

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuropathologie

Direktor Prof. Dr. Markus Glatzel

Entzündliche Prozesse der Hypophyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julia Warmbier
aus Oberhausen

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.12.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Jörg Flitsch

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Saeger

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Hypophyse.....	10
1.1.1 Adenohypophyse und ihre Hormone	11
1.1.2 Neurohypophyse und ihre Hormone.....	12
1.1.3 Diabetes insipidus	13
1.1.4 Bildgebung der Hypophyse.....	13
2. Hypophysitis: eine Literaturrecherche.....	14
2.1 Primäre Hypophysitis.....	15
2.1.1 Lymphozytäre Hypophysitis.....	19
2.1.2 IgG4-assoziierte Hypophysitis.....	25
2.1.3 Granulomatöse Hypophysitis	27
2.1.4 Medikamenteninduzierte Hypophysitis.....	31
2.1.5 Nekrotisierende Hypophysitis	32
2.1.6 Xanthomatöse Hypophysitis.....	32
2.2 Sekundäre Hypophysitis	33
2.2.1 Zysten.....	34
2.2.2 Fortgeleitete Entzündungen.....	37
2.2.3 Abszesse ohne Ursachenbestimmung	37
2.2.4 Tumorassoziierte Entzündungen.....	39
2.2.5 Tumorähnliche Entzündungen.....	42
2.2.5.1 Xanthogranulom.....	42
2.2.5.2 Langerhans-Zell-Histiozytose.....	42
2.2.6 Generalisierte Entzündungen.....	42
3. Material und Methoden.....	43
3.1 Patientenkollektiv	43

3.2 Variablen und Einflussgrößen	43
3.3 Methodische Hinweise zur Aufarbeitung	44
3.4 Statistische Auswertung und Analyse.....	44
3.4.1. Datenextraktion und Klassifizierung.....	44
3.4.2 WHO-Klassifikation	46
3.4.3. Statistische Analyse	47
3.4.3.1 Binomialverteilung.....	47
3.4.3.2 Pearson Chi-Quadrat-Test	47
4. Ergebnisse.....	48
4.1 Deutsches Hypophysentumorregister	48
4.1.1 Patientenfälle 1970 bis 2018.....	48
4.1.2 Geschlechts- und altersabhängige Verteilung	50
4.1.3 Sektionshypophysen.....	54
4.2 Klassifikation.....	55
4.2.1 Primäre Hypophysitis.....	58
4.2.1.1 Primäre Hypophysitis: Sektionshypophysen	60
4.2.1.2 Primäre Hypophysitis: Geschlechter- und Altersverteilung	61
4.2.1.3 Primäre Hypophysitis: Zusammenhang zwischen Entzündung und Anamnese mit besonderer Betrachtung der IgG4-assoziierten Entzündungen	66
4.2.2 Sekundäre Hypophysitis.....	70
4.2.2.1 Sekundäre Hypophysitis: Zysten	72
4.2.2.2 Sekundäre Hypophysitis: fortgeleitete Entzündungen und Hypophysenabszesse	75
4.2.2.3 Sekundäre Hypophysitis: tumorassoziierte Entzündungen	78
4.2.2.4 Sekundäre Hypophysitis: tumorähnliche Entzündungen.....	80
4.2.2.5 Sekundäre Hypophysitis: generalisierte Infektionen.....	82
4.2.2.6 Sekundäre Hypophysitis: Zusammenhang zur Anamnese	84
4.2.3 Wahrscheinlich Sekundäre Hypophysitis.....	85

4.2.4 Hypophysitis mit unklarer Ursache	86
4.2.5 Zweitdiagnosen.....	87
5. Diskussion.....	90
5.1 Methodik.....	90
5.2 Gesamtzahlen	91
5.3 Klassifikation.....	92
5.3.1 Primäre Hypophysitis.....	92
5.3.1.1 Lymphozytäre Hypophysitis.....	96
5.3.1.1.1 IgG4-assoziierte Hypophysitis	99
5.3.1.2 Granulomatöse Hypophysitis.....	103
5.3.2 Sekundäre Hypophysitis.....	106
5.3.2.1.Zysten	107
5.3.2.2 Fortgeleitete Entzündungen	109
5.3.2.3 Abszesse ohne Ursachenbestimmung	110
5.3.2.4 Tumorassoziierte Entzündungen.....	113
5.3.2.5 Tumorähnliche Entzündungen	119
5.3.2.5.1 Xanthomatöse Hypophysitis/Xanthogranulom	119
5.3.2.5.2 Langerhans-Zell-Histiozytose	121
5.3.2.6 Generalisierte Entzündungen.....	122
5.3.2.6.1 Sarkoidose.....	122
5.3.2.6.2 Morbus Crohn	123
5.3.2.6.3 Morbus Wegener	124
5.3.2.6.4 Sjögren-Syndrom.....	126
5.3.2.6.5 AIDS	127
5.3.2.6.6 Herpes Simplex	128
5.3.2.6.7 Tuberkulose.....	130
5.3.2.6.8 Lues	131
5.4 Schlussfolgerungen.....	132

6. Zusammenfassung	136
7. Abkürzungsverzeichnis.....	138
8. Literaturverzeichnis	139
9. Danksagung.....	158
10. Lebenslauf.....	159
11. Eidesstattliche Erklärung	160

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hypophysentumorregister: Gesamtzahlen	48
Tabelle 2:Entzündliche Läsionen im Hypophysentumorregister.....	49
Tabelle 3:Test auf Binominalverteilung des Geschlechts bezogen auf das Gesamtkollektiv ..51	
Tabelle 4: Altersdurchschnitt bezogen auf das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	51
Tabelle 5: Männliche Patienten in Alterskategorien <80 Jahren bezogen auf das Gesamtkollektiv	53
Tabelle 6: Weibliche Patienten in Alterskategorien <80 Jahre bezogen auf das Gesamtkollektiv	53
Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test Alterskategorie <80 Jahre bezogen auf das Geschlecht innerhalb des Gesamtkollektivs.....	54
Tabelle 8: Entzündliche Läsionen im Gesamtkollektiv: Sektion versus Operation.....	54
Tabelle 9: Art der entzündlichen Läsion bei Sektionshypophysen	55
Tabelle 10: Hypophysitis-Klassifikation	58
Tabelle 11: Sicher Primäre Hypophysitis.....	59
Tabelle 12:Test auf Binominalverteilung der Entzündungsform innerhalb der sicher primären Hypophysitiden	59
Tabelle 13: Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis.....	60
Tabelle 14: Sicher Primäre Hypophysitis: Geschlechterverteilung	61
Tabelle 15: Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis: Geschlechterverteilung	62

Tabelle 16: Test auf Binominalverteilung des Geschlechts bezogen auf sicher primäre Hypophysitis	63
Tabelle 17: Primäre Hypophysitis: Altersdurchschnitt	63
Tabelle 18: Anzahl weiblicher Patienten mit sicher primärer Hypophysitis in Alterskategorien	64
Tabelle 19: Anzahl männlicher Patienten mit sicher primärer Hypophysitis in Alterskategorien	64
Tabelle 20: Primäre Lymphozytäre Hypophysitis: Altersdurchschnitt	65
Tabelle 21: Primäre Granulomatöse Hypophysitis: Altersdurchschnitt	66
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen sicher lymphozytärer Hypophysitis und Anamnese....	66
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen wahrscheinlich primärer Hypophysitis und Anamnese	67
Tabelle 24: Sicher Primäre Hypophysitis seit 2000	68
Tabelle 25: Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis seit 2000	68
Tabelle 26: IgG4-Testung seit 2000 bei primärer Hypophysitis.....	68
Tabelle 27: IgG4-positive Testergebnisse seit 2000 bei primärer Hypophysitis: Geschlechtervergleich	70
Tabelle 28: Sicher Sekundäre Hypophysitis	71
Tabelle 29: Sicher Sekundäre Hypophysitis: Zysten	72
Tabelle 30: Sicher Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung	73
Tabelle 31: Wahrscheinlich Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung	73
Tabelle 32: Test auf Binominalverteilung des Geschlechts bei Rathke-Zysten	73
Tabelle 33: Zystenassoziierte Hypophysitis: Altersdurchschnitt	74
Tabelle 34: Sekundäre Hypophysitis: Fortgeleitete Entzündungen	75
Tabelle 35: Ursprungsinfektion bei fortgeleiteten Entzündungen	76
Tabelle 36: Fortgeleitete Entzündungen und Hypophysenabszesse abhängig vom Befundungsmaterial.....	76
Tabelle 37: Ursprungsinfektion bei fortgeleiteten Entzündungen bezogen auf Sektionshypophysen	77
Tabelle 38: Test auf Binominalverteilung des Geschlechts bei Hypophysenabszessen	77
Tabelle 39: Sekundäre Hypophysitis: Tumorassoziierte Entzündungen.....	78
Tabelle 40: Chi-Quadrat-Test mit Betrachtung der Adenome, der Germinome und der Kraniopharyngeome	79
Tabelle 41: Tumorassoziierte Entzündungen: Adenomtypen.....	79

Tabelle 42: Sekundäre Hypophysitis: Tumorähnliche Entzündungen.....	81
Tabelle 43: Langerhans-Zell-Histiozytose: Geschlechterverteilung.....	82
Tabelle 44: Sekundäre Hypophysitis: Generalisierte Infektionen.....	82
Tabelle 45: Sektionshypophysen bei generalisierten Infektionen.....	83
Tabelle 46: Generalisierte Infektionen: AIDS-assoziierte Hypophysitis.....	83
Tabelle 47: Zusammenhang zwischen sicher sekundärer Hypophysitis und Anamnese.....	84
Tabelle 48: Zusammenhang zwischen sicher sekundärer Hypophysitis und zentralem Diabetes insipidus.....	85
Tabelle 49: Wahrscheinlich Sekundäre Hypophysitis.....	86
Tabelle 50: unklare Entzündungen.....	86
Tabelle 51: Zweitdiagnosen.....	87
Tabelle 52: Zweitdiagnose Adenom neben sicher primärer Hypophysitis.....	88
Tabelle 53: Zweitdiagnose Adenom neben wahrscheinlich primärer Hypophysitis.....	88
Tabelle 54: Zweitdiagnose Adenom neben einer sicher sekundären Hypophysitis.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphozytäre Hypophysitis I.....	20
Abbildung 2: Lymphozytäre Hypophysitis II.....	20
Abbildung 3: Lymphozytäre Hypophysitis III.....	21
Abbildung 4: Granulomatöse Hypophysitis I.....	27
Abbildung 5: Granulomatöse Hypophysitis II.....	28
Abbildung 6: Rathke-Zyste I.....	35
Abbildung 7: Rathke-Zyste II.....	35
Abbildung 8: Hypophysenabszess.....	38
Abbildung 9: Germinom.....	41
Abbildung 10: Patientenfälle 1970-2018.....	49
Abbildung 11: Gesamtkollektiv Operation versus Sektion.....	50
Abbildung 12: Entzündungsfälle 1970-2018.....	50
Abbildung 13: Alterskategorien bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	52
Abbildung 14: Alterskategorien im Geschlechtervergleich bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	52

Abbildung 15: Hypophysitis-Klassifikation	58
Abbildung 16: Primäre Hypophysitis: Anteil granulomatöse und lymphozytäre Entzündungen bei sicheren und wahrscheinlichen Diagnosen	60
Abbildung 17: Primäre Hypophysitis: Vergleich Sektion und Operation.....	61
Abbildung 18: Alterskategorien im Geschlechtervergleich bezogen auf sicher primäre Hypophysitis	65
Abbildung 19: IgG4-Testanteil	69
Abbildung 20: IgG4-positive Ergebnisse	69
Abbildung 21: IgG4-positive Testergebnisse seit 2000 bei primärer Hypophysitis Geschlechtervergleich	69
Abbildung 22: Sicher Sekundäre Hypophysitis: Ätiologie	71
Abbildung 23: Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung	74
Abbildung 24: Fortgeleitete Hypophysitis: Sektion versus Operation.....	77
Abbildung 25: Patientenalter bei Kraniopharyngeomen	80
Abbildung 26: Patientenalter bei Germinomen	80
Abbildung 27: Patientenalter bei Langerhans-Zell-Histiozytose.....	81
Abbildung 28: Zweitdiagnosen neben entzündlicher Diagnose	89

1. Einleitung

Entzündliche Prozesse der Hypophyse machen etwa 1% der Operationen der Sellaregion aus (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013), wohingegen Neoplasien einen Anteil von 90% haben (Saeger, 2016b). In der präoperativen klinischen Diagnostik ist es oftmals schwierig die seltenen entzündlichen Läsionen von den häufiger auftretenden Neoplasien der Hypophyse zu unterscheiden. Sie ähneln sich oft in klinischer Symptomatik, radiologischer Bildgebung und in manchen Fällen auch im intraoperativen Erscheinungsbild.

Für Kliniker und Pathologen ist es von großer Bedeutung diese Entität nicht aus den Augen zu verlieren, da sich die Therapie der unterschiedlichen Läsionen wesentlich unterscheidet. Bei einer reinen Hypophysitis ohne koexistente Zysten oder Tumoren kann in manchen Fällen auf einen operativen Eingriff verzichtet werden und eine rein medikamentöse Therapieform gewählt werden (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Die unterschiedlichen Hypophysitisformen haben unterschiedliche Ätiologien. So müssen neben der idiopathischen primären Hypophysitis auch andere Ursachen wie auslösende Tumoren und Zysten, Infektionen oder generalisierte Erkrankungen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, um einen guten Heilungseffekt zu erzielen.

Ziel dieser Dissertation ist es, eine pathogenetisch ausgerichtete Klassifikation der verschiedenen Hypophysitisarten zu erstellen. Basis unserer Untersuchungen ist das Deutsche Hypophysentumorregister, aus welchem wir die Daten bezüglich entzündlicher Prozesse der Hypophyse extrahieren und auswerten werden. Diese Daten sollen mit klinischen Befunden abgeglichen werden, um eine pathogenetische Klassifikation zu erreichen und diese im Spiegel der bereits veröffentlichten Literatur zu betrachten.

1.1 Hypophyse

Die Hypophyse ist ein endokrines Organ, das für die Synthese und Ausschüttung einer Reihe wichtiger Hormone verantwortlich ist.

Sie liegt eingebettet in der Sella turcica, einer knöchernen Vertiefung in der mittleren Schädelgrube, welche vom Os sphenoidale gebildet wird und das Dach der Sinus sphenoidales bildet. Lateral liegt der Sinus cavernosus, durch welchen die Arteria carotis interna und die Hirnnerven III – IV verlaufen. Rostral verläuft der Hypophysenstiel in enger Lagebeziehung zum Chiasma opticum. Dieser tritt kranial durch das Diaphragma sellae, ein Durablatt, welches den basalen Hirnanteil von der Hypophyse trennt.

Die Hypophyse selbst kann in die ventral gelegene Adenohypophyse und in die dorsal gelegene Neurohypophyse eingeteilt werden. Letztere ist über den Hypophysenstiel (Infundibulum) mit dem Hypothalamus verbunden (Saeger, 2019).

1.1.1 Adenohypophyse und ihre Hormone

Mikroskopisch zählen zur Adenohypophyse der Vorderlappen, der Trichterlappen entlang des Infundibulums, die Rachendachhypophyse und die zystendurchsetzte Intermediärzone.

Embryologisch entsteht dieser Teil der Hypophyse aus der ektodermalen Rathke-Tasche.

Als endokrine Drüse enthält die Adenohypophyse azinäre und alveoläre Zellnester, welche von Sinusoiden umgeben sind. Es bestehen fünf verschiedene endokrin aktive Zelltypen, welche nach den von ihnen sezernierten Hormonen benannt sind.

Diese sind (Saeger, 2016a, Saeger, 2019):

- STH-Zellen

Sie machen 40 bis 50% der adenohypophysären Zellmasse aus und besitzen eine dichte azidophile Granulierung, welche eine starke Immunreaktivität mit anti-STH aufweisen.

- Prolaktin-Zellen

Der prozentuale Anteil dieser Zellen schwankt mit dem Alter, dem Geschlecht und dem aktuellen Hormonstatus und liegt zwischen 10% und 30%. Sie erscheinen überwiegend gering granuliert und chromophob, selten dicht granuliert und azidophil und reagieren mit Anti-Prolaktin.

- Kortikotrope Zellen

Die basophilen Zellnester reagieren stark immunoreaktiv für ACTH und machen 15 bis 25% der Adenohypophysenmasse aus. Da in diesen Zellnestern neben ACTH auch andere Derivate des Proopiomelanocortins (POMC) gebildet werden, sind diese zum Teil auch immunoreaktiv für β -Endorphin, Lipotropin und MSH.

- TSH-Zellen

Sie machen den geringsten Anteil der Zellmasse aus (ca. 5%), sind chromophob bis schwach basophil und weisen eine starke Reaktivität für anti-TSH auf.

- Gonadotrope Zellen

Die Zahl und das Erscheinungsbild dieses Zelltypus hängen vom Alter, dem Geschlecht und hormonellen Einflüssen ab. Die basophilen Zellen machen 10 bis 20% der Gesamtmasse aus und es lassen sich häufig sowohl FSH als auch LH in ihnen nachweisen.

Zwischen diesen hormonproduzierenden Epithelzellnestern liegen sternförmige Follikelzellen, deren lange Zellfortsätze sich zwischen den Parenchymzellen erstrecken und die durch die Sekretion von Signalmolekülen die Epithelzellen beeinflussen.

Die Hormonproduktion wird über Hormon-Releasing- und Hormon-Inhibiting-Hormone aus dem Hypothalamus reguliert (Deutschbein and Petersenn, 2019, Saeger, 2016a).

Die adenohipophysären Hormone haben dabei folgende Hauptfunktionen (Deutschbein and Petersenn, 2019, Saeger, 2016a):

- STH: Stimulation von Wachstumsfaktoren vor allem in der Leber
- Prolaktin: Induktion der Milchproduktion in der Brustdrüse
- ACTH: Stimulation der Cortisolproduktion in der Nebennierenrinde
- TSH: Stimulation der Schilddrüsenhormonbildung in der Schilddrüse
- LH/FSH: Förderung der Sexualhormonfreisetzung und Keimzellreifung in den Gonaden

1.1.2 Neurohypophyse und ihre Hormone

Die Neurohypophyse ist durch den Hypophysenstiel mit dem Hypothalamus verbunden. In ihm verlaufen Axone hypothalamischer Neuronen, welche in der Neurohypophyse enden. Hier findet die Sekretion im Hypothalamus produzierter Hormone statt, welche in neurosekretorischen Granula gespeichert werden. Anhäufungen dieser sind histologisch als so genannte Herring-Körper zu erkennen.

Entwicklungsgeschichtlich ist dieser Teil der Hypophyse ein Teil des Diencephalons.

Auf einen nervalen Reiz hin werden folgende hypothalamischen Hormone sezerniert(Deutschbein and Petersenn, 2019, Saeger, 2016a, Saeger, 2019):

- ADH: Natrium- und Wasserretention in der Niere
- Oxytocin: Milchejektion in Brustdrüse und Wehentätigkeit in Uterus

1.1.3 Diabetes insipidus

Das Antidiuretische Hormon (ADH), das von der Neurohypophyse sezerniert wird, bewirkt durch Einbau von Aquaporin-2-Molekülen in der luminalen Membran der Sammelrohre eine Steigerung der Wasserrückresorption aus dem Primärharn.

Bei einem zentralen Diabetes insipidus kommt es durch unzureichende ADH-Sekretion zu einer persistierenden Polyurie, welche zu einer Polydipsie und zur Exsikkose und daraus resultierend zu Fieber, Schwäche und Kollaps führt.

Die Ursachen für einen solchen Diabetes insipidus sind vielfältig. Sie können hereditär oder erworben sein. Gründe für einen erworbenen zentralen Diabetes insipidus können beispielsweise Tumoren, Traumata, zuvor vorgenommene operative Eingriffe, Entzündungen der Hypophyse, des Enzephalons oder der Meningen sein. In 25% der Fälle liegt ein idiopathischer Diabetes insipidus vor.

Demgegenüber steht der renale Diabetes insipidus, bei welchem es durch eine Schädigung der Nieren zu einer verminderten Wirkung des sezernierten Vasopressins kommt (Deutschbein and Petersenn, 2019, Saeger, 2016a).

1.1.4 Bildgebung der Hypophyse

Das MRT stellt die Standard Bildgebung in der Diagnostik von hypophysären Läsionen dar. Eine normale Hypophyse hat dabei einen Durchmesser von 8 bis 10 mm, wobei 98% aller Menschen einen Durchmesser von unter 10mm aufweisen. Eine physiologische Vergrößerung der Hypophyse tritt nach der Geburt, in der Pubertät und bei Frauen in der Schwangerschaft auf.

In der T1-Wichtung erscheint die Adenohypophyse homogen, wohingegen der Stiel und die Neurohypophyse auf Grund von Sekretgranula hyperintens wirken. Dies wird auch als „heller Fleck“ bezeichnet, welcher in Größe und Ausprägung von Mensch zu Mensch unterschiedlich ist, bei 8 bis 25% nonexistent und durch Phospholipide innerhalb der Pituizyten und durch die Interaktion von Wasser mit Vasopressin oder Neurophysin entsteht.

Durch eine Kontrastmittelgabe mittels Gadolinium-DTPA erscheint die gesamte Drüse homogen und es lassen sich pathologische Läsionen gut abgrenzen (Caturegli et al., 2005, Gubbi et al., 2018, Labisch, 2019, Brooks et al., 1989).

2. Hypophysitis: eine Literaturrecherche

Bei einer Hypophysitis kommt es zur gemeinsamen oder isolierten entzündlichen Infiltration der drei Teilbereiche der Hypophyse (Adenohypophyse, Neurohypophyse, Infundibulum). Dabei ist die Adenohypophyse am häufigsten betroffen (Saeger, 2016b). Es handelt sich dabei nicht um eine spezifische Erkrankung, sondern um die Ausprägung verschiedener Krankheitsbilder, welche zu unterscheiden sind (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Bereits in einer Veröffentlichung von 1987 wurde anhand von Untersuchungen an einem großen Kollektiv von 1030 Hypophysen herausgefunden, dass in 7,3% aller Fälle lymphozytäre Infiltrate auftraten, deren Pathogenese nicht zu erklären war. Dabei waren diese minimalen Anhäufungen von Lymphozyten in der Zwischenzone am häufigsten zu finden (58%). Ein Zusammenhang zwischen den Infiltraten und dem Patientenalter oder bestehenden Grunderkrankungen konnte nicht ermittelt werden, weshalb diesen keine pathologische Bedeutung beigemessen wurde (Saeger et al., 1987).

Die generelle Unterteilung in primäre und sekundäre Hypophysitisformen findet sich in den meisten aktuellen Publikationen (Prete and Salvatori, 2000, Saeger, 2016b, Glezer and Bronstein, 2012, Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

1995 wurde von Sautner et al. erstmals der Begriff der sekundären Hypophysitis eingeführt. Damit wurde eine neue Kategorie für nicht abszessbildende entzündliche Läsionen, die von einem assoziierten pathologischen Prozess herrühren, aufgestellt. Zuvor wurden hypophysäre Entzündungen nur nach ihrem histologischen Erscheinungsbild in lymphozytäre und granulomatöse Hypophysitiden, sowie Hypophysenabszesse eingeteilt. Als fünfte Entität führten die Autoren die vernarbende Hypophysitis auf Grund einer vorangegangenen Entzündung an (Sautner et al., 1995).

2.1 Primäre Hypophysitis

Die primäre Hypophysitis, bei der keine auslösenden Neoplasien, Erkrankungen oder Infektionen vorliegen, ist gekennzeichnet durch eine Infiltration von Lymphozyten (hauptsächlich vom T-Typ), Makrophagen und Plasmazellen, welche zu einer Störung der glandulären Funktion führen kann. Eine autoimmune Genese wird allgemein als Ursache vermutet, allerdings konnten diese Prozesse noch nicht gänzlich identifiziert werden (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Leung et al., 2004, Saeger, 2016b).

Klinisch zeichnet sich die primäre Hypophysitis durch Kopfschmerzen, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit hauptsächlichlicher Beeinflussung von ACTH, TSH und LH/FSH, sowie Sehstörungen aus. In manchen Fällen liegt eine Lähmung der Hirnnerven vor.

Im MRT ist eine symmetrische Hypophysenvergrößerung zu befunden, in 86% der Fälle in Kombination mit Verdickung des Hypophysenstiels, was präoperativ einen Hinweis auf eine primäre Entzündungsform geben kann. Bei primären hypophysären Entzündungen liegt in vielen Fällen (30%-54%) ein Diabetes insipidus vor, welcher die Verdachtsdiagnose einer Hypophysitis gegenüber der eines nichtsekretorischen Adenoms stärken kann (Leung et al., 2004, Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Honegger et al., 2015).

Leung et al. beschrieben, dass in ihrem Kollektiv die klinische Verdachtsdiagnose, welche vor allem durch MRT-Befunde gestellt wurde, in 37,5% der Fälle zunächst Hypophysenadenom lautete, bevor durch eine histopathologische Biopsatuntersuchung eine primäre Hypophysitis diagnostiziert werden konnte. Dies belegt die Schwierigkeit in der Differenzierung der hypophysären Läsionen in der klinischen und vor allem der bildgebenden Diagnostik (Leung et al., 2004).

Gutenberg et al. entwickelten eine Einteilung, nach der eine Unterscheidung von tumorösen und entzündlichen Läsionen anhand von MRT-Aufnahmen vorgenommen werden kann. Demnach gibt es acht Prädiktoren, welche diese Zustände klassifizieren (Gutenberg et al., 2009):

- Beziehung zu Schwangerschaft: Das Auftreten von Symptomen während oder nach der Schwangerschaft begünstigen die Diagnose einer primären Hypophysitis.

- Hypophysenmassenvolumen: Ein Volumen, das größer als 6 cm³ ist, spricht für das Vorliegen eines Adenoms.
- Hypophysensymmetrie: Entzündliche Infiltrate führen zu symmetrischer Ausdehnung der Hypophyse, wobei Adenome eher zu Asymmetrie der Hypophyse führen.
- Signalintensität: Da die Gadoliniumaufnahme bei entzündlichen Läsionen höher als bei Adenomen ist, ist hierbei auch eine höhere Intensitätsverstärkung gegeben.
- Signalhomogenität nach Gadoliniumgabe: Heterogenität nach Kontrastmittelverabreichung ist ein Indiz für Adenome.
- Vorhandensein eines hellen Flecks im Hypophysenhinterlappen: Ein Verlust des hellen Flecks spricht eher für eine entzündliche Infiltration, als für ein tumoröses Geschehen.
- Stielgröße: Eine Schwellung des Hypophysenstiels ist ein starkes Indiz für das Vorliegen einer Hypophysitis.
- Schleimhautschwellung: Das Vorhandensein einer Schleimhautschwellung in der Keilbeinhöhle stützt die Diagnose eines Adenoms.

Diese Erkenntnisse können aber lediglich Hinweise auf eine Diagnose geben, da sie keine spezifischen Kriterien darstellen. Eine homogene Drüsenvergrößerung kann auch in Zusammenhang mit Makroadenomen auftreten und ein Verlust der T1-Hyperintensität kann auch bei älteren Menschen physiologisch entstehen. Sekundär entstandene Entzündungen sind in dieser Klassifizierung nicht berücksichtigt, stellen aber eine häufige Differentialdiagnose dar. Somit ist das MRT eine wichtige Unterstützung in der Wahl einer konservativen oder chirurgischen Therapie, kann aber nicht als alleiniges Entscheidungskriterium dienen (Gutenberg et al., 2009, Gubbi et al., 2018, Bellastella et al., 2016).

Das klinische Erscheinungsbild der autoimmunen Hypophysitis ist, wie bereits beschrieben, häufig subtil und kann so ebenfalls zu Missinterpretationen führen. Eine Identifikation der

Erkrankung als Autoimmunendokrinopathie stellt häufig eine Herausforderung dar (Gubbi et al., 2018).

Witebsky legte 1957 folgende Kriterien fest, welche erfüllt sein müssen, um eine Erkrankung als autoimmun zu definieren (Witebsky et al., 1957):

- Identifizierung und Charakterisierung von Autoantigenen
- Nachweis von zirkulierenden Antikörpern und / oder zellulären immunvermittelten Ereignissen
- Nachweis von lymphozytärer Infiltration des Zielorgans
- Induktion der Krankheit in Tiermodellen mit Injektion von Autoantigenen und passivem Transfer durch Serum oder Lymphozyten

Über 30 Jahre später wurde diese Einteilung von Rose et al. nochmals aufgegriffen und mit den neuen Erkenntnissen der Molekularbiologie modifiziert. Laut ihrer Ansicht müssen mindestens drei Beweise vorliegen, um eine Krankheit als autoimmun zu definieren (Rose and Bona, 1993):

- Direkter Beweis: Reproduzierbarkeit der Autoimmunerkrankungen an Tiermodellen durch Transfer von Antikörpern
- Indirekter Beweis: Reproduzierbarkeit der Autoimmunerkrankungen an Tiermodellen durch Transfer von pathologischen T-Zellen
- Indizienbeweise wie:
 - o Infiltration von B- und T-Lymphozyten
 - o Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen
 - o Aberrante Expression von MHC-2-Rezeptor Antigenen in dem betroffenen Organ
 - o Therapieerfolge bei Immunsuppression

Die lymphozytäre Hypophysitis erfüllt die Kriterien des direkten und indirekten Beweises, weist eine lymphozytäre Infiltration und ein gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie auf und wird daher als autoimmune Erkrankung angesehen (Glezer and Bronstein, 2012).

Bisher wurden noch keine spezifischen Autoantigene festgestellt und antihypophysäre Antikörper sind bislang noch nicht genügend sensitiv und spezifisch, um sie generell in der

klinischen Diagnostik zu verwenden (Glezer and Bronstein, 2012, Carmichael, 2012, Yasuda et al., 2018).

Allerdings ergeben Analysemethoden, wie der Western-Blot, der Ligandenbindungstest und die indirekte Immunfluoreszenz immer neue Erkenntnisse in Bezug auf die antihypophysären Antikörper, was durchaus noch zu weiteren Unterklassifizierungen der primären Hypophysitisformen führen könnte (Bellastella et al., 2016). So wurde neuerdings beispielsweise eine Hypophysitiskategorie entdeckt, die auf Grund von Autoimmunität gegen den Transkriptionsfaktor PIT-1 entsteht und assoziiert ist mit Thymomen und Neoplasien, die das PIT-1-Protein ektopisch exprimieren (Yamamoto et al., 2020).

Auf Grund des stetig wachsenden Wissens über die Pathogenese und das klinische Auftreten der primären Hypophysitis kann die Wahl der Therapieform anhängig vom Krankheitsbild wechseln. Liegt eine klinisch weitestgehend gesicherte Diagnose vor, so kann in Abhängigkeit von der Schwere der Ausprägung der Erkrankung, vor allem in Abhängigkeit von der chiasmalen Kompression, eine rein medikamentöse Therapie oder aber sogar das Abwarten einer Spontanremission unter engmaschigen Kontrolluntersuchungen in Betracht gezogen werden (Gubbi et al., 2018).

Lupi et al. fanden in ihrer Literaturrecherche bezüglich der Therapieform der autoimmunen Hypophysitis heraus, dass eine medikamentöse Therapie in 84% der Fälle eine Reduktion der sellären Raumforderung, in 45% eine Wiederherstellung der adenohipophysären Funktion und in 41% der Fälle eine Wiederherstellung der neurohypophysären Funktion zur Folge hatte. Hormonsubstitution ist daher in vielen Fällen nötig, auch wenn Remissionen auftreten können (Lupi et al., 2011).

Am häufigsten werden dabei Glucocorticoide, wie Methylprednisolon oder Dexamethason angewandt. Auch Immunsuppressiva wie Azathioprine oder biotechnologisch hergestellte Antikörper wie Dexamethason, welche ursprünglich zur Behandlung von malignen Lymphomen eingesetzt wurden, wurden bereits zur Therapie der Hypophysitis verwandt (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Liegen Zweifel bei der Exaktheit der Diagnose vor, so stellt die transsphenoidale Biopsie mit histologischer Diagnosesicherung weiterhin den Goldstandard der Therapie dar (Bellastella et al., 2016).

Jedoch ist es auch histologisch auf Grund des limitierten Probenangebots nicht immer einfach, eine gesicherte Diagnose zu stellen. Ein Aspekt, der bei der histologischen Auswertung

hilfreich sein kann, ist die Betrachtung des umliegenden Drüsengewebes. Während bei einer lokalen Ursache, wie beispielsweise einem Adenom, normales Drüsengewebe um die entzündliche Läsion zu finden ist, infiltriert eine idiopathische entzündliche Erkrankung meist das gesamte Drüsengewebe. Zudem sind bei primären Hypophysitiden häufiger sowohl die Adeno- als auch die Neurohypophyse beteiligt, im Gegensatz zur lokalen Ausprägung sekundärer Entzündungen (Cavusoglu et al., 2015).

In der Subkategorisierung der primären Hypophysitiden anhand des zellulären Entzündungsbildes unterscheiden sich die publizierten Klassifikationen.

Es gibt solche, die lediglich die lymphozytäre und die granulomatöse Hypophysitis als primär bezeichnen (Saeger, 2016b), solche, die zusätzlich noch die xanthomatöse Hypophysitis als primär definieren (Caturegli et al., 2005, Kini et al., 2019, Cheung et al., 2001, Gutenberg et al., 2006) und solche, die zudem noch die IgG4-assoziierte Hypophysitis und die nekrotisierende Hypophysitis zu den primären Entzündungen zählen (Prete and Salvatori, 2000, Glezer and Bronstein, 2012, Bellastella et al., 2016). Des Weiteren finden sich Mischformen, wie die xanthogranulomatöse Hypophysitis (Tashiro et al., 2002, Leung et al., 2004), sowie die medikamenteninduzierte Hypophysitis (Gubbi et al., 2018) als eigenständige Entitäten in Klassifikationen wieder.

Ziel unserer Studie war es hierbei, eine pathogenetische Klassifikation zu erstellen, welche die aktuellen Forschungsergebnisse widerspiegelt und diese mit der bestehenden Literatur zu vergleichen.

2.1.1 Lymphozytäre Hypophysitis

Erstmals wurde diese Form der Entzündung 1962 beschrieben. Bei einer 22-jährigen Frau, die an den Folgen einer Nebenniereninsuffizienz starb, wurde im Zuge der Autopsie eine dichte lymphatische Infiltration des Hypophysenvorderlappens diagnostiziert (Goudie and Pinkerton, 1962).

Bei der lymphozytären Hypophysitis führen lymphozytenreiche Infiltrate zu Auftreibungen der Hypophyse. Dadurch wird diese meist gleichmäßig vergrößert. Allerdings kann es auch zu herdförmigen Auftreibungen kommen, wodurch eine präoperative Abgrenzung zu tumorösen Läsionen erschwert wird. Das meist diffuse, zum Teil auch herdförmig ausgeprägte lymphozytäre Infiltrat befällt das hypophysäre Interstitium, sowie die Parenchymalveolen,

wodurch es bei längeren Krankheitsverläufen zu Narben kommt. Das Endstadium der lymphozytären Hypophysitis stellt die Fibrose dar. Immunhistologisch weist das lymphozytenreiche Infiltrat mehr CD3-positive T-Zellen, als B-Lymphozyten, wenige Plasmazellen und kaum Granulozyten auf (Fehn et al., 1998).

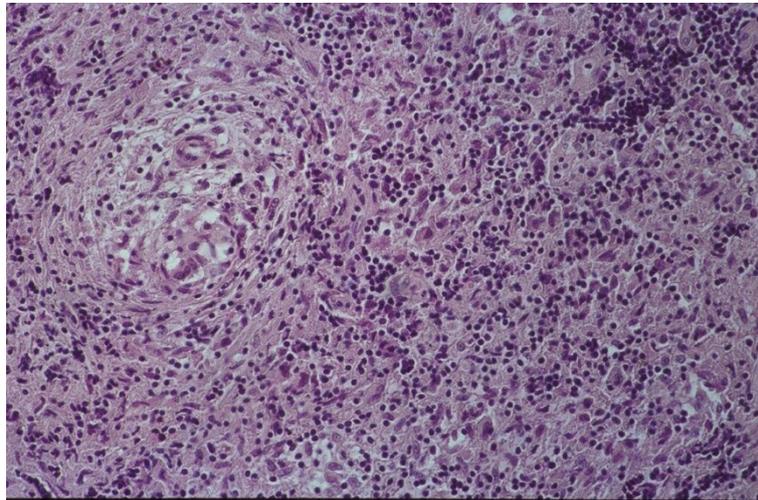


Abbildung 1: Lymphozytäre Hypophysitis I

Zum Teil herdförmige, zum Teil diffuse lymphozytäre Infiltration des Vorderlappens mit Übergreifen auf die Parenchymalveolen. HE-Färbung, Vergrößerung 200:1

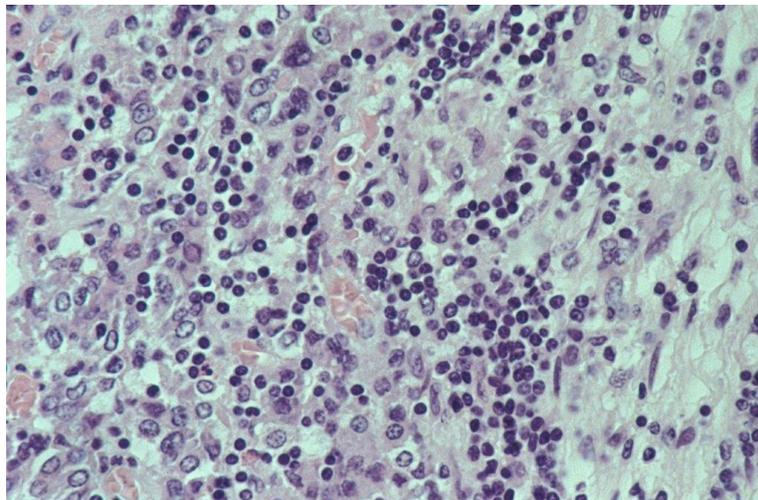


Abbildung 2: Lymphozytäre Hypophysitis II

Zum Teil herdförmige, zum Teil diffuse lymphozytäre Infiltration des Vorderlappens mit Übergreifen auf die Parenchymalveolen. HE-Färbung, Vergrößerung 400:1

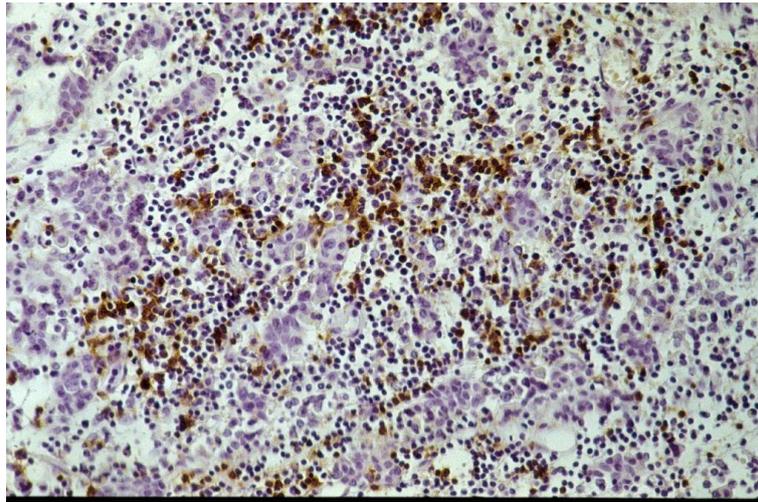


Abbildung 3: Lymphozytäre Hypophysitis III

Lymphozytäre Infiltration des Hypophysenvorderlappens bei überwiegender Anzahl von T-Lymphozyten über B-Lymphozyten. Immunhistochemische Färbung für B-Lymphozyten-Antigen CD20, Vergrößerung 200:1

Durch die Dominanz von T-Lymphozyten im entzündlichen Infiltrat lässt sich die lymphozytäre Hypophysitis meist von anderen Entzündungsformen, vor allem den sekundär entstandenen, unterscheiden (Fehn et al., 1998). Allerdings wurde auch von Fällen mit ausgeglichenem Verhältnis von T- und B-Lymphozyten berichtet (Tashiro et al., 2002).

Anhand der Lokalisation des Infiltrats lässt sie sich weiter aufteilen in lymphozytäre Adenohypophysitis, lymphozytäre Infundibuloneurohypophysitis oder Mischformen (lymphozytäre Panhypophysitis), wobei der anteriore Teil der Hypophyse am häufigsten befallen ist (Caturegli et al., 2005).

Das Erkennen der Anzeichen einer lymphozytären Hypophysitis kann schwierig sein, da die Symptome meist unspezifisch sind und manchmal auch asymptomatische Fälle vorliegen können. Da diese Erkrankung unbehandelt zum Tod führen kann, ist eine rechtzeitige Diagnosesicherung von elementarer Wichtigkeit (Gubbi et al., 2018).

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Angaben bezüglich der Häufigkeiten klinischer Symptome gemacht. Dabei variierten die Daten in Abhängigkeit von der untersuchten Weltregion und auch im Laufe der Zeit, da mehr Fälle einer lymphozytären Hypophysitis bekannt wurden (Gubbi et al., 2018).

Typische Anzeichen für eine lymphozytäre Hypophysitis sind: Hypopituitarismus (44-63%), Kompressionssyndrome auf Grund der hypophysären Größenzunahme wie Kopfschmerzen

oder Sehstörungen (19-59%), Hyperprolaktinämie (18-41,7%) und ein zentraler Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie (16,7-54%). Vorwiegend durch die Hyperprolaktinämie wurde von Oligomenorrhoe bis Amenorrhoe und Verlust der Libido bis zur erektilen Dysfunktion in 38,1 bis 59% der Fälle, sowie Asthenie bei 47,6% der Patienten berichtet. Reicht die Läsion bis in den Sinus cavernosus, kann es zu Lähmungen der Hirnnerven (III, IV oder/und V) kommen (Gubbi et al., 2018, Thodou et al., 1995, Caturegli et al., 2008, Honegger et al., 2015, Khare et al., 2015, Angelousi et al., 2018, Chiloiro et al., 2017).

Die meisten Patienten mit hypophysären Läsionen zeigen Anzeichen von entweder isoliertem oder multiplem anterioren Hypophysenhormonmangel. Die ACTH-Sekretion ist dabei laut Studien bei der lymphozytären Hypophysitis am häufigsten beeinträchtigt, wohingegen bei Tumoren ACTH häufig das letzte betroffene Hormon ist (Crock, 1998, Hashimoto et al., 1997, Tashiro et al., 2002).

Studien an großen Kollektiven aus unterschiedlichen Jahrzehnten und Weltregionen beobachteten folgende Häufigkeiten für Symptome durch Hormondefizite bei lymphozytären Hypophysitiden (Gubbi et al., 2018, Thodou et al., 1995, Caturegli et al., 2008, Honegger et al., 2015, Khare et al., 2015, Angelousi et al., 2018, Chiloiro et al., 2017):

- zentrale Nebenniereninsuffizienz 23 bis 75%
- zentrale Hypothyreose 14 bis 58,3%
- zentraler Hypogonadismus 12 bis 57%
- Hyperprolaktinämie 23 bis 37%
- Hyposomatotropismus 9 bis 41%

Die autoimmune Hypophysitis kann isoliert auftreten, oder aber im Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen (Tashiro et al., 2002).

Im Zuge des Autoimmunen Polyendokrinen Syndroms (APS) kommt es zur Häufung von Autoimmunerkrankungen primär endokriner Organe, wobei auch andere nicht-endokrine Organe wie beispielsweise der Gastrointestinaltrakt betroffen sein können. Es werden zwei Haupttypen unterschieden:

APS Typ 1: Diese Form tritt meist im Kindesalter auf, wird monogenetisch autosomal-rezessiv vererbt und manifestiert sich durch Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Morbus Addison. Sie ist die seltenere Form des APSs.

APS Typ 2: Hierbei handelt es sich um ein familiär gehäuftes, im Erwachsenenalter auftretendes Syndrom, welches multifaktoriell polygen vererbt wird. Es ist charakterisiert durch das Auftreten von mindestens zwei der drei Hauptendokrinopathien: Typ 1 Diabetes mellitus, autoimmune Thyreoiditis und Morbus Addison (Husebye et al., 2018).

Am häufigsten ist die lymphozytäre Hypophysitis mit der autoimmunen Thyreoiditis assoziiert, wobei auch eine Kombination mit anderen APS-assoziierten Endokrinopathien wie dem Morbus Addison oder einem Diabetes mellitus möglich ist (Bellastella et al., 2016).

Im Gegensatz zu anderen Autoimmunendokrinopathien spielt bei der lymphozytären Hypophysitis die Bestimmung der Autoantikörper bei der Diagnose und der Therapie noch keine wichtige Rolle, da, wie oben bereits erläutert, die Sensitivität (64%) und die Spezifität (86%) zu gering sind, eine weit verbreitete Expression auch in anderen Geweben vorliegt und noch keine spezifischen Zielantigene bestimmt werden konnten (Bellastella et al., 2016).

Nachgewiesene Antigene waren unter anderem die alpha-Enolase, Hypophysenhormone, „pituitary gland specific factors“ 1a und 2, T-Pit, PIT-1, „chromosom 14 open readingframe 166 und choriales Somatomammotropin (Saeger, 2016b).

Die α -Enolase, welche ebenfalls in der Plazenta vorkommt, wird auch im Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen exprimiert. Sie wurde in 70% der bestätigten lymphozytären Hypophysitisfälle, in 42% der Fälle mit Morbus Addison, in 20% bei hypophysären Tumoren, in 13% mit autoimmuner Thyreoiditis und in 13% bei rheumatoider Arthritis nachgewiesen und ist damit nicht spezifisch für eine Hypophysitis (O'Dwyer et al., 2002).

Antikörper gegen hypophysäre Hormone wurden ebenfalls im Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen nachgewiesen: anti-TSH beim Morbus Basedow, anti-FSH und LH im Zusammenhang mit der primären Ovarialinsuffizienz und anti-STH bei idiopathischem Kleinwuchs und Hyposomatotropismus (Glezer and Bronstein, 2012).

Im Zuge eines Ligandenbindungstests zur Identifizierung von antihypophysären Antikörpern gegen STH und hypophysenspezifische Faktoren 1a und 2 lag ein positives Bindungsergebnis

bei 36% der Patienten mit lymphozytärer Hypophysitis und Hypopituitarismus vor; allerdings auch bei 9,7% der Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen (Tanaka et al., 2002).

Lupi et al. fanden in ihren Untersuchungen zwei Proteine, die als Autoantigene bei Autoimmunhypophysitis fungieren könnten: „chromosom 14 open readingframe 166“ und choriales Somatomammotropin. Diese reagierten häufiger positiv bei Patienten mit Hypophysitis als bei gesunden Probanden oder solchen mit Hypophysenadenomen. Dabei war das Western-Blot-Verfahren sensitiver und spezifischer als die Immunfluoreszenz bezogen auf die primären Hypophysitisfälle, wobei dieses auch keine ausreichenden Ergebnisse für einen Test der klinischen Diagnostik darstellte (Lupi et al., 2008).

