

Pathophysiologie und Therapie der Benignen Prostata Hyperplasie/Vergrößerung

Natalie Sampson¹, Stephan Madersbacher², Peter Berger¹

¹Institut für Biomedizinische Altersforschung, Österreichische Akademie der Wissenschaften, Innsbruck, Österreich, ²Abteilung für Urologie und Andrologie, Donauespital, Wien, Österreich

Keywords

prostate, stroma, TGF β , androgen, aging, inflammation, radical oxygen species

Schlüsselwörter

Prostata, Stroma, TGF β , Androgene, Altern, Entzündung, Sauerstoffradikale

Abkürzungen

5 α R, 5-alpha reductase; 5 α RI, 5-alpha reductase inhibitor; DNES, dispersed neuroendokrines System; BPE, benign prostatic enlargement; BPH, benign prostatic hyperplasia; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; DHEA, dehydroepiandrosterone; DHT, dihydrotestosterone; DNS, deoxyribonucleic acid; E₂, estradiol; EGF, epithelial cell-derived growth factor; ER α , estrogen receptor alpha; ER β , estrogen receptor beta; FGF, fibroblast growth factor; HIF, hypoxia inducible factor; IFN, interferon; IGF, insulin-like growth factor; IL, interleukin; KGF, keratinocyte growth factor; LUTS, lower urinary tract symptoms; NO, nitric oxide; NOX, NADPH oxidase; PDE, phosphodiesterase; PKG, protein kinase G; PSA, prostate specific antigen; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species; SARM, selective androgen receptor modulator; SDF, stromal-cell derived factor; sGC, soluble guanylylcyclase; SMC, smooth muscle cell; T, testosterone; TGF β , transforming growth factor beta; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Korrespondierender Autor

Univ.-Prof. Dr. Peter Berger
Österreichische Akademie der Wissenschaften
Institut für Biomedizinische Altersforschung
Rennweg 10
6020 Innsbruck

Tel. +43 512 583919-24
Fax. +43 512 583919-8
Email peter.berger@oeaw.ac.at

Zusammenfassung. Die Benigne Prostata Hyperplasie/Vergrößerung (BPH/BPE) ist der häufigste gutartige Tumor des alternden Mannes. Dieser gilt als eine Ursache einer Reihe von Symptomen des unteren Urogenitaltraktes (LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms). Die BPH/BPE führt zu Einschränkungen der Lebensqualität sowie zu medizinischen Komplikationen bis hin zur akuten Harnverhaltung. Noduläres Wachstum, vorwiegend des fibromuskulären Gewebes der Transitionszone und der periurethralen Anteile, sowie funktionelle Änderungen der Zellen sind charakteristisch für die beobachtete Gewebsreorganisation in der BPH/BPE. Die Pathophysiologie der BPH/BPE ist komplex und es ist hierbei eine Anzahl endokriner und lokaler Faktoren involviert. Zwei Risikofaktoren sind essentiell für die Entwicklung der BPH/BPE, Altern und Androgene. Einen bedeutenden Einfluss auf die Entstehung scheinen die ab dem 35. Lebensjahr einsetzenden Veränderungen der Sexualsteroidhormon-Serumspiegel und –ratios zu haben. Diese laufen parallel zu Veränderungen im lokalen Sexualsteroidhormon-Stoffwechsel und zu Störungen in Wachstumsfaktor Signaltransduktionswegen in Stroma und Epithel. Das veränderte Stroma fördert über eine veränderte Zytokinproduktion lokale inflammatorische Prozesse, die das Fortschreiten der Erkrankung über inflammatorische Zytokine lymphozytären Ursprungs begünstigen. Lokale Hypoxie, ausgelöst durch zelluläre Proliferation, führt zur Produktion von Sauerstoffradikalen, welche eine Neovaskularisierung und die charakteristische Transdifferenzierung von Fibroblasten zu glatten Muskelzellen bzw. Myofibroblasten auslösen. Die medikamentösen Standardtherapien von LUTS auf Grund von BPH/BPE haben sich seit 15 Jahren wenig geändert. Es sind dies die Blockade α -adrenerger Rezeptoren und die Hemmung des DHT-konvertierenden Enzyms 5α -Reduktase. In unserer Arbeit fassen wir die vermutlichen molekularen Mechanismen zur Entstehung der BPH/BPE zusammen und zeigen neue Wege zur therapeutischen Intervention auf. Zukünftige Ansätze beinhalten möglicherweise selektive Hormon Antagonisten/Agonisten, anti-stromal Therapie, Vitamin-D Analoga und Substanzen zur Wiederherstellung des Redox Gleichgewichts.

Summary. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and benign prostatic enlargement (BPE) are among the most frequent medical disorders of elderly men and cause a number of annoying symptoms of the lower urinary tract (LUTS), leading to reduced quality of life and severe complications, including acute urinary retention. Nodular overgrowth of the epithelium and in particular the fibromuscular tissue is observed in the transition zone and periurethral areas. In particular, functional and phenotypic transdifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts is a hallmark of the tissue remodeling in the benign hyperplastic prostate. BPH/BPE have a complex pathophysiology with a multitude of endocrine and local factors involved. Two risk factors, namely aging and circulating androgens, contribute significantly to risk of BPH/BPE. One of the primary initiating mechanisms appears to be a consequence of age-related changes in systemic sex steroid hormone levels accompanied by alterations in local androgen metabolism. This results in the disruption of the delicate balance of interacting growth factor signaling pathways and stromal/epithelial interactions generating a growth promoting and tissue remodeling microenvironment that leads to an increase in prostate volume. Secondly, altered cytokine and chemoattractant production by the remodeled stroma promotes local inflammation that may further contribute to disease progression via lymphocyte-derived inflammatory cytokines and reactive oxygen/nitrogen species. Local hypoxia as a result of increased oxygen demands of proliferating cells may induce low levels of reactive oxygen species promoting neovascularization and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. Medical therapies for LUTS due to BPH/BPE have changed little over the past 15 years with mainstay treatments being α -adrenoreceptor blockade and 5α -reductase inhibitors. We provide an in depth view of the mechanisms underlying BPH/BPE and relate new research findings to the clinical picture with the prospect of novel therapeutic targets, including selective hormone antagonists/agonists, anti-stromal therapy, vitamin-D analogues and approaches to redress the redox imbalance.

1. Einleitung

Die humane Prostata ist eine kastanienförmige fibro-muskuläre akzessorische Geschlechtsdrüse, welche die Harnröhre umschließt, und deren wichtigste Funktion die funktionelle und mechanische Unterstützung der männlichen Fertilität ist. Das Sekret der Prostata wird der vorwiegend aus Hoden und Samenbläschen stammenden Samenflüssigkeit beigefügt. Es enthält Proteasen für die Liquefaktion und Spaltung der Seminogeline, Zink-Ionen, Zitat sowie immunosuppressive Substanzen. Mit Nährstoffen, Ionen und geeignetem pH dient es als optimales Milieu für Spermien.

