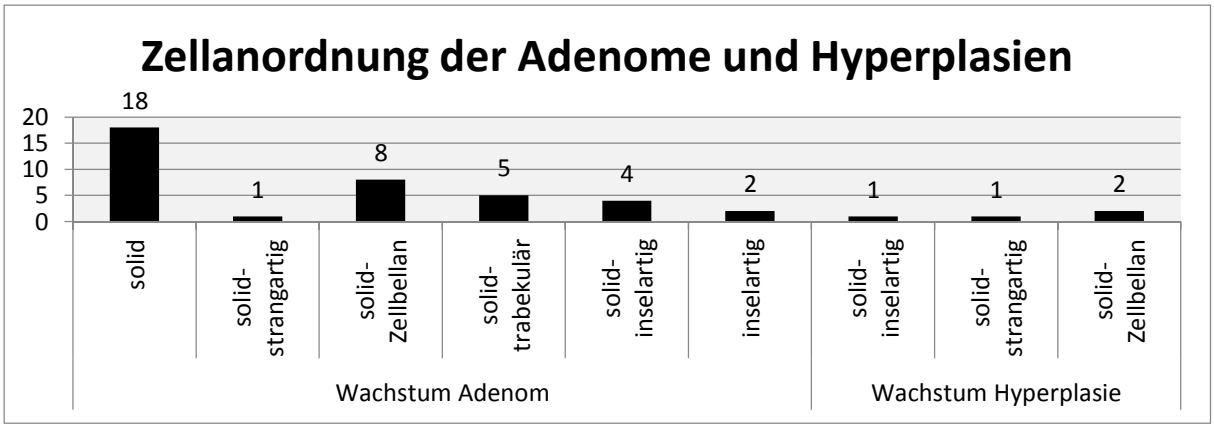


**Abbildung 6 Zellanordnung der Hypophysenadenome und Hyperplasien der Hunde**

Bei den drei Hypophysen, bei welchen sowohl ein Adenom als auch eine Hyperplasie aufgezeigt werden konnte, ließen sich bei zwei dieser Hypophysen (66,6%) sowohl im Bereich der Hyperplasie als auch des Adenoms eine solid-strangartige Zellanordnung finden. Im Gegensatz hierzu zeigten das Adenom bzw. die Hyperplasie bei der anderen Hypophyse (33,4%) in beiden Formationen eine solide Zellanordnung mit Bildung von Zellballen.

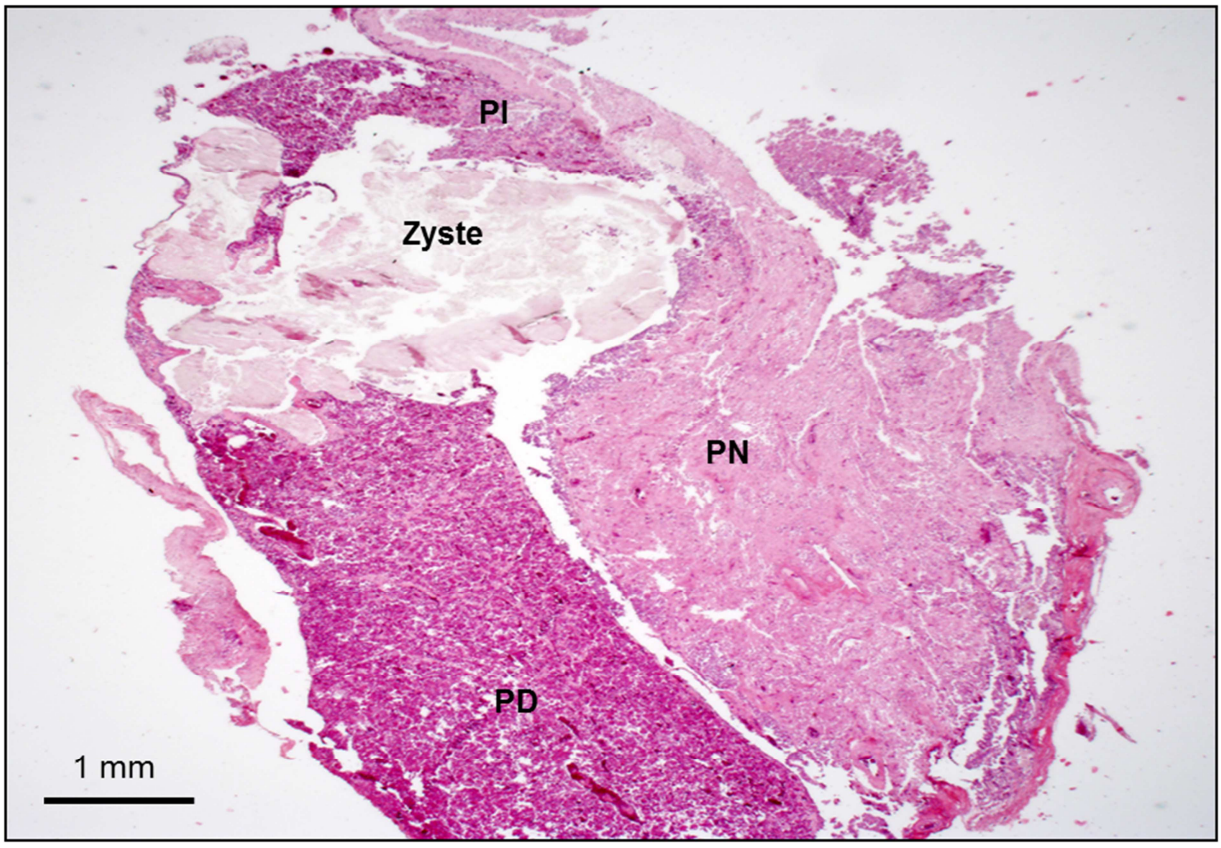


**Abbildung 7 Hypophysenzyste mit kolloidhaltigem Material, Hund Nr. 146/95, HE-Färbung**

Alle sechs dokumentierten Zysten (17,6%) zeigten einen deutlichen Hohlraum mit einem ein- bis mehrschichtigem bis teilweise hochprismatischem Epithel als Wandauskleidung sowie einem kolloidhaltigem eosinophilen Material im Zystenlumen auf (Abbildung 7). Die in einer der sechs Zysten (16,7%) parallel gefundene

Hyperplasie im Bereich der Pars distalis wies ein solides Wachstum mit Bildung von Zellballen auf.

Die Möglichkeit zur Abgrenzung der Adenome, Hyperplasien sowie Zysten zum umgebenden Gewebe wurde in 3 Gruppen unterschieden: gut, mäßig gut und schlecht abgrenzbar (Tabelle 1). Hierbei ließen sich acht der 20 reinen Adenome (40%) mäßig gut, sieben dieser Adenome (35%) schlecht und fünf dieser Adenome (25%) gut abgrenzen (Abbildung 8). Hinsichtlich der reinen Hyperplasien konnten zwei der vier Hyperplasien gut abgegrenzt und je eine der Hyperplasien (25%) mäßig gut bis schlecht abgegrenzt werden. Bezüglich der Hypophysen, in welchen sowohl ein Adenom als auch eine Hyperplasie hypophysärer Zellen vorlag konnten sowohl das Adenom als auch die Hyperplasie jeweils bei zwei der Hypophysen (66,7%) gut und bei einer (33,3%) der insgesamt drei Hypophysen mäßig gut abgegrenzt werden. Von den insgesamt sechs Zysten ließen sich fünf (83,3%) gut und nur eine (16,7%) mäßig gut abgrenzen. Auch die parallel zur Zyste aufgezeigte Hyperplasie in einer der Hypophysen konnte nur mäßig gut abgegrenzt werden. Eine Hypophysenveränderung mit Infiltration von Lymphozyten in die Adeno- und Neurohypophyse (2,9%) konnte, auch aufgrund des Zustandes des Präparats, nur in ihrem Wachstum, jedoch nicht in der Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe beurteilt werden. Die Zellanordnung in diesem Präparat war überwiegend solide.

| Art der Veränderung | Anzahl der Veränderung / Abgrenzbarkeit | | |
|---|---|---|---|
| | gut abgrenzbar | Mäßig gut abgrenzbar | Schlecht abgrenzbar |
| reines Adenom | 5/20 | 8/20 | 7/20 |
| reine Hyperplasie | 2/4 | 1/4 | 1/4 |
| Hyperplasie und Adenom | 2/3 | 1/3 | 0/3 |
| Zyste | 5/6 | 1/6 | |

**Tabelle 1 Abgrenzbarkeit der Hypophysenadenome und Hyperplasien der Hunde**

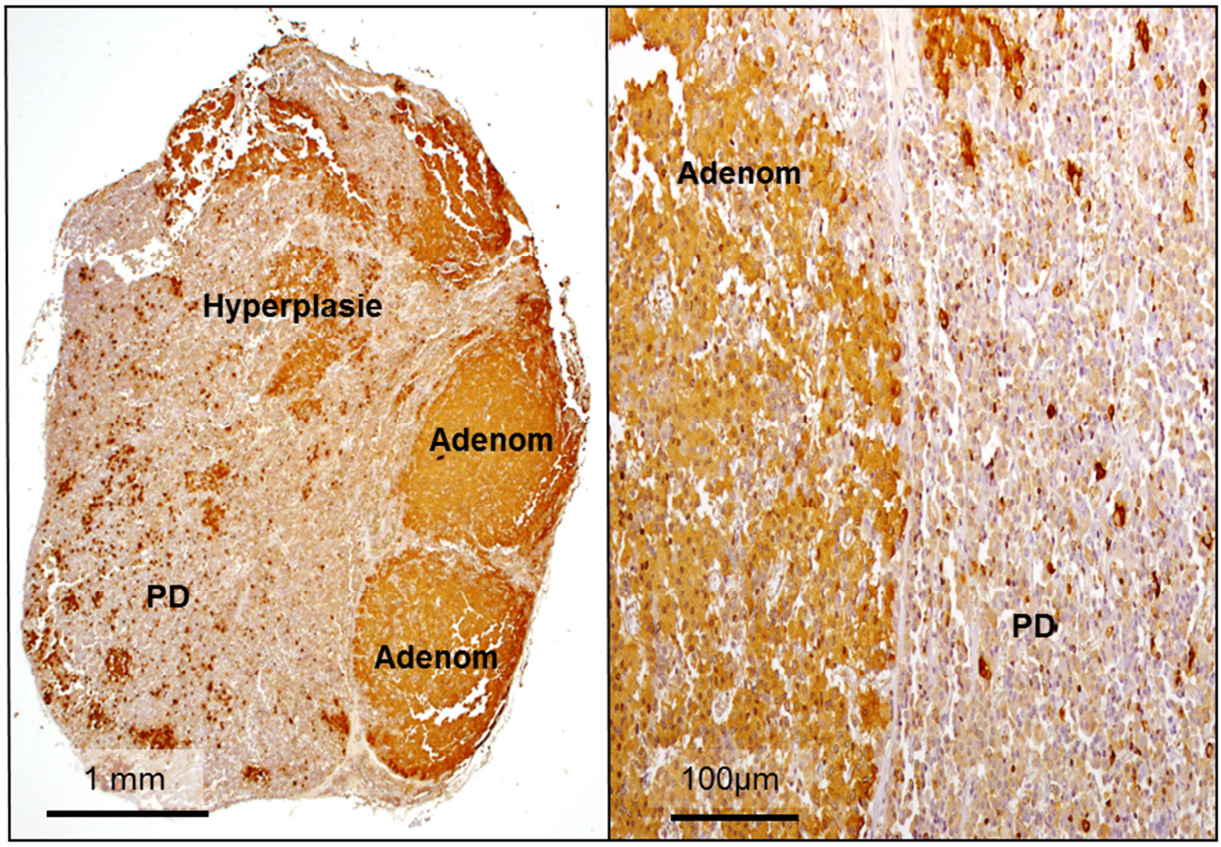


**Abbildung 8 Adenom und Hyperplasie in der Pars distalis, Hund Nr. 481/97, anti-ACTH-Immunhistochemie**

### 4.1.2.3 Zytoplasmafärbung

Die Einteilung der Zytoplasmafärbung erfolgte analog der Literatur nach der jeweiligen Färbung der Zellen in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Es wird unterschieden in amphophiles (Mischtyp), basophiles und azidophiles Zytoplasma. Hierbei zeigte sich bei zwölf der 20 reinen Adenomen (60%) eine amphophile Färbung des Zytoplasmas. Fünf dieser Adenome (25%) ließen eine basophile Färbung und drei (15%) eine azidophile Färbung des Zytoplasmas erkennen. Bezüglich der reinen Hyperplasien liesen zwei eine amphophile und zwei eine azidophile Zytoplasmafärbung erkennen. Die parallel zu der Hypophysenzyste gefundene Hyperplasie im Bereich der Pars distalis bestand aus basophil gefärbten Zellen. Bei den drei Hypophysen (8,8%), bei welchen sowohl eine Hyperplasie als auch ein Adenom aufgezeigt wurden ließen sowohl das Adenom als auch die Hyperplasie bei einer dieser drei Hypophysen (33,3%) eine basophile, bei einer der Hypophysen eine amphophile und bei der dritten Hypophyse mit Vorkommen beider Veränderungen das Adenom eine amphophile und die Hyperplasie eine azidophile Zytoplasmafärbung erkennen. Die Zytoplasmafärbung der zystischen Veränderungen sowie der Hypophyse mit dem malignen Lymphom wurden nicht beurteilt.

#### 4.1.2.4 Vaskularisation

Insgesamt wurden bezüglich der Vaskularisation die zwanzig Hundehypophysen mit alleinigen Adenomen beurteilt. Die Hyperplasien und zystischen Veränderungen zeigten keine nennenswert erhöhte Vaskularisation. Fünf der 20 Hypophysenadenome der Hunde (25%) wiesen hierbei eine starke Vaskularisation auf und wurden daher als „gefäßreich“ eingeteilt. Dreizehn (65%) und somit die Mehrzahl der Proben ließ sich als „wenig gefäßreich“ einstufen. Sehr wenig Gefäße („gefäßarm“) wiesen zwei (10%) der untersuchten Adenome auf (Abbildung 9).

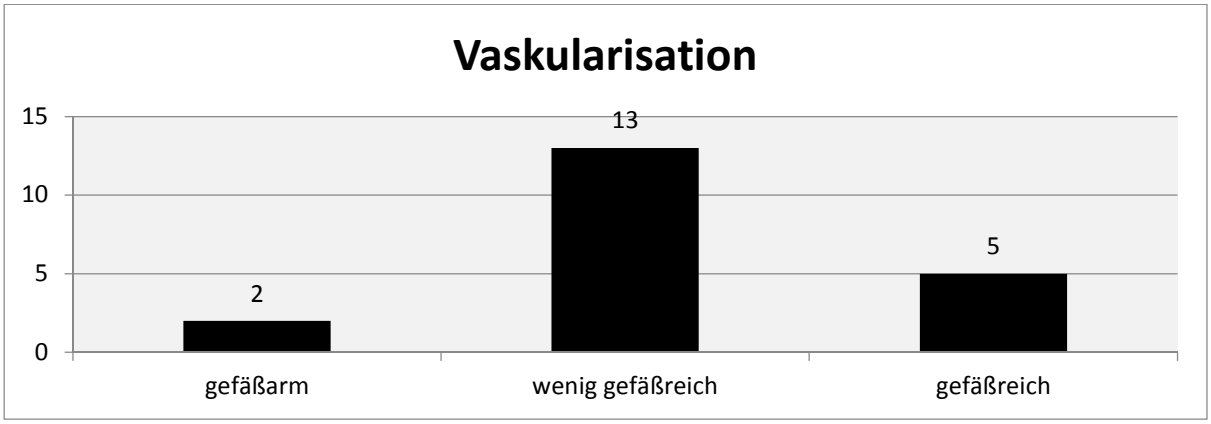


**Abbildung 9 Vaskularisation der hypophysären Adenome der Hunde**

#### 4.1.2.5 Regressive Veränderungen

Regressive Veränderungen wie Blutungen und Nekrosen ließen sich unterschiedlich oft in abgestuften Variationen vor allem im Zentrum der Tumoren finden. Bei den Hyperplasien waren keine nennenswerten regressiven Veränderungen aufzufinden. Das Ausmaß der Blutungen in den Hypophysenadenomen wurde in „wenig blutungsreich“, „blutungsreich“ und „sehr blutungsreich“ eingeteilt (Abbildung 10). Hierbei zeigten acht der 20 Adenome (40%) nur geringgradige Blutungen und wurden daher als als „wenig blutungsreich“ eingeordnet. Fünf der Adenome mit mittelgradigen Einblutungen (25%) wurden dementsprechend als „blutungsreich“ bezeichnet. Sieben der Adenome (35%) wiesen teilweise hochgradige Blutungen auf und wurden daher als „sehr blutungsreich“ bezeichnet.

Parallel zu den Blutungsarealen wurden noch die nekrotischen Veränderungen beurteilt und eingestuft. Hierbei zeigte sich ein in etwa gleichzeitiges Auftreten der zuvor beschriebenen Blutungen und den hier beurteilten Nekrosen indem sieben (35%) der Adenome kaum Nekrosen aufwiesen, hingegen sechs (30%), also fast genauso viele wie bei den Blutungen, hochgradig nekrotische Veränderungen aufwiesen. Vier der untersuchten Adenome (20%) zeigten mittelgradige und drei (15%) der untersuchten kaninen Hypophysenadenome geringgradige nekrotische Veränderungen.

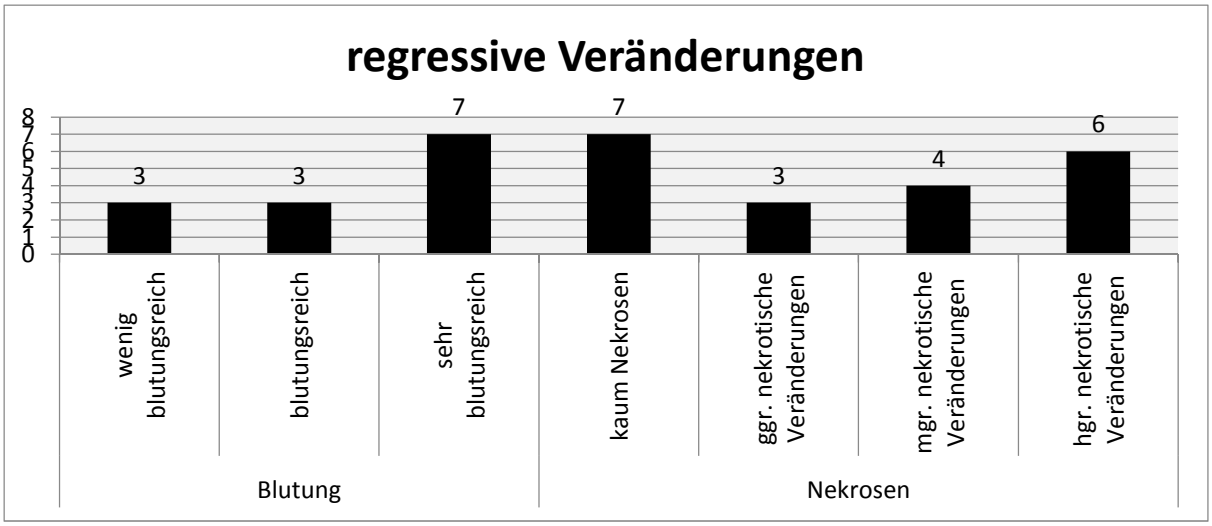


**Abbildung 10 regressive Veränderungen der Hypophysenadenome bei Hunden**

Weitere regressive Veränderungen stellen das Vorkommen von Blutseen und Siderophagen als Hinweis auf eine schon länger bestehende Einblutung dar. Diese wurden nur bei den Adenomen und Hyperplasien (inklusive der Zyste mit parallel vorliegender Hyperplasie der Pars distalis) beurteilt, die fünf Zysten und die Veränderung der Hypophyse mit Verdacht auf Lokalisation außerhalb der Hypophyse wurden bei dieser Beurteilung nicht mit einbezogen. Somit zeigten von den 28 Adenomen und/oder hyperplastischen Veränderungen sieben (25%) eine nur geringgradige Ausbildung von Blutseen sowie mit acht (28,6%) ebenfalls ein Großteil der Veränderungen nur eine geringgradige Ansammlung von Siderophagen im Bereich der Veränderung. Je fünf (17,9%) ließen des Weiteren eine mittelgradige Ausbildung von Blutseen sowie sechs (21,4%) eine mittelgradige Ansammlung von Siderophagen erkennen. Nur zwei der Veränderungen (7,1%) zeigten eine hochgradige Ausbildung von Blutseen, eine hochgradige Ansammlung von Siderophagen im Bereich der Veränderung konnte nicht festgestellt werden. Hinsichtlich der Ansammlung der Siderophagen im Bezug zu den Blutseen ließ sich bei sechs der Veränderungen (42,9%), welche nur eine geringgradige Ausbildung von Blutseen aufzeigten, ebenfalls auch nur eine geringgradige Ansammlung an Siderophagen erkennen. Bei drei Veränderungen (21,4%) konnte bei einer mittelgradigen Ausprägung von Blutseen ebenfalls im Bereich der Blutseen eine mittelgradige Ansammlung von Siderophagen erkannt werden. Die zwei Veränderungen mit hochgradiger Ausbildung von Blutseen (14,3%) ließen in diesen Bereich eine mittelgradige Ansammlung von Siderophagen erkennen. Die Adenome und/oder hyperplastischen Veränderungen mit jeweils gering- beziehungsweise mittelgradiger Ausbildung von Blutseen ließen bei einer (7,1%) im Bereich dieser Blutseen eine mittelgradige und bei zwei weiteren (14,3%) eine nur geringgradige Ansammlung von Siderophagen im Bereich der Blutseen erkennen.

#### 4.1.2.6 Zellpleomorphismus

Die Zellen der hyperplastischen Herde sowie der Adenome wurden nach ihrer Pleomorphie und dem Kern-Zytoplasmaverhältnis eingestuft. Hierbei zeigte ein Großteil der Hypophysenadenome der Hunde mit insgesamt 15 von 20 Tieren (75%) eine Zellpleomorphie. Von diesen fünfzehn Adenomen ließen zehn (66,7%) ein Kern zu Zytoplasma Verhältnis von 1:2, drei der Adenome (20%) ein Kern zu Zytoplasma Verhältnis von 2:1 und zwei Adenome (13,3%) ein Kern zu Zytoplasma Verhältnis von 1:3 erkennen. Die restlichen fünf (33,3%) zeigten keine eindeutige Zellpleomorphie und ein Kern zu Zytoplasma Verhältnis von 1:1. Von den vier Hundehypophysen mit reinen Hyperplasien (11,7%) zeigten drei Proben eine deutliche Zellpleomorphie, wobei hier das Kern zu Zytoplasma Verhältnis bei zwei der Hypophysen mit Hyperplasien 2:1 und bei einer 1:2 betrug. Die Hyperplasie welche bei einer der Hypophysen parallel zu der Zyste gefunden wurde, ließ mit einem Kern zu Zytoplasma Verhältnis von 2:1 ebenfalls eine Zellpleomorphie erkennen.

### 4.1.3 Immunhistochemie der proliferativen Hyperplasien und Adenome

Es wurden insgesamt 28 der Hundehypophysen immunhistochemisch auf ACTH, MSH, LH, TSH, PRL und GH untersucht (Tabelle 2). Hierbei wurden dementsprechend sowohl die Hypophysen mit reinen Adenomen und Hyperplasien als auch die Hypophysen mit gleichzeitigem Vorliegen eines Adenoms sowie einer Hyperplasie und des Weiteren noch die Hypophyse mit der Zyste und parallel vorliegender Hyperplasie in der Pars distalis mit in die Untersuchung eingeschlossen. Die rein zystischen Veränderungen sowie die Hypophyse mit dem malignen Lymphom wurden nicht immunhistochemisch untersucht.