T-Pit konnte in einem Kollektiv von 86 Patienten mit lymphozytärer Hypophysitis bei 10,5% als Zielautoantigen identifiziert werden (Smith et al., 2012).

Auch der hypophysenspezifische Transkriptionsfaktor 1 (PIT-1) wurde als hypophysäres Ziel von zytotoxischen T-Lymphozyten entdeckt, wobei in diesem Zusammenhang, wie oben bereits erwähnt, eine eigenständige Subklassifikation der primären Hypophysitiden das „Anti-PIT-1 Syndrom“ zur Beschreibung dieser Erkrankung vorgeschlagen worden ist, da spezifische Symptome dieses Erscheinungsbildes mit einem Mangel an STH, Prolaktin und TSH einhergingen. Bei Patienten mit dem Autoimmunen Polyendokrinen Syndrom wurden Anti-PIT-1-Antikörper zusammen mit anderen Antikörpern nachgewiesen. Eine Assoziation mit Thymomen und ektopisch PIT-1-produzierenden Neoplasien wurde ebenfalls beschrieben (Takahashi et al., 2015, Yamamoto et al., 2020).

Weiterführende Forschung auf dem Gebiet der hypophysären Antigene und die Ermittlung spezifischer Parameter in der klinischen Diagnostik werden die Diagnosefindung erleichtern. Nichtsdestotrotz ist es von elementarer Bedeutung, dass die Behandler die Differentialdiagnosen und die klinischen Symptome kennen, um eine schnelle und effiziente Therapie zu ermöglichen.

Durch eine Glucocorticoidtherapie können sich entzündliche hypophysäre Läsionen zurückentwickeln und die hypophysäre Funktion regenerieren. In manchen Fällen ist eine Spontanremission möglich. Bei frühzeitiger Diagnosestellung lassen sich so eine invasive operative Therapie und vor allem schwerwiegende Folgen vermeiden (Thodou et al., 1995, Hashimoto et al., 1997, Gubbi et al., 2018, Wang et al., 2017).

Vor allem bei therapieresistenten Fällen kann auch eine Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Selch et al. berichten von zwei Fällen, bei denen eine niedrigdosierte Strahlentherapie zu Läsionsverkleinerung im MRT und Symptomlinderung geführt hat, nachdem die Standardtherapie erfolglos war (Selch et al., 2003).

2.1.2 IgG4-assoziierte Hypophysitis

Die Immunglobulin-G4-assoziierte Entzündung wurde erstmals 2001 als Ursache einer Untergruppe der autoimmunen Pankreatitis beschrieben (Aithal et al., 2001). Seither wurde eine Beteiligung vieler Organe wie zum Beispiel der Lunge, Nieren, Leber, Speicheldrüsen, Schilddrüse und der Hypophyse festgestellt, wobei eine Beteiligung der Hypophyse selten beschrieben wurde (0-8%) (Kamisawa et al., 2015, Bernreuther et al., 2017).

Charakteristische Merkmale dieser Erkrankung sind tumorähnliche Schwellungen der beteiligten Organe, Infiltration von IgG4-positiven Plasmazellen, unterschiedlich ausgeprägte Fibrosen und eine erhöhte Serumkonzentration an IgG4 (Bellastella et al., 2016).

Eine Beteiligung der Hypophyse wurde zum ersten Mal bei einer 66-jährigen Frau mit multiplen Pseudotumoren in den Speicheldrüsen, dem Pankreas und dem Retroperitoneum beschrieben (van der Vliet and Perenboom, 2004).

Auch wenn die Rolle von IgG4 bei der Hypophysitis noch ungeklärt bleibt, wird eine autoimmune Pathogenese vermutet, da Autoantigene (STH und Proopiomelanocortin) und antihypophysäre Antikörper bei biopsiegeprüften IgG4-Fällen nachgewiesen worden sind (Takagi et al., 2020).

Neben einer tumorähnlichen Schwellung der Hypophyse und/ oder einer Stielverdickung wurden auch das Auftreten eines zentralen Diabetes insipidus und ein Hypopituitarismus beschrieben, wodurch das klinische Bild einer IgG4-assoziierten Hypophysitis anderen entzündlichen und tumorösen Läsionen der Hypophyse ähnelt und mit diesen verwechselt werden kann (Shimatsu et al., 2009).

Daher entwickelten Loporati et al. 2011 fünf Kriterien, die eine IgG4-assoziierte Hypophysitis charakterisieren:

- 1) Hypophysäre Infiltration mit Lymphozyten und IgG4-positiven Plasmazellen
- 2) MRT Befund: selläre Läsion und/ oder Verdickung des Hypophysenstiels

- 3) Biopsiegeprüfte Beteiligung anderer Organe
- 4) Erhöhte IgG4-Serumkonzentration auf > 140 mg/dl
- 5) Ansprechen auf Glucocorticoidtherapie durch Läsionsverkleinerung und Symptomreduktion

Dabei gilt eine Hypophysitis als IgG4-assoziiert, wenn folgende Kriterien zutreffen: 1 oder 2 und 3 oder 2, 4 und 5. Demzufolge könnte eine IgG4-assoziierte Hypophysitis auch ohne Biopsie der Hypophyse und/oder anderer Organe diagnostiziert werden (Leporati et al., 2011).

Da eine erhöhte IgG4-Serumkonzentration nicht spezifisch für dieses Entzündungsbild ist und das Auftreten von IgG4-positiven Plasmazellen auch bei Rathke-Zysten und einer granulomatösen Hypophysitis bei Polyangitis beschrieben worden ist, sind einige Autoren der Meinung, dass eine definitive Diagnose nur durch eine histologische Untersuchung des Biopsats gestellt werden sollte, wobei mehr als zehn IgG-4-positive Zellen pro Hauptgesichtsfeld vorliegen sollten (Takagi et al., 2020, Khosroshahi et al., 2015).

Die Prävalenz einer IgG4-assoziierten Hypophysitis scheint innerhalb der hypophysären Entzündungsfälle recht hoch zu sein. Eine Studie von 170 Patienten mit Hypopituitarismus und Diabetes insipidus ergab, dass in 23 Fällen eine histologisch nachgewiesene Hypophysitis vorlag, wobei von diesen 30% IgG4-assoziiert waren (Bando et al., 2014).

2015 gab es ein Symposium mit 42 IgG4-erfahrenen Medizinern aus Asien, Nordamerika und Europa, bei dem Richtlinien zur Therapie der Erkrankung festgelegt wurden.

Bei asymptomatischen Erkrankungen vor allem der Adenohypophyse und der Glandula submandibularis ist es möglich, unter engmaschigen Kontrollen mit einer Therapie erstmal abzuwarten, da bereits von Spontanremissionen berichtet worden ist (Ohshima et al., 2013).

Allerdings sinkt die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie bei Chronifizierung der Erkrankung und gerade bei Spontanheilungen wurden Fälle von Rezidiven beschrieben (Takayama et al., 2004).

Daher ist in den meisten Fällen eine medikamentöse Therapie sinnvoll, bei Beteiligung bestimmter Organe (Aorta, Meningen, Perikard, Leber, Niere, Pankreas, Retroperitoneum) sogar zwingend notwendig. Das Medikament der Wahl stellen Glucocorticoide, bei Kontraindikation auch Rituximab dar. Die medikamentöse Therapie sollte dabei über eine

Symptombesserung hinaus erfolgen, und nach Absetzung muss zwingend ein Recall über lange Zeit aufrechterhalten werden, da die Rezidivrate hoch ist (Khosroshahi et al., 2015). Bezüglich der Behandlung mit Immunsuppressiva als Alternative zu oder in Kombination mit Glucocorticoiden liegen kontroverse Meinungen vor. Bei Therapieresistenz oder hoher Rezidivrate ist eine Therapie mit beispielsweise Azathioprin zu bedenken (Khosroshahi et al., 2015, Caputo et al., 2014).

2.1.3 Granulomatöse Hypophysitis

Das histologische Bild der granulomatösen Hypophysitis ist durch kugelförmige Aggregate mehrkerniger Riesenzellen vom Langerhans- oder Fremdkörpertyp, Histiocyten und umfangreicher lymphozytärer Infiltrate, hauptsächlich vom T-Typ gekennzeichnet. Häufig liegen Fibrosen vor, wohingegen Nekrosen nur selten in den Granulomen aufzufinden sind. Manchmal können sternförmige Follikelzellen an der Granulomentwicklung beteiligt sein (Saeger, 2016b, Sautner et al., 1995, Caturegli et al., 2005, Hunn et al., 2014b).

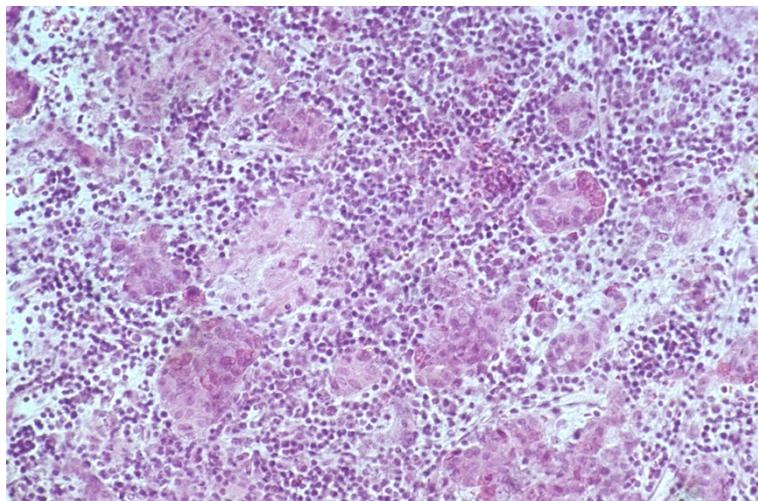


Abbildung 4: Granulomatöse Hypophysitis I

*Lymphozytäre Infiltration des Vorderlappens auf die Parenchymalveolen
übergreifend, epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen.
HE-Färbung, Vergrößerung 200:1*

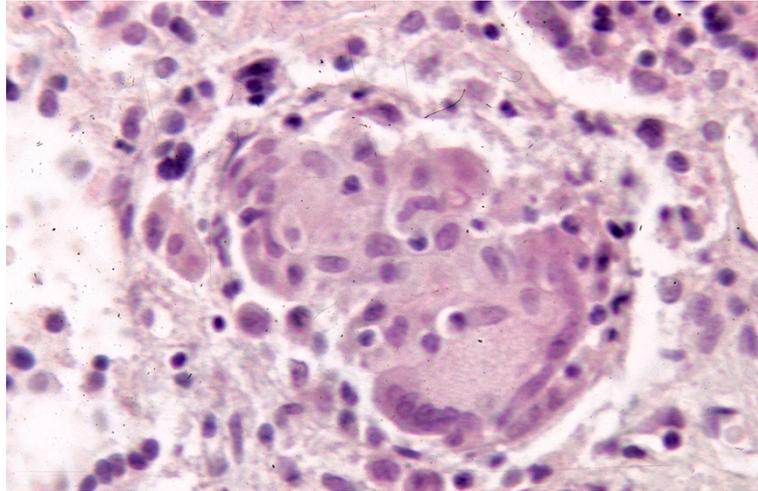


Abbildung 5: Granulomatöse Hypophysitis II

*Lymphozytäre Infiltration mit einer mehrkernigen Riesenzelle.
HE-Färbung, Vergrößerung 480:1*

Das erste Mal beschrieben Simmonds et al. 1917 das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen in der Hypophyse bei Sektionsuntersuchungen. 1980 gab es die erste Dokumentation eines granulomatösen Hypophysitisfalls ante mortem (Caturegli et al., 2005, Taylon and Duff, 1980, Hunn et al., 2014a).

Die klinischen Symptome ähneln denen der lymphozytären Hypophysitis. Häufige Merkmale sind Kopfschmerzen und eine Diabetes insipidus, gefolgt von Hyperprolaktinämie und Kompressionssyndromen wie Sehstörungen und Übelkeit (Su et al., 2011, Hunn et al., 2014a).

Die Hyperprolaktinämie tritt im Vergleich zur lymphozytären Entzündungsform bei der granulomatösen Variante deutlich seltener auf: 42% bei lymphozytärer Hypophysitis, 17% bei der granulomatösen Hypophysitis (Honegger et al., 2015).

Das häufigste Symptom der granulomatösen Hypophysitis ist ein Hypopituitarismus, welcher in über 70% der Fälle auftritt (Su et al., 2011, Hunn et al., 2014a, Sharifi et al., 2019).

Honegger et al. stellten Nachforschungen an einem großen Patientenkollektiv mit einer primären Hypophysitis an. Dabei ergaben die histologischen Untersuchungen in 77% der Fälle eine lymphozytäre Hypophysitis und in 23% der Fälle eine granulomatöse Hypophysitis. Nicht-endokrine Symptome wie Kopfschmerzen, chiasmale Kompression oder Nervenlähmungen kamen dabei etwas häufiger im Zusammenhang mit der granulomatösen

Hypophysitis vor. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich in der Ausprägung des chiasmalen Syndroms mit einer Häufigkeit von 17% bei einer lymphozytären Hypophysitis und 56% bei einer granulomatösen Entzündungsform. Auch endokrine Symptome traten häufiger in Zusammenhang mit granulomatösen Hypophysitiden auf. Die Ausprägung eines Hypogonadismus war signifikant erhöht beim Vorliegen der granulomatösen Entzündung (Honegger et al., 2015).

Im MRT stellt sich die granulomatöse Hypophysitis ebenfalls als diffus homogen vergrößerte Sellamasse mit eventuell verdicktem Stiel dar, die sich zum Teil zungenförmig in den suprasellären Bereich erstreckt und das Chiasma opticum komprimiert, manchmal mit Ausdehnung bis in den Sinus cavernosus. Auch untypische zystenartige Veränderungen wurden im Zusammenhang mit der granulomatösen Hypophysitis beschrieben. Eine Abgrenzung zur lymphozytären Hypophysitis ist kaum möglich (Shi et al., 2009, Gutenberg et al., 2009, Cavusoglu et al., 2015, Honegger et al., 2015).

Ein Nachweis von antihypophysären Antikörpern fand, wie oben beschrieben, vor allem im Zusammenhang mit der lymphozytären Hypophysitis statt. Hunn et al. berichten in ihrer Recherche von zwei Fällen mit granulomatöser Hypophysitis, bei denen antihypophysäre Antikörper nachgewiesen worden sind. Allerdings handelte es sich bei diesen um ältere Fälle, bei denen die immunologischen Methoden noch nicht so sensitiv und spezifisch waren, weshalb die Ergebnisse heutzutage nicht mehr als repräsentativ angesehen werden können. Dennoch postulieren die Autoren auch, dass es in vielen Untersuchungen keine Testung der Antikörper gab und dass negative Tests nicht auf ein Fehlen der Antikörper hinweisen, sondern eventuell die entsprechenden Antigene noch nicht evaluiert worden sind (Hunn et al., 2014a).

Das histologische Bild von Granulomentwicklung, mehrkernigen Riesenzellen und lymphozytären Infiltraten ist auch mit generalisierten granulomatösen Erkrankungen assoziiert. Solche sind zum Beispiel die Tuberkulose, Sarkoidose, Syphilis, Langerhans-Zell-Histiozytose und die Wegner-Granulomatose. Nur durch Ausschluss einer solchen generalisierten Entzündung lässt sich die Diagnose einer idiopathischen granulomatösen Hypophysitis stellen (Scanarini et al., 1989, Sharifi et al., 2019, Hunn et al., 2014a).

Auch anderweitige lokale Ursachen, die eine granulomatöse Fremdkörperreaktion induzieren können, sollten zur Diagnosesicherung einer idiopathischen granulomatösen Hypophysitis ausgeschlossen werden. Solche sind beispielsweise rupturierte Rathke-Zysten, mykotische Infektionen oder Hypophysenadenome (Gazioglu et al., 2000, Tashiro et al., 2002, Hunn et al., 2014a, Sharifi et al., 2019).

Als Therapieoptionen stehen auch hier die medikamentöse Therapie als alleinige Maßnahme oder in Kombination mit einer Biopsie zur Diagnosesicherung oder die chirurgische Exzision zur Wahl.

Manche Autoren raten zur Biopsie und dann medikamentöser Therapie und geben an, dass von einer operative Entfernung des entzündlich veränderten Gewebes auf Grund der Ausdehnung und damit verbundener Gefahr der Funktionseinschränkung der Hypophyse abzuraten ist, auch weil die Entzündung gut auf eine Steroidtherapie anspricht (Cavusoglu et al., 2015, Gazioglu et al., 2000).

Hunn et al. konnten keinen Unterschied in der Erfolgsrate zwischen Biopsie in Kombination mit medikamentöser Therapie und chirurgischer Exzision feststellen und empfehlen so ebenfalls erst einmal die minimalinvasive Variante und einen Dekompressionseingriff nur bei Therapieresistenz (Hunn et al., 2014a).

Eine konträre Meinung vertreten Xu et al. in ihrer Diskussion des Therapieverfahrens. Ihrer Meinung nach ist eine medikamentöse Therapie auf Grund geringerer Wirkung im Vergleich zur lymphozytären Hypophysitis allenfalls adjuvant anzuwenden. Ein transssphenoidal durchgeführter operativer Eingriff sollte nach ihrer Ansicht zur biopsiegestützten Diagnosesicherung und gleichzeitig zur Größenminimierung und dadurch Dekompression eingesetzt werden (Xu et al., 2016).

Gerade bei therapieresistenten oder rezidivierenden granulomatösen Hypophysitiden lässt sich eine stereotaktische Radiotherapie in Betracht ziehen. Bei lymphozytären Entzündungsformen war diese Therapieart bereits erfolgreich und könnte auch bei der granulomatösen Variante positive Ergebnisse erzielen (Sharifi et al., 2019).

Die Hypophysen-Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie schlägt vor, ein standardisiertes Therapieverfahren zum Ausschluss von Differentialdiagnosen der primären granulomatösen Hypophysitis einzuführen. Dies impliziert unter anderem die routinemäßige Untersuchung des Angiotensin-konvertierenden Enzyms und des Interleukin-2-

Rezeptors zum Ausschluss einer Sarkoidose. Weitere Untersuchungen wie eine Lumbalpunktion oder Bakterien- oder Virentests sollten abhängig von der klinischen Situation erfolgen. Bei jungen Patienten sollte zudem eine Histiozytose oder ein Germinom ausgeschlossen werden (Honegger et al., 2015).

2.1.4 Medikamenteninduzierte Hypophysitis

Eine Hypophysitis in Zusammenhang mit der Verabreichung immunmodulatorischer Medikamente wurde in letzter Zeit immer häufiger beschrieben.

Ein Auslöser für eine lymphozytäre Hypophysitis kann eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen das antizytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (anti-CTLA-4, Ipilimumab) sein. Solche Immuncheckpoint-Inhibitoren werden in der onkologischen Therapie von fortgeschrittenen Melanomen, Prostatakarzinomen und Nierenzellkarzinomen verwendet (Araujo et al., 2015, Juszcak et al., 2012, Carmichael, 2012). Ipilimumab induziert eine Aktivierung von T-Zellen, was zu einer immunvermittelten Antitumorreaktion und auch zu immunbedingten unerwünschten Ereignissen, einschließlich einer Hypophysitis, führt, wobei die Häufigkeit des Auftretens und der Schweregrad der Hypophysitis dosisabhängig zu sein scheinen (Araujo et al., 2015). Dabei waren deutlich seltener Sehstörungen zu verzeichnen, als bei der autoimmunen Hypophysitis, da die Vergrößerung der Hypophyse vergleichsweise gering ausfiel (Juszcak et al., 2012).

Araujo et al. fanden in ihrer Recherche von 71 Fällen heraus, dass in bis zu 17% der Fälle von anti-CTLA-4-Antikörpertherapie eine Hypophysitis induziert wurde. Daher sollte ein regelmäßiges Hormonscreening unter Ipilimumabtherapie vorgenommen werden. Bei strukturellen Veränderungen im MRT sollte differentialdiagnostisch das Auftreten von Hypophysenmetastasen in Betracht gezogen werden (Araujo et al., 2015).

Liegt eine Ipilimumab-induzierte Hypophysitis vor, so wird eine Therapie mit Glucocorticoiden und Hormonsubstitution bei entsprechendem Mangel empfohlen. Ob ein Aussetzen der lebensnotwendigen Antikörpertherapie notwendig ist, ist umstritten. Eine Remission des Hormonhaushaltes wird in 37 bis 57% der Fälle beschrieben, in vielen Fällen ist eine langfristige Glucocorticoidtherapie und Hormonsubstitution erforderlich. Demzufolge sind Langzeit-Follow-ups essentiell, um den therapeutischen Verlauf zu beurteilen (Araujo et al., 2015, Juszcak et al., 2012, Carmichael, 2012).

Ebenfalls wurde eine medikamenteninduzierte Hypophysitis in Zusammenhang mit der Gabe des Zytokins Interferon-alpha und dem Nukleosid-Analogen Ribavirin bei Hepatitis-C-Therapie beschrieben. Es kam zur hypophysären Größenzunahme und zu Störungen des Hormonhaushaltes. In einem Fall wurde eine Biopsie vorgenommen, wobei das histologische Bild nicht-verkäsende Granulome aufwies. Diese Form der Hypophysitis stellt also eine Differentialdiagnose zur autoimmunen granulomatösen Hypophysitis dar (Tebben et al., 2007).

Zuvor wurden bereits Fälle von reversiblen Hypopituitarismus in Zusammenhang mit Interferon- α -Therapie beschrieben, wobei keine Biopsie der Hypophyse vorgenommen wurde (Concha et al., 2003, Sakane et al., 1995).

2.1.5 Nekrotisierende Hypophysitis

Bei der nekrotisierenden Infundibulohypophysitis handelt es sich um eine sehr seltene Entzündungsform, die unseres Wissenstandes nach, bisher bei nur vier Patienten diagnostiziert wurde, wobei in nur drei Fällen eine Diagnosesicherung mittels Biopsie vorgenommen worden ist.

In drei Fällen lag eine Diabetes insipidus, in allen Fällen eine gestörte Funktion der Adenohypophyse vor.

Das entzündliche Infiltrat ist nicht nur auf neurohypophysäres Gewebe beschränkt und ist durch Nekrosen, sowie hauptsächlich lympho- und histiozytäre Infiltrate gekennzeichnet (Ahmed et al., 1993, Gutenberg et al., 2012, Saeger, 2016b, Prete and Salvatori, 2000).

Auf Grund der bisher geringen Quantität berichteter Fälle mit nekrotisierender Hypophysitis ist eine Bestimmung der Ätiologie bisher nicht möglich. Ob es sich dabei wirklich um eine eigene primäre Form der Hypophysitis oder eine Unterform einer lymphozytären Hypophysitis handelt, ist nicht abschließend geklärt.

2.1.6 Xanthomatöse Hypophysitis

Die Entität der xanthomatösen Hypophysitis wurde erstmals 1998 von Folkerth et al. beschrieben. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch schaumige Histiozyten, welche immunoreaktiv auf den Makrophagen-Marker CD68 und negativ auf S-100 und CD1a reagieren. Außerdem enthält das entzündliche Infiltrat unter anderem Lymphozyten (vornehmlich vom T-Typ) und Plasmazellen. Durch das Auftreten von xanthomatösen Zellen

und das eher zystische Erscheinungsbild im MRT wurde eine eigenständige Entität vermutet (Folkerth et al., 1998).

Eine mögliche Entstehung auf Grund von rupturierten Rathke-Zysten wurde vermutet, jedoch lässt sich eine klare Zuweisung zu einer Entität auf Grund der Seltenheit der Fälle kaum vornehmen. Auch ein gemeinsamer Ursprung mit der lymphozytären und der granulomatösen Hypophysitis als Darstellung unterschiedlicher Stadien der gleichen Entität wurde diskutiert (Cheung et al., 2001, Mathkour et al., 2020).

Das Xanthogranulom, welches einer tumorartigen entzündlichen Läsion der Sellaregion entspricht, stellt eine sekundär aus nekrotischem Plattenepithel oder Rathke-Zysten mit Plattenepithelmetaplasien entstandene Form der Hypophysitis dar (Rahmani et al., 2015). Geht man davon aus, dass die xanthomatöse Hypophysitis und das Xanthogranulom einer Entität entsprechen, so kann man diese als sekundäre Hypophysitiden bezeichnen (Saeger, 2016b).

2.2 Sekundäre Hypophysitis

Wie oben bereits erwähnt, wurde 1995 von Sautner et al. erstmals die Kategorie der sekundären Hypophysitis als eigenständige Entität der Entzündungsformen beschrieben. Bis dato wurde die Entzündung entsprechend ihres histologischen Erscheinungsbildes als lymphozytäre beziehungsweise granulomatöse Hypophysitis oder als Hypophysenabszess definiert. Da diese Einteilung keinen Aufschluss über den Pathomechanismus der Entzündungsentstehung lieferte, etablierten Sautner et al. den Begriff der sekundären Hypophysitis für Entzündungen, die nicht abszessbildend sind und von einem anderen pathologischen Prozess herrühren. Im damaligen Kollektiv lagen vier Fälle von sekundärer Hypophysitis bei Kraniopharyngeomen und ein Fall von einer sekundären Entzündung bei Prolaktinzelladenom mit Nekrose vor. Ein Fall einer Hypophysenvernarbung auf Grund einer vorangegangenen Hypophysitis lag ebenfalls vor, weshalb hierfür gleichermaßen eine eigenständige Entität vorgeschlagen wurde (Sautner et al., 1995).

Später wurden dann weitere Ursachen für die Entstehung von hypophysären Entzündungen beschrieben, wie zum Beispiel Zysten, Tumoren oder generalisierte Erkrankungen (Saeger, 2016b, Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Caranci et al., 2020).

2.2.1 Zysten

Die Rathke-Zyste ist eine benigne zystische Läsion der Sellaregion, welche ihren Ursprung in der Rathke-Tasche hat. Diese ist einer Ausstülpung im Bereich des Ektoderms des Rachendachs beim Fötus, welche sich während der Organogenese zur Adenohypophyse entwickelt (Wang et al., 2020). Sie liegt dabei zwischen Adeno- und Neurohypophyse (Saeger, 2016a).

Im unselektierten Sektionsgut beträgt die Inzidenz für Rathke-Zysten 3,7% (Teramoto et al., 1994). Dabei ist die Diagnose häufig zufällig, da viele Zysten zeitlebens asymptomatisch bleiben (Kuan et al., 2017). Treten Symptome auf, so sind die häufigsten Anzeichen Kopfschmerzen (71-81%), Sehstörungen bis hin zu Erblindung (20-47%) und endokrine Dysfunktionen (30-55%) mit Hyperprolaktinämie (24,5%) und einem zentralen Diabetes insipidus (13%) als Hauptvertretern (Benveniste et al., 2004, Kim et al., 2004).

Die MRT Befunde variieren bezogen auf die Form und die Intensität der zystischen Veränderung. Jedoch wurden intrazystische Knoten bei fast 50% der Patienten mit Rathke-Zysten beobachtet, welche Hinweise auf die richtige Diagnose liefern können (Wang et al., 2020).

Die Zyste ist ausgekleidet von kubischem oder zylindrischem Epithel mit Zilienbesatz. Becherzellen sind häufig nachweisbar. Das Zystenlumen enthält seröse, zum Teil auch mukoide PAS-positive Substanzen bestehend aus Protein-, Cholesterin- und Mucopolysaccharidkomponenten. Die Zystengröße kann zwischen 5mm und 40mm variieren (Saeger, 2016a, Kim et al., 2004).

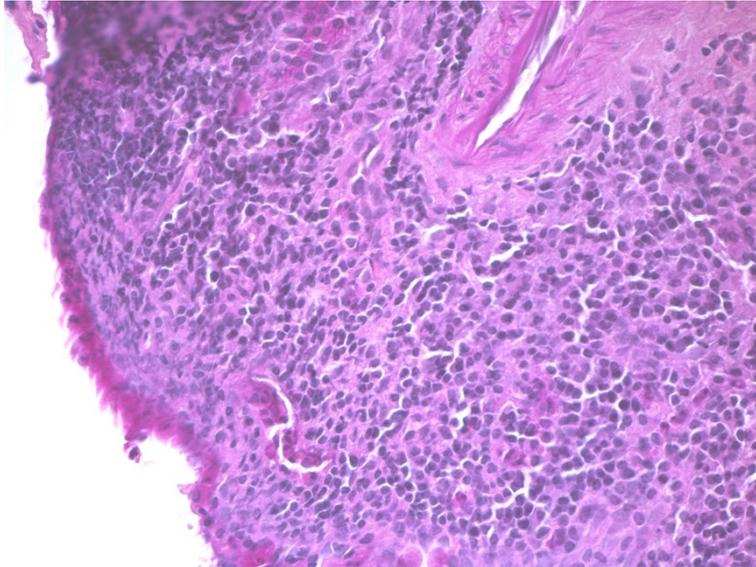


Abbildung 6: Rathke-Zyste I

Auskleidung von kubischen und zylindrischen Epithel mit Zilienbesatz.
Perifokale lymphozytäre Infiltration. HE-Färbung, Vergrößerung 250:

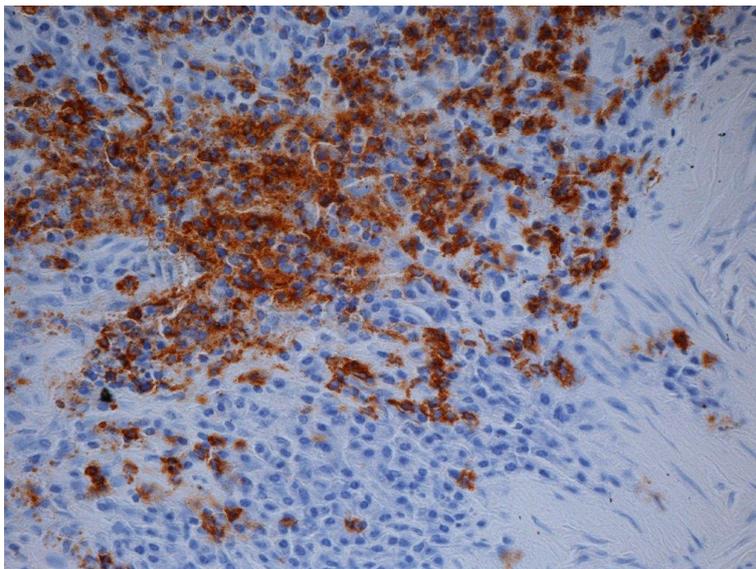


Abbildung 7: Rathke-Zyste II

Perifokale Infiltration von ausgeglichenem Verhältnis von B- zu T-
Lymphozyten. CD20-Immunreaktion, Vergrößerung 250:1

In der Literatur werden häufig Begleitentzündungen bei Zysten beschrieben (Kim et al., 2004). Hama et al. konnten beobachten, dass das Entzündungsstadium mit der zystenauskleidenden Epithelart korreliert. In frühen Entzündungsstadien war das Zystenepithel einschichtig, bei chronischen oder terminalen Entzündungen war es mehrschichtig. Sie vermuteten also Plattenepithelmetaplasien als Ursache für die Entzündung, wobei sie als Reiz für diese den mukoiden Zysteninhalt betrachteten (Hama et al., 2002). Dementsprechend kann die Entzündungsrate auch als Anhalt für das Zystenwachstum

betrachtet werden, da schnell wachsende Zysten auch mehr Sekret produzieren (Benveniste et al., 2004).

Kim et al. beobachteten eine Rezidivrate von 11%, welche abhängig von der Größenzunahme im MRT, dem Ausmaß der Zystenentfernung und dem Vorhandensein von Plattenepithelmetaplasien war. Bei allen Fällen von Rezidiven wurden Entzündungszeichen festgestellt, was die Annahme, dass der mukoiden Zysteninhalt entzündungsinduzierend ist, bestätigt (Kim et al., 2004). Auch Einblutungen in Rathke-Zysten wurden als Auslöser für Entzündungsreaktionen beschrieben (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Ob im Zuge der transspenoidalen Zystenoperation eine vollständige Resektion vorgenommen werden sollte, oder lediglich eine Dekompression und Biopsie, ist umstritten. Auf Grund der guten Symptomlinderung und einer geringeren Morbiditätsrate wird allgemein ein konservatives Vorgehen im Sinne von Drainage und Probeentnahme empfohlen, auch weil die Prognose von Rezidivoperationen als sehr gut angesehen wird (Benveniste et al., 2004, Farrash et al., 2020).

Weitere Zysten, welche in der Sellaregion vorkommen, sind die Kolloid-, Arachnoidal-, Epidermoid-, und Dermoidzysten.

Kolloidzysten sind in ihrem histologischen Aufbau und dem klinischen Erscheinungsbild ähnlich den Rathke-Zysten, weisen aber keine Metaplasien auf und sind suprasellär lokalisiert (Saeger, 2003b).

Epidermoid- und Dermoidzysten zeichnen sich durch geschichtetes Plattenepithel aus, wobei letztere Verhornungen und Hautanhangsgebilde in der Wand aufweisen. Sie können supra- und parasellär lokalisiert sein und zu Sehstörungen und endokrinen Dysfunktionen führen. Entwicklungsgeschichtlich entstehen sie aus Plattenepithelien, die während der Embryonalzeit verlagert worden sind (Saeger, 2016a).

Die Arachnoidalzyste kann intra-, supra- und parasellär gelegen sein, besteht aus abgeflachten Arachnoidalzellen und entwickelt sich wahrscheinlich auf Grund von kongenitalen Missbildungen oder vorausgegangenen traumatischen oder entzündlichen Läsionen (Saeger, 2016a, Saeger, 2003b).

2.2.2 Fortgeleitete Entzündungen

Eine sekundäre Hypophysitis kann auch durch Fortleitung einer aus anderen Regionen des Körpers entstammenden Infektion entstehen. Diese Fortleitung kann septikopyämisch, also über den Blutweg, oder auf Grund von lokal naher Lagebeziehung zur Hypophyse stattfinden (El Malik et al., 2018, Saeger, 2016b).

Lokale Ursachen für eine fortgeleitete Hypophysitis können beispielweise Sinusitiden, Meningitiden und lokal ausgeprägte Aspergillosen sein (El Malik et al., 2018, Moore et al., 2016).

Die am nächsten zur Hypophyse gelegene Nasennebenhöhle ist der Sinus sphenoidalis. Eine Sinusitis in der Keilbeinhöhle kann zur Ausprägung einer Hypophysitis führen, welche klinisch Anzeichen einer Neoplasie, wie Kopfschmerzen, Größenzunahme, Seh- und Hormonstörungen aufweist. Anders als bei vielen anderen Hypophysitisformen kann hier eine rein medikamentöse, antibiotische Therapie zur vollständigen Remission der Symptome führen (El Malik et al., 2018).

Eine Pilzinfektion des zentralen Nervensystems mit Beteiligung der Hypophyse ist selten und kann klinisch auf Grund der ähnlichen Merkmale zu anderen Läsionen (Kopfschmerzen, Größenzunahme, Sehstörungen und Hormondysfunktionen) leicht missgedeutet werden. Bei richtiger Diagnose sollte eine antimykotische Therapie eingesetzt werden, wobei die Rezidivrate bei 50% liegt und somit eine posttherapeutische Beobachtung notwendig macht (Moore et al., 2016, Ouyang et al., 2015).

2.2.3 Abszesse ohne Ursachenbestimmung

Die genaue Ätiologie hypophysärer Abszesse verbleibt oft unklar. Prädisponierende Faktoren können Radiatio der Sellaregion oder Immunsuppression, Voroperationen oder ein Hypophyseninfarkt sein (Vates et al., 2001, Naama et al., 2014, Su et al., 2006).

Etwa ein Drittel aller hypophysären Abszesse entsteht aus bereits bestehenden hypophysären Läsionen, zwei Drittel entstehen primär aus einer zuvor gesunden Hypophyse (Su et al., 2006, Furnica et al., 2018, Takahashi et al., 1998). Läsionen, aus denen Abszesse entstehen können, sind Adenome (11,4 %), Kraniopharyngeome (5%) und Rathke-Zysten (5,4%) (Naama et al., 2014). Mögliche Erklärungen, warum Tumoren so häufig mit Abszessen auftreten, sind die Infektionsanfälligkeit auf Grund von Durchblutungsstörungen, Nekrosebereiche und lokal immunologische Beeinträchtigungen (Domingue and Wilson, 1977).

Ursachen für einen primären Hypophysenabszess können hämatogene Streuungen von Infektionen oder lokal nahe Lagebeziehungen bei einer Meningitis, einer sphenoidalen Sinusitis, einer Thrombophlebitis des Sinus cavernosus oder eine zerebrospinale Fistel sein. Auch eine bakterielle Kontamination bei einer zuvor durchgeführten Hypophysenoperation kann zu einem Abszess führen (Domingue and Wilson, 1977, Vates et al., 2001, Furnica et al., 2018).

Klinische Symptome sind Kopfschmerzen (70-92%), Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (54-85%), Sehstörungen (27-50%) und ein zentraler Diabetes insipidus (ca. 50%) und überlappen sich so mit den Symptomen anderer hypophysärer Erkrankungen. Nur etwa ein Drittel der Betroffenen weist Zeichen einer systemischen Entzündung wie Fieber, eine Leukozytose oder eine erhöhte Erythrozytensedimentationsrate auf, welche die Verdachtsdiagnose eines Abszesses verstärken. Auch in der Bildgebung unterscheiden sich hypophysäre Abszesse meist nicht von anderen Läsionen, wobei eine ringförmige, die zystische Läsion umgebende Verdickung vor allem nach Kontrastmittelgabe auf einen abgekapselten Prozess und damit ein Abszessgeschehen hindeuten kann (Vates et al., 2001, Furnica et al., 2018, Takahashi et al., 1998).

Histologisch weisen solche Läsionen Narbenbildungen, Granulationsgewebe und entzündliche, granulozytäre Infiltrate auf (Saeger, 2016b).

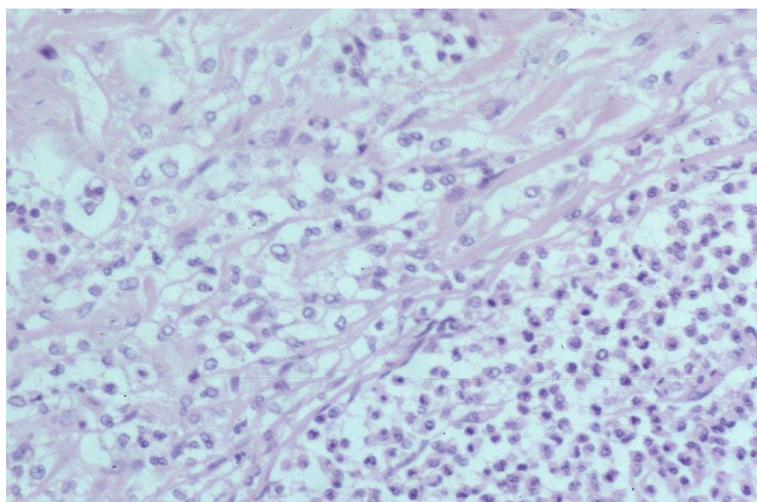


Abbildung 8: Hypophysenabszess

*Faserige Abszessmembran umgeben von granulozytärer Infiltration.
HE-Färbung, Vergrößerung 480:1*

Die Therapie abszedierender Entzündungen der Hypophyse sieht einen transssphenoidalen Zugang und anschließende, auf die Mikroben abgestimmte Antibiotikagabe vor. Der transssphenoidale Zugang ist dabei der Kraniotomie vorzuziehen, da er risikoärmer bezüglich operativer Komplikationen und Kontamination anderer Bereiche ist. Es wurden allerdings auch erfolgreiche Fälle von einer rein medikamentösen Therapie beschrieben, wobei hier hervorzuheben ist, dass dazu eine korrekte klinische Diagnose erfolgen muss.

Eine Hormonsubstitution ist in den meisten Fällen lebenslang notwendig, da ein zuvor entstandener Hypopituitarismus bei Abszessen nicht reversibel zu sein scheint (Domingue and Wilson, 1977, Naama et al., 2014, Su et al., 2006, Vates et al., 2001, Kaur et al., 2005).

2.2.4 Tumorassoziierte Entzündungen

Hypophysäre Tumoren, die typischerweise Entzündungsreaktionen hervorrufen können, sind Kraniopharyngeome, Adenome und Germinome. Auch Lymphome sollten differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

1995 untersuchten Sautner et al. elf Fälle von Hypophysitiden und etablierten den Begriff der sekundären Hypophysitis. In fünf Fällen lag eine sekundäre Hypophysitis auf Grund eines hypophysären Tumors vor. Vier der fünf Tumoren waren Kraniopharyngeome, einer war ein Prolaktinom. Dabei unterschieden sich diese Fälle in der Art des Infiltrates (B- und T-Lymphozyten gemischt) und in der Ausprägung (lokalisierte Entzündung den Tumor umgebend) von den primären Entzündungen mit den diffusen Infiltraten von hauptsächlich T-Lymphozyten (Sautner et al., 1995).

Kraniopharyngeome sind gutartige Tumore, die aus Resten der Rathke-Tasche entstehen und vor allem bei Kindern vorkommen.

Klinisch treten Kompressionssymptome wie Kopfschmerzen, Sehstörungen und endokrine Dysfunktionen einschließlich eines Diabetes insipidus auf.

Das adamantinöse Kraniopharyngeom ist in über 50% der Fälle größtenteils zystisch und nur in etwa 15% der Fälle rein solide aufgebaut (Saeger, 2003a).

Histologisch zeichnet sich diese Tumorart durch ein charakteristisches Epithel mit girlandenartigen, soliden oder trabekulären Komplexen von geschichtetem, teils verhorntem

Plattenepithel aus. Die Basallzellschicht ist palisadenartiger angeordnet. Verkalkungen, sowie fibrosiertes Bindegewebe können nachgewiesen werden.

Bei zystischen Kraniopharyngeomen liegen regressive Veränderungen vor, welche sich durch granulomatöse Entzündungen, Vernarbungen und Cholesterinkristalle auszeichnen. Diese können unter Umständen so stark ausgeprägt sein, dass eine histologische Diagnosefindung und Abgrenzung zu anderen Läsionen, wie Rathke-Zysten und granulomatösen Entzündungen erschwert sein kann (Osamura et al., 2017, Saeger, 2003a, Saeger, 2016a).

Hypophysäre Adenome stellen meist benigne neoplastische Proliferationen der hormonbildenden Zellen der Adenohypophyse dar. Sie machen ungefähr 15% aller intrakraniellen Neoplasien aus.

Adenome können zum einen nach ihrer Größe in Mikro- und Makroadenome eingeteilt werden, zum anderen nach ihrer Funktion in hormonbildende Adenome (und dann weiter abhängig von der gebildeten Hormonart) und in so genannte „Non functioning adenomas“, welche keine Hormone exprimieren.

Klinische Symptome entstehen auf Grund der Größenzunahme der Läsion (Kopfschmerzen, Sehstörungen) und durch die Freisetzung von Hormonen (Akromegalie, Galaktorrhoe, Hypogonadismus, Hyperthyreose, Morbus Cushing).

Histologisch kennzeichnen sich Adenome durch diffuses oder sinusoidales Wachstum, mit zum Teil Fibrosen und eisenpigmentierten Nekrosen. Der Kapillargehalt ist geringer als in der physiologischen Hypophyse und gelegentlich kommen zelluläre Pleomorphien mit vergrößerten Kernen vor, welche meist auf eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit schließen lassen. Die Immunhistochemie stellt den Goldstandard für die Diagnose von hypophysären Adenomen dar und hilft bei der Einteilung in die sieben Untergruppen:

- Somatotrope Adenome
- Laktotrope Adenome
- Thyreotrope Adenome
- Kortikotrope Adenome
- Gonadotrope Adenome
- Nullzelladenome (endokrin inaktiv)
- Plurihormonale Adenome

Die Therapie besteht je nach Größe, Invasivität und Tumorart in der chirurgischen Entfernung, Radiotherapie und/ oder Chemotherapie (Osamura et al., 2017, Saeger, 2003a).

Eine weitere Neoplasie, die zu entzündlichen Infiltraten in der Hypophyse führen kann, ist das Germinom. Dabei handelt es sich um einen benignen, sellären Keimzelltumor, der sich histologisch und immunphänotypisch ähnlich zu (extra-) gonadalen Keimzelltumoren verhält. Germinome machen dabei 61,5% aller sellären und suprasellären Keimzelltumoren aus und treten bevorzugt bei Jugendlichen auf (Osamura et al., 2017).

Das am häufigsten auftretende klinische Symptom ist ein zentraler Diabetes insipidus, gefolgt von Hypopituitarismus und Hemianopsie. Weitere Anzeichen können Kopfschmerzen und verminderte Libido sein. Gerade bei Jugendlichen kommt es zu vermindertem Größenwachstum und verzögerter sexueller Entwicklung (Osamura et al., 2017, Endo et al., 2002).

Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch große polygonale Epithelzellen mit einem vergrößerten Kern und einem oder mehreren prominenten, irregulären Nucleoli. Fibrovaskuläre Septen mit reichhaltigem lymphozytären Infiltrat trennen die großen Zellkomplexe. Eine starke Reaktivität auf die plazentare alkalische Phosphatase ist ein Aspekt in der Diagnostizierung von Germinomen. Auf Grund der hohen Radiosensitivität weisen Germinome eine gute Heilungsprognose und eine geringe Rezidivrate auf. Neben der Radiotherapie wurden auch erfolgreich Chemotherapien eingesetzt (Osamura et al., 2017, Fehn et al., 1999, Scherz et al., 2017).

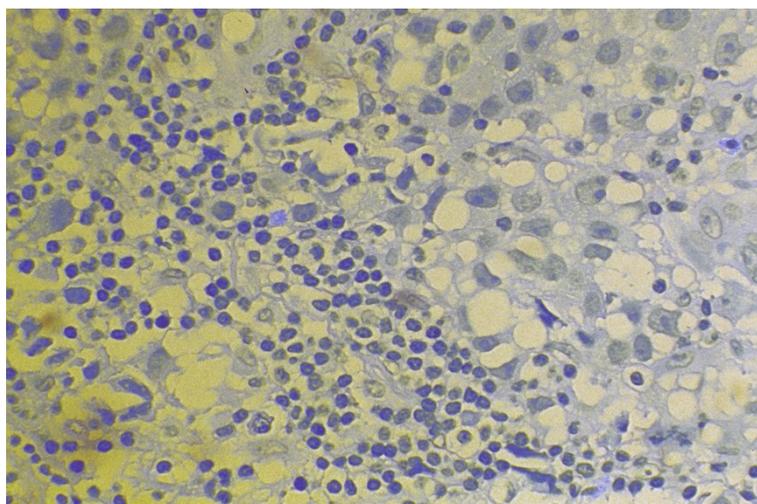


Abbildung 9: Germinom

*Unterteilung der großen Tumorzellen mit prominenten Nucleolen durch fibrovaskuläre Septen mit lymphozytären Infiltraten.
HE-Färbung, Vergrößerung 480:1*

2.2.5 Tumorähnliche Entzündungen

2.2.5.1 *Xanthogranulom*

Wie bereits oben beschrieben, handelt es sich bei dem Xanthogranulom um eine tumorähnliche Läsion unklaren Ursprungs, welche Ähnlichkeiten zur xanthomatösen Hypophysitis aufweist und vermutlich der gleichen Entität entspringt.

