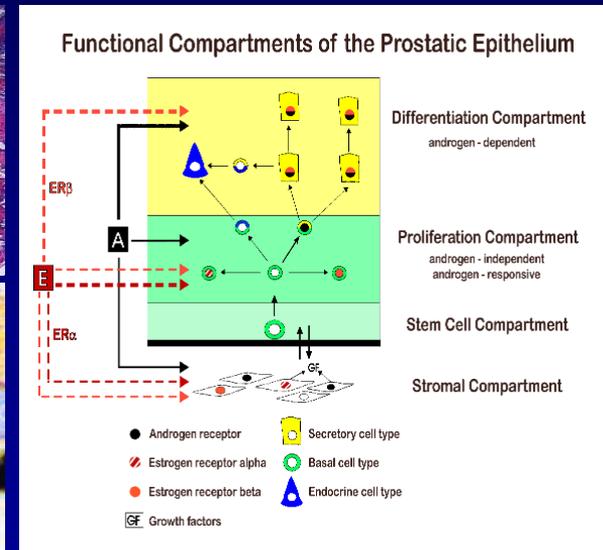
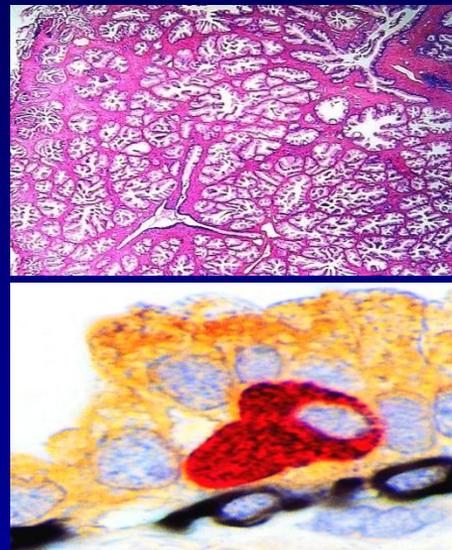
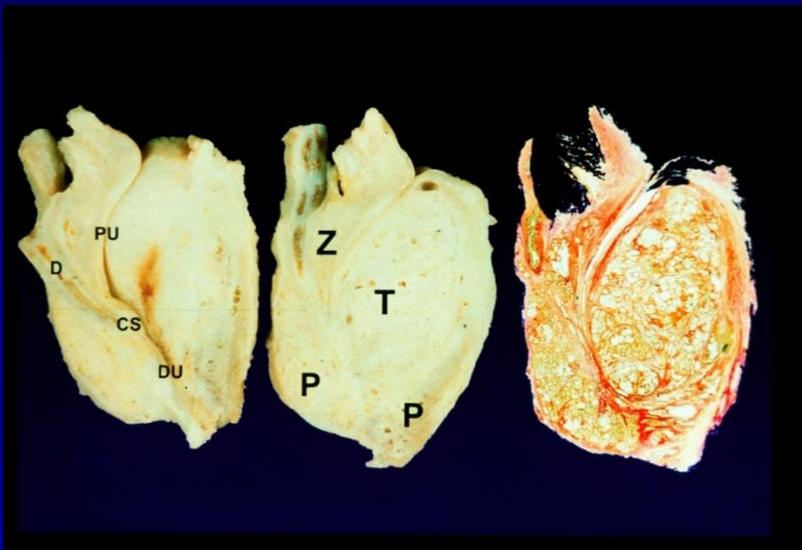




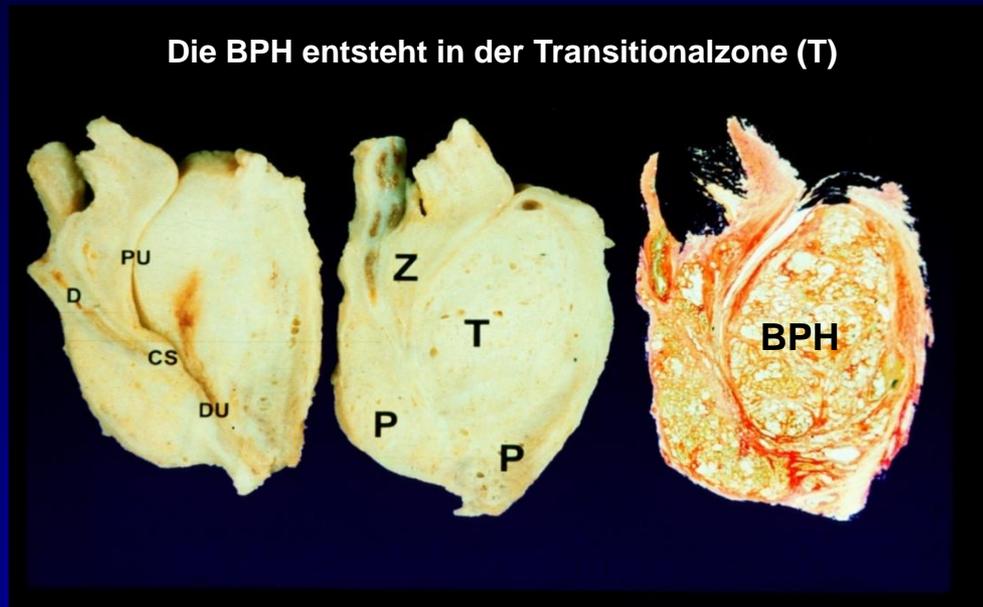
Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Pathologie und Pathogenese





Zonale Gliederung der Prostata



Periphere Zone (P), zentrale Zone (Z), Transitionalzone (T)

Ductus ejaculatorius (D), colliculus seminalis (CS), proximales und distales Urethrasegment (PU, DU)



BPH, Alter und hormonelles Umfeld

Testosteron (T), Östrogene (Ö)

» Pubertät : Prostata wächst exponentiell

Pubertät : T/Ö ↑

Inzidenz der BPH

» 4. Dekade: 30- 40%

» 4. Dekade : T/Ö ↓

» > 80 Jahre: 70- 80%

T/Ö ↓

» > 80 Jahre: T/Ö ↓

Ab 30J bis > 80J fällt der T Spiegel im Serum um etwa 30%

Die BPH ist eine Volkskrankheit in einer älter werdenden Gesellschaft

Die BPH entsteht im relativen Androgenmangel und unter vermehrtem Östrogeneinfluss



Lower urinary tract symptoms (LUTS) Benignes Prostatasyndrom (BPS)

BPH assoziierte Symptome

Obstruktive Miktionsstörungen (Verminderter Strahl, Restharngefühl, etc.)

Irritative Miktionsstörungen (Pollakisurie, Nykturie, Dysurie, Stressinkontinenz.)

Prävalenz von LUTS, IPSS > 7 (mäßig- stark) (International Prostate Symptom Score)

- **20% in der 5. Dekade**
- **30% in der 6. Dekade**
- **40% in der 8. Dekade**

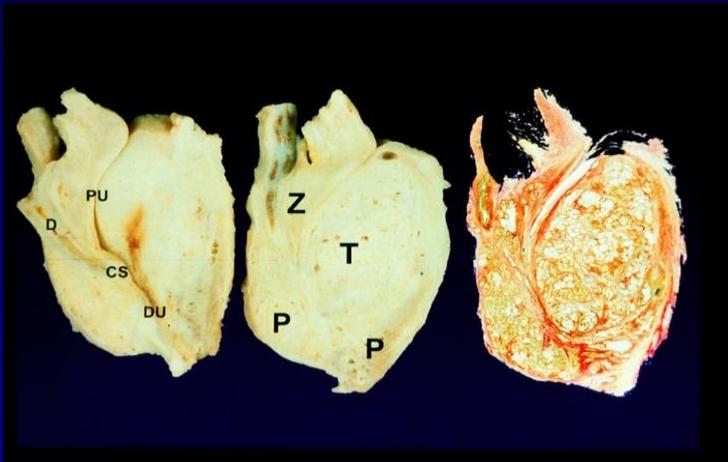


Lower urinary tract symptoms (LUTS) Benignes Prostatasyndrom (BPS)

- Neben der Volumenzunahme durch BPH gibt es hier zusätzliche pathogenetische Faktoren:
 - erhöhte Sympatikusaktivität (α 1-Adrenorezeptoren in der Muskulatur)
→ erhöhter Tonus der glatten prostaticischen Muskulatur und Detrusormuskulatur
 - Muskarinrezeptorsystem
 - Pelvine AVK (→ Ischämie der Prostata, Harnblase)
 - etc.



Folgen der BPH



Eineigung des proximalen Urethrasegmentes →
Blasenausgangsstenose →
Sphinkterhypertrophie und - Sklerose

Hypertrophie der Blasenmuskulatur (Balkenharnblase) →
Obere Harnwegsstauung →

- Hydroureter
- Hydronephrose

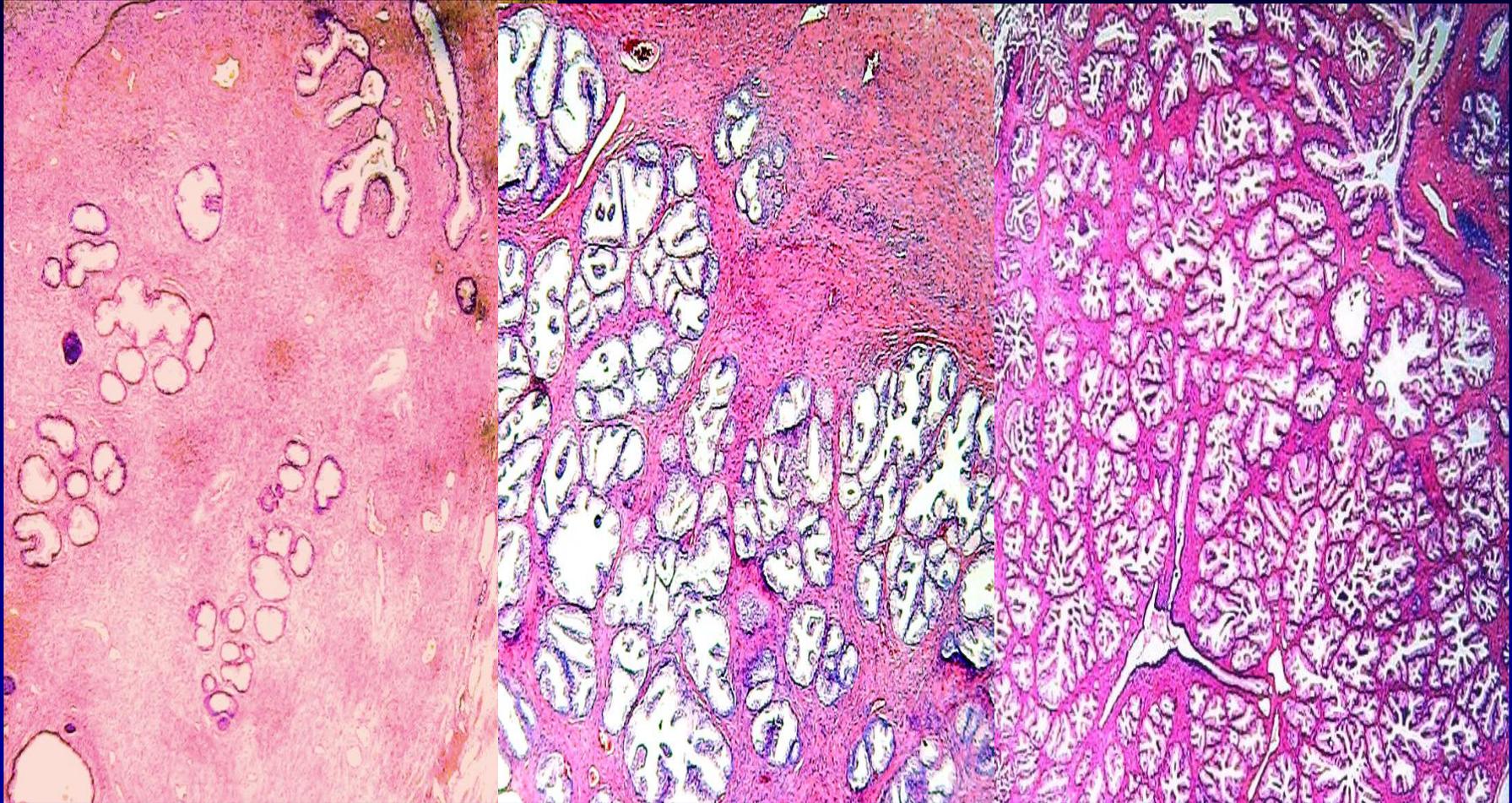
Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis
Niereninsuffizienz

Periphere Zone (P), zentrale Zone (Z), Transitionalzone (T)

Ductus ejaculatorius (D), colliculus seminalis (CS), proximales und distales Urethrasegment (PU, DU)



