

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Endokrinologie der Benigenen

### Prostatahyperplasie

Rumpold H, Berger P

Madersbacher S

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2002; 9 (1) (Ausgabe für Schweiz), 16-24*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2002; 9 (1) (Ausgabe für Österreich), 20-32*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 1 6 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# ENDOKRINOLOGIE DER BENIGNEN PROSTATAHYPERPLASIE

## Summary

*The human prostate is an endocrine target organ, dependent on testosterone to maintain its size and secretory function. It atrophies after castration, but regains its normal characteristics following androgen substitution. Paradoxically, benign prostatic hyperplasia (BPH) and benign prostatic enlargement (BPE) develop at an age when androgen levels decline gradually, indicating that additional growth regulatory factors, besides androgens, are involved. Pathogenesis of BPH and BPE is a multifactorial process involving (i) endocrine factors such as sex steroid hormones and pituitary-derived protein hormones, (ii) local factors acting in auto-/para-*

*crine manners between epithelial and stromal cells (fibroblast growth factors, FGFs, insulin-like growth factors, IGFs and epidermal growth factor, EGF and (iii) finally luminal factors, such as zinc, kallikreins and prostaglandins, originally needed for optimal fertility but acting in a retrograde manner on the prostate of aging males. Furthermore, genetic and exocrine factors (diet) are involved. BPH and BPE belong to the most common diseases of the aging male having therefore far reaching socio-economic implications. Detailed knowledge on the pathogenesis of BPH/BPE is a prerequisite for the development of effective medical and, potentially in the future, preventive strategies.*

für lower urinary tract symptoms) zählen zu den häufigsten Erkrankungen des alternden Mannes [1]. Die Inzidenz einer BPH steigt ab der 3. Lebensdekade nahezu linear an und ist bei 80–90 % der über 80-jährigen nachweisbar [1]. Etwa die Hälfte aller Männer mit BPH entwickeln eine klinisch vergrößerte Prostata (BPE) und davon wiederum etwa die Hälfte LUTS. In Österreich leiden etwa 29 % (n = 291.761) der über 50-jährigen Männer unter mäßigen (= Internationaler Prostata Symptomen Score [IPSS] 8–20) und weitere 3 % (n = 30) unter ausgeprägten (= IPSS > 20) Miktionsbeschwerden [1]. In den letzten Jahren kam es in Österreich nahezu zu einer Verdoppelung der abgegebenen BPH-Medikamente, die TURP zählt trotz eines leichten Rückgangs nach wie vor zu einer der häufigsten Operationen beim alternden Mann [2]. Die zu erwartenden demographischen Veränderungen in den nächsten Jahrzehnten in Richtung höheren Alters unterstreichen die sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung noch zusätzlich [1, 2].

Neben dem Lebensalter *per se* ist der zweite etablierte Risikofaktor für BPH/BPE ein intakter Androgenhaushalt. Eigenartigerweise entwickeln sich BPH und BPE aber in einem Lebensabschnitt, der durch einen langsamen Abfall der Androgenspiegel (s. unten) gekennzeichnet ist, so daß andere endokrine Parameter, aber auch Wachstumsfaktoren, Zell-Zell- sowie Epithel-Lumen-Interaktionen, genetische und exogene Faktoren an der Pathogenese von BPH/BPE mitbeteiligt sein müssen [3–7].

Ziel dieser Arbeit ist es, die verschiedenen, endokrinen und lokalen Faktoren, die einen Einfluß auf die Entwicklung von BPH/BPE haben, aufzuzeigen. Die Bedeutung dieser Faktoren wird vor dem Hintergrund der altersabhängigen endokrinen Veränderungen diskutiert und therapeutische Implikationen aufgezeigt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Prostata ist ein endokrines Zielorgan, für dessen Entwicklung, Funktion und Wachstum Androgene unabdingbar sind. Sie atrophiert nach Kastration und erreicht nach Androgensubstitution wieder ihre normale Funktion. Paradoxe Weise entwickeln sich benigne Prostatahyperplasie (BPH) und benigne Prostatavergrößerung (BPE) in einem Lebensabschnitt, der durch einen langsamen Abfall der Serumandrogene gekennzeichnet ist, sodaß neben Androgenen weitere Wachstumsregulatoren an deren Entstehung mitbeteiligt sein müssen. Die Pathogenese von BPH/BPE wird heute als ein multifaktorielles Geschehen verstanden, an der (i) endokrine Faktoren wie Steroid- und Proteinhormone, (ii) lokale Faktoren, die auto-/parakrin zwischen Epithel und Stromazellen wirken (z. B. Insulin-like growth factor IGF, Fibroblastenwachstumsfaktor FGF, der epidermale Wachstumsfaktor EGF) und schließlich (iii) luminalen Faktoren wie Zink,

Kallikreine und Prostaglandine, die zwar primär für die Fertilität wichtig sind, sekundär aber zu einer Wachstumsproliferation der alternen Prostata führen, beteiligt sind. Daneben spielen auch genetische und exogene Faktoren (z. B. Ernährung) eine Rolle. BPH und BPE zählen zu den häufigsten Erkrankungen des alternden Mannes und haben deshalb große sozioökonomische Relevanz. Genaues Verständnis der Pathogenese ist Voraussetzung für die Entwicklung effizienter medikamentöser und, vielleicht in Zukunft, präventiver Strategien.

## EINLEITUNG

Histologische Veränderungen des Prostatagewebes im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), die daraus resultierende gutartige Vergrößerung der Prostata (BPE für **benign prostatic enlargement**) und die durch BPH/BPE hervorgerufene untere Harntraktsymptomatik (LUTS

## ALTERSASSOZIIERTE VERÄNDERUNGEN DER HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-GONADENACHSE

Querschnitts- und Longitudinalstudien konnten reproduzierbar eine kontinuierliche Abnahme von Testosteron und, im höheren Ausmaß, von freiem Testosteron nachweisen (Tabelle 1). Bei den gesunden Probanden der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) sank das Testosteron jährlich um etwa 0,4 % ab, für das freie Testosteron wurde ein Wert von 1,2 % errechnet [4–6, 8]. Der stärkere Abfall des freien Testosterons ist durch den Anstieg des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) im Alter mitbedingt. Parallel dazu steigt der Prozentsatz der Männern mit „hypogondalen“ Testosteron-Werten, welche für junge Erwachsene definiert wurden, mit zunehmenden Alter an: 7 % der 40–60jährigen, 20 % der 60–80jährigen und 35 % der über 80-jährigen [4–6, 8].