2.2.5.2 *Langerhans-Zell-Histiozytose*

Die Langerhans-Zell-Histiozytose ist eine seltene Erkrankung des Monozyten-Makrophagen-Systems, die durch klonale Proliferation epidermaler dendritischer Zellen gekennzeichnet ist. Bisher ist nicht abschließend geklärt, ob es sich hierbei um eine entzündliche oder aber um eine neoplastische Läsion handelt (Badalian-Very et al., 2010).

Es kann zu isoliertem Organbefall bis hin zur weit verbreiteten Multiorganbeteiligung kommen. Die geschätzte jährliche Inzidenz liegt bei 6:100.000 bis 10:100.000, wobei die Erkrankung in Populationen über 15 Jahren seltener auftritt (1:100.000). Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei etwa bei 1:1,8. Eine Mitbeteiligung der hypothalamischen-hypophysären Achse kommt dabei in 0,04 bis 0,6% aller Fälle vor (Zhou et al., 2019). Eine isolierte Erkrankung der hypothalamisch-hypophysären Region ist schwer zu diagnostizieren, da es keine definitiven klinischen Symptome oder deutliche Aspekte in der Bildgebung gibt, die klar für diese Erkrankung sprechen (Huo et al., 2016). Ein zentraler Diabetes insipidus ist dabei die häufigste endokrine Folge der Langerhans-Zell-Histiozytose. Dieser kann von Beginn an bestehen oder aber sich im Laufe der Zeit entwickeln (Kurtulmus et al., 2015).

Dabei ist es gerade wichtig, eine Langerhans-Zell-Histiozytose in der Hypophyse schnellstmöglich zu diagnostizieren, da die Prognose der Therapie abhängig von der Anzahl der beteiligten Organe und der Länge des Krankheitsverlaufs abnimmt (Zhou et al., 2019).

2.2.6 Generalisierte Entzündungen

Entzündliche Erkrankungen anderer Organe oder virale beziehungsweise bakterielle Infektionen können zum Teil auch die Hypophyse befallen und dort eine Entzündungsreaktion auslösen.

Zu den chronisch entzündlichen Erkrankungen, die die Hypophyse beeinflussen können, zählen zum Beispiel die Sarkoidose, die generalisierte IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankung, der Morbus Wegener, der Morbus Crohn und das Sjögren-Syndrom.

Virusinfektionen, die Einfluss auf die Hypophyse nehmen können, sind vor allem das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), aber auch beispielsweise Herpes Simplex- oder Corona-Viren.

Hypophysäre Entzündungen auf Grund von bakterieller Infektionen sind zum Beispiel assoziiert mit dem Mykobakterium tuberculosis-Komplex oder dem Bakterium Treponema pallidum (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Prete and Salvatori, 2000).

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden die gesammelten Daten der Sammlung des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf von 1970 bis 1995 und die Daten des Hypophysentumorregisters der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie seit der Gründung 1995 bis 2018 ausgewertet. Leiter des Registers waren von 1995 bis 2015 Prof. Dr. Wolfgang Saeger und ab 2016 Prof. Dr. Wolfgang Saeger und Prof. Dr. Rolf Buslei.

Diese Fälle ergeben das Gesamtmaterial für die Studie, aus welchem die dokumentierten entzündlichen Läsionen gefiltert wurden. Im Folgenden werden diese als Hypophysentumorregister zusammengefasst, wobei damit die gesammelten Daten seit 1970 gemeint sind.

3.2 Variablen und Einflussgrößen

Folgende Patientencharakteristika wurden als Variablen bestimmt: Geschlecht, Alter, Alter bezogen auf das Geschlecht, Zeitpunkt der Gewebeentnahme, Umstand der Gewebeentnahme (Operation oder Sektion), Diagnose der hypophysären Läsion bezogen auf Entzündung, weitere hypophysäre Diagnosen, bereits erfolgte Operationen und anamnestische Daten.

3.3 Methodische Hinweise zur Aufarbeitung

Die intraoperativ entfernten Gewebeproben wurden histologisch aufbereitet, also in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet, geschnitten und gefärbt. Üblicherweise dient die HE-Färbung als Standardfärbung zur Differenzierung der Gewebemuster, vor allem der Kerne und des Zytoplasmas. Eine weitere Standardfärbung ist die PAS-Reaktion durch die Polysaccharide, Glykoproteine und -lipide, sowie Muzine dargestellt werden (Lüllmann-Rauch, 2009).

Zusätzlich zu diesen Färbungen wurde bei Entzündungen eine immunhistologische Untersuchung eingesetzt. Dabei werden diese mit Antikörpern versehen, die mit den gewebeeigenen Antigenen einen Komplex bilden, welcher mit DAB angefärbt wird. Dadurch werden die Lymphozytendifferenzierung (T-Zellendifferenzierung: CD3-, B-Zellendifferenzierung: CD20-Antikörper) und die Plasmazellen (CD 138) dargestellt, sowie Histozyten nachgewiesen (CD68).

Neuroendokrine Marker wie Synaptophysin oder hypophysärer Hormonantikörper, wie STH, ACTH, TSH, LH, FSH oder Prolaktin dienen zum Nachweis adenohipophysären Gewebes, sollte dies durch die vorliegende Läsion unkenntlich sein. S100-Protein wird dementsprechend zur Darstellung neurohypophysärer Gewebsabschnitte genutzt (Saeger, 2016b).

3.4 Statistische Auswertung und Analyse

3.4.1. Datenextraktion und Klassifizierung

Die statistische Auswertung der Daten des Hypophysentumorregisters erfolgte mit dem Programm Excel Version 16.9. Alle Patientenfälle mit entzündlichen Reaktionen in den histologischen Schnittbildern wurden aus der Datenbank extrahiert und hinsichtlich ihrer Diagnose sortiert.

Dabei erfolgten mehrfache Durchsichten gerade bei unklaren Fällen, um eine Einteilung zu ermöglichen.

Wir verwendeten folgende Kriterien als Indikatoren für eine Entzündung:

- Unterschiedlich dichte lympho-plasmazelluläre Infiltrate
- Granulozyten
- Granulationsgewebe
- Fibrosierungen
- Narben mit lockeren entzündlichen Infiltraten

Dabei bestimmten Art und Ausmaß des zellulären Infiltrats die Diagnosefindung. Ein diffuses Verteilungsbild der infiltrierenden Zellen spricht eher für eine autoimmune primäre Hypophysitis, ein lokal zentriertes Zellbild für eine sekundäre Genese. Liegen vorwiegend lymphozytäre Infiltrate vor, ist von einer primären Entzündung auszugehen, gemischtzellige Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und Histozyten deuten auf eine sekundäre Hypophysitis hin.

Konnte eine sekundäre Entzündung nicht sicher ausgeschlossen werden, oder lag eine ungewöhnliche Ausprägung der lymphozytären Verteilung vor, so wurden diese Fälle als wahrscheinlich primäre lymphozytäre Hypophysitis klassifiziert.

Die Diagnose einer sicher primären granulomatösen Hypophysitis lässt sich nur dann stellen, wenn eine generalisierte granulomatöse Infektion, wie beispielsweise eine Sarkoidose oder eine Tuberkulose, ausgeschlossen worden sind (Saeger, 2016b). Dazu sind immer verlässliche klinische Angaben erforderlich.

Lagen diese nicht vor, so wurden jene Patientenfälle der Kategorie der wahrscheinlich primären granulomatösen Hypophysitiden zugeordnet.

Die Entzündungen, die auf Grund einer anderen Läsion entstanden sind, wurden in der Kategorie sekundäre Hypophysitiden zusammengefasst und entsprechend ihrer kausalen Läsion unterteilt.

War eine andere Läsion ursächlich für die Entzündung verantwortlich, jedoch konnte nicht bestimmt werden, welche Läsion dies war, so wurden die Fälle als nicht sicher klassifizierbare sekundäre Hypophysitis eingeteilt.

Lag ein histologisches Bild vor, das auf Grund vieler Vernarbungen auf einen längeren Krankheitsverlauf schließen ließ und daher nicht mehr sicher beurteilt werden konnte und zudem eine andere Läsion in der Nachbarschaft vorwies oder lag eine untypische Läsion vor, die strukturelle Ähnlichkeit mit einer sekundären Entzündung aufwies, so wurden diese als wahrscheinlich sekundäre Entzündung eingestuft und dann je nach der vermuteten kausalen Läsion beziehungsweise als nicht sicher klassifizierbar eingeteilt.

Lag eine uncharakteristische entzündliche Läsion vor, bei der keinerlei Anhaltspunkte für eine eher primäre oder sekundäre Ätiologie gefunden wurden, oder aber lag zu wenig Gewebematerial und/oder kein umliegendes entzündungsfreies Gewebe für eine eindeutige Diagnose vor, so wurden diese Fälle als unklare Hypophysitis klassifiziert.

Da nicht in allen Fällen detaillierte Angaben zu der klinischen Anamnese der Patienten dokumentiert waren und somit eine sichere Klassifikation nicht möglich war, wurden die Einsender Dr. D.K. Lüdecke und Prof. Dr. J. Flitsch (Hamburg), Prof. Dr. R. Fahlbusch und Prof. Dr. M. Buchfelder (Erlangen) und die Münchener Endokrinologen aus der Klinik von Prof. Dr. Reincke kontaktiert und um die Zusendung der klinischen Daten der zugesandten Fälle von entzündlichen Läsionen gebeten. Die erhaltenen Daten wurden dann den Patientenfällen zugeordnet.

3.4.2 WHO-Klassifikation

In den letzten Jahren haben Studien zur Hypophysenpathologie dazu geführt, dass sich die Identifizierung und Klassifikation von Hypophysenläsionen und damit auch die Behandlungsstrategien verändert und verbessert haben. Folgende Hauptbereiche wurde daraufhin unter anderem in der WHO-Klassifikation von 2017 im Vergleich zu der von 2004 berücksichtigt (Osamura et al., 2017, Asa and Mete, 2018):

- Problematik des Begriffs des atypischen Adenoms
- Reklassifizierung von hormonnegativen Tumoren basierend auf der Expression des Transkriptionsfaktors
- Berücksichtigung neuer pathogenetischer Mechanismen, welche beispielsweise Hypophysenblastome zugrunde liegen
- Immuntherapie und IgG4-assoziierte Entzündungen als Ursache für entzündliche Hypophysenläsionen, sowie Ruptur von Rathke-Zysten als Ursache für xanthomatöse Entzündungen
- Einteilung von Spindelzell-Onkozytomen und Granularzelltumoren unter dem Überbegriff der Pituizytome
- Anerkennung des papillären und des adamantinösen Kraniopharyngeoms als zwei unterschiedliche Läsionen mit unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen
- Doppeladenome als eigenständige Entität

Für die Fälle von zusammen existierenden hypophysären Entzündungen und Tumoren wurden die Tumoren in dieser Arbeit nach der WHO-Klassifikation von 2004 eingeteilt.

Da 2017 eine neue Klassifikation veröffentlicht worden ist, würden lediglich die Fälle aus diesem Jahr nach der aktuellen Klassifikation beurteilt werden können und eine

Vergleichbarkeit der Fälle wäre nicht gegeben. Daher wurde entschieden, auch die Fälle mit koexistierenden Tumoren neben Entzündungen aus 2017 nach der WHO-Klassifikation von 2004 zu beurteilen.

3.4.3. Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung des extrahierten Datensatzes wurde das Programm IBM SPSS Statistics in der Version 24 verwendet. Die Grafiken und Tabellen in dieser Dissertation wurden mittels IBM SPSS Statistics erstellt und via Microsoft Word Version 16.9 modifiziert.

Zur Erstellung der deskriptiven Statistik wurden die Häufigkeiten der einzelnen Merkmalsausprägungen im Gesamtkollektiv und im extrahierten Kollektiv berechnet und einander mittels Kreuztabellen gegenübergestellt.

Für die zeitliche Analyse wurde bei Mehrfachoperationen der Zeitpunkt der ersten untersuchten Gewebeentnahme gewählt. Sollten sich die Diagnosen der einzelnen Gewebeentnahmen unterscheiden haben, so wurden diese dokumentiert und kontrolliert, bevor die Einstufung in eine Diagnoseuntergruppe erfolgte.

3.4.3.1 Binomialverteilung

Mit dem Binomialtest wurde überprüft, inwiefern die beobachtete Häufigkeitsverteilung einer binären Variablen der Normalverteilung, also der erwarteten Häufigkeit, entspricht, oder ob es eine signifikante Abweichung gibt (Weiß, 2013).

Die Nullhypothese war dabei, dass eine relative Häufigkeit von 50% erwartet wurde. Das Signifikanzniveau α lag hierbei bei 0,05. Bei einem p-Wert (Signifikanzwert) von kleiner als 0,05 wurde von einer statistisch signifikanten Abweichung von der Normalverteilung ausgegangen.

3.4.3.2 Pearson Chi-Quadrat-Test

Der Pearson Chi-Quadrat-Test wird angewendet, um zu prüfen, ob sich eine empirisch beobachtete Häufigkeitsverteilung einer Variable von einer erwarteten Häufigkeitsverteilung unterscheidet. Die erwartete Verteilung kann dabei beliebig sein. Eine häufige Fragestellung

ist, ob die beobachtete Verteilung von der theoretischen Normalverteilung abweicht.

Voraussetzungen für die Durchführbarkeit dieses Tests ist eine erwartete Häufigkeit in jeder Kategorie von mindestens eins und bei maximal 20% der Kategorien eine erwartete Häufigkeit von unter fünf (Weiß, 2013).

Lagen nicht-dichotome Variablen vor, so wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test angewandt, um eine Abweichung von der Normalverteilung zu untersuchen. Die Nullhypothese entsprach dabei einer gleichmäßigen Verteilung und der p-Wert wurde ebenfalls als kleiner als 0,05 definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Deutsches Hypophysentumorregister

4.1.1 Patientenfälle 1970 bis 2018

18329 Patientenfälle wurden im Zeitraum von 1970 bis 2018 im Hypophysentumorregister aufgenommen. 14575 Fälle (79,5%) wurden im Zuge eines operativen Eingriffs untersucht, die restlichen 3754 Fälle (20,5%) ergaben sich durch einen Sektionsbefund.

In diesem Zeitraum wurde 337 Mal die Diagnose einer entzündlichen Läsion gestellt; das entspricht 1,8%.

Eine entzündliche Läsion wurde bezogen auf das Gesamtkollektiv in 0,01% der Fälle im Zuge einer Sektion diagnostiziert.

Tabelle 1: Hypophysentumorregister: Gesamtzahlen

Hypophysentumorregister 1970 - 2018		
	Anzahl	Prozent [%]
Operative Eingriffe	14575	79,5
Sektionsbefunde	3754	20,5
Insgesamt	18329	100

Tabelle 2: Entzündliche Läsionen im Hypophysentumorregister

Hypophysentumorregister 1970 - 2018		
	Anzahl	Prozent [%] des Gesamtkollektivs
Entzündliche Läsionen	337	1,8
Sektionen bei entzündlichen Läsionen	20	0,01

Die Zahl der Patientenfälle ist dabei von 1970 bis 1990 kontinuierlich gestiegen. Ab 1990 war ein stärkerer Anstieg der Patientenzahl zu vermerken mit zwei Einbrüchen 1996 und 2014. Die Anzahl der sellären Operationen ist ebenfalls gestiegen mit einer deutlichen Anstiegszunahme ab 1996 und einem Einbruch der Fallzahlen 2014. Bezogen auf die Sektionen in diesem Zeitraum ist ein Anstieg ab dem Jahr 1990 zu vermerken mit dem Höhepunkt 1991 und dann einer kontinuierlichen Zahlreduktion bis 2012 das Minimum erreicht wurde und seitdem kein merklicher Anstieg mehr zu verzeichnen war. Auch die Zahl der Fälle mit entzündlicher Diagnose stieg im Laufe der Zeit an. Es sind zwei Peaks zu beobachten: 2004 und 2011.

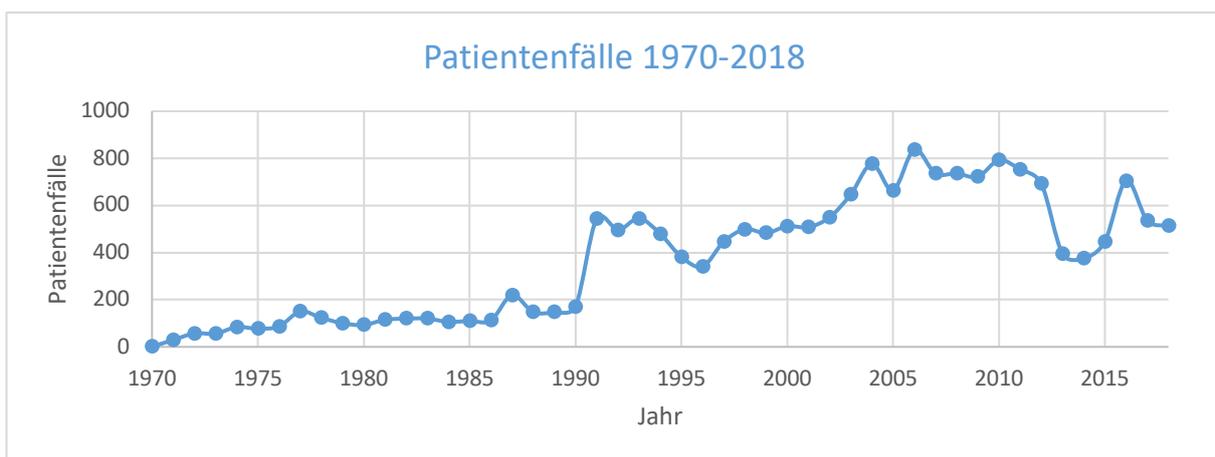


Abbildung 10: Patientenfälle 1970-2018

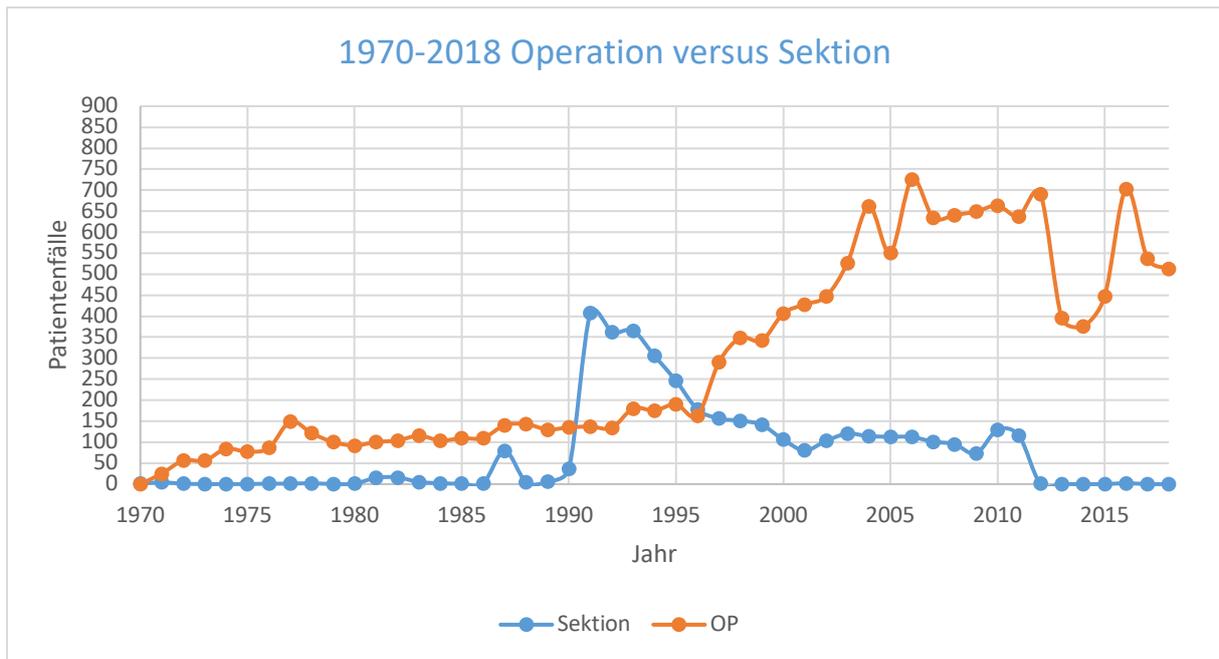


Abbildung 11: Gesamtkollektiv Operation versus Sektion



Abbildung 12: Entzündungsfälle 1970-2018

4.1.2 Geschlechts- und altersabhängige Verteilung

Nach der vorliegenden Auswertung sind 66,8% (n=225) aller Patienten mit Hypophysitiden weiblich, 33,2 % (n=112) sind männlich.

Damit sind Frauen signifikant häufiger von einer entzündlichen Läsion der Hypophyse betroffen, als Männer (Exakter Binomialtest, $p=0,000$, $n=337$).

Tabelle 3: Test auf Binomialverteilung des Geschlechts bezogen auf das Gesamtkollektiv

Test auf Binomialverteilung des Geschlechts				
	Anzahl Patienten	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	112	0,33	0,5	0,000
Weiblich	225	0,67		
Gesamt	337	1,00		

Das Durchschnittsalter bezogen auf das Gesamtkollektiv lag bei 40,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,8 Jahren. Das Minimum lag bei 0 Jahren, das Maximum bei 98 Jahren.

Betrachtet man nur die weiblichen Patienten, lag das Durchschnittsalter bei 38,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 18,1 Jahren. Das minimale Alter lag bei 0 Jahren, das maximale Alter bei 89 Jahren.

In der Gruppe der männlichen Patienten betrug das Durchschnittsalter 42,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 19,9 Jahren. Das Minimum betrug 4 Jahre, das Maximum betrug 98 Jahre.

Tabelle 4: Altersdurchschnitt bezogen auf das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Geschlecht

Hypophysitisdiagnose 1970 – 2018: Altersdurchschnitt					
	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]	Standardabweichung [Jahren]	Minimum [Jahren]	Maximum [Jahren]
Frauen	225	38,9	18,1	0	89
Männer	112	42,2	19,9	4	98
Gesamt	337	40,0	18,8	0	98

16,9% aller Patienten mit einer entzündlichen sellären Diagnose waren 0 bis 19 Jahre alt, 33,2% waren 20 bis 39 Jahre alt, 32,6% waren 40 bis 59 Jahre alt, 14,5% waren 60 bis 79 Jahre alt und 2,7% der Patienten waren 80 Jahre alt oder älter.

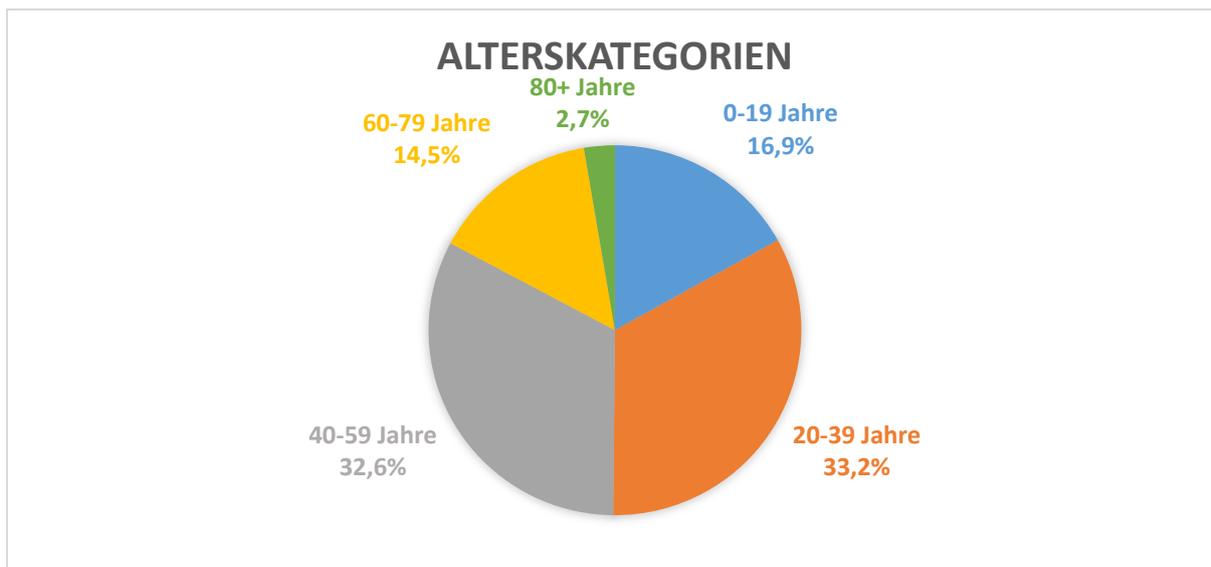


Abbildung 13: Alterskategorien bezogen auf das Gesamtkollektiv

Betrachten man nun die die beiden Geschlechtergruppen getrennt voneinander, ergibt sich folgendes Bild:

16,9% der Frauen mit einer entzündlichen Läsionen in der Hypophyse waren 0 bis 19 Jahren alt. Der Anteil der Männer in dieser Altersgruppe betrug 17%. Im Alter von 20 bis 39 Jahren betrug der Anteil an Hypophysitispatientinnen 37,3%, wohingegen der Patientenanteil der Männer bei 25% lag. 30,2% der weiblichen Patienten und 37,5% der männlichen Patienten waren zwischen 40 und 59 Jahren alt. Zwischen 60 und 79 Jahren lag der Anteil an Frauen bei 13,8% und der der Männer bei 16,1%. 1,8% aller Frauen mit einer Hypophysitis waren 80 Jahre alt oder älter. In der männlichen Patientengruppe lagen 4,5 % in dieser Alterskategorie.

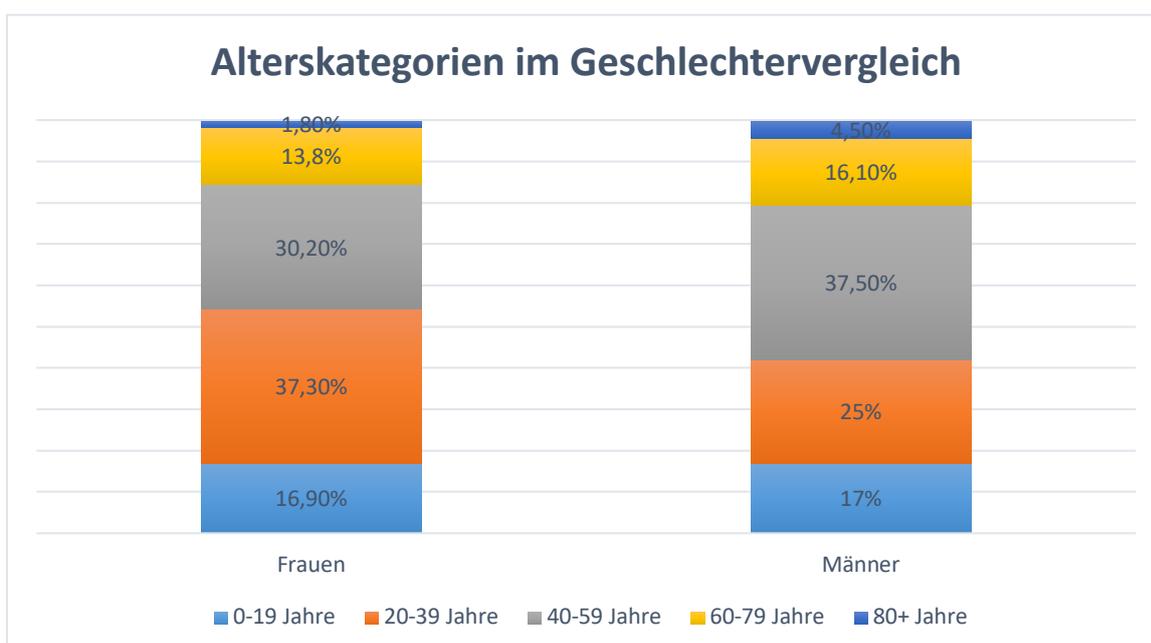


Abbildung 14: Alterskategorien im Geschlechtervergleich bezogen auf das Gesamtkollektiv

Es zeigte sich, dass die beobachtete Altersverteilung signifikant von der Normalverteilung abweicht (Frauen $p=0,000$; Männer $p=0,003$). Die größte Abweichung bei den weiblichen Patienten gab es in der Altersgruppe der 20 bis 39-jährigen, bei den Männern in der Altersgruppe der 40 bis 50-jährigen Patienten.

Tabelle 5: Männliche Patienten in Alterskategorien <80 Jahren bezogen auf das Gesamtkollektiv

Häufigkeitstabelle Alterskategorie < 80 Jahre, männlich			
	Beobachtete Anzahl Patienten	Erwartete Anzahl Patienten	Residuum
0 - 19 Jahre	19	26,8	-7,8
20 – 39 Jahre	28	26,8	1,3
40 – 59 Jahre	42	26,8	15,3
60 – 79 Jahre	18	26,8	-8,8
Gesamt	107		

Tabelle 6: Weibliche Patienten in Alterskategorien <80 Jahre bezogen auf das Gesamtkollektiv

Häufigkeitstabelle Alterskategorie < 80 Jahre, weiblich			
	Beobachtete Anzahl Patienten	Erwartete Anzahl Patienten	Residuum
0 - 19 Jahre	38	55,3	-17,3
20 – 39 Jahre	84	55,3	28,8
40 – 59 Jahre	68	55,3	12,8
60 – 79 Jahre	31	55,3	-24,3
Gesamt	221		

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test Alterskategorie <80 Jahre bezogen auf das Geschlecht innerhalb des Gesamtkollektivs

Chi-Quadrat-Test: Alterskategorie < 80 Jahre		
	Männer	Frauen
Chi-Quadrat	13,860 ^a	33,932 ^b
df (degrees of freedom)	3	3
Asymptotische Signifikanz	0,003	0,000

- a. Bei 0 Zellen (0,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 26,8.
- b. Bei 0 Zellen (0,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 55,3.

4.1.3 Sektionshypophysen

Bei 317 Patienten (94,1%) fand die Gewebeentnahme im Zuge eines operativen Eingriffs statt. 20 Gewebeproben (5,9%) wurden während einer Autopsie sichergestellt.

Die Patientenfälle, die im Zuge einer Sektion registriert wurden, ergaben folgende Diagnosen: Fünf Fälle mit sicher primärer Hypophysitis (1,5%), ein Fall mit wahrscheinlich primärer Hypophysitis (0,3%), zwölf Fälle mit sicher sekundärer Hypophysitis (3,6%) und zwei Fälle mit wahrscheinlich sekundärer Hypophysitis (0,6%).

Dabei war die Todesursache in drei von sechs sicher und wahrscheinlich primären Hypophysitisfällen dokumentiert. Es lagen zwei Fälle von Herzversagen und ein Fall eines Todes durch Polytrauma vor.

In der Gruppe der sicher und wahrscheinlich sekundären Entzündungen war die Todesursache in elf Fällen bekannt. Es lagen folgende Todesursachen vor: Sepsis (zwei Fälle), Folgen von AIDS (drei Fälle), Herpes-Simplex-Enzephalitis (zwei Fälle), Meningitis (drei Fälle) und Tuberkulose (ein Fall).

Tabelle 8: Entzündliche Läsionen im Gesamtkollektiv: Sektion versus Operation

Sektionshypophysen verglichen zu Operationshypophysen		
	Anzahl	Prozent [%]
Operation	317	94,1
Sektion	20	5,9

Tabelle 9: Art der entzündlichen Läsion bei Sektionshypophysen

Entzündliche Läsionen bei Sektionshypophysen					
	Sicher primär	Wahrscheinlich primär	Sicher sekundär	Wahrscheinlich sekundär	Gesamt
Anzahl	5	1	12	2	20
Prozent [%] innerhalb Gesamtkollektiv	1,5	0,3	3,6	0,6	5,9
Prozent [%] innerhalb Entzündungsform	9,8	8,3	4,7	28,6	

4.2 Klassifikation

Die vorgenommene Klassifizierung der verschiedenen Entzündungsformen setzt sich wie folgt zusammen:

- 1) Sicher primäre Hypophysitis
 - (1) Lymphozytäre Hypophysitis
 - (2) Granulomatöse Hypophysitis

- 2) Wahrscheinlich primäre Hypophysitis
 - (1) Lymphozytäre Hypophysitis
 - (2) Granulomatöse Hypophysitis

- 3) Sekundäre Hypophysitis
 - (1) Zysten
 1. Rathke-Zysten
 2. Wahrscheinlich Rathke-Zysten
 3. Andere Zysten
 4. Unbekannte Zysten
 - (2) Fortgeleitete Entzündungen
 1. Hämatogen fortgeleitete Entzündungen
 2. Lokal fortgeleitete Entzündungen

3. Unklare Ursache
 - (3) Abszesse ohne Ursachenbestimmung
 - (4) Tumorassoziierte Entzündungen
 1. Germinomassoziierte Entzündungen
 2. Kraniopharyngeomassoziierte Entzündungen
 3. Adenomassoziierte Entzündungen
 4. Entzündungen durch eine Metastase eines Plattenepithelkarzinoms
 5. Spindelzellonkozytomassoziierte Entzündungen
 - (5) Tumorähnliche Entzündungen
 1. Entzündung ausgelöst durch ein Xanthogranulom
 2. Entzündung ausgelöst durch eine Langerhans-Zell-Histiozytose
 - (6) Generalisierte Entzündung
 1. HIV
 2. Tuberkulose
 3. Herpes Simplex
 4. Sarkoidose
 5. M. Crohn
 - (7) Entzündung auf Grund eines vorangegangenen operativen Eingriffs
 - (8) Nicht klassifizierbare Entzündungen
- 4) Wahrscheinlich sekundäre Hypophysitis
- (1) Zysten
 1. Rathke-Zysten
 2. Wahrscheinlich Rathke-Zysten
 3. Andere Zysten
 4. Unbekannte Zysten
 - (2) Fortgeleitete Entzündungen
 1. Hämatogen fortgeleitete Entzündungen
 2. Lokal fortgeleitete Entzündungen
 3. Unklare Ursache
 - (3) Abszesse ohne Ursachenbestimmung
 - (4) Tumorassoziierte Entzündungen
 1. Germinomassoziierte Entzündungen

2. Kraniopharyngeomassozierte Entzündungen
 3. Adenomassozierte Entzündungen
 4. Entzündungen durch eine Metastase eines Plattenepithelkarzinoms
 5. Spindelzellonkozytomassozierte Entzündungen
- (5) Tumorähnliche Entzündungen
1. Entzündung ausgelöst durch ein Xanthogranulom / xanthomatöse Entzündung
 2. Entzündung ausgelöst durch eine Langerhans-Zell-Histiozytose
- (6) Generalisierte Entzündungen
1. HIV
 2. Tuberkulose
 3. Herpes Simplex
 4. Sarkoidose
 5. M. Crohn
- (7) Entzündung auf Grund eines vorangegangenen operativen Eingriffs
- (8) Nicht klassifizierbare Entzündungen
- 5) Unklare Entzündungen
- (1) Fehler in der Aufbereitung der Materialprobe
 - (2) Keine sichere Diagnosefindung möglich

Den Großteil der entzündlichen Läsionen der Hypophyse machen die sekundären Entzündungen mit insgesamt 77,2% (75,1% sicher sekundär, 2,1% wahrscheinlich sekundär) aus. Bei 20,8% der Fälle mit entzündlicher Diagnose lag eine primäre Ätiologie vor, wobei diese bei 15,4% der Patienten sicher, und bei 5,3% lediglich wahrscheinlich als primär zu diagnostizieren war.

2,1% der 337 Hypophysitisfälle konnten nicht als primär oder sekundär klassifiziert werden und verblieben somit in ihrer Diagnose unklar.

Tabelle 10: Hypophysitis-Klassifikation

Hypophysitis-Klassifikation					
	Sicher primär	Wahrscheinlich primär	Sicher sekundär	Wahrscheinlich sekundär	Unklar
Anzahl	52	18	253	7	7
Prozent [%] Gesamt- kollektiv	15,4	5,3	75,1	2,1	2,1

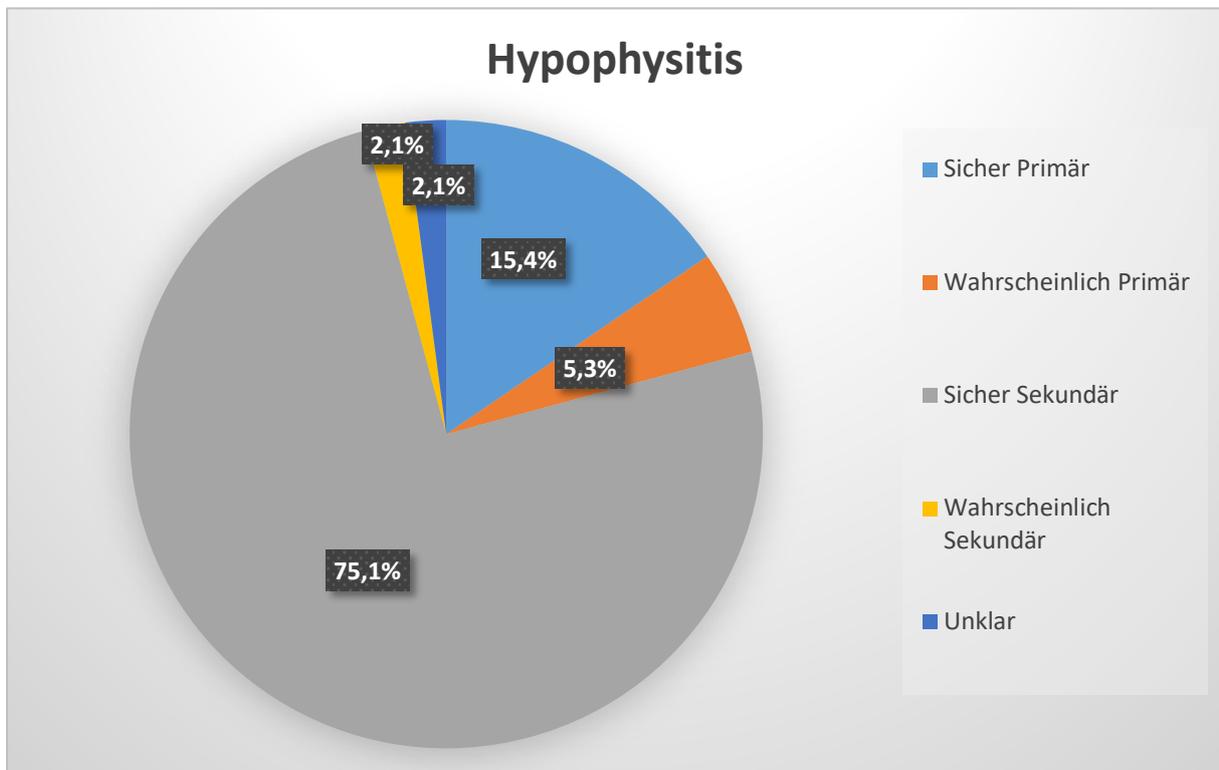


Abbildung 15: Hypophysitis-Klassifikation

4.2.1 Primäre Hypophysitis

52 Patientenfälle wurden als sicher primär eingestuft. Dabei handelte es sich in 46 Fällen (88,5%) um eine lymphozytäre Hypophysitis und in sechs Fällen (11,5%) um eine granulomatöse Entzündung. Die lymphozytäre Hypophysitis kommt demnach signifikant häufiger vor (Exakter Binomialtest, $p=0,000$, $n=52$).

Tabelle 11: Sicher Primäre Hypophysitis

Sicher Primäre Hypophysitis				
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv	Sektions- hypophysen
Lymphozytär	46	88,5	13,6	4
Granulomatös	6	11,5	1,8	1
Gesamt	52	100	15,4	5

Tabelle 12: Test auf Binominalverteilung der Entzündungsform innerhalb der sicher primären Hypophysitiden

Test auf Binomialverteilung der Entzündungsform innerhalb der sicher primären Hypophysitiden				
	Anzahl Patienten	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Lymphozytäre Hypophysitis	46	0,88	0,5	0,000
Granulomatöse Hypophysitis	6	0,12		
Gesamt	52	1,00		

Bei den Fällen, bei denen keine klare Diagnose gestellt werden konnte, die aber wahrscheinlich primärer Natur waren, liegt der Prozentsatz der granulomatösen Entzündungen (2,7% des Gesamtkollektivs) gleichauf mit dem der lymphozytären Entzündungen (2,7% des Gesamtkollektivs). Insgesamt betrug die Anzahl dieser Patientenfälle 18.

Tabelle 13: Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis

Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis				
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv	Sektions- hypophysen
Lymphozytär	9	50,0	2,7	1
Granulomatös	9	50,0	2,7	0
Gesamt	18	100	5,3	1

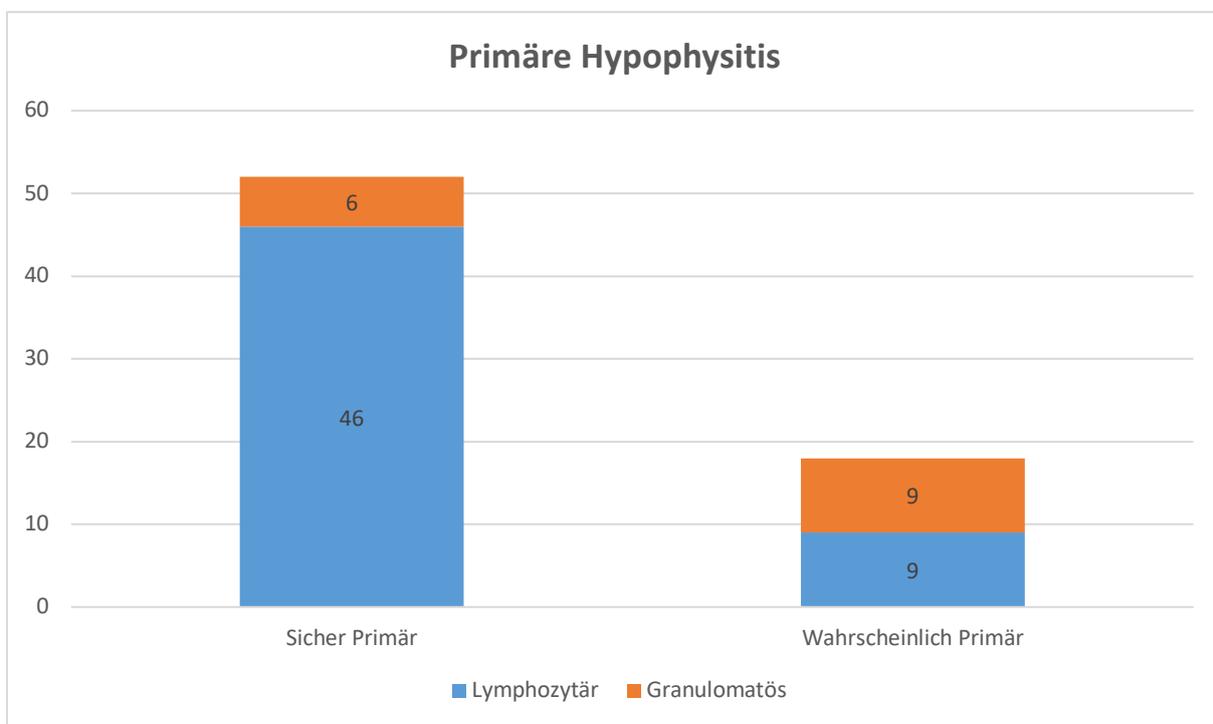


Abbildung 16: Primäre Hypophysitis: Anteil granulomatöse und lymphozytäre Entzündungen bei sicheren und wahrscheinlichen Diagnosen

4.2.1.1 Primäre Hypophysitis: Sektionshypophysen

Insgesamt wurden sechs der primären Hypophysitisdiagnosen im Zuge eines Sektionsbefundes gestellt. Fünf davon führten zur Diagnose einer sicher primären Hypophysitis (vier Fälle lymphozytäre Hypophysitis, ein Fall granulomatöse Hypophysitis), einer zur Diagnose einer wahrscheinlich primären lymphozytären Hypophysitis.

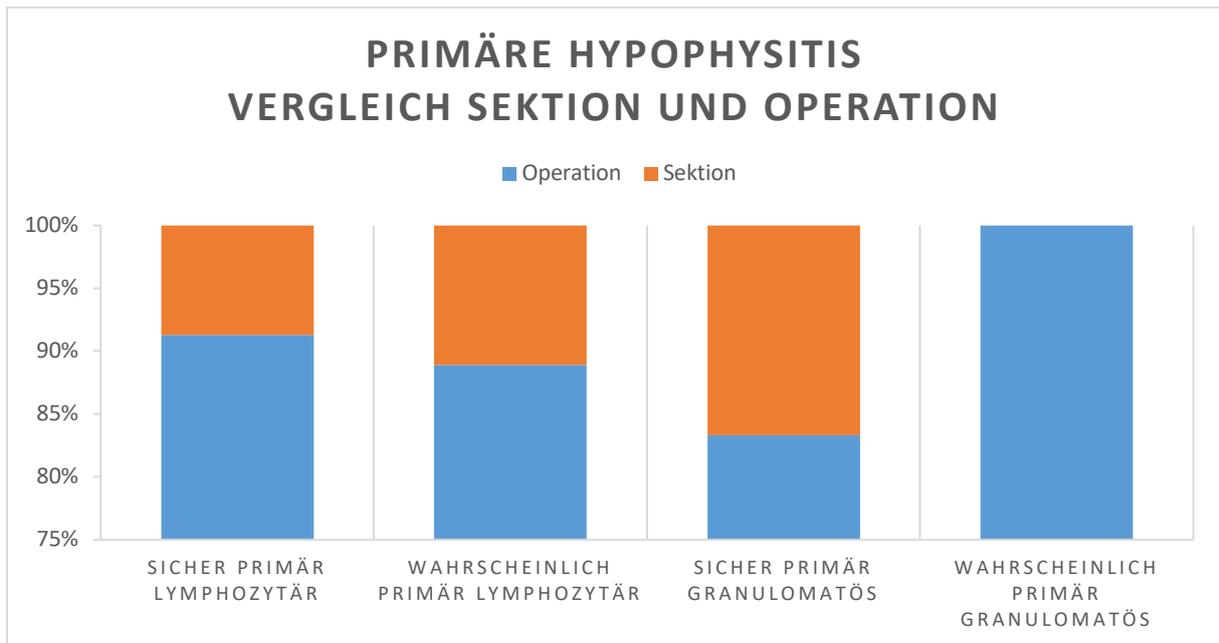


Abbildung 17: Primäre Hypophysitis: Vergleich Sektion und Operation

4.2.1.2 Primäre Hypophysitis: Geschlechter- und Altersverteilung

In der Gruppe der sicher primären lymphozytären Hypophysitiden waren 27 Patienten weiblich und 19 männlich. In der Gruppe der sicher primären granulomatösen Hypophysitiden waren vier Patienten weiblich und zwei männlich.