Die Benigne Prostata Hyperplasie/Vergrößerung (BPH/BPE) ist eine klassische altersassoziierte Androgen-abhängige Erkrankung. Bereits im Alter von 40 Jahren sind etwa 20% der Männer davon betroffen, mit steigender Tendenz auf etwa 70% aller 60-Jährigen (1). Etwa die Hälfte der Männer mit BPH, welche rein histologisch definiert ist, entwickeln eine klinisch vergrößerte Prostata (benign prostatic enlargement, BPE) und davon wiederum mindestens die Hälfte Miktionsbeschwerden (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) (2, 3). Die sich vergrößernde Prostata übt hierbei einen einengenden Druck auf die Urethra aus und induziert eine infravesikale Obstruktion. Zusätzlich tragen über α -adrenerge Rezeptoren induzierte Kontraktionen glatter Muskelzellen (SMC) in Prostata, Blase und Urethra zu LUTS bei (4). In der Gruppe der 60 - 70 Jährigen geben 20-50% LUTS an. Auch wenn der natürliche Verlauf der Erkrankung äußerst variabel und undulierend ist, kommt es langfristig häufig zur Krankheitsprogression bis hin zur akuten Harnverhaltung und der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention. Die therapeutische Prostatektomie ist nach wie vor eine der häufigsten Operationen beim Mann über 65, etwa jeder 5. Mann benötigt im Laufe seines Lebens diesen Eingriff (2).

Bei der medikamentösen Behandlung der durch BPH/BPE verursachten LUTS werden heute im Wesentlichen zwei Strategien verfolgt (5): (a) Blockade der α -adrenergen Rezeptoren (α -

Blocker) und (b) eine Anti-Androgen Behandlung durch Inhibition der 5α Reduktase (5α R) (Tabelle 1).

Die gegenwärtigen medikamentösen Therapien haben sich in den letzten 15 Jahren wenig geändert. Die Compliance liegt nach 6-12 Monaten nur bei 60–75%. Die Ursachen hierfür liegen zum Teil in der begrenzten Effizienz der Medikamente (vor allem im Vergleich zur Operation) und Nebeneffekten wie kardiovaskuläre Ereignisse, verminderte Libido, Impotenz und Ejakulationsstörungen (5, 6), auch wäre eine lebenslange Therapie notwendig.

Bedenkt man die demographische Entwicklung der nächsten Jahrzehnte mit einem stark zunehmenden Anteil an älterer männlicher Bevölkerung, werden sich die Kosten der heutigen Therapieoptionen auch zu einer ökonomischen Belastung entwickeln. Innovative Strategien der medizinischen Behandlung sind daher notwendig. Auf der Basis neuer Erkenntnisse der Grundlagenforschung zu molekularpathologischen Mechanismen der BPH/BPE werden neue mögliche Ziele der Therapie aufgezeigt.

2. Aufbau und zelluläre Organisation der Prostata

Anatomisch werden in der Prostata vier distinkte Zonen unterschieden: die periphäre Zone (PZ), die Transitionszone (TZ), die zentrale Zone (CZ) und das anteriore fibromuskuläre Stroma (7). Die glandulären Anteile jeder Zone bestehen aus einem mehrlagigen stratifizierten Epithel, welches die Drüse auskleidet, und einer Schicht Basalzellen mit gewebsspezifischen Vorläufer-/Stammzellen, dem regenerativen proliferativen Anteil (8, 9), der durch die Basalmembran vom stromal/mesenchymalen Anteil getrennt ist. In das Epithel eingesprenkelt ist ein Netzwerk neuroendokriner Zellen des dispersen neuro-endokrinen Systems (DNES Zellen) (10), welche eine Vielzahl von Peptiden und Glykopeptiden sezernieren. Diese sind funktionelle Bestandteile des Seminalplasmas, regulieren das zelluläre Wachstum und die Differenzierung sowie die sekretorische Funktionen des Epithels (11). Die epithelialen Funktionen werden in parakriner Weise durch den stromalen Anteil unterstützt, der aus Bündeln glatter Muskelzellen,

Fibroblasten, Myofibroblasten, endothelialen Zellen und extrazellulärer Matrix besteht. Essentielle Funktionen wie Ejakulation und die zelluläre Homöostase werden durch lokale und endokrine Sexualsteroidhormone und Wachstumsfaktoren über entsprechende zelluläre Rezeptoren und Signaltransduktions Pathways reguliert.

3. BPH/BPE: histologische und klinische Aspekte

Die BPH entwickelt sich ausschließlich in der TZ, im Gegensatz zum Prostatakarzinom, welches sich vorwiegend in der PZ, aber auch in der TZ und selten in der CZ, vorkommt (12-14). Es wird spekuliert, dass dies seine Ursachen in unterschiedlichen Gentranskriptionsprogrammen hat (13, 14). Auch wenn beide Erkrankungen parallel auftreten können, prädisponiert BPH nicht für das Prostatakarzinom und beide haben unterschiedliche zelluläre Ätiologien und zelluläre Ursachen (15).

Histologisch gesehen ist die BPH durch eine progressive Hyperplasie der periurethralen drüsigen und stromale Gewebsanteile gekennzeichnet, wobei noduläres Wachstum besonders an den Enden der Drüsenausführgänge zu beobachten ist. Auf zellulärer Ebene kommt es vor allem zu einer Zunahme an stromaler Masse, besonders von SMCs, zum Sprießen und Verzweigen epithelialen drüsigen Gewebes und nachfolgend zu einer Basalzell Hypertrophie (16). Weiters sind eine vermehrte Ablagerung extrazellulärer Matrix, vermindertes elastisches Gewebe, steigende Zahlen infiltrierender Lymphozyten um die Ausführgänge sowie vermehrt Corpora amylacea im Lumen und Calcifizierungen (prostatistische Calculi) zu beobachten (17).

Besondere Merkmale der BPH sind die Vergrößerung des Stromas und die Gewebsreorganisation im Sinne einer veränderten zellulären Zusammensetzung (18). Insbesondere machen Fibroblasten unter lokalem Transforming Growth Factor β (TGF β) eine irreversible Transdifferenzierung zu SMC bzw. Myofibroblasten durch (siehe auch 4.2). Deren verändertes Zytokinproduktionsmuster induziert vermutlich die Proliferation der verbliebenen Fibroblasten und somit die Auffüllung des Fibroblasten Pools, aus welchem wiederum ein Teil

transdifferenziert. Es entsteht ein Circulus vitiosus der sich in einer stromalen Expansion und einer Vergrößerung der Prostata widerspiegelt (18).

Gegenwärtige Behandlungsstrategien der BPH/BPE reduzieren entweder mittels $5\alpha R$ Inhibitoren ($5\alpha RI$) das Volumen der Prostata durch Apoptose des Androgen-sensitiven Epithels oder reduzieren den adrenergen Tonus durch α -Blocker, aber beeinflussen nicht die stromale Expansion. $5\alpha RI$ sind bislang die einzigen Medikamente, welche die Entwicklung der Erkrankung und deren natürlichen Verlauf beeinflussen. Die Effizienz dieser notwendigerweise lebenslangen Behandlungen ist jedoch beschränkt.

4. Molekulare Pathomechanismen der BPH/BPE und neue Konzepte der Therapie

Die normalen Funktionen und die zelluläre Homöostase der Prostata werden auf mehreren Regulationsebenen durch Signalkaskaden netzwerkartig gesteuert. Diese werden durch systemisch-endokrine bzw. lokal auto-parakrine Sexualsteroidhormone bzw. intraprostatiche Wachstumsfaktoren ausgelöst. Werden diese Signalmechanismen durch altersabhängige, umweltbedingte oder prädisponierende genetische Faktoren gestört, so ist dies mit der Entwicklung von BPH/BPE assoziiert (19-23). Welches sind nun die Ebenen der Regulation, was sind die Störungen und deren Beitrag zur BPH/BPE?

4.1 Endokrine Regulation

Die humane Prostata, insbesondere deren hochprismatisches sekretorisches Epithel, ist in Entwicklung und Funktion abhängig von Androgenen. Sie ist aber nicht nur ein klassisches Zielorgan des Endokriniums, denn Prostata Epithel- und Stromalzellen haben auch die Fähigkeit, durch eigene Enzyme wie $5\alpha R$ und Aromatase (stromaspezifisch) systemisch verfügbare Androgene in lokal verfügbare, biologisch hochaktive Hormone wie Dihydrotestosteron (DHT) bzw. Östrogene zu konvertieren (Abb.1).

5 α RI inhibieren die intra-prostatische Reduktion von Testosteron (T) zu DHT. Zwei Arten von 5 α RI sind in therapeutischer Verwendung. Finasterid inhibiert 5 α R Typ 2, Dutasterid Typ 1 und 2. Dutasterid inhibiert DHT Serumspiegel wirksamer, eine höhere klinische Effizienz hinsichtlich einer Reduktion des Prostatavolumen oder Verbesserung der klinischen Parameter ist aber bis dato nicht nachgewiesen.

Die Inhibition der lokalen Androgenwirkung über 5 α RI führt durch Apoptose des Androgen-sensitiven Epithels zu einer Volumenreduktion der Prostata bis zu 30%, zu einer Atrophie der Ausführungsgänge und zu einer Verminderung der Blutgefäße, das Stroma ist jedoch kaum betroffen (24, 25). Durch die 5 α RI Therapie kommt es zu einer Verbesserung der LUTS und des Harnflusses in einem ähnlichen Ausmaß wie bei den α -Blockern. Nach längerer Therapie (> 12 Monate) ist eine Risikominderung bezüglich Harnverhaltung und operativer Therapie von 50 – 60% gegenüber Plazebo zu beobachten. Die Kombination der beiden Ansätze ist wissenschaftlich nachvollziehbar und bei symptomatischen Patienten mit hohem Progressionsrisiko von Vorteil (26).

Das Altern des Mannes ist durch das kontinuierliche doch langsame Absinken der Serumspiegel und Änderungen der Ratios von Sexualsteroidhormonen gekennzeichnet. Dies betrifft das Gesamt- wie auch das freie T und auch adrenale Androgene wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) (27). Die Ursachen für den Abfall des Testosterons sind auf allen drei Ebenen der hypothalamischen – hypophysären – testikulären Regulationsachse zu finden (23). Die androgene Regulation der Prostata wird hauptsächlich über DHT vermittelt, wobei systemisch verfügbares Testosteron mittels der beiden 5 α R Enzyme (SRD5A1, SRD5A2) zu dem potenten Androgen DHT umgewandelt wird. Intraprostatisch verfügbares DHT stammt daher indirekt zu >90% aus testikulärer und zu einem kleinen Anteil aus adrener Produktion (28-30). Trotz altersbedingt fallender systemischer T und DHEA-Serumspiegel bleiben die lokalen Konzentrationen von DHT in der Prostata nahezu unverändert (31). Serum DHT-Spiegel steigen

sogar an, während die des DHT-Metaboliten Androstendiol-Glukoronid leicht abfallen (27). Dies zeigt, dass die Androgenaktivität beim alternden Mann, aufgrund von Änderungen im Androgenmetabolismus, über einen lokal gepufferten Response, aufrecht erhalten wird.

Mehrere neue Studien unterstützen diese Hypothese und ziehen eine direkte Verbindung zwischen alters-assoziierten Veränderungen des Androgenmetabolismus und der Ätiologie der BPH (32-35). Die funktionellen Konsequenzen derartiger Veränderungen sind ein erhöhter Androgenresponse in der BPH/BPE (36-40). Einerseits unterstreichen diese Resultate die klinische Rationale für die gegenwärtige Anti-Androgentherapie in der BPH/BPE mittels 5α RI, andererseits sinken die Serumspiegel des über Androgene regulierten Prostata spezifischen Antigens (PSA) nur um ca. 50% ab und es sind weiterhin aktive nukleäre Androgenrezeptoren beobachtbar (32). Dies legt den Schluss nahe, dass (a) die angewandten 5α RI nur partiell effektiv sind, (b) es weitere 5α -Reduktasen in der Prostata gibt, welche nicht über die gegenwärtigen Medikamente inhibierbar sind (41) und/oder (c) dass DHT über 5α R-unabhängige Mechanismen erzeugt werden kann. Andere DHT-generierende anabole Enzyme wie 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD) oder der Androgenrezeptor selbst, könnten daher lohnende therapeutische Ziele in der BPH/BPE sein.

Die erhöhte Ratio von Östradiol (E_2) zu Androgen scheint als weiterer wichtiger Faktor zur Entwicklung der BPH beizutragen. Intra-prostatische Östrogenspiegel steigen sowohl absolut wie auch relativ zu T altersbedingt an (42, 43). Dies erfolgt durch lokale Konversion von Androgenen zu Östrogenen über eine erhöhte Expression und Aktivität des Enzyms Aromatase im Stroma (44). Dies hat zur Entwicklung und Anwendung von Anti-Östrogenen und besonders Aromataseinhibitoren zur Therapie der BPH/BPE und dem Prostatakarzinom geführt. Die Ergebnisse der Phase-III randomisierten klinischen Studien mit Aromataseinhibitoren waren jedoch enttäuschend (45). Sie werden aus Sicht neuerer Erkenntnisse so gedeutet, dass mit diesem Ansatz nicht nur die wachstumsfördernden Eigenschaften des Östrogenrezeptors alpha ($ER\alpha$) sondern auch die wachstumshemmenden Eigenschaften des $ER\beta$ blockiert wurden (46-

48). Beide Rezeptoren sind in den Basalzellen des Epithels der Prostata nachzuweisen, das Stroma exprimiert den ER α . Studien mit Versuchstieren unterstützen die These, dass selektive ER β Agonisten und ER α -Inhibitoren, möglicherweise in Kombination mit 5 α RI, Erfolg versprechende Ansätze wären (49-51).

Klinisches Potential: Lokale Veränderungen in den relativen Konzentrationen androgener und östrogenen Metaboliten führen zu einer Nettostimulation wachstumsfördernder Signal-Pathways. Neue potentielle therapeutische Ansätze für die BPH/BPE beinhalten die Anwendung selektiver Androgenrezeptor- und ER α -Antagonisten, ER β -Agonisten und weiterer Inhibitoren von Enzymen der DHT-Synthese (5 α -HSD).

4.2 Interaktionen des Stroma und des Epithels

Interaktionen des Stromas und des Epithels der Prostata werden u.a. durch Fibroblasten- (FGF), Insulin-like- (IGF), Keratinozyten- (KGF), und Epithelial cell-derived-Wachstumsfaktoren (EGF) vermittelt. In der normalen Prostata werden regulierende Faktoren von epithelialen Zellen sezerniert, welche das umgebende Stroma zur Produktion extrazellulärer Matrix und zur Steuerung epithelialer Proliferation und Differenzierung anregen. Ein Ungleichgewicht zwischen der Proliferations- und Apoptoserate könnte zu höherem Anteil und Anreicherung überlebender Zellen führen, was entscheidend zur Prostatavergrößerung beitragen würde (52-56).

BPH/BPE wird vorwiegend als eine Erkrankung des Stromas angesehen. Sie ist durch die progressive stromale Expansion und die irreversible Transdifferenzierung von Fibroblasten zu SMC und Myofibroblasten, hervorgerufen durch hohe lokale TGF β Konzentrationen epithelialen und stromalen Ursprungs, charakterisiert (56-58). SMC und Myofibroblasten sezernieren erhöhte Mengen einer Reihe von Wachstumsfaktoren (57), welche die stromal-epithelialen Interaktionen in der BPH/BPE unterbrechen (59): Stromal-derived factor 1 (SDF-1), FGF-2 und -7, Interleukine (IL) 1 α und IL8 (60-63) (Tabelle 2). Lokale Hypoxie, hervorgerufen durch erhöhten Sauerstoffverbrauch während der Zellproliferation, scheint ein wichtiger Auslöser der

FGF-Produktion zu sein (siehe auch 4.4). Veränderungen des lokalen Sexualsteroid-Hormonmetabolismus können nachfolgend über TGF β und mitogene Zytokine wie EGF, FGF und IGF die stromal-epitheliale Interaktion beeinflussen (64-73).

Die stromale Gewebsreorganisation erfolgt unter dem Einfluss erhöhter Sekretion parakrin wirkender Faktoren wie bFGF und TGF β . Sekundär regulierte Faktoren, wie SDF-1, FOXH1 und Prostate Associated Antigen 4 (PAGE4) (74) wären mögliche neue Ziele für die BPH/BPE-Therapie.

Klinisches Potential: Als Alternative zu etablierten Anti-AndrogenTherapien der BPH/BPE böten anti-stromal Therapien über sekundär regulierte Faktoren wie z.B. PAGE4 spezifische Interventionsmöglichkeiten ohne Störungen der allgemeinen Sexualsteroidhormon-Wirkungen.

4.3 Entzündung

Chronische Entzündungen sind vermutlich eine Ursache des fibro-muskulären Wachstums in der BPH/BPE (18, 75). Histologische Untersuchungen zeigen entzündliche Infiltrate von vorwiegend CD8⁺ Zellen im Epithel und chronisch aktivierten CD4⁺ T-Lymphozyten im Stroma (76). Diese werden über erhöhte Expression von IL15, Interferon γ (IFN γ) und proinflammatorische Zytokine von SMC und T-Lymphozyten rekrutiert. Das initiierte Signal wird in Infektionen, zellulären Schäden und Chemotaxie durch Myofibroblasten, ähnlich wie beim Wundheilungsprozess, vermutet (77-79). Unabhängig vom Initialmechanismus trägt die erhöhte Produktion der T-Zell Zytokine IFN γ , IL2 und TGF β zur stromalen Proliferation und der Transdifferenzierung von Fibroblasten bei. Die Dysregulation der lokalen Immunantwort in der BPH/BPE führt über IL17 zur Stimulation von IL6 und IL8, welche zentrale Faktoren für das stromale Wachstum sind. IL8 wird auch durch TGF β induziert, welches von seneszenten epithelialen Basalzellen stammt. Dies zeigt einen Zusammenhang zwischen Seneszenz und Gewebewachstum in BPH/BPE auf (80, 81). Weiters wird Cyclooxygenase-2 (Cox-2), welche Arachidonsäure zu proinflammatorischen Prostaglandinen konvertiert, in Makrophagen und

epithelialen Zellen im BPH/BPE Gewebe aufreguliert (82). In einer Pilotstudie konnten Di Silverio et al. nachweisen, dass eine Kombination aus Rofecoxib (einem COX-2 Inhibitor) und Finasterid innerhalb der ersten 12 Wochen zu einer deutlicheren Verbesserung der Symptomatik geführt hat als eine Finasterid-Monotherapie (83).

Entzündungsvorgänge in der Prostata werden in mehreren Studien im Zusammenhang mit Wirkungen von Sexualsteroid-Hormonen gesehen (84, 85), wobei proinflammatorische Signale vermutlich den Release von Korepressormolekülen der nukleären Hormonrezeptoren bewirken und diese dadurch in einen aktiven Zustand versetzen (86). Interessanterweise kann Vitamin-D die hohen Spiegel von IL6, welche durch SMC in der BPH/BPE produziert werden, über den Androgenrezeptor aber ligandenunabhängig und indirekt die IL8 Produktion unterdrücken (87, 88). Eine Phase II Studie für ein Vitamin-D3 Analogon (BXL-628) zeigte eine Reduktion des Prostatavolumens und eine Verbesserung urologischer Parameter (89).

Klinisches Potential: Zukünftige Möglichkeiten zur Linderung der LUTS könnten die Gabe anti-inflammatorischer Substanzen betreffen, wie Cox-2 Inhibitoren oder ev. Vitamin-D bzw. dessen Analoga.

4.4 Hypoxie, Sauerstoffradikale und Antioxidantien

Sauerstoffradikale (Reactive Oxygen Species, ROS), wie Hyperoxide und Wasserstoffperoxid, und Stickstoffradikale (Reactive Nitrogen Species, RNS) wie NO, sind Produkte des normalen Zellmetabolismus (90) und wichtige biologische Signalmoleküle bei den unterschiedlichsten physiologischen Vorgängen, wie immunologische Abwehrmechanismen und SMC Relaxation, wobei sie als Second Messenger Moleküle in intra-zellulären Signaltransduktionskaskaden wirken (91). Die Überproduktion von ROS/RNS führt zu oxidativem/nitrosativem Stress, welcher Bausteine des Lebens, wie Lipide, Proteine und DNS, schädigt und in deren Funktion behindert, und daher als eine der Ursachen für zelluläres Altern und die Entstehung einer Reihe von altersassoziierten Erkrankungen, wie BPH/BPE und chronische Prostatitis gesehen wird (90,

92-96). In der BPH/BPE-Prostata stammen „Stress-induzierende“ ROS Konzentrationen aus oxidativen Bursts von Makrophagen, die durch den entzündlichen Prozess ausgelöst werden. Makrophagen produzieren ROS über NADPH-Oxidasen (NOX). In einem sich selbst verstärkenden Prozess lösen diese eine erhöhte Zytokinproduktion aus (97, 98).

Eine weitere bisher wenig beachtete Quelle der ROS-Produktion ist die zelluläre Hypoxie. ROS unterstützt die post-translationelle Stabilisierung des Transkriptionsfaktors Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF1a), welcher seinerseits Sauerstoff-sensitive Gene wie z.B. den Vascular endothelial growth factor (VEGF) aktiviert. Dieser fördert die Neovaskularisierung (99-103). Der erhöhte Sauerstoffverbrauch aufgrund verstärkter Proliferation in der hyperplastischen Prostata führt möglicherweise zu lokal begrenzter Hypoxie und ROS Produktion mit nachfolgender FGF-Sekretion. Erhöhte ROS-Spiegel sind mit der Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten assoziiert (eigene unpublizierte Beobachtungen) (104, 105). Weiters wurde ein Zusammenhang zwischen Sexualsteroidhormonen und ROS/RNS-Produktion gezeigt (106-108), aber die genauen mechanistischen Details bedürfen weiterer Untersuchungen.

Klinisches Potential: Anti-Oxidantien und/oder Inhibitoren ROS-produzierender Enzyme haben das Potential für eine therapeutische Anwendung bei der BPH/BPE.

4.5 Autonomes Nervensystem

Veränderungen im autonomen Nervensystem wie Innervation und Produktion biologischer Mediatoren werden für das vergrößerte Volumen und Störungen des Harnflusses der Prostata verantwortlich gemacht (109). Die Prostata ist sowohl vom sympathischen (noradrenergen) als auch dem parasympathischen (cholinergen) Nervensystem innerviert. Die noradrenergen Nerven sind für den Tonus der glatten Muskelzellen verantwortlich, wobei der kontraktile Response bei der Ejakulation hauptsächlich durch α 1-Adrenorezeptoren vermittelt wird. α 1-Adrenorezeptoren sind von wesentlicher Bedeutung für urethralen Widerstand und LUTS und

sind daher ein wichtiger Angriffspunkt für die Therapie mit α 1-Adrenorezeptor-Blockern wie z.B. Doxazosin (110).

α -Blocker beeinflussen die „dynamische Komponente“ der LUTS und reduzieren den adrenergen Tonus sowie die Kontraktilität der Prostata und des Blasenhalses. Dadurch werden der Harnfluss und die Blasenparameter verbessert, diese Behandlung hat jedoch keinen Einfluss auf das Prostatavolumen. In Österreich sind derzeit 4 α -Blocker in Verwendung: Tamsulosin, Alfuzosin, Terazosin und Doxazosin. Die Effizienz ist vergleichbar, doch gibt es Unterschiede in Verträglichkeit und Nebeneffekten (5) (Tabelle 1).

Die BPH/BPE ist mit einer Verminderung der Anzahl der nitrogenen Nerven assoziiert, was zu erhöhter Kontraktilität prostaticher und LUT glatten Muskelzellen und folglich zu Störungen des Harnflusses führt (111, 112). Das wichtige Produkt NO aktiviert die lösliche Guanylyzyklase (sGC) und damit die Bildung von intrazellulärem zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Die glatten Muskelzellen der Prostata werden durch die folgende Aktivierung des Protein Kinase G (PKG) und Rho Kinase (ROCK2) Signaltransduktionsweges entspannt. Die Kenntnis dieses Pathways führte zur Entwicklung von Medikamenten, welche die intrazellulären Konzentrationen von cGMP und cAMP über die Hemmung der cGMP/cAMP-abbauenden Enzyme, den Phosphodiesterasen (PDE), erhöhen (113, 114). PDE-Inhibitoren, welche für die Behandlung der erektilen Dysfunktion entwickelt wurden, zeigen in Plazebo-kontrollierten Studien positive Effekte auf LUTS, jedoch konnte kein Einfluss auf Uroflow-Parameter oder Restharn beobachtet werden. Eine Kombinationsstudie mit einem α -Blocker zeigte additive Effekte (115).

Klinisches Potential: Die gegenwärtige Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung spezifischer Inhibitoren von PDE Isoenzymen, die die intrazelluläre Halbwertszeit von cGMP und folglich die Innervierung erhöhen sollen. Die Verminderung des Muskeltonus der Prostata, bessere Organselektivität und Verträglichkeit für den Patienten sind hierbei wichtige Ziele.

5. Konklusion

Die Entstehung der BPH/BPE beruht nicht auf einem einzelnen Pathomechanismus, vielmehr sind komplexe netzwerkartige molekulare und zelluläre Mechanismen für die progressive Vergrößerung der Prostata und der einhergehenden funktionellen Gewebsreorganisation verantwortlich. Veränderungen im Endokrinium, dem Nervensystem, dem Immunsystem, in lokalen auto-/parakrin oder lumenokrinen Mechanismen/Faktoren spielen hierbei wichtige Rollen. Die wichtigsten Mechanismen, die zu den für die BPH/BPE typischen Gewebsveränderungen und dem benignen Wachstum der Prostata führen, sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

Gültige Therapien zu LUTS aufgrund von BPH/BPE zielen mittels α -Rezeptor-Blockern, über Verminderung des α -adrenergen Tonus, auf die dynamische Komponente oder mit 5α RI, über Androgenentzug-induzierte Apoptose des sekretorischen Epithels, auf die statische Komponente und bewirken so eine symptomatische Verbesserung des Harnflusses. Zukünftige therapeutische Ansätze werden auf neuen Erkenntnissen zur Ätiologie dieser Erkrankung zu suchen sein und die gegenwärtigen Ansätze komplementieren.

Das Altern des Mannes ist mit graduellen Veränderungen der Serumspiegel und Ratios von Sexualsteroidhormonen verbunden. Was bisher weniger beachtet wurde, ist, dass die Prostata möglicherweise fähig ist diese Veränderungen durch lokale Synthese bei absinkendem testikulären und adrenalen Output zu kompensieren (siehe Abbildung 1). Die begrenzte Wirksamkeit der Androgendepletionstherapie ist vermutlich auch auf die erhöhte Aktivität anderer DHT-generierender Enzyme als 5α R-Typ2, wie 17 β -HSD oder 5α R-Typ 3, zurückzuführen.

Die beiden Typen des ER ($ER\alpha$, $ER\beta$) haben unterschiedliche, z.T. gegensätzliche Rollen in den Erkrankungen der Prostata. Daher kann die erhöhte lokale Produktion östrogenen Metaboliten zu aberranter Aktivierung der pro-proliferativ wirkenden $ER\alpha$ und zu verringerter des anti-

proliferativen ER β führen. Die Veränderungen des Androgen/Östrogen Equilibriums mit dem Alter bewirken Veränderungen in der Produktion von Wachstumsfaktoren in Epithel und Stroma, die wiederum zu Wachstum und Hyperplasie führen. TGF β wird hierbei als wichtiger Stimulus für die kontinuierliche und irreversible histologische Reorganisation des prostatichen Stromas in der BPH/BPE angesehen. Veränderte Wachstumsfaktor- und Chemokin-Sekretion der transdifferenzierten SMC und Myofibroblasten begünstigt die Infiltration immunkompetenter Zellen, die ihrerseits Zytokine beitragen und zu erhöhter ROS/NOS Aktivität führen. Erhöhte ROS führen vermutlich, neben Schädigungen in Proteinen etc., zu Neovaskularisierung, Wachstumsfaktor-Produktion und Fibroblasten zu Myofibroblasten-Transdifferenzierung.

Neue therapeutische Ansätze ergänzen die gegenwärtigen Strategien zur Therapie der statischen (5 α RI) und dynamischen (α -Blocker) Komponenten der BPH/BPE, wobei einige klinische Studien und zahlreiche Tierversuche durchgeführt werden. Diese umfassen beispielsweise selektive ER β -Modulatoren sowie Vitamin-D Rezeptor Agonisten. Weitere Ansätze, zusätzlich zu den klassischen 5 α RI, wie die selektive Modulation des Steroidhormonstoffwechsels in der Prostata, die Modulation des Androgen Signalings durch selektive Androgenrezeptor Modulatoren (SARM) und der Eingriff in das ROS Signaling sind denkbar, aber noch nicht in klinischer Erprobung. Es ist doch zu bedenken, dass BPH/BPE eine multifaktorielle Erkrankung ist, die auch in Zukunft eher durch eine Kombination von Therapien als durch einen einzelnen Ansatz zu behandeln sein wird. Das Ziel muss hierbei sein, die Harnflussrate und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Univ.-Doz. Dr. Gerold Untergasser (Medizinische Universität Innsbruck) für das kritische Lesen und Frau Mag. Dr. Sibylle Berger (Innsbruck) für die Korrektur des Manuskriptes. Diese Arbeit wurde durch den FWF unterstützt. (NRN S9307-B05). NS ist eine Empfängerin eines Lise Meitner Stipendiums (FWF; M903-B05).