Histologische Heterogenität der BPH



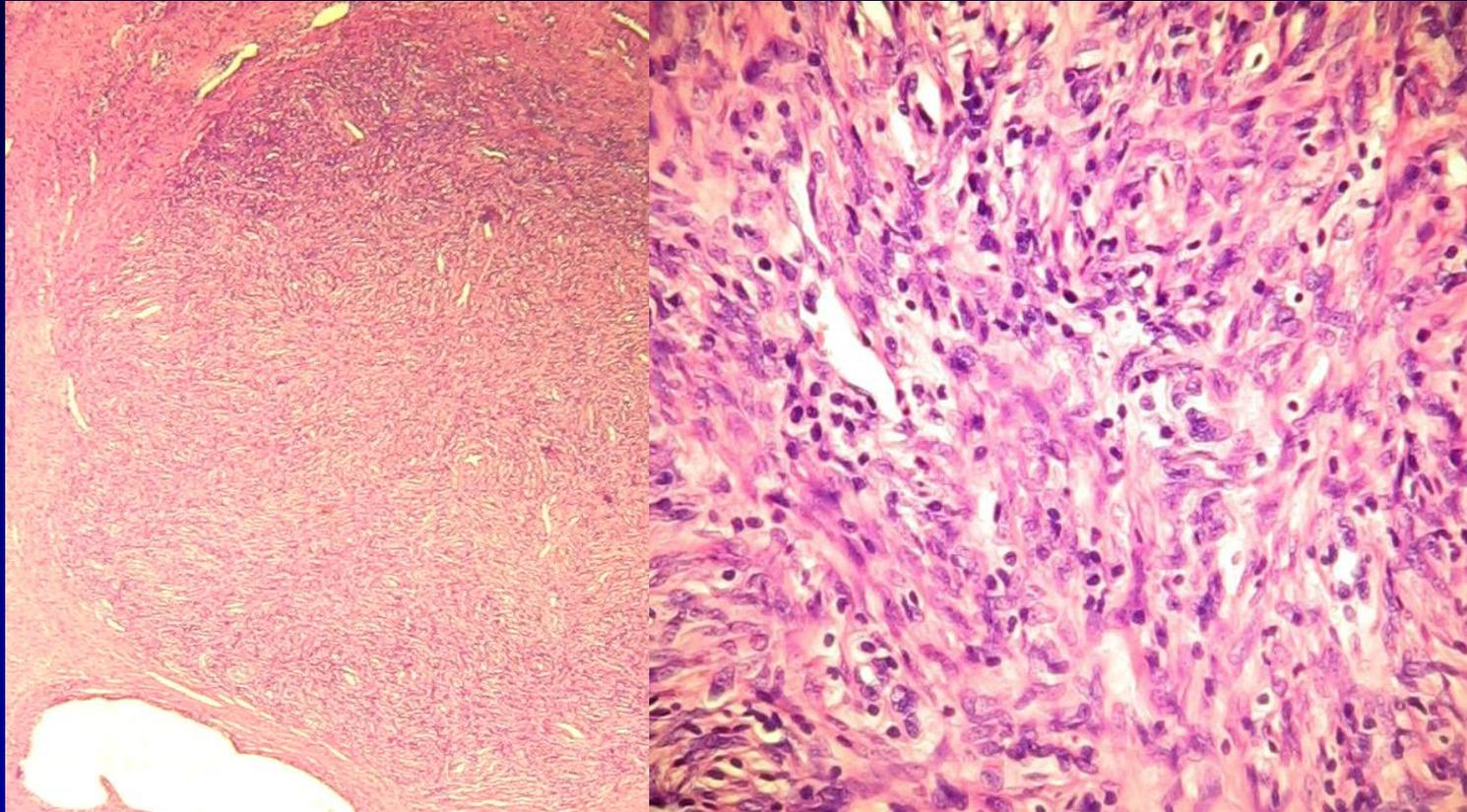
Stromale Hyperplasie

Stromale und glanduläre Hyperplasie

Glanduläre Hyperplasie



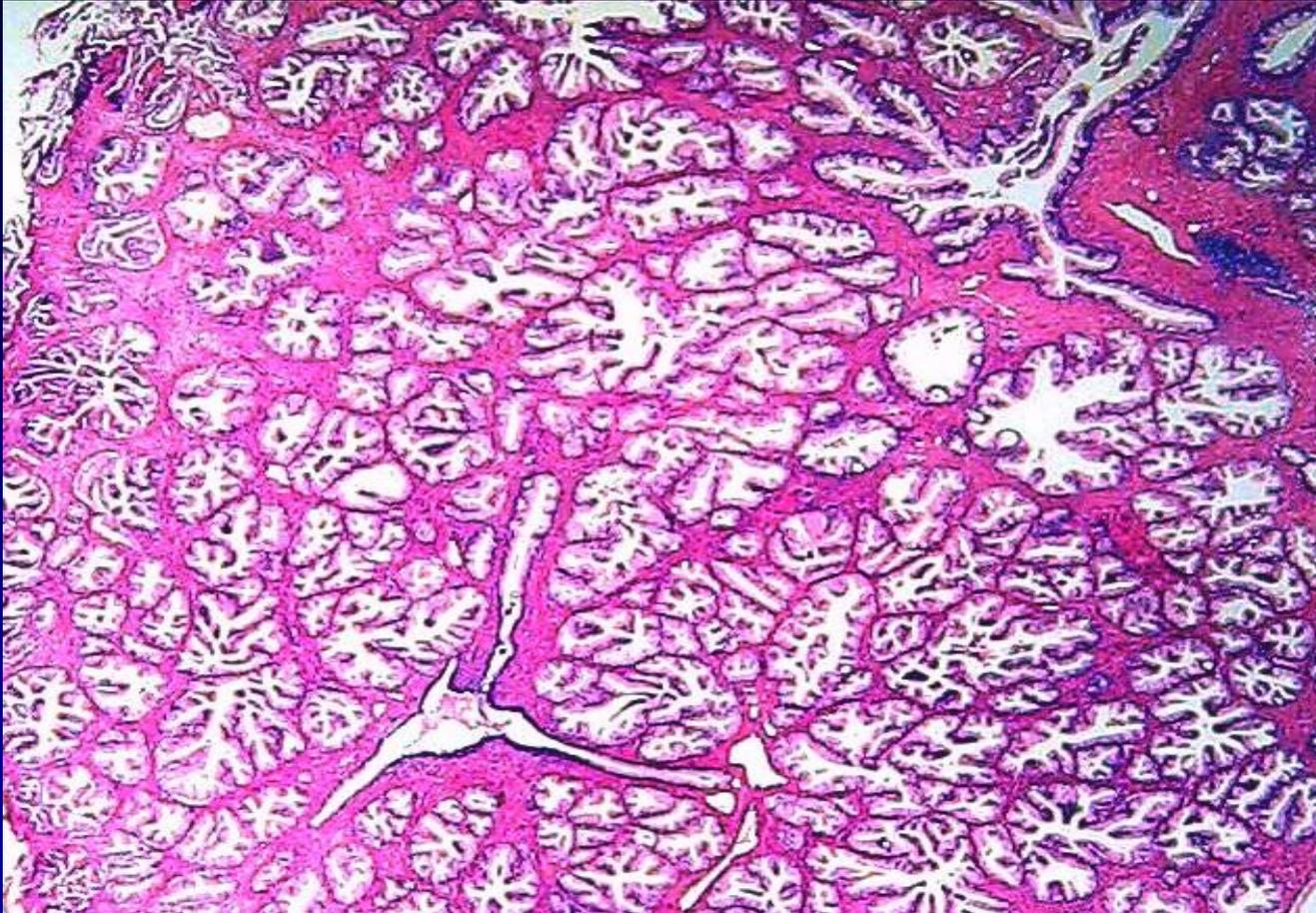
Noduläre Stromahyperplasie



Zelluläre Bestandteile: Fibroblasten, Myofibroblasten, Gefäße, glatte Muskelzellen (fakultativ) und T- Lymphozyten



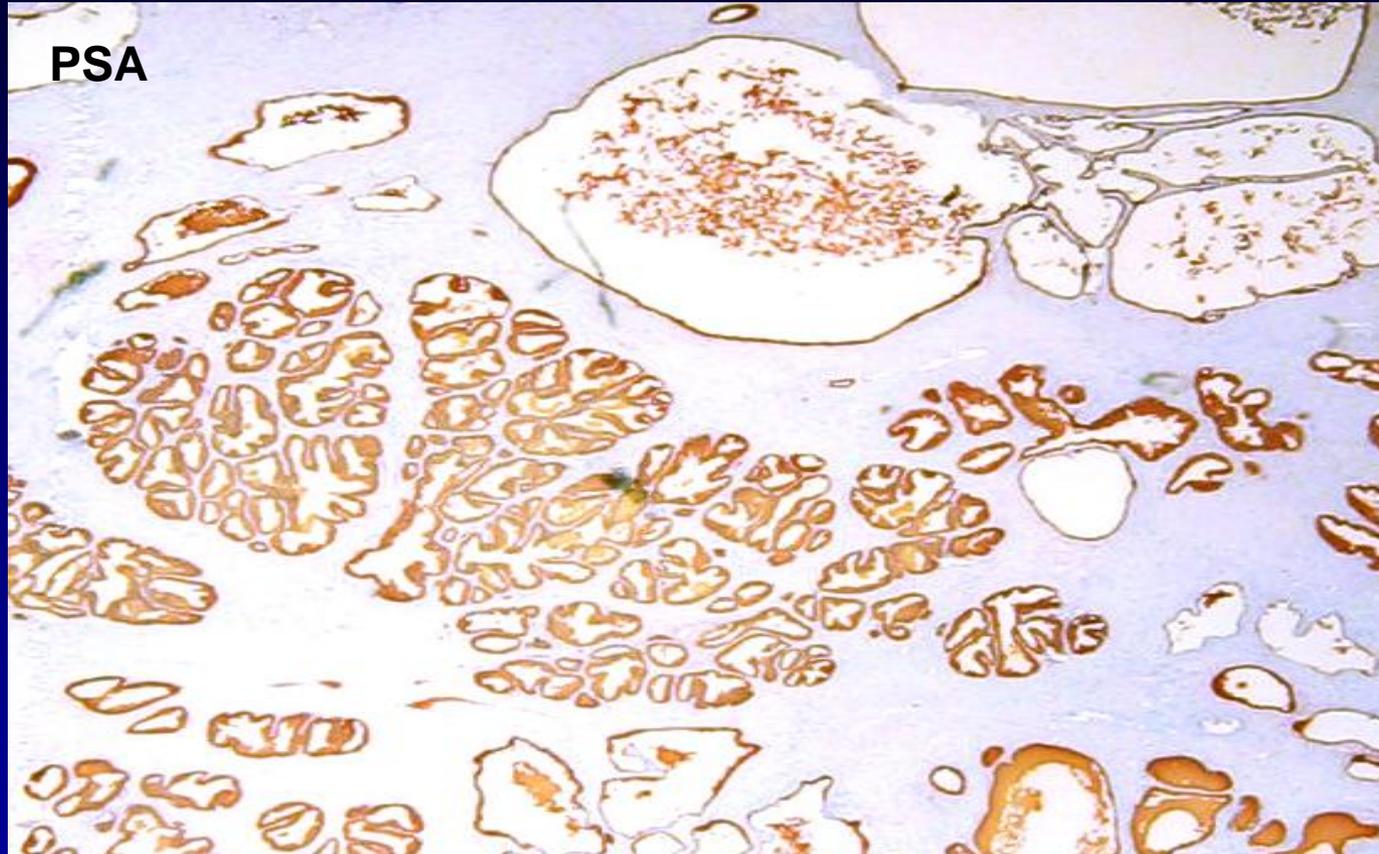
Noduläre glanduläre Hyperplasie



Die Hyperplasie des sekretorischen Prostataepithels steht im Vordergrund



Glanduläre Hyperplasie und PSA Erhöhung



Volumengewichtete PSA Wert = Prostatavolumen x 0.066

Ein PSA Wert von 3 ist bei einer 50 ml Drüse alleine schon der BPH geschuldet



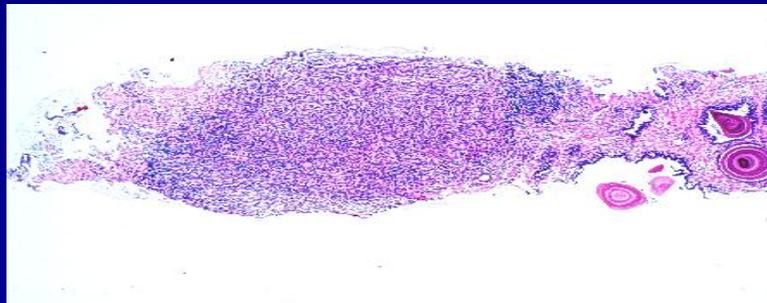
BPH

Stadienhafter Verlauf

BPH entsteht in periurethralen Abschnitten des proximalen Urethrasegmentes in Form einer nodulären Stromahyperplasie (Schrittmacher)

→ stromale Wachstumsfaktoren (EGF, TGF, FGF, Insulin-like GF) induzieren die glanduläre Hyperplasie

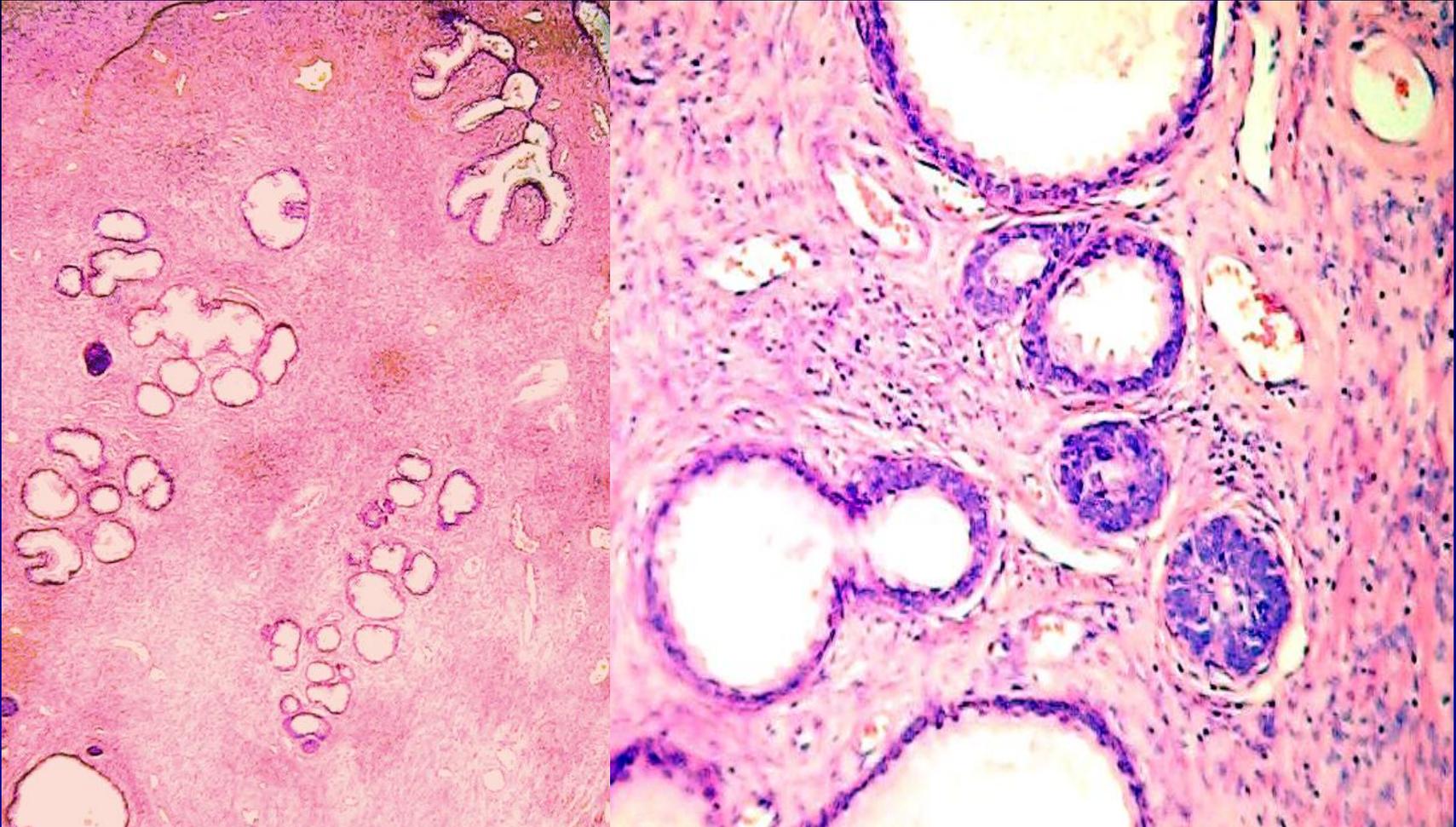
abhängig vom hormonellen Umfeld (A/Ö)