Tabelle 14: Sicher Primäre Hypophysitis: Geschlechterverteilung

Sicher Primäre Hypophysitis: Geschlechterverteilung				
		Weiblich	Männlich	Gesamt
Lymphozytär	Anzahl	27	19	46
	Prozent innerhalb sicher primär [%]	51,9	36,5	88,5
Granulomatös	Anzahl	4	2	6
	Prozent innerhalb sicher primär [%]	7,7	3,8	11,5
Gesamt	Anzahl	31	21	52
	Prozent innerhalb sicher primär [%]	59,6	40,4	100

In der Gruppe der wahrscheinlich primären granulomatösen Hypophysitiden waren vier Patienten männlich und fünf Patienten weiblich.

Die Diagnose einer wahrscheinlich primären lymphozytären Hypophysitis wurde bei einem männlichen und acht weiblichen Patienten gestellt.

Tabelle 15: Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis: Geschlechterverteilung

Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis: Geschlechterverteilung				
		Weiblich	Männlich	Gesamt
Lymphozytär	Anzahl	8	1	9
	Prozent innerhalb wahrscheinlich primär [%]	44,4	5,6	50,0
Granulomatös	Anzahl	5	4	9
	Prozent innerhalb wahrscheinlich primär [%]	27,8	22,2	50,0
Gesamt	Anzahl	13	5	18
	Prozent innerhalb wahrscheinlich primär [%]	72,2	27,8	100

Nach der vorliegenden Auswertung sind 59,6% (n=31) aller Patienten mit sicher primären Hypophysitiden weiblich; 40,3% (n=21) sind männlich.

Damit liegt keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung vor (Exakter Binomialtest, p=0,212, n=52).

Tabelle 16: Test auf Binominalverteilung des Geschlechts bezogen auf sicher primäre Hypophysitis

Test auf Binomialverteilung des Geschlechts bezogen auf sicher primäre Hypophysitis				
	Anzahl Patienten	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	21	0,4	0,5	0,212
Weiblich	31	0,6		
Gesamt	52	1,00		

Das Durchschnittsalter bezogen auf die Gruppe der Patienten mit sicher primärer Hypophysitis lag bei 44,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 17,8 Jahren. Das Minimum lag bei 14 Jahren, das Maximum bei 98 Jahren.

Betrachtet man nur die weiblichen Patienten, lag das Durchschnittsalter bei 40,7 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,6 Jahren. Das minimale Alter lag bei 0 Jahren, das maximale Alter bei 89 Jahren.

In der Gruppe der männlichen Patienten betrug das Durchschnittsalter 50,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 20,6 Jahren. Das Minimum betrug 14 Jahre, das Maximum 98 Jahre.

Tabelle 17: Primäre Hypophysitis: Altersdurchschnitt

Primäre Hypophysitis: Altersdurchschnitt					
	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]	Standardabweichung [Jahren]	Minimum [Jahren]	Maximum [Jahren]
Frauen	31	40,7	14,6	17	68
Männer	21	50,3	20,6	14	98
Gesamt	52	44,5	17,8	14	98

Betrachten man nun die beiden Geschlechtergruppen getrennt voneinander, ergibt sich folgendes Bild:

6,5% der Frauen mit einer sicher primären Hypophysitisdiagnose waren 0 bis 19 Jahren. Der Anteil der Männer in dieser Altersgruppe betrug ebenfalls 9,5%. Im Alter von 20 bis 39 Jahren betrug der Anteil an Hypophysitispatientinnen 41,6%, wohingegen der Anteil der männlichen Patienten bei 19% lag. 35,5% der weiblichen Patienten und 42,9% der männlichen Patienten waren zwischen 40 und 59 Jahren alt. Zwischen 60 und 79 Jahren lag der Anteil an Frauen bei 16,1% und der der Männer bei 14,3%. 14,3 aller Männer mit sicher primärer Hypophysitisdiagnose waren 80 Jahre alt oder älter. In der weiblichen Patientengruppe lag kein Patientenfall in dieser Alterskategorie.

Tabelle 18: Anzahl weiblicher Patienten mit sicher primärer Hypophysitis in Alterskategorien

Anzahl weiblicher Patienten mit sicher primärer Hypophysitis in Alterskategorien			
	Beobachtete Anzahl Patienten	Prozent innerhalb Geschlecht [%]	Prozent innerhalb sicher primär [%]
0 - 19 Jahre	2	6,5	3,8
20 – 39 Jahre	13	41,6	25
40 – 59 Jahre	11	35,5	21,2
60 – 79 Jahre	5	16,1	9,6
Gesamt	31	100	59,6

Tabelle 19: Anzahl männlicher Patienten mit sicher primärer Hypophysitis in Alterskategorien

Anzahl männlicher Patienten mit sicher primärer Hypophysitis in Alterskategorien			
	Beobachtete Anzahl Patienten	Prozent innerhalb Geschlecht [%]	Prozent innerhalb sicher primär [%]
0 - 19 Jahre	2	9,5	3,8
20 – 39 Jahre	4	19,0	7,7
40 – 59 Jahre	9	42,9	17,3
60 – 79 Jahre	3	14,3	5,8
80+ Jahre	3	14,3	5,8
Gesamt	21	100	40,4

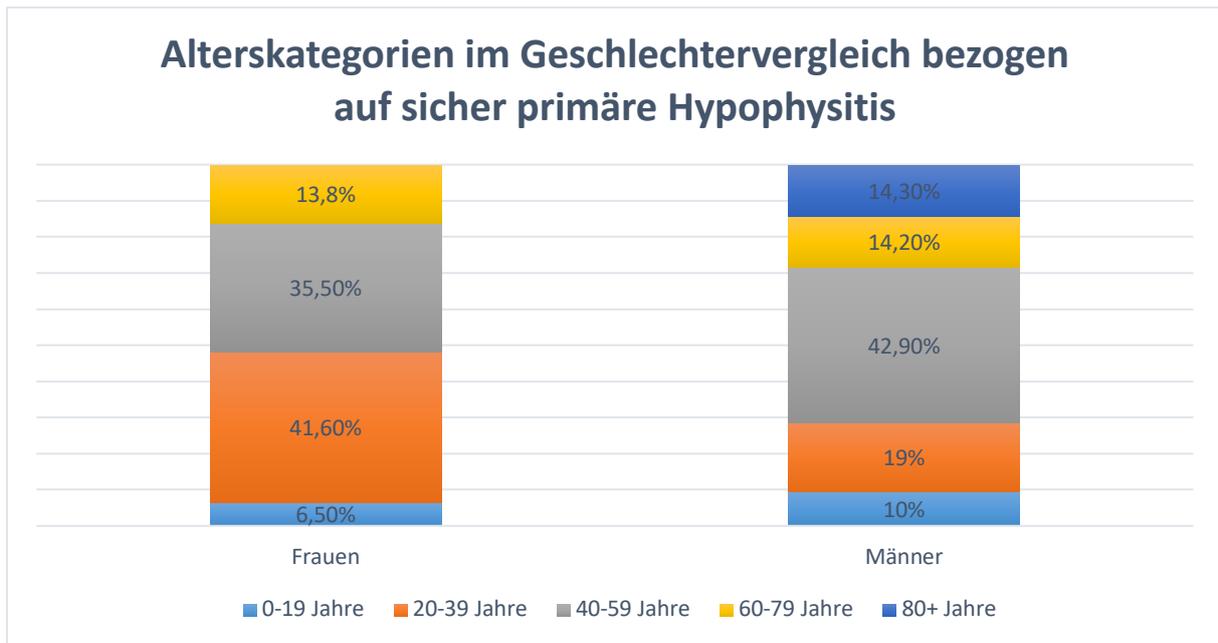


Abbildung 18: Alterskategorien im Geschlechtervergleich bezogen auf sicher primäre Hypophysitis

Der Altersdurchschnitt in der Gruppe der sicher primären lymphozytären Hypophysitispatienten lag bei 43,8 Jahren. Dabei waren die Frauen im Durchschnitt 39,0 Jahre alt und die Männer 50,7 Jahre.

In der Gruppe der wahrscheinlich primären lymphozytären Hypophysitiden lag der Altersdurchschnitt bei 51,9 Jahren, wobei die Männer im Schnitt 48,0 Jahre und die Frauen 52,4 Jahre alt waren.

Bei den Patienten mit sicher primär granulomatöser Hypophysitis betrug der Altersdurchschnitt 49,8 Jahre, wobei der Altersdurchschnitt bei den Männern bei 46 Jahren und der bei den Frauen bei 51,8 Jahren lag. In der Gruppe der wahrscheinlich primären granulomatösen Hypophysitiden lag der Altersdurchschnitt bei 42,7 Jahren. Die Patientinnen waren dabei im Durchschnitt 45,0 Jahre alt, die männlichen Patienten 39,8 Jahre.

Tabelle 20: Primäre Lymphozytäre Hypophysitis: Altersdurchschnitt

Primäre Lymphozytäre Hypophysitis: Altersdurchschnitt				
	Sicher primäre Hypophysitis		Wahrscheinlich primäre Hypophysitis	
	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]
Frauen	27	39,0	8	52,4
Männer	19	50,7	1	48,0
Gesamt	46	43,8	9	51,9

Tabelle 21: Primäre Granulomatöse Hypophysitis: Altersdurchschnitt

Primäre Granulomatöse Hypophysitis: Altersdurchschnitt				
	Sicher primäre Hypophysitis		Wahrscheinlich primäre Hypophysitis	
	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]
Frauen	4	51,8	5	45,0
Männer	2	46	4	39,8
Gesamt	6	49,8	9	42,7

4.2.1.3 Primäre Hypophysitis: Zusammenhang zwischen Entzündung und Anamnese mit besonderer Betrachtung der IgG4-assoziierten Entzündungen

In zwölf Fällen der Patienten mit sicher primärer Hypophysitis konnten klinische Daten aus der Anamnese analysiert werden, wobei es sich in allen Fällen um eine lymphozytäre Entzündungsform handelte. Bei neun Patienten (75,0%) lag ein Diabetes insipidus vor; jeweils bei einem Patienten eine Colitis ulcerosa und ein Diabetes mellitus (8,3%). In einem weiteren Fall konnte eine IgG4-assoziierte-Autoimmunopathie festgestellt werden (8,3%).

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen sicher lymphozytärer Hypophysitis und Anamnese

Zusammenhang zwischen sicher lymphozytärer Hypophysitis und Anamnese					
Anamnese	Diabetes insipidus	Colitis ulcerosa	IgG4-assoziierte Autoimmuno-	Diabetes mellitus	Gesamt
Anzahl	9	1	1	1	12
Prozent [%] innerhalb Gruppe	75,0	8,3	8,3	8,3	100
Prozent [%] innerhalb primärer Hypophysitis	19,6	1,9	1,9	1,9	23,1

In sieben Fällen der Patienten mit wahrscheinlich primärer Hypophysitis konnten klinische Daten aus der Anamnese analysiert werden. Bei 44,4% der Patienten mit einer wahrscheinlich granulomatösen Hypophysitis lag ein Diabetes insipidus vor. In der Gruppe der wahrscheinlich lymphozytären Hypophysitiden lag in 11,1% der Fälle ein Morbus Ormond und in 22,2% der Fälle ein Diabetes insipidus vor.

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen wahrscheinlich primärer Hypophysitis und Anamnese

Zusammenhang zwischen wahrscheinlich primärer Hypophysitis und Anamnese				
	Lymphozytäre Hypophysitis		Granulomatöse Hypophysitis	
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb wahrsch. primär	Anzahl	Prozent [%] innerhalb wahrsch. primär
Diabetes insipidus	2	22,2	4	44,4
M. Ormond	1	11,1	0	0
Gesamt	3	33,3	4	44,4

Seit dem Jahr 2000 wurden 283 Fälle mit entzündlicher hypophysärer Läsion in der Datenbank aufgenommen. Von diesen wurden 33 (11,7%) auf IgG4-positive Zellen getestet. Dabei wurden 13 Fälle positiv (4,6%) und 20 Fälle negativ (7,1%) getestet. Insgesamt lagen in diesem Zeitraum 55 Diagnosen einer primären Hypophysitis vor: 39 Fälle sicher primär und 16 Fälle wahrscheinlich primär. Dabei trat 37 Mal eine sicher primär lymphozytäre und acht Mal eine wahrscheinlich primär lymphozytäre Hypophysitis auf. Es wurde in 21 Fällen bei der Diagnose primäre Hypophysitis ein Test auf IgG4 durchgeführt. 13 Fälle waren dabei positiv, acht Fälle negativ. Die Diagnosen der positiv getesteten Fälle lauteten in acht Fällen sicher primär lymphozytäre und in fünf Fällen wahrscheinlich primär lymphozytäre Hypophysitis.

Tabelle 24: Sicher Primäre Hypophysitis seit 2000

Sicher Primäre Hypophysitis seit 2000			
	Lymphozytär	Granulomatös	Gesamt
Anzahl	37	2	39
Prozent [%] innerhalb Gruppe	94,9	5,1	100
Prozent [%] gesamt	13,1	0,7	13,8

Tabelle 25: Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis seit 2000

Wahrscheinlich Primäre Hypophysitis seit 2000			
	Lymphozytär	Granulomatös	Gesamt
Anzahl	8	8	16
Prozent [%] innerhalb Gruppe	50,0	50,0	100
Prozent [%] gesamt	2,8	2,8	5,6

Tabelle 26: IgG4-Testung seit 2000 bei primärer Hypophysitis

IgG4-Testung seit 2000 bei Diagnose primärer Hypophysitis			
	positiv	negativ	Gesamt
Anzahl	13	8	21
Prozent [%] innerhalb Gruppe	61,9	38,1	100
Prozent [%] gesamt	23,6	14,5	38,2

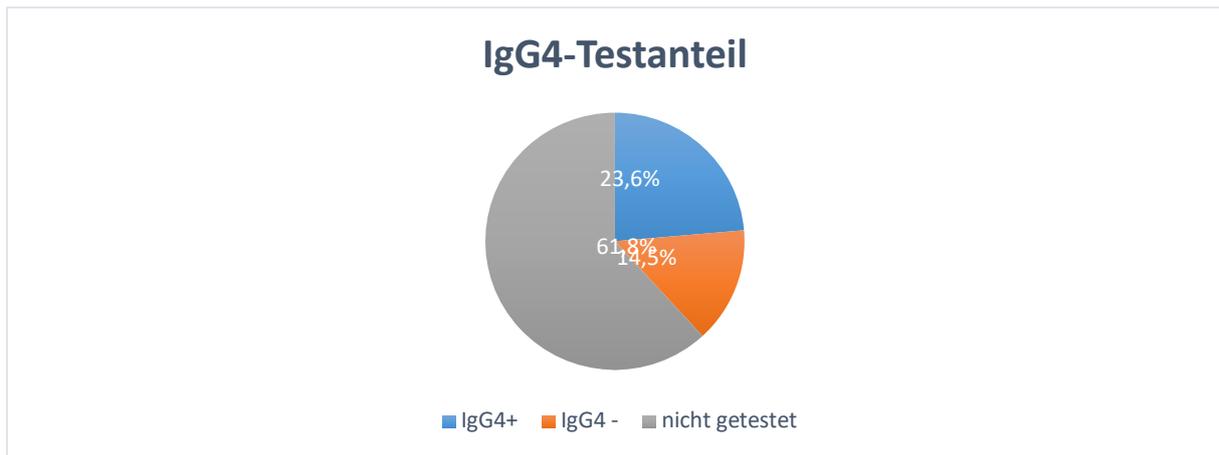


Abbildung 19: IgG4-Testanteil

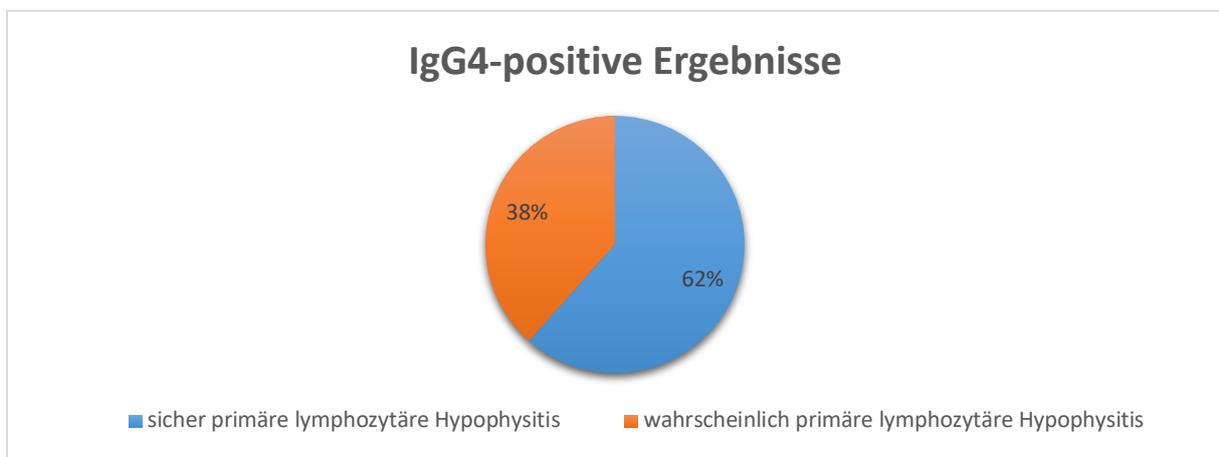


Abbildung 20: IgG4-positive Ergebnisse

Dabei traten die positiven Ergebnisse in sechs Fällen bei Männern und in sieben Fällen bei Frauen auf. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 48,0 Jahre, das der Frauen 43,4 Jahre und das der Männer 53,3 Jahre.



Abbildung 21: IgG4-positive Testergebnisse seit 2000 bei primärer Hypophysitis Geschlechtervergleich

Tabelle 27: IgG4-positive Testergebnisse seit 2000 bei primärer Hypophysitis: Geschlechtervergleich

IgG4-positive Ergebnisse seit 2000 bei primäre Hypophysitis: Geschlechtervergleich			
	Männlich	weiblich	Gesamt
Anzahl	6	7	13
Prozent [%] innerhalb Gruppe	53,8	46,2	100
Durchschnittsalter [Jahre]	48,0	43,4	53,3

4.2.2 Sekundäre Hypophysitis

In 253 Fällen lag sicher eine sekundäre Entzündung vor. Die Ursachen für diese Entzündung stellten sich wie folgt dar:

In 138 Fällen (54,5%) wurde eine zysteninduzierte Entzündung diagnostiziert.

Zwölf entzündliche Läsionen (4,7%) entstanden auf Grund einer fortgeleiteten Infektion, 5,5% (n=14) der sicher sekundären Hypophysitiden entstanden auf Grund eines Abszessgeschehens, von welchem die Ursache nicht mehr klar zu bestimmen war und 17,1% (n=44) der Patientenfälle entwickelten eine Hypophysitis auf Grund eines Tumors.

Tumorähnliche Läsionen wie das Xanthogranulom beziehungsweise xanthomatöse Entzündungen und die Langerhans-Zell-Histiozytose führten bei 18 Patienten (7,1%) mit einer sekundärer Hypophysitis zu einer Begleitentzündung.

Bei 13 Patienten (5,1%) lag eine generalisierte Entzündung vor, welche die Hypophysitis auslöste.

Entzündungsreaktionen auf Grund eines vorangegangenen operativen Eingriffs lagen in 4,0% der Patientenfälle (n=10) vor.

Bei 1,6% aller Fälle (n=4) aus dieser Kategorie konnte die Ursache für die sekundär entstandene Entzündung nicht sicher klassifiziert werden.

Tabelle 28: Sicher Sekundäre Hypophysitis

Sicher Sekundäre Hypophysitis			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Zyste	138	54,5	40,9
Fortgeleitet	12	4,7	3,6
Tumorassoziiert	44	17,1	13,1
Tumorähnlich	18	7,1	5,3
Generalisierte Infektion	13	5,1	3,9
Vor-Operation	10	4,0	3,0
Abszess unklarer Ursache	14	5,5	4,2
Nicht sicher klassifizierbar	4	1,6	1,2
Gesamt	254	100	75,1

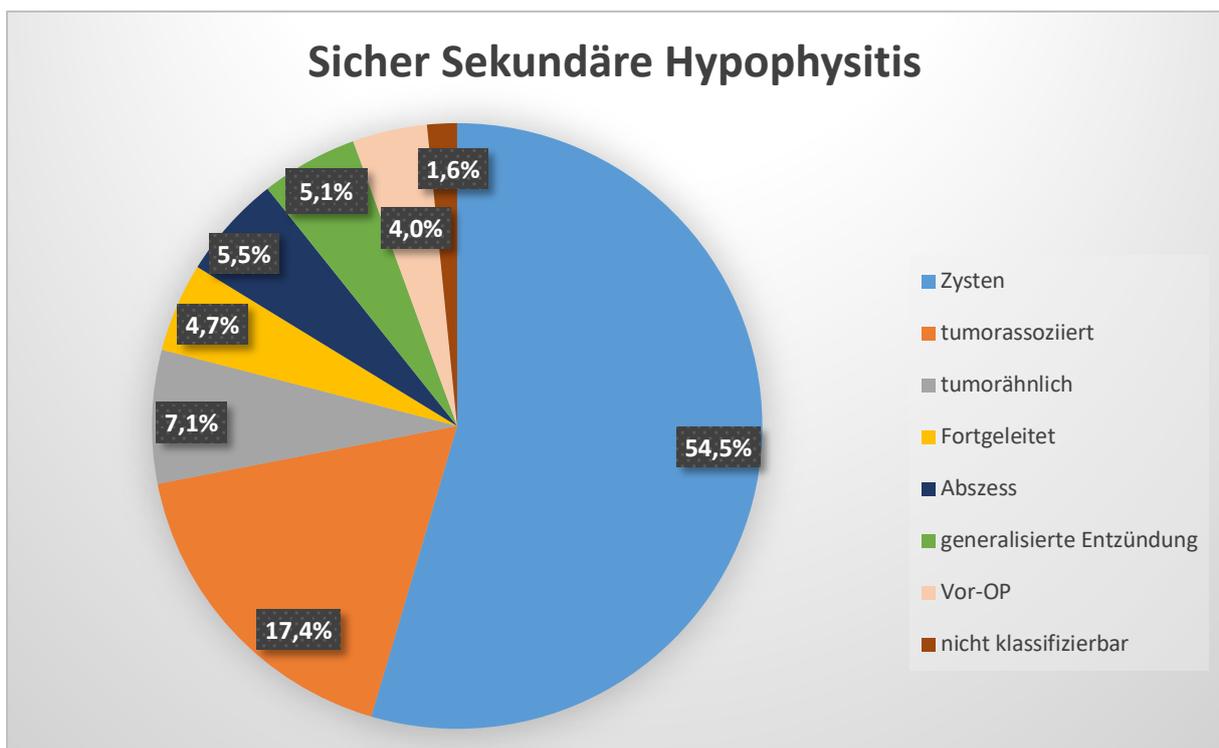


Abbildung 22: Sicher Sekundäre Hypophysitis: Ätiologie

4.2.2.1 Sekundäre Hypophysitis: Zysten

Am häufigsten war die Rathke-Zyste Ursache für die Begleitentzündung (89,1%). Bei 5,8% der Fälle handelte es sich wahrscheinlich um eine Rathke-Zyste. In sechs Fällen lag die Ursache in anderen Zysten (4,3%) und bei einem Fall konnte die genaue Zystenart nicht bestimmt werden (0,7%).

Tabelle 29: Sicher Sekundäre Hypophysitis: Zysten

Zysten					
	Rathke-Zyste	Wahrscheinlich Rathke-Zyste	Andere Zysten	Nicht klassifizierbare Zysten	Gesamt
Anzahl	123	8	6	1	138
Prozent [%] innerhalb Gruppe	89,1	5,8	4,3	0,7	100
Prozent [%] Gesamt- kollektiv	36,5	2,4	1,8	0,3	40,9

Patienten mit einer sicheren Diagnose einer Rathke-Zyste waren in 92 Fällen (74,8%) weiblich und in 31 Fällen (25,2%) männlich. In der Gruppe der wahrscheinlichen Diagnosen für eine Rathke-Zyste lag der weibliche Anteil bei 87,5% und der männliche Anteil bei 12,5%. Damit sind Frauen signifikant häufiger von einer entzündlichen Läsion bei Rathke-Zysten betroffen, als Männer (Exakter Binomialtest, $p=0,000$, $n=123$).

Tabelle 30: Sicher Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung

Sicher Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung			
	Weiblich	Männlich	Gesamt
Anzahl	92	31	123
Prozent [%] innerhalb Gruppe	74,8	25,2	100

Tabelle 31: Wahrscheinlich Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung

Wahrscheinlich Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung			
	Weiblich	Männlich	Gesamt
Anzahl	7	1	8
Prozent [%] innerhalb Gruppe	87,5	12,5	100

Tabelle 32: Test auf Binomialverteilung des Geschlechts bei Rathke-Zysten

Test auf Binomialverteilung des Geschlechts bei Rathke-Zysten				
	Anzahl Patienten	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	31	0,25	0,5	0,000
Weiblich	92	0,75		
Gesamt	123	1,00		

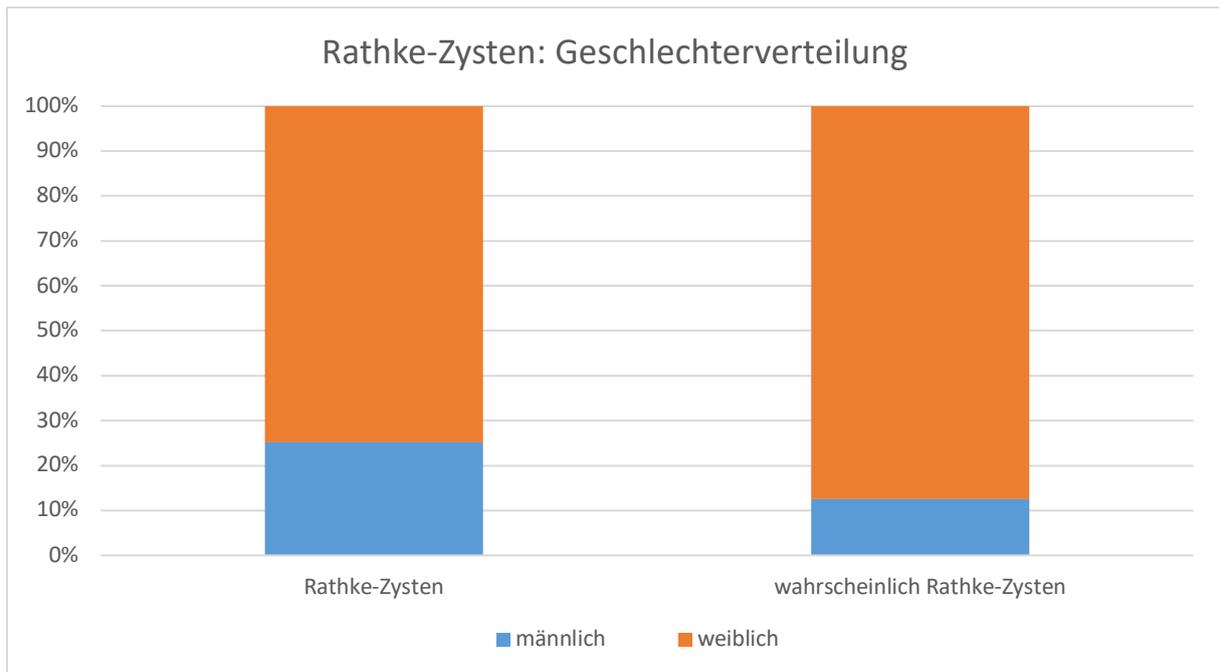


Abbildung 23: Rathke-Zysten: Geschlechterverteilung

Betrachtet man die Gruppe der sicheren Diagnosen, so liegt der Altersdurchschnitt der Patienten mit Rathke-Zysten bei 40,6 Jahren. Dabei liegt der weibliche Altersdurchschnitt bei 39,7 Jahren, der männliche bei 43,2 Jahren.

In der Gruppe der wahrscheinlichen Diagnosen mit einer Rathke-Zyste liegt der Gesamtersdurchschnitt bei 31,4 Jahren und der der Frauen bei 33,0 Jahren. Diese Diagnose wurde bei einem männlichen Patienten gestellt, welcher 20 Jahre alt war.

Tabelle 33: Zystenassoziierte Hypophysitis: Altersdurchschnitt

Zystenassoziierte Hypophysitis: Altersdurchschnitt				
	Sicher Rathke-Zysten		Wahrscheinlich Rathke-Zysten	
	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]	Anzahl	Durchschnittsalter [Jahren]
Frauen	92	39,7	7	33,0
Männer	31	43,2	1	20,0
Gesamt	123	40,6	8	31,4

4.2.2.2 Sekundäre Hypophysitis: fortgeleitete Entzündungen und Hypophysenabszesse

Von den zwölf Fällen einer Hypophysitis auf Grund einer fortgeleiteten Infektion lag in drei Fällen (0,9%) eine Sepsis und in fünf Fällen (1,5%) eine lokal nahe Lagebeziehung zum Infektionsherd vor. In vier Patientenfällen (1,2%) konnte nicht klar bestimmt werden, auf welchem Wege die Ausbreitung der Entzündung stattgefunden hat.

Tabelle 34: Sekundäre Hypophysitis: Fortgeleitete Entzündungen

Fortgeleitete Entzündungen				
	Hämatogen fortgeleitet	Lokal fortgeleitet	Unklare Ursache	Gesamt
Anzahl	3	5	4	12
Prozent [%] innerhalb Gruppe	25,0	41,7	33,3	100
Prozent [%] Gesamtkollektiv	0,9	1,5	1,2	3,6

Die Ursprungsinfektion bei fortgeleiteten Entzündungen bestand in 66,7% in einer Endokarditis und in 33,3% in einer Sigmadivertikulitis.

Infektionen, welche sich aus der Nachbarschaft ausbreiteten waren in 40% eine Aspergillose und in 60% eine Meningitis.

Tabelle 35: Ursprungsinfektion bei fortgeleiteten Entzündungen

Ursprungsinfektion bei fortgeleiteten Entzündungen				
Ursprungsinfektion der fortgeleiteten Entzündung		Anzahl	Prozent [%] innerhalb fortgeleitete Entzündung	Prozent [%] innerhalb hämatogen/lokal fortgeleitet
Hämatogen fortgeleitete Infektion	Endokarditis	2	25	66,7
	Sigmadivertikulitis	1	12,5	33,3
Lokal fortgeleitete Infektion	Aspergillose	2	25	40
	Meningitis	3	37,5	60
Gesamt		8	100	200

In den Gruppen der fortgeleiteten Entzündungen und der Hypophysenabszesse lagen insgesamt fünf Sektionen vor, wobei alle in der Gruppe der fortgeleiteten Entzündungen vorkamen. Die Ursache der fortgeleiteten Entzündung war dabei in zwei Fällen (16,7%) eine Sepsis (einmal auf Grund einer Endokarditis, einmal auf Grund einer Sigmadivertikulitis) und in drei Fällen (25%) eine Meningitis. Betrachtet man die Jahresangabe der Probenentnahme, so ist zu vermerken, dass fortgeleitete Entzündungen seit dem Jahr 2000 per Operationsbefund diagnostiziert wurden. Sektionsfälle mit dieser Diagnose sind seit 2003 nicht mehr aufgetreten.

Tabelle 36: Fortgeleitete Entzündungen und Hypophysenabszesse abhängig vom Befundungsmaterial

Fortgeleitete Entzündungen und Hypophysenabszesse: Befundungsmaterial			
	Fortgeleitete Entzündung (sicher und wahrscheinlich sekundäre Hypophysitis)	Hypophysenabszess (sicher und wahrscheinlich sekundäre Hypophysitis)	Gesamt
Operation	8	15	23
Sektion	5	0	5
Gesamt	13	15	28

Tabelle 37: Ursprungsinfektion bei fortgeleiteten Entzündungen bezogen auf Sektionshypophysen

Ursache der fortgeleiteten Entzündung bei Sektionshypophysen			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe fortgeleitet	Prozent [%] Gesamt
Sepsis	2	16,7	0,6
Meningitis	3	25	0,9
Gesamt	5	41,7	1,5

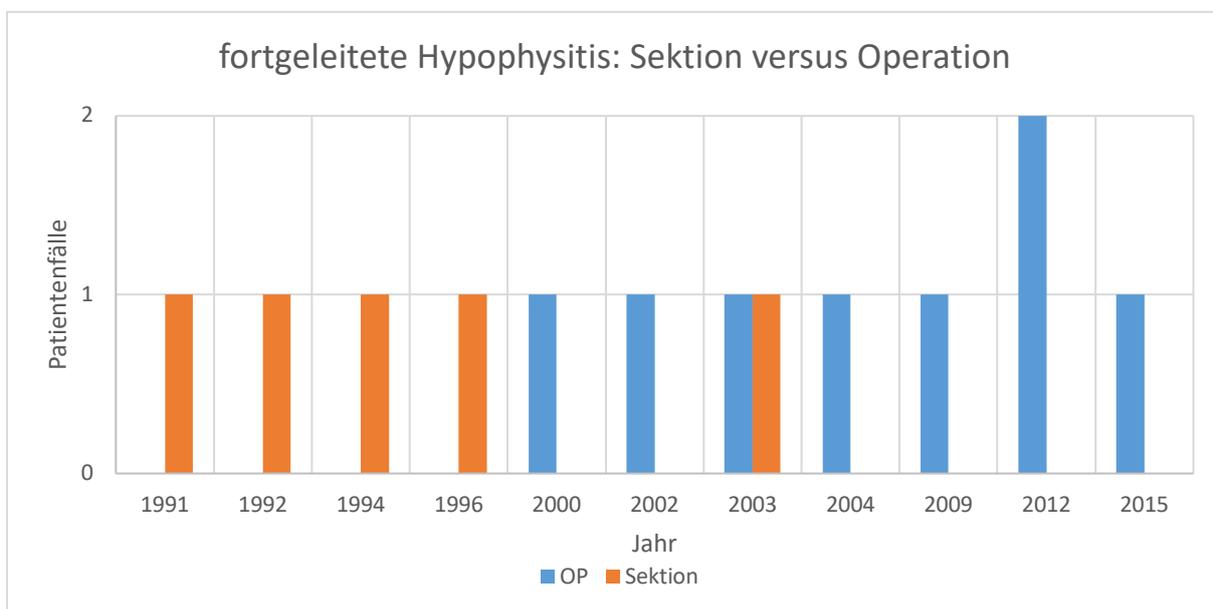


Abbildung 24: Fortgeleitete Hypophysitis: Sektion versus Operation

In der Gruppe der Hypophysenabszesse kann keine signifikante Prävalenz in der Geschlechterverteilung ermittelt werden (Exakter Binomialtest, $p=0,424$, $n=14$).

Tabelle 38: Test auf Binomialverteilung des Geschlechts bei Hypophysenabszessen

Test auf Binomialverteilung des Geschlechts bei Hypophysenabszessen				
	Anzahl Patienten	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Männlich	5	0,36	0,5	0,424
Weiblich	9	0,64		
Gesamt	14	1,00		

4.2.2.3 Sekundäre Hypophysitis: tumorassoziierte Entzündungen

Tumoröse Läsionen stellen eine weitere Ursache für entzündliche Prozesse in der Hypophyse dar. In dem vorliegenden Datensatz kam es in 13,1% der Patientenfälle (N=44) auf Grund eines Tumors zu einer sekundären Hypophysitis, wobei als einzelne Tumoren Kraniopharyngeome (6,8%), Adenome (4,2%), Germinome (1,5%), Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms (0,3%) und ein Spindelzellonkozytom (0,3%) vorkamen. Folgende Adenomtypen wurden dabei verzeichnet: gonadotropes Adenom (0,6%), azidophiles Stammzelladenom (0,3%), ACTH-Zelladenom (0,6%), Nullzelladenom (0,6%), Prolaktinzelladenom (1,5%), gemischtes STH/Prolaktin-Zelladenom (0,3%) und STH-Zelladenom (0,3%).

Tabelle 39: Sekundäre Hypophysitis: Tumorassoziierte Entzündungen

Tumorassoziierte Entzündungen						
	Germinom	Kranio- pharyngeom	Adenom	Metastase PEK	Spindelzell- onkozytom	Gesamt
Anzahl	5	23	14	1	1	44
Prozent [%] innerhalb Gruppe	11,4	52,3	31,8	2,3	2,3	100
Prozent [%] Gesamt- kollektiv	1,5	6,8	4,2	0,3	0,3	13,1

Betrachtet man nur die Tumorarten der Adenome, der Germinome und der Kraniopharyngeome, so ist zu beobachten, dass die Häufigkeit der einzelnen Tumordiagnosen signifikant von der Normalverteilung abweicht ($p=0,003$). Die einer gleichmäßigen Verteilung läge die erwartete Häufigkeit bei 14 Fällen pro Tumorart. Die Anzahl der Germinome wich dabei genauso stark von der erwarteten Anzahl ab, wie die der Kraniopharyngeome.

Tabelle 40: Chi-Quadrat-Test mit Betrachtung der Adenome, der Germinome und der Kraniopharyngeome

Chi-Quadrat-Test mit Betrachtung der Adenome, der Germinome und der Kraniopharyngeome	
Tumorassoziierte Entzündungen	
Chi-Quadrat	11,571 ^a
df (degrees of freedom)	2
Asymptotische Signifikanz	0,003

a. Bei 0 Zellen (0,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 14,0.

Tabelle 41: Tumorassoziierte Entzündungen: Adenomtypen

Adenomtypen			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Azidophiles Stammzelladenom	1	7,1	0,3
Gemischtes STH-Prolaktin-Zelladenom	1	7,1	0,3
STH-Zelladenom	1	7,1	0,3
Gonadotropes Adenom	2	14,3	0,6
ACTH-Zelladenom	2	14,3	0,6
Nullzelladenom	2	14,3	0,6
Prolaktinzelladenom	5	35,7	1,5
Gesamt	14	100	4,2

In der Gruppe der Patienten mit einer Kraniopharyngeomdiagnose waren neun Patienten zwischen 0 und 19 Jahre, vier Patienten zwischen 20 und 39 Jahre, acht Patienten zwischen 40 und 49 Jahre und ein Patient zwischen 60 und 79 Jahre alt.

Die Geschlechterverteilung war nahezu ausgeglichen bei zwölf weiblichen und elf männlichen Patienten.

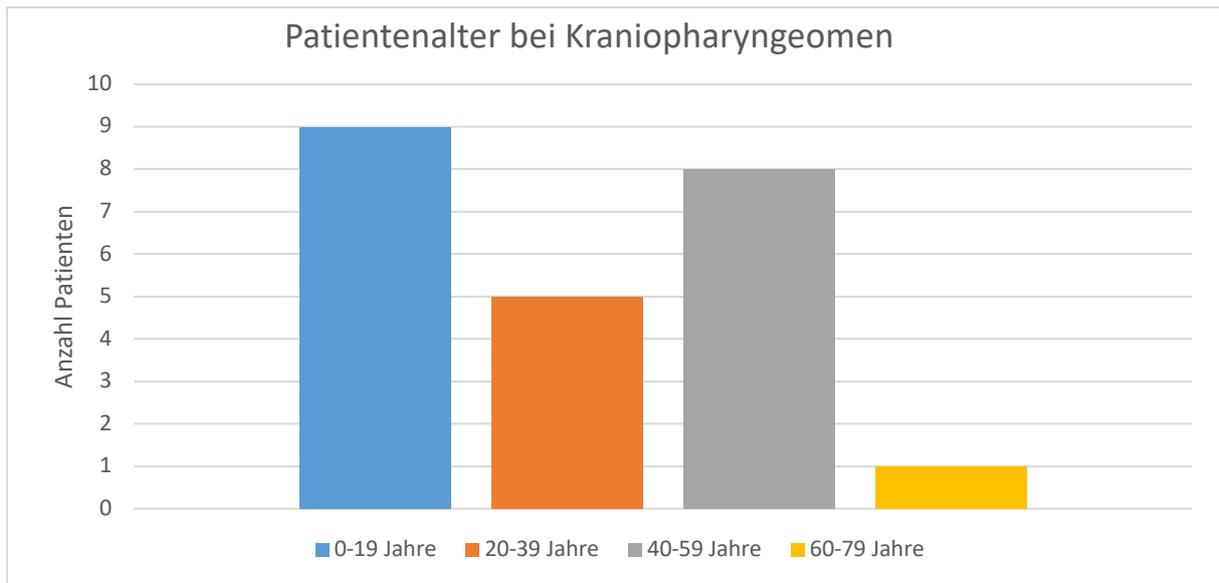


Abbildung 25: Patientenalter bei Kraniopharyngeomen

Das Alter der Germinompatienten lag zwischen neun und 47 Jahren, wobei drei Patienten (60%) 12 Jahre und jünger waren. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten lag bei 4:1.

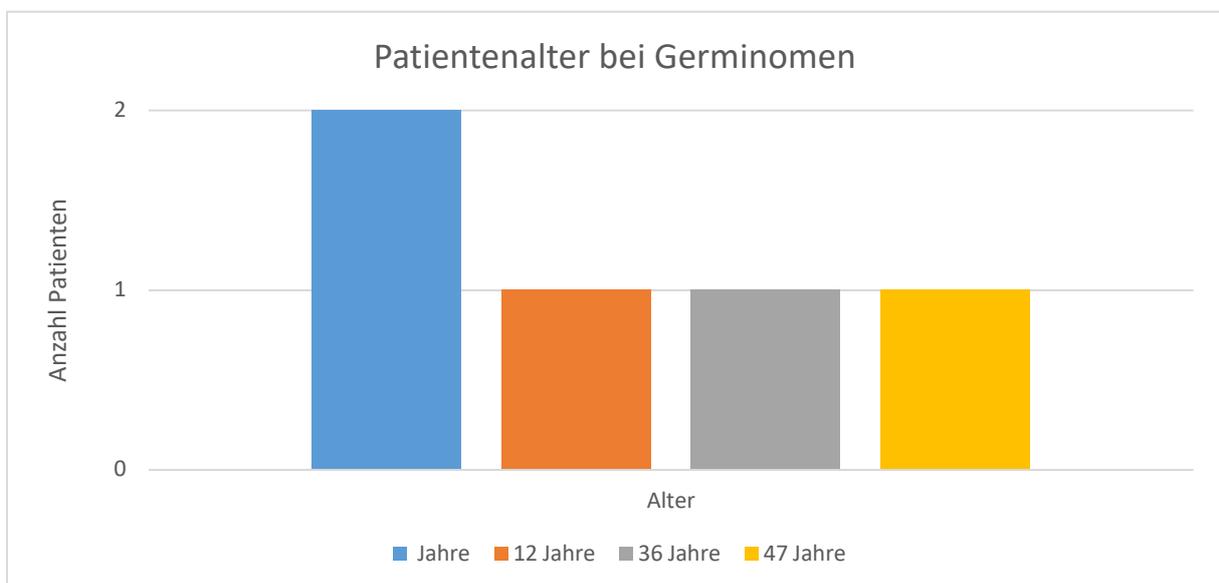


Abbildung 26: Patientenalter bei Germinomen

4.2.2.4 Sekundäre Hypophysitis: tumorähnliche Entzündungen

Tumorähnliche Entzündungen machten 5,3% aller Hypophysitisfälle aus. Solche Läsionen sind das Xanthogranulom, beziehungsweise xanthomatöse Entzündungen (50%) und die

Langerhans-Zell-Histiozytose (50%). Alle Diagnosen wurden im Zuge eines operativen Eingriffes gestellt.

Tabelle 42: Sekundäre Hypophysitis: Tumorähnliche Entzündungen

Tumorähnliche Entzündungen			
	Xanthogranulom / xanthomatöse Entzündung	Langerhans-Zell- Histiozytose	Gesamt
Anzahl	9	9	18
Prozent [%] innerhalb Gruppe	50,0	50,0	100
Prozent [%] Gesamtkollektiv	2,7	2,7	5,3

Der Altersdurchschnitt bei Patienten mit Langerhans-Zell-Histiozytose lag bei 21,8 Jahren. Dabei waren fünf Patienten 19 Jahre oder jünger und jeweils zwei Patienten in den Alterskategorien 20 bis 39 Jahre und 40 bis 59 Jahre.

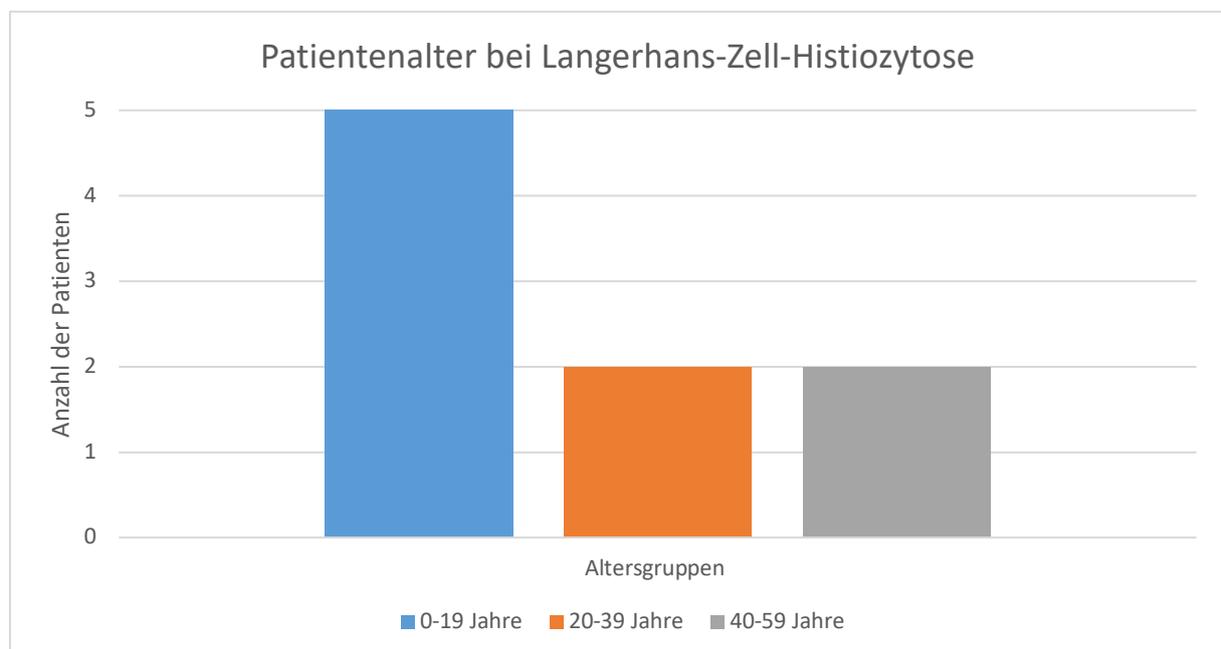


Abbildung 27: Patientenalter bei Langerhans-Zell-Histiozytose

Betrachtet man die Geschlechterverteilung in der Patientengruppe mit einer Langerhans-Zell-Histiozytose, so waren fünf Frauen und vier Männer betroffen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug also 1,25:1.