Legenden zu den Abbildungen

Abbildung 1

Androgenmetabolismus in der BPH

Sexualsteroidhormone werden in der Prostata durch Hydroxysteroid Dehydrogenasen (HSD), welche vorwiegend als Ketosteroid Reduktasen oder als Hydroxysteroid Oxidasen wirken, metabolisiert (116). DHT ist das wichtigste pro-proliferativ wirkende und höchst-aktive Androgen der Prostata. Es entsteht durch Reduktion zirkulierenden gonadalen Testosterons, katalysiert durch 5α -Reduktase Enzyme, vorwiegend der A1 Isoform im Epithel und A2 im Stroma (SRD5A1/SRD5A2). Eine mögliche dritte Isoform wurde kürzlich beschrieben (41). Weiters werden adrenale Androgene wie Dehydroepiandrosteron (DHEA) über die 3β -HSD/Ketosteroid Isomerase zum am Androgenrezeptor inaktiven Androgen Androstenedion und anschließend über die Alpha-Ketoreduktase 1 C3 (AKR1C3) zu Testosteron reduziert. AKR1C2 wiederum eliminiert DHT durch Reduktion zum inaktiven Androgen 5α -Androstan- 3α 17 β -Diol (3α -Diol), welches schließlich glukoriniert und ausgeschieden wird. Die stromale Expression der Oxidativen Hydroxysteroid RL-HSD ermöglicht die Rückkonvertierung des 3α -Diols zu DHT.

Die lokale Synthese der Östrogene erfolgt im stromalen Kompartiment über die Aromatisierung von Androstendion und Testosteron. Im Stroma werden Östrogenwirkungen über den $ER\alpha$ (pro-proliferativ, +) und im Epithel über parakrine Mechanismen und $ER\alpha$ sowie $ER\beta$ (anti-proliferativ, -) vermittelt. AKR1C1 baut DHT zu 5α -Androstane- 3β 17 β -Diol ab, welches an den epithelialen $ER\beta$ bindet. Die Expression einer Reihe Steroidhormon-konvertierender Enzyme ist ausschließlich im BPH Stroma erhöht (rote Wege) (34). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Veränderungen auf eine erhöhte stromale DHT-Produktion über eine verminderte Ratio von AKR1C1:AKR1C2 hinweisen, welche eine 3α -Diol Bildung bevorzugt (durchbrochene rote Linien). 3α -Diol wird anschließend über eine relativ hohe Ratio von RL-HSD:AKR1C2 zu

DHT rückkonvertiert (34). Erhöhte DHT-Produktion stimuliert vermutlich das zelluläre Wachstum des Epithels und verändert hierbei Wachstumsfaktor-Signalwege sowie stromal-epitheliale Interaktionen. Weiters führt die verminderte 3β -Diol Bildung zu verminderter ER β -Stimulation im Epithel und geringerer Inhibition des Wachstums.

Abbildung 2

Mechanismen der Gewebsreorganisation in der BPH

Altern und die Gegenwart von Androgenen sind die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung der BPH/BPE und LUTS. Im Zuge der Entwicklung der BPH/BPE kommt es zu massiven Veränderungen der zellulären Zusammensetzung des Prostatagewebes. Diese sind bedingt durch allgemeine Veränderungen, Veränderungen im Endokrinium und der autonomen Innervierung. BPH/BPE ist charakterisiert durch altersbedingte Veränderungen der systemischen Sexualsteroidhormone und deren lokalen Metabolismus, das Auftreten hypertropher epithelialer Basalzellen, veränderte Sekretionsmuster und Funktionen der luminalen und neuroendokrinen Zellen (grau), Calcifikationen und verlegte Ausführungsgänge, sowie lokale Entzündungen, vermehrte Lymphozyteninfiltration und Produktion proinflammatorischer Zytokine, erhöhte ROS/RNS Produktion mit folgenden zellulären Schäden und veränderten Signalwirkungsmechanismen, erhöhte bFGF und TGF β 1 Produktion, welche zu stromaler Transdifferenzierung und Proliferation sowie zur Produktion von Extrazellulärer Matrix führen und Veränderungen in der autonomen Innervierung, welche die Relaxation erniedrigen und zu hohen adrenergen Tonus bewirken.

Literatur

1. Isaacs JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1994;25(Supplement 1):6-9.
2. Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, Schmidbauer CP. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2,096 men. *Eur Urol.* 1998 Aug;34(2):136-41.
3. Madersbacher S. Prevalence of lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in the elderly: recent data from Austria. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2000 May 5;112(9):379-80.
4. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol.* 1986 Jul;136(1):1-4.
5. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1522-33.
6. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, Bosch JL, Stricker BH, Sturkenboom MC. Treatment strategies, patterns of drug use and treatment discontinuation in men with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia: the Triumph project. *Eur Urol.* 2003 Nov;44(5):539-45.
7. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *American Journal of Surgical Pathology.* 1988;12:619-33.
8. Long RM, Morrissey C, Fitzpatrick JM, Watson RW. Prostate epithelial cell differentiation and its relevance to the understanding of prostate cancer therapies. *Clin Sci (Lond).* 2005 Jan;108(1):1-11.
9. Tokar EJ, Ancrile BB, Cunha GR, Webber MM. Stem/progenitor and intermediate cell types and the origin of human prostate cancer. *Differentiation.* 2005 Dec;73(9-10):463-73.
10. Berger P, Gruschwitz M, Spoettl G, Dirnhofner S, Madersbacher S, Gerth R, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) in the male reproductive tract. *Mol Cell Endocrinol.* 2006.
11. Gkonos PJ, Krongrad A, Roos BA. Neuroendocrine peptides in the prostate. *Urological Research.* 1995;23:81-7.
12. Srodon M, Epstein JI. Central zone histology of the prostate: a mimicker of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol.* 2002 May;33(5):518-23.
13. van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Hendriksen PJ, van der Kwast TH, Jenster G. Gene expression profiling of the human prostate zones. *BJU Int.* 2006 Oct;98(4):886-97.
14. Che M, Grignon D. Pathology of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21(3-4):381-95.
15. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*; 2002. p. 1297-336.
16. Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. *Virchows Archiv.* 1998;433:195-202.
17. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer.* 1992 Jul 1;70(1 Suppl):291-301.
18. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005 Mar;40(3):121-8.
19. Lee S, Min HG, Choi SH, Kim YJ, Oh SW, Kim YJ, et al. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Jan;14(1):172-9.
20. Rohrmann S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA. Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men. *Am J Clin Nutr.* 2007 Feb;85(2):523-9.
21. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche G, et al. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1038-42.

22. Mullan RJ, Bergstralh EJ, Farmer SA, Jacobson DJ, Hebbing SJ, Cunningham JM, et al. Growth factor, cytokine, and vitamin D receptor polymorphisms and risk of benign prostatic hyperplasia in a community-based cohort of men. *Urology*. 2006 Feb;67(2):300-5.
23. Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P. The ageing male reproductive tract. *J Pathol*. 2007 Jan;211(2):206-18.
24. Stoner E. The clinical development of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990 Nov 20;37(3):375-8.
25. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology*. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):17-24; discussion
26. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):616-21; discussion 21.
27. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):589-98.
28. Baird DT, Uno A, Melby JC. Adrenal secretion of androgens and oestrogens. *J Endocrinol*. 1969 Sep;45(1):135-6.
29. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, 3rd, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 Jan 15;10(2):440-8.
30. Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 Nov 1;10(21):7121-6.
31. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5 alpha-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Aug;77(2):375-81.
32. Wikstrom P, Ohlson N, Stattin P, Bergh A. Nuclear androgen receptors recur in the epithelial and stromal compartments of malignant and non-malignant human prostate tissue several months after castration therapy. *Prostate*. 2007 Sep 1;67(12):1277-84.
33. Heracek J, Richard H, Martin H, Luboslav S, Jana S, Jitka K, et al. Tissue and serum levels of principal androgens in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Steroids*. 2007 Apr;72(4):375-80.
34. Bauman DR, Steckelbroeck S, Peehl DM, Penning TM. Transcript profiling of the androgen signal in normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. *Endocrinology*. 2006 Dec;147(12):5806-16.
35. Roberts RO, Bergstralh EJ, Farmer SA, Jacobson DJ, Hebbing SJ, Cunningham JM, et al. Polymorphisms in genes involved in sex hormone metabolism may increase risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2006 Mar 1;66(4):392-404.
36. Prins GS, Jung MH, Vellanoweth RL, Chatterjee B, Roy AK. Age-dependent expression of the androgen receptor gene in the prostate and its implication in glandular differentiation and hyperplasia. *Dev Genet*. 1996;18:99-106.
37. Garraway LA, Lin D, Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Bhattacharya N, et al. Intermediate basal cells of the prostate: in vitro and in vivo characterization. *Prostate*. 2003;55:206-18.
38. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR. Increased androgen receptor expression correlates with development of age-dependent, lobe-specific spontaneous hyperplasia of the brown Norway rat prostate. *Endocrinology*. 2001;142:4066-75.
39. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate*. 1996;28:98-106.

40. Salazar EL, Mercado E, Calzada L. Prostatic cancer/benign prostatic hypertrophy. Subcellular distribution of estradiol/androgen receptors. *Arch Androl.* 2005 Mar-Apr;51(2):135-9.
41. Uemura M, Tamura K, Chung S, Honma S, Okuyama A, Nakamura Y, et al. Novel 5alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Sci.* 2007 Nov 6.
42. Bonnet P, Reiter E, Bruyninx M, Sente B, Dombrowicz D, de Leval J, et al. Benign prostatic hyperplasia and normal prostate ageing: differences in types I and II 5 alpha-reductase and steroid hormone receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) levels, but not in insulin-like growth factor mRNA levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1203-8.
43. Shibata Y, Ito K, Suzuki K, Nakano K, Fukabori Y, Suzuki R, et al. Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate.* 2000 Jan;42(1):45-55.
44. Hiramatsu M, Maehara I, Ozaki M, Harada N, Orikasa S, Sasano H. Aromatase in hyperplasia and carcinoma of the human prostate. *Prostate.* 1997 May 1;31(2):118-24.
45. Radlmaier A, Eickenberg HU, Fletcher MS, Fourcade RO, Reis Santos JM, van Aubel OG, et al. Estrogen reduction by aromatase inhibition for benign prostatic hyperplasia: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial using two doses of the aromatase-inhibitor atamestane. Atamestane Study Group. *Prostate.* 1996 Oct;29(4):199-208.
46. Harkonen PL, Makela SI. Role of estrogens in development of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 Nov;92(4):297-305.
47. Ho SM. Estrogens and anti-estrogens: key mediators of prostate carcinogenesis and new therapeutic candidates. *J Cell Biochem.* 2004 Feb 15;91(3):491-503.
48. Cunha GR, Wang YZ, Hayward SW, Risbridger GP. Estrogenic effects on prostatic differentiation and carcinogenesis. *Reprod Fertil Dev.* 2001;13(4):285-96.
49. Weihua Z, Makela S, Andersson LC, Salmi S, Saji S, Webster JI, et al. A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 May 22;98(11):6330-5.
50. Weihua Z, Lathe R, Warner M, Gustafsson JA. An endocrine pathway in the prostate, ERbeta, AR, 5alpha-androstane-3beta,17beta-diol, and CYP7B1, regulates prostate growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13589-94.
51. McPherson SJ, Ellem SJ, Simpson ER, Patchev V, Fritzsche KH, Risbridger GP. Essential role for estrogen receptor beta in stromal-epithelial regulation of prostatic hyperplasia. *Endocrinology.* 2007 Feb;148(2):566-74.
52. Shariat SF, Ashfaq R, Roehrborn C, Slawin KM, Lotan Y. Expression of survivin and apoptotic biomarkers in benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;174:2046-50.
53. Royuela M, Arenas MI, Bethencourt FR, Sanchez-Chapado M, Fraile B, Paniagua R. Regulation of proliferation/apoptosis equilibrium by mitogen-activated protein kinases in normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostate. *Hum Pathol.* 2002 Mar;33(3):299-306.
54. Cordon-Cardo C, Koff A, Drobnjak M, Capodieci P, Osman I, Millard SS, et al. Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Sep 2;90(17):1284-91.
55. Bruckheimer EM, Kyprianou N. Bcl-2 antagonises the combined apoptotic effect of transforming growth factor beta and dihydrotestosterone in prostate cancer cells. *Prostate.* 2002;53:133-42.
56. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol.* 1996 Jul;27(7):668-75.

57. Untergasser G, Gander R, Lilg C, Lepperdinger G, Plas E, Berger P. Profiling molecular targets of TGF-beta1 in prostate fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mech Ageing Dev.* 2005 Jan;126(1):59-69.
58. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res.* 2002 Sep;8(9):2912-23.
59. Barclay WW, Woodruff RD, Hall MC, Cramer SD. A system for studying epithelial-stromal interactions reveals distinct inductive abilities of stromal cells from benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Endocrinology.* 2005;146:13-8.
60. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell.* 2005;121:335-48.
61. Giri D, Iltmann M. Interleukin-1alpha is a paracrine inducer of FGF7, a key epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol.* 2000 Jul;157(1):249-55.
62. Ropiquet F, Giri D, Lamb DJ, Iltmann M. FGF7 and FGF2 are increased in benign prostatic hyperplasia and are associated with increased proliferation. *J Urol.* 1999 Aug;162(2):595-9.
63. Giri D, Iltmann M. Interleukin-8 is a paracrine inducer of fibroblast growth factor 2, a stromal and epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol.* 2001 Jul;159(1):139-47.
64. Pollan MC, Benghuzzi HA, Tucci M. Growth factor expression in early stages of benign prostatic hyperplasia upon exposure to sustained delivery of androgens. *Biomed Sci Instrum.* 2003;39:329-34.
65. Salm SN, Burger PE, Coetzee S, Goto K, Moscatelli D, Wilson EL. TGF- β maintains dormancy of prostatic stem cells in the proximal region of ducts. *J Cell Biol.* 2005 Jul 4;170(1):81-90.
66. Migliaccio A, Castoria G, Di Domenico M, Ciociola A, Lombardi M, De Falco A, et al. Crosstalk between EGFR and extranuclear steroid receptors. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1089:194-200.
67. Pandini G, Mineo R, Frasca F, Roberts CT, Marcelli M, Vigneri R, et al. Androgens up-regulate the insulin-like growth factor-I receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2005;65:1849-57.
68. Le H, Arnold JT, McFann KK, Blackman MR. DHT and testosterone, but not DHEA or E2, differentially modulate IGF-I, IGFBP-2, and IGFBP-3 in human prostatic stromal cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 May;290(5):E952-60.
69. Wu JD, Haugk K, Woodke L, Nelson PS, Coleman I, Plymate S. Interaction of IGF signaling and the androgen receptor in prostate cancer progression. *J Cell Biochem.* 2006;25:epub.
70. van der Poel HG. Androgen receptor and TGFbeta1/Smad signaling are mutually inhibitory in prostate cancer. *Eur Urol.* 2005;48:1051-8.
71. Carey JL, Sasur LM, Kawakubo H, Gupta V, Christian B, Bailey PM, et al. Mutually antagonistic effects of androgen and activin in the regulation of prostate cancer cell growth. *Mol Endocrinol.* 2004;18:696-707.
72. Brodin G, ten Dijke P, Funa K, Heldin CH, Landstrom M. Increased smad expression and activation are associated with apoptosis in normal and malignant prostate after castration. *Cancer Res.* 1999 Jun 1;59(11):2731-8.
73. Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, et al. Modulation of androgen receptor transactivation by FoxH1. A newly identified androgen receptor corepressor. *J Biol Chem.* 2005 Oct 28;280(43):36355-63.

74. Sampson N, Untergasser G, Lilg C, Tadic L, Plas E, Berger P. GAGEC1, a cancer/testis associated antigen family member, is a target of TGF-beta1 in age-related prostatic disease. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):64-6.
75. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1202-16.
76. Bostwick DG, de la Roza G, Dundore P, Corica FA, Iczkowski KA. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate.* 2003 May 15;55(3):187-93.
77. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):127-30.
78. Mazzucchelli L, Loetscher P, Kappeler A, Uguccioni M, Baggiolini M, Laissie JA, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in prostatic hyperplasia and prostate adenocarcinoma. *Am J Pathol.* 1996 Aug;149(2):501-9.
79. Begley L, Monteleon C, Shah RB, Macdonald JW, Macoska JA. CXCL12 overexpression and secretion by aging fibroblasts enhance human prostate epithelial proliferation in vitro. *Aging Cell.* 2005 Dec;4(6):291-8.
80. Lu S, Dong Z. Characterization of TGF-beta-regulated interleukin-8 expression in human prostate cancer cells. *Prostate.* 2006 Mar 15.
81. Castro P, Xia C, Gomez L, Lamb DJ, Ittmann M. Interleukin-8 expression is increased in senescent prostatic epithelial cells and promotes the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2004 Jul 1;60(2):153-9.
82. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate.* 2004 Sep 15;61(1):60-72.
83. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Proietti Pannunzi L, Ciccariello M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005 Jan;47(1):72-8; discussion 8-9.
84. Robinette CL. Sex-hormone induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate.* 1988;12:271-86.
85. Asirvatham AJ, Schmidt M, Gao B, Chaudhary J. Androgens regulate the immune/inflammatory response and cell survival pathways in rat ventral prostate epithelial cells. *Endocrinology.* 2006 Jan;147(1):257-71.
86. Zhu P, Baek SH, Bourk EM, Ohgi KA, Garcia-Bassets I, Sanjo H, et al. Macrophage/cancer cell interactions mediate hormone resistance by a nuclear receptor derepression pathway. *Cell.* 2006 Feb 10;124(3):615-29.
87. Nonn L, Peng L, Feldman D, Peehl DM. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. *Cancer Res.* 2006 Apr 15;66(8):4516-24.
88. Bao BY, Yao J, Lee YF. 1{alpha}, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis. *Carcinogenesis.* 2006 Apr 19.
89. Crescioli C, Morelli A, Adorini L, Ferruzzi P, Luconi M, Vannelli GB, et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):962-72.
90. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
91. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci.* 1999;65(18-19):1865-74.

92. Goswami K, Nandeesh H, Koner BC, Nandakumar DN. A comparative study of serum protein-bound sialic acid in benign and malignant prostatic growth: possible role of oxidative stress in sialic acid homeostasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(4):356-9.
93. Merendino RA, Salvo F, Saija A, Di Pasquale G, Tomaino A, Minciullo PL, et al. Malondialdehyde in benign prostate hypertrophy: a useful marker? *Mediators Inflamm.* 2003 Apr;12(2):127-8.
94. Gradini R, Realacci M, Ginepri A, Naso G, Santangelo C, Cela O, et al. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol.* 1999 Oct;189(2):224-9.
95. Shahed AR, Shoskes DA. Correlation of beta-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostatic fluid of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1738-41.
96. Potts JM, Pasqualotto FF. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia.* 2003 Oct;35(5):304-8.
97. Li PF, Dietz R, von Harsdorf R. Superoxide induces apoptosis in cardiomyocytes, but proliferation and expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts. *FEBS Lett.* 1999 Apr 9;448(2-3):206-10.
98. Thannickal VJ, Fanburg BL. Activation of an H2O2-generating NADH oxidase in human lung fibroblasts by transforming growth factor beta 1. *J Biol Chem.* 1995 Dec 22;270(51):30334-8.
99. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Sep 29;95(20):11715-20.
100. Gorlach A, Kietzmann T. Superoxide and derived reactive oxygen species in the regulation of hypoxia-inducible factors. *Methods Enzymol.* 2007;435:421-46.
101. Kietzmann T, Gorlach A. Reactive oxygen species in the control of hypoxia-inducible factor-mediated gene expression. *Semin Cell Dev Biol.* 2005 Aug-Oct;16(4-5):474-86.
102. Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol.* 2005 Nov;90(6):791-7.
103. Riva C, Chauvin C, Pison C, Leverve X. Cellular physiology and molecular events in hypoxia-induced apoptosis. *Anticancer Res.* 1998 Nov-Dec;18(6B):4729-36.
104. Cucoranu I, Clempus R, Dikalova A, Phelan PJ, Ariyan S, Dikalov S, et al. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor-beta1-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts. *Circ Res.* 2005 Oct 28;97(9):900-7.
105. Cat B, Stuhlmann D, Steinbrenner H, Alili L, Holtkotter O, Sies H, et al. Enhancement of tumor invasion depends on transdifferentiation of skin fibroblasts mediated by reactive oxygen species. *J Cell Sci.* 2006 Jul 1;119(Pt 13):2727-38.
106. Tam NN, Ghatak S, Ho SM. Sex hormone-induced alterations in the activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation status in the prostate of Noble rats. *Prostate.* 2003 Apr 1;55(1):1-8.
107. Tam NN, Leav I, Ho SM. Sex hormones induce direct epithelial and inflammation-mediated oxidative/nitrosative stress that favors prostatic carcinogenesis in the noble rat. *Am J Pathol.* 2007 Oct;171(4):1334-41.
108. Roy D, Cai Q, Felty Q, Narayan S. Estrogen-induced generation of reactive oxygen and nitrogen species, gene damage, and estrogen-dependent cancers. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007 Jun-Jul;10(4):235-57.
109. Chapple CR, Crowe R, Gilpin SA, Gosling J, Burnstock G. The innervation of the human prostate gland--the changes associated with benign enlargement. *J Urol.* 1991 Dec;146(6):1637-44.
110. Lepor H, Shapiro E. Characterization of alpha1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1984 Dec;132(6):1226-9.

111. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology*. 1995 Mar;45(3):435-9.
112. Crone JK, Burnett AL, Chamness SL, Strandberg JD, Chang TS. Neuronal nitric oxide synthase in the canine prostate: aging, sex steroid, and pathology correlations. *J Androl*. 1998 May-Jun;19(3):358-64.
113. Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res*. 2007 Feb 16;100(3):309-27.
114. Uckert S, Stief CG, Mayer M, Jonas U, Hedlund P. Distribution and functional significance of phosphodiesterase isoenzymes in the human lower urinary tract. *World J Urol*. 2005 Dec;23(6):368-73.
115. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):1071-7.
116. Penning TM, Bauman DR, Jin Y, Rizner TL. Identification of the molecular switch that regulates access of 5alpha-DHT to the androgen receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 2007 Feb;265-266:77-82.

Benigne Prostata Hyperplasie

Allgemein
 DNA Methylierung,
 Proliferation vs Apoptose
 ↑Bcl-2, caspase-3, survivin, ↓ p27^{KIP1}

ENDOKRINIUM
 Veränderte systemische und lokale
 Sexualsteroidhormon-Spiegel

INNERVATION
 Unterbrochene Innervation und
 Produktion biologischer Mediatoren