Hierbei waren 27 (96,4%) der untersuchten 28 proliferativen Hypophysenveränderungen ACTH positiv. Insgesamt reagierten 20 von 20 Adenomen ohne zusätzliche Hyperplasien und drei der vier hyperplastischen Herde positiv für ACTH (kortikotrope Adenome bzw. Hyperplasie der kortikotropen Zellen). Bei der immunhistochemischen Untersuchung der verbliebenen Hypophyse (3,6%) handelte es sich um eine reine Hyperplasie hypophysärer Zellen, welche ACTH negativ aber dafür GH positiv reagierte (Hyperplasie der somatotropen Zellen). Vier der Hypophysenadenome der Hunde (14,3%) zeigten eine positive Reaktion mit anti-MSH-Antikörper, wohingegen 24 (85,7%) der Untersuchungen auf MSH negativ ausfielen. Die vier, in der Untersuchung auf anti-MSH-Antikörper positiv reagierenden Adenome, zeigten ebenfalls eine positive Reaktion mit anti-ACTH-Antikörpern, sodass hier von einer doppelt positiven Reaktion gesprochen werden kann (melanokortikotrope Adenome) (Abbildung 11).

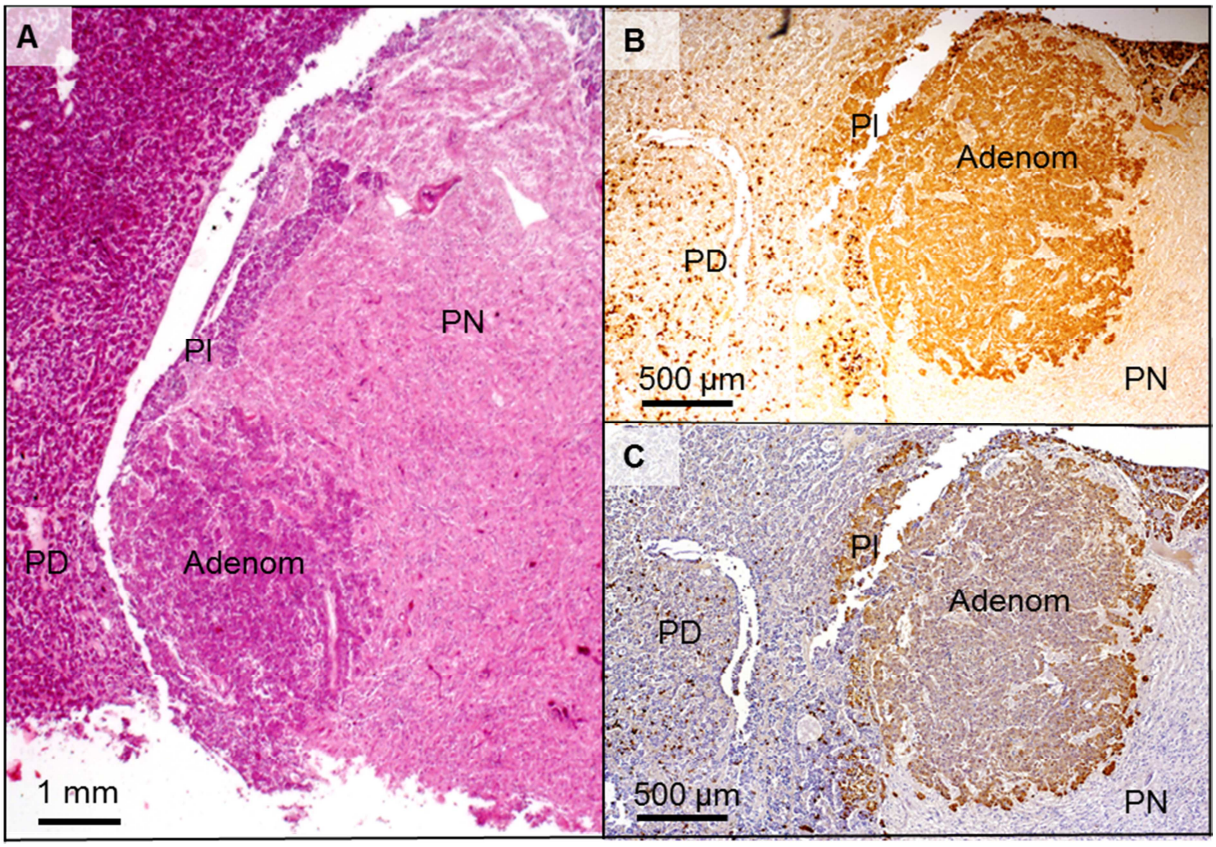


**Abbildung 11 A: Hypophysenadenom der Pars intermedia (PI), Hund Nr. 559/00, HE-Färbung, B: Hund Nr. 559/00, anti-ACTH-Immunhistochemie, positive Reaktion des Adenoms der PI mit zusätzlich physiologisch ACTH-positiven Zellen im Bereich der Pars distalis, C: Hund Nr. 559/00, anti-MSH-Immunhistochemie, negative Reaktion des Adenoms der PI mit zusätzlich physiologisch MSH-positiven Zellen im Bereich der PI und PD**

Die Untersuchung auf LH, TSH und PRL verlief in allen der 28 untersuchten Hypophysen negativ und 27/28 waren GH negativ; die mitgeführten Positivkontrollen waren stets positiv.

| Hormon / Art des Tumors bzw. der Veränderung | Positive / Gesamtzahl | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Adenome Pars distalis | Adenome Pars intermedia | Adenome unklarer Lokalisation | Hyperplasien Gesamt |
| ACTH (kortikotropes Adenom) | 11/8 | 4/12 | 3/3 | 0/8 |
| ACTH (kortikotrope Hyperplasie) | 0/8 | 0/12 | 0/3 | 4/8 |
| MSH (melanotropes Adenom) | 0/8 | 4/12 | 0/3 | 0/8 |
| ACTH und MSH (melanokortiko-tropes Adenom) | 0/8 | 4/12 | 0/3 | 0/8 |
| PRL (Prolaktinom) | 0/8 | 0/12 | 0/3 | 0/8 |
| GH (somatotropes Adenom) | 0/8 | 0/12 | 0/3 | 0/8 |
| GH (somatotrope Hyperplasie) | 0/8 | 0/12 | 0/3 | 1/8 |
| LH (gonadotropes Adenom) | 0/8 | 0/12 | 0/3 | 0/8 |
| TSH (thyreotropes Adenom) | 0/8 | 0/12 | 0/3 | 0/8 |

**Tabelle 2 Immunhistochemische Untersuchung von Hyperplasien und Tumoren der Hypophyse bei Hunden. n/n Anzahl der positiven Reaktionen zur Gesamtzahl der untersuchten Hyperplasien bzw. Tumoren**

## 4.2 Hypophysenveränderungen der Ratten

Insgesamt wurden die Hypophysen von 26 Ratten untersucht. Hierbei zeigten alle der untersuchten Tiere Adenome im Bereich der Hypophyse. Eine Rattenhypophyse (3,8%) wies zusätzlich eine fokale Hyperplasie hypophysärer Zellen auf. Zysten oder sekundäre Tumoren sowie Entzündungen wurden nicht gefunden.

### 4.2.1 Patientendaten

#### 4.2.1.1 Alter

Die insgesamt 26 untersuchten Ratten mit Hypophysentumoren wurden in 4 Altersstufen eingeteilt. Vier Ratten waren 0 – 1 Jahr alt (15,5%). Der Großteil der Ratten mit 20 Tieren (76,9%) war zwischen 1,1 und 3 Jahren alt. Lediglich eine Ratte (3,8%) war mit 4 Jahren bedeutend älter als alle anderen. Bei einer weiteren Ratte (3,8%) war das Alter nicht bekannt.

#### 4.2.1.2 Rasse

Die in dieser Studie untersuchten Ratten konnten laut Vorbericht keiner Rasse zugeordnet werden.

#### 4.2.1.3 Geschlecht

Der größte Anteil der betroffenen Tiere war weiblich unkastriert (n=19, 73%). Sechs waren männlich (23,1%), einer davon war kastriert. Weiblich kastrierte Ratten waren nicht im Untersuchungsgut. Des Weiteren war das Geschlecht bei einer Ratte (3,8%) nicht bekannt.

### 4.2.2 Histologische Untersuchungen der Hypophysenadenome

#### 4.2.2.1 Lokalisation

Alle Tumoren der Hypophyse bei den untersuchten Ratten schienen ihren Ursprung im Bereich der Pars distalis zu haben. Vierundzwanzig und somit die Mehrzahl der Adenome (92,3%) waren schlecht von dem umliegenden Gewebe abzugrenzen, je eines (3,8%) der Adenome ließ sich mäßig gut beziehungsweise gut von dem umliegenden Gewebe abgrenzen.

#### 4.2.2.2 Wachstum

Auch bei den Ratten wurde zunächst die Zellformation innerhalb der Hypophysentumoren betrachtet. Hierbei ließ sich bei allen Ratten ein deutlich solides Wachstum feststellen wobei auch hier wieder unterschiedliche Zellformationen innerhalb dieses soliden Wachstums auffielen. Ein Großteil der untersuchten Tumoren (15 Tiere, 57,7%) zeigte eine deutliche Bildung von „Zellballen“, sieben

(26,9%) Tumoren wiesen ein „inselartiges“ und vier (15,4%) ein „trabekuläres“ Wachstum auf.

#### 4.2.2.3 Zytoplasmafärbung

Die Färbung des Zytoplasmas wurde anhand der Hämatoxylin-Eosin-Färbung beurteilt. Hierbei wurde eine Unterscheidung in azidophil, basophil und amphophil durchgeführt. Einundzwanzig (80,1%) der beurteilten Hypophysentumoren zeigten ein azidophiles Zytoplasma, vier (15,4%) amphophiles und eine (3,8%) ein basophil gefärbtes Zytoplasma.

#### 4.2.2.4 Vaskularisation

Achtzehn (69,2%) der Tumoren waren „wenig gefäßreich, drei Tumoren (11,5%) waren „gefäßreich“ und 5 Tumoren (19,2%) wurden als „sehr gefäßreich“ eingestuft. Bei den Blutgefäßen handelte es sich in erster Linie um Kapillaren unterschiedlicher Größe.

#### 4.2.2.5 Regressive Veränderungen

Vor allem im Zentrum der Tumoren konnte neben teilweise sehr starken Nekrosen unterschiedlich starke Einblutungen festgestellt werden (Abbildung 12). Sowohl die Nekrosen als auch die Einblutungen wurden in drei Abstufungen eingeteilt. Vier der untersuchten Tumoren (15,4%) zeigten sich als „wenig blutungsreich“, acht waren „blutungsreich“ (30,7%) und 14 Tumoren (53,8%) und damit ein Großteil der Adenome wurden als „sehr blutungsreich“ eingestuft.

Bezüglich der Nekrosen wurde eine Einteilung in „geringgradige“, „mittelgradige“ und „hochgradige“ nekrotische Veränderungen der Tumoren vorgenommen. Diesbezüglich zeigten vier Tumoren (15,5%) geringgradige, 13 (50%) mittelgradige und neun (34,6%) hochgradige nekrotische Veränderungen. Hinsichtlich der Nekrosen konnte bei einigen der Adenome mit inselartigem Wachstum (n=5, 19,2%) noch unterschiedlich stark ausgeprägte komedoartige Nekrosen aufgezeigt werden. Diese stellen eine Sonderform der Nekrose dar in dem es hier teilweise zu Verkalkungen der nekrotischen Bereiche kommt. Bei dem Großteil der Adenome (n=21, 80,8%) konnte diese Art der Nekrose nicht dargestellt werden.

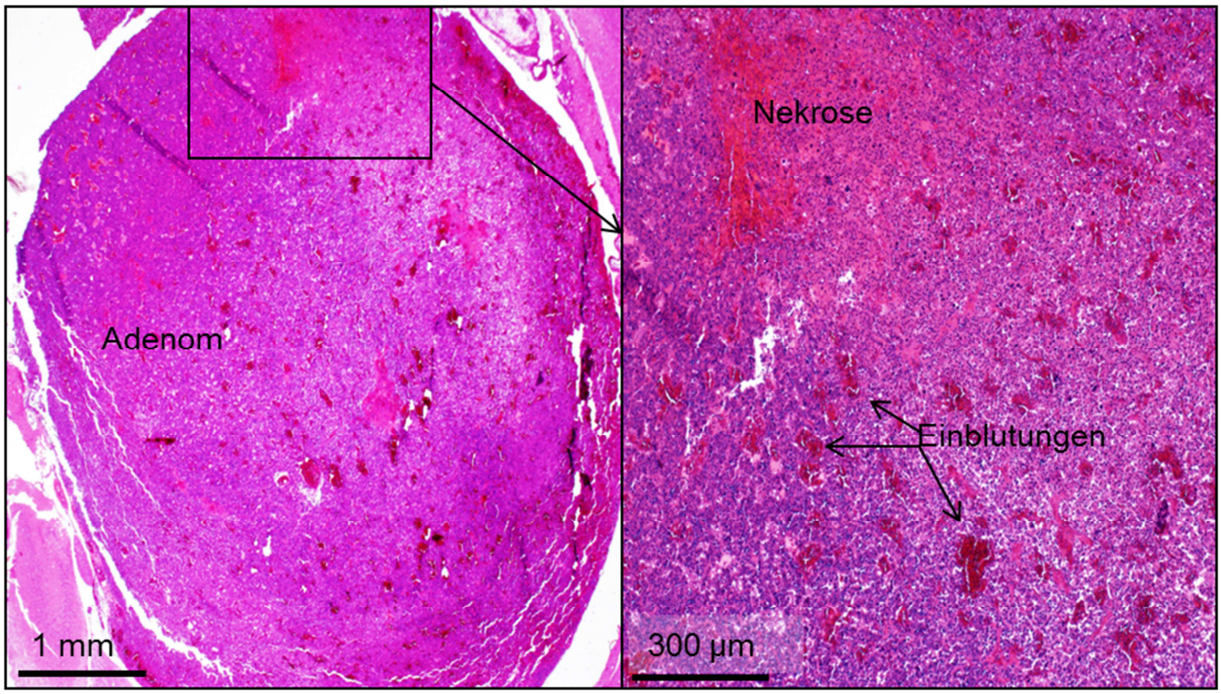


**Abbildung 12 regressive Veränderungen (Blutungen, Nekrosen) des Hypophysenadenoms einer Ratte, Ratte Nr. 303/99, HE-Färbung**

Weitere regressive Veränderungen waren die Ausbildung unterschiedlich stark ausgeprägter Blutseen und Ansammlungen von Siderophagen als Zeichen einer schon länger bestehenden Blutung. Hierbei wiesen zehn der Adenome der Ratten (38,5%) eine mittel- bis hochgradige Ausprägung von Blutseen auf, welche teilweise schon in der Übersicht als große rote Areale auffielen. Vier Adenome (15,4%) wiesen hochgradige Blutseen, sechs Adenome mittelgradige (23,1%) sowie weitere vier (15,4%) nur eine gering- bis mittelgradige Ausbildung von Blutseen auf. Meist in Vergesellschaftung zu den Blutseen wurden auch unterschiedlich häufig Siderophagen angetroffen. So zeigten insgesamt acht Adenome (30,8%) eine mittelgradige Ansammlung an Siderophagen, fünf Adenome (19,2%) eine mittel- bis hochgradige Ansammlung und weitere zwei Adenome (7,7%) sogar eine hochgradige Ansammlung an Siderophagen. Die restlichen elf Adenome wiesen jeweils ein geringgradiges (19,2%) beziehungsweise gering- bis mittelgradiges (23,1%) Vorkommen an Siderophagen auf.

#### 4.2.2.6 Zellpleomorphismus

Nach der Beurteilung des Wachstums wurde die Zellpleomorphie beurteilt. Dreizehn und somit die Hälfte der Adenome zeigten eine Pleomorphie der Zellen, die anderen dreizehn der Hypophysentumoren wiesen keinen deutlichen Tumorzellpleomorphismus auf.

Bei Tumoren mit pleomorphen Tumorzellen wurde des Weiteren noch das Verhältnis des Zellkerns (ZK) zu dem Zytoplasma (ZP) beurteilt. Hierbei zeigten sieben der 13 Tumoren (53,8%) ein ZK:ZP-Verhältnis von 1:2 wohingegen sechs der Tumoren

(46,2%) ein ZK:ZP-Verhältnis von 2:1 zeigten. Die restlichen 13 Tumoren wurden als nicht pleomorph eingestuft und wiesen ein ZK:ZP-Verhältnis von 1:1 auf. Des Weiteren wurde bei insgesamt zwölf der 26 Tumoren eine in unterschiedlichem Maß ausgeprägte Anisozytose oder Anisokaryose festgestellt. Hierbei zeigte sich bei fünf der Adenome und somit einem Großteil (71,4%) der insgesamt sieben pleomorphen Adenome mit einem ZK:ZP-Verhältnis von 1:2 eine geringgradige Anisozytose sowie bei drei der der Tumoren mit diesem ZK:ZP-Verhältnis eine geringgradig ausgeprägte Anisokaryose. Weiterhin wiesen zwei (28,6%) bzw. vier (57,1%) der Tumoren mit einem ZK:ZP-Verhältnis von 1:2 eine mittelgradige Anisozytose und Anisokaryose auf. Von den insgesamt sechs Tumoren (46,2%) mit einem ZK:ZP-Verhältnis von 2:1 zeigten sich bei jeweils drei der Tumoren (50%) eine geringgradig ausgeprägte Anisozytose und Anisokaryose. Weitere drei Tumoren mit einem ZK:ZP-Verhältnis von 2:1 wiesen eine mittelgradige Anisozytose beziehungsweise noch ein Tumor (16,7%) mit diesem ZK:ZP-Verhältnis von 2:1 eine mittelgradige Anisokaryose auf.

Hinsichtlich des Zellpleomorphismus ließen sich bei sieben der Adenome der Ratten (26,9%) auch Formierungen von Riesenzellen, teilweise sogar mehrkernigen Riesenzellen, finden. Hierbei zeigten zwei der vier Adenome eine mittelgradige Ansammlung an Riesenzellen, wohingegen bei vier der sieben der Adenome (57,4%) die Riesenzellen nur vereinzelt aufzufinden waren. Bei einem der sieben Adenome (14,3%) konnte eine gering- bis mittelgradige Ansammlung an (mehrkernigen) Riesenzellen gefunden werden.

### 4.2.3 Immunhistochemische Untersuchung der Hypophysenadenome

Neun der Hypophysentumoren der Ratten (34,6%) waren PRL positiv (Prolaktinome) und 17 (65,4%) PRL negativ. Die Untersuchung auf GH war in einem Fall positiv (Somatotropinom; 3,9%) und bei den restlichen Tumoren (n=25, 96,2%) negativ. Eine Ratte (3,9%) zeigte eine Hyperplasie TSH positiver Zellen (Hyperplasie der thyreotropen Zellen), der eigentliche Tumor bei dieser Ratte war jedoch negativ bezüglich der weiteren durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen. Die Tumorzellen der restlichen Tiere (n=25, 96,2 %) reagierten nicht mit TSH Antikörpern. Keiner der Tumoren ließ eine positive Reaktion auf mehr als einen Antikörper pro Tumor erkennen (Tabelle 3).

Die durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen auf ACTH und LH waren bei allen 26 Tumoren von Ratten negativ. Die hierbei mitgeführte Positivkontrolle war jeweils positiv.

Sechzehn und damit ein Großteil der Rattenadenome (61,5%), reagierten mit keinem der gängigen Hypophysenantikörper. Bei diesen Adenomen wurde daher eine immunhistochemische Untersuchung mit anti-GFAP-Antikörpern durchgeführt. Bei allen dieser Hypophysen wurde GFAP Protein in der Neurohypophyse nachgewiesen, weswegen davon auszugehen ist, dass das Gewebe grundsätzlich für immunhistochemische Untersuchungen verwendbar war. Somit kann die Diagnose Nullzelladenom gestellt werden.

| Hormon | Positive/Gesamtzahl der Tumoren |
|---|---|
| ACTH (kortikotropes Adenom) | 0/26 |
| PRL (Prolaktinom) | 9/26 |
| GH (Somatotropinom) | 1/26 |
| LH (Gonadotropes Adenom) | 0/26 |
| Keine Hormonfärbung (Nullzelladenom) | 16/26 |
| TSH (Thyreotrope Hyperplasie) | 1/1 |
| GFAP (Kontrollfärbung) | 26/26 |

**Tabelle 3 Immunhistochemische Färbung der Hypophysentumore der Ratten; n/n= Anzahl der positiv gefärbten Tumoren zu Gesamtzahl der untersuchten Tumoren**

## 4.3 Hypophysenveränderungen der Katzen

Es wurden die Hypophysen von elf Katzen untersucht. Hierbei zeigten acht der Katzen Hypophysenadenome, bei drei der untersuchten Hypophysen wurde ein sekundärer Tumor im Sinn eines die Hypophyse infiltrierenden Lymphoms diagnostiziert. Zysten oder Hyperplasien einzelner Zellgruppen wurden nicht gefunden.

### 4.3.1 Patientendaten

#### 4.3.1.1 Alter

Alle elf untersuchten Katzen waren acht Jahre oder älter weshalb auf eine Einteilung der Altersunterschiede in der unteren Altersgrenze verzichtet wurde (Abbildung 13).

Je eine Katze war acht bzw. neun Jahre alt. Weiterhin waren je zwei der untersuchten Tiere zehn bzw. 13 Jahre alt, bei weiteren zwei Tieren war das Alter nicht bekannt. Drei Katzen mit Hypophysentumoren waren elf Jahre alt.

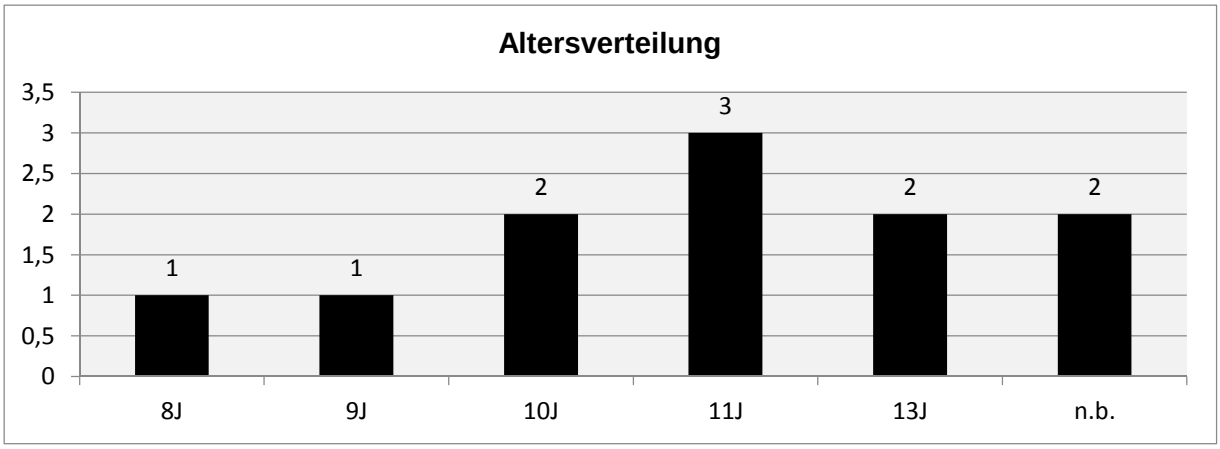


**Abbildung 13 Altersverteilung der Katzen mit hypophysären Veränderungen**

#### 4.3.1.2 Rasse

Von den 11 Tieren, bei denen Proben untersucht worden sind, waren fünf EKH (Europäisch Kurzhaar) und eine ein Langhaar-Mix. Bei den weiteren fünf Katzen war die Rasse nicht mitgeteilt.

#### 4.3.1.3 Geschlecht

Von den insgesamt 11 untersuchten Katzen mit Hypophysentumoren war der Großteil mit acht Tieren männlich kastriert. Die drei restlichen Tiere waren weiblich kastriert. Unkastrierte Katzen und Kater waren nicht im Untersuchungsgut.