Tabelle 43: Langerhans-Zell-Histiozytose: Geschlechterverteilung

Langerhans-Zell-Histiozytose: Geschlechterverteilung			
	Männer	Frauen	Gesamt
Anzahl	4	5	9
Prozent [%] innerhalb Gruppe	44,4	55,6	100
Prozent [%] Gesamtkollektiv	1,2	1,5	2,7

4.2.2.5 Sekundäre Hypophysitis: generalisierte Infektionen

Bei Hypophysitiden auf Grund einer generalisierten Infektion wurden vier Fälle von Tuberkulose (30,8%), drei Fälle von AIDS (23,1%), ebenfalls drei Fälle einer generalisierten Sarkoidose (23,1%), zwei Herpes Simplex-Infektionen (15,4%) und ein Fall von Morbus Crohn (7,7%) erfasst.

Tabelle 44: Sekundäre Hypophysitis: Generalisierte Infektionen

Generalisierte Infektionen			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv
M. Crohn	1	7,7	0,3
Herpes Simplex	2	15,4	0,6
AIDS	3	23,1	0,9
Sarkoidose	3	23,1	0,9
TBC	4	30,8	1,2
Gesamt	13	100	3,9

In sechs der 13 Hypophysitiden bei generalisierten Entzündungen lag eine Sektion vor (46,2%). Dabei waren die auslösenden Erkrankungen in drei Fällen HIV (23,1%), in einem Fall eine Tuberkulose (7,7%) und in zwei Fällen eine generalisierte Herpes simplex Infektion

(15,4%). Damit sind 30% aller Sektionsfälle (n=20) im Zuge einer generalisierten Infektion entstanden, wobei diese Untergruppe 3,9% des Gesamtkollektives ausmachte.

Tabelle 45: Sektionshypophysen bei generalisierten Infektionen

Sektionshypophysen bei generalisierten Entzündungen						
	AIDS	Tuber- kulose	Sarkoidose	Herpes Simplex	M. Crohn	Gesamt
Anzahl	3	1	0	2	0	6
Prozent [%] innerhalb Gruppe fortgeleitete Entzündung	23,1	7,7	0	15,4	0	46,2
Prozent [%] innerhalb Gruppe Sektion	50	16,7	0	33,3	0	100

Die drei AIDS-assoziierten Hypophysitisfälle kamen im Zeitraum von 1992 bis 1996 vor. Die Ursachen für die hypophysäre Inflammationsreaktion waren dabei eine Zytomegalieinfektion, eine Kryptokokkose und ein Hypophyseninfarkt mit Nekrosen und Vernarbungen als Folge.

Tabelle 46: Generalisierte Infektionen: AIDS-assoziierte Hypophysitis

AIDS-assoziierte Hypophysitis				
	Sektionsjahr	Geschlecht	Alter	Voraussichtliche Hypophysitisursache
Patient 1	1992	W	28	Zytomegalieinfektion
Patient 2	1994	M	44	Nekrose auf Grund von Hypophyseninfarkt
Patient 3	1996	M	52	Kryptokokkose

Alle vier Patienten mit einer Tuberkulose-assoziierten Hypophysitis waren weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 29,3 Jahre. In nur einem Fall wurde die Diagnose durch eine Sektion gesichert. In den anderen drei Fällen wurde auf Grund der histologischen Erscheinung und der Herkunft der Patienten eine Tuberkulose vermutet, welche in einem Fall zu einem späteren Zeitpunkt nachgewiesen wurde.

4.2.2.6 Sekundäre Hypophysitis: Zusammenhang zur Anamnese

In 22 der 253 Fälle mit sekundärer Hypophysitis konnten klinische Daten aus der Anamnese analysiert werden. Dabei lag in 17 Fällen ein Diabetes insipidus, und jeweils in einem Fall ein Sjögren-Syndrom, ein Diabetes mellitus, ein M. Wegener und eine chronische Hepatitis B vor.

Ein zentraler Diabetes insipidus wurde in fünf Fällen mit Rathke-Zysten, in zwei Fällen mit fortgeleiteten Entzündungen unklarer Ursache, in jeweils zwei Fällen mit germinomassoziierter und mit Langerhans-Zell-Histiozytose-assoziiierter Hypophysitis, in jeweils einem Fall bei generalisierter Entzündung bei Morbus Crohn und bei einer kraniopharyngeomassozierten Entzündung, sowie jeweils in zwei Fällen bei Abszessen ohne Ursachenbestimmung und nicht sicher klassifizierbaren sekundären Hypophysitiden dokumentiert.

Tabelle 47: Zusammenhang zwischen sicher sekundärer Hypophysitis und Anamnese

Zusammenhang zwischen sicher sekundärer Hypophysitis und Anamnese		
Klinische Diagnose	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Entzündungsform
Diabetes insipidus	17	77,3
Sjögren-Syndrom	1	4,5
Diabetes mellitus	1	4,5
Hepatitis B	1	4,5
M. Wegener	1	4,5

Tabelle 48: Zusammenhang zwischen sicher sekundärer Hypophysitis und zentralem Diabetes insipidus

Zusammenhang zwischen sicher sekundärer Hypophysitis und zentralem Diabetes insipidus				
Sekundäre Hypophysitis		Anzahl	Prozent [%] innerhalb Entzündungsform	Prozent [%] innerhalb Gruppe Diabetes insipidus
Begleithypophysitis Rathke-Zyste		5	22,7	29,4
Fortgeleitete Entzündung unklare Ursache		2	9,1	11,8
Tumorassoziierte Entzündung	Germinom	2	9,1	11,8
	Kraniopharyngeom	1	4,5	5,9
Tumorähnliche Entzündung Langerhans-Zell-Histiozytose		2	9,1	11,8
Generalisierte Entzündung M. Crohn		1	4,5	5,9
Abszess unklarer Ursache		2	9,1	11,8
Nicht sicher klassifizierbar		2	9,1	11,8
Gesamt		17	77,3	100

4.2.3 Wahrscheinlich Sekundäre Hypophysitis

In sieben Fällen wurde eine sekundäre Hypophysitis für wahrscheinlich erachtet, allerdings konnte eine primäre Ätiologie nicht sicher ausgeschlossen werden. Unter diesen Fällen befanden sich zwei, die nicht weiter klassifiziert werden konnten und jeweils ein Fall mit einer Zyste, einem Abszess unklarer Ursache, einer lokal fortgeleiteten Entzündung, einer tumorassoziierten Entzündung und einer tumorähnlichen Läsion.

Tabelle 49: Wahrscheinlich Sekundäre Hypophysitis

Wahrscheinlich Sekundäre Hypophysitis			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Zyste	1	14,3	0,3
Lokal fortgeleitete Entzündung	1	14,3	0,3
Tumorassoziierte Entzündung	1	14,3	0,3
Tumorähnliche Entzündung	1	14,3	0,3
Abszess unklarer Ursache	1	14,3	0,3
Nicht sicher klassifizierbar	2	28,6	0,6
Gesamt	7	100	2,1

4.2.4 Hypophysitis mit unklarer Ursache

Nicht in allen Patientenfällen war eine eindeutige Klassifizierung der vorliegenden entzündlichen Läsion möglich. Insgesamt lagen sieben Fälle (2,1%) vor, bei denen die Ätiologie der Entzündung nicht zu bestimmen war. Dabei scheiterte die Klassifizierung in einem Fall an der Aufbereitung des Probenmaterials, da nicht ausreichend Gewebe vorlag (0,3%). In den restlichen sechs Fällen konnte anhand des vorliegenden Präparats keine Diagnose festgelegt werden (1,8%).

Tabelle 50: unklare Entzündungen

Unklare Entzündungen			
	Mangelhaftes Probenmaterial	Diagnosefindung	Gesamt
Anzahl	1	6	7
Prozent [%] innerhalb Gruppe	14,3	85,7	100
Prozent [%] Gesamtkollektiv	0,3	1,8	2,1

4.2.5 Zweitdiagnosen

In 13,1% aller Hypophysitisfälle gab es neben der Diagnose einer entzündlichen Läsion noch eine zweite Diagnose, welche unabhängig von der ersten war.

Solche Zweitdiagnosen waren Adenome (61,4%), Zysten (13,6%), Sinusitiden (4,5%), Abszesse (4,5%) und in jeweils einem Fall eine Nekrose (2,3%), ein Pituizyтом (2,3%), ein sinunasaler Polyp (2,3%), eine Tuberkulose (2,3%), ein Kraniopharyngeom (2,3%), eine Colitis ulcerosa (2,3%) und eine Langerhans-Zell-Histiozytose (2,3%).

Tabelle 51: Zweitdiagnosen

Zweitdiagnosen			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb Gruppe	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Adenom	27	61,4	8,0
Zyste	6	13,6	1,8
Sinusitis	2	4,5	0,6
Abszess	2	4,5	0,6
Nekrose	1	2,3	0,3
Pituizyтом	1	2,3	0,3
Sinunasaler Polyp	1	2,3	0,3
Tuberkulose	1	2,3	0,3
Kraniopharyngeom	1	2,3	0,3
Colitis ulcerosa	1	2,3	0,3
Langerhans-Zell-Histiozytose	1	2,3	0,3
Gesamt	44	100	13,1

Zwölf der Adenomzweitdiagnosen kamen neben einer sicher primären Hypophysitis vor, elf davon neben einer lymphozytären Entzündung. In der Gruppe der wahrscheinlich primären Hypophysitiden kam ein Fall von einer Adenomzweitdiagnose vor.

Tabelle 52: Zweitdiagnose Adenom neben sicher primärer Hypophysitis

Zweitdiagnose Adenom neben sicher primärer Hypophysitis			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb primärer Hypophysitis	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Lymphozytäre Hypophysitis	11	21,6	3,3
Granulomatöse Hypophysitis	1	1,9	0,3
Gesamt	12	23,5	3,6

Tabelle 53: Zweitdiagnose Adenom neben wahrscheinlich primärer Hypophysitis

Zweitdiagnose Adenom neben wahrscheinlich primärer Hypophysitis			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb primärer Hypophysitis	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Lymphozytäre Hypophysitis	0	0	0
Granulomatöse Hypophysitis	1	5,6	0,3
Gesamt	1	5,6	0,3

Neben einer sicher sekundären Hypophysitis traten in 13 Fällen Adenome unabhängig dazu auf, vier als Zweitdiagnose zu Zysten, jeweils eines neben einer tumorähnlichen Läsion und einer generalisierten Infektion. Sieben Adenome wurden zusätzlich zu einer sicher sekundären Hypophysitis aufgrund einer Voroperation diagnostiziert.

Tabelle 54: Zweitdiagnose Adenom neben einer sicher sekundären Hypophysitis

Zweitdiagnose Adenom neben einer sicher sekundären Hypophysitis			
	Anzahl	Prozent [%] innerhalb sekundärer Hypophysitis	Prozent [%] Gesamtkollektiv
Zyste	4	1,6	1,2
Tumorähnliche Entzündung	1	0,4	0,3
Generalisierte Infektion	1	0,4	0,3
Voroperation	7	2,7	2,1
Gesamt	13	5,1	3,9

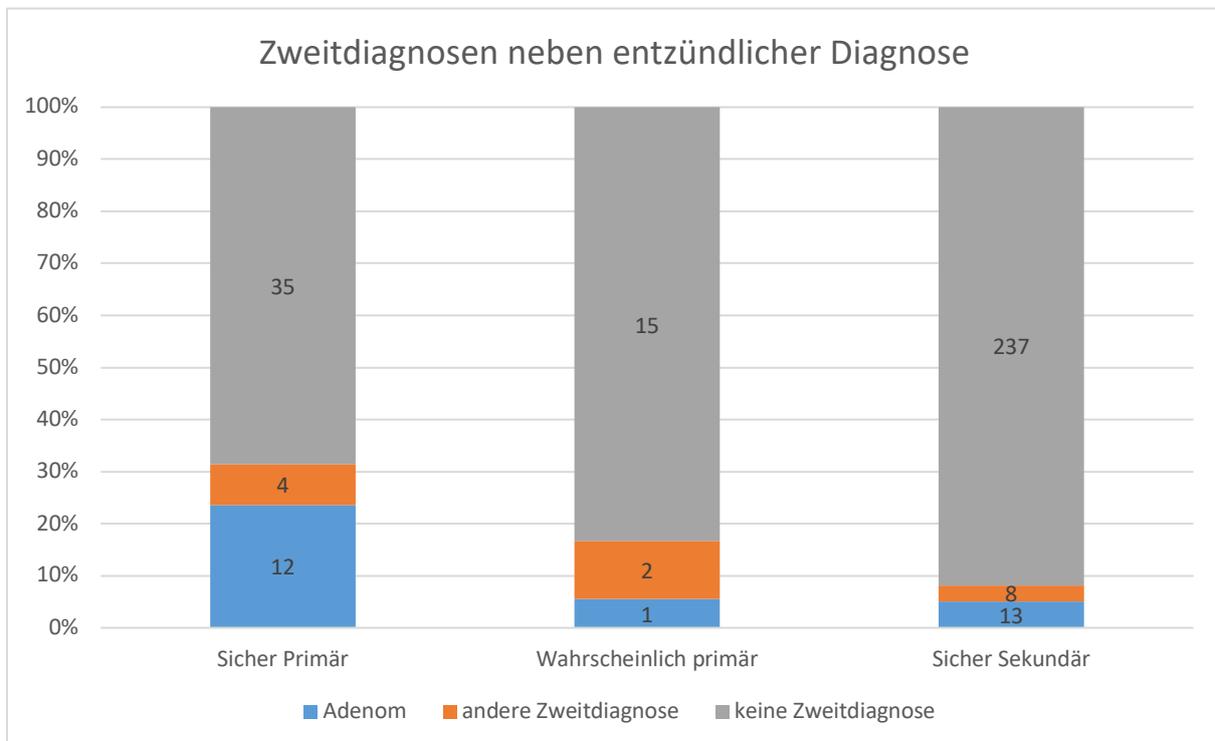


Abbildung 28: Zweitdiagnosen neben entzündlicher Diagnose

5. Diskussion

5.1 Methodik

Die beschriebenen Daten stammen aus einem Kollektiv, welches über einen Zeitraum von 48 Jahren zusammengestellt worden ist. In dieser Zeit haben sich sowohl die diagnostischen Methoden, als auch die Therapiemittel verändert und weiterentwickelt. Durch die exaktere Bildgebung präoperativer Scans werden heutzutage Läsionen früher erkannt und eventuelle Zweitläsionen oder Entzündungsursachen häufiger diagnostiziert.

Zudem wurden in der Datenbank nur solche Fälle aufgenommen, bei denen eine Exstirpation vorgenommen worden ist und somit eine histologische Diagnosesicherung erfolgen konnte. Fälle, bei denen ohne Gewebeentnahme eine antiinflammatorische Therapie auf Grund der klinischen Daten und der Bildgebung erfolgte, wurden in diesem Kollektiv nicht beachtet.

Des Weiteren lagen in vielen Fällen keine klinischen Patientendaten vor. Somit war eine sichere Diagnosestellung nicht immer möglich, besonders bezogen auf die sicher primären granulomatösen Hypophysitiden. Eine vollständige nachträgliche Datenerhebung war nicht in allen Fällen möglich, da die entsprechenden behandelnden Ärzte nicht alle kontaktiert werden konnten.

Zudem gibt es in vielen publizierten Klassifikationen eine Unterteilung der Hypophysitisformen anhand der Lokalisation innerhalb der Hypophyse. Dabei können entweder isoliert die drei Teilbereiche der Hypophyse (Adenohypophyse, Neurohypophyse und Stiel-Infundibulum) oder Abschnitte gemeinsam befallen sein (Saeger, 2016b).

Zu Beginn wurde nur von einer Beteiligung der Adenohypophyse ausgegangen, welche weiterhin die häufigste ist. Als dann herausgefunden wurde, dass auch die anderen Bereiche der Hypophyse befallen sein können, wurde die Klassifikation erweitert. Jedoch ist hier anzumerken, dass eine sichere Einteilung in dieser Klassifikation auf Grund der Abhängigkeit von dem Operationsgebiet und der Größe der Probenentnahme nicht immer möglich ist (Caturegli et al., 2005).

Da bei dem Großteil der Fälle in unserem Kollektiv keine Angaben bezüglich der Lokalisation der Probeentnahme dokumentiert und die Proben nicht alle zugänglich waren, wurde diesem Bereich der Klassifikation keine weitere Beachtung geschenkt.

Ein weiterer Aspekt, der kritisch betrachtet werden sollte, ist, dass es keine im Tumorregister dokumentierte Verfolgung des Krankheitsverlaufs nach der Diagnosestellung gab. Im Falle von Rezidiven mit eventuell anderen histologischen Diagnosen oder Therapieresistenzen auf Grund unbekannter Befunde müsste die eingangs erhobene Diagnose in Frage gestellt werden. Ein solches Follow-up liegt bei diesem Kollektiv nicht vor. Fälle, bei denen Rezidive in der Datenbank aufgenommen wurden, wurden hinsichtlich der Probeentnahme der ersten dokumentierten Biopsieuntersuchung zugeteilt. Unterschied sich die Diagnose der Rezidivoperation von der vorangegangenen, so wurde der Fall eingehend analysiert und je nach Sicherheit der Diagnosen als sicher, wahrscheinlich oder nicht klassifizierbar beziehungsweise unklar eingeteilt.

Somit konnte zwar die meisten, aber nicht alle Patientenfälle anhand des vorliegenden histologischen Materials exakt diagnostiziert werden.

5.2 Gesamtzahlen

Bisherige Veröffentlichungen des deutschen Hypophysentumorregisters sprechen von etwa 1% der operativen Eingriffe in der Sellaregion, die eine entzündliche Läsion der Hypophyse ausmachen (Saeger, 2016b).

Die Auswertung der Daten von 1970 bis 2018 ergaben einen Prozentsatz von 1,8% des Gesamtkollektivs. Dieser liegt also leicht über dem bisher veröffentlichten Wert.

Die Zahl der registrierten Entzündungsfälle pro Jahr ist seit 1985 angestiegen, was zum einen durch einen Anstieg der eingegangenen Patientenfälle mit hypophysären Läsionen zu erklären ist, zum anderen werden, wie bereits erläutert durch bessere Bildgebung und höhere Mikroskopauflösung mehr Läsionen entdeckt und diese genauer befundet.

Die Auswertungen der Daten unseres Gesamtkollektivs ergab einen Anteil an weiblichen Patienten mit entzündlichen Läsionen der Sellaregion von 66,8%. Frauen waren damit signifikant häufiger von Hypophysitiden betroffen als Männer.

Das Durchschnittsalter aller Patienten mit Entzündungen der Hypophyse lag bei 40 Jahren, wobei Frauen mit 38,2 Jahren bei der Diagnosestellung etwas jünger als Männer waren, bei welchen das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 42,2 Jahre betrug.

Signifikante Abweichungen von der Normverteilung fanden sich bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 20 und 39 Jahren und bei Männern zwischen 40 und 59 Jahren. In

beiden Gruppen lagen signifikant mehr Entzündungsfälle vor, wodurch geschlussfolgert werden könnte, dass Frauen häufiger in jüngeren Jahren als Männer erkranken. Diese Beobachtung wird in den einzelnen Kategorien nochmals ausführlicher beleuchtet.

Insgesamt wurden 5,9% aller Hypophysitisdiagnosen im Zuge einer Sektion bestimmt. Dabei lautete die Diagnose in 30% der Fälle wahrscheinlich oder sicher primäre Hypophysitis und in 70% der Fälle wahrscheinlich oder sicher sekundäre Hypophysitis.

Die Befunde des Gesamtorganismus waren nicht mehr aus allen Akten zu entnehmen.

Bei drei der sechs primären Sektionsdiagnosen war die Todesursache dokumentiert und stand in keinem Zusammenhang mit der sellären Erkrankung. Es handelte sich in zwei Fällen um Herzversagen, in einem Fall um ein Polytrauma.

In 78,6% der Fälle mit sekundären Entzündungsdiagnosen war eine Todesursache in den Daten dokumentiert, welche in 100% mit der hypophysären Entzündung assoziiert war. Dabei handelte es sich um generalisierte Erkrankungen und fortgeleitete, purulente Entzündungen. Daraus könnte sich schließen lassen, dass die Mortalitätsrate von primären auf die Hypophyse beschränkten Entzündungen deutlich geringer ist, als die Mortalitätsrate von generalisierten oder fortgeleiteten Infektionen, welche zu einer Begleithypophysitis führen können.

Die Anzahl der Sektionshypophysen nahm im Laufe der Zeit ab, was durch eine verbesserte Diagnostik und generelle Optimierung der Therapie von infektiösen Erkrankungen zu erklären ist. Allerdings ist hier auch noch anzumerken, dass es sich bei den Sektionshypophysen um ein unselektiertes Kollektiv handelte. Das heißt, dass hier vorwiegend Hypophysen untersucht wurden, welche keinerlei klinischen Hinweis auf eine hypophysäre Läsion oder Störung aufwiesen.

5.3 Klassifikation

5.3.1 Primäre Hypophysitis

Von allen sellären Operationen wird in 0,38 bis 1,1% der Fälle die Diagnose der primären Hypophysitis gestellt (Buxton and Robertson, 2001).

In unserem Kollektiv wurde im Zeitraum von 1970 bis 2018 in 0,28% der sellären Operationen die Diagnose einer sicher primären Hypophysitis und in 0,1% der Fälle eine wahrscheinlich primäre Hypophysitisdiagnose gestellt. Fasst man beide Gruppe zusammen, so

kommt man auf einen Prozentsatz von 0,38% und liegt damit in dem bereits von Buxton und Robertson beobachteten Spektrum.

Dabei wurden laut Gubbi et al. 4% der idiopathischen Hypophysitisdiagnosen im Zuge eines Sektionsbefundes gestellt (Gubbi et al., 2018). In unserem Kollektiv lag der Prozentwert für Sektionshypophysen bei sicher primären entzündlichen Läsionen bei 9,6% und bei wahrscheinlich primären Entzündungen bei 5,6%. Betrachtet man alle idiopathischen Hypophysitiden zusammen, so erhält man einen Wert für die Sektionsbefunde von 8,6% und liegt somit über dem von Gubbi et al. ermittelten Wert.

Hierzu muss man allerdings sagen, dass Gubbi et al. in ihr Kollektiv auch solche Fälle einbezogen haben, die nicht histologisch belegt waren und nur anhand klinischer Symptome diagnostiziert wurden. Nur 63% aller Diagnosen waren per Biopsat gesichert. Würde man also die 33% aller Fälle ausklammern, welche nicht histologisch gesichert waren, so käme man auf einen Prozentsatz von 6,0% für Sektionshypophysen und läge damit näher an dem in unserem Kollektiv ermittelten Wert, welcher sich nur aus histologisch gesicherten Diagnosen zusammensetzt.

In früherer Veröffentlichungen ging man davon aus, dass hauptsächlich Frauen von der primären Hypophysitis betroffen sind mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von bis zu 8:1 (Cheung et al., 2001). Dabei waren typischerweise Frauen in der Schwangerschaft oder in der frühen postpartalen Phase betroffen. Seither wurden allerdings auch viele Fälle von einer primären Hypophysitis bei Männern und bei Frauen unabhängig von einer Schwangerschaft beschrieben (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Untersuchungen an größeren Kollektiven von primären Hypophysitispatienten von 16 bis 31 Personen ergaben, dass die Erkrankung in 18,8% bis 30% der Fälle mit einer Schwangerschaft oder dem postpartalen Zeitraum assoziiert war. Das Verhältnis von Frauen zu Männern war in diesen Studien nahezu ausgeglichen (Leung et al., 2004, Tashiro et al., 2002, Gutenberg et al., 2006).

Eine aktuellere deutsche Studie mit 67 primären Hypophysitispatienten ergab ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 3:1 und einen Zusammenhang mit Schwangerschaften bei 11% der Frauen (Honegger et al., 2015).

In unserem Kollektiv lag das Verhältnis von Frauen zu Männern in der Gruppe der sicher primären Hypophysitiden bei 1,5:1 und somit lag keine signifikante weibliche Prävalenz vor.

In Hypophysentumorregister lagen keine Angaben bezüglich einer Schwangerschaft vor. Betrachtet man die Altersverteilung in dieser Patientengruppe, so fällt auf, dass 48,1% der Frauen zwischen 17 und 39 Jahren bei der Diagnosestellung waren, sich also im gebärfähigen Alter befanden.

Der Anteil der Männer unter 40 Jahren lag bei 29% und war somit deutlich geringer, als der der Frauen. Somit ist ein Zusammenhang einiger dieser Diagnosen mit einer Schwangerschaft durchaus denkbar, wobei anhand der vorliegenden Daten diesbezüglich keine sicheren Aussagen getroffen werden können.

Störungen des hypothalamisch-neurohypophysären Systems können, wie bereits beschrieben, zu einem zentralen Diabetes insipidus führen. Imura et al. vermuteten, dass eine lymphozytäre Infundibuloneurohypophysitis eine häufige Ursache für das ist, was bisher als idiopathischer Diabetes insipidus angesehen wurde (Imura et al., 1993).

Es wurde aber auch von Fällen berichtet, bei denen ein lymphozytäres Infiltrat nur in der Adenohypophyse bestand und es trotzdem zur Ausprägung eines Diabetes insipidus kam. Hierbei wurde eine Kompression des Hypophysenstiels durch die Entzündung beziehungsweise den operativen Eingriff zur Elimination derselben als Ursache vermutet, welche eine Behinderung des Hormontransportes im Hypophysenstiel zur Folge hatte (Hashimoto et al., 1997).

Scanarini et al. berichteten ebenfalls von einem Diabetes insipidus in Zusammenhang mit einer granulomatösen Hypophysitis, wobei hier gleichermaßen eine Druckatrophie des Stiels durch die Granulome als Ursache angesehen wurde (Scanarini et al., 1989).

In der Veröffentlichung von Tashiro et al. geht man von einer anderen ursächlichen Pathologie aus, welche zu einer Entzündung der Adenohypophyse mit Ausprägung eines Diabetes insipidus führt. Ihnen zu Folge ist es wahrscheinlicher, dass die Entzündung ursprünglich im Hinterlappen lokalisiert war und dann auf den Vorderlappen übergegriffen hat, als dass eine Adenohypophysitis die Ursprungsläsion war, die die Neurohypophyse befallen hat (Tashiro et al., 2002).

In unserem Kollektiv lag in 17,3% der primären Hypophysitisfälle ein Diabetes insipidus vor, wobei es sich bei allen Entzündungen um lymphozytäre Infiltrationen handelte. Bei den anderen Fällen lag keine Dokumentation bezüglich eines Diabetes insipidus vor, weshalb hier keine fundierte Aussage getroffen werden kann. Allerdings legt diese Verteilung die Vermutung nahe, dass, wie auch in anderen Veröffentlichungen beobachtet, ein Diabetes

insipidus ein Hauptmerkmal vor allem im Zusammenhang mit einer lymphozytären Hypophysitis darstellt.

Die Problematik der Uneinigkeit in Bezug auf die Subkategorisierung der primären Hypophysitiden wurde bereits beschrieben.

In unserer Klassifikation unterteilen wir primären Hypophysitiden in lymphozytäre und in granulomatöse Entzündungsformen.

Die von manchen Autoren als primär klassifizierte xanthomatöse Hypophysitis (Caturegli et al., 2005, Gutenberg et al., 2006), findet sich in unserer Einteilung als sekundäre Entzündungsform wieder, welche in dem Kapitel xanthomatöse Hypophysitis/Xanthogranulom diskutiert wird.

In unserem Kollektiv lag kein Fall von einer nekrotisierenden Hypophysitis vor. Aus diesem Grund, und da auf Grund der Seltenheit der beschriebenen Fälle (n=4 (Prete and Salvatori, 2000)) keine Festlegung vorgenommen werden kann, ob es sich hier um eine eigenständige Entzündungsform oder aber eine fortgeschrittene lymphozytäre Hypophysitis handelt, wurde diese Entzündungsform aus der vorgestellten Klassifizierung ausgeklammert.

Die Medikamenten-induzierte Hypophysitis wird von manchen Autoren als primäre Hypophysitis klassifiziert (Gubbi et al., 2018), von anderen als sekundäre Form (Caranci et al., 2020).

In unserem Kollektiv lag kein dokumentierter Fall von einer solchen Entzündungsform vor, weshalb sich diese Untergruppe auch nicht in der Klassifikation wiederfindet. In Zukunft sollte allerdings evaluiert werden, inwiefern eine durch eine identifizierte und definierte Substanz verursachte Entzündung als idiopathisch bezeichnet werden kann, oder ob die Klassifikation die Gruppe der sekundären Hypophysitiden um die Unterkategorie der Medikamenten-induzierten Hypophysitiden erweitert werden sollte.

Der Fragestellung, ob es sich bei der IgG4-assoziierten Hypophysitis um eine sekundäre Entzündung auf Grund einer generalisierten Erkrankung oder aber um eine primäre isoliert sellär auftretende Entzündungsform handelt, haben wir ein eigenes Kapitel gewidmet.

Untersuchungen an größeren Kollektiven haben ergeben, dass die lymphozytäre Hypophysitis die häufigste Form der primären Entzündungen der Hypophyse ist, gefolgt von der granulomatösen Hypophysitis (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Caturegli et al., 2005).

Die Auswertung der Daten aus unserem Kollektiv schließt sich diesen Beobachtungen an. In der Gruppe der sicher primären Hypophysitiden waren 88,5% der entzündlichen Infiltrate lymphozytärer Natur und 11,5% waren granulomatöse Entzündungen. Demzufolge lässt sich anhand unseres Kollektivs feststellen, dass die lymphozytäre Hypophysitis signifikant häufiger auftrat, als die granulomatöse Entzündungsform.

5.3.1.1 Lymphozytäre Hypophysitis

Zu Beginn der Veröffentlichungen wurde ein Auftreten der lymphozytären Hypophysitis vor allem bei jungen Frauen festgestellt. Erstmals bei einem Mann wurde diese 1987 diagnostiziert (Guay et al., 1987).

Thoudou et al. berichteten von einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 7:1, Fehn et al. von einem Verhältnis von 5:1 (Thoudou et al., 1995, Fehn et al., 1998).

In einer großen Literaturrecherche von 2005 berichteten Caturegli et al. von einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 6:1 bei der lymphozytären Adenohypophysitis, 1:1 bei der Infundibulo-Neurohypophysitis und 1,9:1 bezogen auf eine lymphozytäre Panhypophysitis (Caturegli et al., 2005). In ihrer Veröffentlichung von 2008 stellten Caturegli et al. eine deutliche Veränderung der Geschlechtsproportionen vor allem im Bereich der anterioren Entzündungen fest. Durch die Einbeziehung von Veröffentlichungen aus den Jahren 2004 bis 2008 veränderten sich die Verhältnisse auf 4,3:1 für anteriore Entzündungen, auf 1,3:1 für posteriore lymphozytäre Hypophysitiden und 1,7:1 für Mischformen (Caturegli et al., 2008). Auch in einer aktuelleren Studie aus China an einem Kollektiv von 50 Patienten mit primärer lymphozytärer Hypophysitis betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern 1,9:1 (Wang et al., 2017).

Eine deutsche Studie über primäre Hypophysitispatienten ergab ein Verhältnis von 3,8:1 mit Dominanz der weiblichen Patienten (Honegger et al., 2015).

In unserem Kollektiv betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern 1,4:1, wenn man nur die sicher primären Diagnosen betrachtet, 1,6:1, wenn man auch die wahrscheinlich primären Diagnosen betrachtet.

Damit schließt sich unsere Beobachtung der anderen Studien dahingehend an, dass Frauen häufiger betroffen sind, als Männer. Die Reduktion der Spanne zwischen weiblichen und männlichen Betroffenen lässt sich zum einen mit dem Zeitraum der Beobachtungen erklären. Zu Beginn ging man von einem Zusammenhang der lymphozytären Hypophysitis vor allem

mit Schwangerschaften aus, wodurch eventuell der Fokus nicht auf männliche Hypophysitispatienten gerichtet war und diese unter Umständen falsch diagnostiziert worden sind. Zum anderen sind im Laufe der Zeit deutlich mehr Fälle publiziert worden, wodurch eine differenziertere Bewertung möglich gemacht wurde. Dies spiegelt die Studie von Caturegli et al. von 2008 wider (Caturegli et al., 2008).

Auch die Größe des Patientenkollektivs wirkte sich auf das Ergebnis der Geschlechterverteilung aus. In der Studie von Thoudou et al. wurden insgesamt 16 Patienten mit diagnostizierter primärer lymphozytärer Hypophysitis betrachtet, in der von Fehn et al. waren es sechs Fälle. Wang et al. untersuchten 50 Patienten mit primärer lymphozytärer Hypophysitis und in unserem Kollektiv lagen 46 Patientenfälle vor, wodurch die Aussagekraft der Beobachtungen steigt.

Frauen, die von einer lymphozytären Hypophysitis betroffen sind, befinden sich häufig in der Schwangerschaft oder der postpartalen Phase, beziehungsweise der Stillzeit (Hashimoto et al., 1997).

Das erste Zielautoantigen, das bei der lymphozytären Hypophysitis identifiziert wurde, ist ein 49-kDa-Protein, das als Enolase erkannt wurde (Crock, 1998). Per Westernblot-Verfahren in Kombination mit monoklonalen Antikörpern konnte die Anwesenheit von neuronenspezifische Enolase sowohl in der Hypophyse, als auch in der Plazenta nachgewiesen werden. Somit wurde eine Verbindung zwischen Hypophysen- und Plazentaautoantigenen hergestellt, wodurch ein Auftreten einer Hypophysitis während oder nach der Schwangerschaft erklärbar ist (O'Dwyer et al., 2002).

In einer Recherche von 124 Fällen mit einer lymphozytären Hypophysitis waren 60% assoziiert mit einer Schwangerschaft, überwiegend im dritten Trimester, und der postpartalen Periode, welche als maximal 17 Monate nach der Entbindung definiert wurde (Hashimoto et al., 1997).

Caturegli et al. berichteten in ihrer Untersuchung von 211 Frauen mit einer lymphozytären Adenohypophysitis, von denen sich 69% in der Schwangerschaft oder der frühen postpartalen Phase befanden (Caturegli et al., 2008).

Auch Wang et al. konnten eine Assoziation zur Schwangerschaft herstellen. 24,2% der Frauen in ihrem Kollektiv waren schwanger oder hatten vor kurzem entbunden (Wang et al., 2017).

In bereits publizierten Auswertungen von Patientenkollektiven mit einer primären lymphozytären Hypophysitis lag der Altersdurchschnitt bezogen auf alle Patienten bei 40,7 Jahren (Honegger et al., 2015). Betrachtet man die Geschlechter separat voneinander, ergab sich ein Durchschnittsalter von 35 ± 13 Jahren der Frauen und 45 ± 14 Jahren der männlichen Erkrankten (Gubbi et al., 2018).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer sicher primären lymphozytären Hypophysitis lag in unserem Patientenkollektiv bei 43,8 Jahren und weicht damit nicht weit von dem von Honegger et al. beobachteten Altersdurchschnitt ab.

Der Altersdurchschnitt der Frauen lag in unserem Patientenkollektiv mit 39,0 Jahren unter dem der Männer (50,7 Jahre). Eine Beobachtung, die mit der von Gubbi et al. übereinstimmt (Gubbi et al., 2018).

Die Frauen befanden sich also im Durchschnitt innerhalb des gebärfähigen Alters, wodurch ein Zusammenhang mit Schwangerschaften und der postpartalen Phase beziehungsweise Stillzeit denkbar wäre, allerdings lagen uns keine dokumentierten Informationen bezüglich einer bestehenden oder gerade beendeten Schwangerschaft vor.

In etwa 20% der Fälle ist die lymphozytäre Hypophysitis assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Endokrinopathien (Hashimoto Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Hypoparathyreoiditis, Morbus Basedow, Morbus Addison), organspezifischen Erkrankungen (Vitiligo, perniziöse Anämie, Myasthenia gravis, chronische atrophische Gastritis) und nicht-organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematodes (Caturegli et al., 2005).

In dem von uns untersuchten Kollektiv lagen in vier Fällen von wahrscheinlich und sicher primärer lymphozytärer Hypophysitis Angaben zur klinischen Anamnese bezüglich bestehender Autoimmunerkrankungen vor. In jeweils einem Fall lag eine Colitis ulcerosa, eine generalisierte IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankung, ein Diabetes mellitus und ein Morbus Ormond vor.

Damit waren 6,5% der sicher primären und 11,1% der wahrscheinlich primären lymphozytären Hypophysitiden assoziiert mit einer anderen autoimmunen Erkrankung. Die deutlich geringeren Prozentwerte sind damit zu erklären, dass in den anderen Fällen lediglich keine Angaben zur klinischen Anamnese dokumentiert waren, weshalb von einem höheren Prozentsatz auszugehen ist.

Ein zentraler Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie ist ein typisches klinisches Symptom einer entzündlichen hypophysären Läsion und tritt in 16,7 bis 54% der Fälle mit lymphozytärer Hypophysitis auf (Gubbi et al., 2018, Thodou et al., 1995, Caturegli et al., 2008, Honegger et al., 2015, Khare et al., 2015, Angelousi et al., 2018, Chiloiro et al., 2017).

Wir konnten ebenfalls in neun Fällen (19,6%) mit einer sicher lymphozytären Hypophysitis und in zwei Fällen (22,2%) mit einer wahrscheinlich primären Diagnose ein Auftreten eines Diabetes insipidus registrieren. Auch dieser Prozentwert liegt wahrscheinlich unter dem realen Prozentwert der Fälle unserer Kollektivs, da in den restlichen Fällen keine Angaben bezüglich klinischer Symptomatiken dokumentiert waren.

Ob sich die für den Diabetes insipidus ursächliche Entzündung allerdings primär im Hypophysenvorderlappen befand, oder aber sekundär durch eine Hypophysitis des Hinterlappens oder Hypophysenstiels auftrat, lässt sich auf Grund des rein adenohipophysären Biopsats nicht mehr bestimmen.

5.3.1.1.1 IgG4-assozierte Hypophysitis

Die in den letzten Jahren immer bekannter gewordene IgG4-assozierte Hypophysitis stellt eine wichtige Differentialdiagnose dar. Zuvor als isoliert auftretend vermutete entzündlichen Läsionen könnten somit Teil einer generalisierten Erkrankungen gewesen sein.

Es konnte belegt werden, dass in zwölf von 29 Fällen eine zuvor als primäre Hypophysitis diagnostizierte Entzündung die Kriterien für eine IgG4-assozierte Erkrankung erfüllte und somit die zuvor erstellte Diagnose einer idiopathischen primären Hypophysitis in Frage gestellt werden muss. Dabei war die zuvor gestellte Diagnose in acht Fällen eine primär lymphozytäre Hypophysitis und in vier Fällen eine primäre Hypophysitis, die gemäß der gängigen histopathologischen Kriterien nicht klar eingeteilt werden konnte. Dabei lagen keine weiteren Angaben bezüglich der Beteiligung anderer Organe vor (Bernreuther et al., 2017).

Es wurden bereits einige Fälle einer histologisch belegter IgG4-assozierten Hypophysitis veröffentlicht. Dabei gab es Fälle mit der Beteiligung mindestens eines weiteren Organs, wobei das Durchschnittsalter der Patienten bei 62 Jahren lag.

War keine Beteiligung anderer Organe zum Zeitpunkt der histologischen Auswertung bekannt, so lag das Durchschnittsalter bei 49 Jahren (Bando et al., 2014, Caputo et al., 2014, Hattori et al., 2013, Hsing et al., 2013, Leporati et al., 2011, Ngaosuwan et al., 2015, Osawa et al., 2009, Sosa et al., 2014, Tauziede-Espariat et al., 2015, Wong et al., 2007).

Ob es sich bei diesen isolierten Fällen um ein frühes Stadium einer generalisierten Entzündung und damit eine sekundäre Hypophysitis, oder aber eine lokalisierte IgG4-assoziierte Hypophysitis und damit eine eigenständige primäre Entzündungsform handelte, konnte anhand der erhobenen Daten nicht mit Sicherheit belegt werden.

Allerdings führt die Tatsache, dass in anderen Studien eine hypophysäre Beteiligung bei einer generalisierten IgG4-assoziierten Entzündung sehr selten (0-8%) vorkam (Ebbo et al., 2012, Bernreuther et al., 2017, Lin et al., 2015, Masaki et al., 2009, Masaki et al., 2012, Takagi et al., 2020) und in den beschriebenen Studien die Zahl der IgG4-assoziierten Hypophysitiden ohne weitere Organbeteiligung bei 65% lag, zu der Annahme, dass es sich hierbei um eine eigenständige Entität der Hypophysitis unabhängig von der generalisierten IgG4-assoziierten Entzündung handeln könnte (Bernreuther et al., 2017).

Die Frage, ob eine IgG4-assoziierte Hypophysitis primärer Ätiologie ist, lässt sich nur in Kombination mit klinischen Daten, Untersuchung weiterer Organe, Bluttests und einem Langzeit-Follow-up beantworten.

Eine dahingehend vollständige nachträgliche Aufarbeitung aller Hypophysitisfälle des Hypophysentumorregisters seit 1970 war uns nicht mehr möglich.

Die Bernreuther Studie untersuchte überwiegend das gleiche Patientenkollektiv wie wir, wobei zwei der zwölf IgG4-positiven Hypophysitisfälle nicht in unserer Datenbank vorlagen und lediglich Patientenfälle aus den Jahren 2000 bis 2016 betrachtet wurden.

Im Anschluss an die veröffentlichte Studie wurden weitere drei Fälle positiv auf IgG4-Plasmazellen getestet, wobei einer dieser Fälle eine Organbeteiligung im Sinne einer Autoimmunpankreatitis aufwies.

Betrachten wir also nur die Fälle von 2000 bis 2018, so wurde in 33 Fällen eine Testung bezüglich IgG4-positiven Plasmazellen vorgenommen, wobei 13 Fälle (39,4%) positiv getestet wurden. Dieser Wert liegt nahe des erhobenen Wertes von 41,4% aus der Bernreuther-Studie (Bernreuther et al., 2017).

Beleuchten wir die gesamte Gruppe der primären Hypophysitiden (N=55) in dem Zeitraum ab dem Jahr 2000, so liegt der Prozentsatz für IgG4-positive Testergebnisse bei 23,6%, wobei 61,8% der Fälle mit einer primären Entzündungsform nicht auf IgG4-positive Plasmazellen untersucht worden sind.

Das Ergebnis der positiven Testergebnisse liegt unterhalb von denen, die zum Teil in anderen Studien bereits veröffentlicht wurden (Bando et al., 2014, Bernreuther et al., 2017, Tauziede-Espariat et al., 2015), was vermutlich der großen Zahl nicht getesteter Patientenfälle geschuldet ist. Allerdings gibt es auch eine Studie, die eine geringere Prävalenz von 5% für IgG4-assoziierte Entzündungen angibt (Imber et al., 2015).

Klammert man die nicht getesteten Fälle aus der Betrachtung aus, so kommt man auf einen Prozentsatz von 61,9% IgG4-positiver Testergebnisse bei zuvor diagnostizierter primärer Hypophysitis. Diese deutlich über bereits veröffentlichten Angaben liegende Häufigkeit hängt vermutlich ebenfalls mit der großen Summe an ungetesteten Fällen zusammen, zeigt aber, dass es sich bei der IgG4-assoziierten Hypophysitis wahrscheinlich nicht um eine seltene Entität der hypophysären Entzündungsformen handelt.

In einer großen Literaturrecherche von 2019 wurden 76 veröffentlichte Fälle mit einer IgG4-assoziierten Hypophysitis untersucht. Dabei wurden die diagnostischen Kriterien von Leporati et al. als Einschlusskriterien verwendet (Leporati et al., 2011). Es wurden also im Gegensatz zu unserem Kollektiv auch nicht-biopsiegeprüfte Fälle miteinbezogen.

Laut dieser Datenerhebung liegt das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1,5:1. Das Gesamtdurchschnittsalter beträgt 54,1 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose, wobei die Männer im Schnitt älter waren, als die Frauen (61,5 Jahre vs. 42,9 Jahre) (Li et al., 2019, Leporati et al., 2011).

In unserem Kollektiv lag ein leichter Überschuss an weiblichen Patienten mit IgG4-positivem Testergebnis vor (53,8%). Das Gesamtdurchschnittsalter lag mit 48 Jahren etwas unter dem von Li et al. veröffentlichten, wobei wir ebenfalls die Beobachtung machten, dass Männer durchschnittlich älter bei der Diagnosestellung waren (53,3 Jahre vs. 43,4 Jahre).

Laut Bernreuther et al. lag das Verhältnis von Frauen zu Männern in früheren Studien bei 3:1, wenn die Hypophyse isoliert befallen war und bei 0,25:1, wenn eine Beteiligung anderer Organe vorlag. In ihrer Studie lag ebenfalls ein weibliches Übergewicht von 2:1 vor (Bernreuther et al., 2017).

Betrachtet man die erhobenen Daten von Li et al. auch unter diesem Aspekt, so erhält man ein Verhältnis von Frauen zu Männern bei einer isolierten Hypophysitis von 1,6:1 und bei einer Beteiligung anderer Organe von 1:3 (Li et al., 2019). Diese stimmen also mit der Beobachtung, die Bernreuther et al. machten, überein.

Eine solch unterschiedliche Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von der Organbeteiligung stützt die von Bernreuther et al. verfasste These, es könne sich bei der isolierten IgG4-assoziierten Hypophysitis um eine eigenständige Entität, unabhängig von der generalisierten Erkrankungsform handeln (Bernreuther et al., 2017, Li et al., 2019).

Die Unterschiede bezogen auf den Altersdurchschnitt könnten dadurch erklärbar sein, dass die Neuheit der Erkrankung zu einer langen Anamnese des Patienten führt, bevor die richtige Diagnose gestellt wurde, vor allem dann, wenn primär andere Organe beteiligt waren und keine histologische Überprüfung der Hypophyse stattgefunden hat. Zudem können Symptome bei hypophysärer Beteiligung eher zu einer Biopsie geführt haben, wodurch die Diagnose in einem früheren Stadium, also bei jüngerem Alter gestellt werden konnte. Diese These wird auch von dem oben beschriebenen jüngeren Alter der Patienten ohne Organbeteiligung im Vergleich zu denen mit der Beteiligung anderer Organe bestätigt (Bando et al., 2014, Caputo et al., 2014, Hattori et al., 2013, Hsing et al., 2013, Leporati et al., 2011, Ngaosuwan et al., 2015, Osawa et al., 2009, Sosa et al., 2014, Tauziède-Espariat et al., 2015, Wong et al., 2007). Bernreuther et al. berichteten in Ihrer Veröffentlichung ebenfalls von einem jüngeren Durchschnittsalter Ihres Kollektivs, verglichen zu den Veröffentlichungen, die auch nicht biopsiegeprüfte Diagnosen einschlossen (43 Jahre vs. 66 Jahre) (Bernreuther et al., 2017). Li et al. erklärten das im Vergleich zur lymphozytären Hypophysitis erhöhte Durchschnittsalter damit, dass in vielen Fällen (vor allem bezogen auf die ersten berichteten Fälle), eine IgG4-assoziierte Hypophysitis zuvor als lymphozytäre Hypophysitis diagnostiziert wurde und somit ein längerer Krankheitsverlauf bis zur korrekten Diagnosestellung vorlagen (Li et al., 2019).