Bezüglich der Östrogenspiegel liegen widersprüchliche Publikationen vor,

wobei ein klarer Alterstrend, vergleichbar zu den Androgenen, nicht nachweisbar ist [3–6, 8]. Diese Tatsache mag auf den ersten Blick erstaunen, da ja Androgene die Hauptquelle der Östrogene beim Mann sind und daher eher ein Abfall mit zunehmendem Alter zu erwarten wäre. Auf der anderen Seite findet die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen vorwiegend im Fettgewebe statt, welches im Alter zunimmt.

Die Ursachen, die zur Abnahme der Androgene im höheren Lebensalter führen, sind nicht restlos geklärt, wahrscheinlich finden sich diese auf allen Ebenen der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Hormonachse [4, 5]. Auf testikulärer Ebene kommt es zu einer Reduktion der Leydig-Zellanzahl, einer verminderten Perfusion sowie einer eingeschränkten funktionellen Kapazität. Obwohl gegenregulatorisch im Alter die Serumspiegel von LH ansteigen, sind diese Werte geringer als bei jungen Männern mit vergleichbar reduzierten Testosteronwerten, ein Hinweis für eine Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Interaktion [9]. Die Abnahme bzw. das Aufhören

des zirkadianen Rhythmus der Testosteronspiegel wird auf einen Verlust der Schrittmacherfunktion im Hypothalamus zurückgeführt [4, 5].

Zusätzlich zum Alter *per se* haben auch „Life style“ (Übergewicht, Rauchen, Bewegungsmangel), genetische und psychologische (Depression, Stress) Einflüsse, der Gesundheitsstatus (Blutdruck, Blutfette, Diät, Medikamente) und möglicherweise auch genetische Faktoren einen Einfluß auf Serumandrogenspiegel.

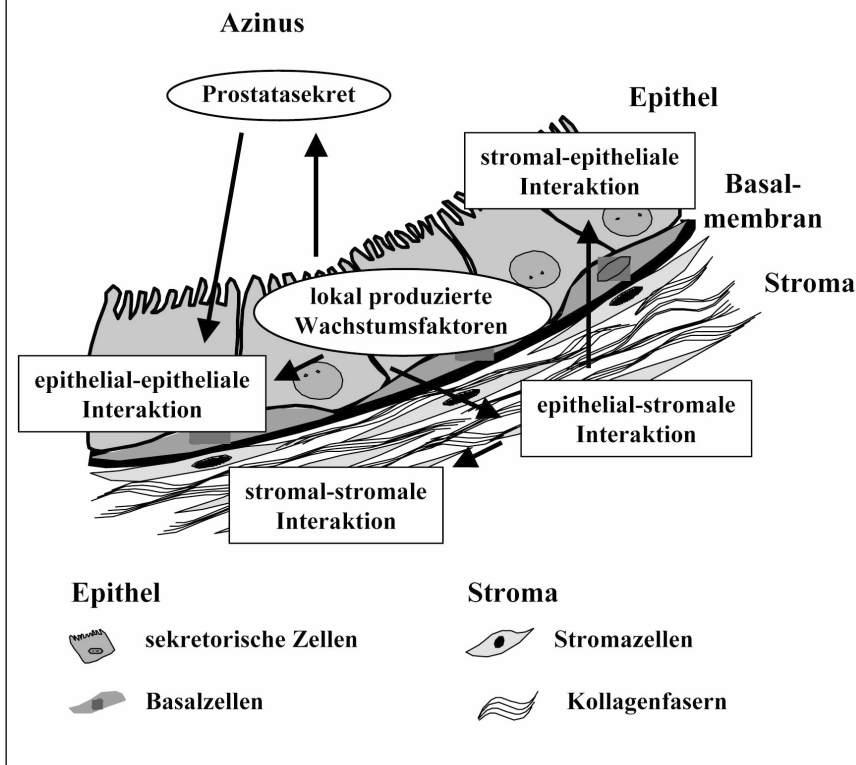
## REGULATION DER WACHSTUMSKONTROLLE DER PROSTATA IM ALTER

Die Regulation des Wachstums der Prostata des alternden Mann erfolgt, wie auch in der embryonalen und der puberalen Wachstumsphase, auf drei verschiedenen Ebenen. Diese Ebenen umfassen (i) endokrine Faktoren (Sexualsteroid, Protein-hormone, Glykoprotein-hormone),

Tabelle 1: Endokrine Veränderungen beim alternden Mann (modifiziert nach [4]). Die Symbole stehen für keine Änderung (=) Zunahme (↑) oder Abnahme (↓) im Alter in Relation zur jungen Vergleichsgruppe.

Hormone	Serumspiegel		Alter	Veränderungen
	junger Mann	alternder Mann		
<b>Steroidhormone</b>				
T	11,51 mmol/l	10,27 mmol/l	40/70	↓
Freies T	0,23 mmol/l	0,16 mmol/l	40/70	↓
DHT	0,85 mmol/l	=	40/70	=
<b>Östradiol</b>	96 pmol/l	=	40/70	=
DHEA	22 nmol/l	5 nmol/l	20–30/70–80	↓
DHEAS	12 µmol/l	3 µmol/l	20–30/70–80	↓
SHBG	26,2 nmol/l	37,9 nmol/l	40/70	↑
<b>Glykoprotein-hormone</b>				
FSH	619 ng/l	1948 ng/l	27 ± 4/72 ± 3	↑
LH	3,67 IU/l	6,65 IU/l	40/70	↑
<b>Protein-hormone</b>				
GH	20 ng/ml	3,2 ng/ml	20–39/60–79	↓
PRL	6,8 µg/l	6,1 µg/l	40/70	=

Abbildung 1: Das lokale Netzwerk der prostatistischen Wachstumsregulation. Wachstumsfaktoren werden von allen Zelltypen (epitheliale, stromale, neuroendokrine) der Prostata produziert. Schematisch dargestellt sind im Epithel produzierte Faktoren, die, nach Überwinden der Basalmembran, das Wachstum des Stromas (epithelial-stromale Interaktion, z. B. IGF) beeinflussen können. Umgekehrt gilt das auch für Faktoren, die im Stroma produziert werden und das Wachstum von Epithelzellen (stromal-epitheliale Interaktion, z. B. FGF) beeinflussen können. Dieselben Faktoren sind, je nach Expression der dazugehörigen Rezeptoren, auch für die Wachstumsregulation innerhalb eines zellulären Kompartiments zuständig (epithelial-epitheliale und stromal-stromale Interaktion, z.B. IGF, TGF $\beta$ ). Die luminalen Wachstumsregulation ist ein Sonderfall der epithelial-epithelialen Interaktion, wobei vom Epithel produzierte und ins Lumen des Azinus sezernierte Faktoren retrograd das Wachstum und die Differenzierung der Prostataepithelzellen beeinflussen können.



(ii) lokal auto-/parakrin wirkende Faktoren (Fibroblast growth factors; FGFs, insulin-like growth factors; IGFs, epidermal growth factor; EGF) und (iii) luminalen Faktoren (Zink, Kallikreine, Prostaglandine), die primär für die Aufrechterhaltung optimaler Fertilitätsbedingungen dienen, retrograd jedoch auch das Wachstum und die Differenzierung v. a. sekretorischer Epithelzellen beeinflussen können (Abbildung 1) [4]. Absolute und relative Konzentrationsveränderungen

all dieser Faktoren sind vermutlich ursächlich für die altersassoziierten proliferativen Wachstumsstörungen der Prostata verantwortlich.

#### Endokrine Faktoren

##### *Sexualsteroide*

In den letzten Jahrzehnten wurden mehrere Hypothesen zur Pathogenese von BPH/BPE basierend auf Ver-

änderungen der Sexualsteroid-Verfügbarkeit postuliert. Entwicklung und Wachstum der Prostata in der Pubertät sind von Testosteron („Testosteron-Hypothese“) bzw. dessen intrazellulären Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) abhängig. Das stärkste Argument für diese „Testosteron-Hypothese“ ist die Beobachtung, daß Männer, die vor der Pubertät kastriert wurden (Eunuchen) oder die an einem kongenitalen Mangel der 5 $\alpha$ -Reduktase (5 $\alpha$ R), Schlüsselenzym der intrazellulären Umwandlung von Testosteron zu DHT (siehe unten), leiden, keine BPH und BPE (und auch kein Prostatakarzinom) entwickeln. Einschränkung muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß präpuberal kastrierte Männer keine vergleichbare Prostata entwickeln, da die Zelldifferenzierung, v.a. des sekretorischen Epithels, von Androgenen abhängig ist.

Etwa 90–95 % des Testosterons stammen beim gesunden Mann aus den Leydig-Zellen im Testis. Der zelluläre Effekt des Testosterons in der Prostatazelle erfolgt stufenweise. Zunächst diffundiert das freie Testosteron in die Zelle und wird durch die 5 $\alpha$ R (Typ II) irreversibel in DHT umgewandelt [10]. Diese 5 $\alpha$ R Typ II ist im endoplasmatischen Retikulum an der Kernmembran lokalisiert. Beim Menschen sind zwei Isoformen der 5 $\alpha$ R bekannt [10]. Die 5 $\alpha$ R Typ I wird am kurzen Arm von Chromosom 5 codiert und vor allem in der Haut und der Leber exprimiert. In der Prostata ist vor allem der Typ II vorhanden; diese wird am kurzen Arm des Chromosoms 2 codiert [10]. Die androgene Wirkung des DHT ist aufgrund der höheren Affinität zum Androgenrezeptor etwa 5–10 mal stärker als die der Vorläufersubstanz Testosteron. Zudem ist in der Prostata die Konzentration des DHT 5mal höher als jene des Testosterons, obwohl zirkulierende DHT-Mengen nur etwa 10 % von Testosteron ausmachen. Als aktiver intrazellulärer Metabolit bindet DHT an den Androgen-

rezeptor, der anschließend in den Kern transloziert wird, an Promotoren verschiedener Gene (PSA, EGF, myc) bindet und deren Transkription induziert.

Die „Östrogen-Hypothese“ beruht auf einer Reihe von experimentellen und klinischen Beobachtungen. Im Tiermodell konnte an Hunden gezeigt werden, daß Östrogene synergistisch mit Androgenen eine glanduläre Hyperplasie induzieren [3, 11]. Das Prostatastroma, welches das dominante Gewebe bei BPH/BPE ist, scheint der primäre Angriffspunkt der Östrogene zu sein. Das Stroma von BPH/BPE-Patienten weist einen höheren Anteil von Östrogenen (möglicherweise als Folge einer erhöhten lokalen Aromatase-Aktivität) als die normale Prostata auf [3]. Obwohl die Expression von Östrogenrezeptoren in der Prostata relativ gering ist, scheinen diese Rezeptoren für das Stammzellwachstum von Bedeutung zu sein. Ein weiteres Argument für die Östrogenhypothese ist die altersbedingte Verschiebung der Ratio von Androgen/Östrogen im Serum, die durch die Abnahme der Androgene bei gleichbleibenden Östrogenen charakterisiert ist. In einer Querschnittsstudie des Arbeitskreises Prostata der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (ÖGU) konnte gezeigt werden, daß überraschenderweise das Prostatavolumen nicht mit dem Testosteron, sondern mit den Östrogenserumspiegeln korrelierte [12].

*Proteinhormone: Prolaktin (PRL) und Wachstumshormon (GH)*

PRL, GH und Plazentare Laktogene (PL) bilden beim Menschen die Familie der Proteinhormone, deren Mitglieder sich im Rahmen der Evolution durch Segregation aus einem gemeinsamen Vorläufergen entwickelt haben. Funktionell ist PRL in der Lage, die Proliferation und Differenzierung von Prostataepithelzellen zu stimulieren [13, 14]. In transgenen Mäusen, die PRL überexprimieren,

wurde eine bis zu 20-fache Gewichtszunahme der Prostata beobachtet [15], ein Effekt, der teilweise auf die stimulierende Wirkung von PRL auf die testikuläre Steroidgenese zurückzuführen sein könnte [14]. Dies scheint jedoch nur für die sekretorisch differenzierten Zellen von Bedeutung zu sein, da nur diese den PRL-Rezeptor besitzen. So wurde auch nur in diesen Zellen eine erhöhte DNA-Synthese in Organokulturen nach exogener PRL-Zugabe gemessen. Für diese Effekte ist nicht nur zirkulierendes PRL hypophysären Ursprungs verantwortlich, sondern auch PRL, welches lokal im Stroma der Prostata, reguliert durch Faktoren aus den Epithelzellen im Sinne einer epithelial-stromalen Wechselwirkung, produziert wird [16]. Dadurch wird das lokal verfügbare und wirksame PRL wesentlich erhöht.

PRL kommt daher eine wesentliche Rolle in der physiologischen und pathologischen Wachstumsregulation der Prostata zu. Weitere Effekte sind die Stimulation der mitochondrialen Aspartat-Amino-Transferase und des Zink-Aufnahme-Mechanismus über einen transmembranen Zinktransporter [17]. Von Interesse ist zudem die androgenabhängige Produktion von PRL in Organokulturen von Rattenprostatae, was die Rolle von PRL als auto-/parakrin wirksamen Wachstumsfaktor unterstützt [12].

GH wird von der Hypophyse auf Stimulus durch Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) produziert und sezerniert. Direkt wird GH durch einen eigenen Rezeptor wirksam, indirekt werden biologische Effekte des GH durch die Bildung von IGF-I vermittelt. In der Prostata ist beides der Fall. Dabei kann man einen proliferativen Einfluß von GH auf Epithelzellen und Stromazellen der Prostata nachweisen [18], der durch GH-Antagonisten blockiert werden kann [14].

*Glykoproteinhormone: Follitropin (FSH)*

FSH, ebenfalls in der Hypophyse gebildet, spielt im Testis für die Reifung der Spermien eine wesentliche Rolle. Der FSH-Rezeptor ist jedoch auch in der Prostata exprimiert. Gleichzeitig wird in Prostatazellen ein Isoenzym der Aromatase exprimiert, das Androgene in Östrogene konvertiert, ein Mechanismus, der aus den Granulosazellen des Ovars bekannt ist. Nachdem eine Prostatavergrößerung nur in Kombination von Androgenen und Östrogenen beobachtet wird (siehe oben) könnten auf diese Weise das Wachstum und die Pathogenese der BPH/BPE wesentlich beeinflusst werden [14].

*Lokale auto-/parakrine Faktoren*

*Insulin like-Wachstumsfaktor-System (IGF)*

Die humane Prostata beinhaltet alle Komponenten des IGF-Systems (IGF-I und II, IGFBP-2, -3 und -4 sowie den IGF-Rezeptor). IGF-I ist vorwiegend in Epithelzellen vorhanden, während IGF-II primär in stromalen Zellen produziert wird. IGFBP-2, -3 und -4 werden sowohl in Epithel-, als auch in Stromazellen produziert [20]. Die Rolle der Bindungsproteine ist es, den proliferativen Effekt von IGF-I und -II durch deren Bindung zu antagonisieren, wodurch sie indirekt in die Wachstumsregulation involviert sind [21]. Nur für IGFBP-3 wurde eine IGF-unabhängige Apoptoseinduktion, die durch TGF- $\beta$  mediiert ist, gezeigt [22].

Daß das IGF-System eine Rolle in der Pathogenese der BPH/BPE spielen kann, lassen Studien vermuten, die eine vermehrte Transkription des IGF-I und -II sowie des IGF-I-Rezeptors in BPH/BPE-Gewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe zeigten [23].

*Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF)/  
Transformierender Wachstumsfaktor  
 $\alpha$  (TGF $\alpha$ )*

Diese mitogen wirksamen Faktoren werden in der normalen Prostata ausschließlich in den Epithelzellen produziert [24]. Im Rahmen der Kanzerogenese stellen diese die Produktion von EGF auf TGF $\alpha$  um. Dies hat den Effekt, daß der von beiden verwendete EGF-Rezeptor aufgrund der verminderten negativen Rückkoppelung von TGF $\alpha$  auf die EGF-Rezeptor-Produktion vermehrt exprimiert wird, was zu ungehinder-tem Wachstum führen kann und somit die Kanzerogenese wesentlich beeinflusst [25].

*Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF)*

Die Mitglieder der FGF-Familie sind sehr potente Wachstumsfaktoren und werden im Stroma der Prostata produziert, wo sie als autokrine Mitogene für stromale Zellen wirken. Am meisten wird FGF-7, auch bekannt als Keratinocyte growth factor (KGF), produziert, gefolgt von FGF-2 und FGF-1 [26]. Durch die Expression der FGF-Rezeptoren I und II im Epithel der Prostata ist neben dem autokrinen Mechanismus im Stroma auch eine stromal-epitheliale Wechselwirkung denkbar [26]. Eine Involvierung dieser Faktoren in die Pathogenese von BPH liegt, wie bei Komponenten des IGF-Systems, durch die vermehrte Expression des FGF I-Rezeptors in BPH-Gewebe nahe [27].

*Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )*

Bemerkenswerterweise ist die Konzentration von TGF- $\beta$  1 im Seminalplasma viel höher als in anderen Körperflüssigkeiten [28]. Eine mögliche Quelle dafür stellt die Prostata dar, wo TGF vorwiegend in den Basalzellen produziert wird. Die dazugehörenden Rezeptoren zeigen ein differenziertes Expressionsmuster: der TGF $\beta$ -I ist in Basalzellen vorhanden, während Typ II in sekretori-

schen Zellen gefunden wird [29]. Funktionell betrachtet ist TGF- $\beta$  ein pleiotroper Faktor, der einerseits in der Lage ist, das Wachstum von Epithelzellen durch Induktion von Apoptose zu inhibieren [30]. Andererseits fördert er im Prostatastroma die Differenzierung von Fibroblasten in glatte Muskelzellen, was wiederum die Bildung von für die BPH/BPE charakteristischen Stroma-Noduli fördert, die großteils glatte Muskelzellen beinhalten [30].

Weiters findet während der malignen Transformation ein Verlust von zur Signaltransduktion befähigten TGF-Rezeptoren statt. Dies führt, durch Verlust der biologischen Rückkoppelung, zu einer vermehrten Produktion von TGF- $\beta$ . Dies hat zur Folge, daß durch den Rezeptorverlust die TGF- $\beta$  mediierte Wachstumsinhibition wegfällt. Gleichzeitig wird jedoch eine vermehrte Produktion von extrazellulärer Matrix sowie eine erhöhte Angiogenese beobachtet. Beides sind TGF- $\beta$  abhängige Effekte und korrelieren mit dessen Anstieg während der Karzinogenese [30].

Luminale Faktoren

*PSA, Prostaglandine und Zink*

Im Alter kann, wie auch die Produktion interstitiell wirkender Faktoren, die Sekretion von Proteinen und kleinmolekularen Substanzen verändert sein. Ein bedeutendes Sekretionsprodukt der Prostata ist PSA. Es wird auf Androgenstimulus in den sekretorischen Epithelzellen produziert und dient als Diagnosemarker für das Prostatakarzinom. Neben dieser klinischen Verwendung hat PSA jedoch auch biologische Funktionen. Es ist ein Mitglied der Kallikreine, einer Serin-Protease-Familie, und spielt so eine wesentliche Rolle bei der Liquifikation des Ejakulates durch die Spaltung von Semenogelin I und II. Als eine Serin-Protease ist es auch in der Lage, IGF $\beta$ -3 *in vitro* zu spalten, was eine vermehrte Aktivität von IGF zur Folge hat und das Vorkom-

men von IGF $\beta$ -3 Fragmenten in humanem Seminalplasma erklären würde. Die anderen IGF $\beta$ s dienen PSA nicht als Substrat und werden auch nicht in fragmentierter Form im Seminalplasma gefunden [31]. Daraus resultiert eine vermehrte Bioverfügbarkeit von IGF, wodurch der Eingriff von PSA auch in die Wachstumsregulation der Prostata gegeben ist.

Weiters von Interesse sind kleinmolekulare Substanzen mit einem Molekulargewicht unter 5 kD. Neue Daten aus unserer Arbeitsgruppe haben ergeben, daß Faktoren aus dem Seminalplasma, die zwischen 2–4 kD groß sind, in Prostataepithelzellen Apoptose auslösen können [32]. Weiters sind Zink<sup>2+</sup> Ionen in der Lage, Apoptose in denselben Zellen zu induzieren [33]. Dies ist vor allem in bezug auf das Prostatakarzinom interessant, da hier die Zink<sup>2+</sup>-Konzentrationen im Seminalplasma wesentlich niedriger als im gesunden Vergleichskollektiv sind [34].

*PSP-94 und Glykoproteinhormon  $\alpha$   
Untereinheit (GPH $\alpha$ )*

Kürzlich wurde gezeigt, daß Prostata-spezifisches Protein 94 (PSP 94), eines der Hauptprodukte der Prostata, das im Seminalplasma gefunden wird, das Wachstum von Prostatakarzinomzellen (PC 3) durch Apoptoseinduktion inhibiert [35]. GPH $\alpha$ , die den Glykoproteinhormonen gemeinsame Untereinheit, ist in seiner dreidimensionalen Struktur durch einen zentralen Cystein-Knoten ähnlich den Wachstumsfaktoren NGF, PDGF-BB and TGF- $\beta$ . Dies läßt auf eine wachstumsregulatorische Funktion schließen, was sich in unseren eigenen Untersuchungen auf Prostatakarzinomzelllinien bestätigt hat. Für eine mögliche biologische Relevanz dieser Wirkung spricht die hohe Konzentration von GPH $\alpha$  im Seminalplasma, die dessen Konzentration im Serum um das 10.000-fache übersteigt.

### Genetische Faktoren

Auch genetischen Faktoren wird eine Rolle bei der Pathogenese von BPH/BPE zugeschrieben. Sanda und Mitarbeiter konnten zeigen, daß das Risiko einer Prostatektomie bei Verwandten von Männern, die an einer sich bereits in frühen Jahren manifestierenden BPH/BPE leiden, 68 % im Vergleich von nur 17 % bei der Kontrollgruppe beträgt [36]. Ähnliche Schlußfolgerungen wurden aus Zwillingsstudien abgeleitet. In den letzten Jahren wird zunehmend die Bedeutung von Polymorphismen in Genen, die den Androgenhaushalt regulieren, als genetische Marker für das Prostatakarzinom, aber auch für BPH/BPE erkannt. Die diesbezüglich interessantesten Genpolymorphismen betreffen den Androgenrezeptor, die 17 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP17, Schlüsselenzym der Testosteronbiosynthese) sowie die 5 $\alpha$ -Reduktase [37, 38]. Wesentlich in diesem Zusammenhang erscheint die Tatsache, daß die Länge der CAG-Repeats in der transaktivierenden Domäne des Androgenrezeptors eine Rolle für die Entwicklung des Karzinoms darstellt. Dabei gilt, daß je kürzer diese Sequenz ist, desto aktiver der komplexierte Rezeptor ist, d. h. die Aktivität der Androgene ist wesentlich gesteigert. Asiaten haben im Vergleich zu Kaukasiern längere CAG-Repeats, was das unterschiedliche Karzinomrisiko in diesen Bevölkerungsgruppen teilweise erklären könnte.

Da manche dieser Genpolymorphismen relativ einfach in peripheren Blutlymphozyten bestimmt werden können, ist es durchaus in Zukunft denkbar, daß das genetische Risiko für BPH/BPE abgeschätzt werden könnte.

### Exogene Faktoren

Asiatische Männer, die in Asien leben, haben neben einem bis zu 100-fach geringeren Prostatakarzinomrisiko auch kleinere Prostatae (vor

allem der Transitionalzone) als Männer, die in westlichen Industrieländern leben [39]. Dieser Unterschied wird bei Immigranten, die aus dem asiatischen Raum in die USA oder Australien einwandern, geringer. Dies ist ein Hinweis für umweltbedingte, aber vor allem ernährungsbedingte Faktoren für die Entstehung einer BPH/BPE [39]. Mehreren Ernährungsgewohnheiten, wie Fettzufuhr und Fleischkonsum, wurden diese Unterschiede zugeschrieben. Darüber hinaus ist die traditionelle fernöstliche Ernährung reich an Phytoöstrogenen, welche sich in hohen Konzentrationen in verschiedenen Gemüse- und Getreidefrüchten (vor allem Soja) finden.

## THERAPEUTISCHE IMPLIKATIONEN

Die Bedeutung der Sexualsteroiden für die Pathogenese von BPH/BPE erklärt die Vielzahl der im Laufe des letzten Jahrhunderts untersuchten Ansätze, in den Sexualhormonhaushalt therapeutisch einzugreifen.

### Eingriffe in den Androgenhaushalt

Bereits 1885 berichtete White über 200 Männer mit Miktionsbeschwerden und einer vergrößerten Prostata, die aufgrund dessen kastriert wurden [40]. Bei 87 % der so behandelten Männer beobachtete White eine Reduktion des Prostatavolumens, eine Verbesserung der Miktion trat bei der Hälfte der Männer auf. Cabot berichtete ein Jahr später über ähnliche Ergebnisse [40].

Mittels LHRH-Analoga kann die testikuläre Testosteronproduktion über eine Desensibilisierung des LHRH-Rezeptorkomplexes in der Hypophyse auf Kastrationswerte gesenkt werden. Der klinische Effekt

von LHRH-Analoga bei BPH/BPE-Patienten ist ausreichend dokumentiert, so sinkt das Prostatavolumen um 20–30 % nach 4–6 Monaten. Nach Absetzen der Therapie steigt das Prostatavolumen wieder auf den Ausgangswert. Die bekannten Nebenwirkungen des Androgenentzuges (Hitzewallungen, Libidoverlust, Impotenz, Osteoporose) sowie die Kosten einer LHRH-Therapie limitieren den breiten klinischen Einsatz.

Steroidale und vor allem nichtsteroidale Androgenrezeptorantagonisten wurden in einer Reihe von klinischen Studien untersucht. Das Prostatavolumen ging um etwa 20–30 % zurück. Nebenwirkungen wie Gynäkomastie oder Mastodynie haben den breiten klinischen Einsatz verhindert, ähnliches gilt für den Einsatz von Gestagenen.

Einer der Gründe für die Entwicklung von 5 $\alpha$ R-Inhibitoren waren detaillierte Studien an Patienten mit einem kongenitalen 5 $\alpha$ R Mangel. Diese Patienten besitzen eine normale Libido und Spermatogenese, Eigenschaften, die einen ungestörten peripheren Testosteronhaushalt voraussetzen, entwickeln aber keine BPH, da in der Prostata Testosteron nicht in DHT umgewandelt werden kann. Somit könnte ein Medikament, welches selektiv die 5 $\alpha$ R Typ II blockiert, das Wachstum der Prostata teilweise anhalten, ev. sogar rückgängig machen, ohne den Serumentestosteronspiegel zu beeinflussen und damit gut verträglich sein [10]. Leider kann *in vivo* keine vollständige therapeutische Wirkung erzielt werden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, daß es zu einer Akkumulation des Testosterons kommt, das nicht mehr reduziert wird und dann, trotz dessen geringerer Affinität im Vergleich zu DHT, an den Androgenrezeptor binden und androgene Effekte medieren kann.

Als erster 5 $\alpha$ R Typ II Inhibitor ist Finasterid seit fast 10 Jahren im klini-

schen Einsatz und wird neben den  $\alpha$ 1-Rezeptorblockern von der WHO-BPH-Konsensuskonferenz zur medikamentösen Therapie von BPH/BPE-induzierten LUTS empfohlen. Derzeit werden Medikamente, die beide Typen der  $5\alpha$ R hemmen, in klinischen Studien untersucht [10]. Die Blockade beider  $5\alpha$ R führt zu einer deutlicheren Suppression der DHT-Spiegel im Vergleich zum selektiven  $5\alpha$ R II-Inhibitor (Finasterid) [10]. Ob diese doppelte Blockade zu einem rascheren Wirkeintritt oder besserer klinischer Effizienz im Vergleich zum Finasterid führt, werden zukünftige Studien zeigen. Es bleibt auch abzuwarten, ob die Nebenwirkungsrate dieses „Prostata-unspezifischen“  $5\alpha$ R-Inhibitors nicht höher ist.

#### Östrogenhaushalt

Zwei verschiedene Ansätze, in den Östrogenhaushalt einzugreifen (Aromatase-Inhibitoren und Östrogen-Resorptionsinhibitoren), wurden untersucht. Aromataseinhibitoren blockieren die vor allem im Fettgewebe ablaufende Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen. Zwei Aromataseinhibitoren (Testolacton/Atamestan) wurden in großen, prospektiven, randomisierten, klinischen Studien bei Patienten mit LUTS und BPH/BPE untersucht [41, 42]. Dieser therapeutische Ansatz erwies sich jedoch als nicht zielführend, es konnte weder eine signifikante Verbesserung der Miktionsbeschwerden, noch eine Reduktion des Prostata-volumens induziert werden. Endokrinologisch zeigte sich zwar eine 40–60 %ige Reduktion von Östradiol, gleichzeitig stiegen jedoch die Testosteron und DHT-Spiegel um 30–40 % an [41, 42]. Es wurde postuliert, daß dieser Testosteronanstieg das Wachstum epithelialer Zellanteile in der Prostata stimuliert und damit den Effekt einer durch den Östrogenmangel induzierten stromalen Regression aufhebt. Dieser Ansatz wird deshalb zur Zeit zur Behandlung von BPH/BPE nicht weiter verfolgt.

Ein zweiter therapeutischer Ansatz greift in den enterohepatischen Kreislauf der Östrogene ein. Mepartricin geht im Darmlumen eine irreversible Bindung mit enterohepatisch zirkulierenden Steroiden wie z. B. Östrogenen und Cholesterin ein, was zu einer erhöhten fäkalen Ausscheidung, begleitet von einer vermindernden systemischen Verfügbarkeit dieser Substanzen führt [43, 44]. Die daraus resultierende Verminderung der Verfügbarkeit von Östrogenen sowie in geringerem Ausmaß von Cholesterin im BPH-Stroma ist die Rationale für diesen Ansatz. 1998 wurde die erste größere placebo-kontrollierte Studie mit Mepartricin (6 Monate Studiendauer) publiziert, die eine Überlegenheit von Mepartricin gegenüber Placebo nachweisen konnte [44]. Studien, die den Standards der WHO-BPH-Konsensus-Konferenz entsprechen, liegen bis dato jedoch noch nicht vor.

---

## PERSPEKTIVEN

---

Die Wachstumsregulation der humanen Prostata findet in einem komplexen Zusammenspiel von systemischen und lokal produzierten Faktoren statt. Während Androgene vor allem in der Pubertät eine zentrale Rolle für das Prostatawachstum spielen, scheinen sie in der Pathogenese der proliferativen Erkrankungen der Prostata lediglich eine permissive Funktion zu haben, da deren Effekte über die lokale Produktion vieler trophischer Faktoren (Andromedine) mediiert werden. Es sind daher nicht nur die Hormone des Endokrinums verantwortlich für altersassoziierte Erkrankungen der Prostata, sondern auch wachstums- und differenzierungsregulierende Faktoren der lokal vorhandenen Netzwerke. Die Summe der Veränderungen im Endokrinum und von lokalen Faktoren führt zur BPH/BPE.

Die konservative Therapie der BPH/BPE findet derzeit über Eingriffe in den Androgen bzw. Östrogenhaushalt statt, wobei als Ziele die Inhibition der Wirkung (Rezeptorblockade) oder die Verminderung der Hormonproduktion (LHRH-Agonisten, Aromataseinhibitoren) verfolgt werden. Der Erfolg der Interventionen auf endokriner Ebene ist jedoch limitiert. Dies könnte verbessert werden, indem ergänzend zu den bisherigen Therapien auch die Dysregulation lokaler Faktoren berücksichtigt und entsprechend beeinflusst wird. In den vergangenen Jahren wurden einige solcher Faktoren beschrieben. Um diese Erkenntnisse jedoch therapeutisch umsetzen zu können, ist vor allem die Kenntnis über deren Wirkmechanismus und deren Interaktion mit anderen Faktoren notwendig. Dies wiederum ist Gegenstand der gegenwärtigen Forschung.

#### Literatur:

1. Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, Schmidbauer CP for the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. The prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2096 men. *Eur Urol* 1998; 34: 136–41.
2. Madersbacher S, Haidinger G, Struhlar G for the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Management of lower urinary tract symptoms of elderly men in Austria. *Eur Urol* 2001; 39: 145–50.
3. Ekman P. The prostate as an Endocrine Organ: Androgens and Estrogens. *The Prostate* 2000; 10 (Suppl): 14–8.
4. Hermann M, Untergasser G, Rumpold H, Berger P. Aging of the male reproductive system. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1267–79.
5. Hermann M, Berger P. Ageing of the male endocrine system. *Rev Physiol Biochem Pharm* 1999; 139: 90–122.
6. Vermeulen A. Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221–4.
7. Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3463–8.
8. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, middle, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016–25.
9. Madersbacher S, Stulnig T, Huber L, Dirnhöfer S, Wick G, Berger P. Serum glycoprotein hormones and the free  $\alpha$ -subunit in a healthy elderly ageing population - analyses with ultrasensitive time resolved fluoroimmunoassays. *Mech Ageing Development* 1993; 71: 223–33.



**Dr. med. Holger F. Rumpold**

Geboren 1972 in Dornbirn (Vorarlberg). 1992 Beginn des Medizinstudiums an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 1996 Beginn der Dissertation am Institut für Biomedizinische Altersforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. 1996 2monatiger Forschungsaufenthalt am Department of Physiology, University of Turku, Finnland. 1998 2monatiger Forschungsaufenthalt am Williamson Laboratory for Molecular Oncology, St. Bartholomews' Hospital, University of London, UK. 2000 Promotion. Seit März 2000 Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Biomedizinische Altersforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften.



**Korrespondenzadresse:**

Dr. Holger Rumpold  
Österreichische Akademie der Wissenschaften  
Institut für Biomedizinische Altersforschung  
A-6020 Innsbruck  
e-mail: Holger.Rumpold@oeaw.ac.at

10. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37: 367–80.
11. Gann PH, Hennekens CH, Longcope C, Verhoek-Oftedahl W, Grodstein F, Stampfer MJ. A prospective study of plasma hormone levels, non-hormonal factors, and development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1995; 26: 40–9.
12. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, Szalay A, Schmidbauer CP, Söregi S, Madersbacher S for the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: impact of age, prevalence of hypoandrogenism and its impact on lower urinary tract function. *Urology* 2000; 55: 397–402.
13. Nevalainen M.T, Valve EM, Ingketon P, Nurmi M, Martikainen P, Harkonen P. Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate. *J Clin Invest* 1997; 99: 618–27.
14. Reiter E, Hemmuy B, Bruyninx M, Cornet A, Klug M, McNamara M, Closset J, Hennen G. Effects of pituitary hormones on the prostate. *Prostate* 1999; 38: 159–65.
15. Wennbo H, Kindblom J, Isaksson O, Tornell J. Transgenic mice overexpressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostatic gland. *Endocrinology* 1997; 138: 4410–5.
16. Untergasser G, Rumpold H, Plas E, Witkowski M, Berger P. Seminal plasma factors induce in vitro PRL secretion in smooth muscle cells of the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 327–30.
17. Costello LC, Liu Y, Zou J, Franklin RB. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 1999; 274: 17499–504.
18. Untergasser G, Rumpold H, Hermann M, Dirnhofer S, Jilg G, Berger P. Proliferative disorders of the aging human prostate: involvement of protein hormones and their receptors. *Exp Gerontol* 1999; 34: 275–87.
19. Dirnhofer S, Berger C, Hermann M, Steiner G, Madersbacher S, Berger P. Coexpression of gonadotropic hormones and their corresponding FSH- and LH/CG-receptors in the human prostate. *Prostate* 1998; 35: 212–20.
20. Cohen P, Peehl DM, Baker B, Liu F, Hintz R, Rosenfeld R. Insulin-like growth factor axis abnormalities in prostatic stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1410–5.
21. Sutkowski DM, Goode R. L, Baniel J, Teater C, Cohen P, McNulty AM, Hsiung HM, Becker GW, Neubauer BL. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 1663–9.
22. Rajah R, Valentinis B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta 1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 1997; 272: 181–8.
23. Bonnet P, Reiter E, Bruyninx M, Sente B, Domvrowicz D, deLeval J, Closset J, Hennen G. Benign prostatic hyperplasia and normal prostate aging: 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.
24. De Bellis A, Ghiandi P, Comerici A, Fiorelli G, Grappone C, Milani S, Salerno R, Marra F, Serio M. Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor-alpha in human hyperplastic prostate tissue: expression and cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4148–54.
25. Seth D, Shaw K, Jazayeri J, Leedman PJ. Complex post-transcriptional regulation of EGF-receptor expression by EGF and TGF-alpha in human prostate cancer cells. *Br J Cancer* 1999; 80: 657–69.
26. Ittman M, Mansukhani A. Expression of fibroblast growth factors (FGFs) and FGF receptors in human prostate. *J Urol* 1997; 157: 351–6.
27. Hamaguchi A, Tooyama I, Yoshiki T, Kimura H. Demonstration of fibroblast growth factor receptor-I in human prostate by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Prostate* 1995; 27: 141–7.
28. Chu TM, Nocera MA, Flanders KC, Kawinski E. Localization of seminal plasma transforming growth factor-beta 1 on human spermatozoa: an immunocytochemical study. *Fertil Steril* 1996; 66: 327–30.
29. Royuela M, De Miguel MP, Bethencourt FR, Sanchez-Chapado M, Fraile B, Paniagua R. Transforming growth factor beta 1 and its receptor types I and II. Comparison in human normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma. *Growth Factors* 1998; 16: 101–10.
30. Lee C, Sintich SM., Mathews EP, Shah AH, Kundu SD, Perry KT, Cho JS, Ilio KY, Cronauer MV, Janulis L, Sensibar JA. Transforming growth factor-beta in benign and malignant prostate. *Prostate* 1999; 39: 285–90.
31. Plymate SR, Rosen CJ, Paulsen CA, Ware JL, Chen J, Vessella RE, Birnbaum RS. Proteolysis of insulin-like growth factor-binding protein-3 in the male reproductive tract. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 618–24.
32. Untergasser G, Rumpold H, Plas E, Madersbacher S, Berger P. A low molecular weight fraction of human seminal plasma activates adenyl cyclase and induces caspase 3-independent apoptosis in prostatic epithelial cells by decreasing mitochondrial potential and Bcl-2/Bax ratio. *FASEB J* 2001; 15: 673–83.
33. Untergasser G, Rumpold H, Plas E, Witkowski M, Pfister G, Berger P. High levels of zinc ions induce loss of mitochondrial potential and degradation of antiapoptotic Bcl-2 protein in *in vitro* cultivated human prostate epithelial cells. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 279: 607–14.
34. Zaichick V, Sviridova TV, Zaichick SV. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Inter Urol Nephrol* 1997; 29: 565–74.
35. Garde SV, Basur VS, Li L, Finkelman MA, Krishan A, Wellham L, Ben-Josef E, Haddad M, Taylor JD, Porter AT, Tang DG. Prostate secretory protein (PSP94) suppresses the growth of androgen-independent prostate cancer cell line (PC3) and xenografts by inducing apoptosis. *Prostate* 1999; 38: 118–25.
36. Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, Beaty TH, Partin AW, Hale E, Stoner E, Walsh PC. Clinical and biological characterization of familial benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 157: 876–9.
37. Schatzl G, Gsur A, Gernhofer G, Haidinger G, Hinteregger S, Vutuc C, Micksche M, Marberger M, Madersbacher S. The Association between vitamin D receptor- and 17 hydroxylase-gene polymorphisms with benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement. *Urology* 2001; 57: 567–72.
38. Shibata A, Stamey TA, McNeal JE, Cheng I, Peehl DM. Genetic polymorphism in the androgen receptor and type II 5alpha-reductase genes in prostatic enlargement. *J Urol* 2001; 166: 1560–4.
39. Jin B, Turner L, Zhou Z, Zhou EL, Handelsman DJ. Ethnicity and migration as determinants of human prostate size. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3613–9.

40. Machtens S, Schultheis D, Kucyk M, Truss MC, Jonas U. The history of endocrine therapy of benign and malignant diseases of the prostate. *World J Urol* 2000; 18: 222–6.

41. Gingell JC, Knonagel H, Kurth KH, Tunn UW. Placebo controlled double-blind study to test the efficacy of the aromatase inhibitor atamestane in patients with benign prostatic hyperplasia not requiring operation. The Schering 90.062 Study Group. *J Urol* 1995; 154: 399–401.

42. Radlmaier A, Eickenberg HU, Fletcher MS, Fourcade MS, Reis Santos JM, van Aubel OG, Bobo AV. Estrogen reduction by aromatase inhibition for benign prostatic hyperplasia: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial using two doses of the aromatase-inhibitors. Atamestane Study Group. *Prostate* 1996; 29: 199–208.

43. Boehm S, Nirnberger G, Ferrari P. Estrogen suppression as pharmacotherapeutic strategy in medical treatment of benign prostatic hyperplasia:

evidence for its efficacy from studies with mepartricin. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 817–23.

44. Denis L, Pagano F, Nonis A, Robertson C, Romano P, Boyle P. Double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and tolerability of mepartricin in the treatment of BPH. *Prostate* 1998; 37: 246–52.

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---