Kleiner Stromaknoten in einer Stanzbiopsie



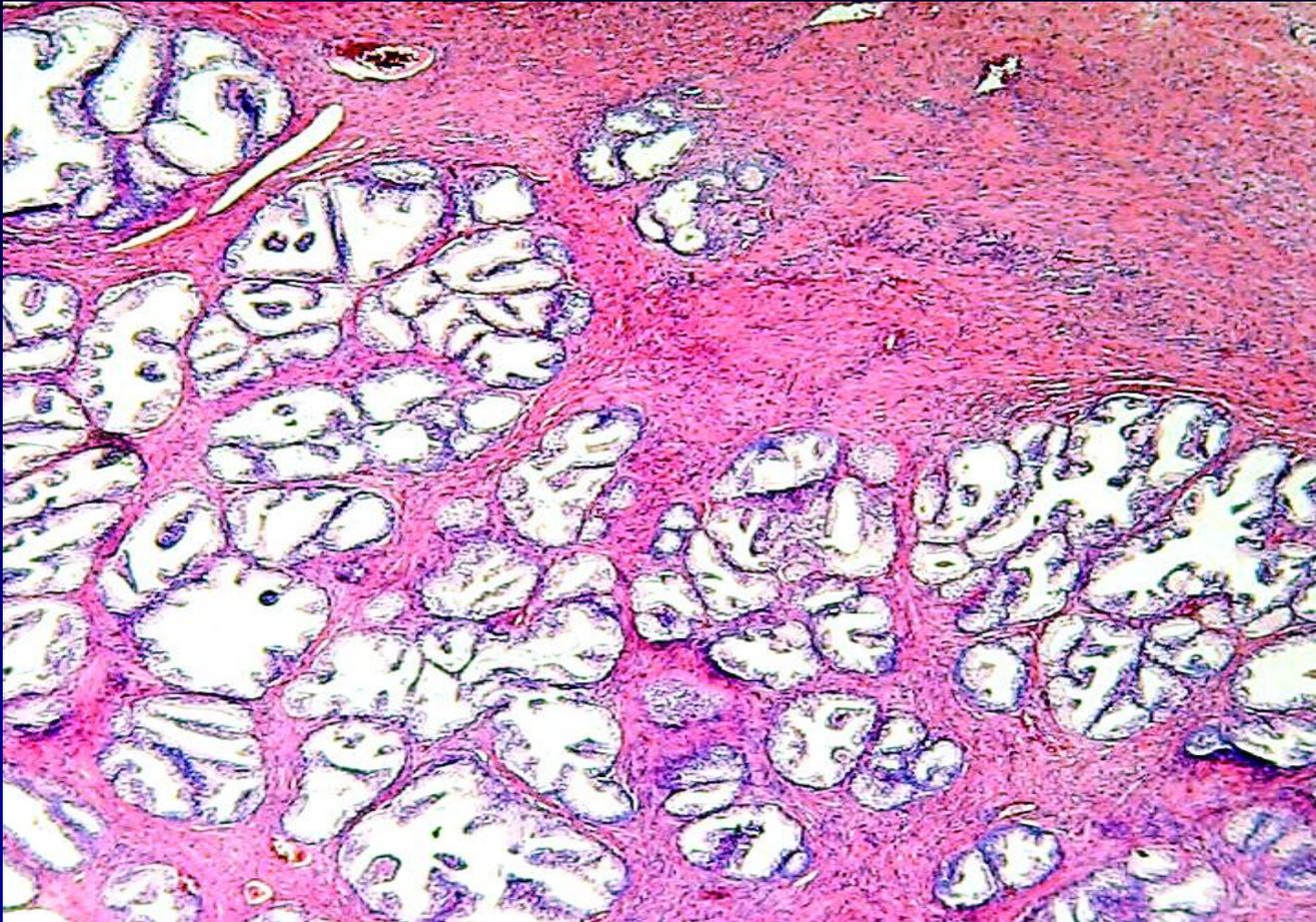
Initialphase (Stromahyperplasie) erinnert an fetale Prostata



Die Drüsen sind noch unterentwickelt und zeigen ein Atrophie des sekretorischen Epithels und eine Basalzellhyperplasie



Stromale Wachstumsfaktoren induzieren Drüsenproliferation

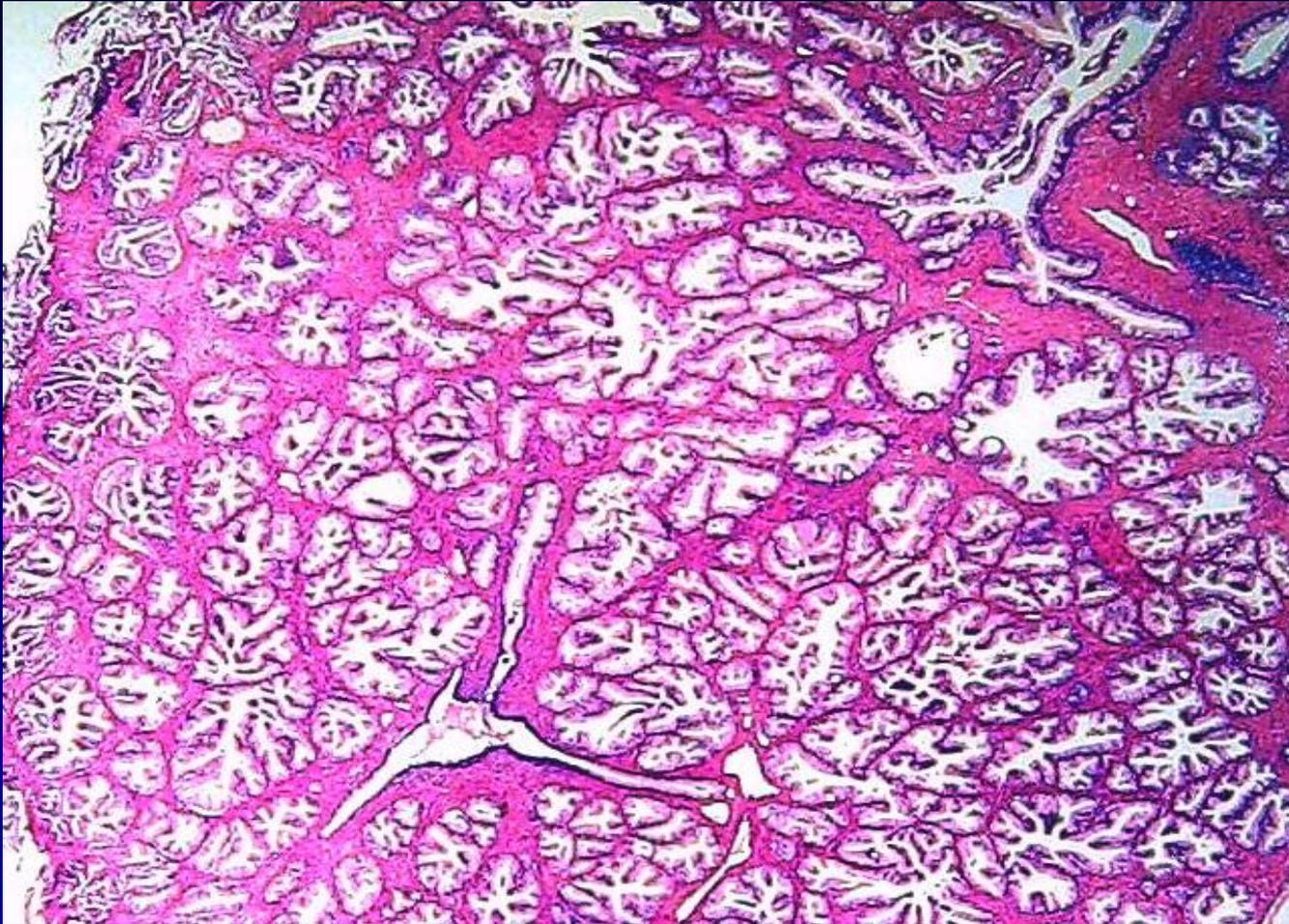


Die stromale Hyperplasie wird zunehmend von Drüsen besiedelt

Stromale Wachstumsfaktoren: EGF, TGF, FGF, Insulin- like GF (IGF)



Vollbild der glandulären Hyperplasie



Die stromale Komponente tritt in den Hintergrund

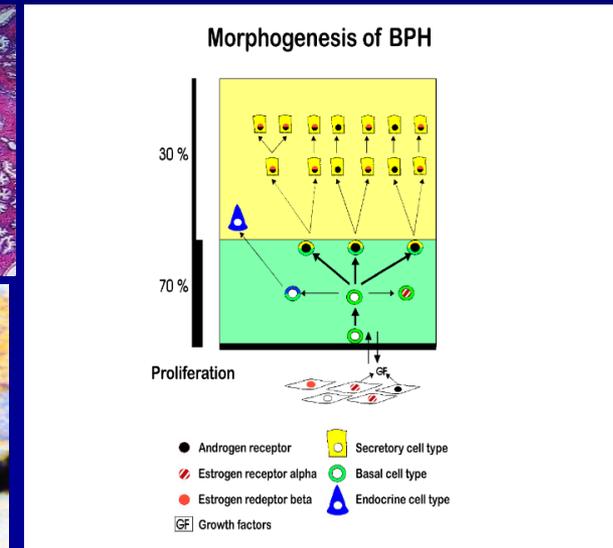
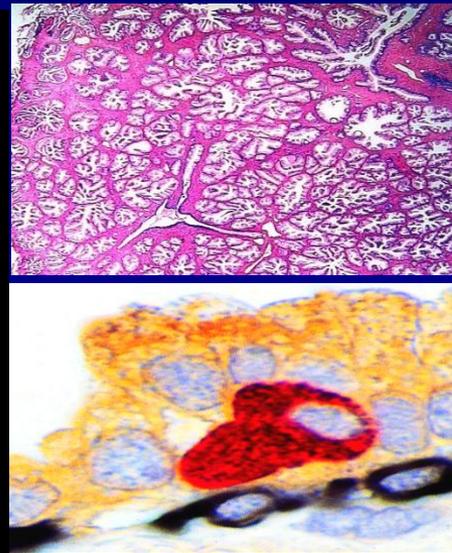
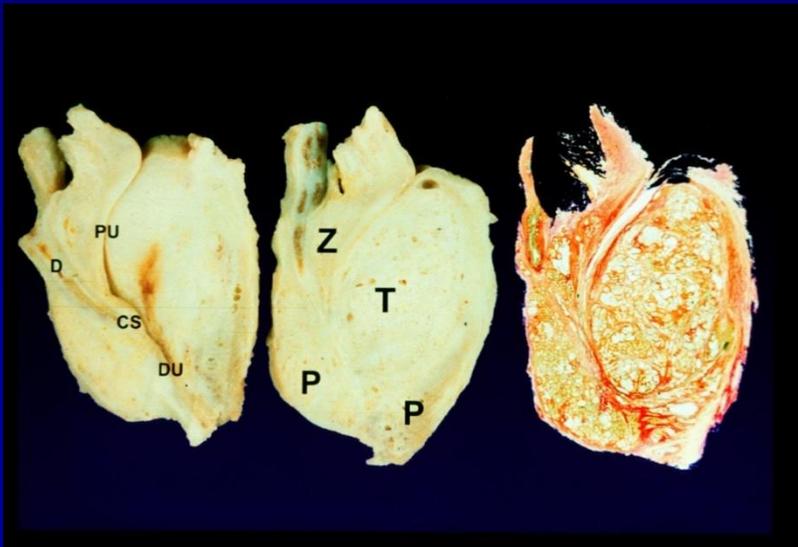


Pathogenese der BPH

Bei der Entstehung der BPH spielen zwei Faktoren eine zentrale Rolle

- Alter
- Androgene/Östrogene Dysbalance

Bezüglich LUTS kommen noch andere Faktoren hinzu





Testosteron

- Testosteronsynthese: 95% Hoden, 5% Nebenniere
- Testosteron (T): wenig aktiv (Prohormon)
- Dihydrotestosteron (DHT): aktive Form
- Schlüsselenzym: 5 α – Reduktase 1 und 2: T \rightarrow DHT
- 5 α – Reduktase 1 und 2: aktiv im Prostataepithel und im Stroma
 \rightarrow die DHT Konzentration in der Prostata bleibt auch im Alter hoch

5 α – Reduktase Inhibitoren

- Finasterid
- Dutasterid

\rightarrow 20- 30% Reduktion des Prostatavolumen

\rightarrow mäßiger Effekt auf LUTS

Androgene spielen nur eine permissive Rolle bei der Entstehung der BPH

Keine Korrelation zwischen Testosteronspiegel und BPH

Testosteronersatztherapie hat keinen Einfluss auf BPH/LUTS



Östrogensynthese bei Männern

Cholesterin → Testosteron (T) → Östradiol (Ö)
Schlüsselenzym: *P450 Aromatase (CYP19 Gen)*
CYP19 Gen ist aktiv in

- » **Fettgewebe**
- » **Nebenniere**
- » **Hoden**
- » **Prostata**



Östrogene und Prostata

Intraprostatische Östrogensynthese erhöht sich mit

- **Alter**
- **▲ Cholesterin und LDL → ▲ T → ▲ Ö**
 - **Western life style**
 - **Diabetes mellitus**

Xenoöstrogene (Umweltgifte mit östrogenen Wirkung)

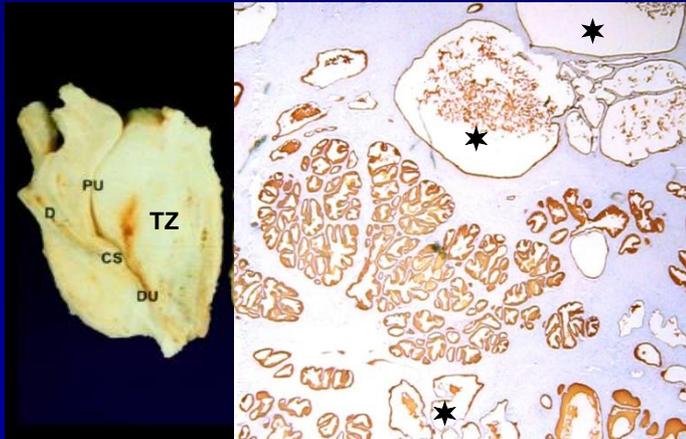
- **Bisphenol A (BPA), Phthalate, Pestizide, und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe**
- **Können an ER und AR binden (BPA)**
- **Teils weit verbreitet (BPA)**

Mit zunehmender Alter ist die Prostata vermehrt Östrogenen ausgesetzt



Drei Faktoren (a, b und c) bestimmen das Volumen der TZ

- **Noduläre Raumforderung (a)**
- **(stromale / glanduläre BPH) →**
- **Sekretstau / Retention**
 - Entzündung → **Ödem (b)**
 - Ektasie der ductulo- azinären Strukturen(c)



Ektasie ductulo-azinärer Strukturen (*)



BPH und Entzündung

Entzündliche Komponente, häufig (> 40%)

- **primär in Stromaknoten: T- Lymphozyten, Makrophagen → Zytokine und Chemokine (Interleukin-8, -6, etc.)**
- **sekundär: Sekretstau / Retention**

Entzündung korreliert mit Prostatavolumen, LUTS und Progression der BPH

Folge: Entzündung → stromale Wachstumsfaktoren → glanduläre Hyperplasie
TGF, EGF, FGF
Insulin- like growth factor (IGF)

Entzündung ist ein wesentlicher Trigger der BPH

Serum CRP korreliert mit Schwere von BPH/LUTS



Lower urinary tract symptoms (LUTS) Benignes Prostatasyndrom (BPS)

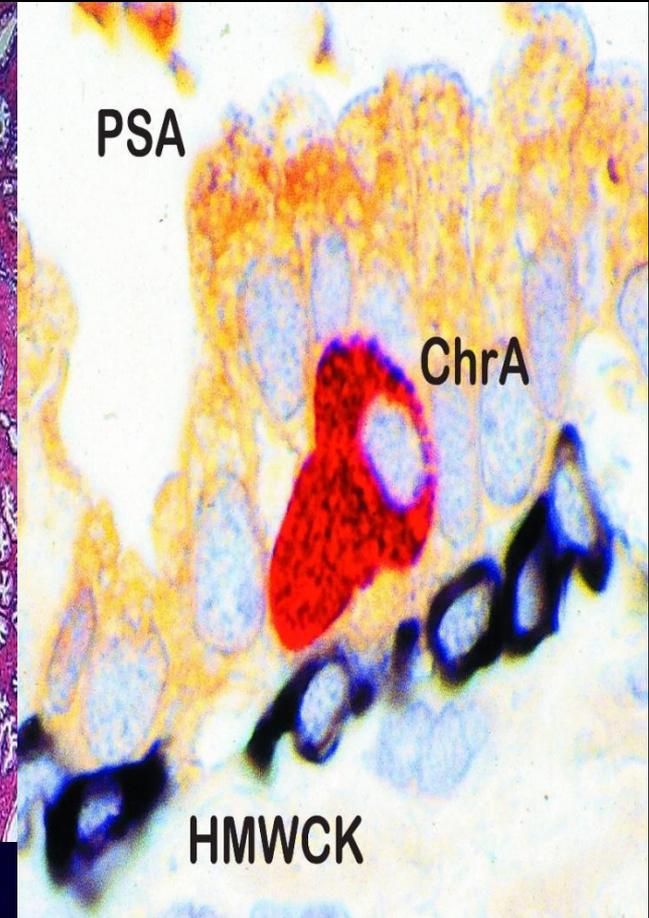
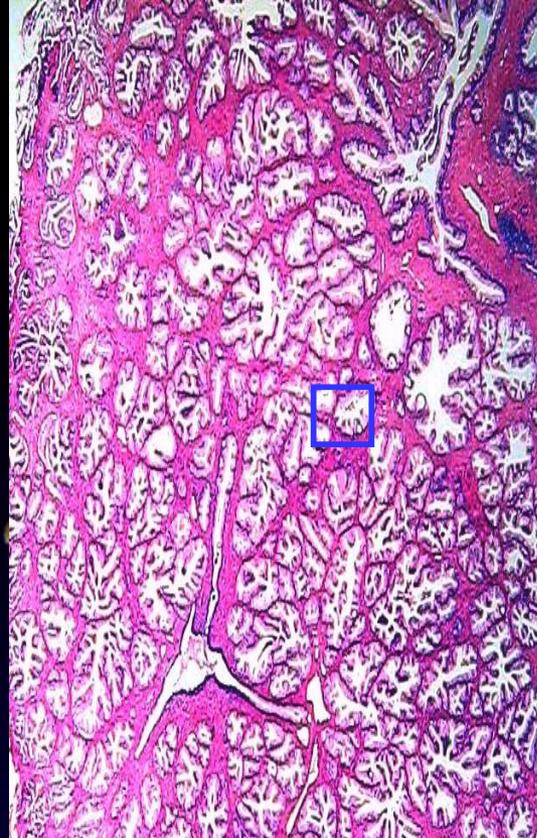
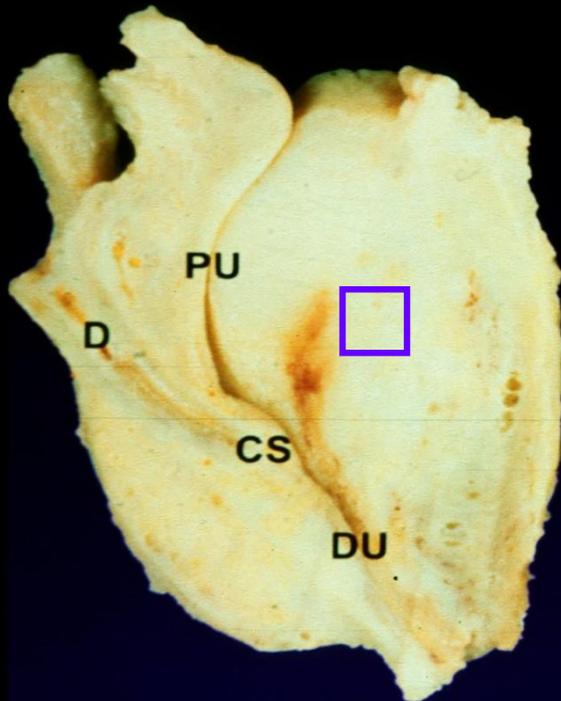
Zusätzliche pathogenetische Faktoren

- **Metabolisches Syndrom, Schlafapnoe**
- **Adipositas: Leptin → Aromatase → Östrogensynthese
Proinflammatorisch → Zytokine**
- **Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung
→ AVK der Beckengefäße → Ischämie der Prostata → proinflam. Zytokine**
- **Insulinresistenz → Sympatikus → ↑ Tonus der glatten prostatichen
Hyperinsulinämie Muskulatur und des Detrusor**

aktiviert IGF- R im Prostatastroma

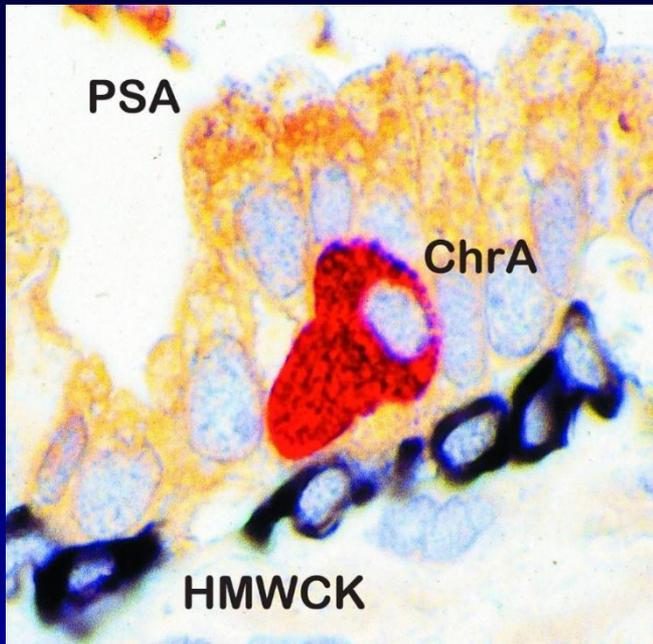


Stammzellbiologie der BPH





Zelluläre Bestandteile des Prostataepithels



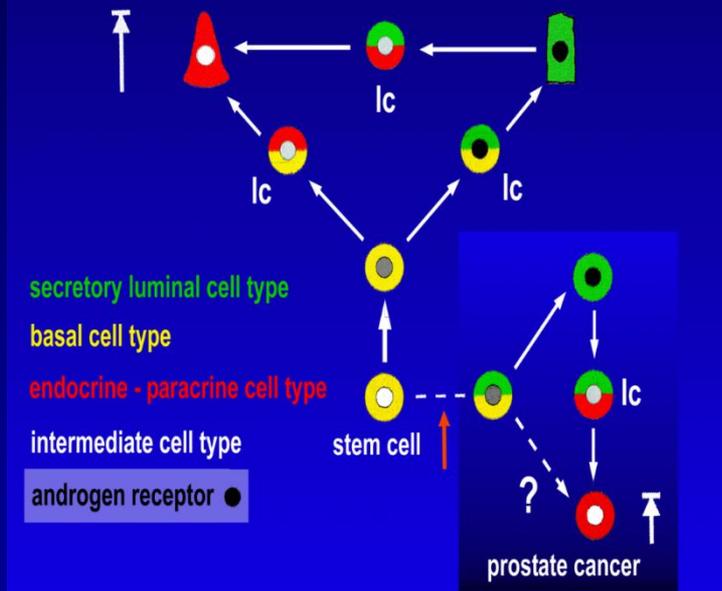
Das Prostataepithel besteht aus drei Zellpopulationen, die sich biologisch grundsätzlich von einander unterscheiden und unterschiedliche Marker exprimieren:

- Sekretorische Zellen (PSA) bilden die Hauptmasse des Prostataepithels
- Basalzellen (HMWCK) grenzen das Prostataepithel von Stroma ab
- Endokrine Zellen (Chromogranin A) kommen disseminiert im Prostataepithel vor und produzieren verschiedene Peptidhormone



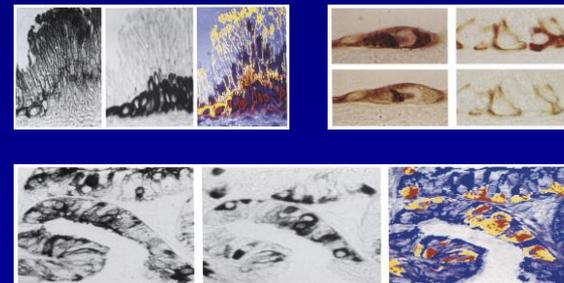
Stammzellbiologie der BPH

Differentiation Pathways of Prostatic Epithelial Cell Types



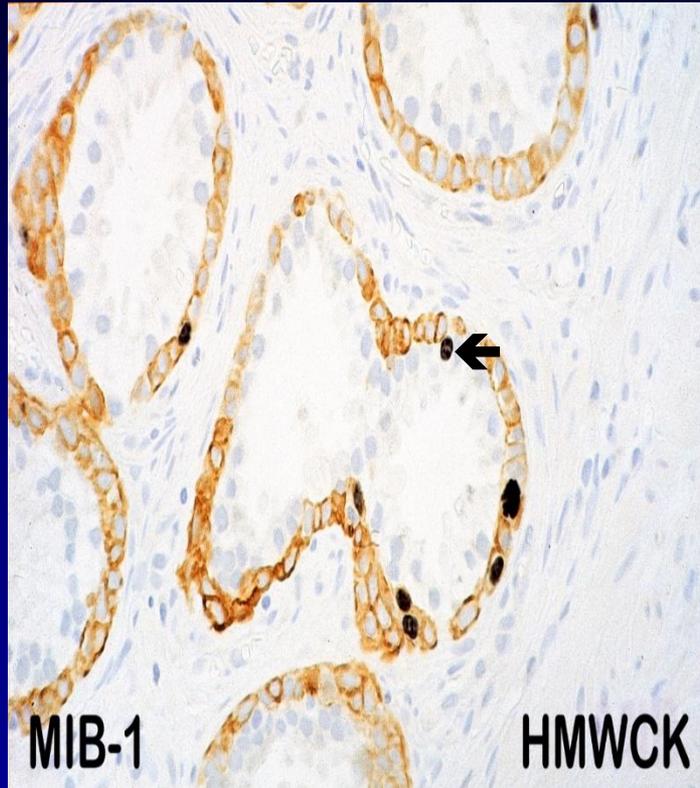
Die drei Zellpopulationen des Prostataepithels entstehen über intermediäre Zelltypen (IC) aus pluripotenten Stammzellen, die in der Basalzellschicht des Prostataepithels lokalisiert sind

Diese intermediären Differenzierungsformen (IC) lassen sich in der humanen Prostata nachweisen





Proliferationskinetik des Prostataepithels



Etwa 70% der proliferierende (MIB-1 positiven) Zellen des Prostataepithels sind Basalzellen, und nur 30% sind sekretorische Zellen (→) .

Die endokrinen Zellen des Prostataepithels zeigen keine Proliferationsaktivität

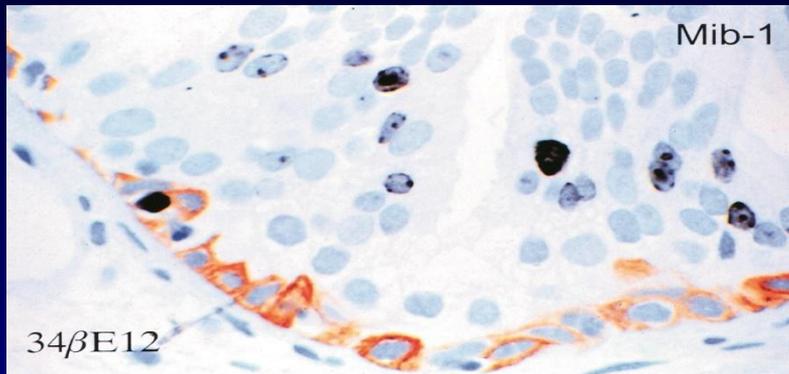
Dies gilt für normale und hyperplastische Prostatadrüsen

Die Basalzellschicht ist somit das Proliferationskompartiment des Prostataepithels

Die glanduläre Hyperplasie entsteht nicht durch eine gesteigerte Proliferation des sekretorischen Epithels, sondern durch einen beschleunigten Differenzierungswandel von Basalzellen zum sekretorischen Zelltyp

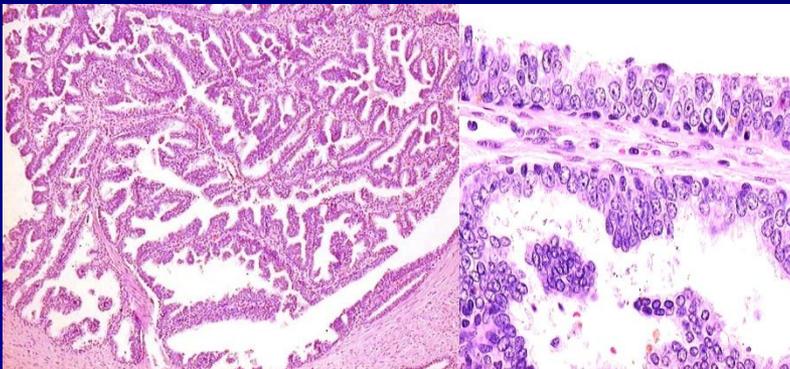


Proliferationskinetik des Prostataepithels



Eine gesteigerte Proliferation im sekretorischen Epithel, bzw. Umkehr der Proliferationszone von basal nach luminal, ist eine typische prä-maligne Proliferationsstörung und findet sich erst in HGPIN

HGPIN mit Verlagerung der Proliferationszone in das sekretorische Epithel

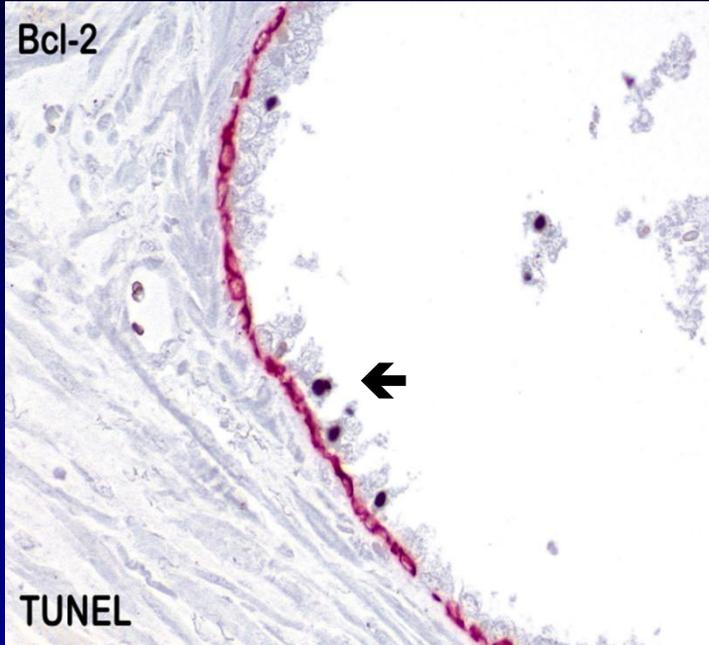


HGPIN in einer glandulären Hyperplasie sind selten

HGPIN in einer nodulären glandulären Hyperplasie



Zelltod im Prostataepithel



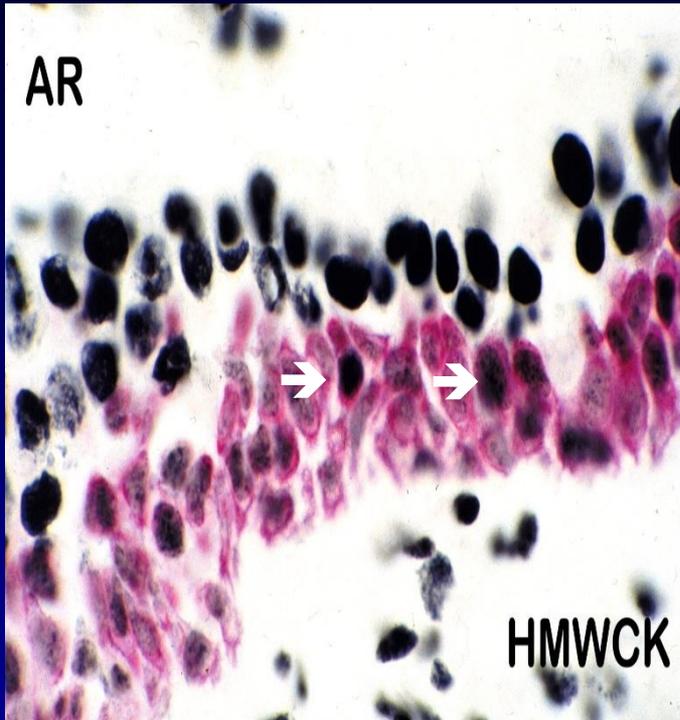
Der programmierte Zelltod (Apoptose) findet im Prostataepithel nur in den sekretorischen Zellen statt (→)

Die Basalzellen zeigen keine apoptotische Aktivität und sind somit unsterblich. BCL-2 schützt die Basalzellen vor dem programmierten Zelltod

Die endokrinen Zellen des Prostataepithels zeigen ebenfalls keine apoptotische Aktivität



Androgenrezeptor (AR)

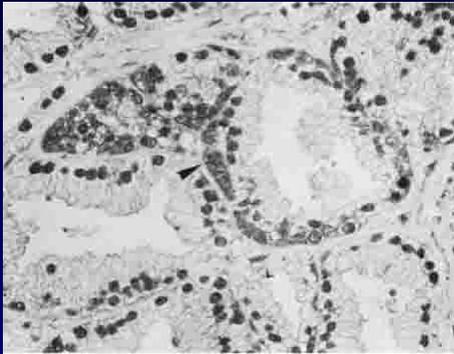


Das sekretorische Prostataepithel ist androgenabhängig und exprimiert dementsprechend stark den AR. Die Basalzellschicht ist androgenunabhängig, exprimiert aber auch den AR, dies jedoch deutlich schwächer als die sekretorischen Zellen.

Einzelne Basalzellen zeigen eine ähnlich starke AR Expression wie die sekretorischen Zellen (→). Diese androgenhypersensitive Basalzellen sind in der Lage, in sekretorische Zellen zu differenzieren und bestimmen somit die Regenerationsrate des sekretorischen Epithels. Die Zunahme solcher androgenhypersensitiver Basalzellen könnte den Differenzierungswandel beschleunigen und zur Hyperplasie des sekretorischen Epithels führen

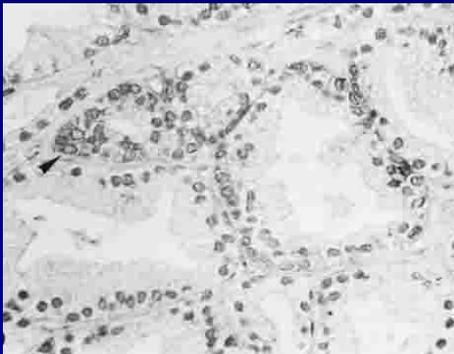


Expression der 5 α – Reduktase Isoenzyme 1 und 2



5 α – Reduktase Isoenzyme 1

- überwiegend im sekretorischen Epithel (nukleär)
- Basalzellen (überwiegend zytoplasmatische)
- Stroma



5 α – Reduktase Isoenzyme 2

- überwiegend in Basalzelle (zytoplasmatisch) und im Stroma

Finasterid blockiert 5 α – Reduktase Isoenzyme 2

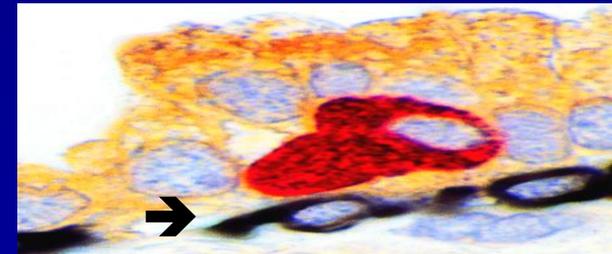
Dutasterid blockiert 5 α – Reduktase Isoenzyme 1 und 2



Zellbiologie der Basalzellen

- **Proliferationskompartiment**
- **Androgen- unabhängig**
- **Androgen- rezeptiv**
- **resistent gegenüber dem program. Zelltod → potentiell unsterblich**
- **Stammzeleigenschaften**
- **Differenzierungspotenz → sekretorische Zellen, endokrine Zellen**
- **besitzt Rezeptoren für stromale und epitheliale Wachstumsfaktoren**

Die Basalzellschicht ist Dreh- und Angelpunkt für Regeneration, Proliferation und Differenzierung im Prostataepithel

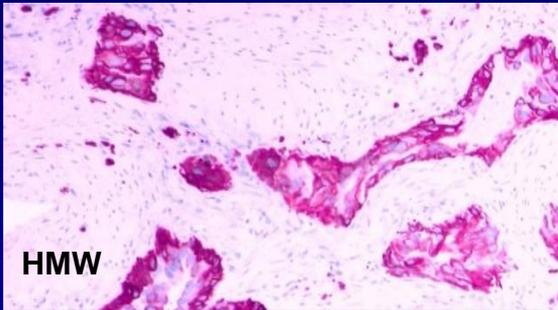




Zellbiologie der Basalzellen

Basalzellen sind resistent gegenüber

- » **Androgenentzugstherapie**
- » **Bestrahlung**
- » **Chemotherapie**



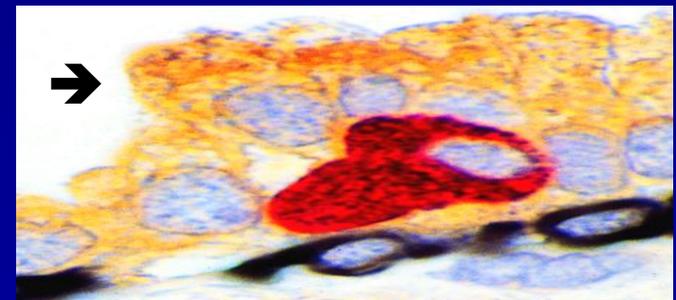
**Prostata nach Bestrahlung und Androgenentzug.
Das residuale Prostataepithel besteht nur noch
aus Basalzellen**

Basalzellen teilen biologische Eigenschaften mit dem kastrationsresistent Prostatakarzinom !



Zellbiologie der sekretorischen Zellen

- bilden die Hauptmasse des Prostataepithels und sind Hauptbestandteile der glandulären BPH
- sezernieren PSA
- hochgradig androgenabhängig: Androgenentzug → programmierten Zelltod
- vulnerable gegenüber Bestrahlung und Chemotherapie
- begrenzte Proliferationsaktivität (nur 30% der proliferierenden Zellen des Prostataepithels sind sekretorische Zellen)





Funktionelle Kompartimente des Prostataepithels

Stammzellkompartiment

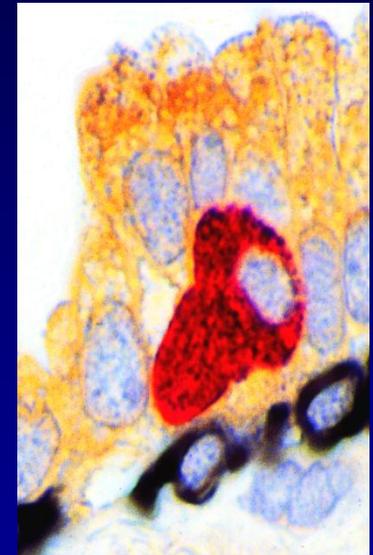
- » Basalzellen: Androgen - unabhängig

Proliferationskompartiment

- » Basalzellen: Androgen - unabhängig

Differenzierungskompartiment

- » Sekretorische Zellen: Androgen - abhängig
- » Endokrine Zellen: Androgen - insensitiv





Wirkungsmechanismen der Östrogene auf die Prostata

a) systemisch → ↓ testikuläre Androgensynthese (Charles Huggins, Nobel Preis 1966)

b) local → Östrogenrezeptoren alpha and beta ($ER\alpha$, $ER\beta$) in der Prostata, BPH und im Prostatakarzinom

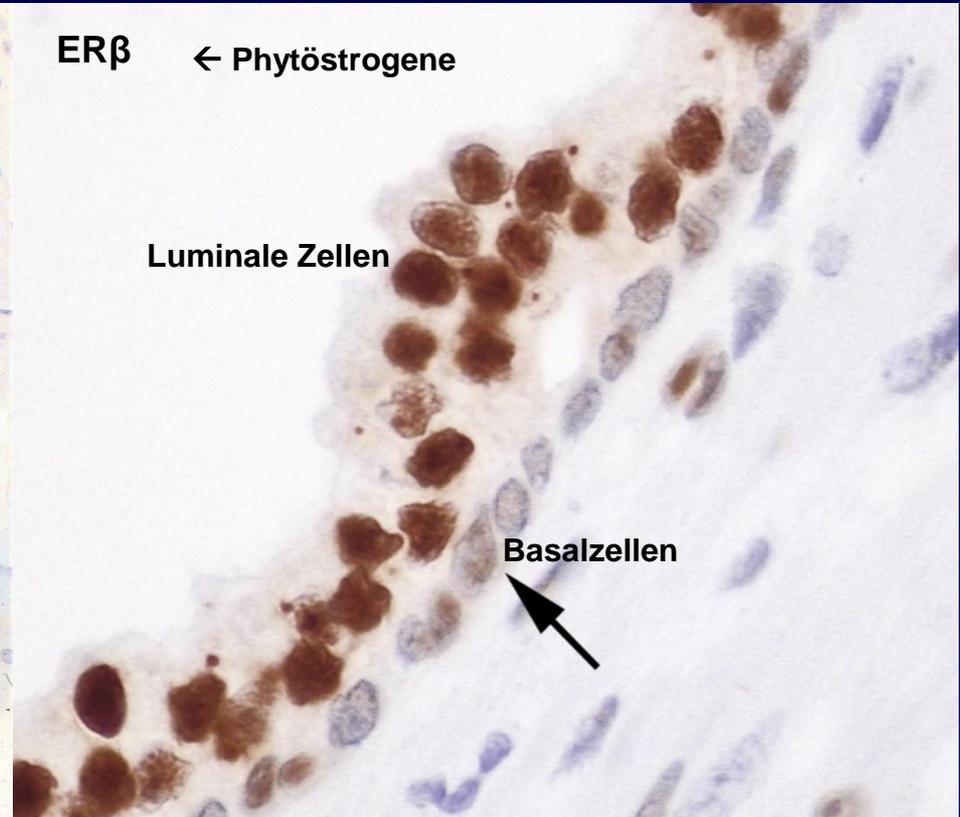
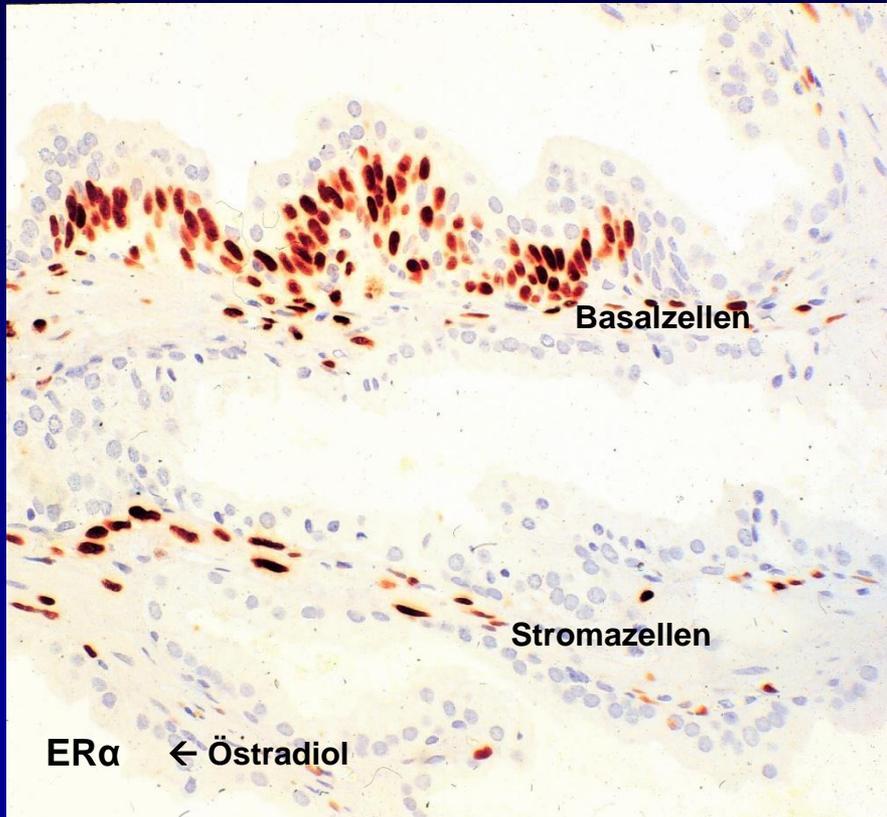
(Gustavson et al 1997, Bonkhoff et al 1999, 2003)



Duales ER System in der humanen Prostata

ER α Expression in Stromazellen und nur in den Basalzellen der Prostataepithels

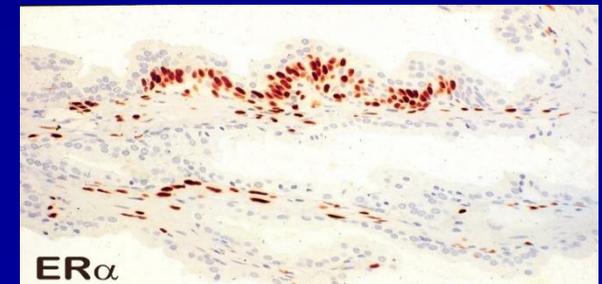
ER β Expression fast nur in den sekretorischen Zellen des Prostataepithels





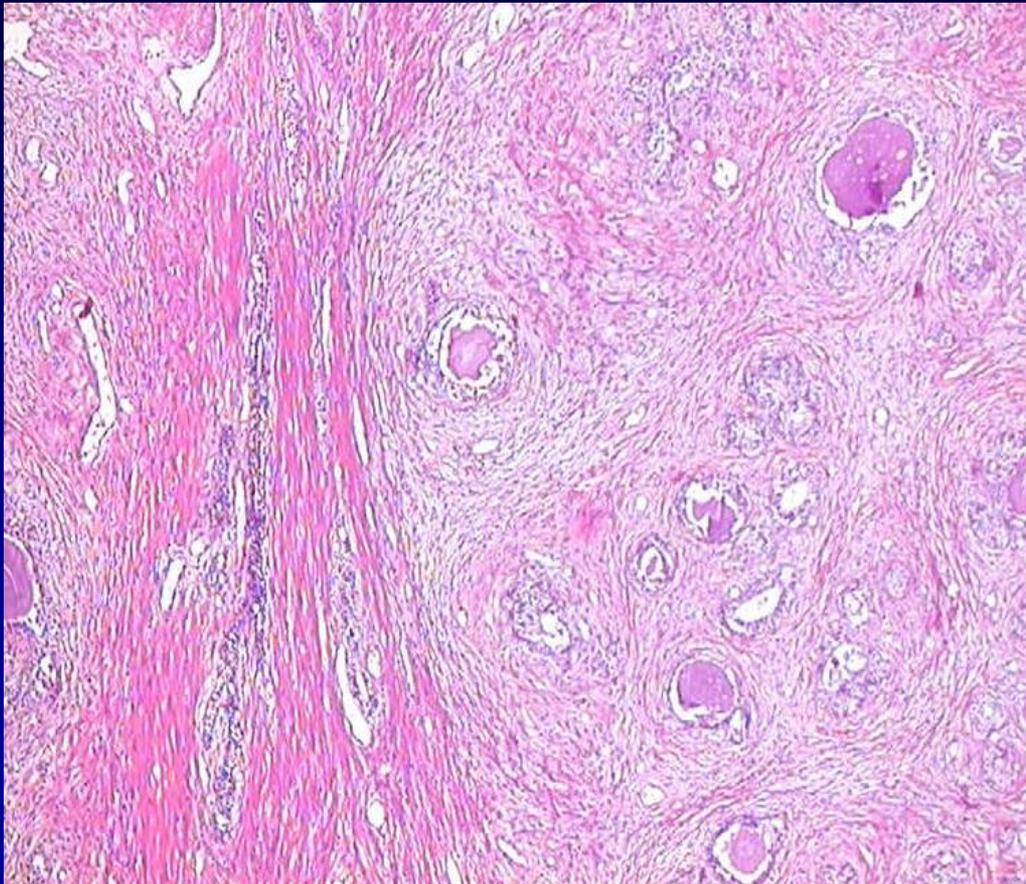
ER α

- **Östradiol (Ligand des ER α)**
 - **BPH entsteht in der Andropause (A/Ö ↓)**
 - **↑ der intraprostatischen Östrogensynthese im Alter**
 - **Adipositas: Östrogensynthese im Fettgewebe**
 - **(Östrogene (+ T) induzieren BPH beim Hund)**
- **ER α im Stroma → Stromahyperplasie**
 - **stromale Wachstumsfaktoren → Glanduläre BPH**
 - **abakterielle, BPH assoziierte Entzündung**
- **ER α in Basalzellen → Basalzellhyperplasie**
 - **↓ Differenzierungswandel von Basalzelle zur sekretorische Zelle → Atrophie des sekretorischen Epithels**





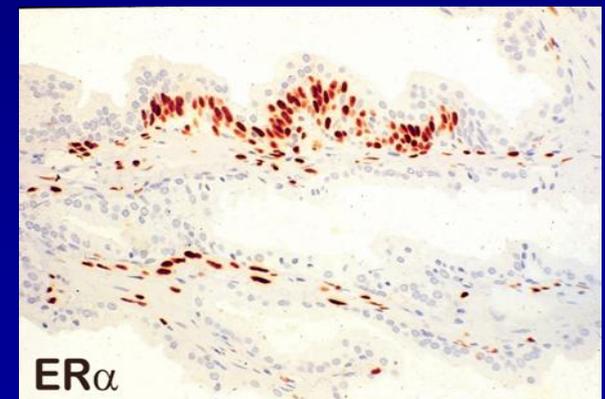
BPH vom Androgenmangeltyp bzw. Östrogentyp



Typische Östrogeneffekte

- Noduläre Stromahyperplasie
- Basalzellhyperplasie
- Atrophie des sekretorischen Epithels

Der ER α steht hier ganz im Vordergrund



Prostata nach mehrmonatiger neoadjuvanter Androgenblockade



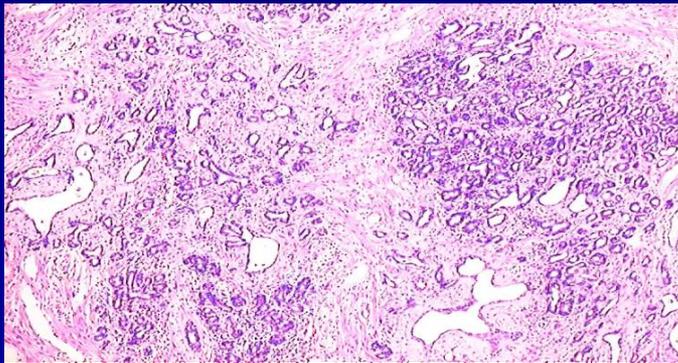
BPH nach Androgenentzug

Androgenentzug

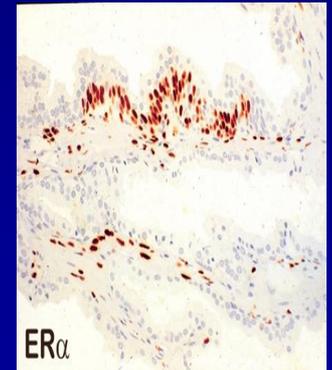
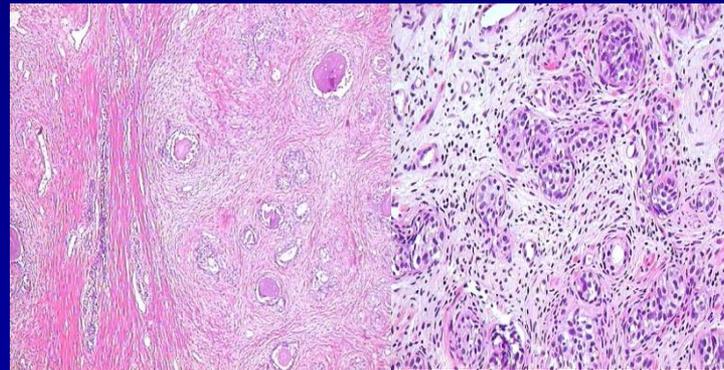
- Reduktion des Prostatavolumen (in der PZ mehr als in der TZ)
- Reduktion der LUTS

- PZ mit glandulärer Atrophie
- TZ mit BPH vom Östrogentyp (noduläre Stromahyperplasie, Basalzellhyperplasie)

PZ mit ausgedehnter, teils zystischer Atrophie



TZ mit nodulärer Stromahyperplasie und Basalzellhyperplasie



Der AR steht hier ganz im Vordergrund

Der ER α steht hier ganz im Vordergrund



Östrogenrezeptor beta (ER β)

- **Chromosom 14**
- **Hohe Homologie mit dem ER α**
- **Hohe Bindungsaffinität für Phytöstrogene**
- **Wird überwiegend im sekretorischen Epithel zusammen mit dem AR exprimiert**
 - **kaum Einfluss auf das Prostatastroma oder Basalzellen**
- **ER β „knockout“ Mäuse entwickeln im Alter spontan eine BPH**
 - **der ER β und seine Liganden (Phytoöstrogene) wirken antiproliferativ und BPH protektiv**



Phytöstrogene

Liganden des ER β

- **Soja Isoflavone (Genistein, Indol3-Carbinol, und Resveratrol)**
 - **wirken protektiv auf das Prostataepithel**
 - **Geringere Inzidenz der BPH in Ländern mit traditionell hohem Konsum von Phytöstrogenen (China und Japan) als in westlichen Industrieländern**
- Epidemiologische Hinweise auf protektive Rolle der Phytöstrogene bei der Entstehung der BPH**

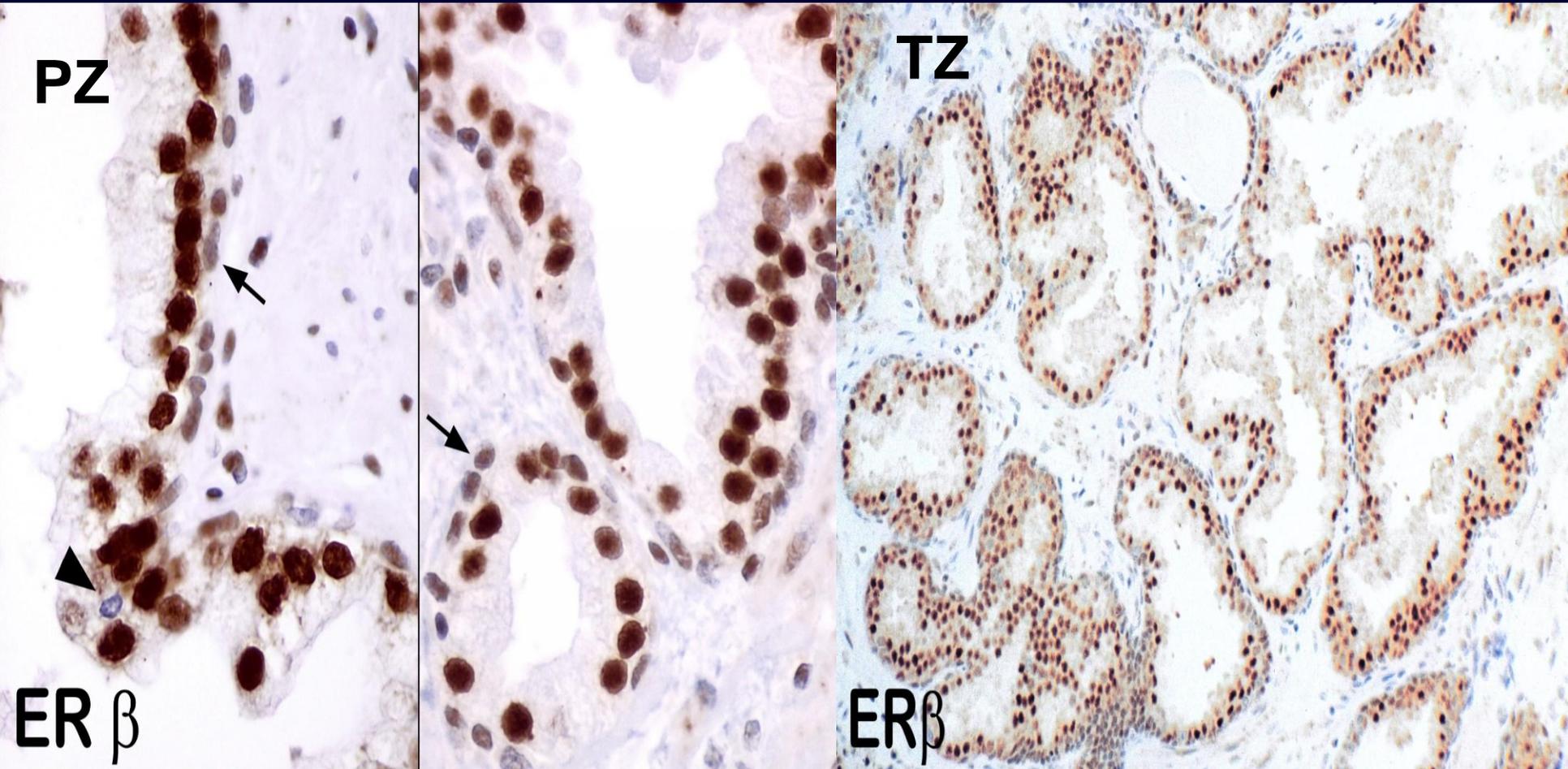


Biologische Wirkung der Phytoöstrogene in vitro und in vivo

- ▼ Testosteron
 - ▼ 5 α - Reduktase Aktivität
 - ▼ AR (AR silencing)
 - ▼ Proliferation
 - ▼ Angiogenese
 - ▼ Entzündung
-
- ▲ antiproliferativer Gene (PTEN, FOXO3, KLF5, p21WAF1, CDKN1A, and p27Kip1)
 - ▼ Entzündungsmediatoren (Stickoxide Synthase, Glutathion Peroxidase 3, IL-6, COX-2)
- ER β und Phytoöstrogene wirken antiproliferativ, antiinflammatorisch und schwächen die Androgenwirkung auf das Prostataepithel ab



Zonale Expression des ER β

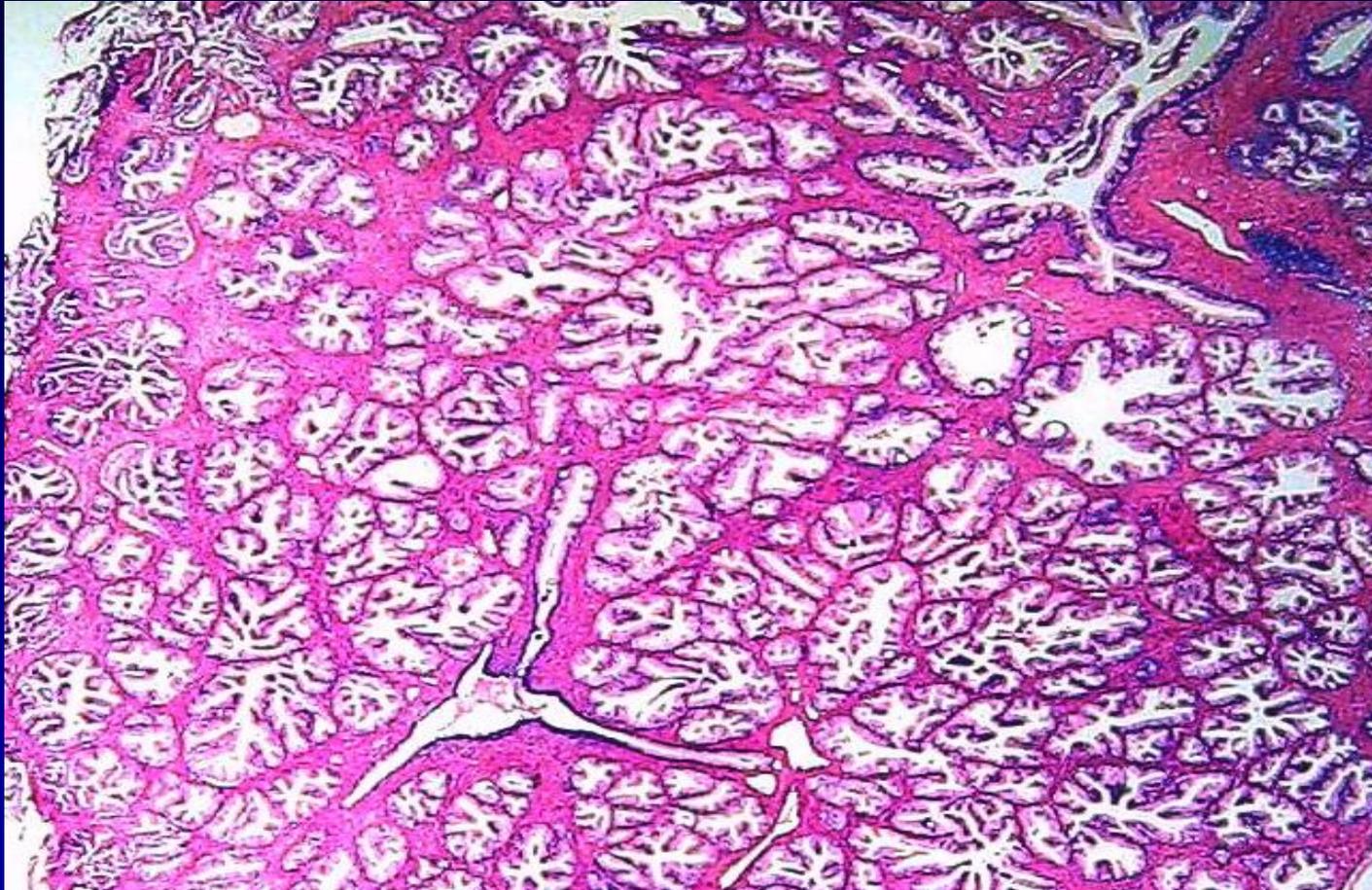


Die ER β Expression ist in der Transitionalzone (TZ) schwächer als in der peripheren Zone (PZ).



BPH vom Androgentyp

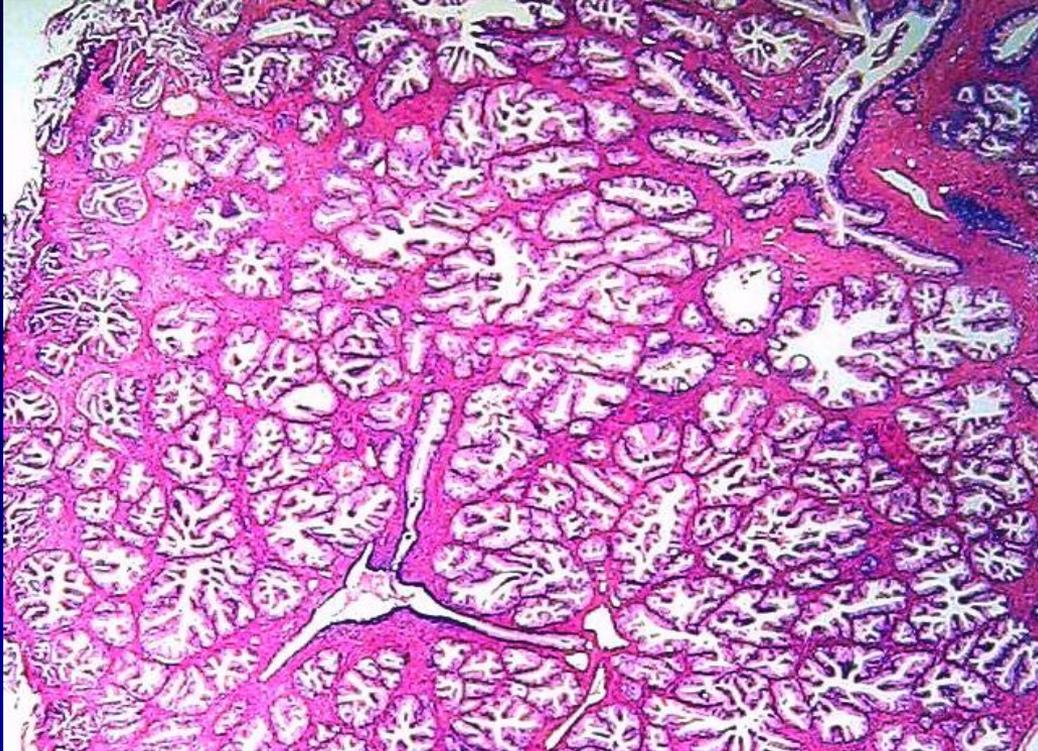
Glanduläre Hyperplasie



Das sekretorische Epithel ist Hauptbestandteil der glandulären Hyperplasie und exprimiert vor allem AR und ER β

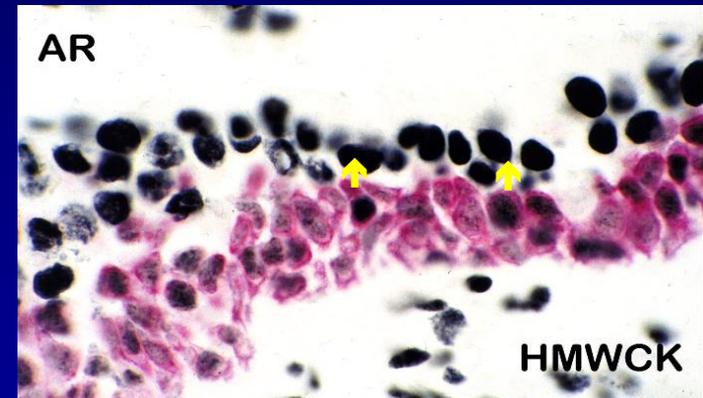


BPH vom Androgentyp



Typische Androgeneffekte

- Glanduläre Hyperplasie
- Stromale Komponente steht im Hintergrund



Die Zunahme androgenhypersensitiver Basalzellen beschleunigt den Differenzierungswandel zur sekretorischen Zelle und führt somit zur Hyperplasie des sekretorischen Epithels



Rezeptorverteilung in der Prostata und BPH

- **Prostatastroma:** ER α , AR, (ER β)
Progesteronrezeptor (PR),

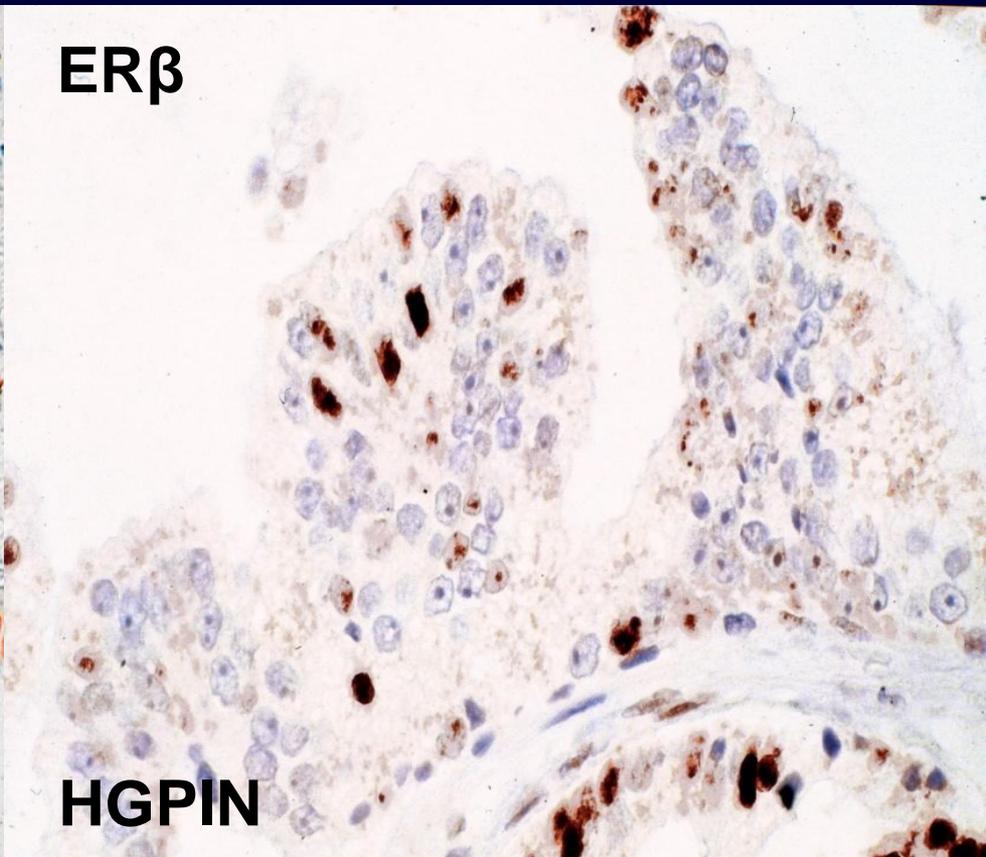
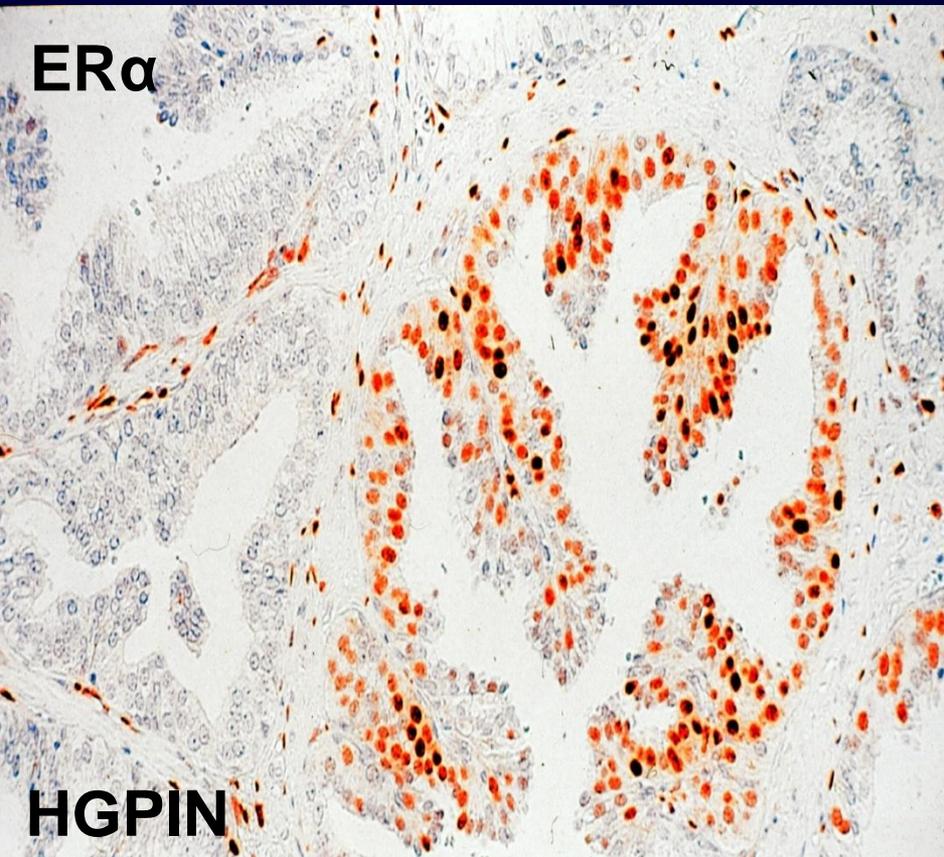
- **Prostataepithel**