Daher sollte zukünftig der Fokus bei der Diagnostizierung von entzündlichen (hypophysären) Läsionen auch auf der Beurteilung der IgG4-positive Plasmazellen liegen, um eine auf die Hypophyse beschränkte oder generalisierte IgG4-assoziierte Entzündung frühzeitig diagnostizieren zu können.

Gerade im Hinblick auf die Therapie von IgG4-assoziierten Erkrankungen ist die frühe Diagnose von großer Wichtigkeit, um schwere Organschäden, eine gestörte Fibrosierung der

Gewebe und im schlimmsten Falle den Tod zu verhindern, da diese Fälle im Entzündungsstadium generell gut auf eine Therapie ansprechen (Kamisawa et al., 2015, Takagi et al., 2020, Khosroshahi et al., 2015).

5.3.1.2 Granulomatöse Hypophysitis

Von einigen Autoren wird vermutet, dass es sich bei der granulomatösen und der lymphozytären Hypophysitis um Krankheitsformen der gleichen Entität handele. Ein Grund dafür ist das Vorliegen struktureller Ähnlichkeiten zwischen den beiden Entzündungsformen. Bei beiden Läsionen wurden inaktive, degranulierte sekretorischer Zellen, fokale onkozytische Veränderungen in den sekretorischen Zellen und Entzündungszellen innerhalb der Periacinar-Membran entdeckt (Gazioglu et al., 2000, Tashiro et al., 2002, Leung et al., 2004).

Neben der Ähnlichkeit der Zusammensetzung des zellulären Infiltrats wurden bei einigen Fällen einer lymphozytären Hypophysitis auch zum Teil Granulome festgestellt.

Da ein Auftreten der granulomatösen Hypophysitis in einigen Fällen ebenfalls von anderen autoimmunen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Hashimoto-Thyreoiditis begleitet wird, wird auch hier eine autoimmune Pathogenese vermutet. Honegger et al. beschreiben hierfür eine Inzidenz von 22% (Honegger et al., 2015).

Diese These wird auch dadurch unterstützt, dass sowohl bei der lymphozytären, als auch bei der granulomatösen Hypophysitis die Riesenzellen in ihrem Zytoplasma immunreaktive Antigene gegen Makrophagen aufweisen (Tashiro et al., 2002, Gazioglu et al., 2000, Leung et al., 2004, Hunn et al., 2014a, Honegger et al., 2015).

Caturegli et al. widersprechen dieser Vermutung in ihrer Veröffentlichung von 2005 und gehen von zwei eigenständigen Entitäten aus. Ihre Ansicht begründen sie mit ihrer Beobachtung, dass bei der lymphozytären Hypophysitis die Anzahl an Frauen deutlich überwiege, im Gegensatz zu dem ausgewogenen Geschlechterverhältnis bei der granulomatösen Hypophysitis (Caturegli et al., 2005).

Hunn et al. untersuchten die Veröffentlichungen von 83 Fällen mit histologisch bestätigter granulomatösen Hypophysitis und fanden auch hier, wie bei der lymphozytären Hypophysitis, einen statistisch signifikant erhöhten Anteil an Frauen mit einer granulomatöser Hypophysitis von 72%. Zudem unterschied sich das Durchschnittsalter der Frauen (43 Jahre) zu dem von

Caturegli et al. ermittelten Durchschnittsalter der Frauen bei lymphozytärer Hypophysitis (35 Jahre). Hunn et al. stellten demnach die Vermutung an, dass es sich bei der granulomatösen Hypophysitis um ein späteres Stadium der lymphozytären Variante handeln könnte (Caturegli et al., 2005, Hunn et al., 2014a).

Diese Vermutung wird von dem Versuch von Tzou et al. an Mäusen unterstützt. Ihren Beobachtungen zu Folge traten bei Mäusen mit lymphozytärer Hypophysitis im Krankheitsverlauf mehrkernige Riesenzellen auf, was demnach eine Entwicklung zur granulomatösen Variante darstellen könnte (Tzou et al., 2008).

Des Weiteren wurde ein Auftreten der granulomatösen Hypophysitis ebenfalls im Zusammenhang mit Schwangerschaften beobachtet. Eine Kausalität von Schwangerschaft und Entzündung wurde bisher nur bei der lymphozytären und der granulomatösen Hypophysitis beschrieben, wodurch die Auffassung es könne sich um den gleichen pathologischen Hintergrund oder verschiedene Ausprägungen der gleichen Läsion handeln, verstärkt wird (Tashiro et al., 2002, Gutenberg et al., 2006, Hunn et al., 2014a, Honegger et al., 2015).

Wie oben bereits beschrieben wird im Unterschied zur lymphozytären Entzündungsform allgemein angenommen, dass die granulomatöse Hypophysitis nicht geschlechterspezifisch auftritt (Gutenberg et al., 2006). Allerdings wurde von Cavusoglu et al. und Su et al. ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:2 beschrieben, Hunn et al. stellten eine weibliche Inzidenz von 72% fest. Hierzu ist anzumerken, dass es sich bei diesen drei Untersuchungen, um Literaturrecherchen handelte, wobei Cavusoglu et al. und Su et al. 38 Fälle mit granulomatösen Hypophysitiden notierten und Hunn et al. 82 Fälle. Die Einschlusskriterien von Cavusoglu et al. und Su et al. wurden nicht weiter erläutert, Hunn et al. bezogen nur solche Fälle ein, die eine histologisch bestätigte granulomatöse Entzündungsform aufwiesen, wobei ein Ausschluss von systemischen Erkrankungen nicht in allen vorgenommen worden ist (Cavusoglu et al., 2015, Hunn et al., 2014a, Su et al., 2011).

Auch bezogen auf das Durchschnittsalter differierten die Veröffentlichungen. Scanarini et al. stellten fest, dass das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten bei 21,5 Jahren, das der Männer bei über 50 Jahren lag (Scanarini et al., 1989). In der Studie von Gutenberg et al. differierten die Alterspeaks zwischen den Geschlechtern nicht so stark mit einem Durchschnittsalter der Frauen von 40 Jahren und dem der Männer von 47,3 Jahren (Gutenberg

et al., 2006). Hunn et al. beobachteten einen ähnlichen Altersdurchschnitt: ihren Nachforschungen zu Folge lag der weibliche Alterspeak bei 43 Jahren und der der Männer bei 48 Jahren (Hunn et al., 2014a). Die Recherchen von Su et al. ergaben ebenfalls vergleichbare Werte. Das Durchschnittsalter der Frauen lag in ihrer Studie bei 44,7 Jahren, das der Männer bei 49,2 Jahren (Su et al., 2011).

Die große Abweichung von den Ergebnissen von Scanarini et al. ist zum einen durch die geringe Fallzahl von acht untersuchten Fällen, zum anderen durch den Zeitraum der Untersuchung zu erklären. Scanarini et al. untersuchten veröffentlichte und eigene Fälle zwischen 1980 und 1989 (Scanarini et al., 1989), Gutenberg et al. stellten eigene Untersuchungen an deutschen Fällen im Zeitraum von 1992 bis 2005 an (Gutenberg et al., 2006).

Su et al. analysierten publizierte Fälle von 1985 bis 2009 (Su et al., 2011), schlossen dabei die von Gutenberg et al. allerdings aus und Hunn et al. beleuchteten Fälle vor 2013 (Hunn et al., 2014a).

Zwischen den Untersuchungen von Scanari et al. und den anderen vorgestellten Veröffentlichungen liegen über 15 Jahre, in denen zum einen viele weitere Fälle veröffentlicht wurden, zum anderen sich die Untersuchungsmethoden weiterentwickelt haben. Zudem ist anzunehmen, dass die Einschlusskriterien der Fälle, die analysiert werden sollten, differierten, wobei jedoch anzunehmen ist, dass sich die von Hunn et al. und Su et al. beleuchteten Fälle weitestgehend überschneiden.

In unserem Kollektiv betrug das Geschlechterverhältnis Mann zu Frau in der Kategorie der sicher idiopathischen granulomatösen Hypophysitiden ebenfalls 1:2. Bei den wahrscheinlich primären granulomatösen Entzündungen lag ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor. Dies entspricht also den bereits dokumentierten Beobachtungen.

Anders sieht es in Bezug auf den Altersdurchschnitt aus. In unserem Kollektiv betrug dieser in der Gruppe der sicher primären granulomatösen Hypophysitispatienten bei den Männern 46 Jahre und bei den Frauen 51,8 Jahre. In der Gruppe der wahrscheinlich primären Hypophysitiden waren die Frauen im Schnitt 39,7 Jahre und die Männer 43,8 Jahre alt. Fasst man beide Gruppen als sicher oder wahrscheinlich primär granulomatöse Hypophysitispatienten zusammen, so erhält man einen Altersdurchschnitt der Frauen von 47,8 Jahren und einen Durchschnittswert der Männer von 41,8 Jahren.

Die Männer waren also im Schnitt jünger, die Frauen älter als in den oben beschriebenen Studien, wobei betont werden muss, dass auf Grund der geringen Anzahl an Betroffenen

(sechs Patienten mit sicherer, acht Fälle mit wahrscheinlich primär granulomatöser Diagnose im Zeitraum von 1970 bis 2018) keine wirklich aussagekräftige Feststellung getroffen werden kann.

Das Auftreten eines Diabetes insipidus wurde ebenfalls bei der granulomatösen Entzündungsform in vielen Publikationen beschrieben.

Gazioglu et al. geben an, dass dieser einen Hinweis auf eine entzündliche Läsion bei der Diagnosefindung liefern kann. Laut Ihrer Aussage kommt ein Diabetes insipidus seltener bei Adenomen durch Druckatrophie des Stiels zustande, häufiger aber bei (granulomatösen) Entzündungen durch Infiltration des Infundibulumgewebes (Gazioglu et al., 2000).

Scanarini et al. vermuten hingegen ebenfalls eine Druckatrophie des Stiels als Ursache des Diabetes insipidus auf Grund der Granulome (Scanarini et al., 1989).

Auch in unserem Kollektiv lag in einigen Fällen ein dokumentierter Diabetes insipidus vor. In den Fällen mit sicher und wahrscheinlich primärer granulomatöser Hypophysitis (n=15) war in 26,7% der Fälle ein Diabetes insipidus dokumentiert. In den anderen Fällen lagen keine Informationen bezüglich klinischer Angaben vor.

Vergleicht man diesen Wert mit dem Prozentsatz der lymphozytären Entzündungsformen aus unserem Kollektiv (20% aller Fälle mit sicher und wahrscheinlich primärer Diagnose), so kann anhand der vielen fehlenden Angaben zumindest die Beobachtung aufgestellt werden, dass ein Diabetes insipidus als Masseneffekt in beiden Entzündungsgruppen ähnlich häufig auftritt.

5.3.2 Sekundäre Hypophysitis

Bei sekundären Hypophysitiden handelt es sich um Begleitentzündungen, also Reaktionen auf eine evaluierbare Ursache (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Anhand unseres Kollektivs erstellten wir die oben dargestellte Klassifikation und teilten die Ursachen für sekundäre Hypophysitiden in Zysten, Tumoren, tumorähnliche Läsionen, fortgeleitete Infektionen, generalisierte Infektionen, Abszesse mit unklarer Ursache, Entzündungen auf Grund von zuvor vorgenommenen operativen Eingriffen und nicht sicher klassifizierbare Ursachen ein.

5.3.2.1.Zysten

Teramoto et al. untersuchten 1994 1000 unselektierte Sektionshypophysen.

Dabei wurden in 178 Hypophysen Läsionen entdeckt. Am häufigsten traten Rathke-Zysten auf (20,8%) (Teramoto et al., 1994).

Auch in unserem Patientenkollektiv waren die Rathke-Zysten die häufigste Läsion in der Hypophyse, die eine Entzündung hervorruft. In 37,2% der Fälle lautete die Diagnose Rathke-Zyste, in weiteren 2,4% lag wahrscheinlich eine Rathke-Zyste vor.

Der deutlich höhere Prozentsatz lässt sich dahingehend erklären, dass es sich in unserem Kollektiv nicht um eine zufällige Auswahl, sondern um bereits diagnostizierte entzündliche Diagnosen handelt. Die befundeten Rathke-Zysten waren also symptomatischer Natur. In Teramotos Kollektiv ist anzunehmen, dass es sich bei dem Großteil um asymptomatische zystische Läsionen gehandelt hat.

In den meisten Untersuchungen von Patientenkollektiven mit Rathke-Zysten, wurde ein weiblicher Überschuss beobachtet.

Benviste et al. beschrieben einen Anteil an weiblichen Patienten von 79%, Wang et al. von 66,7% und Kuan et al. von 60% (Benveniste et al., 2004, Kuan et al., 2017, Wang et al., 2020).

Lediglich in der Publikation von Kim et al. wird ein recht ausgeglichenes Verhältnis von Männern zu Frauen dargelegt. Der Prozentsatz an weiblichen Patienten lag bei 52,8% (Kim et al., 2004).

In unserem Kollektiv war der weibliche Anteil der Patienten mit Rathke-Zysten signifikant höher als der männliche und betrug in der Gruppe der sicheren Diagnosen 74,8%. Die Gruppe der Patienten mit wahrscheinlichen Rathke-Zysten, zeigt einen vergleichbaren Trend, auch wenn die Zahl der Patienten deutlich geringer (8 vs. 123 Patienten mit sicherer Diagnose) und damit nicht so aussagekräftig ist.

Bezogen auf das Alter der Patienten stimmen die Ergebnisse aus unserem Kollektiv mit den bisherigen Beobachtungen überein. Das beschriebene Durchschnittsalter betrug 37 bis 43,2 Jahre (Kim et al., 2004, Kuan et al., 2017, Wang et al., 2020). In unserem Patientenkollektiv lag der Wert bei 40,6 Jahren.

Betrachtet man die Geschlechter getrennt voneinander, so kann man ein leicht höheres Alter der männlichen Betroffenen vermerken. Benviste et al. gaben ein Durchschnittsalter von 40,6

Jahren für die männlichen Patienten und von 39,3 Jahren für die weiblichen Patienten an. In unserem Kollektiv lag das Alter der Frauen bei 39,7 Jahren, das Alter der Männer bei 43,2 Jahren.

Generell ist anzumerken, dass es schwierig sein kann, die Rathke-Zyste von anderen Läsionen, vor allem dem stark regressiv veränderten adamantinösen Kraniopharyngeom abzugrenzen.

Die klinischen Symptome sind ähnlich, wobei bei Kraniopharyngeomen häufiger Hypopituitarismus, neurologische und ophthalmologische Defizite auftreten (Shin et al., 1999).

Auch radiologisch ist eine klare Unterscheidung nicht immer möglich. Eine abgegrenzte zystische Läsion mit variabler Intensität je nach Zysteninhalt und das Vorhandensein von intrazystischen Knoten spricht für eine Rathke-Zyste, wohingegen Verkalkungen und das Auftreten einer festen Komponente eher für Kraniopharyngeome typisch sind. Diese sind allerdings auch schon im Zuge von Rathke-Zysten beobachtet worden (Shin et al., 1999, Wang et al., 2020, Farrash et al., 2020).

Auch die histologische Unterscheidung kann unter Umständen schwierig sein.

Typischerweise weisen Rathke-Zysten kubisches oder zylindrisches Epithel auf, welches von Zilien besetzt ist. Adamantinöse Kraniopharyngeome sind gekennzeichnet von geschichtetem Plattenepithel mit einer palisadenartigen Basalzellschicht und zum Teil entzündlichen Infiltrationen. Allerdings können Rathke-Zysten ebenfalls mit Plattenepithel ausgekleidet sein, das zum Teil auch Keratinisierungen aufweist. Zudem sind entzündliche Infiltrate in den Zystenwänden beschrieben worden, vor allem im Zusammenhang mit Rezidiven. Des Weiteren wurden kraniopharyngeomtypische Befunde, wie Kalzifizierungen, Hämosiderinablagerungen und Cholesterolkristalle im Zystenlumen der Rathke-Zyste beobachtet. Interessanterweise können auch Kraniopharyngeome zilienbehaftetes Epithel und Säulenepithel mit Becherzellen aufweisen (Saeger, 2016a, Kim et al., 2004, Osamura et al., 2017).

Von einigen Autoren wird vermutet, dass Rathke-Zysten und das adamantinöse Kraniopharyngeom einer Entität entsprechen und nur unterschiedliche Aggressionsstadien darstellen. Es wurde von Rathke-Zysten und Kraniopharyngeomen berichtet, welche überlappende histologische Merkmale aufwiesen und Yoshida et al. fanden so genannte

Übergangszellen, welche Merkmale von sekretorischen Zellen und Plattenepithel aufwiesen (Kim et al., 2004, Yoshida et al., 1977).

Gerade wenn Rathke-Zysten Plattenepithelmetaplasien aufweisen, welche das Zylinderepithel vollständig ersetzt haben, kann eine Differenzierung schwierig sein. Aufschluss kann dann die Untersuchung der nukleären β -Cateninexpression liefern, welche nur in Kraniopharyngeomen vorhanden ist (Saeger, 2016a, Buslei et al., 2005).

Da sich die Merkmale der Kraniopharyngeome und der Rathke-Zysten in den meisten Fällen unterscheiden und auch ihr Ausbreitungs- und Rezidivverhalten unterschiedlich ist, wurde diese von der WHO also unterschiedliche Entitäten definiert und auch so in unserer Klassifikation eingeteilt (Osamura et al., 2017). Inwiefern die Diagnosen immer vollkommen eindeutig waren und keinen Raum für Spekulationen offenließen, lässt sich anhand der Aufzeichnungen in unserem Kollektiv nicht mehr klar bestimmen. Daher führten wir nur jene Zysten als sichere Rathke-Zysten auf, bei denen die histologischen Merkmale klar beschrieben waren und eine einwandfreie Diagnose zuließen. Fragliche Fälle wurden entweder unter wahrscheinlichen Rathke-Zysten aufgeführt, wenn die Merkmale überwiegend für diese Zystenform sprachen, oder aber unter nicht-klassifizierbar, wenn keine Angaben vorlagen.

5.3.2.2 Fortgeleitete Entzündungen

Infektionen an anderen Organen können hämatogen oder über lokal nahe Lagebeziehungen auf die Hypophyse übertragen werden (El Malik et al., 2018, Naama et al., 2014).

Da aber nicht immer mit Sicherheit nachvollzogen werden kann, ob eine Ausbreitung über den Blutweg oder aus der Nachbarschaft stattgefunden hat, haben wir in unserer Klassifikation noch die Untergruppe des unklaren Ausbreitungsweges hinzugefügt.

Hierbei ist kritisch anzumerken, dass eine Ursache der Infektion nicht sicher bestimmt werden konnte und auf Grund von fehlenden hypophysären Läsionen, die eine Infektion verursacht haben könnten, von einer anderweitig lokalisierten Infektionsquelle ausgegangen worden ist. Theoretisch könnte aber auch eine Läsion, welche im Biopsat nicht ersichtlich war, für die Entzündung verantwortlich sein, wobei diese Variante eine unwahrscheinliche darstellt.

Schließt man diese unklaren Fälle aus, so verbleiben fünf Hypophysitiden auf Grund von lokal fortgeleiteten Infektionen und drei Fälle auf Grund von hämatogen fortgeleiteten Entzündungen.

Ursprung der septikopyämisch-induzierten Hypophysitiden waren Endokarditiden und eine Sigmadivertikulitis. Zwei der Diagnosen wurden im Zuge einer Sektion gestellt.

Ursachen für eine lokale Fortleitung waren in unserem Kollektiv Aspergillosen (40%) und Meningitiden (60%). Eine Sinusitis lag in keinem Fall als Ausgangspunkt vor.

Die Letalitätsrate für Aspergillosen der Hypophyse liegt unter anderem auf Grund der häufig späten oder erst postmortalen Diagnose bei ungefähr 75% (Moore et al., 2016, Ouyang et al., 2015).

In unserem Kollektiv wurden beide Aspergillusdiagnosen im Zuge eines Operationsbefundes gestellt. Den weiteren Krankheitsverlauf konnten wir allerdings nicht in Erfahrung bringen.

Im Vergleich dazu wurden alle drei Meningitisfälle im Zuge einer Sektion aufgenommen. Dies spricht für ein weit fortgeschrittenes Krankheitsbild, welches dann auf die Hypophyse übergegriffen hat.

Neuerdings werden auch einige Fälle von Hypophysitis und Meningitis im Zusammenhang mit einer IgG4-assoziierten Erkrankung beschrieben. Manifestationen der IgG4-assoziierten Entzündungen wurden im Bereich der Meningen (Pachymeningitis der Hirn- und Rückenmarkshaut, Leptomeningitis), der Hypophyse (Hypophysitis), der Hirnnerven, der Augen und des Sinus cavernosus beschrieben (Mehta et al., 2014, Vakrakou et al., 2020). In unserem Kollektiv lag keine Untersuchung der IgG4-Serumkonzentration bei Patienten mit einer Meningitis vor, allerdings sollte in Zukunft eine generalisierte IgG4-assoziierte Entzündung als Auslöser für Meningitiden und Hypophysitiden in Betracht gezogen werden.

5.2.2.3 Abszesse ohne Ursachenbestimmung

Fortgeleitete Infektionen können zu abszedierenden Entzündungen der Hypophyse führen, wobei auch hier eine Ausbreitung hämatogen oder aus der Nachbarschaft stattfinden kann. Des Weiteren können auch aus hypophysären Läsionen wie Zysten und Tumoren Abszesse entstehen. In 50% bis 70% der Fälle kann keine Ursache für die Abszessentstehung gefunden werden (Furnica et al., 2018). Diese Fälle wurden in unserer Klassifikation unter der Überschrift Abszesse ohne Ursachenbestimmung geführt, alle anderen wurden in die jeweils ursächliche Läsionskategorie eingeteilt.

In ca. 50% der Fälle können die verursachenden pathogenen Mikroorganismen nicht isoliert werden (Vates et al., 2001). Montrieu et al. stellten 1965 die These auf, dass Abszesse auch steril durch aseptische Nekrosen von Hypophysentumoren entstehen können, da in einigen Fällen keine Bakterienpopulationen im Abszessinhalte nachgewiesen werden konnten (Montrieu et al., 1965). Andere Autoren sind eher der Meinung, dass ein „steriles“ Exsudat entweder auf inadäquate Bakterientests für anaerobe Mikroorganismen oder eine zuvor stattgefundenen Antibiotikatherapie zurückzuführen ist (Domingue and Wilson, 1977, Vates et al., 2001).

Vergleicht man die veröffentlichten Daten bezüglich der Mortalitätsrate von 1977 von Domingue et al. mit denen von Vates et al. aus 2001, denen von Liu et al. aus 2011 und denen von Gao et al. aus 2017, so ist eine deutliche Abnahme zu verzeichnen (28% 1977, 8,3% 2001, 0% 2011 und 0% bzw. 1,7% nach vier Jahren Follow-up 2017). Da zwei Kollektive ähnlich groß waren (Domingue et al. mit 29 Fällen, Vates et al. mit 24 Fällen), das von Li et al. etwas größer war (33 Fälle) und das von Gao et al. das bis dato größte Kollektiv darstellte (66 Fälle), ist dies mit einer Verbesserung der präoperativen Diagnostik (Bildgebung, Bluttests etc.), erweitertem Zugang zu medizinischer Versorgung für alle Menschen, präziseren Operationstechniken und mikrobiologischen Testungen, sowie verbesserter antibiotischer Therapie zu erklären (Domingue and Wilson, 1977, Vates et al., 2001, Gao et al., 2017, Liu et al., 2011).

In unserem Patientenkollektiv lag in der Gruppe der Abszesse ohne Ursachenbestimmung kein Fall einer Sektionshypophyse vor. Allerdings wurden in dieser Gruppe, wie der Titel besagt, nur jene Fälle aufgeführt, deren Entzündungsgrund nicht zu bestimmen war. Fortgeleitete Entzündungen oder sekundär aus anderen Läsionen entstandene Abszesse finden sich nicht in dieser Patientengruppe wieder. Betrachtet man nun die Gruppe der fortgeleiteten Entzündungen, so sind fünf Diagnosen im Zuge einer Sektion gestellt worden, was 41,7% dieser Gruppe ausmachen. Betrachtet man die Gruppe der fortgeleiteten Entzündungen und Abszesse zusammen, so wurden 17,9% der Diagnosen im Zuge einer Sektion bestimmt. Dieser vergleichsweise hohe Prozentsatz hängt damit zusammen, dass die Abszesse, die auf Grund einer anderen Läsion oder auf Grund einer Voroperation entstanden sind, nicht in diese Werte einbezogen worden sind und dass es sich bei den fortgeleiteten Entzündungen nicht zwangsläufig um abszedierende Entzündungen handelt.

In den Studien von Gao et al. und Liu et al. sind mehr Frauen als Männer betroffen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt 1,2:1 beziehungsweise 1,75:1 (Gao et al., 2017, Liu et al., 2011). In unserem Kollektiv lässt sich eine ähnliche Tendenz beobachten bei einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 1,8:1.

Bei den meisten hypophysären Entzündungen liegt eine weibliche Prävalenz vor. In diesem Fall lässt sich diese zusätzlich noch damit erklären, dass Abszesse aus bereits bestehenden Läsionen entstehen können, wie zum Beispiel aus Rathke-Zysten. In unserem Kollektiv waren Frauen signifikant häufiger von Rathke-Zysten betroffen, als Männer. Demzufolge ist das Risiko für Frauen, eine abszedierende Hypophysenerkrankung zu erleiden auch erhöht. Allerdings ist dieses nicht signifikant erhöht. Das könnte daran liegen, dass Abszesse in zwei Dritteln der Fälle nicht aus bereits bestehenden Läsionen entstehen (Furnica et al., 2018, Gao et al., 2017).

Dazu ist anzumerken, dass es nicht immer klar nachzuvollziehen ist, ob es sich bei dem vorliegenden Abszess um einen primären, also einen aus einer gesunden Hypophyse entstandenen, oder um einen sekundären, also aus einer anderen Läsion entstandenen Abszess handelt. Wie bereits oben beschrieben, wurden die Abszesse, die sich auf eine Läsion zurückführen lassen in die Kategorie dieser Läsion eingeteilt. Ob es sich bei den verbliebenen Fällen um rein primäre Abszesse handelt, oder ob die ursprüngliche Läsion auf Grund des Zerstörungsgrades des Drüsengewebes nicht mehr auszumachen war, kann nicht mit Sicherheit unterschieden werden.

Für die Inzidenz von Hypophysenabszessen wird allgemein ein Wert von unter 1% (0,2-1%) der hypophysären Läsionen angegeben (Furnica et al., 2018).

In dem Patientenkollektiv von Liu et al. befanden sich 3086 Patienten aus China mit hypophysären Erkrankungen, von denen 33 Patienten die Diagnose Hypophysenabszess erhielten (1,07%) (Liu et al., 2011). Das Kollektiv von Gao et al. umfasste 6361 Patienten mit hypophysären Läsionen und 66 Hypophysenabszesse (1,04%). Dabei wurden die Patientenfälle des gleichen chinesischen Krankenhauses untersucht, wie in der Studie von Liu et al. (Gao et al., 2017).

Das Deutsche Hypophysentumorregister umfasst 18329 Patientenfälle. Von diesen wurde in 14 Fällen ein Hypophysenabszess diagnostiziert (0,01%). Dieser niedrige Wert könnte mit dem gut ausgebauten Gesundheitssystem in Deutschland zu erklären sein, welches zur Folge

hat, dass alle Menschen eine Möglichkeit für medizinische Versorgung haben und so Läsionen frühzeitig erkannt werden können, bevor sie abszedieren.

Trotz der niedrigen Inzidenzrate sollten hypophysäre Abszesse als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, da die früheren Zahlen deutlich machen, dass eine falsche oder fehlende Therapie eine hohe Mortalitätsrate nach sich zieht.

5.3.2.4 Tumorassoziierte Entzündungen

Primäre Hypophysitiden, die neben einem Hypophysenadenom auftreten, sind recht selten, wurden aber in der Literatur bereits beschrieben.

1983 berichteten Holck et al. von einem Fall einer granulomatösen Hypophysitis neben einem Prolaktinzelladenom (Holck and Laursen, 1983) und 2007 berichteten Saeger et al. von einem ACTH-Zelladenom neben einer granulomatösen Hypophysitis (Saeger et al., 2007).

Saeger et al. vermuteten entweder, dass es sich um eine durch Nekrosen verursachte Entzündungsreaktion handele, wobei sich solche Reaktionen eher xanthomatös darstellen. Alternativ handele es sich laut Saeger et al. um eine rupturierte Rathke-Zyste, welche eine Entzündungsreaktion hervorrief, wodurch kein Zystenepithel mehr entdeckt werden konnte. Bereits veröffentlichte Fälle von Adenomen neben Rathke-Zysten und rupturierten Rathke-Zysten, welche granulomatöse Entzündungsreaktionen hervorriefen, führten die Wissenschaftler zu dieser These (Saeger et al., 2007, Roncaroli et al., 1998).

Es wurden auch Fälle von granulomatösen Infiltraten innerhalb von Adenomen beschrieben. Dabei wurde vermutet, dass es sich um eine lokale Immunantwort auf ein tumoröses Antigen handele (Mitra and Chakraborty, 2017).

Sivakoti et al. gingen bei ihrem Fallbericht von einer Koexistenz zweier eigenständiger Läsionen aus, auch wenn sich das granulomatöse Entzündungsinfiltrat ebenfalls innerhalb des STH-Zelladenoms befand (Sivakoti et al., 2019).

Häufiger wurden lymphozytäre Hypophysitiden beschrieben, welche neben Adenomen koexistierten (McConnon et al., 1991, Moskowitz et al., 2006, Ballian et al., 2007, Cuthbertson et al., 2008).

Jenkins et al. gingen in ihrer Veröffentlichung ebenfalls von einem Fall eines Adenoms neben einer lymphozytären Hypophysitis aus, wobei sich entgegen der anderen Fälle hier das lymphozytäre Infiltrat innerhalb des Adenoms befand (Jenkins et al., 1995).

In einer Untersuchung von 1400 Adenomen wurde in 2,4% der Fälle ein lymphozytäres Infiltrat innerhalb des Adenoms festgestellt (Heshmati et al., 1998), weshalb fraglich ist, ob es sich in dem von Jenkins et al. beschriebenen Fall wirklich um eine Koexistenz zweier Läsionen handelte.

In einer aktuellen Studie wird das Auftreten von Doppelläsionen in der Hypophyse ebenfalls anhand des Deutschen Hypophysentumorregisters untersucht. Der Autoren kommt hierbei zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer primären Entzündung und einem Adenom gibt (von Schöning, 2020).

In unserer Datenbank gab es insgesamt in 13 Fällen eine Adenomdiagnose neben einer sicher und wahrscheinlich primären Hypophysitis. In elf Fällen handelte es sich um eine lymphozytäre Hypophysitis, in zwei Fällen um eine granulomatöse Hypophysitis. Auf Grund der bis dato wenigen veröffentlichten Fälle mit einer Doppelläsion (Entzündung neben Adenom) erscheint die Anzahl in unserer Datenbank recht hoch. Dies ist zum einen mit dem großen Patientenkollektiv unserer Arbeit zu erklären, zum anderen muss natürlich hinterfragt werden, inwiefern wirklich zwei vollkommen unabhängige Läsionen vorlagen, oder ob es sich nicht doch um eine sekundäre Begleitreaktion auf den Tumor handelte.

Seit der Einführung des Begriffs der sekundären Begleithypophysitis wurde viele Fälle von tumorinduzierten sekundären Hypophysitiden beschrieben.

Entzündungsauslösend können dabei unter anderem Adenome, Kraniopharyngeome und Germinome sein (Prete and Salvatori, 2000, Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Sautner et al., 1995).

In unserer Datenbank lag in 4,2% aller Fälle mit einer Hypophysitis ein Adenom als Entzündungsursache vor. Da eine andere Ursache offensichtlich nicht vorlag, sahen wir in dem Adenom den Ausgangspunkt der Entzündung. Dabei kamen alle Adenomtypen vor, wobei Prolaktinzelladenome am häufigsten (35,7%) auftraten.

Bereits Holck et al. diskutierten unterschiedliche Ursachen für das Auftreten einer Entzündung neben einem Adenom. Folgende Entstehungstheorien wurden dabei diskutiert:

- 1) zufälliges Auftreten zweier unabhängiger Läsionen
- 2) Entzündungsinduktion durch das Adenom durch Sekretion bestimmter Stoffe

3) Reaktion des nicht-neoplastischen Gewebes auf das Adenom durch Kompression oder Fremdkörperreaktion (Holck and Laursen, 1983).

Auch in aktuelleren Veröffentlichungen werden diese Theorien beschrieben, wobei die der Entzündungsreaktion zugrundeliegenden Adenom-Antigene noch nicht vollständig ermittelt werden konnten (Mitra and Chakraborty, 2017, Sivakoti et al., 2019). Yamamoto et al. fanden 2020 heraus, dass ein Antigen, welches von Neoplasien exprimiert wird und mit Hypophysitiden assoziiert ist, der hypophysenspezifische Transkriptionsfaktor PIT-1 ist (Yamamoto et al., 2020). Dieser wird von STH-, Prolaktin- und TSH-Zellen und deren Tumoren exprimiert (Saeger, 2016a).

Das adamantinöse Kraniopharyngeom stellt eine weitere tumoröse Läsion der Hypophyse dar, welche eine Begleitentzündung auslösen kann.

Laut der Veröffentlichung der WHO von 2017 treten Kraniopharyngeome nicht geschlechtsspezifisch auf. Die Altersverteilung ist bimodal mit einem Peak in der Gruppe der Kinder zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr und einem zweiten Alterspeak bei Erwachsenen im fünften Dezennium (Buslei, 2019, Osamura et al., 2017).

Eine bimodale Altersverteilung mit einer erhöhten Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen bis zu 20 Jahren und Erwachsenen zwischen 41 und 59 Jahren konnten wir in unserem Kollektiv bei kraniopharyngeomassoziierten Begleitentzündungen ebenfalls feststellen. Zudem lag ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von 1,1:1 Frauen zu Männern vor.

Durch die Neigung zu regressiven Veränderungen wird das adamantinöse Kraniopharyngeom als der Tumor angesehen, der am häufigsten zu sekundären Hypophysitiden führt (Saeger, 2016b). Auch diese Angabe bestätigt sich in unserem Kollektiv. Über die Hälfte (52,3%) der tumorassoziierten Entzündungen wurden von Kraniopharyngeomen ausgelöst. Betrachtet man in der Gruppe der sicher tumorassoziierten Entzündungen die drei häufigsten Tumorarten Adenome, Germinome und Kraniopharyngeome, so ist eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung zu verzeichnen, wobei Kraniopharyngeome am häufigsten auftreten.

Puchner et al. beschrieben 1994 drei Patienten mit einem Kraniopharyngeom und simultan auftretender lymphozytärer Hypophysitis, sowie Hypophysenfunktionsstörungen. Hier wurde eine Ruptur des zystischen Inhalts und dadurch eine lokal auftretende Entzündungsreaktion als Ursache diskutiert (Puchner et al., 1994). Dass Nekrosen eines Kraniopharyngeoms eine lokale und auch eine entfernte Entzündungsreaktion auslösen können, zu der aseptische

Meningitiden beim Menschen und Vaskulitiden bei Ratten gehören, wurde in der Vergangenheit bereits gezeigt (Kamal et al., 1999, Satoh et al., 1993).

In einer Untersuchung von 110 operativ therapierten Kraniopharyngeompatienten wurden 37 Fälle mit vorherrschender xanthogranulomatösen Entzündung beobachtet, wobei nur drei von diesen Fällen adamantinöses Epithel enthielten. Auf Grund der deutlichen histopathologischen Merkmale wurde empfohlen, das Xanthogranulom als eigenständige Entität zu führen und so von dem klassischen adamantinösen Kraniopharyngeom zu unterscheiden (Paulus et al., 1999).

Daher findet sich in unserer Klassifikation eine eigenständige Gruppe für xanthomatöse Entzündungen und Xanthogranulome.

Eine weitere hypophysäre Neoplasie, die zu entzündlichen Infiltraten führen kann, ist das Germinom, welches laut der WHO der häufigste intra- und supraselläre Keimzelltumor ist und vor allem bei Menschen in den ersten beiden Lebensdekaden auftritt. Ein geschlechtsspezifisches Vorkommen wird nicht beschrieben (Osamura et al., 2017).

In unserer Auswertung lagen in 11,4% der tumorassoziierten Entzündungen Germinome vor. Diese traten in 60% der Fälle bei präpubertären Kindern auf. Allerdings lag das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten bei 4:1, wobei dies, auf Grund der geringen Gesamtzahl der Erkrankten (n=5) nicht aussagekräftig ist.

Die Diagnostizierung eines Germinomes kann schwierig sein, da lymphozytäre Infiltrate innerhalb dieses Tumortyps normalerweise vorliegen (Osamura et al., 2017), aber auch Anreicherungen von Lymphozyten in der Tumorumgebung im beschränkten Maße vorliegen können. Bei Biopsien werden somit nicht immer Tumorzellen ersichtlich, weshalb es zur Hypophysitisdiagnosen kommen kann, obwohl diese nur die Begleitreaktion auf das Germinom darstellt. Diese Problematik wird von dem folgenden Fall, welcher von Fehn et al. und Bettendorf et al. veröffentlicht wurde, verdeutlicht:

Ein zwölfjähriges Mädchen wurde auf Grund eines seit zwei Jahren bestehenden Diabetes insipidus und Panhypopituitarismus und einer im MRT ersichtlichen tumorähnlichen Veränderung der Sellaregion, sowie einer Verdickung des Hypophysenstiels operiert, wobei zunächst eine lymphozytäre Hypophysitis diagnostiziert wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde keine Biopsie des Hypophysenstiels entnommen, um ein Germinom ausschließen zu können. Ein Jahr später trat, trotz medikamentöser Therapie, ein Rezidiv auf, woraufhin erneut operiert und lediglich hypophysäres Vorderlappengewebe entnommen worden ist. Abermals

lautete die Diagnose nach histologischer Auswertung des Probenmaterials lymphozytäre Hypophysitis. Fünf Monate später entwickelten sich multiple zerebrale Läsionen, die sich als Germinome herausstellten. Im Anschluss wurde vermutet, dass das entzündliche Infiltrat eine sekundäre Reaktion auf die Tumore sei, ähnlich wie bei Kraniopharyngeomen, und bei den ersten beiden Biopsien die Tumoren bereits existierten (Fehn et al., 1998, Bettendorf et al., 1999).

Mootha et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass es zwischen einem und 46 Monaten dauert, bis nach dem Auftreten von Symptomen ein Germinom biopsiegeprüft diagnostiziert werden kann (Mootha et al., 1997).

Die Ursache des Diabetes insipidus wurde entweder in der sekundär entstandenen Entzündung oder aber in der Störung des axonalen Transports von Vasopressin aus dem Hypothalamus zur Hypophyse durch die entzündliche Vergrößerung vermutet. Eine Hypophysitis als Ursache für einen Diabetes insipidus wurde bereits in mehreren Veröffentlichungen beschrieben (Abe et al., 1995, Weimann et al., 1997).

Ein weiterer veröffentlichter Fall berichtet von einem zwölf Jahre alten Jungen, der auf Grund eines Diabetes insipidus, Panhypopituitarismus und beidseitiger Hemianopsie operiert worden ist. Die histologisch gesicherte Diagnose lautete granulomatöse Hypophysitis. Trotz medikamentöser Therapie kam es auch in diesem Fall zu einem Rezidiv und einer erneuten Operation, bei dieser dann die Diagnose eines Germinoms gestellt werden konnte (Endo et al., 2002).

Auch eine immunhistochemische Untersuchung kann nicht immer eine Sicherung der Diagnose bewirken. In dem oben beschriebenen Fall des zwölfjährigen Mädchens waren Tumormarker, wie zum Beispiel die plazentare alkalische Phosphatase nicht nachweisbar. In zwei anderen Fällen führte genau die Immunfärbung mit einem zu diesem Marker gehörenden Antikörper zur Sicherung der Diagnose eines Germinoms, bei zuvor histologisch vermuteter lymphozytärer Hypophysitis. Auch hierbei handelte es sich um zwei junge Männer (13 und 21 Jahre alt), die unter einem Diabetes insipidus und Hypopituitarismus litten. (Houdouin et al., 2003).

Es sollte also gerade bei der Diagnose einer Hypophysitis mit klinischer Manifestation eines Diabetes insipidus bei Kindern und jungen Erwachsenen ein Langzeit-Follow-Up erfolgen, da das entzündliche Infiltrat die ersten Anzeichen für die Ausbildung von Germinomen

darstellen könnte. Auch eine Probenentnahme des Hypophysenstiels kann in Betracht gezogen werden, um ein Germinom auszuschließen.

In unserem Patientenkollektiv lag in nur einem Fall ein dokumentierter Diabetes insipidus vor. Bei den anderen Fällen fehlten Angaben zur klinischen Symptomatik vollkommen, weshalb hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

Aus den Auswertungen der Daten unseres Kollektivs geht hervor, dass germinomassoziierte Entzündungen der Hypophyse vor allem Kinder und Jugendliche betreffen, allerdings auch bei Erwachsenen differentialdiagnostisch betrachtet werden sollten.

Ein weiterer Tumor, der bei einem Patienten unseres Kollektivs zur Ausbildung einer sekundären Hypophysitis geführt hat, ist das Spindelzellonkozytom.

Die Tumorkategorie des Spindelzellonkozytoms findet sich in der aktuellen WHO-Klassifikation unter dem Begriff der Hypophysenhinterlappentumore (Osamura et al., 2017). Der zelluläre Ursprung und damit die genaue Terminologie für diese Tumorart ist umstritten und noch nicht abschließend geklärt (Osamura et al., 2017).

In 2002 führten Roncaroli et al. den Begriff des „Spindelzellonkozytoms der Adenohypophyse“ ein und vermuteten einen zellulären Ursprung in Follikulostellarzellen der Adenohypophyse (Roncaroli et al., 2002). Mete et al. vermuteten eine gemeinsame Zelllinie von Pituizytomen, Granularzelltumoren und Spindelzelltumoren, welche von Pituizyten abstammen, da bei allen eine TTF-1 Expression festgestellt werden konnte. Sie schlugen den Begriff des onkozytären Pituizytoms anstatt der Terminologie des Spindelzellonkozytoms vor, da die Tumorzellen den ultrastrukturell unterschiedlichen Pituizytenformen ähneln. Jedoch wurden auch hier Follikulostellarzellen als Ursprungszellen diskutiert. Diese könnten dem gleichen TTF-1 positiven Hirnareal entstammen und während der Embryogenese in die Adenohypophyse wandern, um dort die TTF-1 Produktion einzustellen (Mete et al., 2013). Untersuchungen an einem großen Kollektiv von nichttumorösen und adenombefallener Hypophysen hat die Vermutung nahegelegt, dass es sich bei Follikulostellarzellen um pluripotente adulte Stammzellen handeln könnte. Es wurde eine Aktivierung, sowie eine Zunahme der Anzahl und Größe dieser Zellen bei einer lymphatischen Hypophysitis beobachtet, was auf eine Unterstützung der Immunabwehr durch diese Zellen schließen lässt (Horvath and Kovacs, 2002).

Ein früher angenommener Zusammenhang zwischen Follikulostellarzellen und dem Spindelzellonkozytom, sowie die immunologische Rolle dieser Zellen lässt eine Erklärung für

das Auftreten einer Begleitentzündung neben dieser Tumorentität auf Grund des nun bekannten Ursprungs in Pituizyten nicht zu. Weitere mögliche Erklärungen für die entzündliche Komponente könnten Atrophien durch Wachstum der Tumorzellen oder Infarkte durch Minderdurchblutung darstellen.

Ein weiterer Fall einer tumorassoziierten Hypophysitis kam im Zuge eines metastasierenden Plattenepithelkarzinoms zustande. Die Begleithypophysitis bei der hypophysären Metastase eines Plattenepithelkarzinoms lässt sich durch den Zerfall der Epithelzellen und die damit einhergehende Entzündungsreaktion erklären.

5.3.2.5 Tumorähnliche Entzündungen

5.3.2.5.1 Xanthomatöse Hypophysitis/Xanthogranulom

Das Xanthogranulom ist eine tumorartige Läsion unklarer Histiogenese. Paulus et al. untersuchten die Biopsate von 110 Patienten, bei denen klinisch zunächst ein Kraniopharyngeom diagnostiziert wurde. Bei 33,6% der Fälle handelte es sich um Xanthogranulome, welche durch Cholesterinkristalle (100%), Lymphozyteninfiltrate (100%) und Hämosiderinablagerungen (97%) gekennzeichnet waren. 35 % dieser Xanthogranulome wiesen zystenartiges Epithel auf. 8% zeigten histologische Merkmale des adamantinösen Kraniopharyngeoms. Paulus et al. schlugen vor, das Xanthogranulom als eigenständige Entität mit unklarer Entstehung zu führen, vermuteten aber eine Beziehung zu Rathke-Zysten, da diese vor allem nach Einblutungen xanthomatöse Veränderung aufweisen können und einige Xanthogranulome sowohl Hämosiderinablagerungen, als auch zystisches Epithel aufwiesen (Paulus et al., 1999).

Die Analysen von Müller et al. bestätigten die Annahme, dass sich Xanthogranulome von Kraniopharyngeomen unterscheiden. Laut ihren Auswertungen kommen Xanthogranulome eher bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor, weisen eine geringere Tumorgröße, eine längere präoperative Anamnese, eine geringere Häufigkeit von Kalzifizierungen und Sehstörungen, sowie eine bessere Resizierbarkeit und Prognose auf (Müller et al., 2012). Andere Autoren betrachten ebenfalls Einblutungen in Rathke-Zysten als wahrscheinliche Ursache für die Entstehung von Xanthogranulomen (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013, Miyajima et al., 2011).

Rahmani et al. untersuchten 643 transspheoidal operierte Fälle, wobei in 0,6% der Fälle ein Xanthogranulom, in 6,7% der Fälle ein Kraniopharyngeom und in 2% der Fälle eine Rathke-Zysten vorlag. Als mögliche Entstehungsarten diskutierten Rahmani et al. entzündliche Prozesse in zuvor bestehenden Kraniopharyngeomen, da zum Teil Plattenepithel und Kalzifizierungen vorlagen. Die alternative Entstehungstheorie sieht ebenfalls Rathke-Zysten als Ursache für Xanthogranulome vor. Diese Theorie wird von der Tatsache, dass 50% der von ihnen untersuchten Xanthogranulome zystische Merkmale (Zylinderepithel mit Flimmerbesatz und Becherzellen) aufwiesen, unterstützt (Rahmani et al., 2015).