### 4.3.2 Histologische Untersuchungen der Hypophysentumoren

#### 4.3.2.1 Lokalisation

Ausgangspunkt für die hypophysären Tumoren war bei einem Großteil der Katzen mit acht Tieren die Pars distalis. Bei weiteren drei Tieren wurde ein, die Hypophyse diffus infiltrierendes, malignes Lymphom diagnostiziert. Die Pars intermedia war in keinem Fall eindeutig als Ursprungsort zuzuordnen.

#### 4.3.2.2 Wachstum

Analog zu den Hunden und Ratten erfolgten bei den Katzen eine Beurteilung der Zellanordnung im Tumor und die Abgrenzbarkeit des Tumors zum umliegenden Gewebe. Vier der untersuchten Tumoren zeigten ein solides Wachstum. Bei je einer Probe wurde das Wachstum als pallisadenartig bezeichnet bzw. waren die Zellen zu

Tumorzellballen formiert. Bei weiteren zwei Fällen zeigten die Tumorzellen eine inselartige Zellanordnung.

Acht der untersuchten Katzen zeigten ein Adenom, die restlichen drei Tiere ein malignes Lymphom, daher konnte die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe bei diesen drei Tieren nicht beurteilt werden. Eine reine Hyperplasie wurde bei keiner der Hypophysen gefunden. Von den verbliebenen acht untersuchten Hypophysenadenomen zeigten sechs der Tumoren eine sehr schlechte Abgrenzung zum umliegenden Gewebe, je zwei Adenome wiesen eine gute bzw. mäßig gute Abgrenzung zur Umgebung auf (Abbildung 14).

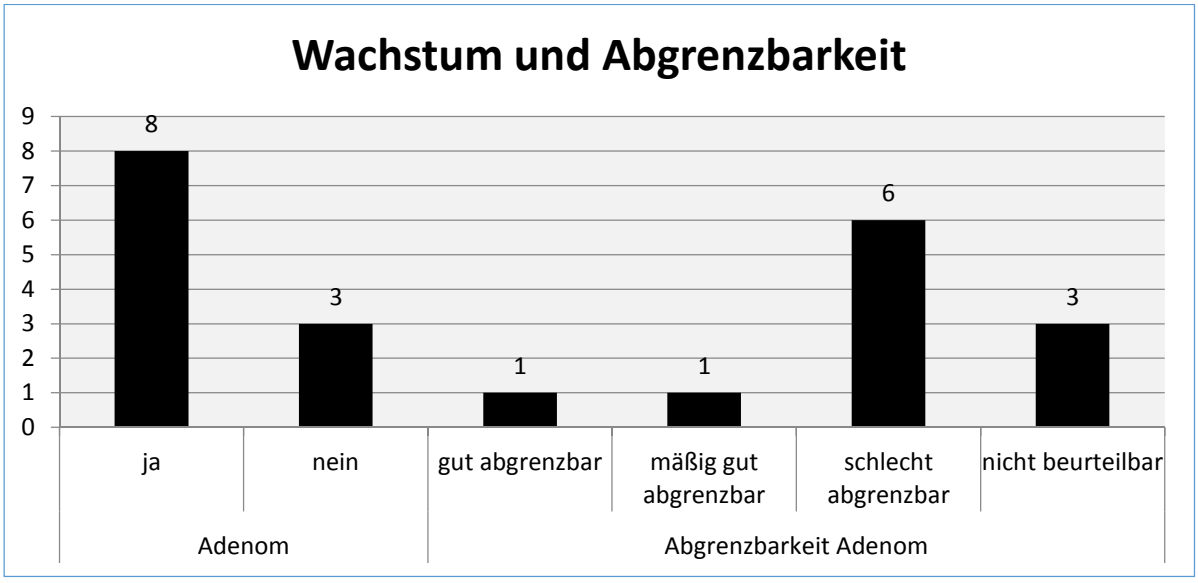


**Abbildung 14 Wachstum und Abgrenzbarkeit der Hypophysentumore der Katzen**

### 4.3.2.3 Zytoplasmafärbung

Wie bei den Hunden und Ratten wurde eine Einteilung der Färbeeigenschaft des Tumorzellzytoplasmas in basophil, azidophil und amphophil durchgeführt. Bei jeweils fünf, also etwa der Hälfte der untersuchten elf Katzen, waren die Tumorzellen azidophil (Abbildung 15) oder amphophil, lediglich einer der untersuchten Tumoren wies ein basophil gefärbtes Zytoplasma auf.

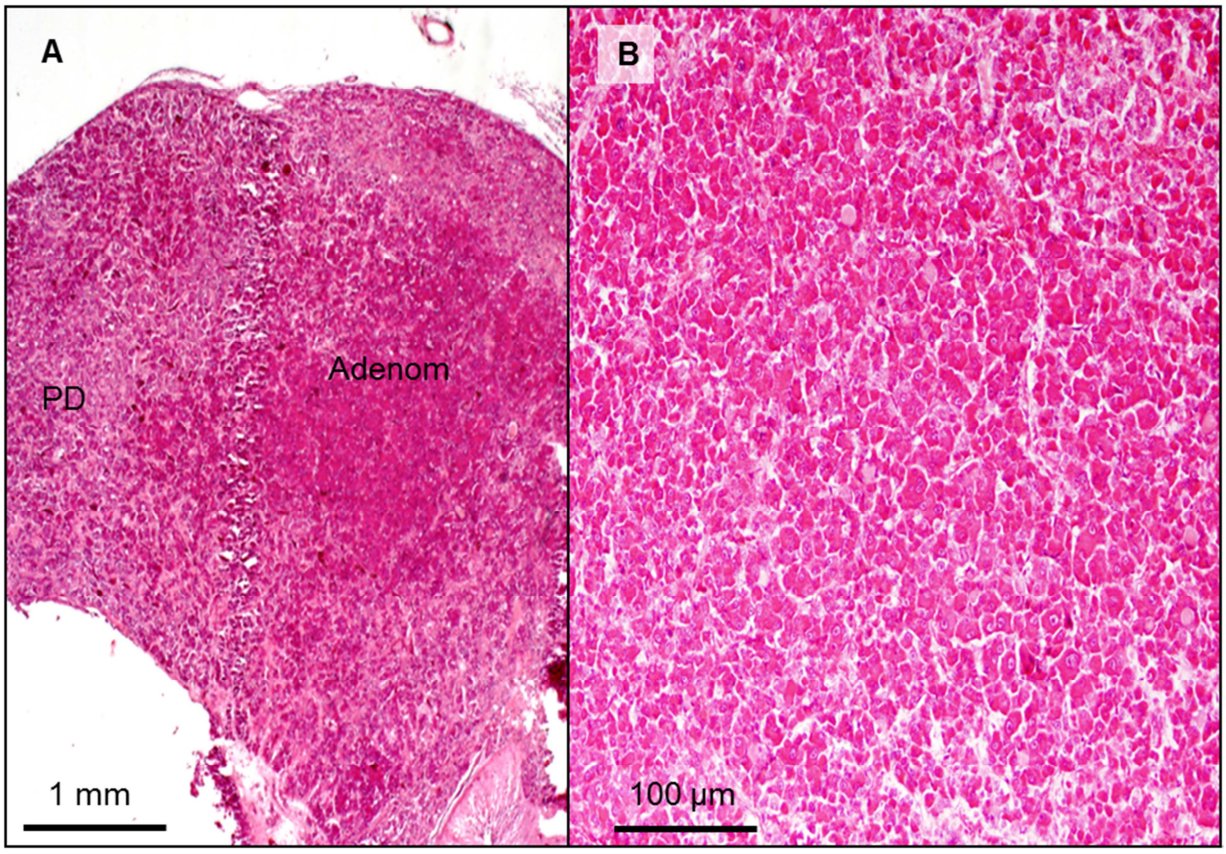


**Abbildung 15 Hypophysenadenom der Pars distalis, Katze Nr. 442/98, HE-Färbung, A: Übersicht mit mäßig guter Abgrenzung des Adenoms zum umliegenden Pars distalis Gewebe; B: Zytoplasma der Zellen des Adenoms mit deutlich azidophiler Färbung, HE-Färbung**

#### 4.3.2.4 Vaskularisation

Bei den 11 Katzen wurde die Vaskularisation dokumentiert. Als „sehr gefäßreich“, fiel nur das Adenom einer Katze auf. Der Großteil mit acht der untersuchten Tumoren zeigte nur „wenig Gefäße“, und weitere zwei der untersuchten Hypophysentumoren waren „gefäßreich“.

#### 4.3.2.5 Regressive Veränderungen

Auch bei den Katzen waren deutliche regressive Veränderungen wie Nekrosen oder Einblutungen zu verzeichnen. Analog zu den Hunden und Ratten wurde auch hier eine Unterteilung vorgenommen.

Sechs der Hypophysentumoren von Katzen zeigten „wenig“ Blutungen, das Adenom einer Katzenhypophyse war „blutungsreich“ und vier der Tumoren waren „sehr blutungsreich“.

Entsprechend der Untersuchungen bei Hunden und Ratten wurde bei den Katzen die Ausprägung von Blutseen und Ansammlung von Siderophagen beurteilt. Hierbei zeigte sich bezüglich beider Formen der regressiven Veränderungen bei je zwei der

Adenome der Katzen nur eine geringgradige Ausbildung von Blutseen beziehungsweise nur eine geringgradige Ansammlung von Siderophagen. Weitere zwei ließen eine mittelgradige Ansammlung von Siderophagen und Blutseebildung sowie zwei der Adenome eine mittelgradige Ansammlung von Siderophagen und ein Adenom eine mittelgradig- bis hochgradige Ausprägung von Blutseen erkennen.

Bei den nekrotischen Veränderungen ließ sich zahlenmäßig ein in etwa gleiches prozentuales Bild finden wie bei den Einblutungen. So zeigten fünf der untersuchten Hypophysentumoren geringgradige, vier hochgradige und zwei mittelgradige nekrotische Veränderungen. Zwei der Katzen mit inselartigem Wachstum zeigten im Zentrum komedoartige Nekrosen als Sonderform der Nekrosen.

#### 4.3.2.6 Zellpleomorphismus

Wie bei den Hunden und Ratten wurden die Tumoren hinsichtlich der Pleomorphie der Tumorzellen beurteilt. Ein Großteil mit acht der untersuchten Adenome der Hypophyse bei Katzen zeigten keine Pleomorphie. Die verbliebenen drei Tiere zeigten pleomorphe Tumorzellen mit einem ZK:ZP-Verhältnis von 1:3 bei einem Tier und bei zwei weiteren Tieren mit einem ZK:ZP-Verhältnis von 1:2.

### 4.3.3 Immunhistochemische Untersuchungen der Hypophysentumoren

Bei allen Katzen erfolgte eine immunhistochemische Untersuchung auf ACTH, MSH, PRL, GH, LH und TSH Protein in den Tumorzellen (Tabelle 4). Da drei der untersuchten Tumoren histologisch als malignes Lymphom diagnostiziert wurden wurde bei diesen Tieren eine immunhistochemische Untersuchung auf CD3- sowie CD20-Antikörper durchgeführt, welche im Falle der CD3-Antikörper in allen drei Fällen positiv und im Falle der CD20-Antikörper bei allen drei negativ verlief.

Vier der verbliebenen acht Tumoren waren nur für ACTH positiv (kortikotrope Adenome) und die restlichen vier Hypophysentumoren waren nur für GH positiv (somatotrope Adenome) (Abbildung 16). Die Untersuchung auf MSH, TSH, LH und PRL ergab bei allen Tieren ein negatives Ergebnis, die mitgeführten Positivkontrollen waren jeweils positiv.

Keiner der untersuchten Hypophysentumoren der Katzen zeigte eine Reaktion auf zwei oder mehr Antikörper.

| Hormon | Positive/Gesamtzahl Adenome | Positive/Gesamtzahl Lymphom |
|---|---|---|
| ACTH | 4/8 | n.d. |
| PRL | 0/8 | n.d. |
| GH | 4/8 | n.d. |
| LH | 0/8 | n.d. |
| TSH | 0/8 | n.d. |
| CD3 | n.d. | 3/3 |
| CD20 | n.d. | 0/3 |

**Tabelle 4 Immunhistochemische Ergebnisse der Hypophysentumoren von Katzen; n/n Anzahl der positiven Reaktionen zur Gesamtzahl der untersuchten Tumoren; n.d, not determined**

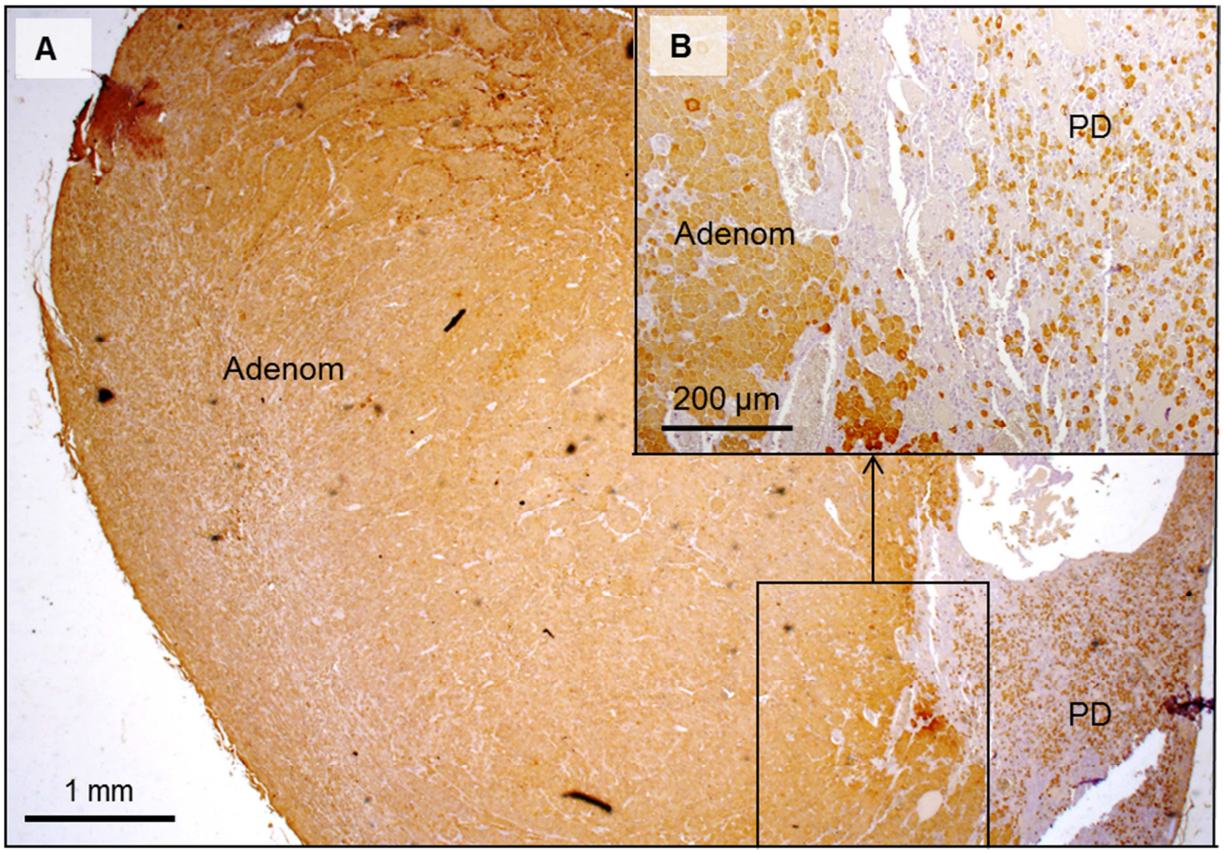


**Abbildung 16 Adenom der Pars distalis, Katze Nr. 375/06, IHC anti-GH-Antikörper; A, B: positive Immunreaktion auf anti-GH-Antikörper im gesamten Bereich des Adenoms sowie physiologisch in den Zellen der Pars distalis**

# 5. Diskussion

Zu den pathologischen Veränderungen der Hypophyse zählen Entwicklungsstörungen (Oboussier 1944, McGrath 1974, Rosol, Gröne 2016), kreislaufmechanische und entzündliche Läsionen (Caturegli 2005), Hypopituitarismus (Maitran 2009), proliferative Veränderungen wie Hyperplasie einzelner oder mehrerer Zellpopulationen (McComb 1984) und tumoröse Veränderungen wie Adenome, Karzinome, Kraniopharyngiome oder sekundäre Tumore der Hypophyse (Capen, Sharon 1983, Kiupel et al. 2008, Herden, Schmidt 2015).

Ziel dieser Arbeit war es, proliferative und raumfordernde Hypophysenveränderungen (Hyperplasien, Tumoren, Zysten) bei Klein- und Heimtieren zu charakterisieren, ihren histologischen Aufbau, das Spektrum der histologischen Veränderungen und ihre immunhistochemische Reaktivität zu untersuchen sowie die Hypophysenveränderungen der verschiedenen Tierarten untereinander und mit den beim Mensch vorkommenden Hypophysenveränderungen zu vergleichen. Zunächst soll die Nomenklatur hypophysärer Veränderungen nochmals betrachtet und jeweils im Anschluss die im Zuge dieser Arbeit gefundenen Veränderungen bei Hunden, Ratten und Katzen untereinander und mit den Angaben in der Literatur verglichen werden.

## 5.1 Entwicklungsstörungen

Die Zysten, als kongenitale Entwicklungsstörungen der Hypophyse, sind bezüglich ihrer Nomenklatur entweder Zysten ausgehend von den Überresten des Kraniopharyngealen Gangs (Oboussier 1944, McGrath 1974, Rosol, Gröne 2016) oder ausgehend von den embryonalen Überresten der Rathke’schen Tasche (Kiupel et al. 2008). Die jeweiligen klinischen Symptome sind abhängig vom Ort der Entstehung sowie dem Maß der Raumforderung und reichen von neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen oder Sehstörungen, Druckatrophie des umliegenden Gewebes bis hin zu unterschiedlichen Ausprägungen eines Hypopituitarismus (Dahme, Schmahl 1988, Rosol, Gröne 2016). Zystische Veränderungen der Rathke‘schen Tasche der Hypophyse konnten in dieser Arbeit bei sechs der 34 Hunde (18%) nachgewiesen werden. Die betroffenen Tiere waren mit 66% überwiegend weiblich, wobei in der Literatur keine Geschlechts- oder gar Rasseprädisposition angegeben wird (Kiupel et al. 2008, Rosol, Gröne 2016). Zwar stellen die Zysten der Rathke’schen Tasche eine kongenitale Entwicklungsstörung dar, jedoch zeigte keiner der hier betroffenen Hunde ein sehr junges Alter, im Gegenteil hierzu war der älteste der betroffenen Hunde ein 13-jähriger Welsh-Terrier, sodass die Zyste anscheinend sehr lange keine klinische Relevanz hatte und erst bei Erreichen einer bestimmten Größe zu den im Vorbericht genannten Symptomen (plötzlicher Zusammenbruch, Tetraplegie) geführt haben könnte. Die hier gezeigten Zysten wiesen ein ein- bis mehrschichtiges, meist isoprismatisches Epithel als Auskleidung aus, waren mit kolloidhaltigem eosinophilen Material gefüllt und weiteten die Hypophysenhöhle in unterschiedlichem Ausmaß aus. Auch in der Humanmedizin

wird die epitheliale Auskleidung und Ausprägung ähnlich wie in den vorliegenden Fällen beschrieben (Maitran 2009). Bei einer acht Jahre alten Hündin aus der vorliegenden Arbeit mit vorberichtlichem Verdacht auf hypophysären Zwergwuchs wurde eine Zyste im Bereich der Rathke'schen Tasche diagnostiziert. Hypophysärer Zwergwuchs ist ein Defekt in der embryonalgeschichtlichen Differenzierung des kraniopharyngealen Ektoderms in normale, hormonproduzierende Zellen der Adenohypophyse, welcher bei Hunden vor allem beim Deutschen Schäferhund und dessen Kreuzungen (Kooistra et al. 2000, Voorbij et al. 2014), aber auch beim Mensch (Maitran 2009) gefunden werden kann. Das Erscheinungsbild des hypophysären Zwergwuchses als eine Form des Hypopituitarismus äußert sich sowohl durch einen unterschiedlich stark ausgeprägten Mangel an Hypophysenhormonen als auch durch den raumfordernden Prozess der progressiv wachsenden Zyste. Im vorliegenden Fall könnte die Zyste die Ursache der klinischen Symptomatik (plötzlicher Zusammenbruch) gewesen sein. Die Hündin wurde seit sechs Jahren aufgrund des Zwergwuchses behandelt. Bei den hier untersuchten Katzen und Ratten konnten im Gegensatz zum Hund keine zystischen Veränderungen in diesem Ausmaß gefunden werden.

## 5.2 Allgemeines Vorkommen von proliferativen Läsionen und Adenomen bei Hunden, Katzen und Ratten

In dieser Arbeit konnte bei 20 und somit einem Großteil der Hunde (59%) ein reines Adenom sowie bei vier der Hunde (12%) eine reine Hyperplasie einzelner Zellgruppen festgestellt werden. Drei der Hypophysen bei Hunden (9%) wiesen sowohl ein Adenom als auch eine Hyperplasie auf, eine Hyperplasie parallel zum Vorliegen einer Zyste konnte bei einer der Hundehypophysen festgestellt werden. Von den insgesamt 20 reinen Adenomen schien bei sechs (30%) die Lokalisation des Ursprungsgewebes im Bereich der Pars distalis und bei elf der 20 (55%) im Bereich der Pars intermedia zu liegen. Bei den verbliebenen drei Adenomen (15%) konnte eine Lokalisation rein histologisch nicht beurteilt werden, die Immunhistochemische Untersuchung (siehe 5.4.5) legt jedoch einen Ursprung in der Pars distalis nahe. Alle vier der untersuchten rein hyperplastischen Veränderungen ließen sich der Pars distalis zuordnen. Im Hinblick auf drei der Hypophysen (9%) mit sowohl einem Adenom als auch einer Hyperplasie zeigte sich bei zwei dieser Hypophysen (66,6%) die Lokalisation beider Veränderungen im Bereich der Pars distalis. Bei einer dieser Hypophysen war das Adenom im Bereich der Pars intermedia und die Hyperplasie im Bereich der Pars distalis. Die meisten Tiere mit sowohl einem Adenom als auch einer Hyperplasie waren zwischen 12 und 15 Jahren alt. Eine Geschlechtsdisposition wurde nicht festgestellt (männlich 52%, weiblich 48%). Diese Befunde entsprechen den Angaben in der Literatur. Beispielsweise zeigten El Etreby und Mitarbeiter fokale Hyperplasien und hypophysäre Adenome bei Hunden welche älter als 10 Jahre waren (El Etreby et al. 1980). Weibliche Tiere zeigten in derselben Studie zwar eine erhöhte Anzahl an fokalen Hyperplasien oder Hypophysentumoren, jedoch konnten die Autoren, genau wie in der vorliegenden Arbeit, keine wirklich Geschlechtsprädisposition feststellen. Eine Rasseprädisposition ist in anderen Studien nicht belegt und kann aufgrund der geringen Tierzahl, die im

Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, nicht beurteilt werden. Bei den in dieser Studie untersuchten Katzen ließen sich bei acht der elf Tiere (73%) Adenome der Hypophyse finden, eine reine Hyperplasie hypophysärer Zellen konnte nicht aufgezeigt werden. Ein Großteil der Katzen war über 10 Jahre alt. Auch bei den untersuchten Katzen in dieser Arbeit waren tendenziell mehr Tiere männlich (55%), davon waren 36% als Rasse EKH angegeben. Hierbei bleibt jedoch zu bedenken, dass nur wenig pathologisch veränderte Katzenhypophysen für die Begutachtung zur Verfügung standen und unter dem Begriff Europäisch Kurzhaar meist alle kurzhaarigen Katzen zusammengefasst werden, welche nicht nachweislich einer Rasse angehören und eben nicht nur diejenigen mit einem nachweisbaren Stammbaum als Europäisch Kurzhaar. Dies mag ein Grund sein weshalb die EKH häufiger vertreten ist. Auch in anderen Studien waren die EKH und auch dort meist die männlichen Individuen mit am häufigsten betroffen (Holzworth 1987, Troxel et al. 2003), wobei auch in diesen Studien keine eindeutige Geschlechterprädisposition zu erkennen war. Bei den Ratten hingegen waren mit 73% überdurchschnittlich viele weibliche Tiere vertreten. Auch in der Literatur wird die erhöhte Inzidenz von Hypophysentumoren bei weiblichen Ratten angegeben (Prysor-Jones, Jenkins 1981, Trouillas et al. 1982), wohingegen beispielsweise Kim und Mitarbeiter mit 27,3% eine deutlich geringere Anzahl an weiblichen Ratten mit hypophysären Tumoren vorweisen konnten (Kim et al. 1960). Der Großteil der hier untersuchten Ratten mit hypophysären Veränderungen war im oberen Alterssegment zwischen 1 und 2 Jahren, die älteste war 4 Jahren alt. Auch das deckt sich mit den Angaben in der Literatur, in der beschrieben wird, dass die Inzidenz mit dem Alter steigt beziehungsweise meist ältere Tiere betroffen sind (Trouillas et al. 1982).

## 5.3 Ätiologie und Vorkommen der nichttumorösen proliferativen Alterationen der Adenohypophyse bei Mensch und Tier

Die Ätiologie der nichttumorösen proliferativen Alterationen der Adenohypophyse (Hypertrophie und Hyperplasie) ist vielfältig und sowohl bei Menschen als auch bei Tieren nahezu identisch. So kommt es beispielsweise nach einer Adrenalektomie oder Thyreoidektomie bei sowohl dem Mensch als auch den Tieren zunächst zu einer Degranulation der jeweiligen Zellpopulation in der Hypophyse, in diesem Fall der kortikotropen beziehungsweise thyreotropen Zellen, um die in ihren Granula gespeicherten Hormone freigeben und somit die geforderte Hormonkonzentration aufrecht erhalten zu können. Nach einigen Tagen kommt es aufgrund des anhaltend erhöhten Bedarfs an Hormonen und der daraus folgenden Erweiterung des Zytoplasmas, welches zahlreiche für die Hormonsynthese wichtigen Organellen beinhaltet, zur Hypertrophie der jeweiligen Zellen. Im Laufe der Zeit kann es dann aufgrund der stetig niedrigen Hormonkonzentration im Blut und des Versuchs der Zellen dem entgegen zu steuern, zur Hyperplasie der jeweiligen Zellpopulation kommen (Rosol, Gröne 2016). Auch nach einer Kastration beziehungsweise Gonadektomie kann dadurch beispielsweise eine Hyperplasie der FSH-produzierenden Zellen festgestellt werden, ohne dass diese klinische Relevanz aufzeigt (Dahme, Schmahl 1988, Dämmrich 1991). Da für FSH und LH wahrscheinlich der selbe Zelltyp als Produktionsstelle verantwortlich gemacht werden

kann (Herbert 1976) konnte somit bei den hier untersuchten Tieren weder bei den Hunden, noch Katzen oder Ratten eine Hyperplasie gonadotroper Zellen aufgezeigt werden.

Eine in dieser Studie untersuchte Ratte zeigte eine fokale Hyperplasie basophiler Zellen, wahrscheinlich ausgehend von der Pars distalis, welche mittels immunhistochemischen Nachweises von TSH als Hyperplasie der thyreotropen Zellen diagnostiziert werden konnte. Ob diese nun im Zuge einer Thyreoidektomie oder eines Hypothyreodismus entstanden ist kann aufgrund des fehlenden Vorberichtes nicht geklärt werden.

## 5.4 Ätiologie und Vorkommen der tumorösen Adenome der Adenohypophyse bei Mensch und Tier

Tumore der Hypophyse sind definiert als in der Sella turcica lokalisierte Neoplasien. Meist handelt es sich um Adenome ausgehend von den Zellen der Adenohypophyse, in seltenen Fällen werden auch Karzinome oder sekundäre Tumore der Hypophyse diagnostiziert (LLoyd et al. 2004). Die hypophysären Adenome werden in der Veterinärmedizin je nach Größe unterteilt in Mikro- (bis 5mm) oder Makroadenome (>5mm) (Kiupel et al. 2008) und sind meist Ursache einer Überproduktion an Hormonen. Der Cut Off in der Humanmedizin liegt für Makroadenome mit >10mm und Mikroadenome <10mm etwas höher, hier erfolgt auch noch eine weitere Unterteilung in unterschiedliche Grade (0-IV) (LLoyd et al. 2004). Die klinischen Symptome richten sich nach der Art der Hormone und ob diese ausgeschüttet werden, wie beispielsweise bei dem Krankheitsbild einer Akromegalie bei Vorliegen eines endokrin aktiven somatotropen Adenoms, dem Krankheitsbild des Hyperkortisolismus bei Vorliegen eines kortikotropen Adenoms (Feldman, Nelson 1996, Maitran 2009) oder einer Hyperprolaktinämie bei Vorliegen eines laktotropen Adenoms (Maitran 2009).

### 5.4.1 Somatotrope Adenome

Vier der acht (50%) in dieser Arbeit untersuchten Hypophysentumoren von Katzen zeigten eine positive Reaktion mit anti-GH-Antikörpern, womit bei diesen Katzen das Vorliegen eines somatotropen Adenoms bewiesen wurde. Feliner Hypersomatotropismus ist ein relativ seltenes Krankheitsbild und führt durch die Überproduktion und Hypersekretion an GH und dessen anaboler Wirkung zur Ausbildung des Krankheitsbildes der Akromegalie mit Proliferation von Knochen-, Knorpel- und Weichteilgewebe sowie Organomegalie vor allem von Herz und Nieren (Rodney 2001). Aber auch ein insulinresistenter Diabetes mellitus aufgrund der katabolen Wirkung des GH ist ein häufiges klinisches Erscheinungsbild bei einem zugrunde liegenden somatotropen GH-produzierenden Adenom (Heinrichs et al. 1989, Nelson, Couto 1998). Die Katzen in dieser Arbeit mit einem somatotropen Adenom waren zwischen 8 und 10 Jahren alt, dies deckt sich auch mit den Angaben in der Literatur, hier werden mittelalte bis alte (8 - 14 Jahre) Tiere als die am

häufigsten betroffene Altersgruppe angegeben (Peterson et al. 1990, Niessen, Church 2014). Meist scheinen auch mehr männliche Tiere betroffen zu sein, dies konnte ebenfalls in der vorliegenden Arbeit, mit vier männlichen von vier betroffenen Tieren, bestätigt werden. Die vorberichtlich beschriebenen Symptome wie Akromegalie, Diabetes mellitus oder auch Kardiomegalie, welche zumindest bei zwei der Katzen angegeben wurden, sprechen für das Vorliegen eines endokrin aktiven somatotropen Adenoms. In der Literatur wurde das gleichzeitige Vorliegen eines somatotropen und eines plurihormonalen Adenoms (positiv für ACTH, FSH und MSH) beschrieben (Sharman et al. 2013). Bei den hier untersuchten Katzen wurden nur Adenome mit einem Zelltyp gefunden. Bei drei der vier Katzen mit einem somatotropen Adenom waren die Tumorzellen deutlich azidophil was mit früheren Beschreibungen im Einklang steht (Peterson et al. 1990). Nur ein somatotropes Adenom wies ein überwiegend amphophiles Zytoplasma auf.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Hunden wies nur einer (3%) eine GH positive Zellproliferation in der Pars distalis auf. Es handelte sich in diesem Fall um eine noduläre Hyperplasie der somatotropen Zellen bei einem zweijährigen, männlichen Dobermann. Im Gegensatz zu Katzen und dem Mensch, bei welchen das klinische Bild eines Hypersomatotropismus fast ausschließlich durch ein zugrunde liegendes somatotropes, GH-produzierendes, Adenom erklärt werden kann (Peterson et al. 1990, Maitran 2009), ist die Ursache der Akromegalie bei Hunden entweder iatrogen durch exogene Progesterongaben (Rijnberk et al. 1980) oder durch erhöhte endogene Progesteronspiegel beispielsweise während des Diöstrus oder bei Mammatumoren (Murai et al. 2012) zu begründen und meist bei mittelalten und älteren Hündinnen zu finden (Selman et al. 1994). Die erhöhte GH-Produktion ist hierbei, im Gegensatz zum Mensch und der Katze, jedoch eben nicht hypophysären sondern mammären Ursprungs (Rijnberk et al. 2003). Auch van Keulen und Mitarbeiter beschreiben einen Hund mit GH- positivem Hypophysenadenom jedoch ohne eine erhöhte Konzentration an GH-Serumspiegeln, sie vermuteten aber trotzdem einen Zusammenhang zwischen dem bestehenden Diabetes mellitus und der hypophysären Neoplasie (van Keulen et al. 1996). Inwieweit die GH-produzierende Hyperplasie bei dem Hund in der hier vorliegenden Arbeit nun also klinische Relevanz besitzt bleibt offen. Auch bei den hier untersuchten Ratten konnte nur bei einem der 26 Tiere (4%) ein GH positives Adenom aufgezeigt werden. Dies deckt sich mit einer von McComb und Mitarbeitern durchgeführten Studie, in der ebenfalls nur eines von insgesamt 27 männlichen Tieren ein GH-produzierendes, azidophiles Adenom zeigte (McComb 1984). Ähnlich wie bei McComb wies das Adenom der Ratte aus der vorliegenden Studie azidophile Tumorzellen sowie deutlich ausgeprägte Blutungen jedoch keine deutliche Pleomorphie der Tumorzellen auf.

### 5.4.2 Laktotrope Adenome

Hyperprolaktinämie, ausgelöst durch ein Adenom der laktotropen Zellen, ist in der Veterinärmedizinein ein sehr selten aufzufindendes Phänomen (Schmidt, Dahme 2007). In der Humanmedizin zählen die laktotropen Adenome mit dem

nachfolgenden Bild einer Hyperprolaktinämie demgegenüber jedoch mit 30 - 40% zu den am häufigsten diagnostizierten Adenomen der Hypophyse (Maitran 2009). Die Tierart bei welcher am häufigsten Prolaktinome diagnostiziert werden sind ältere weibliche Ratten (McComb et al. 1984). Dies konnte auch in der hier vorliegenden Arbeit bestätigt werden, bei der neun (35%) der insgesamt 26 untersuchten Rattenhypophysenadenome PRL positiv reagierten. Alle betroffenen Ratten waren weiblich und mindestens ein Jahr alt. Weder bei den hier untersuchten Hunden noch Katzen konnten eine PRL positive hypophysäre proliferative Veränderungen nachgewiesen werden.

### 5.4.3 Thyreotrope Adenome

Bedeutend seltener zu finden sind, sowohl in der Human- (Beck-Peccoz et al. 2000) als auch Veterinärmedizin (Kiupel et al. 2008), die thyreotropen Adenome als Ursache für eine Überproduktion an TSH. Dies deckt sich auch mit den hier erbrachten Ergebnissen, lediglich eine Ratte zeigte eine fokale Hyperplasie TSH-produzierender Zellen, jedoch kein thyreotropes Adenom, alle anderen Hyperplasien und Adenome der Ratten und von Hunden oder Katzen zeigten keine positiven Reaktionen mit anti-TSH-Antikörpern.

### 5.4.4 Gonadotrope Adenome

Auch die gonadotropen Adenome spielen in der Veterinärmedizin eine eher untergeordnete Rolle (Kiupel et al. 2008), in der Humanmedizin scheinen sie jedoch einen Großteil der nichtfunktionellen Hypophysenadenome auszumachen (Rishi et al. 2010). Alle in dieser Arbeit bei Hunden, Katzen oder Ratten untersuchten proliferativen Veränderungen zeigten keine immunpositive Reaktivität auf anti-LH-Antikörper.

### 5.4.5 Kortikotrope Adenome

Adrenokortikotrope Adenome als Ursache der Cushing-Krankheit sind sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin dagegen bedeutend häufiger anzutreffen (Feldman, Nelson 1996, Maitran 2009). Wie schon in anderen Studien wiesen auch die in dieser Arbeit untersuchten Hypophysentumoren der Ratten keine immunhistochemisch positive Reaktion mit anti-ACTH-Antikörper auf (McComb et al. 1984). Bei den Hunden reagierten 27 (96%) der 28 untersuchten proliferativen Hypophysenveränderungen positiv mit anti-ACTH-Antikörpern. Nur bei einem Hund mit proliferativer Veränderung der Hypophyse wurde kein ACTH in den proliferierten Zellen nachgewiesen sondern eine Hyperplasie der GH positiven azidophilen Zellen der Pars distalis. Bei 20 dieser Herdbefunde handelte es sich um elf Pars intermedia (55%) und sechs Pars distalis (30%) Tumoren. Drei Adenome konnten nur aufgrund

der immunhistochemischen Untersuchung als Adenome der Pars distalis identifiziert werden. Bei vier proliferativen Herdbefunden lag eine reine Hyperplasie der hypophysären Zellen der Pars distalis vor. Bei drei Tieren waren sowohl hyperplastische Foci als auch Adenome der ACTH positiven Zellen aufzufinden, wobei zwei der Hypophysen sowohl ein Adenom als auch eine Hyperplasie im Bereich der Pars distalis aufwiesen und eine Hypophyse ein Adenom im Bereich der Pars intermedia und gleichzeitig eine Hyperplasie im Bereich der Pars distalis erkennen ließ. Somit waren 55% der Hypophysenadenome in der Pars intermedia und 45% in der Pars distalis gelegen. Diese Ergebnisse decken sich nicht ganz mit den Aussagen in der Literatur, in der beschrieben wird, dass die meisten (mit bis zu 75 bis 80%) der ACTH-produzierenden Tumore der Hypophyse im Bereich der Pars distalis aufzufinden sind und der Rest mit nur 20-25% seinen Ursprung im Bereich der Pars intermedia nimmt (Nelson, Couto 1998, Théon, Feldman 2014). Die von Feldmann und Mitarbeitern getätigte Aussage, dass die meisten Hunde mit bestehender Hyperplasie der kortikotropen Zellen der Pars distalis gleichzeitig ein Adenom aufweisen (Feldman, Nelson 1996) konnte in der vorliegenden Arbeit nur bei drei Fällen (9%) bestätigt werden. Vier der elf in der Pars intermedia lokalisierten Adenome waren MSH positiv Im Gegensatz dazu war keines der Pars distalis Adenome MSH positiv, daher kann der immunhistochemische Nachweis von ACTH und MSH zur Bestimmung der Ursprungszellen dienlich sein: Adenome die ACTH positiv und MSH negativ reagieren sind sehr wahrscheinlich kortikotrope Adenome der Pars distalis.

Bezüglich des Wachstums der kortikotropen Adenome lässt sich in den meisten Fällen ein eher solides Wachstum ähnlich des in der Literatur beschriebenen sinusoidalen Typs mit gebündelten Zellen und Gefäßreichtum (Kiupel et al. 2008) finden.

Beim Pferd spielen nahezu ausschließlich die Adenome der Pars intermedia eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des Krankheitsbildes des equinen Cushing (Orth et al. 1982, Rosol, Gröne 2016), wobei auch die Rolle der Pars intermedia Adenome bei der Cushing-Krankheit des Hundes nicht zu vernachlässigen ist (Feldman, Nelson 1996). Wie auch in der Literatur beschrieben (Feldman, Nelson 1996), konnte in dieser Arbeit bezüglich dem Vorliegen eines kortikotropen Adenoms bei Hunden ebenfalls keine eindeutige Geschlechtsprädisposition aufgezeigt werden. Anders als in der Literatur beschrieben (Feldman, Nelson 1996, Capen 2008) war in der vorliegenden Arbeit keine Rasse eindeutig häufiger repräsentiert, die Anzahl der untersuchten Tiere in dieser Studie ist jedoch zu gering, um eine Aussage treffen zu können. Demgegenüber wird die Aussage, dass meist ältere Tiere betroffen sind mit der hier durchgeführten Untersuchung bestätigt, da insgesamt 9 Hunde mit ACTH-positiven Adenomen zwischen 8 und 12 Jahren und 10 Hunde zwischen 12 und 15 Jahren alt waren. Vier der in dieser Arbeit untersuchten Katzen zeigten ein ACTH positives Adenom der Hypophyse mit vermuteter Lokalisation in der Pars distalis. Davon zeigte ein 11-jähriger Langhaar-Mix-Kater, wie schon von anderen Autoren beschrieben, vorberichtlich eine Hyperglykämie und Glukosurie. Ein weiterer, ebenfalls 11-jähriger Kater zeigte neurologische Symptome mit Desorientierung, Blindheit und Kreisbewegungen. Diese Symptome lassen sich sehr gut mit dem raumfordernden ACTH-produzierenden hypophysären Adenom vereinbaren. Im

Gegensatz zur Häufigkeit der kortikotropen Adenome der Pars distalis der hier untersuchten Katzen wird in der Literatur nur selten ein hypophysäres, ACTH-produzierendes Adenom, als Auslöser für einen Hyperadrenokortizismus erwähnt (Feldman, Nelson 2000, Neiger et al. 2004), wurde aber beschrieben (Peterson, Steele 1986, Fracassi et al. 2007) und ist meist mit dem klinischen Bild eines Diabetes mellitus mit den Hauptsymptomen wie Polyurie, Polydipsie und Polyphagie vergesellschaftet (Immink et al. 1992, Feldman, Nelson 1996, Neiger et al. 2004).

## 5.5 Hormoninaktive Adenome

Bei den Rattenadenomen fiel mit insgesamt 16 Tieren (62%) der Großteil der immunhistochemischen Untersuchungen negativ auf die gängigen Hypophysenhormone ACTH, PRL, TSH, GH und LH aus. Aufgrund der jeweils mitgeführten Positivkontrolle lässt sich sagen, dass es sich nicht um einen Fehler innerhalb der Methode sondern um wirklich negative Reaktionen bei diesen Tieren handelt. Die Adenome dieser Tiere wiesen überwiegend relativ ausgeprägte Blutungen und Nekrosen sowie wenig Gefäße auf und die Tumorzellen waren deutlich azidophil. Dies und auch die Tatsache der geringen Anzahl an Blutgefäßen sowie der deutlich ausgeprägten regressiven Veränderungen steht im Gegensatz zu einer Studie bei Ratten in welcher die nicht immunpositiven Adenome zahlreiche Blutgefäße jedoch wenige bis keine Einblutungen zeigten (Trouillas et al. 1982). Weder bei den hier untersuchten Hypophysentumoren von Hunden noch bei Katzen waren Hypophysenadenome ohne Hypophysenhormone zu finden. Zu den Neoplasien der Adenohypophyse, welche für alle Hypophysenantikörper negativ reagieren, gehören die Nullzelladenome welche meist aus chromophoben und teilweise onkozytären Zellen bestehen, wodurch sich auch der Begriff onkozytäres Adenom als Variante des Nullzelladenoms ergibt (Sano et al. 2004, Saeger et al. 2007, Kiupel et al. 2008). Nullzelladenome sind bei Hunden, Katzen, Labornagern und Sittichen beschrieben (Rosol, Gröne 2016) und machen in der Humanmedizin mit ca. 25 – 30% einen hohen Anteil aller Hypophysentumore aus (Maitran 2009). Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin lassen die Nullzelladenome keine spezifische immunhistochemische Reaktivität auf die gängigen Hypophysenantikörper erkennen sondern zeigen meist aufgrund ihres expansiven und raumfordernden Wachstums klinische Symptome wie Kopfschmerzen, Sehnervenausfälle aber auch hormonelle Störungen bei zu starker Beeinträchtigung der Funktion der nicht tumorös veränderten Areale (Sano et al. 2004, Rosol, Gröne 2016). Trotz der offensichtlichen negativen Reaktion der Immunhistochemischen Färbung scheinen einige Zellen der Nullzelladenome FSH und/oder LH zu enthalten, es wird daher vermutet dass die gonadotropen Adenome einen Großteil der nichtfunktionellen Adenome ausmachen (Kovacs et al. 2001, Rishi et al. 2010). Inwieweit die hier gefundenen immunnegativen Adenome bei den Ratten wirklich als Nullzelladenome zu definieren sind bleibt nicht ganz geklärt da keine Elektronenmikroskopie durchgeführt wurde und somit die Granula und weitere Zellorganellen nicht eindeutig bestimmt werden konnten. Des Weiteren ähnelten sie, auch aufgrund ihres deutlich azidophilen Zytoplasmas nur wenig den in der

Humanmedizin beschriebenen Nullzelladenomen (McComb et al. 1984, Sano et al. 2004). Daher könnte es sich um Onkozytome oder Granularzelltumoren handeln.

## 5.6 Sekundäre Tumore und Entzündungen der Hypophyse

Neben den proliferativen Läsionen und Adenomen spielen des Weiteren noch tumoröse Veränderungen wie beispielsweise Kraniopharyngiome, sekundäre Tumoren mit begleitenden entzündlichen Veränderungen der Hypophyse oder auch Tumoren der Neurohypophyse sowie rein entzündliche Veränderungen eine wichtige Rolle. Sie können, je nach Ausprägung, Symptome wie Kopfschmerzen, zentralnervöse Störungen, Blindheit oder unterschiedliche Formen eines Hypopituitarismus verursachen (Moore et al. 1996, LLoyd et al. 2004, Kiupel et al. 2008, Maitran 2009, Herden, Schmidt 2015, Rosol, Gröne 2016). In dieser Studie wurde bei drei der elf Katzen (27%) eine Infiltration der Hypophyse mit Rundzellen festgestellt. Alle drei Fälle waren in der immunhistochemischen Untersuchung CD 3 positiv, hingegen verliefen alle drei Fälle bei gleichzeitiger Untersuchung auf CD20-Antikörper negativ. Es handelt sich daher bei diesen Katzen um das Vorliegen eines die Hypophyse infiltrierenden malignen T-Zell Lymphoms. Bei zwei der Katzen könnten die im Vorbericht erwähnten Anfälle und die Hypoglykämie sowie die zentralnervösen Störungen wie Mydriasis, der fehlende Drohreflex oder der vertikale Nystagmus daher sowohl mit einer Infiltration und Kompression der entsprechenden Gehirnareale als auch der Hypophyse erklärt werden. In dieser Arbeit wurde auch bei einem Hund ein malignes Lymphom des Telencephalon mit Beteiligung der Hypophyse diagnostiziert. Differentialdiagnostisch wurde eine Hypophysitis in Betracht gezogen. In einer Studie von Meij und Mitarbeitern wird eine rein entzündliche Hypophysitis beschrieben (Meij et al. 2012). Bezüglich der Ätiologie einer Hypophysitis lassen sich, je nachdem ob eine primäre oder eine sekundäre Hypophysitis vorliegt, verschiedene Ursachen auffinden. So kann sie im Zuge einer Schwangerschaft auftreten (Caturegli 2005), durch eine auf die Hypophyse übergreifende Entzündung (Caturegli 2005) oder Sekundärerkrankungen wie beispielsweise Histiozytose X, Sarkoidose oder Syphilis ausgelöst werden (Husain et al. 2014). Die Symptome sind vielfältig und abhängig von der Ursache sowie Stärke der Ausprägung und reichen von Kopfschmerzen, Sehverlust, unterschiedlichen Formen eines Hypopituitarismus, meist Diabetes insipidus, bis hin zu plötzlichem Versterben der betroffenen Patienten (Caturegli 2005, Wolfesberger et al. 2011, Bishoy et al. 2015). Bei den in dieser Arbeit untersuchten restlichen Hunden, Ratten und Katzen konnten keine rein entzündlichen Veränderungen der Hypophyse diagnostiziert werden. Weitere neoplastische Veränderungen wie Kraniopharyngiome oder auch Tumore der Neurohypophyse konnten in dieser Arbeit weder bei den untersuchten Hunden, noch Ratten oder Katzen, aufgezeigt werden.

# 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die vergleichende histologische und immunhistochemische Charakterisierung von raumfordernden zystischen, tumorösen und proliferativen Hypophysenveränderungen bei Klein- und Heimtieren.

Dazu wurden die Hypophysen von 34 Hunden, 26 Ratten und 11 Katzen untersucht welche im Zeitraum von 1994 bis 2012 am Institut für Tierpathologie der LMU München obduziert wurden und bei denen pathologische Befunde der Hypophyse vermerkt waren.

Bei insgesamt sechs der Hunde (18%) wurden Zysten der Rathke'schen Tasche diagnostiziert. Entzündliche Veränderungen und Zysten kamen weder bei den untersuchten Ratten noch Katzen vor.

Achtundzwanzig Hunde zeigten proliferative Veränderungen der Adenohypophyse. Darunter waren 20 Tiere mit alleinigen Adenomen, drei mit Adenom und Hyperplasie und vier mit alleinigen Hyperplasien. Ein Hund wies eine fokale Hyperplasie und zugleich eine Zyste der Rathke'schen Tasche auf. Die hyperplastischen Herde waren alle in der Pars distalis gelegen. Acht Hunde wiesen Adenome der Pars distalis und zwölf Hunde Adenome der Pars intermedia auf. Drei Adenome (15%) konnten allein aufgrund des histologischen Bildes nicht zugeordnet werden, die positive ACTH und negative MSH Immunhistochemie lässt schließen, dass es sich wahrscheinlich um Adenome der Pars distalis handelt.

Die Mehrzahl der Hunde mit Adenomen oder Hyperplasien war männlich und 12 bis 15 Jahre alt.

Drei der insgesamt vier untersuchten hyperplastischen Herde (75%) der Pars distalis von Hunden waren Hyperplasien der kortikotropen Zellen (ACTH positiv), bei der vierten Hyperplasie handelte es sich um eine Hyperplasie der somatotropen Zellen (GH positiv). Vier der zwölf Pars intermedia Adenome waren melanokortikotrope Adenome (MSH und ACTH positiv). Die restlichen acht Pars intermedia Adenome und alle Pars distalis Adenome der Hunde waren kortikotrope Adenome (ACTH positiv und MSH negativ).

Ein Hund zeigte ein malignes Lymphom der Hypophyse, ausgehend von einem T-Zell-reichen B-Zell-Lymphom des Telencephalons.

Bei allen 26 untersuchten Ratten mit raumfordernden Prozessen in der Sellaregion handelte es sich um Adenome der Pars distalis. Die Ratten waren über ein Jahr alt und der Großteil der Ratten (73%) war weiblich. Fünfunddreißig Prozent der Ratten zeigten Prolaktinome (PRL positiv) und 62% (16/26) waren Adenome, welche keine der gängigen Hormone enthielten (PRL, GH, LH, TSH und ACTH negativ) und daher als nichtfunktionelle Adenome diagnostiziert wurden. Eine Ratte zeigte zusätzlich zu einem Adenom, welches auf keinen der gängigen Hypophysenantikörper positiv reagierte, eine Hyperplasie der thyreotropen Zellen in der Pars distalis.

Bei den Katzen konnten 73% der raumfordernden Hypophysenveränderungen als Adenom der Hypophyse diagnostiziert werden. Die Mehrzahl der betroffenen Katzen

war männlich und über 10 Jahre alt. Je vier Katzen zeigten kortikotrope (ACTH positiv) beziehungsweise somatotrope Adenome (GH positiv). Drei der elf untersuchten Katzen (27%) wiesen eine Infiltration der Hypophyse mit monomorphen Lymphoblasten auf, welche in der immunhistochemischen Untersuchung positiv für CD3- und negativ für CD20-Antikörper waren und somit die Diagnose malignes T-Zell Lymphom gestellt werden konnte.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Art der raumfordernden und tumorösen Hypophysenveränderungen stark abhängig von der jeweilig untersuchten Tierart sowie dem Alter und Geschlecht der Spezies ist. Trotz einiger Gemeinsamkeiten bestehen teilweise erhebliche Unterschiede zwischen den Hypophysentumoren der Veterinär- und der Humanmedizin.

# 7. Summary

The pituitary glands of 34 dogs, 26 rats and 11 cats were examined in this study. The tissue samples originate from the period of 1994 to 2012 and were selected if macroscopical and histological alterations of the pituitary were mentioned in the obduction report. Space-occupying cystic, tumorous and proliferative pituitary changes of dogs, cats and rats were characterized and compared with changes described in animals and humans.

Six dogs (18%) exhibited pituitary cysts. Inflammatory and cystic changes were absent in pituitary glands of rats and cats.

Twenty-eight dogs showed proliferative pituitary changes of the adenohypophysis, including 20 dogs with adenoma, three with adenoma and hyperplastic foci, four dogs with focal hyperplasia alone and one dog with focal hyperplasia and a cyst. All hyperplastic foci were located in the Pars distalis. Eight dogs exhibited adenomas of the Pars distalis, 12 of the Pars intermedia. In three dogs, the exact location of the tumour could not be determined by histology but positive immunohistochemical staining for ACTH and the absence of MSH staining suggests that these tumors also originated from the Pars distalis.

The majority of dogs with proliferative pituitary changes were male and between 12 and 15 years of age. Three of four hyperplastic foci were hyperplastic corticotroph cells (ACTH positive). Four of the 12 Pars intermedia adenomas were melano-corticotroph adenomas (MSH and ACTH positive), the remaining eight Pars intermedia adenomas and all eight Pars distalis tumours were corticotroph adenomas (ACTH positive, MSH negative). One dog, exhibiting a T-cell-rich B-cell lymphoma of the telencephalon, also showed tumour cell infiltration of the pituitary gland.

Twenty-six rats with space-occupying changes in the sellar region demonstrated pituitary adenomas. Female and old rats were overrepresented. Thirty-five percent of the pituitary adenomas of rats demonstrated positive staining for PRL antibody and the tumours were therefore classified as prolactinomas. Many of the rat adenomas (62%, n=16) did not react positive for any of the pituitary hormones (PRL, GH, LH, TSH, ACTH) and were therefore characterized as non-functioning pituitary adenomas.

Eight of the eleven cats examined showed pituitary adenoma of the Pars distalis. The majority of cats were male and over 10 years of age. Four cats showed corticotroph adenomas (ACTH positive) and four somatotroph adenomas (GH positive). Three cats showed diffuse infiltration of the pituitary gland with monomorphic lymphoblasts, which were CD3 positive and CD20 negative, leading to the diagnosis T-cell lymphoma.

In summary, the type of space occupying pituitary lesions is strongly dependent on the species examined, the age and sometimes gender. Despite some similarities there are vast differences in the type of pituitary adenomas of different animal species and humans.

# 8. Literaturverzeichnis

Abraham, L. A., Helmond, S. E., Mitten, R. W., et al. (2002). "Treatment of an acromegalic cat with the dopamine agonist L-deprenyl." Aust Vet J 80(8): 479-483.

Achinger, S. G., Arieff, A. I., Kalantar-Zadeh, K., et al. (2014). "Desmopressin acetate (DDAVP)-associated hyponatremia and brain damage: a case series." Nephrol Dial Transplant 29(12): 2310-2315.

Agha, A. and Thompson, C. (2006). "Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI)." Clin Endocrinol (Oxf) 64(5): 481-488.

Aleman, M., Watson, J. L., Williams, D. C., et al. (2006). "Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease)." Neuromuscular Disorders 16(11): 737-744.

Andresen, E. and Willeberg, P. (1976). "Pituitary dwarfism in German shepherd dogs: additional evidence of simple, autosomal recessive inheritance." Nord Vet Med 28(10): 481-486.

Andresen, E. and Willeberg, P. (1977). "Pituitary dwarfism in Carelian bear-dogs: evidence of simple, autosomal recessive inheritance." Hereditas 84(2): 232-234.

Arai, H. (1907). "Der Inhalt des Canalis Cranio-Pharyngeus." Anatomische Hefte 33(2): 411-451.

Auriemma, E., Barthez, P. Y., van der Vlugt-Meijer, R. H., et al. (2009). "Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003)." J Am Vet Med Assoc 235(4): 409-414.

Basir, M. A. (1932). "The Vascular Supply of the Pituitary Body in the Dog." J Anat 66(Pt 3): 387-i383.

Bastings, E., Beckers, A., Reznik, M., et al. (1991). "Immunocytochemical evidence for production of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in separate cells in the bovine." Biol Reprod 45(5): 788-796.

Beck-Peccoz, P., Persani, L. and Lania, A. (2000). Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. Endotext. De Groot, L. J., Chrousos G., Dungan K. et al. South Dartmouth MDText.com, Inc.

Behrend, E. N. (2015). Chapter 10 - Canine Hyperadrenocorticism. Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition). Nelson, R. W., Reusch C. E. and Scott-Moncrieff J. C. R. St. Louis, W.B. Saunders: 377-451.

Bellastella, A., Bizzarro, A., Coronella, C., et al. (2003). "Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease?" Eur J Endocrinol 149(5): 363-376.

Benjamin, M. (1981). "Cysts (large follicles) and colloid in pituitary glands." General and Comparative Endocrinology 45(4): 425-445.

Bhatti, S. F. M., De Vliegher, S. P., Mol, J. A., et al. (2006). "Ghrelin-stimulation test in the diagnosis of canine pituitary dwarfism." Research in Veterinary Science 81(1): 24-30.

Biller, B. M., Molitch, M. E., Vance, M. L., et al. (1996). "Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline." J Clin Endocrinol Metab 81(6): 2338-2343.

Birbaumer, N. and Schmidt, R. F. (1991). Kapitel 10 - Endokrines System (Hormone). Biologische Psychologie. Birbaumer, N. and Schmidt R. F. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 157-179.

Bishoy, H., Li, Y. M., Beutler, T., et al. (2015). "Xanthomatous hypophysitis." Journal of Clinical Neuroscience 22(7): 1091-1097.

Bitton, R. N., Slavin, M., Decker, R. E., et al. (1991). "The course of lymphocytic hypophysitis." Surg Neurol 36(1): 40-43.

Bob, A. and Bob, K. (2001). Endokrinologie, Erkrankungen des Hypothalamus und der Hypophyse. Innere Medizin, Sonderausgabe. Bredemeier, H. Stuttgart, Schattauer GmbH: 748-777.

Böck, P. and Liebich, H. G. (2004). Endokrines System (Systema endocrinum). Funktionelle Histologie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. Liebich, H. G. Stuttgart, Schattauer GmbH. 4. Auflage: 169-173.

Boujon, C. E., Bestetti, G. E., Meier, H. P., et al. (1993). "Equine pituitary adenoma: a functional and morphological study." J Comp Pathol 109(2): 163-178.

Boujon, C. E., Ritz, U., Rossi, G. L., et al. (1991). "A clinico-pathological study of canine Cushing's disease caused by a pituitary carcinoma." J Comp Pathol 105(3): 353-365.

Brat, D. J., Scheithauer, B. W., Staugaitis, S. M., et al. (2000). "Pituicytoma: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis." Am J Surg Pathol 24(3): 362-368.

Braun, U., Malbon, A., Kochan, M., et al. (2017). "Computed tomographic findings and treatment of a bull with pituitary gland abscess." Acta Vet Scand 59(1): 8.

Brearley, M. J., Polton, G. A., Littler, R. M., et al. (2006). "Coarse fractionated radiation therapy for pituitary tumours in cats: a retrospective study of 12 cases." Vet Comp Oncol 4(4): 209-217.

Brown, A. L., Beatty, J. A., Lindsay, S. A., et al. (2012). "Severe systemic hypertension in a cat with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." J Small Anim Pract 53(2): 132-135.

Burns, T. A. and Toribio, R. E. (2015). Chapter 138 - Endocrine Diseases of the Geriatric Equid. Robinson's Current Therapy in Equine Medicine (Seventh Edition). Robinson, N. E. St. Louis, W.B. Saunders: 582-590.

Capen, C. and Sharon, M. L. (1983). Chapter 65 - Diseases of the Pituitary Gland. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat. Ettinger, J. II: 865-879.

Capen, C. C. (2008). Chapter 13 - Tumors of the Endocrine Glands. Tumors in Domestic Animals, third Edition. Moulton, J. E. California, University of California Press: 553-579.

Capen, C. C., DeLellis, R. A. and Yarrington, J. T. (2002). 41 - Endocrine System Handbook of Toxicologic Pathology (Second Edition). Rousseaux, C. G. and Wallig M. A. San Diego, Academic Press: 681-783.

Capen, C. C. and La Perle, K. (2007). Chapter 12 - Endocrine System. Pathologic Basis of Veterinary Disease, fourth Edition. McGavin, M. D. and Zachary J. F. St. Louis, Missouri, Elsevier: 693-742.

Capen, C. C., Martin, S. L. and Koestner, A. (1967). "Neoplasms in the Adenohypophysis of Dogs: A Clinical and Pathologic Study." Vet Pathol 4: 301-325.

Casanueva, F. F. (1992). "Physiology of growth hormone secretion and action." Endocrinol Metab Clin North Am 21(3): 483-517.

Casanueva, F. F., Molitch, M. E., Schlechte, J. A., et al. (2006). "Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas." Clin Endocrinol (Oxf) 65(2): 265-273.

Caturegli, P., Newschaffer, C., Olivi, A., et al. (2005). "Autoimmune hypophysitis." Endocr Rev 26(5): 599-614.

Caturegli, P., Newschaffer, C., Olivi, A., Pomper, M. G., Burger, P. C., Rose, N. R. (2005). "Autoimmune hypophysitis." Endocr Rev 26(5): 599-614.

Chamoun, R., Layfield, L. and Couldwell, W. T. (2013). "Gonadotroph adenoma with secondary hypersecretion of testosterone." World Neurosurg 80(6): 907-911.

Childs, G. V. (2009). Pituitary Gland (Cell Types, Mediators, Development) Encyclopedia of Neuroscience. Squire, L. R. Oxford, Academic Press: 719-726.

Christeller, E. (1914). "Die Rachendachhypophyse des Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen." Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 218(2): 185-223.

Clarkson, T. B., Netsky, M. G. and De La Torre, E. (1959). "Chromophobe adenoma in a dog: angiographic and anatomic study." J Neuropathol Exp Neurol 18: 559-562.

Clayton, C. J., Schechter, J. and Finch, C. E. (1984). "The development of mammotroph adenomas in pituitaries of aging female C57BL/6J mice." Exp Gerontol 19(5): 313-320.

Colao, A. (2009). "The prolactinoma." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23(5): 575-596.

Dahme, E. and Schmahl, W. (1988). Organe der inneren Sekretion. Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Dahme, E. and Weiss E. Stuttgart, Enke: 428-430.

Dämmrich, K. (1991). Kapitel 14 - Endokrine Organe. Pathologie der Haustiere, Teil 1: Organveränderungen. Schulz, L. C. Jena, Gustav Fischer Verlag Jena: 792-800.

De Leo, S., Lee, S. Y. and Braverman, L. E. (2016). "Hyperthyroidism." The Lancet 388(10047): 906-918.

den Hertog, E., Braakman, J. C., Teske, E., et al. (1999). "Results of non-selective adrenocorticolysis by o,p'-DDD in 129 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." Vet Rec 144(1): 12-17.

Dn, P., A, N., M, C., et al. (2016). "Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts." J Med Life 9(4): 334-341.

Donaldson, M. T., Jorgensen, A. J. and Beech, J. (2004). "Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis." J Am Vet Med Assoc 224(7): 1123-1127.

Donaldson, M. T., LaMonte, B. H., Morresey, P., et al. (2002). "Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease)." J Vet Intern Med 16(6): 742-746.

Dumitrescu, A. M. and Refetoff, S. (2013). "The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone." Biochim Biophys Acta 1830(7): 3987-4003.

Dybdal, N. O., Hargreaves, K. M., Madigan, J. E., et al. (1994). "Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses." J Am Vet Med Assoc 204(4): 627-632.

Eigenmann, J. E. and Eigenmann, R. Y. (1981). "Radioimmunoassay of canine growth hormone." Acta Endocrinologica 98(4): 514-520.

Eipper, B. A. and Mains, R. E. (1980). "Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides." Endocr Rev 1(1): 1-27.

El Etreby, M. F., Muller-Peddinghaus, R., Bhargava, A. S., et al. (1980). "Functional morphology of spontaneous hyperplastic and neoplastic lesions in the canine pituitary gland." Vet Pathol 17(2): 109-122.

Ellenberger, W. and Baum, H. (1974). Die Organe der inneren Sekretion, Der Hirnanhang, Hypophysis cerebri. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Ellenberger, W. and Baum H. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 18: 596-597.

Falorni, A., Minarelli, V., Bartoloni, E., et al. (2014). "Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis." Autoimmun Rev 13(4-5): 412-416.

Farquhar, M. G. and Rinehart, J. F. (1954). "Cytologic alterations in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscope study." Endocrinology 65(6): 857-876.

Feldman, E. C. and Nelson, R. W. (1996). Chapter 2 - Disorders of Growth Hormone. Canine and feline Endocrinology and Reproduction. Feldman, E. C. and Nelson R. W. Philadelphie, Pennsylvania, W.B. Saunders Company: 38-66.

Feldman, E. C. and Nelson, R. W. (1996). Chapter 6 - Hyperadrenocorticism (Cushing´s Syndrome). Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Feldman, E. C. and Nelson R. W. Philadelphie, Pennsylvania, W.B. Saunders Company: 188-260.

Feldman, E. C. and Nelson, R. W. (2000). "Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: A clinical perspective." Journal of Feline Medicine & Surgery 2(3): 153-158.

Feldman, E. C., Nelson, R. W. and Feldman, M. S. (1996). "Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs." J Am Vet Med Assoc 209(4): 772-775.

Fenner, W. R. (1990). "Metastatic neoplasms of the central nervous system." Semin Vet Med Surg (Small Anim) 5(4): 253-261.

Folkerth, R. D., Price, D. L., Jr., Schwartz, M., et al. (1998). "Xanthomatous hypophysitis." Am J Surg Pathol 22(6): 736-741.

Fracassi, F., Mandrioli, L., Diana, A., et al. (2007). "Pituitary macroadenoma in a cat with diabetes mellitus, hypercortisolism and neurological signs." J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 54(7): 359-363.

Frank, N. (2015). Chapter 136 - Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. . Robinson's Current Therapy in Equine Medicine (Seventh Edition). Robinson, N. E. St. Louis, W.B. Saunders: 574-577.

Fukuda, I., Hizuka, N. and Takano, K. (2003). "Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment." Endocr J 50(4): 437-443.

Galac, S., Kooistra, H. S., Voorhout, G., et al. (2005). "Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotropic hormone." Domestic Animal Endocrinology 28(3): 338-348.

Garmes, H. M., Grassiotto, O. R., Fernandes, Y. B., et al. (2012). "A pituitary adenoma secreting follicle-stimulating hormone with ovarian hyperstimulation: treatment using a gonadotropin-releasing hormone antagonist." Fertil Steril 97(1): 231-234.

George, D. H. M. D., Scheithauer, B. W. M. D., Kovacs, K. M. D. P., et al. (2003). Crooke's Cell Adenoma of the Pituitary: An Aggressive Variant of Corticotroph Adenoma. [Article], American Journal of Surgical Pathology October 2003;27(10):1330-1336.

Gewirtz, G. and S., Y. R. (1974). "Ectopic ACTH production in carcinoma of the lung." J Clin Invest 53(4): 1022-1032.

Girod, C. (1984). Chapter 2 - Fine Structur of the Pituitary Pars Distalis. Ultrastructure of Endocrine Cells and Tissue. Motta, P. M., Martinus Nijhoff: 12-28.

Glover, C. M., Miller, L. M., Dybdal, N. O., et al. (2009). "Extrapituitary and Pituitary Pathological Findings in Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: A Retrospective Study." Journal of Equine Veterinary Science 29(3): 146-153.

Goldstein, R. E. and Deborah, C. (2015). Chapter 67 - Diabetes Insipidus Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition). Hopper, K. St. Louis, W.B. Saunders: 357-362.

Gonzalez, L., Balaguer, L., Romano, J., et al. (1994). "Prolactinoma in a sheep." J Comp Pathol 111(3): 321-326.

Goossens, M. M., Feldman, E. C., Nelson, R. W., et al. (1998). "Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly." J Am Vet Med Assoc 213(3): 374-376.

Goossens, M. M., Rijnberk, A., Mol, J. A., et al. (1995). "Central diabetes insipidus in a dog with a pro-opiomelanocortin-producing pituitary tumor not causing hyperadrenocorticism." J Vet Intern Med 9(5): 361-365.

Goudie, R. B. and Pinkerton, P. H. (1962). "Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman." J Pathol Bacteriol 83: 584-585.

Grau-Roma, L., Peckham, R., Paton, J., et al. (2017). "Occurrence of primary lymphocytic hypophysitis in two horses and presence of scattered T-lymphocytes in the normal equine pituitary gland." J Vet Diagn Invest 29(1): 115-121.

Graumann, W. and Sasse, D. (2004). Kapitel 9 - Endokrines System. Compact Lehrbuch Anatomie, Band 3. Graumann, W. and Sasse D. Stuttgart, Schattauer: 449-462.

Greco, D. S. (2012). "Pituitary Deficiencies." Topics in Companion Animal Medicine 27(1): 2-7.

Greenman, Y. and Stern, N. (2009). "Non-functioning pituitary adenomas." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23(5): 625-638.

Gulsin, G. S., Jacobs, M. L., Gohil, S., et al. (2016). "Competing interests in a lung cancer with metastasis to the pituitary gland: syndrome of inappropriate ADH secretion versus diabetes insipidus." Oxf Med Case Reports 2016(6): 125-129.

Gutierrez-Quintana, R., Carrera, I., Dobromylskyj, M., et al. (2013). "Pituitary metastasis of pancreatic origin in a dog presenting with acute-onset blindness." J Am Anim Hosp Assoc 49(6): 403-406.

Guzman-Silva, M. A., Rossi, M. I. and Guimaraes, J. S. (1988). "Craniopharyngioma in the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus): a case report." Lab Anim 22(4): 365-368.

Halmi, N. S., Peterson, M. E., Colurso, G. J., et al. (1981). "Pituitary intermediate lobe in dog: two cell types and high bioactive adrenocorticotropin content." Science 211(4477): 72-74.

Hannon, M. J., Sherlock, M. and Thompson, C. J. (2011). "Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage – In “Endocrine Management in the Intensive Care Unit”." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25(5): 783-798.

Hanson, J. M., Teske, E., Voorhout, G., et al. (2007). "Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." J Neurosurg 107(4): 830-840.

Hanson, J. M., van 't, H. M., Voorhout, G., et al. (2005). "Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." J Vet Intern Med 19(5): 687-694.

Harb, M. F., Nelson, R. W., Feldman, E. C., et al. (1996). "Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995)." J Am Vet Med Assoc 209(11): 1884-1888.

Hawkins, K. L., Diters, R. W. and McGrath, J. T. (1985). "Craniopharyngioma in a dog." J Comp Pathol 95(3): 469-474.

Heider, K. (1986). "Spontaneous craniopharyngioma in a mouse." Vet Pathol 23(4): 522-523.

Heinrichs, M., Baumgärtner, W. and Capen, C. C. (1990). "Immunocytochemical Demonstration of Proopiomelanocortin-derived Peptides in Pituitary Adenomas of the Pars Intermedia in Horses." Vet Pathol 27(6): 419-425.

Heinrichs, M., Baumgartner, W. and Krug-Manntz, S. (1989). "Immunocytochemical demonstration of growth hormone in an acidophilic adenoma of the adenohypophysis in a cat." Vet Pathol 26(2): 179-180.

Heinrichs, M. and Ernst, H. (2016). "Spontaneous malignant craniopharyngioma in an aged Wistar rat." J Toxicol Pathol 29(3): 195-199.

Herbert, D. C. (1976). "Immunocytochemical evidence that luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) are present in the same cell type in the rhesus monkey pituitary gland." Endocrinology 98(6): 1554-1557.

Herden, C. and Schmidt, P. (2015). Kapitel 12 - Endokrine Organe. Spezielle Pathologie für die Tiermedizin, 1. Auflage. Baumgärtner, W. and Gruber A. D. Stuttgart, Enke: 394-414.

Hindocha, A., Chaudhary, B. R., Kearney, T., et al. (2013). "Lymphocytic hypophysitis in males." Journal of Clinical Neuroscience 20(5): 743-745.

Ho, D. M., Hsu, C. Y., Ting, L. T., et al. (1997). "The clinicopathological characteristics of gonadotroph cell adenoma: a study of 118 cases." Hum Pathol 28(8): 905-911.

Holzworth, J. (1987). Tumors of the endocrine System. Diseases of the Cat. Holzworth, J. Philadelphia, W. B. Saunders: 538-541.

Hosokawa, S., Fukuta, T., Imai, T., et al. (1993). "Pituitary carcinoma of pars distalis as a common neoplasm in Fischer-344 rats." Toxicol Pathol 21(3): 283-287.

Hottendorf, G. H., Nielsen, S. W. and Lieberman, L. L. (1966). "Acidophil adenoma of the pituitary gland and other neoplasms in a boxer." J Am Vet Med Assoc 148(9): 1046-1050.

Hullinger, R. L. (1964). Chapter 10 - The Endocrine System. Miller´s Anatomy of the Dog. Miller, M. E. Philadelphia, London, Toronto, Montral, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company: 559-567.

Hurty, C. A. and Flatland, B. (2005). "Feline acromegaly: a review of the syndrome." J Am Anim Hosp Assoc 41(5): 292-297.

Husain, Q., Zouzias, A., Kanumuri, V. V., et al. (2014). "Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as pituitary apoplexy." Journal of Clinical Neuroscience 21(3): 510-512.

Ikeda, H., Yoshimoto, T., Ogawa, Y., et al. (1997). "Clinico-pathological study of Cushing's disease with large pituitary adenoma." Clin Endocrinol (Oxf) 46(6): 669-679.

Immink, W. F., van Toor, A. J., Vos, J. H., et al. (1992). "Hyperadrenocorticism in four cats." Vet Q 14(3): 81-85.

Inci, S., Gülşen, S., Söylemezoglu, F., et al. (2004). "Intracavernous granular cell tumor." Surg Neurol 61(4): 384-390.

Innera, M., Petersen, A. D., Desjardins, D. R., et al. (2013). "Comparison of hair follicle histology between horses with pituitary pars intermedia dysfunction and excessive hair growth and normal aged horses." Vet Dermatol 24(1): 212-217.

Jackson, S., Hope, J., Estivariz, F., et al. (1981). "Nature and control of peptide release from the pars intermedia." Ciba Found Symp 81: 141-162.

Jensen, A. L. and Hoier, R. (1995). "Determination of insulin-like growth factor 1 in dogs using a commercially available immunoradiometric assay." European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 33(12): 939-945.

Juszczak, A., Morris, D. G., Grossman, A. B., et al. (2016). Chapter 13 - Cushing's Syndrome. Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition). Jameson, J. L. and De Groot L. J. Philadelphia, W.B. Saunders: 227-255.

Karagiannis, A. K., Dimitropoulou, F., Papatheodorou, A., et al. (2016). "Pituitary abscess: a case report and review of the literature." Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2016: 160014.

Kim, U., Clifton, K. H. and Furth, J. (1960). "A highly inbred line of Wistar rats yielding spontaneous mammo-somatotropic pituitary and other tumors." J Natl Cancer Inst 24: 1031-1055.

King, J. M., Kavanaugh, J. F. and Bentinck-Smith, J. (1962). "Diabetes mellitus with pituitary neoplasms in a horse and a dog." Cornell Vet 52: 133-145.

Kingsbury, B. F. (1942). "The pharyngeal hypophysis of the dog." The Anatomical Record 82(1): 39-57.

Kintzer, P. P. and Peterson, M. E. (1991). "Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." J Vet Intern Med 5(3): 182-190.

Kipperman, B. S., Feldman, E. C., Dybdal, N. O., et al. (1992). "Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 43 cases (1980-1990)." J Am Vet Med Assoc 201(5): 762-767.

Kiupel, M., Capen, C., Miller, M., et al. (2008). Chapter 1 - Tumors of the Hypophysis (Pituitary Gland) and Sellar Region. Histological Classification of Tumors of the Endocrine System of Domestic Animals. Kiupel, M. Volume XII: 17-25.

Knottenbelt, C. M. and Herrtage, M. E. (2002). "Use of proligestone in the management of three German shepherd dogs with pituitary dwarfism." Journal of Small Animal Practice 43(4): 164-170.

Koestner, A. and Capen, C. C. (1967). "Ultrastructural evaluation of the canine hypothalamic-neurohypophysial system in diabetes insipidus associated with pituitary neoplasms." Pathol Vet 4(6): 513-536.

Komninos, J., Vlassopoulou, V., Protopapa, D., et al. (2004). "Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review." J Clin Endocrinol Metab 89(2): 574-580.

König, H. E. and Liebich, H. G. (2005). Kapitel 15 - Endokrine Drüsen. Anatomie der Haussäugetiere, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. König , H. E. and Liebich H. G., Schattauer: 557-566.

Kooistra, H. S., Voorhout, G., Mol, J. A., et al. (2000). "Combined pituitary hormone deficiency in german shepherd dogs with dwarfism." Domest Anim Endocrinol 19(3): 177-190.

Kooistra, H. S., Voorhout, G., Selman, P. J., et al. (1998). "Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency." Domest Anim Endocrinol 15(2): 93-102.

Kovacs, K. and Horvath, E. (1985). Morphology of Adenohypophyseal Cells and Pituitary Adenomas. The Pituitary Gland. Imura, H. New York, Raven Press: 25-55.

Kovacs, K., Horvath, E. and Vidal, S. (2001). "Classification of pituitary adenomas." J Neurooncol 54(2): 121-127.

Kowalski, R. J., Prayson, R. A. and Mayberg, M. R. (2004). "Pituicytoma." Ann Diagn Pathol 8(5): 290-294.

Kumabe, A., Kenzaka, T., Nishimura, Y., et al. (2015). "A rare case of anasarca caused by infiltration of the pituitary gland by diffuse large B-cell lymphoma." BMC Endocr Disord 15: 10.

Leitenbacher, J. and Herbach, N. (2016). "Age-related Qualitative Histological and Quantitative Stereological Changes in the Equine Pituitary." J Comp Pathol 154(2-3): 215-224.

Li, S., Crenshaw, E. B. r., Rawson, E. J., et al. (1990). "Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1." Nature 347(6293): 528-533.

Lichtensteiger, C. A., Wortman, J. A. and Eigenmann, J. E. (1986). "Functional pituitary acidophil adenoma in a cat with diabetes mellitus and acromegalic features." Vet Pathol 23(4): 518-521.

Liu, J. K. and Couldwell, W. T. (2004). "Contemporary management of prolactinomas." Neurosurg Focus 16(4): E2.

Lloyd, R. V. (1991). "Ultrastructure of spontaneous and transplanted pituitary tumors in laboratory animals." J Electron Microsc Tech 19(1): 64-79.

LLoyd, R. V., Kovacs, K., Young, W. F. J., et al. (2004). Pituitary Tumors: Introduction. Pathology&Genetics, Tumours of Endocrine Organs, Third Edition. De Lellis, R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U. and Eng C., World Health Organization 10-47.

Lopes, M. B. S., Scheithauer, B. W. and Saeger, W. (2004). Granular Cell Tumors. Pathology&Genetics, Tumours of Endocrine Organs, Third Edition, 44-45. De Lellis, R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U. and Eng C., World Health Organization: 44-45.

Love, S. (1993). "Equine cushing's disease." British Veterinary Journal 149(2): 139-153.

Magalhaes, J. F., Bacchin, R. P., Costa, P. S., et al. (2014). "Breast cancer metastasis to the pituitary gland." Arq Bras Endocrinol Metabol 58(8): 869-872.

Maiter, D. and Delgrange, E. (2014). "Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas." Eur J Endocrinol 170(6): R213-227.

Maitran, A. (2009). Chapter 24 - The Endocrine System. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition. Kumar, V., Abbas A. K., Fausto N. and Aster J. C. Philadelphia, Saunders Elsevier: 1097-1164

Maitran, A. (2009). Chapter 24 - The Endocrine System. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition. Kumar, V., Abbas A. K., Fausto N. and Aster J. C. Philadelphia, Saunders Elsevier: 1097-1164.

McComb, D. J., Kovacs, K., Beri, J., et al. (1984). "Pituitary adenomas in old Sprague-Dawley rats: a histologic, ultrastructural, and immunocytochemical study." J Natl Cancer Inst 73(5): 1143-1166.

McComb, D. J., Kovacs, K., Beri, J., Zak, F. (1984). "Pituitary adenomas in old Sprague-Dawley rats: a histologic, ultrastructural, and immunocytochemical study." J Natl Cancer Inst 73(5): 1143-1166.

McCormick, P. C., Post, K. D., Kandji, A. D., et al. (1989). "Metastatic carcinoma to the pituitary gland." Br J Neurosurg 3(1): 71-79.

McGrath, P. (1974). "The pharyngeal hypophysis in some laboratory animals." J Anat 117(Pt 1): 95-115.

Meij, B. P. (2001). "Hypophysectomy as a Treatment for Canine and Feline Cushing's Disease." Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 31(5): 1015-1041.

Meij, B. P., van der Vlugt-Meijer, R. H., van den Ingh, T. S., et al. (2004). "Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism." J Comp Pathol 130(2-3): 209-215.

Meij, B. P., Voorhout, G., Gerritsen, R. J., et al. (2012). "Lymphocytic hypophysitis in a dog with diabetes insipidus." J Comp Pathol 147(4): 503-507.

Meij, B. P., Voorhout, G., Van den Ingh, T. S., et al. (1997). "Transsphenoidal hypophysectomy in beagle dogs: evaluation of a microsurgical technique." Vet Surg 26(4): 295-309.

Melchionna, R. H. and Moore, R. A. (1938). "The pharyngeal pituitary gland." Am J Pathol 14(6): 763-772.761.

Melmed, S., Kleinberg, D. and Ho, K. (2011). Chapter 8 - Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. Williams Textbook of Endocrinology (Twelfth Edition). Melmed, S., Polonsky K. P., Larsen R. and Kronenberg H. Philadelphia, Saunders: 175-228.

Miller, C. C., Williamson, L. H., Miller-Liebl, D. M., et al. (1997). "Lactation associated with acidophilic pituitary adenoma, pheochromocytoma, and cystic endometrial hyperplasia in two goats." J Am Vet Med Assoc 210(3): 378-381.

Millington, W. R., Dybdal, N. O., Dawson, R., Jr., et al. (1988). "Equine Cushing's disease: differential regulation of beta-endorphin processing in tumors of the intermediate pituitary." Endocrinology 123(3): 1598-1604.

Moore, M. P., Rodney, S. B., Michael, L. H., et al. (1996). "Intracranial Tumors." Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 26(4): 759-777.

Moriyama, E., Matsumoto, Y., Meguro, T., et al. (1996). "Suprasellar granular cell tumor." Neurol Med Chir (Tokyo) 36(4): 237-240.

Moroki, T., Sasaki, T., Yoshizawa, K., et al. (2015). "A spontaneously occurring malignant pituicytoma in a male sprague dawley rat." J Toxicol Pathol 28(3): 171-176.

Möstl, E. (2005). Kapitel 20 - Endokrinologie, Spezielle Endokrinologie. Physiologie der Haustiere. Engelhardt, W. and Breves G. Stuttgart, Enke Verlag: 477-480.

Muller-Peddinghaus, R., El Etreby, M. F., Siefert, J., et al. (1980). "[Pituitary dwarfism in a German shepherd dog (author's transl)]." Vet Pathol 17(4): 406-421.

Murai, A., Nishii, N., Morita, T., et al. (2012). "GH-producing mammary tumors in two dogs with acromegaly." J Vet Med Sci 74(6): 771-774.

Musumeci, G., Castorina, S., Castrogiovanni, P., et al. (2015). "A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development." Acta Histochem 117(4-5): 355-366.

Nagata, T., Nakayama, H., Uchida, K., et al. (2005). "Two cases of feline malignant craniopharyngioma." Vet Pathol 42(5): 663-665.

Nakamura, T., Hirato, J., Hotchi, M., et al. (1990). "Astrocytoma with granular cell tumor-like changes. Report of a case with histochemical and ultrastructural characterization of granular cells." Acta Pathol Jpn 40(3): 206-211.

Nakashima, Y., Shiratsuchi, M., Abe, I., et al. (2013). "Pituitary and adrenal involvement in diffuse large B-cell lymphoma, with recovery of their function after chemotherapy." BMC Endocr Disord 13: 45.

Neer, T. M. and Reavis, D. U. (1983). "Craniopharyngioma and associated central diabetes insipidus and hypothyroidism in a dog." J Am Vet Med Assoc 182(5): 519-520.

Neiger, R., Ramsey, I., O'Connor, J., et al. (2002). "Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." Vet Rec 150(26): 799-804.

Neiger, R., Witt, A. L., Noble, A., et al. (2004). "Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats." J Vet Intern Med 18(2): 160-164.

Nelson, R. W. (2015). Chapter 1 - Water Metabolism and Diabetes Insipidus. Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition). Feldman, E. C., Nelson R. W., Reusch C. and Catharine J. St. Louis, W.B. Saunders: 1-36.

Nelson, R. W. and Couto, G. C. (1998). Chapter 49 - Disorder of the Hypothalamus and Pituitary Gland, Feline Acromegaly. Small Animal Internal Medicine. Nelson, R. W. and Couto G. C. USA, Mosby: 686-689.

Nickel, R., Schummer, A. and Seiferle, E. (1984). Endokrine Drüsen. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, zweite Auflage. Nickel, R., Schummer A. and Seiferle E. Berlin, Hamburg, Paul Parey: 318-322.

Niessen, S. J. and Church, D. B. (2014). Chapter 49 - Feline Hypersomatotropism and Acromegaly. Kirk´s current veterinary therapy. Bonagura, J. D. and Twedt D. C. St. Louis, Missouri: 216-221.

Niessen, S. J., Petrie, G., Gaudiano, F., et al. (2007). "Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy?" J Vet Intern Med 21(5): 899-905.

Nishioka, H., Ito, H., San, T., et al. (1996). "Two cases of lymphocytic hypophysitis presenting with diabetes insipidus: a variant of lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis." Surg Neurol 46(3): 285-290; discussion 290-281.

Norman, E. J. and Mooney, C. T. (2000). "Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities." J Feline Med Surg 2(4): 183-190.

Oboussier, H. (1944). "Die Rachendachhypophyse des Hundes." Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie(156): 156, 365-438.

Ogawa, Y., Watanabe, M. and Tominaga, T. (2014). "Spontaneous alteration from Rathke's cleft cyst to craniopharyngioma--possible involvement of transformation between these pathologies." Endocr Pathol 25(4): 422-426.

Oki, Y. (2014). "Medical management of functioning pituitary adenoma: an update." Neurol Med Chir (Tokyo) 54(12): 958-965.

Orth, D. N., Holscher, M. A., Wilson, M. G., et al. (1982). "Equine Cushing's disease: plasma immunoreactive proopiolipomelanocortin peptide and cortisol levels basally and in response to diagnostic tests." Endocrinology 110(4): 1430-1441.

Panciera, D. L. (2007). Chapter 33 - Central Diabetes Insipidus Canine Internal Medicine Secrets. Carr, A. P. Saint Louis, Mosby: 258-260.

Park, S. J., Chang, Y. H., Yang, N. R., et al. (2015). "Granular cell tumor in the pituitary stalk: a case report." Brain Tumor Res Treat 3(1): 60-63.

Peterson, M. E. (2007). "Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs." Clinical Techniques in Small Animal Practice 22(1): 2-11.

Peterson, M. E. and Steele, P. (1986). "Pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat." J Am Vet Med Assoc 189(6): 680-683.

Peterson, M. E., Taylor, R. S., Greco, D. S., et al. (1990). "Acromegaly in 14 cats." J Vet Intern Med 4(4): 192-201.

Pollard, R. E., Reilly, C. M., Uerling, M. R., et al. (2010). "Cross-sectional imaging characteristics of pituitary adenomas, invasive adenomas and adenocarcinomas in dogs: 33 cases (1988-2006)." J Vet Intern Med 24(1): 160-165.

Potts, G. O., Creange, J. E., Hardomg, H. R., et al. (1978). "Trilostane, an orally active inhibitor of steroid biosynthesis." Steroids 32(2): 257-267.

Prysor-Jones, R. A. and Jenkins, J. S. (1981). "Effect of bromocriptine on DNA synthesis, growth and hormone secretion of spontaneous pituitary tumours in the rat." J Endocrinol 88(3): 463-469.

Puente, S. (2003). "Pituitary carcinoma in an Airedale terrier." Can Vet J 44(3): 240-242.

Raff, H. (1987). "Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion." Am J Physiol 252(4 Pt 2): R635-644.

Ragel, B. T. and Couldwell, W. T. (2004). "Pituitary carcinoma: a review of the literature." Neurosurg Focus 16(4): 1-9.

Reusch, C. (1999). Kapitel 25 - Tumoren endokriner Organe. Kleintieronkologie; Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen. Kessler, M. Berlin, Parey Buchverlag Berlin: 459-462.

Rijnberk, A., Eigenmann, J. E., Belshaw, B. E., et al. (1980). "Acromegaly associated with transient overproduction of growth hormone in a dog." J Am Vet Med Assoc 177(6): 534-537.

Rijnberk, A., Kooistra, H. S. and Mol, J. A. (2003). "Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans." Growth Horm IGF Res 13 Suppl A: S158-164.

Rishi, A., Sharma, M. C., Sarkar, C., et al. (2010). "A clinicopathological and immunohistochemical study of clinically non-functioning pituitary adenomas: a single institutional experience." Neurol India 58(3): 418-423.

Ritchie, A. K., Kuryshev, Y. A. and Childs, G. V. (1996). "Corticotropin-releasing hormone and calcium signaling in corticotropes." Trends in Endocrinology & Metabolism 7(10): 365-369.

Rodney, L. P. (2001). Chapter 21 - Tumors of the Endocrine System. Small Animal Clinical Onkology, third edition. S.J., W. and E.G. M. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company: 418-423.

Rosol, T. J. and Gröne, A. (2016). Chapter 3 - Endocrine Glands Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3 (Sixth Edition). Maxie, M. G., W.B. Saunders: 269-357.

Rotondo, F., Cusimano, M., Scheithauer, B. W., et al. (2012). "Atypical, invasive, recurring Crooke cell adenoma of the pituitary." Hormones (Athens) 11(1): 94-100.

Ruckstuhl, N. S., Nett, C. S. and Reusch, C. E. (2002). "Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane." Am J Vet Res 63(4): 506-512.

Ruelle, A., Palladino, M. and Andrioli, G. C. (1992). "Pituitary metastases as presenting lesions of malignancy." J Neurosurg Sci 36(1): 51-54.

Saeger, W., Ludecke, D. K., Buchfelder, M., et al. (2007). "Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry." Eur J Endocrinol 156(2): 203-216.

Sajonski, H. (1968). Der Hirnanhang. Hypophysis cerebri. Glandula piuitaria. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, dritte und vollständig neu bearbeitete Auflage. Dobberstein, J., Pallaske G. and Stünzi H. Berlin, Hamburg, Paul Parey: 115-164.

Salvi, M., Fukazawa, H., Bernard, N., et al. (1988). "Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders." Endocr Rev 9(4): 450-466.

Samuelson, D. A. (2007). Chapter 17 - Endocrine System. Textbook of Veterinary Histology. Samuelson, D. A., Saunders Elsevier: 397-425.

Sano, T., Yamada, S., Watson, R. E., et al. (2004). Null Cell Adeonoma. Pathology&Genetics, Tumours of Endocrine Organs, Third Edition. De Lellis, R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U. and Eng C., World Health Organization 33-35.

Saunders, L. Z., Stephenson, H. C. and Entee, M. K. (1951). "Diabetes insipidus and adiposogenital syndrome in a dog due to an infundibuloma." Cornell Vet 41(4): 445-458.

Sbardella, E., Farah, G., Fathelrahman, A., et al. (2016). "A macroprolactinoma becoming resistant to cabergoline and developing atypical pathology." Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2016.

Scherbaum, W. A., Wass, J. A., Besser, G. M., et al. (1986). "Autoimmune cranial diabetes insipidus: its association with other endocrine diseases and with histiocytosis X." Clin Endocrinol (Oxf) 25(4): 411-420.

Schmidt, P. and Dahme, E. (2007). Kapitel 14 - Organe der inneren Sekretion (endokrines System). Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Dahme, E. and Weiss E. Stuttgart, Enke Verlag: 333-337.

Schott, H. C. n. (2002). "Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease." Vet Clin North Am Equine Pract 18(2): 237-270.

Schweikert, H. U. (2001). Endokrinologie, Erkrankungen des Hypothalamus und der Hypophyse. Innere Medizin, Sonderausgabe. Bob, A. and Bob K. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 748-777.

Scott-Moncrieff, J. C. (2015). Chapter 4 - Feline Hyperthyroidism. Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition). Feldman, E. C., Nelson R. W., Reusch C. and Catharine J. St. Louis, W.B. Saunders: 136-195.

Scully, K. M. and Rosenfeld, M. G. (2002). "Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis." Science 295(5563): 2231-2235.

Sellayah, R., Gonzales, M., Fourlanos, S., et al. (2015). "Lymphocytic hypophysitis in the elderly." Journal of Clinical Neuroscience 22(11): 1842-1843.

Selman, P. J., Mol, J. A., Rutteman, G. R., et al. (1994). "Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland." Endocrinology 134(1): 287-292.

Shah, B., Lipper, M. H., Laws, E. R., et al. (2005). "Posterior pituitary astrocytoma: a rare tumor of the neurohypophysis: a case report." AJNR Am J Neuroradiol 26(7): 1858-1861.

Sharman, M., Fitz, G. L. and Kiupel, M. (2013). "Concurrent somatotroph and plurihormonal pituitary adenomas in a cat." J Feline Med Surg 15(10): 945-952.

Shomali, M. E. and Katznelson, L. (1999). "Medical therapy for gonadotroph and thyrotroph tumors." Endocrinol Metab Clin North Am 28(1): 223-240.

Simpson, C. J., Mansfield, C. S., Milne, M. E., et al. (2011). "Central diabetes insipidus in a cat with central nervous system B cell lymphoma." Journal of Feline Medicine & Surgery 13(10): 787-792.

Snyder, J. M., Lipitz, L., Skorupski, K. A., et al. (2008). "Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003)." J Vet Intern Med 22(1): 172-177.

Starkey, S. R., Tan, K. and Church, D. B. (2004). "Investigation of serum IGF-I levels amongst diabetic and non-diabetic cats." J Feline Med Surg 6(3): 149-155.

Takei, Y. and Pearl, G. S. (1984). Chapter 7 - Ultrastructure od the human neurohypophysis. Ultrastructure of Endocrine Cells and Tissues. Motta, P. M. Boston, Martinus Nijhoff 77 - 89.

Takei, Y., Seyama, S., Pearl, G. S., et al. (1980). "Ultrastructural study of the human neurohypophysis. II. Cellular elements of neural parenchyma, the pituicytes." Cell Tissue Res 205(2): 273-287.

Théon, A. P. and Feldman, E. C. (2014). Web Chapter 15 - Large Pituitary Tumors in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. Kirk´s Current Veterinary Therapy. Bonagura, J. D. and Twedt D. C. St. Louis, Missouri, Elsevier.

Tirosh, A. and Shimon, I. (2016). "Current approach to treatments for prolactinomas." Minerva Endocrinol 41(3): 316-323.

Toribio, R. E. (2005). "Diagnosing equine pars intermedia dysfunction: are we there yet?" J Vet Intern Med 19(2): 145-146.

Trouillas, J., Girod, C., Claustrat, B., et al. (1982). "Spontaneous pituitary tumors in the Wistar/Furth/Ico rat strain. An animal model of human prolactin adenoma." Am J Pathol 109(1): 57-70.

Troxel, M. T., Vite, C. H., Van Winkle, T. J., et al. (2003). "Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001)." J Vet Intern Med 17(6): 850-859.

Tsuchitani, M. and Narama, I. (1984). "Pituitary thyrotroph cell adenoma in a cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)." Vet Pathol 21(4): 444-447.

Unlu, E., Puyan, F. O., Bilgi, S., et al. (2006). "Granulomatous hypophysitis: presentation and MRI appearance." Journal of Clinical Neuroscience 13(10): 1062-1066.

Valtin, H. and Schroeder, H. A. (1964). "Familial hypothalamic diabetes insipidus in rats (Brattleboro strain)." American Journal of Physiology -- Legacy Content 206(2): 425-430.

van der Kolk, J. H., Kalsbeek, H. C., van Garderen, E., et al. (1993). "Equine pituitary neoplasia: a clinical report of 21 cases (1990-1992)." Vet Rec 133(24): 594-597.

van der Kolk, J. H., Wensing, T., Kalsbeek, H. C., et al. (1995). "Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma." Domestic Animal Endocrinology 12(1): 35-39.

van Keulen, L. J., Wesdorp, J. L. and Kooistra, H. S. (1996). "Diabetes mellitus in a dog with a growth hormone-producing acidophilic adenoma of the adenohypophysis." Vet Pathol 33(4): 451-453.

Van Wijk, P. A., Rijnberk, A., Croughs, R. J., et al. (1992). "Corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropic hormone concentrations in cerebrospinal fluid of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism." Endocrinology 131(6): 2659-2662.

Vande Walle, J., Stockner, M., Raes, A., et al. (2007). "Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review." Curr Drug Saf 2(3): 232-238.

Voorbij, A. M., Leegwater, P. A. and Kooistra, H. S. (2014). "Pituitary dwarfism in Saarloos and Czechoslovakian wolfdogs is associated with a mutation in LHX3." J Vet Intern Med 28(6): 1770-1774.

Watanabe, Y. G. (1982). "Effects of brain and mesenchyme upon the cytogenesis of rat adenohypophysis in vitro. I. Differentiation of adrenocorticotropes." Cell Tissue Res 227(2): 257-266.

Weingart, C., Gruber, A. D., Brunnberg, M., et al. (2016). "Hypernatremia in a Cat with Toxoplasma-Induced Panencephalitis." J Am Anim Hosp Assoc 52(1): 63-67.

Welsch, U. and Sobotta, J. (2006). Kapitel 11 - Endokrine Organe. Lehrbuch Histologie. Welsch, U. and Sobotta J. München, Elsevier. 2. Auflage: 416-422.

Willeberg, P., Kastrup, K. W. and Andresen, E. (1975). "Pituitary dwarfism in German Shepherd dogs: studies on somatomedin activity." Nord Vet Med 27(9): 448-454.

Willeberg, P., Kastrup, K. W. and Andresen, E. (1975). "Pituitary dwarfism in german shepherd dogs: studies on somatomedin activity." Nord Vet Med 27(9): 448-454.

Wilson, M. G., Nicholson, W. E., Holscher, M. A., et al. (1982). "Proopiolipomelanocortin peptides in normal pituitary, pituitary tumor, and plasma of normal and Cushing's horses." Endocrinology 110(3): 941-954.

Wislocki, G. B. and King, L. S. (1936). "The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply." American Journal of Anatomy 58(2): 421-472.

Wittmann, J. (2000). Kapitel 23 - Wachstum, Eingriffe in das Wachstum. Physiologie der Haustiere. Engelhardt, W. and Breves G., Enke Verlag, Stuttgart: 574-579.

Wolfesberger, B., Fuchs-Baumgartinger, A., Schwendenwein, I., et al. (2011). "Sudden death in a dog with lymphoplasmacytic hypophysitis." J Comp Pathol 145(2-3): 231-234.

Wong, A., Eloy, J. A., Couldwell, W. T., et al. (2015). "Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges." J Clin Neurosci 22(10): 1562-1567.

Yang, X., Liu, X., Li, W., et al. (2016). "Pituicytoma: A report of three cases and literature review." Oncol Lett 12(5): 3417-3422.

Zada, G., Lin, N., Ojerholm, E., et al. (2010). "Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships." Neurosurg Focus 28(4): E4.

Zaki, F., Harris, J. and Budzilovich, G. (1975). "Cystic pituicytoma of the neurohypophysis in a Siamese cat." J Comp Pathol 85(3): 467-471.

Zhang, Y. and Li, H. (2015). "Classification and surgical treatment for 180 cases of adrenocortical hyperplastic disease." Int J Clin Exp Med 8(10): 19311-19317.

# 9. Anhang

## 9.1 Gepuffertes Formalin

Um die Gewebeproben zu fixieren wurde ein gebrauchsfertiges, neutral gepuffertes Formalin (4%) (SAV, Flintsbach, Nr.: FN 10 000-4-1) verwendet.

## 9.2 Lösungen für die Färbung der Paraffinschnitte

### 9.2.1 Hämalaun-Eosin (HE) – Färbung

Hierbei finden sowohl die Eosin- als auch Hämalaunlösung Verwendung.

#### 9.2.1.1 Eosin-Lösung

10 g Eosin gelblich (Merck, Darmstadt, Nr.: 115935) werden in heißem Aqua dest. gelöst und dann abgekühlt. Anschließend werden 1,5 ml Eisessig (VWR Chemicals, Nr. 20104.334) filtriert in die Lösung gegeben.

#### 9.2.1.2 Hämalaun-Lösung

Hierbei findet die Hämalaun-Lösung sauer nach Mayer (Merck, Darmstadt, Nr.: 109249) ihre Verwendung.

### 9.2.2 0,5%-iger Alkohol

Es werden hierfür 100ml 25%-ige HCl mit 7000 ml 96%-igem Alkohol vermischt.

### 9.2.3 Masson-Trichrom-Färbung

Hier werden folgende Lösungen verwendet.

#### 9.2.3.1 Weigert´s Eisenhämatoxylin

Diese besteht aus zwei Lösungen. Lösung A und Lösung B.

Für die Lösung A werden 10g kristallisiertes Hämatoxylin (Merck, Darmstadt, Nr.: 104302) und 1000 ml 96%-iger Alkohol vermischt, anschließend zum Lösen etwas erwärmt und eine Woche gereift.

Für die Lösung B werden 11,6 g Eisenchlorid (Merck, Darmstadt, Nr.: 103943) mit 980 ml Aqua dest. sowie 10 ml 25%-iger HCl vermischt.

Beide Lösungen werden vor Gebrauch im Verhältnis 1:1 gemischt.

#### 9.2.3.2 Azophloxin-Lösung

Es werden 1,25 g Azophloxin (Schmidt GmbH, Kongen, Nr.: 18050) mit 250 ml Aqua dest. und 0,5 ml Eisessig gemischt.

#### 9.2.3.3 Rote Farbe-Gebrauchslösung

Auch diese Lösung besteht wieder aus zwei einzelnen Lösungen.

Für Lösung A werden 5 g Säurefuchsin (Rubin S; Merck, Darmstadt, Nr.: 42685) mit 5 ml Eisessig (VWR Chemicals, Nr.: 20104.334) gekocht und mit 500 ml Aqua dest. vermischt. Anschließend muss dieses Gemisch in einer geschlossenen Flasche abgekühlt werden.

Zur Herstellung der Lösung B werden 10 g Xylidine Ponceau (RAL Diagnostics, Frankreich, Nr.: 223-178-3) mit 10 ml Eisessig gekocht und mit 500 ml Aqua dest. vermischt. Auch diese Lösung muss für den weiteren Gebrauch abgekühlt werden.

Für die Gebrauchslösung werden 20 ml der hergestellten Lösung A und 80 ml der hergestellten Lösung B mit 20 ml Azophloxin-Lösung zusammen filtriert.

#### 9.2.3.4 Phosphorwolframsäure-Orange G

Hierfür werden 15 g Wolframatphosphorsäure-Hydrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 100583) mit 10 g Orange G (Merck, Darmstadt, Nr.: 115925) und 500 ml Aqua dest. gemischt.

#### 9.2.3.5 Anilinblau

Es werden 10 g Anilinblau (Merck, Darmstadt, Nr.: 42755) mit 1000 ml Aqua dest. vermischt. Anschließend werden noch 10 ml Eisessig (VWR Chemicals, Nr.: 20104.334) hinzugegeben.

#### 9.2.3.6 0,5%-ige Essigsäure

Hierfür werden 50ml Eisessig (VWR Chemicals, Nr.: 20104.334) in 10000 ml Aqua dest. gelöst

### 9.2.4 Giemsa-Färbung

Bei der Giemsa-Färbung werden eine Giemsa-Gebrauchslösung und eine 5%-ige Essigsäure verwendet:

#### 9.2.4.1 Giemsa-Gebrauchslösung:

- Puffer A: 13,61g Di-Kaliumhydrogenphosphat (Carl Roth GmbH, Nr.: P749.1) in 1000ml Aqua dest. gelöst
- Puffer B: Di-Natriumhydrogenphosphat-dihydrat (AppliChem, Nr.: A2530)
- Giemsa-Stammlösung (Merck, Darmstadt, Nr.: 109204)

Für die 7%-ige Gebrauchslösung werden 97,5ml Puffer A mit 2,5ml Puffer B gemischt und erwärmt. Dazu werden 7ml Giemsa-Stammlösung gegeben.

Der pH-Wert der Lösung wird anschließend mit 0,1N HCl (Carl Roth, Nr.: X897.1) oder 0,1N NaOH (Merck, Darmstadt, Nr.: 106498) auf einen Wert von 5 eingestellt. Nachfolgend wird die Lösung filtriert.

#### 9.2.4.2 Essigsäure

Hierfür werden 5ml Eisessig (VWR Chemicals, Nr.: 20104.334) in 995 ml Aqua dest. gelöst

### 9.2.5 Turnbullblau-Färbung

#### 9.2.5.1 Ammoniumsulfidlösung 10%

50 ml 20%-iges Ammoniumsulfid (Merck, Darmstadt, Nr.: 105442) werden in 50 ml Aqua dest. gelöst.

#### 9.2.5.2 Kaliumhexacyanoferrat (III) 20%

10 g Kaliumhexacyanoferrat (III) (Merck, Nr.: 104973) mischen mit 50 ml Aqua dest. und 50 ml 1%-iger HCl (40ml 25%-ige HCl, 960ml Aqua dest.)

#### 9.2.5.3 Kernechtrot

50 g Aluminiumsulfat (Merck, Darmstadt, Nr.: 1102) werden gemischt mit 1000 ml Aqua dest. und 1g Kernechtrot (Merck, Darmstadt, Nr.: 5189).

## 9.3 Immunhistochemie

### 9.3.1 Stammlösung für TBS (TRIS-Buffered Saline) pH 7,6

Es werden insgesamt 2000ml Stammlösung hergestellt.

Hierfür werden 121,0 g TRIS (AppliChem, Panreac, Nr.: A2264) in 1900 ml Aqua dest. gelöst. Anschließend werden darin 90 g NaCl (AppliChem, Panreac, Nr.: A3597) gelöst. Der pH-Wert wird mit 25%-iger HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 100316) auf 7,6 eingestellt.

Zum anschließenden Ansetzen der Gebrauchslösung wird die hergestellte Stammlösung 1:10 verdünnt.

### 9.3.2 $H_2O_2$ (1%)

Es werden 6 ml 30%-iger $H_2O_2$-Lösung (AppliChem Panreac, Lot: 672322) zu 174 ml Aqua dest. gegeben.

### 9.3.3 Avidin-Biotin-Komplex

Für den Avidin-Biotin-Komplex (Vector Laboratories, Lot: ZC0902) werden je 10 ml A und 10 ml B mit 1000 ml TBS vermischt.

### 9.3.4 10 mM Citratpuffer

Für die Gebrauchslösung werden 4,2 g Zitronensäure (Merck, Darmstadt, Nr.: 100244) in 2000 ml Aqua dest. gelöst. Anschließend wird der pH-Wert mit 2n NaOH (Merck, Darmstadt, Nr.: 6498) auf 6,0 eingestellt.

### 9.3.5 A und B Citratpuffer

Für den Citratpuffer werden eine Stammlösung A sowie eine Stammlösung B verwendet.

#### 9.3.5.1 Stammlösung A

Hierfür werden 21,01 g Zitronensäure (Merck, Darmstadt, Nr.: 100244) in 1000 ml Aqua dest. gelöst.

#### 9.3.5.2 Stammlösung B

Es werden 29,41 g Natriumcitrat (AppliChem Panreac, Nr.: 685717) in 1000 ml Aqua dest. gelöst.

Zur Herstellung des gebrauchsfertigen Puffers werden 9ml der Stammlösung A, 41 ml der Stammlösung B und 450 ml Aqua dest. vermischt.

### 9.3.6 TRIS/EDTA pH 9,0

Für 2000 ml Stammlösung werden 4 ml 0,5M EDTA-Lösung in 2000 ml Aqua dest. gelöst. In diese Mischung werden 2,42 g TRIS (AppliChem, Panreac, Nr.: A2264) gelöst. Anschließend wird der pH mit 25%-iger HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 100316) auf einen Wert von 9,9 eingestellt.

### 9.3.7 Chromogen DAB

Hierfür wird je eine 10mg Tablette DAB (Kem-En-Tec Diagnostics, Dänemark, Lot: 120222-2) in 10 ml Aqua dest. im Dunkeln gelöst und anschließend filtriert. Direkt vor dem Auftragen auf die Schnitte wird pro 1ml DAB-Lösung je 1 µl $H_2O_2$-Lösung als Substrat zugegeben.

## 9.4 Übersichtstabellen

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|---|---|
| m: | männlich |
| mk: | männlich kastriert |
| w: | weiblich |
| wk: | weiblich kastriert |
| EKH: | Europäisch Kurzhaar |
| PD: | Pars distalis |
| PI: | Pars intermedia |
| mm: | Millimeter |
| cm: | Zentimeter |
| ggr.: | geringgradig |
| mgr.: | mittelgradig |
| hgr.: | hochgradig |
| ZP: | Zytoplasma |
| ZK: | Zellkern |
| ACTH: | Adrenokortikotropes Hormon |
| MSH: | Melanozytenstimulierendes Hormon |
| PRL: | Prolaktin |
| GH: | Growth-Hormon |
| LH: | Luteinisierendes Hormon |
| TSH: | Thyreoideastimulierendes Hormon |
| CD3: | Cluster of differentiation 3 |
| CD20: | Cluster of differentiation 20 |
| GFAP: | Glial fibrillary acidic protein |
| J: | Jahr |
| n.b.: | nicht beurteilt |
| n.d.: | not determined / nicht durchgeführt |

**Tabelle 5 Daten aus dem Patientenvorbericht – Hunde**

| Tier-Nr. | Vorbericht | Alter | Geschlecht | Rasse |
|---|---|---|---|---|
| **460/94** | bereits in Therapie wegen Morbus Cushing, hgr. Hepatomegalie, chronische Harnwegsinfekte, jetzt zunehmend Dyspnoe, Kardiomegalie | 11J | wk | Cocker Spaniel |
| **146/95** | V.a. Cushing-Syndrom, Lebertumor, seit Cushing-Therapie erhabene Herde in Leber, seit 3d Durchfall und Erbrechen, Anorexie, Hepatomegalie | 12J | m | Scotch Terrier |
| **581/95** | seit 14d Polydipsie, Polyurie, Einlieferung im Schock, Fieber, aufsteigende Lähmung der Hintergliedmaßen, getrübtes Bewusstsein | 13J | w | nicht bekannt |
| **524/95** | seit 1J Cushing bekannt, nicht therapiert, jetzt Azotämie, seit 2d Erbrechen, zunehmend abwesend, zeitweise anfallsweise Krämpfe, Muskelsteifheit | 13J | wk | Langhaardackel |
| **273/95** | seit 2J aufgrund Cushing unter Lysodren-Therapie, jetzt blind, rezidivierend Durchfälle, Hyperkaliämie | 13J | wk | nicht bekannt |
| **282/95** | seit mehreren Wochen Tetraparese, V.a. Polyneuropathie, zusätzlich Halswirbelsäulen-Kompression nicht ausgeschlossen, rezidivierend Fieber, Nebennieren ggr. vergrößert | 12J | wk | Bobtail |
| **479/95** | seit 2Monaten episodisch anstrengungsunabhängige Schwäche, episodischer Kollaps | 8J | w | Deutscher Schäferhund |
| **364/95** | seit 1/2J Cushing-Therapie, jetzt reduziertes Bewusstsein, keine Futter- oder Wasseraufnahme, Seitenlage | 14J | m | Schnauzer |
| **410/96** | seit 1J Insulin, jetzt zunehmend schlechtere Einstellung, steigender Insulinbedarf, Nocturie, Aufstehbeschwerden | 14J | w | Setter |
| **206/97** | seit 1,5J Cushing-Syndrom nach akuter Pankreatitis, Diabetes mellitus, schwer einstellbar, jetzt Erbrechen, massiv blutiger Durchfall | 13J | m | Yorkshire-Terrier |
| **19/97** | seit 2 Wochen hgr. derbe, harte UV rechts lateral des Kehlkopfes, starkes Speicheln, Schluckvermögen reduziert, Erbrechen, abgemagert, dehydriert | 2J | m | Dobermann |
| **481/97** | im Status eingeliefert, kein Stehvermögen, Reflexe negativ, Cushing-Diagnostik vor 2J | 13J | m | Langhaardackel |

**Tabelle 5 Daten aus dem Patientenvorbericht – Hunde, Fortsetzung**

| Tier-Nr. | Vorbericht | Alter | Geschlecht | Rasse |
|---|---|---|---|---|
| **254/98** | seit einigen Wochen anfallsweise zwanghafte Kreisbewegungen, Unruhe, Polydipsie/Polyurie | 12J | mk | Belgischer Schäferhund |
| **291/98** | Anorexie, Seitenlage, Kopfschiefhaltung nach links | 12J | m | Pudel-Mischling |
| **156/98** | Cushing- und Diabetes-Patient, zu Hause plötzlich umgefallen | 8J | wk | nicht bekannt |
| **86/98** | V.a. Morbus Cushing, fast ganz haarlos, Polydipsie, Tod nach 2maliger Lysodren Gabe | 12J | m | Rauhaar-Dackel |
| **395/98** | Cushing-Syndrom, V.a. Lungenembolie | 12J | m | Foxhound |
| **570/98** | Tetraplegie, plötzlich zusammengebrochen, kann nicht mehr stehen, cushingartiges Erscheinungsbild, Puls kaum fühlbar (Thrombosen?) | 13J | m | Welsh-Terrier |
| **583/99** | epileptischer Anfall vor 3 Wo, fehlender Drohreflex, V.a. M. Cushing | 10J | mk | Spitz |
| **164/00** | Allgemeinbefinden schlecht, blutiger Kot- und Urinabsatz, Seitenlage, kachektisch, mehrere Umfangsvermehrungen in Haut | 15J | m | Afghane |
| **526/00** | nach Ovariohysterektomie und Mammatumor-Operation steigende Nierenwerte, tgl. Verschlechterung der Hämatologie trotz Bluttransfusion | 13J | w | Deutscher Schäferhund |
| **553/00** | vor 2 Wo starke innere Blutungen --> Bluttransfusion, E-coli-Sepsis und DIC | 10J | m | Deutscher Schäferhund |
| **559/00** | seit 14d aufgetriebenes Abdomen, kein Harnabsatz, Allgemeinbefinden hgr. reduziert, Seitenlage, hgr. Aszites, V.a. Milztumor | 12J | wk | Mischling |
| **362/01** | V.a. Cushing, zentralnervöse Störungen | 14J | wk | Collie-Mischling |
| **375/02** | Drangwandern, Stupor | 4J | w | Labrador Retriever |
| **585/02** | Lebertumor / Hypophysentumor | 8J | | Mischling |
| **449/03** | Cushing-Patient, Milzexstirpation, intra-Operation: Lebermetastasen oder Tumor? | 11J | w | Foxterrier |
| **193/04** | Aggressivität, V.a. Hirntumor | 6J | w | Labrador-Mischling |
| **513/05** | Cushing, neurologische Ausfälle | 9J | mk | Collie |
| **418/06** | plötzlich verstorben, vor 4 Monaten Mammakarzinom, seit 6J aufgrund V.a. hypophysären Zwergwuchs in Behandlung | 8J | wk | nicht bekannt |

**Tabelle 5 Daten aus dem Patientenvorbericht – Hunde, Fortsetzung**

| Tier-Nr. | Vorbericht | Alter | Geschlecht | Rasse |
|---|---|---|---|---|
| **707/07** | V.a. Makroadenom, Metastasen, Dermoidzyste | 6J | w | Flat Coated Retriever |
| **703/07** | hypophysärer Cushing, V.a. Makroadenom | 10J | m | Irish Setter |
| **137/11** | Morbus Cushing, Behandlung mit Vetoryl, ca. 3/4J Besserung, danach wieder deutliche Verschlechterung | 8J | wk | Pudel-Mischling |
| **268/11** | Umfangsvermehrung an Thalamus rechts, schmerzhaft an Halswirbelsäule, Polydipsie/Polyurie, Hecheln, Bradykardie, Hypothyreose | 6J | mk | Mischling |

**Tabelle 6 Pathologisch-anatomische Beschreibung – Hunde**

| Tier-Nr. | pathologisch-anatomische Beschreibung |
|---|---|
| **460/94** | V.a. gelblich-knotige Umfangsvermehrung mit 1mm Durchmesser im HVL |
| **146/95** | nicht beschrieben |
| **581/95** | nicht beschrieben |
| **524/95** | ggr. vergrößerte, knotige Hypophyse |
| **273/95** | Hypophyse kirschkerngroß: Adenom des Hypophysenvorderlappens |
| **282/95** | nicht beschrieben |
| **479/95** | nicht beschrieben |
| **364/95** | nicht beschrieben |
| **410/96** | nicht beschrieben |
| **206/97** | Hypophyse mit ca. 2mm großem Tumor |
| **19/97** | nicht beschrieben |
| **481/97** | Hypophyse makroskopisch unauffällig |
| **254/98** | nicht beschrieben |
| **291/98** | nicht beschrieben |
| **156/98** | nicht beschrieben |
| **86/98** | nicht beschrieben |
| **395/98** | Hypophyse erscheint vergrößert |
| **570/98** | nicht beschrieben |
| **583/99** | nicht beschrieben |
| **164/00** | nicht beschrieben |
| **526/00** | nicht beschrieben |
| **553/00** | nicht beschrieben |
| **559/00** | nicht beschrieben |
| **362/01** | nicht beschrieben |

**Tabelle 6 Pathologisch-anatomische Beschreibung – Hunde, Fortsetzung**

| Tier-Nr. | pathologisch-anatomische Beschreibung |
|---|---|
| **375/02** | basale Umfangsvermehrung, 2x2x1,5cm, den Thalamus in der Mittellinie auseinanderdrängend |
| **585/02** | Hypophyse auf 2cm im Durchmesser umfangsvermehrt |
| **449/03** | Hypophyse ggr. in der Größe reduziert |
| **193/04** | nicht beschrieben |
| **513/05** | Hypophyse vergrößert, kein Hinweis auf Kompression oder Infiltration des angrenzenden Gewebes |
| **418/06** | im Bereich der Sella turcica eine rundliche, ca. 1,3cm im Durchmesser große, dem Zwischenhirn anhängende Umfangsvermehrung mit gallertiger transparenter Schnittfläche |
| **707/07** | nicht beschrieben |
| **703/07** | im Bereich der Sella turcica zeigt sich eine leichte Vorwölbung des hypophysären Gewebes |
| **137/11** | im Bereich der Hypophyse eine kugelige, im Durchmesser ca. 1,4cm große, rötliche Umfangsvermehrung mit Kompression des Chiasma opticum und basaler dienzephaler Strukturen |
| **268/11** | nicht beschrieben |

**Tabelle 7 Histologiebefunde – Hunde**

| Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | reines Adenom | reine Hyperplasie | Adenom + Hyperplasie | Pleomorphie | Zytoplasma-färbung | Verhältnis ZK:ZP | Vaskularisation | Blutung | Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **460/94** | solide, Zellballen | gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | basophil | 1:3 | ggr. | ggr. | ggr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **146/95** | n.b. | n.b. | nein | nein | Zyste | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | Rathke'sche Tasche |
| **581/95** | solide, strangartig | gut abgrenzbar | nein | nein | ja | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | ggr. | ggr. | Pars distalis |
| **524/95** | solide, Zellballen | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr. | ggr. | ggr. | ggr. | ggr. | Pars intermedia |
| **273/95** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:2 | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | Pars distalis |
| **282/95** | solide, Zellballen | mäßig gut abgrenzbar | nein | nein | Zyste, Hyperplasie | ja | basophil | 2:1 | ggr.-mgr. | mgr. | mgr. | ggr. | ggr. | Pars distalis/Rathke'sche Tasche |
| **479/95** | n.b. | n.b. | nein | nein | Zyste | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | Rathke'sche Tasche |
| **364/95** | inselartig | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:2 | ggr.-mgr. | mgr. | ggr. | mgr. | ggr. | Pars distalis |
| **410/96** | solide, inselartig | gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | basophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr.-mgr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **206/97** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | basophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr. | nein | nein | Pars distalis |
| **19/97** | solide, inselartig | mäßig gut abgrenzbar | nein | ja | nein | ja | azidophil | 2:1 | ggr. | ggr. | ggr. | nein | nein | Pars distalis |
| **481/97** | solide, strangartig | gut abgrenzbar | nein | nein | ja | ja | basophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | ggr. | ggr. | Pars distalis |

**Tabelle 7 Histologiebefunde Hunde – Fortsetzung**

| Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | reines Adenom | reine Hyperplasie | Adenom + Hyperplasie | Pleomorphie | Zytoplasma-färbung | Verhältnis ZK:ZP | Vaskularisation | Blutungen | Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **254/98** | solide, inselartig | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | mgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **291/98** | solide, inselartig | gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | azidophil | 1:2 | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **156/98** | solide, trabekulär | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | basophil | 2:1 | mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | nein | Pars distalis |
| **86/98** | solide, Zellballen | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | basophil | 1:2 | mgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | nein | Pars distalis |
| **395/98** | solide, inselartig | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | azidophil | 2:1 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr. | mgr. | Pars distalis |
| **570/98** | n.b. | schlecht abgrenzbar | nein | nein | Zyste | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | Rathke'sche Tasche |
| **583/99** | inselartig | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | mgr. | mgr. | Pars intermedia |
| **164/00** | solide, strangartig | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **526/00** | solide, Zellballen | mäßig gut abgrenzbar | nein | nein | ja | nein | azidophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | nein | nein | Pars intermedia/Pars distalis |
| **553/00** | solide, Zellballen | gut abgrenzbar | nein | ja | nein | ja | amphophil | 1:2 | mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | Pars distalis |
| **559/00** | solide, Zellballen | gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **362/01** | solide, Zellballen | gut abgrenzbar | nein | ja | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr. | nein | nein | Pars distalis |

**Tabelle 7 Histologiebefunde Hunde – Fortsetzung**

| Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | reines Adenom | reine Hyperplasie | Adenom + Hyperplasie | Pleomorphie | Zytoplasma-färbung | Verhältnis ZK:ZP | Vaskularisation | Blutungen | Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **375/02** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:3 | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | mgr. | mgr. | nicht beurteilbar |
| **585/02** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:2 | mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | mgr. | mgr. | Pars intermedia |
| **449/03** | solide, strangartig | schlecht abgrenzbar | nein | ja | nein | ja | azidophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | mgr. | ggr. | Pars distalis |
| **193/04** | n.b. | n.b. | nein | nein | Zyste | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | Rathke'sche Tasche |
| **513/05** | solide, Zellballen | gut abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | amphophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | ggr. | ggr. | Pars intermedia |
| **418/06** | n.b. | n.b. | nein | nein | Zyste | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | Rathke'sche Tasche |
| **707/07** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | nein | amphophil | 1:1 | mgr. | mgr. | mgr. | hgr. | mgr. | nicht beurteilbar |
| **703/07** | solide, Zellballen | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | Pars intermedia |
| **137/11** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | ja | azidophil | 2:1 | mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | hgr. | mgr. | nicht beurteilbar |
| **268/11** | n.b. | schlecht abgrenzbar | nein | nein | nein | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | nicht beurteilbar |

**Tabelle 8 Ergebnisse der Immunhistochemie – Hunde**

| Tier.Nr. | ACTH | MSH | GH | LH | PRL |
|---|---|---|---|---|---|
| **460/94** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **581/95** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **524/95** | positiv | positiv | negativ | negativ | negativ |
| **273/95** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **282/95** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **364/95** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **410/96** | positiv | positiv | negativ | negativ | negativ |
| **206/97** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **19/97** | negativ | negativ | positiv | negativ | negativ |
| **481/97** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **254/98** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **291/98** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **156/98** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **86/98** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **395/98** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **583/99** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **164/00** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **526/00** | positiv | positiv | negativ | negativ | negativ |
| **553/00** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **559/00** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **362/01** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **375/02** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **585/02** | positiv | positiv | negativ | negativ | negativ |
| **449/03** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **513/05** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **707/07** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **703/07** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |
| **137/11** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ |

**Tabelle 9 Daten aus dem Patientenvorbericht – Ratten**

| Tier-Nr. | Vorbericht | Alter | Geschlecht | Rasse |
|---|---|---|---|---|
| **334/95** | Lähmungserscheinungen, schlechtes Allgemeinbefinden | 1J | m | nicht bekannt |
| **343/95** | Gleichgewichtsstörungen | 1J | m | nicht bekannt |
| **49/98** | seit 14 Tagen Koordinationsstörungen, Kopfschiefhaltung, Atemwegsprobleme | 1J | w | nicht bekannt |
| **303/99** | seit 2 Wochen allgemeine Muskelschwäche, leichte Besserung aber keine Aussicht auf Heilung, LDH >1000 | nicht bekannt | w | nicht bekannt |
| **334/99** | seit 5d Schwäche, serös krustiger Augenausfluss, Kot weich, dunkelgrün, Appetit mäßig | 2J | w | nicht bekannt |
| **83/00** | seit 10d Epistaxis, Anorexie, Kümmern | 1,5J | w | nicht bekannt |
| **574/00** | seit 3d schlechtes AB, Apathie, keine FA, Ausfluss aus Vulva, nach 12h in Seitenlage, nicht mehr ansprechbar | 1,5J | w | nicht bekannt |
| **547/01** | Seitenlage, blutiger Nasenausfluss, Zähneknirschen, keine FA | 1,5 | w | nicht bekannt |
| **559/01** | seit einigen Tagen reduziertes AB, Epistaxis, Hinterhandlähmung, Schwäche | 1,2J | m | nicht bekannt |
| **49/01** | schlechtes Allgemeinbefinden seit 2d, keine Futteraufnahme, Abmagerung, Koordinationsprobleme | 1,5J | nicht bekannt | nicht bekannt |
| **552/02** | Apathie, stark eingeschränkte Motorik, Nasen- und Augenausfluss, keine FA | 2J | m | nicht bekannt |
| **358/03** | bds. Am Tarsus Schwellung, nicht operabel, Euthanasie | 2J | w | nicht bekannt |
| **522/03** | seit ca. 4 Wochen massiver Gewichtsverlust, jetzt teilnahmslos, kyphotische Körperhaltung | 2J | w | nicht bekannt |
| **48/04** | tot im Käfig gelegen, vorher unauffällig | 1,2J | w | nicht bekannt |
| **31/04** | Kopfschiefhaltung, Augenveränderungen | 4J | w | nicht bekannt |
| **260/04** | reduziertes Allgemeinbefinden, Schwäche, Umfallen, V.a. Hypophysentumor | 1J | w | nicht bekannt |
| **307/04** | stark gestörtes AB, Ataxie, Kreisbewegung, verminderte Körperspannung, roter Augen- und Nasenausfluss | 1,4J | w | nicht bekannt |
| **338/04** | gestörtes Allgemeinbefinden, Gewichtsverlust, gesträubtes Fell, verschärfte Atmung, Schmerzsymptomatik | 1,4J | w | nicht bekannt |
| **647/04** | reduzierte Körperspannung, Gewichtsabnahme, Ataxie | 1,9J | w | nicht bekannt |
| **201/05** | seit 14d Kopfschiefhaltung, Euthanasie | 1,5J | w | nicht bekannt |
| **226/05** | n.b. | 2J | w | nicht bekannt |
| **606/05** | V.a. Hypophysenadenom, V.a. Pyometra | 2J | w | nicht bekannt |
| **167/05** | ZNS-Störungen, Exophthalmus, rechts | 2J | w | nicht bekannt |
| **33/07** | V.a. Mykoplasmose | 2J | mk | nicht bekannt |
| **08 07** | Bestandsproblem: Gleichgewichtsprobleme, Sterben innerhalb 4 Wochen, Lähmung, HGM, Zähneknirschen | 2J | m | nicht bekannt |
| **537/10** | Ataxie, Kreisbewegung, Atembeschwerden | 1,25J | w | nicht bekannt |

**Tabelle 10 Pathologisch-anatomische Beschreibung – Ratten**

| Tier-Nr. | pathologisch-anatomische Beschreibung |
|---|---|
| **334/95** | ca. 5mm große, dunkelrote Umfangsvermehrung im Bereich der Hypophyse |
| **343/95** | kirschkerngroßer Hypophysentumor mit Kompression der Hirnbasis |
| **49/98** | nicht beschrieben |
| **303/99** | bräunliche Umfangsvermehrung an Stelle von Rautenhirn und Hirnstamm |
| **334/99** | nicht beschrieben |
| **83/00** | nicht beschrieben |
| **574/00** | Hypophysentumor |
| **547/01** | Vergrößerung der Hypophyse |
| **559/01** | nicht beschrieben |
| **49/01** | Hypophysentumor |
| **552/02** | Verdacht auf Tumor (ca. 8mm im Durchmesser) in der Hirnanhangsdrüse |
| **358/03** | Gehirn: ca. 0,6cm große Umfangsvermehrung, Verdacht auf Hypophysentumor |
| **522/03** | nicht beschrieben |
| **48/04** | nicht beschrieben |
| **31/04** | ca. 5mm große Umfangsvermehrung im Bereich der Hypophyse |
| **260/04** | Hypophyse rötlich verfärbt mit ca. 5mm großen Umfangsvermehrung |
| **307/04** | ca. 7x5x4mm große, teils fluktuierende Umfangsvermehrung im Bereich der Hypophyse |
| **338/04** | ca. 6mm großer Hypophysentumor, das Gehirn verdrängend |
| **647/04** | nicht beschrieben |
| **201/05** | ca. 0,7x0,5x0,5cm große, gut abgrenzbare rötliche Umfangsvermehrung im Bereich der Hypophyse |
| **226/05** | ca. 0,2cm große, rötliche Umfangsvermehrung an der Hypophyse |
| **606/05** | im Bereich des Dienzephalon eine kugelige, 0,5cm große Umfangsvermehrung mit fleckiger dunkelroter Schnittfläche |
| **167/05** | 0,4x0,4x0,5cm großer Hypophysentumor mit ventraler Kompression des Dienzephalon |
| **33/07** | 0,5x0,3x0,3cm große, hämorrhagische Umfangsvermehrung in der mittleren Fossa mit hochgradiger Kompression des Dienzephalons, hgr. dorsolateraler Hirnmassenverdrängung und konsekutiver asymmetrischer Ventrikelverdrängung |
| **08 07** | ca. 0,3x0,3x0,3cm große, rötlich-gräuliche, solide und runde Umfangsvermehrung am Hypophysenstiel |
| **537/10** | Hypophyse ca. 3mm im Durchschnitt, Kompression des Dienzephalon von Ventral |

**Tabelle 11 Histologiebefunde – Ratten**

| Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | Adenom | Hyperplasie | Zytoplasma-färbung | Pleomorphie | Verhältnis ZK:ZP | Anisozytose | Anisokaryose | Vaskularisation | Blutungen | Nekrosen | komedoartige Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **334/95** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:2 | ggr. | ggr. | mgr.-hgr. | mgr. | mgr. | nein | hgr. | mgr.-hgr. | Pars distalis |
| **343/95** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 2:1 | ggr. | ggr. | ggr.-mgr. | mgr. | mgr. | nein | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |
| **49/98** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:1 | ggr. | mgr. | ggr.-mgr. | mgr. | mgr. | nein | mgr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |
| **303/99** | solide, inselartig, vereinzelt Zellriesen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 2:1 | mgr. | ggr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **334/99** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 2:1 | ggr. | ggr. | mgr.-hgr. | mgr. | mgr. | nein | ggr.-mgr. | ggr. | Pars distalis |
| **83/00** | solide, inselartig, mgr. Anzahl an (mehrkernigen) Riesenzellen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil (schwach) | ja | 1:2 | ggr. | mgr. | ggr.-mgr. | mgr. | mgr. | ja | hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **574/00** | solide, inselartig | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:1 | ggr. | ggr. | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | ja | mgr.-hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **547/01** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:1 | mgr. | mgr. | mgr.-hgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | ggr. | Pars distalis |
| **559/01** | solide, trabekulär, mgr. Anzahl an (mehrkernigen) Riesenzellen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:1 | mgr. | ggr. | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | Pars distalis |

**Tabelle 11 Histologiebefunde – Ratten, Fortsetzung**

| ,Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | Adenom | Hyperplasie | Zytoplasma-färbung | Pleomorphie | Verhältnis ZK:ZP | Anisozytose | Anisokaryose | Vaskularisation | Blutungen | Nekrosen | komedoartige Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **49/01** | solide, Zellballen, vereinzelt Zellriesen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | mgr.-hgr. | mgr. | mgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **552/02** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | amphophil | ja | 1:2 | mgr. | mgr. | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **358/03** | solide, inselartig, vereinzelt Zellriesen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | basophil | nein | 1:1 | nein | nein | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | ja | mgr. | mgr. | Pars distalis |
| **522/03** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | mgr. | mgr.-hgr. | nein | mgr.-hgr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |
| **48/04** | solide, inselartig | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:2 | mgr. | ggr. | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | ja | mgr.-hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **31/04** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | hgr. | hgr. | Pars distalis |
| **260/04** | solide, Zellballen, vereinzelt Zellriesen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | ggr. | ggr. | Pars distalis |
| **307/04** | solide, Zellballen, ggr.-mgr. Anzahl (mehrkerniger) Riesenzellen | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | mgr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |
| **338/04** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | amphophil | nein | 1:1 | nein | nein | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | ggr.-mgr. | ggr. | Pars distalis |

**Tabelle 11 Histologiebefunde – Ratten, Fortsetzung**

| Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | Adenom | Hyperplasie | Zytoplasma-färbung | Pleomorphie | Verhältnis ZK:ZP | Anisozytose | Anisokaryose | Vaskularisation | Blutungen | Nekrosen | komedoartige Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **647/04** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr. | nein | mgr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |
| **201/05** | solide, inselartig | schlecht abgrenzbar | ja | nein | amphophil | ja | 1:2 | ggr. | mgr. | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | ja | mgr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |
| **226/05** | solide, Zellballen | gut abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | vereinzelt | Pars distalis |
| **606/05** | solide, inselartig | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | Pars distalis |
| **167/05** | solide, trabekulär | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | ja | 1:2 | ggr. | ggr. | ggr.-mgr. | mgr. | mgr. | nein | mgr. | mgr.-hgr. | Pars distalis |
| **33/07** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | amphophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | Pars distalis |
| **08/07** | solide, Zellballen, vereinzelt Zellriesen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | mgr.-hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **537/10** | solide, Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | azidophil | nein | 1:1 | nein | nein | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | hgr. | hgr. | Pars distalis |

**Tabelle 12 Ergebnisse Immunhistochemie – Ratten**

| Tier-Nr. | ACTH | PRL | GH | LH | TSH | GFAP |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **334/95** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **343/95** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **49/98** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **303/99** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **334/99** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **83/00** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **574/00** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **547/01** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **559/01** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **49/01** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **552/02** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **358/03** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **522/03** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **48/04** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **31/04** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **260/04** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **307/04** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **338/04** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **647/04** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **201/05** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **226/05** | negativ | positiv | negativ | negativ | positiv | positiv |
| **606/05** | negativ | positiv | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **167/05** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **33/07** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **08 07** | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| **537/10** | negativ | positiv | positiv | negativ | negativ | positiv |

**Tabelle 13 Daten aus dem Patientenvorbericht – Katzen**

| Tier-Nr. | Vorbericht | Alter | Geschlecht | Rasse |
|---|---|---|---|---|
| **251/95** | V.a. Key-Gaskell'sche Erkrankung, seit 1J in Behandlung wegen Zuckungen, Linderung unter Prednisolon | nicht bekannt | wk | EKH |
| **341/98** | seit 3 Wochen Gewichtsverlust und Verhaltensänderung (Aggressivität), Inappetenz, Strangurie, gestörtes AB, Kopfwackeln, Ataxie | 10J | mk | nicht bekannt |
| **442/98** | Diabetes, Ketoazidose, Dyspnoe, Tachypnoe, Thoraxerguss, Kardiomegalie | 13J | mk | nicht bekannt |
| **466/99** | Umfangsvermehrung im kranialen Abdomen, Anfälle, Hypoglykämie, V.a. Insulinom | 13J | mk | EKH |
| **506/99** | Mydriasis, Anfälle Drohreflex negativ, vertikaler Nystagmus | 11J | wk | nicht bekannt |
| **232/01** | seit 5 Wochen zunehmend Desorientierung, Vortag Blindheit, Lähmung, vorher Kreisbewegung | 11J | mk | EKH |
| **584/04** | Schädel-Hirn-Trauma, zentrale Blindheit, CNI, Anämie, V.a. Autounfall | n.b. | wk | EKH |
| **375/06** | moribunder Zustand, Kachexie | 9J | mk | EKH |
| **266/09** | Akromegalie, Paronychie, Tumor vs. Autoimmunes Geschehen | 8J | mk | nicht bekannt |
| **01 09** | Inappetenz, Vomitus, V.a. Parvovirose | 10J | mk | nicht bekannt |
| **320/10** | Hyperglykämie, Glukosurie, Leukozytose, V.a. hypophysären Hyperadrenokortizismus | 11J | mk | Langhaar Mix |

**Tabelle 14 Pathologisch-anatomische Beschreibung – Katzen**

| Tier.Nr. | Pathologisch-anatomische Beschreibung |
|---|---|
| **251/95** | kirschgroßer Hypophysentumor |
| **341/98** | Vergrößerung der Hypophyse |
| **442/98** | nicht beschrieben |
| **466/99** | nicht beschrieben |
| **506/99** | Hypophyse vergrößert (ca. 0,5 cm im Durchmesser), intensiv gerötet |
| **232/01** | Verdacht auf Hypophysentumor |
| **584/04** | Hypophysentumor, ca. 6 mm im Durchmesser, das Gehirn verdrängend |
| **375/06** | Hypophyse vergrößert, Durchmesser ca. 0,8 cm |
| **266/09** | im Bereich der Sella turcica eine weiche, hellgraue Umfangsvermehrung, ca. 1,5 cm im Durchmesser, keine Infiltration knöcherner Strukturen erkennbar |
| **01 09** | Hypophyse 7 x 5x 3 mm |
| **320/10** | Hypophyse ca. 1 x 0,5 x 0,5 cm groß, Kompression und Atrophie des angrenzenden Neuroparenchyms |

**Tabelle 15 Histologiebefunde – Katzen**

| Tier-Nr. | Wachstum | Abgrenzbarkeit | Adenom | Hyperplasie | Pleomorphie | Zytoplasma-färbung | Verhältnis ZK:ZP | Vaskularisation | Blutungen | Nekrosen | komedoartige Nekrosen | Blutseen | Siderophagen | vermutete Lokalisation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **251/95** | solide | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | azidophil | 1:1 | mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | mgr. | ggr. | Pars distalis |
| **341/98** | n.b. | n.b. | nein | nein | ja | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | mgr. | mgr. | nein | nein | nein | nicht beurteilbar |
| **442/98** | palisaden-artig | mäßig gut abgrenzbar | ja | nein | ja | azidophil | 1:3 | ggr.-mgr. | ggr. | ggr. | nein | nein | nein | Pars distalis |
| **466/99** | n.b. | n.b. | nein | nein | nein | azidophil | 1:1 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | nein | nicht beurteilbar |
| **506/99** | n.b. | n.b. | nein | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | nein | nein | nicht beurteilbar |
| **232/01** | inselartig | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | amphophil | 1:1 | mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | ja | hgr. | mgr. | Pars distalis |
| **584/04** | solide | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | amphophil | 1:1 | ggr.-mgr. | mgr.-hgr. | mgr.-hgr. | nein | mgr. | mgr. | Pars distalis |
| **375/06** | inselartig | gut abgrenzbar | ja | nein | nein | azidophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ja | ggr. | ggr. | Pars distalis |
| **266/09** | solide | schlecht abgrenzbar | ja | nein | ja | azidophil | 1:2 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | nein | nein | Pars distalis |
| **01 09** | Zellballen | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | amphophil | 2:1 | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | ggr.-mgr. | nein | ggr. | ggr. | Pars distalis |
| **320/10** | solide | schlecht abgrenzbar | ja | nein | nein | basophil | 1:1 | mgr.-hgr. | ggr.-mgr. | mgr. | nein | ggr. | ggr.-mgr. | Pars distalis |

**Tabelle 16 Ergebnisse der Immunhistochemie – Katzen**

| Tier-Nr. | ACTH | PRL | MSH | GH | LH | TSH | CD3 | CD 20 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **251/95** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **341/98** | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | positiv | negativ |
| **442/98** | negativ | negativ | negativ | positiv | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **466/99** | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | positiv | negativ |
| **506/99** | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | positiv | negativ |
| **232/01** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **584/04** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **375/06** | negativ | negativ | negativ | positiv | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **266/09** | negativ | negativ | negativ | positiv | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **01 09** | negativ | negativ | negativ | positiv | negativ | negativ | n.d. | n.d. |
| **320/10** | positiv | negativ | negativ | negativ | negativ | negativ | n.d. | n.d. |

# 10. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei PD Dr. Nadja Herbach für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die Betreuung und freundliche Unterstützung bei allen Fragen und Problemen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. M. Heinrichs für die Bereitstellung der Antikörper sowie der vielfältigen Literaturübersichten.

Bei Herrn PD Dr. A. Blutke möchte ich mich ganz herzlich für die Unterstützung bei der Anfertigung und Bearbeitung des Bildmaterials bedanken.

Frau L. Pichl danke ich ganz besonders für die Hilfe bei der Anfertigung der vielen Paraffinschnitte sowie Unterstützung bezüglich der Protokolle der Immunhistochemie.

Hierbei gilt mein Dank auch besonders Frau S. Aumiller für die großzügige Unterstützung und Beantwortung aller Fragen bei der Durchführung der Immunhistochemie.

Allen namentlich nicht genannten Assistenten und Mitarbeitern des Instituts für Tierpathologie danke ich recht herzlich für die immer bereitwillige Beantwortung aller Fragen sowie die freundliche Atmosphäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund für die immerwährende Unterstützung während des Studiums sowie vor allem auch der letzten Phase der Dissertationsanfertigung bedanken. Hierbei geht ein besonders großer Dank an meinen Bruder sowie Schwager für die vielen Hilfestellungen bei Excel, Formatierung und Co.