Basalzellschicht: ER α , (AR, ER β)
(Stammzell- und Proliferationskompartiment)

Sekretorischen Epithel: AR und ER β
(Differenzierungskompartiment)



Abnorme Rezeptorverteilung im Prostataepithel erst in HGPIN



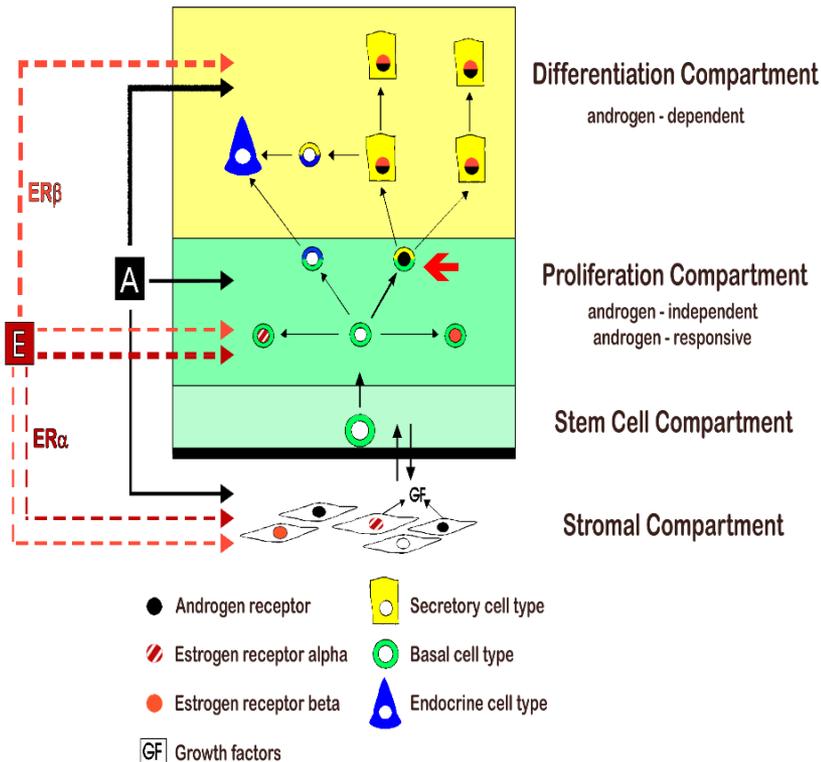
In etwa 10% der HGPIN verlagert sich die Expression des ER α in das sekretorische Epithel. Der ER α wirkt jetzt wie ein Onkogen.

Etwa 40% der HGPIN zeigt einen schweren Verlust des ER β im sekretorische Epithel. Der Verlust des ER β in HGPIN spricht für eine Tumorsuppressor- Funktion des ER β



Pathogenese der BPH

Functional Compartments of the Prostatic Epithelium



Die Basalzellschicht enthält das Stammzell- und Proliferationskompartiment des Prostataepithels und wird reguliert über:

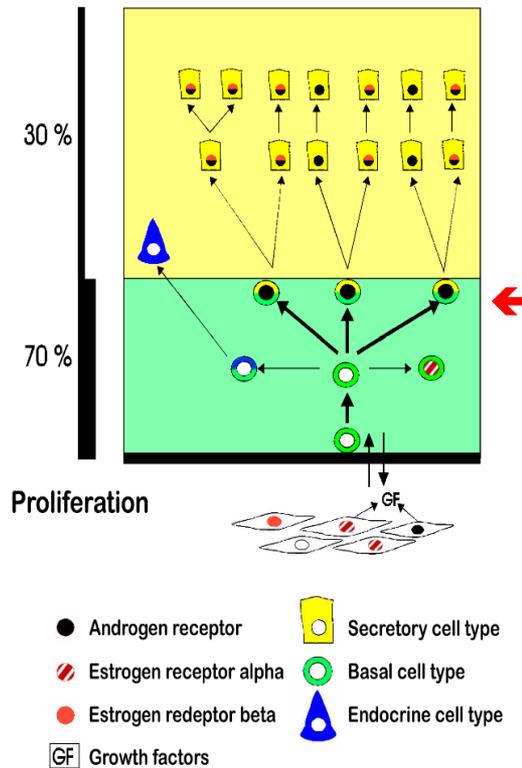
- ER α
- stromale Wachstumsfaktoren und den entsprechenden Rezeptoren, die in der Basalzellschicht exprimiert werden (EGF-R, FGF-R, etc.)

Der Differenzierungswandel zum sekretorischen Zelltyp erfolgt über die androgenrezeptiven Basalzellen (→) und wird durch Östrogene blockiert. Ein vermehrter Östrogeneffekt führt somit zur Basalzellhyperplasie und zur Atrophie des sekretorischen Epithels.



Pathogenese der BPH

Morphogenesis of BPH



Die altersbedingt Reduzierung des T/Ö Quotienten führt zunächst zur stromalen Hyperplasie und forciert den Einfluss stromaler Wachstumsfaktoren auf die Basalzellschicht

Die Zunahme androgenhypersensitiver Basalzellen (→) beschleunigt den Differenzierungswandel zum sekretorischen Zelltyp und führt zur Hyperplasie des sekretorischen Epithels

Bei starker Reduzierung des T/Ö Quotienten dominiert die stromale Hyperplasie. Der gesteigerte Östrogeneffekt verhindert den Differenzierungswandel zur sekretorischen Zelle und führt dann zur Basalzellhyperplasie und Atrophie des sekretorischen Epithels



Potentielle Targets

- **Androgenrezeptor (AR)**
 - **5 α - Reduktase Inhibitoren \rightarrow 20-30% Volumenreduktion, moderater Effekt auf LUTS**
 - **AR silencing (Abschwächung der AR Expression):**
 - **Phytoöstrogene: Broccoli, Grüner Tee, Granatapfelextrakt (experimentell nachgewiesene Wirksamkeit)**
 - **Vanillinsäure: AR und ER α silencing, senkt Prostatavolumen im Tiermodell**
- **Östrogenrezeptor beta (ER β)**
 - **ER β Agonisten**
 - **Phytoöstrogene**
 - **bislang kaum klinischen Studien**

Bei BPH vom Androgentyp (glanduläre BPH) stehen der AR und der ER β ganz im Vordergrund



Potentielle Targets

- **Östrogenrezeptor alpha (ER α)**
 - **selektive ER Modulatoren (SERM). wenige präklinische Studien**
z. B. Raloxifene reduziert Prostata- und Blasenvolumen bei Ratten mit T + Ö induzierter BPH
 - **bislang keine klinischen Studien**

- **Stromale IGF und IGF- R Signalwege**
 - **Metformin* wirkt antiproliferativ und proapoptotisch durch Inhibition der stromalen IGF und IGF- R Expression**
 - * Medikament gegen Diabetes Typ 2, Adipositas

Bei BPH vom Östrogentyp (stromale BPH) stehen der ER α , IGF und IGF- R Signalwege und die Entzündung im Vordergrund



Potentielle Targets

- **α 1-Adrenorezeptoren**
 - Erhöhter Tonus der glatten prostatichen Muskulatur und Detrusorhyperaktivität,
 - **α -Blocker**
 - moderater Effekt auf LUTS,
 - kein Effekt auf P- Volumen oder BPH Progression
 - sinnvoll in Kombination mit Finasterid/Dutasterid
- **Andere Targets, die den Tonus der glatten Muskulatur beeinflussen**
 - Stickoxid-cGMP (PDE-5 Inhibitoren)
 - Muskarinrezeptorsystem (Anticholinergika)
 - etc.



Prävention der BPH/LUTS

AR: AR silencing

- Phytoöstrogene (Broccoli, grüner Tee, Granatapfelextrakt)

ER β : ER β Agonisten

- Phytoöstrogene

Metabolisches Syndrom, Adipositas, Diabetes, etc

- Gewichtsreduktion
- Mediterrane Diät
- Sportliche Aktivität
- Reduzierung des LDL



Zusammenfassung

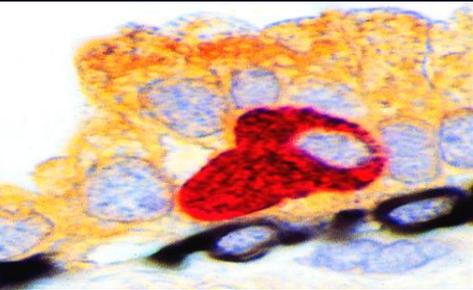
BPH

- histologisch heterogene Erkrankung
- Androgen/ Östrogen Dysregulation mit unterschiedlichen Targets (AR, ER α , ER β)
- entzündliche Komponente
- sekundäre Veränderungen (Entzündung, Ödem)

→ verschiedene therapeutische Ansätze sind notwendig

LUTS

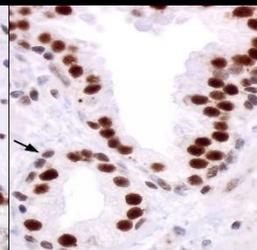
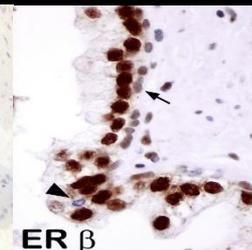
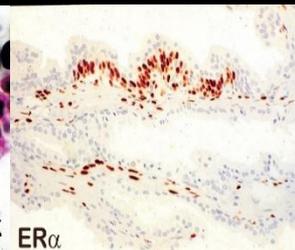
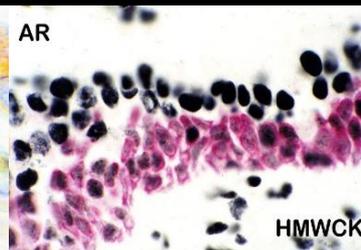
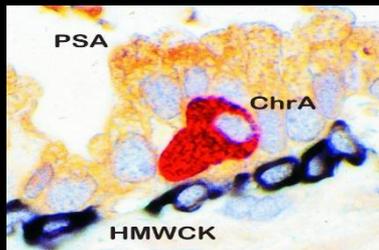
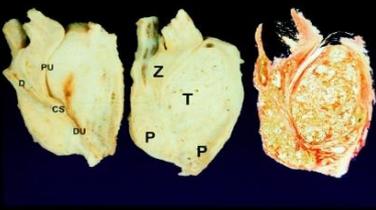
- Metabolisches Syndrom, Adipositas, etc
- Gewichtsreduktion, etc
- α - Blocker
- PDE-5 Inhibitoren, etc



Literatur

- Bonkhoff H. et al. *The Prostate*, 28(2):98-106 1996
- Bonkhoff H. et al. *Virchows Arch* 433,195-202 , 1998
- Bonkhoff H. *The Prostate*, 78, 2-10, 2018
- La Vignera S. et al. *Andrology*, 4(3):404-411 2016
- Mardersbacher S et al. *Gerontology*, 2019

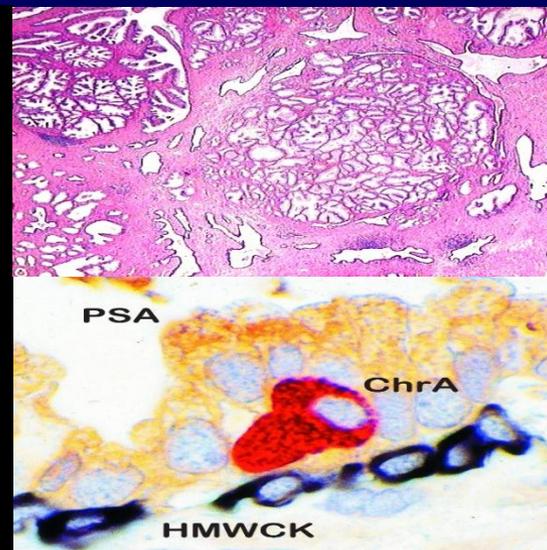
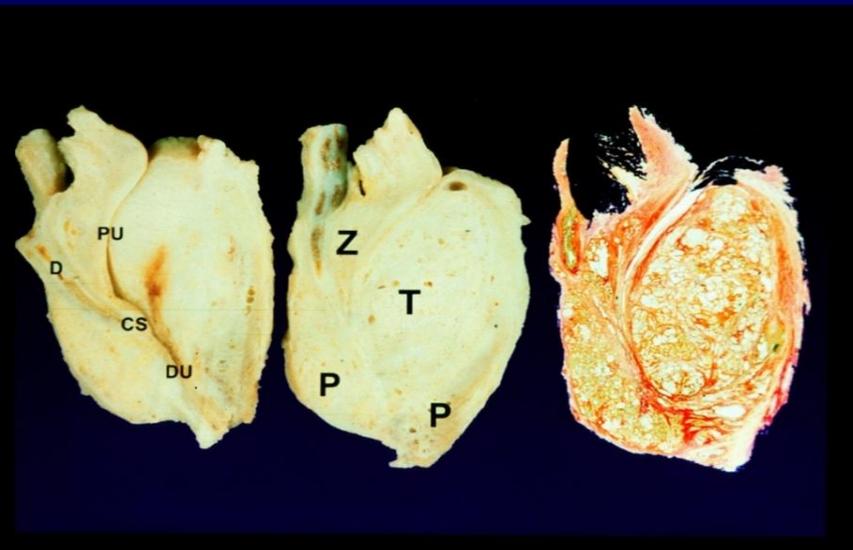
2





Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Pathologie und Pathogenese



Morphogenesis of BPH