Le et al. sind der Auffassung, dass xanthomatöse Entzündungen sowohl aus Kraniopharyngeomen, als auch aus Rathke-Zysten entstehen können. Sie wiesen in 20% der untersuchten Kraniopharyngeomen und in 46% der untersuchten Rathke-Zysten xanthomatöse Veränderungen nach und berichten von zwei Fällen, die in zuvor stattgefundenen Biopsaten als Kraniopharyngeome eingestuft worden sind, in dem aktuellen Biopsat allerdings nach den Kriterien von Paulus et al. die Merkmale eines Xanthogranuloms aufwiesen. Hier wird die Frage aufgeworfen, ob es sich bei den zuvor als Xanthogranulom definierten Fällen nicht doch um xanthomatös veränderte Kraniopharyngeome oder Rathke-Zysten handele, bei denen in den histologischen Schnitten kein ausreichendes Epithel dargestellt war (Le et al., 2007).

In manchen Klassifikationen wird die xanthomatöse Hypophysitis als primäre Entzündungsform aufgelistet (Gutenberg et al., 2005, Kini et al., 2019, Mathkour et al., 2020). Dieser Annahme widerspricht die Beobachtung, dass das entzündliche Infiltrat lokalisiert auftritt und das umgebene adenohipophysäre Stroma unbeeinflusst erscheint (Deodhare et al., 1999, Folkerth et al., 1998).

Des Weiteren kann man nicht alle Fälle klar einer Kategorie zuweisen. Manche entzündliche Läsionen weisen gleichzeitig Kriterien einer xanthomatösen Entzündung und eines Xanthogranuloms auf (Burt et al., 2003).

Geht man von einer sekundären Genese des Xanthogranuloms aus, und geht man von einem gemeinsamen Ursprung beider Entzündungsformen aus, so lassen sich diese als sekundäre Hypophysitiden zusammenfassen. Auf Grund der klinischen Ähnlichkeit zu Hypophysentumoren wurden diese in unserer Einteilung unter sekundären tumorähnlichen Hypophysitiden eingeteilt. Diese Fälle machten 2,7% des Gesamtkollektivs aus, wobei eine Vergleichbarkeit auf Grund der unterschiedlichen Definitionen zu anderen Studien nicht gegeben ist.

5.3.2.5.2 Langerhans-Zell-Histiozytose

Die Pathogenese dieser Erkrankung des Monozyten-Makrophagen-Systems verbleibt noch unklar. Lange wurde vermutet, dass es sich um eine entzündungsähnliche Läsion handele, auf Grund der benignen Zellmorphologie und dem Fehlen von genomischen Abnormalitäten (Badalian-Very et al., 2010).

Verschiedene Studien konnten allerdings Mutationen in BRAF-Genen bei Patienten mit isoliertem hypothalamisch-hypophysären Befall und auch bei Patienten mit Multiorganbefall nachweisen. Diese Mutation ist assoziiert mit vielen (malignen) Tumoren, weshalb ein neoplastischer Charakter vermutet wird (Badalian-Very et al., 2010, Huo et al., 2016).

Auf Grund der unsicheren Abgrenzung zu einer Hypophysitis haben wir Fälle mit dieser Diagnose in unserer Studie miteinbezogen und führten diese Entität der hypophysären Erkrankung unter dem Titel der tumorähnlichen, sekundär entstandenen Hypophysitiden.

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit Langerhans-Zell-Histiozytose-assoziiierter Hypophysitis in unserer Datenbank lag bei 21,8 Jahren und spricht daher für eine Erkrankung vor allem von Kindern und jungen Erwachsenen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei 0,8:1.

Huo et al. verzeichneten in ihrer Studie einen Altersdurchschnitt von 21,9 Jahren und ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 0,77:1 (Huo et al., 2016). Diese Werte ähneln den von uns erfassten. In der von Kurtulmus et al. erhobenen Datenauswertung von 2015 lag der Altersdurchschnitt bei 27,6 Jahren und das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei 1,25:1 (Kurtulmus et al., 2015).

Wie bereits beschrieben, ist ein zentraler Diabetes insipidus die häufigste endokrine Folge der Langerhans-Zell-Histiozytose, welcher von Beginn an bestehen kann oder aber sich im Laufe der Zeit entwickelt (Kurtulmus et al., 2015).

Sowohl in der Studie von Huo et al., als auch in der von Kurtulmus et al. lag der Prozentwert der Patienten mit Ausbildung eines zentralen Diabetes insipidus bei 100%. In unserer Datenbank war lediglich bei zwei von neun Patienten ein Diabetes insipidus verzeichnet. Bei den anderen Patienten gab es keine Aufzeichnungen bezüglich der klinischen Daten. Auch lagen keine Informationen bezüglich der Beteiligung anderer Organe vor.

Die Tatsache, dass keine der neun Langerhans-Zell-Histiozytose-Diagnosen im Zuge einer Sektion bestimmt worden sind, kann eventuell auf eine Einzelorganbeteiligung oder eine zu Beginn stehende Erkrankung schließen lassen. Je jünger die betroffenen Patienten sind, je länger die Krankheit besteht und je mehr Organe betroffen sind (vor allem Lunge, Leber, Milz und Knochenmark), desto schlechter ist die Heilungsprognose (Lian et al., 2016, Zhou et al., 2019).

Eine schwedische Studie gab eine Gesamtmortalität von etwa 10% bei Kindern an (Bernstrand et al., 2005).

Allerdings liegen uns keine Follow-Up-Daten bezüglich des Krankheitsverlaufes vor, weshalb die Aussage, bezüglich der eventuell positiven Prognose rein spekulativ ist.

5.3.2.6 Generalisierte Entzündungen

Entzündliche Erkrankungen anderer Organe oder virale beziehungsweise bakterielle Infektionen können zum Teil auch die Hypophyse befallen und dort eine Entzündungsreaktion auslösen.

Chronisch entzündliche Erkrankungen können die Hypophyse beeinflussen. Dazu zählen zum Beispiel die Sarkoidose, der Morbus Wegener, der Morbus Crohn und das Sjögren-Syndrom (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013). Virale Erkrankungen, die die Hypophyse befallen, sind vor allem das Humane Immundefizienz-Virus (HIV). Aber auch eine anderweitig viral entstandene Entzündung der Gehirnregion kann zu einer Entzündungsreaktion der Hypophyse führen (Prete and Salvatori, 2000).

Hypophysäre Inflammationen auf Grund von bakterieller Infektion sind beispielsweise assoziiert mit dem Mykobakterium tuberculosis-Komplex oder dem Bakterium *Treponema pallidum* (Prete and Salvatori, 2000).

5.3.2.6.1 Sarkoidose

Anthony et al. und Langrand et al. haben in ihren Studien beschrieben, dass eine Neurosarkoidose in 54 % der Fälle bei zuvor nicht-diagnostizierter Sarkoidose auftritt (Anthony et al., 2016, Langrand et al., 2012).

Eine schwedische Studie ergab, dass eine Sarkoidose oftmals während der Lebenszeit nicht diagnostiziert wird. Eine Obduktionsuntersuchung an einem großen Kollektiv ergab eine

Sarkoidosediagnose bei 43 Menschen, wobei nur in drei Fällen die Erkrankung ante-mortem bekannt war (Hagerstrand and Linell, 1964).

Auch in Bezug auf die Neurosarkoidose wurde in einer aktuellen Studie eine vergleichbare Beobachtung beschrieben. Der Prozentsatz der klinisch diagnostizierten Neurosarkoidose (5-13%) lag dabei unter dem der post-mortem konstatierten Fälle (14-50%) (Anthony et al., 2016).

Daher und auf Grund der histologischen Ähnlichkeit der Sarkoidose zu einer idiopathischen granulomatösen Hypophysitis lässt sich letztere erst nach Ausschluss einer Sarkoidoseerkrankung stellen (Saeger, 2016b).

Da in unserem Kollektiv nicht immer eine weiterführende Diagnostik vorgenommen oder dokumentiert war, erscheinen granulomatöse Entzündungen ohne Ausschließung einer Sarkoidoseerkrankung in der Gruppe der wahrscheinlich primären Entzündungen. Im Umkehrschluss hat dies zur Folge, dass die Zahl der sekundären Hypophysitiden auf Grund einer Sarkoidoseerkrankung höher als die hier dokumentierten drei Fälle liegen könnte. Die Mortalitätsrate der klinischen Neurosarkoidose ist recht hoch und liegt bei 10 bis 18% (James, 1998, Sharma, 1997).

Keiner der drei im Hypophysentumorregister aufgeführten Fälle wurde im Zuge einer Sektion diagnostiziert. Eine Nachkontrolle ist allerdings ebenfalls nicht dokumentiert, weshalb hier keine Aussage bezüglich des Krankheitsverlaufs getroffen werden kann.

5.3.2.6.2 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung unklarer Genese, welche sekundär durch vermehrte Bildung des Akute-Phase-Proteins Serum-Amyloid-A zu einer Amyloidose führen kann (Hassani et al., 2018).

Einzelne Fallberichte beschreiben granulomatöse Entzündungen der Hypophyse, die mit einem Morbus Crohn assoziiert sind, wobei der genaue pathogenetische Zusammenhang noch unklar verbleibt (de Bruin et al., 1991, Verbeke et al., 2018).

Eine Hypothese geht von einer Amyloidinfiltration der Hypophyse aus. Eine sekundäre Amyloidose wurde bei bis zu 8% der Patienten, die an einem Morbus Crohn litten, nachgewiesen. Eine Amyloidinfiltration von endokrinen Drüsen wird vor allem in Bezug auf die Schilddrüse beobachtet, allerdings wurde auch von einer Beteiligung des Pankreas und der Nebennieren berichtet (Verbeke et al., 2018).

Auch wenn in Fällen von Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei Patienten mit systemischer Amyloidose bisher kein histologischer Nachweis für eine Amyloidinfiltration stattgefunden hat, wurde eine hypophysäre Amyloidinfiltration stark vermutet da keine andere Ursache für einen anterioren Hypopituitarismus, wie zum Beispiel eine primäre Hypophysitis, Tumoren oder Zysten festgestellt werden konnte. Zudem wurden Anhand des MRT-Befundes Proteinablagerungen in der Hypophyse vermutet (Verbeke et al., 2018, Ozdemir et al., 2011).

Die andere Hypothese vermutet eine „Metastasierung“ des Morbus Crohn in die Hypophyse, wie sie auch bereits bei anderen Regionen, wie der Haut, dem Muskelgewebe, der Genitalien und den Knochen beobachtet worden ist (de Bruin et al., 1991, Freeman and Maguire, 2010).

Da in dem Patientenfall aus unserem Kollektiv mit Morbus Crohn-assoziiertes Hypophysitis granulomatöse Entzündungsherde vorlagen, gehen wir auch von einer Absiedelung der entzündlichen Granulome aus dem Magen-Darm-Trakt in die Hypophyse aus.

Allerdings schließen sich beide Hypothesen nicht aus, da zwei unterschiedliche Krankheitsverläufe beim Auftreten der gleichen Krankheit durchaus denkbar sind. Zudem sei noch erwähnt, dass neueren Studien zufolge, eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Ustekinumab, welcher unter anderem in der Behandlung eines Morbus Crohns Anwendung findet, auch zu einer entzündlichen Reaktion der Hypophyse führen kann. Diese weist keine Granulome auf und stellt eine Differentialdiagnose zur primären lymphozytären Hypophysitis dar, ähnlich der Reaktion auf die Therapie mit antizytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen-4 Antikörpern (CTLA-4, Ipilimumab) (Ramos-Levi et al., 2018).

5.3.2.6.3 Morbus Wegener

Morbus Wegener ist eine systemische Erkrankung, bei der es zu einer nekrotisierenden, granulomatösen Vaskulitis kleinerer Gefäße kommt (Carpinteri et al., 2009). Am häufigsten sind dabei die oberen Atemwege (93%), die Lunge (73%) und die Nieren (67%) betroffen. Es können aber auch andere Organe wie beispielsweise die Gelenke, die Haut, Augen oder die Gingiva befallen sein (Yong et al., 2008).

An einem großen Kollektiv von an Morbus Wegener erkrankter Patienten wurde festgestellt, dass eine hypophysäre Beteiligung in weniger als 1% der Fälle auftritt. Bei sonst gleicher

Verteilung von Männern und Frauen war die Anzahl der Frauen bei hypophysärer Beteiligung deutlich höher (74%). Das Durchschnittsalter hierbei betrug 38,1 Jahre (Hoffman et al., 1992). Dabei ist die Neurohypophyse häufiger betroffen als die Adenohypophyse, wodurch es häufig (52%) zu einem zentralen Diabetes insipidus kommt (Carpinteri et al., 2009, Yong et al., 2008).

Das pathohistologische Bild ist gekennzeichnet durch Invasionen granulomatöser Läsionen der nasalen und paranasalen Region, der Bildung von nekrotisierender Granulome innerhalb der Hypophyse mit gemischtzelligen entzündlichen Infiltraten und Entzündungsreaktionen in den Gefäßen des Vorder- und Hinterlappens (Carpinteri et al., 2009, Pereira et al., 2013, Yong et al., 2008).

In 13 % kommt es zu Funktionsstörungen des Hypophysenvorderlappens, in 35% der Fälle sind sowohl Vorder- als auch Hinterlappen betroffen (Carpinteri et al., 2009, Yong et al., 2008). Visuseinschränkungen durch eine Kompression des Chiasma opticums ist eine häufig beschriebene klinische Symptomatik (Pereira et al., 2013).

In 91% der Fälle ist im MRT eine Veränderung der hypothalamisch-hypophysären Region zu erkennen, häufig mit einer Vergrößerung der Hypophyse (Yong et al., 2008).

Da dies kein spezifisches Bild ist, welches sofort auf eine Diagnose schließen lässt, müssen weitere Untersuchungen und eventuell Organbiopsien vorgenommen werden. Laborchemisch sind bei 85-95% der an Morbus Wegener erkrankten Patienten antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisbar, und bei 70 bis 80% solche gegen Proteinase-3 (Anti-PR3) (Bosch et al., 2006).

Als Therapieempfehlung gilt eine Kombination aus Kortikosteroiden und Zytostatika (Cyclophosphamiden) zusammen mit einer Hormonsubstitution, falls erforderlich. Dabei beträgt die Remissionsrate zunächst 100%, bei einer Rezidivrate von 27%. In nur 17% aller Fälle konnte eine normale Hypophysenfunktion wiederhergestellt werden (Yong et al., 2008).

In unserem Patientenkollektiv lag ein dokumentierter Fall eines Morbus Wegener bei einer 55-jährigen Patientin vor. Die Operation fand auf Grund eines hypophysären Abszesses statt, weshalb dieser Fall in der Klassifikation auch in die Gruppe der sekundär entstandenen Abszesse ohne Ursachenbestimmung eingeteilt worden ist.

Ob es sich hierbei um eine hypophysäre Beteiligung der systemischen Granulomatose handelt oder aber um eine unabhängige hypophysäre Läsion, lässt sich auch auf Grund des kleinen Biopsats und der unspezifischen Ergebnisse der Bildgebung nicht mehr klar differenzieren.

Young et al. beschrieben, dass die hypophysäre Beteiligung wahrscheinlich eine späte Manifestation der granulomatösen Grunderkrankung darstelle (Yong et al., 2008). Das Durchschnittsalter der Erstdiagnose eines Morbus Wegener beträgt 41 Jahre (Hoffman et al., 1992). Betrachtet man das höhere Alter der Patientin und geht von einem länger bestehenden Krankheitsverlauf aus und bezieht man das Geschlecht und die damit einhergehende erhöhte Prävalenz für eine hypophysäre Beteiligung ein, so ist eine Abszessentwicklung aufgrund eines hypophysären Befalls durchaus denkbar.

5.3.2.6.4 Sjögren-Syndrom

Das primäre Sjögren-Syndrom ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung bei der exokrine Drüsen, meist die Speichel- und Tränendrüsen von Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert werden und es folgend zu einer Xerophthalmie und Xerostomie kommt (Li et al., 1999). In 20 bis 25% der Fälle liegt eine Beteiligung des zentralen Nervensystems inklusive fokaler Hirnläsionen (Hemiparesen, Anfallsleiden), diffuser Hirnläsionen (aseptische Meningitis, kognitive Dysfunktionen) und Rückenmarksläsionen vor (transversale Myelitis, Myelopathien) (Alexander, 1992).

Eine Beteiligung der Hypophyse ist dabei sehr selten. Unseres Wissensstandes nach wurden drei Fälle von Sjögren-assoziiert lymphozytärer Hypophysitis beschrieben.

Li et al. untersuchten den Fall eines 73-jährigen Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom, welcher einen zentralen Diabetes insipidus entwickelte, im MRT Hinweise auf eine entzündliche Infiltration durch Verdickung der Dura mater, des Hypothalamus, des Sinus cavernosus und der Hypophyse inklusive Stiel aufwies und mit Kortikosteroiden therapiert wurde. Daraufhin nahm die Schwellung im MRT wieder ab. Eine hormonelle Regulation konnte nicht erreicht werden (Li et al., 1999).

Ashraf et al. berichteten ebenfalls von einem Fall von einer durch das Sjögren-Syndrom ausgelösten Pachymeningitis und Hypophysitis bei einer 47-jährigen Frau. Erst im Zuge der Diagnostik auf Grund von neuronalem Hörverlust und Hirnnervlähmungen konnte die Diagnose des Sjögren-Syndroms gestellt werden. Auch hier lieferte das MRT Hinweise auf eine Pachymeningitis und eine Hypophysenbeteiligung (Ashraf et al., 2009).

Louvet et al. beschrieben den Fall eines 60-jährigen Patienten, welcher mit einem Sjögren-Syndrom diagnostiziert war und unter zentralem Diabetes insipidus und Panhypopituitarismus litt. Die Diagnose der Infundibulohypophysitis wurde per MRT-Befund erstellt und der

Patient mit Mycophenolat-Mofetil erfolgreich therapiert, sodass eine Remission des MRT-Befundes und des Hormonhaushaltes erreicht wurden (Louvet et al., 2016).

In unserer Datenbank liegt ein Patientenfall vor, der eine bestätigte Sjögren-Syndrom-Erkrankung aufweist. Die hypophysäre Diagnose der 40-jährigen Patientin lautete allerdings sekundär entstandenen Sarkoidose-assoziierte Hypophysitis. Das histologische Bild wies entzündliche Granulome in Hypophyse, Nasenschleimhaut und der Mukosa der Sinus paranasales auf und zeugte somit von einer Sarkoidose-assoziierten Reaktion, und nicht einer durch das Sjögren-Syndrom ausgelösten Entzündung. Diese ist zum einen deutlich seltener, zum anderen entspräche es dem histologischen Bild einer lymphozytären Hypophysitis (Ashraf et al., 2009).

Die Koexistenz eines Sjögren-Syndroms neben einer Sarkoidose wurde in der Literatur bereits beschrieben, wobei eine weibliche Prädisposition vorzuherrschen scheint (Song et al., 2017). Die der Entstehung zugrundeliegende Pathophysiologie und eine eventuelle genetische, sowie immunologische Komponente sind dabei noch zu untersuchen (Patoulias and Keryttopoulos, 2018, Song et al., 2017).

5.3.2.6.5 AIDS

Eine Beteiligung der Hypophyse bei Patienten, die an AIDS verstorben sind, wurde mehrfach beschrieben. Ferreiro et al. untersuchten 88 Fälle von seziierten Hypophysen von Patienten, die an AIDS verstorben sind. 22,7% der Hypophysen zeigten eine infektiöse Beteiligung, wobei in 11,4% Nekrosen und Fibrosen infolge eines Infarkts vorlagen. In 3,4% der Fälle lag eine Zytomegalieinfektion vor und in einem Fall eine Kryptokokkose (Ferreiro and Vinters, 1988).

In einer weiteren Studie an einem Kollektiv mit 49 Sektionshypophysen bei AIDS-Erkrankungen wurden ebenfalls entzündliche Veränderungen festgestellt. Dabei war die Adenohypophyse in sechs Fällen (fünf Fälle von Zytomegalieinfektionen, ein Fall von Pneumocystis-jirovecii-Infektion) und die Neurohypophyse in zwei Fällen betroffen (beide durch Zytomegalieinfektion) betroffen. Dies entspricht einer hypophysären Beteiligung durch Infektionen bei 16,3% der an AIDS-erkrankten Patienten (Sano et al., 1989).

In unserem Kollektiv waren drei Sektionshypophysen bei AIDS-Erkrankung zu vermerken. Dabei lag jeweils ein Fall von einer Zytomegalieinfektion, ein Fall mit einer Kryptokokkose und ein Fall mit Nekrosen der Hypophyse auf Grund eines Hypophyseninfarktes vor.

In einem Untersuchungszeitraum von 1982 bis 1993 wurden 565 Fälle von Sektionen nach AIDS-Erkrankung analysiert. Das Ergebnis war, dass seit Einführung der antiretroviralen Therapie 1988 die Todesfälle durch AIDS deutlich abnahmen (Klatt et al., 1994).

Eine dahingehende Entwicklung lässt sich auch in unserem Kollektiv beobachten. Alle drei Fälle mit HIV-assoziierten Hypophysitiden waren Sektionsfälle und der letzte Fall ist 1996 aufgetreten. Dies lässt sich zum einen mit einer generellen Reduktion der Infektionsfälle erklären. Laut dem Robert-Koch-Institut hat sich die Rate der HIV-Neuinfektionen in Deutschland seit ihrem Spitzenwert Mitte der 1980er Jahre von über 5000 Neuinfektionen auf etwa 2400 Neuinfektionen im Jahr 2018 reduziert (Marcus and Starker, 2006, Robert-Koch-Institut, 2019).

Zum anderen wurde durch die Einführung der antiretroviralen Therapie und die damit verbundene erhöhte Lebenserwartung die Mortalitätsrate von AIDS-Erkrankten ebenfalls deutlich gesenkt. Seit Mitte der 1990er Jahre nahm die Anzahl an AIDS-Todesfällen in Deutschland von 2654 auf 440 Todesfälle im Jahr 2018 ab (Robert-Koch-Institut, 2019, Marcus and Starker, 2006).

5.3.2.6.6 Herpes Simplex

Die Herpes-simplex-Enzephalitis ist die häufigste sporadisch vorkommende virale Enzephalitis in westlichen Ländern und möglicherweise weltweit. Sie gilt als die schwerste klinische Form einer Herpes-simplex-Infektion.

Mehr als 85% der Erwachsenen weltweit haben Antikörper gegen das Herpes-simplex Virus Typ 1, wobei sich die Primärinfektion in den meisten Fällen durch Gingivitis und Stomatitis abzeichnet und einen Herpes labialis bei Reaktivierung. Bei etwa 0,01 bis 0,02% der Fälle dringt das Virus über den Riechkolben in das zentrale Nervensystem und verursacht eine Herpes-simplex-Enzephalitis. Diese ist bei über 70% der Patienten unbehandelt tödlich (Zhang, 2020).

Auch wenn diese Enzephalitis in jedem Alter auftreten kann, so sind zwei Inzidenzspitzen zu verzeichnen. Die erste tritt im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahre auf; die zweite im Alter von über 50 Jahren (Abel et al., 2010).

Genetische und immunologische Studien haben dabei nachgewiesen, dass die Herpes-simplex-Enzephalitis im Kindesalter auf Genmutation zurückzuführen ist, welche die für das zentrale Nervensystem spezifische, zellinterne Immunität gegen das Herpes simplex Virus Typ 1 herabsetzt (Zhang, 2020).

Das histopathologische Erscheinungsbild ist eine nekrotisierende Enzephalitis, welche alle Zelltypen betrifft und zu Beginn eine Gehirnhälfte (Temporallappen, Frontallappen und/oder den Cortex insularis) befällt. Im Laufe der Infektion breitet sich diese auf die kontralaterale Hemisphäre aus und es entstehen Blutungen im Bereich der Entzündungen (Gnann and Whitley, 2017).

In unserer Datenbank lagen zwei Fälle mit einer Hypophysitis auf Grund einer Herpes-simplex-Enzephalitis vor. Beide Diagnosen wurden im Zuge einer Sektion gestellt, was auf einen längeren Krankheitsverlauf und eine Ausbreitung der Enzephalitis bis in die Hypophyse schließen lässt. Das Vorliegen einer Enzephalitis und die Tatsache, dass bei einer solchen Infektion keine Ausbreitung des Virus auf die Blutbahn oder andere Gewebe oder Organe festgestellt werden (Zhang, 2020) lässt die Frage aufkommen, ob die Einteilung dieser Patientenfälle in die Kategorie der generalisierten Entzündungen korrekt war. Man könnte eine Einteilung in Gruppe der lokal fortgeleiteten Entzündungen diskutieren, da der Hypophysitis eine Ausbreitung einer lokal nahen Entzündung vorangegangen ist.

Allerdings betrifft eine Herpes-simplex-Infektion in nur sehr geringen Fällen das Gehirn und somit ist zunächst von einer viralen Erkrankung auszugehen, die bei Generalisation die Hypophyse betreffen kann, weshalb wir uns für die Einteilung in der Kategorie der generalisierten Infektionen entschieden.

Das Alter der Patienten passt zu den oben dargestellten Inzidenzspitzen. Der eine Patient war elf Tage alt, was für eine sehr frühe Infektion bei mangelhafter, genetischbedingter Immunabwehr spricht. Der zweite Patient war 53 Jahre alt.

5.3.2.6.7 Tuberkulose

Die Tuberkulose ist vor allem in Entwicklungsländern keine seltene Erkrankung und eine Beteiligung der Hypophyse wird immer wieder beschrieben. In einer Studie mit 75 Tuberkulosepatienten gelangte man auf Grund von Hormontestungen zu dem Ergebnis, dass in 49,3% eine Beteiligung der Hypophyse vorlag, wobei keine histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose vorgenommen worden ist (Dhanwal et al., 2010).

Epidemiologische Studien berichten Inzidenzen von 5 bis 8% in Entwicklungsländern und 0,15 bis 3% in Industrienationen. Es wird von einer gehäuften Beteiligung der Hypophyse bei Frauen (70%) berichtet. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Tuberkulose-assoziiierter Hypophysitis beträgt 35,7 Jahre und die meisten Fallberichte stammen aus Indien (Furtado et al., 2011).

Eine präoperative Diagnosestellung ist meist nicht möglich. Radiologisch zeigt sich eine tumorähnliche Veränderung eventuell in Kombination mit einer Verdickung des Hypophysenstiels und des Infundibulums. Dies kann einen Hinweis auf eine tuberkulöse Erkrankung geben, ist aber nicht spezifisch, da viele entzündliche Läsionen ein solches Bild aufweisen (Pereira et al., 1995).

Histopathologisch ist zumeist eine nicht-verkäsende Nekrose, umringt von Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und Riesenzellen zu erkennen. Säurefeste Bakterien sind in vielen Fällen nicht nachweisbar (Husain et al., 2008). Auch ein Bakteriennachweis mittels PCR gelingt in vielen Fällen nicht, wodurch die Abgrenzung zur differentialdiagnostisch möglichen idiopathischen granulomatösen Hypophysitis erschwert ist (Al-Haddad et al., 2011).

Es wurde bereits von Fällen berichtet, in denen die richtige Diagnosestellung erst ex juvantibus bei erheblicher Verschlechterung des Befundes erfolgte (Bhardwaj et al., 2005, Husain et al., 2008).

Bei einer Verdachtsdiagnose sollte ein transsphenoidaler Zugang zur Vermeidung von Kontamination des Liquor cerebrospinalis, sowie eine anschließend antituberkulöse Therapie erfolgen. Bei Patienten aus Regionen, die für eine Tuberkulose endemisch sind, sollte diese als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden und bei histopathologisch bestätigten Granulomen trotz negativem Ergebnis der Ziehl-Neelsen-Färbung und der PCR eine antituberkulöse Therapie in Betracht gezogen werden (Al-Haddad et al., 2011).

In unserem Patientenkollektiv sind nur Frauen von einer hypophysären Beteiligung bei Tuberkuloseerkrankung betroffen. Damit wird die Beobachtung einer weiblichen Prävalenz unterstützt.

Das Durchschnittsalter betrug 29,3 Jahre, war also geringer, als in anderen Studien, wobei das Kollektiv an Tuberkulosepatienten (N=4) in unserem Fall auch nicht sehr groß war.

Der Problematik der Diagnosestellung sahen wir uns ebenfalls gegenübergestellt. In nur einem Fall lag eine Diagnosesicherung durch eine Sektion vor. In den anderen drei Fällen wurde auf Grund des histologischen Erscheinungsbildes und der Herkunft der Patienten eine Tuberkulose vermutet, obwohl kein Bakteriennachweis in der Färbung erfolgen konnte und das PCR Ergebnis auf *Mykobakterium tuberculosis* negativ war. Bei einer Patientin wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine tuberkulöse Spondylitis nachgewiesen.

In der Gruppe der wahrscheinlich primären Hypophysitiden liegen neun Fälle mit einer granulomatösen Entzündung vor. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich in diesen Fällen auch um eine Reaktion auf eine Tuberkuloseinfektion handeln könnte. Gerade in den Fällen mit unklarer Diagnose ist ein engmaschiges Recall und gegebenenfalls eine Anpassung der Medikation bei Nichtanschlagen auf steroidale Therapie empfehlenswert.

5.3.2.6.8 Lues

Bricaire et al. beschrieben den ersten Fall einer histologisch gesicherten Hypophysitis ausgelöst durch *Treponema pallidum* bei einem nicht HIV-infizierten Patienten. Das entzündliche Infiltrat war neben der bakteriellen Besiedlung von reichlich Lymphozyten, Plasmazellen und gummösen Herden gekennzeichnet (Bricaire et al., 2015).

Bereits 1914 wurde in einer Veröffentlichung über eine Beteiligung der Hypophyse bei Lues congenita im Sektionsgut berichtet (Saeger, 2016b).

In unserem Kollektiv lag allerdings kein Fall mit einer dokumentierten *Treponema pallidum* Infektion vor.

5.4 Schlussfolgerungen

Entzündliche Läsionen der Hypophyse machen 1,8% des Operations- und Sektionsmaterials der Sellaregion aus. Damit sind Hypophysitiden eine seltene und doch nicht zu vernachlässigende Differentialdiagnose zu anderen Läsionen, wie beispielsweise Tumoren.

Es können alle Teile der Hypophyse beteiligt sein, wobei die Adenohypophyse am häufigsten betroffen ist (Saeger, 2016b).

Frauen sind signifikant häufiger von Hypophysitiden betroffen als Männer (66,8% des Gesamtkollektiv).

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 40 Jahren, wobei Frauen etwas jünger bei der Diagnosestellung sind, als Männer (38,2 vs. 42,2 Jahre). Signifikante Abweichungen von der Normverteilung finden sich bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 20 und 39 Jahren und bei Männern zwischen 40 und 59 Jahren. In beiden Gruppen lagen signifikant mehr Entzündungsfälle vor, wodurch die Beobachtung bestätigt wird, dass Frauen häufig in jüngeren Jahren als Männer erkranken.

Generell lassen sich primäre von sekundären Hypophysitiden unterscheiden (Sautner et al., 1995), wobei Begleitentzündungen häufiger auftreten als idiopathische entzündliche Läsionen (75,1% vs. 15,4%).

Primäre Hypophysitiden wird eine autoimmune Genese nachgesagt, auch wenn noch keine spezifischen Autoantigene oder ausreichend sensitive Antikörper ermittelt werden konnten (Carmichael, 2012, Glezer and Bronstein, 2012, Yasuda et al., 2018). Sie sind assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Hashimoto Thyreoiditis und ebenfalls mit Schwangerschaften und der postpartalen Phase (Caturegli et al., 2008, Honegger et al., 2015, Tashiro et al., 2002).

In der Unterteilung der primären Hypophysitiden gibt es noch keine einhellige Klassifikation. Die lymphozytäre und die granulomatöse Hypophysitis werden jedoch allgemein als die beiden Hauptvertreter angesehen.

Dabei kommt die lymphozytäre Form häufiger vor, als die granulomatöse Hypophysitis (88,5% vs. 11,5%).

Die lymphozytäre Hypophysitis kann auch im Zuge einer generalisierten IgG4-assoziierten Erkrankung auftreten, wobei bei positivem IgG4-Befund abzuklären ist, ob es sich um eine lokalisierte und damit primäre oder generalisierte Entzündungsform mit Beteiligung anderer Organe handelt (Bernreuther et al., 2017). In unserem Kollektiv waren 39,4% der getesteten Fälle positiv für IgG4.

Die Diagnose einer idiopathischen granulomatösen Hypophysitis kann nur durch Ausschluss anderer generalisierter granulomatöser Erkrankungen, wie beispielsweise der Sarkoidose oder einer Tuberkulose gestellt werden (Scanarini et al., 1989, Sharifi et al., 2019).

Zudem können auch bestimmte Medikamente (Immuneckpoint Inhibitoren, Interferon- α) zu einer Ausbildung einer entzündlichen hypophysären Läsion führen und müssen daher differentialdiagnostisch evaluiert werden. Das entzündliche Infiltrat kann dabei je nach Medikamententyp sowohl lymphozytär als auch granulomatös sein.

Bei einer Therapie mit solchen Hypophysitis-assoziierten Medikamenten sollte eine regelmäßige Kontrolle des Hormonhaushaltes stattfinden (Araujo et al., 2015, Tebben et al., 2007).

Sekundäre Entzündungen sind die häufigere Ursache für Hypophysitiden (75,1%). Am häufigsten treten diese dabei auf dem Boden einer Rathke-Zyste auf (48,6%). Die zweithäufigste Ursache für Begleitentzündungen sind Tumore (17,4%). Der häufigste begleitendzündungsauslösende Tumor ist das adamantinöse Kraniopharyngeom (52,3%), gefolgt von Adenomen (31,8%) und Germinomen (11,4%).

Die Diagnose von Germinomen kann erschwert sein, da entzündliche Läsionen der Hypophyse das erste Anzeichen der Tumorerkrankung darstellen können, ohne dass weitere Merkmale auf diese Tumorart hindeuten. Da Germinome und Kraniopharyngeome im Vergleich zu den meisten hypophysären Läsionen vor allem bei jüngeren Patienten auftreten, ist es wichtig bei Kindern mit einer Hypophysitis eine tumoröse Genese zu bedenken.

Eine Differenzierung von Rathke-Zysten und Kraniopharyngeomen kann durch regressive Veränderungen erschwert sein, wodurch eine Keratinimmunhistologie zum Nachweis von Plattenepithelresiduen erforderlich sein kann (Buslei et al., 2005).

Ebenfalls kann eine Abgrenzung zum Xanthogranulom erschwert sein. In der Klassifikation dieses Entzündungsbildes gibt es keine Einigkeit. Manche Autoren vermuten, dass ein Xanthogranulom aus Kraniopharyngeomen entsteht (Rahmani et al., 2015), andere dass die Ursprungsläsion eine Rathke-Zyste ist (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013), oder dass eine Entstehung aus beiden Läsionen möglich ist (Le et al., 2007).

Andere Wissenschaftler gehen von einer eigenständigen Entität aus (Paulus et al., 1999). Diese ist dabei nicht immer klar von der xanthomatösen Hypophysitis zu unterscheiden (Burt et al., 2003), welche von manchen Autoren als primäre Hypophysitisform angesehen wird (Gutenberg et al., 2005).

Geht man davon aus, dass die xanthomatöse Hypophysitis und das Xanthogranulom einer Entität entsprechen, so handelt es sich hierbei um eine sekundäre Entzündungsform ungeklärter Entstehungsweise.

Die Hypophyse kann auch bei generalisierten Entzündungen beteiligt sein. Ursachen dabei können chronische generalisierte Erkrankungen wie die Sarkoidose oder der Morbus Wegener, sowie bakterielle oder virale Infektionen sein (Prete and Salvatori, 2000). Auch wenn die Inzidenz für Hypophysitiden auf Grund von generalisierten Erkrankungen bezogen auf das Gesamtkollektiv recht gering erscheint (3,9%), so sind diese differentialdiagnostisch auf keinen Fall vernachlässigbar, da 46,2% der Diagnosen im Zuge einer Sektion gestellt wurden und somit von einer erhöhten Mortalitätsrate bei Generalisation von entzündlichen Erkrankungen ausgegangen werden kann.

Nicht immer sind anhand des histologischen Bildes sichere Diagnosen zu stellen. Zur Diagnose einer idiopathischen primären Hypophysitis müssen wie beschrieben andere Ursachen ausgeschlossen werden. 5,3% aller Fälle wurden als wahrscheinlich primär klassifiziert, da sekundäre Ursachen nicht vollends ausgeschlossen werden konnten. Für die Diagnose einer Begleithypophysitis ist eine auslösende Läsion sicherzustellen, welche nicht in allen Biopsaten klar erkennbar ist. 2,1% der Fälle wurden auf Grund ihres histologischen Erscheinungsbildes als wahrscheinlich sekundär klassifiziert, auch wenn die Ausgangsläsion nicht klar auszumachen oder als sicherer Ursprung zu identifizieren war.

Enthält das vorliegende Biopsat nicht genügend Zellmaterial, oder aber weist dieses einen zu hohen Zerstörungsgrad auf, so ist die Ursache der Entzündung und damit auch die Diagnose vollkommen unklar (2,1%).

Dennoch stellt die histologische Untersuchung der Hypophysenveränderung inklusive Immunhistochemie in den meisten Fällen den Goldstandard dar (Kleinschmidt-DeMasters and Lopes, 2013).

Die häufigsten klinischen Symptome der entzündlichen Läsionen, wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, anteriorer Hypopituitarismus und Diabetes insipidus treten bei fast allen entzündlichen und nicht-entzündlichen sellären Läsionen auf und sind somit nicht spezifisch. Auch die Befunde der Bildgebung ähneln sich in den meisten Krankheitsbildern, weshalb hiernach lediglich Verdachtsdiagnosen gestellt werden können.

Generell weisen die meisten entzündlichen Erkrankungen der Hypophyse ein gutes Ansprechen auf medikamentöse Therapie oder aber eine gute operative Prognose auf, wobei Rezidive, in Abhängigkeit von der Entzündungsätiologie und der Therapieform nicht selten vorkommen (Gubbi et al., 2018, Fehn et al., 1999, Takayama et al., 2004, Kim et al., 2004, Farrash et al., 2020, Moore et al., 2016)

Zusätzlich zu den entzündlichen Läsionen der Hypophyse können auch weitere Läsionen in der Sellaregio vorliegen, welche unabhängig von der Hypophysitis entstanden sind. Die häufigste syntope Diagnose war dabei ein Adenom, welches in 8% aller Fälle ohne Zusammenhang zur entzündlichen Läsion befundet worden ist.

6. Zusammenfassung

Einleitung

Entzündliche Prozesse der Hypophyse stellen eine seltene Differentialdiagnose zu neoplastischen sellären Raumforderungen dar. Auf Grund von Ähnlichkeiten in klinischen Symptomatiken, Bildgebung und auch histologischen Darstellung ist eine eindeutige Diagnosestellung oftmals erschwert.

Methoden

Das Patientenkollektiv aus den Fällen des Deutschen Hypophysentumorregisters von 1970 bis 2018 extrahiert und entsprechend der pathogenetischen Entstehung klassifiziert. Die erhobenen Daten wurden analysiert und im Spiegel der Literatur bewertet.

Ergebnisse

Entzündliche Läsionen der Hypophyse wurden in 1,8% des Operations- und Sektionsmaterials der Sellaregio histologisch nachgewiesen. Frauen waren signifikant häufiger von Hypophysitiden betroffen als Männer und oftmals jünger bei der Diagnosestellung. Generell lassen sich primäre von sekundären Hypophysitiden unterscheiden, wobei Begleitentzündungen häufiger auftraten (75,1%) als idiopathische entzündliche Läsionen (15,4%). Bei den primären Entzündungen kam die lymphozytäre Form (88,5%) häufiger vor, als die granulomatöse Hypophysitis (11,5%).

Die häufigste Ursache für sekundäre Entzündungen waren Rathke-Zysten (48,6%), gefolgt von Tumoren (17,4%), wie dem Kraniopharyngeom, Adenomen oder Germinomen.

Diskussion

Die Differenzierung von Hypophysitiden unterschiedlichen Ursprungs, sowie die Abgrenzung von anderen neoplastischen Veränderungen der sellären Region ist von elementarer Wichtigkeit, da sich die verschiedenen Läsionen in ihrem Ansprechen auf Therapieformen, der Prognose auf Heilung und der Rezidivrate deutlich unterscheiden. Die Diagnosesicherung mittels histologischer Biopsatuntersuchung und Immunhistochemie stellt dabei in den meisten Fällen den Goldstandard dar. Eine primäre Hypophysitis kann nur durch Ausschluss anderer generalisierter Erkrankungen diagnostiziert werden. Zudem können auch bestimmte Medikamente (CTLA-4-Inhibitoren, Interferon- α) zu einer Ausbildung einer entzündlichen hypophysären Läsion führen.

Auf Grund der bis dato zum Teil noch ungeklärten Entstehungsweise vieler Läsionen herrscht noch keine einheitliche Klassifikation der Hypophysitiden, wobei sich die unterschiedlichen Einteilungen in vielen überschneiden.

Abstract

Introduction

Inflammatory findings in the pituitary gland represent a rare differential diagnosis to neoplastic masses of the sellar region. Because of the similarities in clinical symptoms, radiological imaging and also histological presentation, a precise diagnosis is often difficult.

Methods

The collective was extracted from the cases of the German pituitary tumor registry from 1970 to 2018 and classified according to the pathogenetic origin. The collected data were analyzed and evaluated in comparison to the literature.

Results

Inflammatory pituitary masses were histologically detected in 1,8% of all cases of surgery and autopsy of the sellar region. Women were significantly more often affected by hypophysitis than men and were often younger when first diagnosed. In general, primary and secondary inflammation can be distinguished, with secondary types occurring more frequently (75,1%) than idiopathic inflammatory lesions (15,4%). In primary inflammation, the lymphocytic form was more common (88,5%) than the granulomatous hypophysitis (11,5%)

The most common cause of secondary inflammation was Rathke cleft cysts (48,6%), followed by tumors (17,4%) such as the craniopharyngioma, adenoma or germinoma.

Discussion

The differentiation of inflammatory masses and other neoplastic lesions in the sellar region, as well as the delimitation of the inflammatory lesions from one another is of fundamental importance, since the single lesions differ significantly in their response to therapy, the prognosis for healing and the recurrence rate. Diagnostic confirmation using histological biopsy and immunostaining represents the gold standard in most cases.

Primary hypophysitis can only be diagnosed by excluding other generalized diseases. In addition, certain medications (CTLA-4 inhibitor, interferon α) can lead to the development of an inflammatory pituitary lesion.

Due to the fact that many lesions still remain unexplained, there is no uniform classification of the inflammatory lesions of the sella region although the different classifications overlap in many aspects.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisch Hormon
AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-PR3	Antikörper gegen Proteinase 3
CD	Cluster of Differentiation
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4
DAB	Diaminobenzidin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HE-Färbung	Hämatoxylin-Erosin-Färbung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG4	Immunglobulin G4
LH	Luteinisierendes Hormon
MHC	Major Histocompatibility complex
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PAS-Reaktion	Periodic acid schiff reaction
PCR	Polymerase chain reaction
STH	Somatotropes Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
WHO	World Health Organization

8. Literaturverzeichnis

- ABE, T., MATSUMOTO, K., SANNO, N. & OSAMURA, Y. 1995. Lymphocytic hypophysitis: case report. *Neurosurgery*, 36, 1016-9.
- ABEL, L., PLANCOULAIN, S., JOUANGUY, E., ZHANG, S. Y., MAHFOUFI, N., NICOLAS, N., SANCHO-SHIMIZU, V., ALCAIS, A., GUO, Y., CARDON, A., BOUCHERIT, S., OBACH, D., CLOZEL, T., LORENZO, L., AMSALLEM, D., BERQUIN, P., BLANC, T., BOST-BRU, C., CHABRIER, S., CHABROL, B., CHEURET, E., DULAC, O., EVRARD, P., HERON, B., LAZARO, L., MANCINI, J., PEDESPAN, J. M., RIVIER, F., VALLEE, L., LEBON, P., ROZENBERG, F., CASANOVA, J. L. & TARDIEU, M. 2010. Age-dependent Mendelian predisposition to herpes simplex virus type 1 encephalitis in childhood. *J Pediatr*, 157, 623-9, 629 e1.
- AHMED, S. R., AIELLO, D. P., PAGE, R., HOPPER, K., TOWFIGHI, J. & SANTEN, R. J. 1993. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 1499-504.
- AITHAL, G. P., BRESLIN, N. P. & GUMUSTOP, B. 2001. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*, 345, 147-8.
- AL-HADDAD, S., FANDINO, R., SCHEITHAUER, B. W., GALVIS, L., SYRO, L. V. & KOVACS, K. 2011. Necrotizing granulomatous hypophysitis presenting as a sellar mass. *Endocr Pathol*, 22, 6-9.
- ALEXANDER, E. 1992. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*, 18, 637-72.
- ANGELOUSI, A., COHEN, C., SOSA, S., DANILOWICZ, K., PAPANASTASIOU, L., TSOLI, M., PAL, A., PIADITIS, G., GROSSMAN, A. & KALTSAS, G. 2018. Clinical, Endocrine and Imaging Characteristics of Patients with Primary Hypophysitis. *Horm Metab Res*, 50, 296-302.
- ANTHONY, J., ESPER, G. J. & IOACHIMESCU, A. 2016. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary*, 19, 19-29.
- ARAUJO, P. B., COELHO, M. C., ARRUDA, M., GADELHA, M. R. & NETO, L. V. 2015. Ipilimumab-induced hypophysitis: review of the literature. *J Endocrinol Invest*, 38, 1159-66.
- ASA, S. L. & METE, O. 2018. What's new in pituitary pathology? *Histopathology*, 72, 133-141.

- ASHRAF, V. V., BHASI, R., KUMAR, R. P. & GIRIJA, A. S. 2009. Primary Sjogren's syndrome manifesting as multiple cranial neuropathies: MRI findings. *Ann Indian Acad Neurol*, 12, 124-6.
- BADALIAN-VERY, G., VERGILIO, J. A., DEGAR, B. A., MACCONAILL, L. E., BRANDNER, B., CALICCHIO, M. L., KUO, F. C., LIGON, A. H., STEVENSON, K. E., KEHOE, S. M., GARRAWAY, L. A., HAHN, W. C., MEYERSON, M., FLEMING, M. D. & ROLLINS, B. J. 2010. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 116, 1919-23.
- BALLIAN, N., CHRISOULIDOU, A., NOMIKOS, P., SAMARA, C., KONTOGEOORGOS, G. & KALTSAS, G. A. 2007. Hypophysitis superimposed on a non-functioning pituitary adenoma: diagnostic clinical, endocrine, and radiologic features. *J Endocrinol Invest*, 30, 677-83.
- BANDO, H., IGUCHI, G., FUKUOKA, H., TANIGUCHI, M., YAMAMOTO, M., MATSUMOTO, R., SUDA, K., NISHIZAWA, H., TAKAHASHI, M., KOHMURA, E. & TAKAHASHI, Y. 2014. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*, 170, 161-72.
- BELLASTELLA, G., MAIORINO, M. I., BIZZARRO, A., GIUGLIANO, D., ESPOSITO, K., BELLASTELLA, A. & DE BELLIS, A. 2016. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*, 19, 625-642.
- BENVENISTE, R. J., KING, W. A., WALSH, J., LEE, J. S., NAIDICH, T. P. & POST, K. D. 2004. Surgery for Rathke cleft cysts: technical considerations and outcomes. *J Neurosurg*, 101, 577-84.
- BERNREUTHER, C., ILLIES, C., FLITSCH, J., BUCHFELDER, M., BUSLEI, R., GLATZEL, M. & SAEGER, W. 2017. IgG4-related hypophysitis is highly prevalent among cases of histologically confirmed hypophysitis. *Brain Pathol*, 27, 839-845.
- BERNSTRAND, C., SANDSTEDT, B., AHSTROM, L. & HENTER, J. I. 2005. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. *Acta Paediatr*, 94, 1073-84.
- BETTENDORF, M., FEHN, M., GRULICH-HENN, J., SELLE, B., DARGE, K., LUDECKE, D. K., HEINRICH, U. E. & SAEGER, W. 1999. Lymphocytic hypophysitis with central diabetes insipidus and consequent panhypopituitarism

- preceding a multifocal, intracranial germinoma in a prepubertal girl. *Eur J Pediatr*, 158, 288-92.
- BHARDWAJ, M., SHARMA, A. & PAL, H. K. 2005. Granulomatous hypophysitis. *Neurol India*, 53, 364-5.
- BOSCH, X., GUILABERT, A. & FONT, J. 2006. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*, 368, 404-18.
- BRICAIRE, L., VAN HAECKE, C., LAURENT-ROUSSEL, S., JRAD, G., BERTHERAT, J., BERNIER, M., GAILLARD, S., GROUSSIN, L. & DUPIN, N. 2015. The Great Imitator in Endocrinology: A Painful Hypophysitis Mimicking a Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2837-40.
- BROOKS, B. S., EL GAMMAL, T., ALLISON, J. D. & HOFFMAN, W. H. 1989. Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images. *AJR Am J Roentgenol*, 153, 1033-8.
- BURT, M. G., MOREY, A. L., TURNER, J. J., PELL, M., SHEEHY, J. P. & HO, K. K. 2003. Xanthomatous pituitary lesions: a report of two cases and review of the literature. *Pituitary*, 6, 161-8.
- BUSLEI, R. 2019. Kraniopharyngeom - Klassifikation, Epidemiologie und pathologische Aspekte. In: PETERSENN, S. (ed.) *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG.
- BUSLEI, R., NOLDE, M., HOFMANN, B., MEISSNER, S., EYUPOGLU, I. Y., SIEBZEHRUBL, F., HAHNEN, E., KREUTZER, J. & FAHLBUSCH, R. 2005. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol*, 109, 589-97.
- BUXTON, N. & ROBERTSON, I. 2001. Lymphocytic and granulocytic hypophysitis: a single centre experience. *Br J Neurosurg*, 15, 242-5, discussion 245-6.
- CAPUTO, C., BAZARGAN, A., MCKELVIE, P. A., SUTHERLAND, T., SU, C. S. & INDER, W. J. 2014. Hypophysitis due to IgG4-related disease responding to treatment with azathioprine: an alternative to corticosteroid therapy. *Pituitary*, 17, 251-6.
- CARANCI, F., LEONE, G., PONSIGLIONE, A., MUTO, M., TORTORA, F., MUTO, M., CIRILLO, S., BRUNESE, L. & CERASE, A. 2020. Imaging findings in hypophysitis: a review. *Radiol Med*, 125, 319-328.
- CARMICHAEL, J. D. 2012. Update on the diagnosis and management of hypophysitis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19, 314-21.

- CARPINTERI, R., PATELLI, I., CASANUEVA, F. F. & GIUSTINA, A. 2009. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23, 639-50.
- CATUREGLI, P., LUPI, I., LANDEK-SALGADO, M., KIMURA, H. & ROSE, N. R. 2008. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev*, 7, 631-7.
- CATUREGLI, P., NEWSCHAFFER, C., OLIVI, A., POMPER, M. G., BURGER, P. C. & ROSE, N. R. 2005. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*, 26, 599-614.
- CAVUSOGLU, M., ELVERICI, E., DURAN, S., KOMUT, E., GURESCI, S. & SAKMAN, B. 2015. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a rare cystic lesion of the pituitary. *Intern Med*, 54, 1407-10.
- CHEUNG, C. C., EZZAT, S., SMYTH, H. S. & ASA, S. L. 2001. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 1048-53.
- CHILOIRO, S., TARTAGLIONE, T., ANGELINI, F., BIANCHI, A., ARENA, V., GIAMPIETRO, A., MORMANDO, M., SCIANDRA, M., LAINO, M. E. & DE MARINIS, L. 2017. An Overview of Diagnosis of Primary Autoimmune Hypophysitis in a Prospective Single-Center Experience. *Neuroendocrinology*, 104, 280-290.
- CONCHA, L. B., CARLSON, H. E., HEIMANN, A., LAKE-BAKAAR, G. V. & PAAL, A. F. 2003. Interferon-induced hypopituitarism. *Am J Med*, 114, 161-3.
- CROCK, P. A. 1998. Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 609-18.
- CUTHBERTSON, D. J., RITCHIE, D., CROOKS, D., MAIN, G., SMITH, C., VORA, J., ELJAMEL, M. S. & LEESE, G. P. 2008. Lymphocytic hypophysitis occurring simultaneously with a functioning pituitary adenoma. *Endocr J*, 55, 729-35.
- DE BRUIN, W. I., VAN 'T VERLAAT, J. W., GRAAMANS, K. & DE BRUIN, T. W. 1991. Sellar granulomatous mass in a pregnant woman with active Crohn's disease. *Neth J Med*, 39, 136-41.
- DEODHARE, S. S., BILBAO, J. M., KOVACS, K., HORVATH, E., NOMIKOS, P., BUCHFELDER, M., RESCHKE, K. & LEHNERT, H. 1999. Xanthomatous Hypophysitis: A Novel Entity of Obscure Etiology. *Endocr Pathol*, 10, 237-241.
- DEUTSCHBEIN, T. & PETERSENN, S. 2019. Physiologische Bedeutung von Hypothalamus und Hypophyse. In: PETERSENN, S. (ed.) *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG.
- DHANWAL, D. K., VYAS, A., SHARMA, A. & SAXENA, A. 2010. Hypothalamic pituitary abnormalities in tubercular meningitis at the time of diagnosis. *Pituitary*, 13, 304-10.

- DOMINGUE, J. N. & WILSON, C. B. 1977. Pituitary abscesses. Report of seven cases and review of the literature. *J Neurosurg*, 46, 601-8.
- EBBO, M., DANIEL, L., PAVIC, M., SEVE, P., HAMIDOU, M., ANDRES, E., BURTEY, S., CHICHE, L., SERRATRICE, J., LONGY-BOURSIER, M., RUIVARD, M., HAROCHE, J., GODEAU, B., BEUCHER, A. B., BERTHELOT, J. M., PAPO, T., PENNAFORTE, J. L., BENYAMINE, A., JOURDE, N., LANDRON, C., ROBLLOT, P., MORANNE, O., SILVAIN, C., GRANEL, B., BERNARD, F., VEIT, V., MAZODIER, K., BERNIT, E., ROUSSET, H., BOUCRAUT, J., BOFFA, J. J., WEILLER, P. J., KAPLANSKI, G., AUCOUTURIER, P., HARLE, J. R. & SCHLEINITZ, N. 2012. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*, 91, 49-56.
- EL MALIK, E. F. B., MANORANJAN, B., AJANI, O. & ZIDAN, A. 2018. Hypophysitis Due to Paranasal Sinusitis: Neurosurgical Perspective from Developing World. *World Neurosurg*, 115, 162-165.
- ENDO, T., KUMABE, T., IKEDA, H., SHIRANE, R. & YOSHIMOTO, T. 2002. Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. *Acta Neurochir (Wien)*, 144, 1233-7.
- FARRASH, F. A., HASSOUNAH, M., HELMI, H. A., OTHMAN, E. & ALOTAIBI, N. H. 2020. Rathke's cleft cyst presentation mimicking craniopharyngioma: Case report. *Int J Surg Case Rep*, 68, 104-106.
- FEHN, M., BETTENDORF, M., LUDECKE, D. K., SOMMER, C. & SAEGER, W. 1999. Lymphocytic hypophysitis masking a suprasellar germinoma in a 12-year-old girl--a case report. *Pituitary*, 1, 303-7.
- FEHN, M., SOMMER, C., LUDECKE, D. K., U, P. & SAEGER, W. 1998. Lymphocytic Hypophysitis: Light and Electron Microscopic Findings and Correlation to Clinical Appearance. *Endocr Pathol*, 9, 71-78.
- FERREIRO, J. & VINTERS, H. V. 1988. Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Pathology*, 20, 211-5.
- FOLKERTH, R. D., PRICE, D. L., JR., SCHWARTZ, M., BLACK, P. M. & DE GIROLAMI, U. 1998. Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol*, 22, 736-41.
- FREEMAN, H. J. & MAGUIRE, J. 2010. Sellar inflammatory mass with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*, 24, 58-60.

- FURNICA, R. M., LELOTTE, J., DUPREZ, T., MAITER, D. & ALEXOPOULOU, O. 2018. Recurrent pituitary abscess: case report and review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018.
- FURTADO, S. V., VENKATESH, P. K., GHOSAL, N. & HEGDE, A. S. 2011. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurol Sci*, 32, 301-4.
- GAO, L., GUO, X., TIAN, R., WANG, Q., FENG, M., BAO, X., DENG, K., YAO, Y., LIAN, W., WANG, R. & XING, B. 2017. Pituitary abscess: clinical manifestations, diagnosis and treatment of 66 cases from a large pituitary center over 23 years. *Pituitary*, 20, 189-194.
- GAZIOGLU, N., TUZGEN, S., OZ, B., KOCER, N., KAFADAR, A., AKAR, Z. & KUDAY, C. 2000. Idiopathic granulomatous hypophysitis: are there reliable, constant radiological and clinical diagnostic criterias? *Neuroradiology*, 42, 890-4.
- GLEZER, A. & BRONSTEIN, M. D. 2012. Pituitary autoimmune disease: nuances in clinical presentation. *Endocrine*, 42, 74-9.
- GNANN, J. W., JR. & WHITLEY, R. J. 2017. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. *Curr Infect Dis Rep*, 19, 13.
- GOUDIE, R. B. & PINKERTON, P. H. 1962. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol*, 83, 584-5.
- GUAY, A. T., AGNELLO, V., TRONIC, B. C., GRESHAM, D. G. & FREIDBERG, S. R. 1987. Lymphocytic hypophysitis in a man. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 631-4.
- GUBBI, S., HANNAH-SHMOUNI, F., STRATAKIS, C. A. & KOCH, C. A. 2018. Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions. *Rev Endocr Metab Disord*, 19, 335-347.
- GUTENBERG, A., BUSLEI, R., FAHLBUSCH, R., BUCHFELDER, M. & BRUCK, W. 2005. Immunopathology of primary hypophysitis: implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol*, 29, 329-38.
- GUTENBERG, A., CATUREGLI, P., METZ, I., MARTINEZ, R., MOHR, A., BRUCK, W. & ROHDE, V. 2012. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: an entity too rare to be true? *Pituitary*, 15, 202-8.
- GUTENBERG, A., HANS, V., PUCHNER, M. J., KREUTZER, J., BRUCK, W., CATUREGLI, P. & BUCHFELDER, M. 2006. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol*, 155, 101-7.

- GUTENBERG, A., LARSEN, J., LUPI, I., ROHDE, V. & CATUREGLI, P. 2009. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30, 1766-72.
- HAGERSTRAND, I. & LINELL, F. 1964. The prevalence of sarcoidosis in the autopsy material from a Swedish town. *Acta Med Scand Suppl*, 425, 171-4.
- HAMA, S., ARITA, K., NISHISAKA, T., FUKUHARA, T., TOMINAGA, A., SUGIYAMA, K., YOSHIOKA, H., EGUCHI, K., SUMIDA, M., HEIKE, Y. & KURISU, K. 2002. Changes in the epithelium of Rathke cleft cyst associated with inflammation. *J Neurosurg*, 96, 209-16.
- HASHIMOTO, K., TAKAO, T. & MAKINO, S. 1997. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J*, 44, 1-10.
- HASSANI, K., HAMZI, M. A. & EL KABBAJ, D. 2018. Complete remission of nephrotic syndrome secondary to amyloid a amyloidosis in patient with inactive Crohn's disease after treatment by infliximab. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 29, 456-461.
- HATTORI, Y., TAHARA, S., ISHII, Y., KITAMURA, T., INOMOTO, C., OSAMURA, R. Y., TERAMOTO, A. & MORITA, A. 2013. A case of IgG4-related hypophysitis without pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1808-11.
- HESHMATI, H. M., KUJAS, M., CASANOVA, S., WOLLAN, P. C., RACADOT, J., VAN EFFENTERRE, R., DEROME, P. J. & TURPIN, G. 1998. Prevalence of lymphocytic infiltrate in 1400 pituitary adenomas. *Endocr J*, 45, 357-61.
- HOFFMAN, G. S., KERR, G. S., LEAVITT, R. Y., HALLAHAN, C. W., LEOVICS, R. S., TRAVIS, W. D., ROTTEM, M. & FAUCI, A. S. 1992. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 116, 488-98.
- HOLCK, S. & LAURSEN, H. 1983. Prolactinoma coexistent with granulomatous hypophysitis. *Acta Neuropathol*, 61, 253-7.
- HONEGGER, J., SCHLAFFER, S., MENZEL, C., DROSTE, M., WERNER, S., ELBELT, U., STRASBURGER, C., STORMANN, S., KUPPERS, A., STREETZ-VAN DER WERF, C., DEUTSCHBEIN, T., STIEG, M., ROTERMUND, R., MILIAN, M., PETERSENN, S. & PITUITARY WORKING GROUP OF THE GERMAN SOCIETY OF, E. 2015. Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 3841-9.
- HORVATH, E. & KOVACS, K. 2002. Folliculo-stellate cells of the human pituitary: a type of adult stem cell? *Ultrastruct Pathol*, 26, 219-28.

- HOUDOUIN, L., POLIVKA, M., HENEGAR, C., BLANQUET, A., DELALANDE, O. & MIKOL, J. 2003. [Pituitary germinoma and lymphocytic hypophysitis: a pitfall. Report of two cases]. *Ann Pathol*, 23, 349-54.
- HSING, M. T., HSU, H. T., CHENG, C. Y. & CHEN, C. M. 2013. IgG4-related hypophysitis presenting as a pituitary adenoma with systemic disease. *Asian J Surg*, 36, 93-7.
- HUNN, B. H., MARTIN, W. G. & MCLEAN, C. A. 2014a. Idiopathic granulomatous hypophysitis: comments and a disease registry. *J Clin Neurosci*, 21, 891.
- HUNN, B. H., MARTIN, W. G., SIMPSON, S., JR. & MCLEAN, C. A. 2014b. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary*, 17, 357-65.
- HUO, Z., LU, T., LIANG, Z., PING, F., SHEN, J., LU, J., MA, W., ZHAO, D. & ZHONG, D. 2016. Clinicopathological features and BRAF(V600E) mutations in patients with isolated hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis. *Diagn Pathol*, 11, 100.
- HUSAIN, N., HUSAIN, M. & RAO, P. 2008. Pituitary tuberculosis mimicking idiopathic granulomatous hypophysitis. *Pituitary*, 11, 313-5.
- HUSEBYE, E. S., ANDERSON, M. S. & KAMPE, O. 2018. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*, 378, 1132-1141.
- IMBER, B. S., LEE, H. S., KUNWAR, S., BLEVINS, L. S. & AGHI, M. K. 2015. Hypophysitis: a single-center case series. *Pituitary*, 18, 630-41.
- IMURA, H., NAKAO, K., SHIMATSU, A., OGAWA, Y., SANDO, T., FUJISAWA, I. & YAMABE, H. 1993. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med*, 329, 683-9.
- JAMES, D. G. 1998. Life-threatening situations in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 15, 134-9.
- JENKINS, P. J., CHEW, S. L., LOWE, D. G., AFSHART, F., CHARLESWORTH, M., BESSER, G. M. & WASS, J. A. 1995. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 42, 529-34.
- JUSZCZAK, A., GUPTA, A., KARAVITAKI, N., MIDDLETON, M. R. & GROSSMAN, A. B. 2012. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol*, 167, 1-5.
- KAMAL, R., JINDAL, A., SURI, A. & MAHAPATRA, A. K. 1999. Effect of craniopharyngioma fluid on femoral vessels of rat. *Neurol Res*, 21, 796-8.
- KAMISAWA, T., ZEN, Y., PILLAI, S. & STONE, J. H. 2015. IgG4-related disease. *Lancet*, 385, 1460-71.

- KAUR, A., AGRAWAL, A. & MITTAL, M. 2005. Presumed pituitary abscess without infectious source treated successfully with antibiotics alone. *J Neuroophthalmol*, 25, 185-8.
- KHARE, S., JAGTAP, V. S., BUDYAL, S. R., KASALIWAL, R., KAKADE, H. R., BUKAN, A., SANKHE, S., LILA, A. R., BANDGAR, T., MENON, P. S. & SHAH, N. S. 2015. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience. *Pituitary*, 18, 16-22.
- KHOSROSHAHI, A., WALLACE, Z. S., CROWE, J. L., AKAMIZU, T., AZUMI, A., CARRUTHERS, M. N., CHARI, S. T., DELLA-TORRE, E., FRULLONI, L., GOTO, H., HART, P. A., KAMISAWA, T., KAWA, S., KAWANO, M., KIM, M. H., KODAMA, Y., KUBOTA, K., LERCH, M. M., LOHR, M., MASAKI, Y., MATSUI, S., MIMORI, T., NAKAMURA, S., NAKAZAWA, T., OHARA, H., OKAZAKI, K., RYU, J. H., SAEKI, T., SCHLEINIZ, N., SHIMATSU, A., SHIMOSEGAWA, T., TAKAHASHI, H., TAKAHIRA, M., TANAKA, A., TOPAZIAN, M., UMEHARA, H., WEBSTER, G. J., WITZIG, T. E., YAMAMOTO, M., ZHANG, W., CHIBA, T., STONE, J. H. & SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IG, G. R. D. 2015. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*, 67, 1688-99.
- KIM, J. E., KIM, J. H., KIM, O. L., PAEK, S. H., KIM, D. G., CHI, J. G. & JUNG, H. W. 2004. Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical features and results with special attention to recurrence. *J Neurosurg*, 100, 33-40.
- KINI, H., RAO, R. & PAI, M. 2019. Xanthomatous hypophysitis: A rare case report with review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*, 62, 448-450.
- KLATT, E. C., NICHOLS, L. & NOGUCHI, T. T. 1994. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles, Calif, 1982-1993 [corrected]. *Arch Pathol Lab Med*, 118, 884-90.
- KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K. & LOPES, M. B. 2013. Update on hypophysitis and TTF-1 expressing sellar region masses. *Brain Pathol*, 23, 495-514.
- KUAN, E. C., YOO, F., CHYU, J., BERGSNEIDER, M. & WANG, M. B. 2017. Treatment Outcomes of Rathke's Cleft Cysts Managed with Marsupialization. *J Neurol Surg B Skull Base*, 78, 112-115.

- KURTULMUS, N., MERT, M., TANAKOL, R. & YARMAN, S. 2015. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. *Endocrine*, 48, 949-56.
- LABISCH, C. 2019. Bildgebung bei hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen. In: PETERSENN, S. (ed.) *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag.
- LANGRAND, C., BIHAN, H., RAVEROT, G., VARRON, L., ANDRODIAS, G., BORSON-CHAZOT, F., BRUE, T., CATHEBRAS, P., PINEDE, L., MULLER, G., BROUSSOLLE, C., COTTON, F., VALEYRE, D. & SEVE, P. 2012. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *QJM*, 105, 981-95.
- LE, B. H., TOWFIGHI, J., KAPADIA, S. B. & LOPES, M. B. 2007. Comparative immunohistochemical assessment of craniopharyngioma and related lesions. *Endocr Pathol*, 18, 23-30.
- LEPORATI, P., LANDEK-SALGADO, M. A., LUPI, I., CHIOVATO, L. & CATUREGLI, P. 2011. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 1971-80.
- LEUNG, G. K., LOPES, M. B., THORNER, M. O., VANCE, M. L. & LAWS, E. R., JR. 2004. Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg*, 101, 262-71.
- LI, J. Y., LAI, P. H., LAM, H. C., LU, L. Y., CHENG, H. H., LEE, J. K. & LO, Y. K. 1999. Hypertrophic cranial pachymeningitis and lymphocytic hypophysitis in Sjogren's syndrome. *Neurology*, 52, 420-3.
- LI, Y., GAO, H., LI, Z., ZHANG, X., DING, Y. & LI, F. 2019. Clinical Characteristics of 76 Patients with IgG4-Related Hypophysitis: A Systematic Literature Review. *Int J Endocrinol*, 2019, 5382640.
- LIAN, C., LU, Y. & SHEN, S. 2016. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. *Oncotarget*, 7, 18678-83.
- LIN, W., LU, S., CHEN, H., WU, Q., FEI, Y., LI, M., ZHANG, X., TIAN, X., ZHENG, W., LENG, X., XU, D., WANG, Q., SHEN, M., WANG, L., LI, J., WU, D., ZHAO, L., WU, C., YANG, Y., PENG, L., ZHOU, J., WANG, Y., SHA, Y., HUANG, X., JIAO, Y., ZENG, X., SHI, Q., LI, P., ZHANG, S., HU, C., DENG, C., LI, Y., ZHANG, S., LIU, J., SU, J., HOU, Y., JIANG, Y., YOU, X., ZHANG, H., YAN, L., ZHANG, W., ZHAO, Y., ZENG, X., ZHANG, F. & LIPSKY, P. E. 2015. Clinical characteristics of

- immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*, 54, 1982-90.
- LIU, F., LI, G., YAO, Y., YANG, Y., MA, W., LI, Y., CHEN, G. & WANG, R. 2011. Diagnosis and management of pituitary abscess: experiences from 33 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74, 79-88.
- LOUVET, C., MAQDASY, S., TEKATH, M., GROBOST, V., RIEU, V., RUIVARD, M. & LE GUENNO, G. 2016. Infundibuloneurohypophysitis Associated With Sjogren Syndrome Successfully Treated With Mycophenolate Mofetil: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3132.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2009. *Histologie*, Stuttgart, Georg Thieme.
- LUPI, I., BROMAN, K. W., TZOU, S. C., GUTENBERG, A., MARTINO, E. & CATUREGLI, P. 2008. Novel autoantigens in autoimmune hypophysitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69, 269-78.
- LUPI, I., MANETTI, L., RAFFAELLI, V., LOMBARDI, M., COSOTTINI, M., IANNELLI, A., BASOLO, F., PROIETTI, A., BOGAZZI, F., CATUREGLI, P. & MARTINO, E. 2011. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: a short review. *J Endocrinol Invest*, 34, e245-52.
- MARCUS, U. & STARKER, A. 2006. *HIV und AIDS*, Robert-Koch-Institut.
- MASAKI, Y., DONG, L., KUROSE, N., KITAGAWA, K., MORIKAWA, Y., YAMAMOTO, M., TAKAHASHI, H., SHINOMURA, Y., IMAI, K., SAEKI, T., AZUMI, A., NAKADA, S., SUGIYAMA, E., MATSUI, S., ORIGUCHI, T., NISHIYAMA, S., NISHIMORI, I., NOJIMA, T., YAMADA, K., KAWANO, M., ZEN, Y., KANEKO, M., MIYAZAKI, K., TSUBOTA, K., EGUCHI, K., TOMODA, K., SAWAKI, T., KAWANAMI, T., TANAKA, M., FUKUSHIMA, T., SUGAI, S. & UMEHARA, H. 2009. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*, 68, 1310-5.
- MASAKI, Y., KUROSE, N., YAMAMOTO, M., TAKAHASHI, H., SAEKI, T., AZUMI, A., NAKADA, S., MATSUI, S., ORIGUCHI, T., NISHIYAMA, S., YAMADA, K., KAWANO, M., HIRABAYASHI, A., FUJIKAWA, K., SUGIURA, T., HORIKOSHI, M., UMEDA, N., MINATO, H., NAKAMURA, T., IWAO, H., NAKAJIMA, A., MIKI, M., SAKAI, T., SAWAKI, T., KAWANAMI, T., FUJITA, Y., TANAKA, M., FUKUSHIMA, T., EGUCHI, K., SUGAI, S. & UMEHARA, H. 2012. Cutoff Values

- of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol*, 2012, 580814.
- MATHKOUR, M., ZEOLI, T., WERNER, C., SCULLEN, T., GARCES, J., KEEN, J. & WARE, M. 2020. Recurring Primary Xanthomatous Hypophysitis Behaving Like Pituitary Adenoma: Additional Case and Literature Review. *World Neurosurg*, 138, 27-34.
- MCCONNON, J. K., SMYTH, H. S. & HORVATH, E. 1991. A case of sparsely granulated growth hormone cell adenoma associated with lymphocytic hypophysitis. *J Endocrinol Invest*, 14, 691-6.
- MEHTA, S. H., SWITZER, J. A., BIDDINGER, P. & ROJANI, A. M. 2014. IgG4-related leptomeningitis: a reversible cause of rapidly progressive cognitive decline. *Neurology*, 82, 540-2.
- METE, O., LOPES, M. B. & ASA, S. L. 2013. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituicytoma. *Am J Surg Pathol*, 37, 1694-9.
- MITRA, S. & CHAKRABORTY, H. 2017. Intratumoral granulomatous reaction in recurrent pituitary adenoma: A unique presentation. *J Cancer Res Ther*, 13, 580-582.
- MIYAJIMA, Y., OKA, H., UTSUKI, S. & FUJII, K. 2011. Rathke's cleft cyst with xanthogranulomatous change--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 51, 740-2.
- MONTRIEUL, B., JANNY, P., PIGNIDE, L. & CHABANNES, J. 1965. [Observations on hypophysial abscesses]. *Neurochirurgie*, 11, 366-71.
- MOORE, L. A., ERSTINE, E. M. & PRAYSON, R. A. 2016. Pituitary aspergillus infection. *J Clin Neurosci*, 29, 178-80.
- MOOTHA, S. L., BARKOVICH, A. J., GRUMBACH, M. M., EDWARDS, M. S., GITELMAN, S. E., KAPLAN, S. L. & CONTE, F. A. 1997. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1362-7.
- MOSKOWITZ, S. I., HAMRAHIAN, A., PRAYSON, R. A., PINEYRO, M., LORENZ, R. R. & WEIL, R. J. 2006. Concurrent lymphocytic hypophysitis and pituitary adenoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*, 105, 309-14.
- MÜLLER, H. L., GEBHARDT, U., FALDUM, A., WARMUTH-METZ, M., PIETSCH, T., POHL, F., CALAMINUS, G., SORENSEN, N. & KRANIOPHARYNGEOM STUDY, C. 2012. Xanthogranuloma, Rathke's cyst, and childhood craniopharyngioma: results of prospective multinational studies of children and adolescents with rare sellar malformations. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 3935-43.

- NAAMA, O., GAZZAZ, M., BOULAHROUD, O. & ELMOUSTARCHID, B. 2014. Infection of a Rathke cleft cyst: a rare cause of pituitary abscess. *Surg Infect (Larchmt)*, 15, 358-60.
- NGAOSUWAN, K., TRONGWONGSA, T. & SHUANGSHOTI, S. 2015. Clinical course of IgG4-related hypophysitis presenting with focal seizure and relapsing lymphocytic hypophysitis. *BMC Endocr Disord*, 15, 64.
- O'DWYER, D. T., CLIFTON, V., HALL, A., SMITH, R., ROBINSON, P. J. & CROCK, P. A. 2002. Pituitary autoantibodies in lymphocytic hypophysitis target both gamma- and alpha-Enolase - a link with pregnancy? *Arch Physiol Biochem*, 110, 94-8.
- OHSHIMA, K., SATO, Y. & YOSHINO, T. 2013. A case of IgG4-related dacryoadenitis that regressed without systemic steroid administration. *J Clin Exp Hematop*, 53, 53-6.
- OSAMURA, R. Y., LOPES, M. B. S., GROSSMAN, A., KONTOGEORGOS, G. & TROUILLAS, J. 2017. WHO classification of tumours of the pituitary. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, 4, 11-63.
- OSAWA, S., OGAWA, Y., WATANABE, M. & TOMINAGA, T. 2009. Hypophysitis presenting with atypical rapid deterioration: with special reference to immunoglobulin G4-related disease-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 49, 622-5.
- OUYANG, T., ZHANG, N., WANG, L., JIAO, J., ZHAO, Y., LI, Z. & CHEN, J. 2015. Primary Aspergillus sellar abscess simulating pituitary tumor in immunocompetent patient. *J Craniofac Surg*, 26, e86-8.
- OZDEMIR, D., DAGDELEN, S., ERBAS, T., SOKMENSUER, C., ERBAS, B. & CILA, A. 2011. Amyloid goiter and hypopituitarism in a patient with systemic amyloidosis. *Amyloid*, 18, 32-4.
- PATOULIAS, D. & KERYTTOPOULOS, P. 2018. Diagnostic dilemma between sarcoidosis and primary Sjogren syndrome: mimicry, concomitance or coincidence? An up-to-date clinician's perspective. *Folia Med Cracov*, 58, 5-23.
- PAULUS, W., HONEGGER, J., KEYVANI, K. & FAHLBUSCH, R. 1999. Xanthogranuloma of the sellar region: a clinicopathological entity different from adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol*, 97, 377-82.
- PEREIRA, E. A., PLAHA, P., HOFER, M., KARAVITAKI, N. & CUDLIP, S. A. 2013. Hypophyseal Wegener's granulomatosis presenting by visual field constriction without hypopituitarism. *Clin Neurol Neurosurg*, 115, 762-4.

- PEREIRA, J., VAZ, R., CARVALHO, D. & CRUZ, C. 1995. Thickening of the pituitary stalk: a finding suggestive of intrasellar tuberculoma? Case report. *Neurosurgery*, 36, 1013-5; discussion 1015-6.
- PRETE, A. & SALVATORI, R. 2000. Hypophysitis. *In*: FEINGOLD, K. R., ANAWALT, B., BOYCE, A., CHROUSOS, G., DUNGAN, K., GROSSMAN, A., HERSHMAN, J. M., KALTSAS, G., KOCH, C., KOPP, P., KORBONITS, M., MCLACHLAN, R., MORLEY, J. E., NEW, M., PERREAULT, L., PURNELL, J., REBAR, R., SINGER, F., TRENCE, D. L., VINIK, A. & WILSON, D. P. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA).
- PUCHNER, M. J., LUDECKE, D. K. & SAEGER, W. 1994. The anterior pituitary lobe in patients with cystic craniopharyngiomas: three cases of associated lymphocytic hypophysitis. *Acta Neurochir (Wien)*, 126, 38-43.
- RAHMANI, R., SUKUMARAN, M., DONALDSON, A. M., AKSELROD, O., LAVI, E. & SCHWARTZ, T. H. 2015. Parasellar xanthogranulomas. *J Neurosurg*, 122, 812-7.
- RAMOS-LEVI, A. M., GARGALLO, M., SERRANO-SOMAVILLA, A., SAMPEDRO-NUNEZ, M. A., FRAGA, J. & MARAZUELA, M. 2018. Hypophysitis following Treatment with Ustekinumab: Radiological and Pathological Findings. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 83.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2019. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen, die mit HIV in Deutschland leben Stand Ende 2018. *Epidemiologisches Bulletin*, 46/2019.
- RONCAROLI, F., BACCI, A., FRANK, G. & CALBUCCI, F. 1998. Granulomatous hypophysitis caused by a ruptured intrasellar Rathke's cleft cyst: report of a case and review of the literature. *Neurosurgery*, 43, 146-9.
- RONCAROLI, F., SCHEITHAUER, B. W., CENACCHI, G., HORVATH, E., KOVACS, K., LLOYD, R. V., ABELL-ALEFF, P., SANTI, M. & YATES, A. J. 2002. 'Spindle cell oncocyoma' of the adenohypophysis: a tumor of folliculostellate cells? *Am J Surg Pathol*, 26, 1048-55.
- ROSE, N. R. & BONA, C. 1993. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*, 14, 426-30.
- SAEGER, W. 2003a. [Pituitary gland tumors]. *Pathologe*, 24, 255-64.
- SAEGER, W. 2003b. [Space occupying processes of the sellar region with emphasis on tumor-like lesions]. *Pathologe*, 24, 247-54.

- SAEGER, W. 2016a. Hypophyse. In: KLÖPPEL, G., KREIPE, H. H. & REMMELE, W. (eds.) *Pathologie - Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- SAEGER, W. 2016b. [Hypophysitis : Types and differential diagnosis]. *Pathologe*, 37, 230-7.
- SAEGER, W. 2019. Anatomie der Hypophyse und des Hypothalamus. In: PETERSENN, S. (ed.) *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse*. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG.
- SAEGER, W., HOFMANN, B. M., BUSLEI, R. & BUCHFELDER, M. 2007. Silent ACTH cell adenoma in coincidence with granulomatous hypophysitis--a case report. *Pathol Res Pract*, 203, 221-5.
- SAEGER, W., MOSER, R. & WERNERT, N. 1987. [Inflammatory infiltrates in the hypophysis. Studies of a large autopsy sample]. *Pathologe*, 8, 261-7.
- SAKANE, N., YOSHIDA, T., YOSHIOKA, K., UMEKAWA, T., KONDO, M. & SHIMATSU, A. 1995. Reversible hypopituitarism after interferon- α therapy. *Lancet*, 345, 1305.
- SANO, T., KOVACS, K., SCHEITHAUER, B. W., ROSENBLUM, M. K., PETITO, C. K. & GRECO, C. M. 1989. Pituitary pathology in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 113, 1066-70.
- SATOH, H., UOZUMI, T., ARITA, K., KURISU, K., HOTTA, T., KIYA, K., IKAWA, F., GOISHI, J. & SOGABE, T. 1993. Spontaneous rupture of craniopharyngioma cysts. A report of five cases and review of the literature. *Surg Neurol*, 40, 414-9.
- SAUTNER, D., SAEGER, W., LUDECKE, D. K., JANSEN, V. & PUCHNER, M. J. 1995. Hypophysitis in surgical and autoptical specimens. *Acta Neuropathol*, 90, 637-44.
- SCANARINI, M., D'AVELLA, D., ROTILIO, A., KITROMILIS, N. & MINGRINO, S. 1989. Giant-cell granulomatous hypophysitis: a distinct clinicopathological entity. *J Neurosurg*, 71, 681-6.
- SCHERZ, A., FELLER, K., BEREZOWSKA, S., GENITSCH, V. & ZWEIFEL, M. 2017. Successful Treatment of Pituitary Germinoma with Etoposide, Cisplatin, Vincristine, Methotrexate and Bleomycin Chemotherapy Without Radiotherapy. *Anticancer Res*, 37, 3111-3115.
- SELCH, M. T., DESALLES, A. A., KELLY, D. F., FRIGHETTO, L., VINTERS, H. V., CABATAN-AWANG, C., WALLACE, R. E. & SOLBERG, T. D. 2003. Stereotactic radiotherapy for the treatment of lymphocytic hypophysitis. Report of two cases. *J Neurosurg*, 99, 591-6.

- SHARIFI, G., MOHAJERI-TEHRANI, M. R., NAVABAKHSH, B., LARIJANI, B. & VALEH, T. 2019. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting with galactorrhea, headache, and nausea in a woman: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 13, 334.
- SHARMA, O. P. 1997. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest*, 112, 220-8.
- SHI, J., ZHANG, J. M., WU, Q., CHEN, G., ZHANG, H. & BO, W. L. 2009. Granulomatous hypophysitis: two case reports and literature review. *J Zhejiang Univ Sci B*, 10, 552-8.
- SHIMATSU, A., OKI, Y., FUJISAWA, I. & SANO, T. 2009. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J*, 56, 1033-41.
- SHIN, J. L., ASA, S. L., WOODHOUSE, L. J., SMYTH, H. S. & EZZAT, S. 1999. Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3972-82.
- SIVAKOTI, S., NANDEESH, B. N., BHATT, A. S. & CHANDRAMOULI, B. A. 2019. Pituitary Adenoma with Granulomatous Hypophysitis: A Rare Coexistence. *Indian J Endocrinol Metab*, 23, 498-500.
- SMITH, C. J., BENSING, S., BURNS, C., ROBINSON, P. J., KASPERLIK-ZALUSKA, A. A., SCOTT, R. J., KAMPE, O. & CROCK, P. A. 2012. Identification of TPIT and other novel autoantigens in lymphocytic hypophysitis: immunoscreening of a pituitary cDNA library and development of immunoprecipitation assays. *Eur J Endocrinol*, 166, 391-8.
- SONG, X., RONG, X. & LIU, Y. 2017. An Atypical Syndrome in an Elderly Patient With Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren Syndrome, and Primary Biliary Cirrhosis. *Arch Rheumatol*, 32, 250-252.
- SOSA, G. A., BELL, S., CHRISTIANSEN, S. B., PIETRANI, M., GLEREAN, M., LOTO, M., LOVAZZANO, S., CARRIZO, A., AJLER, P. & FAINSTEIN DAY, P. 2014. Histologically confirmed isolated IgG4-related hypophysitis: two case reports in young women. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2014, 140062.
- SU, S. B., ZHANG, D. J., YUE, S. Y. & ZHANG, J. N. 2011. Primary granulomatous hypophysitis: a case report and literature review. *Endocr J*, 58, 467-73.
- SU, Y. H., CHEN, Y. & TSENG, S. H. 2006. Pituitary abscess. *J Clin Neurosci*, 13, 1038-41.

- TAKAGI, H., IWAMA, S., SUGIMURA, Y., TAKAHASHI, Y., OKI, Y., AKAMIZU, T. & ARIMA, H. 2020. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J*.
- TAKAHASHI, T., SHIBATA, S., ITO, K., ITO, S., TANAKA, M. & SUZUKI, S. 1998. Neuroimaging appearance of pituitary abscess complicated with close inflammatory lesions--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 38, 51-4.
- TAKAHASHI, Y., BANDO, H. & IGUCHI, G. 2015. [A Novel Clinical Entity "Anti-PIT-1 Antibody Syndrome"--Autoimmunity against a Transcription Factor]. *Rinsho Byori*, 63, 491-7.
- TAKAYAMA, M., HAMANO, H., OCHI, Y., SAEGUSA, H., KOMATSU, K., MURAKI, T., ARAKURA, N., IMAI, Y., HASEBE, O. & KAWA, S. 2004. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*, 99, 932-7.
- TANAKA, S., TATSUMI, K. I., KIMURA, M., TAKANO, T., MURAKAMI, Y., TAKAO, T., HASHIMOTO, K., KATO, Y. & AMINO, N. 2002. Detection of autoantibodies against the pituitary-specific proteins in patients with lymphocytic hypophysitis. *Eur J Endocrinol*, 147, 767-75.
- TASHIRO, T., SANO, T., XU, B., WAKATSUKI, S., KAGAWA, N., NISHIOKA, H., YAMADA, S. & KOVACS, K. 2002. Spectrum of different types of hypophysitis: a clinicopathologic study of hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol*, 13, 183-95.
- TAUZIEDE-ESPARIAT, A., POLIVKA, M., BOUAZZA, S., DECQ, P., ROBERT, G., LALOI-MICHELIN, M. & ADLE-BIASSETTE, H. 2015. The prevalence of IgG4-positive plasma cells in hypophysitis: a possible relationship to IgG4-related disease. *Clin Neuropathol*, 34, 181-92.
- TAYLON, C. & DUFF, T. A. 1980. Giant cell granuloma involving the pituitary gland. Case report. *J Neurosurg*, 52, 584-7.
- TEBBEN, P. J., ATKINSON, J. L., SCHEITHAUER, B. W. & ERICKSON, D. 2007. Granulomatous adenohypophysitis after interferon and ribavirin therapy. *Endocr Pract*, 13, 169-75.
- TERAMOTO, A., HIRAKAWA, K., SANNO, N. & OSAMURA, Y. 1994. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology*, 193, 161-4.
- THODOU, E., ASA, S. L., KONTOGEORGOS, G., KOVACS, K., HORVATH, E. & EZZAT, S. 1995. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 2302-11.

- TZOU, S. C., LUPI, I., LANDEK, M., GUTENBERG, A., TZOU, Y. M., KIMURA, H., PINNA, G., ROSE, N. R. & CATUREGLI, P. 2008. Autoimmune hypophysitis of SJL mice: clinical insights from a new animal model. *Endocrinology*, 149, 3461-9.
- VAKRAKOU, A. G., EVANGELOPOULOS, M. E., BOUTZIOS, G., TZANETAKOS, D., TZARTOS, J., VELONAKIS, G., TOULAS, P., ANAGNOSTOULI, M., ANDREADOU, E., KOUTSIS, G., STEFANIS, L., FRAGOULIS, G. E. & KILIDIREAS, C. 2020. Recurrent myelitis and asymptomatic hypophysitis in IgG4-related disease: case-based review. *Rheumatol Int*, 40, 337-343.
- VAN DER VLIET, H. J. & PERENBOOM, R. M. 2004. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. *Ann Intern Med*, 141, 896-7.
- VATES, G. E., BERGER, M. S. & WILSON, C. B. 2001. Diagnosis and management of pituitary abscess: a review of twenty-four cases. *J Neurosurg*, 95, 233-41.
- VERBEKE, N., PIRSON, N., DEVRESSE, A., FURNICA, R., DUPREZ, T. & MAITER, D. 2018. Anterior hypopituitarism in a patient with amyloidosis secondary to Crohn's disease: a case report. *J Med Case Rep*, 12, 174.
- VON SCHÖNING, J. A. H. 2020. *Multiple tumoröse Läsionen der Hypophyse*. Dr., Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
- WANG, S., NIE, Q., WU, Z., ZHANG, J. & WEI, L. 2020. MRI and pathological features of Rathke cleft cysts in the sellar region. *Exp Ther Med*, 19, 611-618.
- WANG, S., WANG, L., YAO, Y., FENG, F., YANG, H., LIANG, Z., DENG, K., YOU, H., SUN, J., XING, B., JIN, Z., WANG, R., PAN, H. & ZHU, H. 2017. Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 87, 177-184.
- WEIMANN, E., MOLENKAMP, G. & BOHLES, H. J. 1997. Diabetes insipidus due to hypophysitis. *Horm Res*, 47, 81-4.
- WEIS, C. 2013. *Basiswissen Medizinische Statistik*, Berlin, Springer-Verlag.
- WITEBSKY, E., ROSE, N. R., TERPLAN, K., PAINE, J. R. & EGAN, R. W. 1957. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J Am Med Assoc*, 164, 1439-47.
- WONG, S., LAM, W. Y., WONG, W. K. & LEE, K. C. 2007. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Hum Pathol*, 38, 1720-3.
- XU, Y., LOU, L., WANG, T. H., ZHAO, Y. Y., CAI, X. X., MA, J. & LU, G. 2016. Granomatous hypophysitis: experience with eight surgical cases of a single center. *Chinese Neurosurgical Journal*, 2.

- YAMAMOTO, M., IGUCHI, G., BANDO, H., KANIE, K., HIDAHA-TAKENO, R., FUKUOKA, H. & TAKAHASHI, Y. 2020. Autoimmune Pituitary Disease: New Concepts With Clinical Implications. *Endocr Rev*, 41.
- YASUDA, Y., IWAMA, S., KIYOTA, A., IZUMIDA, H., NAKASHIMA, K., IWATA, N., ITO, Y., MORISHITA, Y., GOTO, M., SUGA, H., BANNO, R., ENOMOTO, A., TAKAHASHI, M., ARIMA, H. & SUGIMURA, Y. 2018. Critical role of rabphilin-3A in the pathophysiology of experimental lymphocytic neurohypophysitis. *J Pathol*, 244, 469-478.
- YONG, T. Y., LI, J. Y., AMATO, L., MAHADEVAN, K., PHILLIPS, P. J., COATES, P. S. & COATES, P. T. 2008. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. *Pituitary*, 11, 77-84.
- YOSHIDA, J., KOBAYASHI, T., KAGEYAMA, N. & KANZAKI, M. 1977. Symptomatic Rathke's cleft cyst. Morphological study with light and electron microscopy and tissue culture. *J Neurosurg*, 47, 451-8.
- ZHANG, S. Y. 2020. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. *Hum Genet*.
- ZHOU, W., RAO, J. & LI, C. 2019. Isolated Langerhans cell histiocytosis in the hypothalamic-pituitary region: a case report. *BMC Endocr Disord*, 19, 143.

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Glatzel und wurde von Prof. Dr. Wolfgang Saeger betreut. Ich danke Ihnen für die Überlassung des Themas, Ihr Interesse, Ihr Engagement und die konstruktive Kritik. Vor allem möchte ich mich dabei bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Saeger für die zeitnahe Beantwortung aller Fragen, die wertvollen fachlichen Hinweise und das professionelle Lektorat bedanken. Ohne die jahrelange Betreuung des Hypophysentumorregisters wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte diese Dissertation in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt auch Herrn Prof. Buslei als zweitem Leiter des Deutschen Hypophysentumorregisters, sowie den Einsendern und den dazugehörigen Institutsmitarbeitern, welche mir durch die Übermittlung von klinischen Patientendaten eine weitaus präzisere Arbeit ermöglichten. Hierbei seien erwähnt:

Dr. Lüdecke, Prof. Flitsch, Prof. Hagel und Prof. Glatzel (Hamburg), Prof. Fahlbusch und Prof. Buchfelder (Bamberg, Erlangen, Hannover), Prof. Kretschmar, Prof. Giese und Prof. Herms (München), Prof. Kellner und PD Dr. Knappe (Minden), Prof. Rüdiger und PD Dr. Spetzger (Karlsruhe), Prof. Bergmann (Bremen) und vielen weiteren Einsendern mit Einzelfällen. Auch den Sponsoren des Deutschen Hypophysentumorregisters möchte ich meinen Dank aussprechen, da ohne Ihre Unterstützung die Erstellung eines solch detaillierten Registers nicht möglich gewesen wäre.

Ganz herzlich möchte ich mich zudem bei Herrn Wiessner von der statistischen Beratung bedanken, der mit großem Engagement die statistische Auswertung der Dissertation unterstützt hat und mir alle Fragen geduldig beantworten konnte.

Zudem möchte ich meinem Partner Herrn Jannik von Schöning für die Zusammenarbeit, die Durchsicht und die immerwährende Unterstützung danken.

Auch meiner Familie und meinen Freunden danke ich für den Zuspruch, die Geduld und die hilfreichen Ratschläge.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: