



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Etiologi och patogenes för benign prostatahyperplasi hos hund

Sophie Hedberg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:16

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Etiologi och patogenes för benign prostatahyperplasi hos hund

Etiology and pathogenesis of canine benign prostatic hyperplasia

Sophie Hedberg

Handledare:

Fredrik Södersten, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: Sophie Hedberg

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:16
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: benign prostatahyperplasi, prostatasjukdom, hund, etiologi, patogenes

Key words: canine benign prostatic hyperplasia, prostatic disease, dog, etiology, pathogenesis

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Bakgrund, problemställning och syfte	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Prostatans anatomi och funktion	3
Benign prostatahyperplasi (BPH).....	3
Etiologi och patogenes	5
BPH och prostatit	8
BPH och cystbildning.....	9
Diskussion	9
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Denna uppsats är en litteraturstudie över etiologi och patogenes för benign prostatahyperplasi (BPH) hos hund. Litteratursökningen har gjorts via databaserna PubMed och Web of Knowledge.

BPH har setts hos upp till 73% av hundar med prostataproblem och är således en vanligt förekommande prostatasjukdom. BPH förekommer oftast inte hos unga hundar, men prevalensen ökar ju äldre hunden blir. För hundar över 6-7 år har två forskarlag funnit en prevalens på upp till 100%.

Studier har visat att androgener och östrogener har del i patogenesen för BPH samt att androgen-, östrogen- och progesteronreceptorer är betydelsefulla. Även tillväxtfaktorer har visat sig ha viss betydelse. BPH förekommer främst som en glandulär form hos unga hundar och en komplex/cystisk form hos äldre hundar. Detta skulle kunna förklaras av en androgenpåverkan hos unga hundar och ett förändrat testosteron/östrogen-ratio hos gamla hundar.

Mer forskning krävs för att förstå hormoners och hormonreceptorers betydelse i prostatan. Eftersom BPH är en vanligt förekommande prostatasjukdom är det viktigt att förstå hur och varför tillståndet utvecklas. Genom att fastställa etiologi och patogenes kan effektiva behandlingsalternativ för BPH hos hund tas fram.

SUMMARY

This essay is a literature study of the etiology and pathogenesis of canine benign prostatic hyperplasia (BPH). The literature search was made through the databases PubMed and Web of Knowledge.

BPH has been observed in up to 73% of dogs suffering from prostatic disease and is thus a common prostate-related problem. BPH is an uncommon finding in young dogs, but the prevalence increases with age to up to 100% in dogs older than 6-7 years.

Studies have shown that androgens and estrogens are part of the pathogenesis of BPH and that androgen-, estrogen- and progesterone receptors are important. Growth factors may also be relevant. BPH mainly occurs as a glandular form in young dogs and a complex/cystic form in old dogs. This could be explained by an androgenic effect in young dogs and an altered testosterone/estrogen-ratio in old dogs.

More research is needed to understand the role of hormones and hormone receptors in the prostate. Since BPH is a common prostatic disease, it is important to understand how and why the condition develops. Determination of the etiology and pathogenesis makes it possible to develop effective treatment for canine BPH.

INLEDNING

Bakgrund, problemställning och syfte

Prostatarelaterade problem ses hos både hund och människa (Zuckerman & Groome, 1937). Exempel på förekommande prostataförändringar är hyperplasi, inflammation, neoplasia och cystbildning, vilka för hunden kan orsaka problem som hematuri (blod i urinen) samt svårigheter att tömma urinblåsa och tarm (Barsanti & Finco, 1986).

Benign prostatahyperplasi (BPH) innebär en proliferaion av celler i prostata (Brendler et al., 1983). Tillståndet är vanligt, speciellt hos äldre hundar (DeKlerk et al., 1979; Lowseth et al., 1990), och därför intressant att diskutera. Denna uppsats är en litteraturstudie över etiologi och patogenes för BPH hos hund. Behandlingsalternativ och analysmetoder är intressanta kapitel i sig, men kommer inte att avhandlas i denna uppsats.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har gjorts via databaserna PubMed och Web of Knowledge. Sökorden som använts är prostatic hyperplasia, dog/dogs/canine samt etiology/pathogenesis. Antal träffar var ungefär 150 stycken (februari, 2010) och av dessa prioriterades artiklar som specifikt handlade om etiologi och patogenes. Artiklar enbart inriktade på humana prostataproblem, behandlingsalternativ och analysmetoder sorterades bort.

LITTERATURÖVERSIKT

Prostatans anatomi och funktion

Prostata är hundens enda accessoriska könskörtel, belägen vid blåshalsen, kaudalt om urinblåsan (Barsanti & Finco, 1986). Organet är kompakt och omger helt uretra (Zuckerman & Groome, 1937). Redan på tidigt 1900-tal konstaterades att den normala prostatan varierar i storlek mellan en ärta och en valnöt beroende på ras och ålder (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937). Prostatans funktion är att producera vätska som möjliggör spermietransport (Barsanti & Finco, 1986) och därför finns ett flertal utförgångar från prostata till uretra (Zuckerman & Groome, 1937).

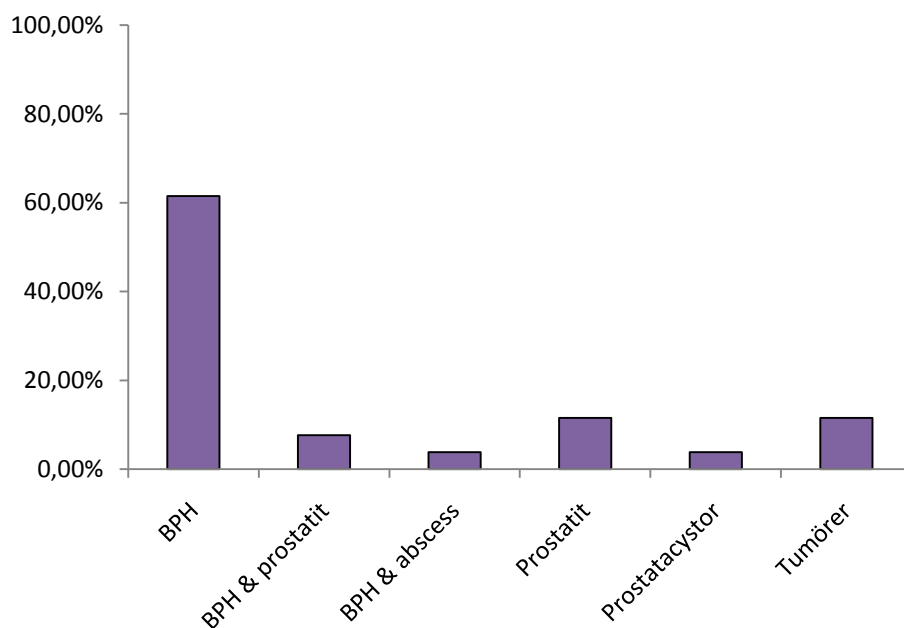
Vävnaden i prostata är organiserad som tubuloalveolära körtlar (Brendler et al., 1983) med ett flerradigt cylinderepitel, innehållande sekretoriska celler och basalceller (Gallardo-Arieta et al., 2006). Basalcellerna är prekursorceller till de sekretoriska cellerna (Prins et al., 1996). Epitelet omges av bindväv med kärl och ett smalt lager av glatt muskulatur (Gallardo-Arieta et al., 2006). Den omgivande vävnaden kallas stroma och delar upp prostata i lober (Brendler et al., 1983).

Benign prostatahyperplasi (BPH)

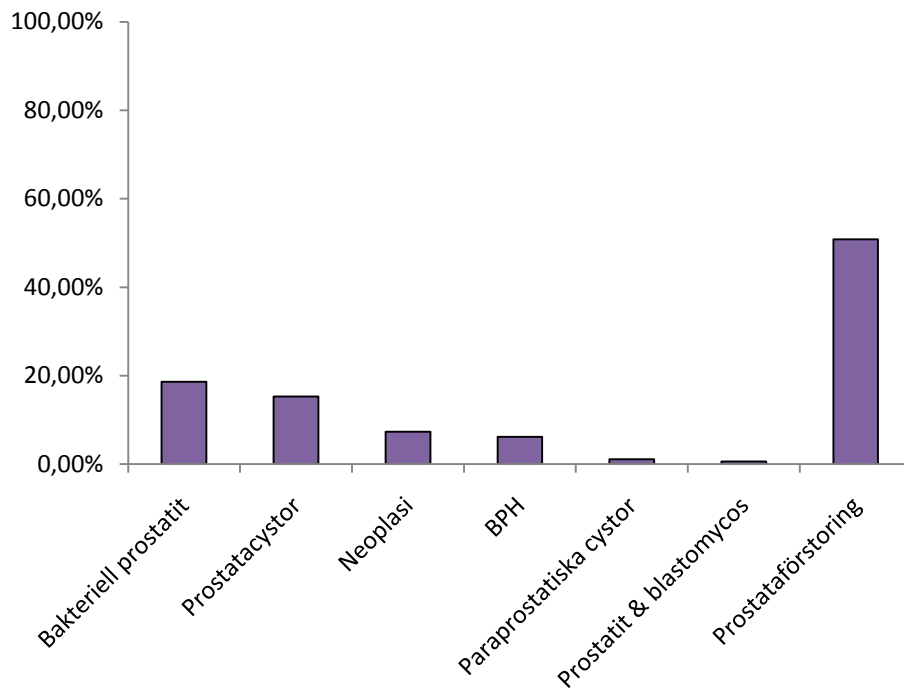
BPH innebär en proliferaion av celler i prostata (Brendler et al., 1983), vilket kan ge upphov till en förstoring av prostata till äppelstorlek (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937). Barsanti & Finco (1986) menar dock att hunden kan ha en mild BPH trots att den har

en normalstor prostata. Till skillnad från t.ex. inflammation i prostata ger BPH vanligtvis inte några systemiska symptom (Barsanti & Finco, 1986). BPH kan istället yttra sig som hematuri (blod i urinen) och tenesmus (svårigheter vid defekation) (Borthwick & Mackenzie, 1971). Tenesmus orsakas av att rektum (ändtarmen) trycks ihop av den förstörade prostatan (Borthwick & Mackenzie, 1971; Krawiec & Heflin, 1992).

I en studie av Borthwick & Mackenzie (1971) med 26 hundar, vars djurägare sökt veterinärvård för att hunden uppvisat prostatarelaterade symptom, visade det sig att 73% av fallen (19 stycken) var relaterade till BPH (siffran inkluderar BPH, BPH med prostatit samt BPH med abscess). Dessutom nämner forskarna själva att tre av de övriga hundarna i studien hade en förstörad prostata, vilket skulle innebära att 84,53% (22 stycken) hade en prostataförstoring. Resultatet återfinns i Figur 1. Detta resultat skiljer sig från Krawiec & Heflins studie (1992) av 177 hundar med prostataproblem där endast 6,2% (11 hundar) hade BPH. Hos 50,8% (90 hundar) sågs en prostataförstoring. I motsats till Borthwick & Mackenzies studie (1971) räknades dessa dock inte in i resultatet för BPH. Resultatet återfinns i Figur 2.



Figur 1. Fördelning av prostatasjukdomar i en studie med 26 hundar av olika ras i åldern 4-12 år (efter Borthwick & Mackenzie, 1971)



Figur 2. Fördelning av prostatasjukdomar i en studie med 177 hundar av olika ras (efter Krawiec & Heflin, 1992)

Etiologi och patogenes

Olika typer av BPH

Under tidigt 1900-tal ansåg man att prostataförstoring kunde förekomma som glandulär hypertrofi, pseudo-hypertrofi, cystisk degeneration med förstoring samt purulent inflammatorisk förstoring (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937). Enligt forskarna skulle den glandulära formen innefatta en stimulering av epitelet och den psuedo-hypertrofa formen påverka stromat. Vidare sa man att det vid cystisk degeneration bildas hålrum, som kan innehålla vätska. I senare studier talar man om en glandulär och en komplex form av BPH (Brendler et al., 1983). Även här innefattar den glandulära formen en ökning av sekretoriskt epitel, både i form av ökad cellstorlek och ökat antal celler, vilket ger förstörade acini och lober. Mängden stroma anses vara relativt mindre än normalt. Vidare beskrivs den komplexa formen innefatta en glandulär BPH med samtidig atrofi av delar av epitelet. I de atrofierade områdena kan en relativ ökning av stroma ses. Brendler et al. (1983) menar även att cystbildning samt epitelial metaplasi kan tillhöra bilden av komplex BPH. Komplex BPH har av andra kallats cystisk BPH (DeKlerk et al., 1979). I denna uppsats benämns därför formen som komplex/cystisk BPH.

Ålder

Studier har visat att risken för BPH ökar när hunden blir äldre (DeKlerk et al., 1979; Lowseth et al., 1990). Berry et al. (1986) samt Lowseth et al. (1990) har i sina studier klassificerat prostata från hundar under 2 respektive 3 år som normala, d.v.s. fria från BPH. DeKlerk et al. (1979) fann i sin studie att 75 % av 1-3 åriga hundar hade normal prostatavävnad, medan övriga hade utvecklat en glandulär eller komplex/cystisk form av BPH. För hundar i åldern 5-

10 år fann samma forskare att 88 % hade BPH medan 12 % hade normal prostatavävnad. Berry et al. (1986) har i sina studier sett en prevalens för BPH på 40 % i åldersgruppen 2-4 år. Brendler et al. (1983) och Berry et al. (1986) har funnit en prevalens på 100% för BPH hos hundar över 7 respektive 6 år. Vissa forskare menar att förstoringen av prostata startar vid 4 års ålder (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937).

Brendler et al. (1983), Berry et al. (1986) samt Lowseth et al. (1990) menar att prostatavikten ökar med åldern. Viktökningen fortsätter inte under hela livet utan når en plåtå vid 4 års (Berry et al., 1986) alternativt 6 års (Brendler et al., 1983) ålder. Prostatasekretionen når sitt maximum vid 4 års ålder och minskar sedan (Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986).

Studier har visat att unga hundar oftast utvecklar den glandulära formen av BPH medan äldre framför allt utvecklar den komplexa/cystiska formen (DeKlerk et al., 1979; Brendler et al., 1983; Lowseth et al., 1990; Leav et al., 2001). DeKlerk et al. (1979) menar att den glandulära formen kan vidareutvecklas till den komplexa/cystiska. Lowseth et al. (1990) har sett att lumenstorleken på acini ökar med åldern.

Jiang et al. (2005) har funnit att epitelceller i unga hundar har mer DNA-syntes än epitelceller i gamla hundar, medan det motsatta gäller för stromaceller.

Hormoner och tillväxtfaktorer

Prins et al. (1996) beskriver i sin inledning att både epitel- och stromaceller kan påverkas av androgener. Vidare nämner de att stromats fibroblaster och glatta muskelceller kan stimulera epitelcellernas tillväxt via parakrin signalering med tillväxtfaktorer. Även Niu et al. (2003) menar att stromats glatta muskelceller kan reglera epitelproliferation och detta vid påverkan av androgener. Denna feedback fungerar även åt motsatt håll, d.v.s. epitelet kan reglera proliferation av glatta muskelceller i stromat. Leav et al. (2001) anser att det främst är basalcellerna som prolifererar i epitelet.

Zuckerman & Groome (1937) konstaterade redan på 30-talet att hormoner kan ha en avgörande roll i utvecklingen av BPH. I sina studier fann de att morfologin för BPH skiljer beroende på om hunden utsatts för östrogener eller inte. Hundar som utsatts för "hanligt hormon" fick den glandulära formen av BPH medan en östrogenpåverkad hund fick epitelial hyperplasi, epitelial metaplasi, tillväxt av fibromuskulär vävnad samt cystbildning.

Hos unga hundar ses höga nivåer av testosteron i serum (Brendler et al., 1983). Berry et al. (1986) menar att testosteronsekretion, liksom ålder, påverkar prostatavikten positivt. Lowseth et al. (1990) har funnit att testosteronnivåerna inte förändras med åldern medan Brendler et al. (1983) liksom Berry et al. (1986) sett att både nivåerna av testosteron och DHT (dihydrotestosteron) sjunker ju äldre hunden blir. Wilson et al. (1975) har funnit att koncentrationen DHT ökar med åldern medan testosteronhalten inte förändras. Brendler et al. (1983) har inte sett någon skillnad i östrogennivåer mellan unga och gamla hundar och menar således att ratiot mellan testosteron och östrogener sjunker ju äldre hunden blir. Brendler et al. (1983) samt Berry et al. (1986) föreslår att känsligheten för testosteron ökar med åldern.

Niu et al. (2003) beskriver att androgener har betydelse för stromacellernas proliferation, differentiering och regression genom påverkan på TGF- β (Transforming growth factor-beta), bFGF (Basic fibroblast growth factor), androgenreceptorer och proteiner i glatta muskelceller. Tillväxtfaktorn TGF- β påverkas negativt av androgener och har, i prostata, som funktion att hämma proliferation av stromaceller. bFGF, liksom DHT, stimulerar istället proliferation av dessa celler (Niu et al., 2003).

Hormonreceptorer

De senaste åren har immunohistokemiska studier gjorts för att ta reda på vilka hormonreceptorer som finns i normal, hyperplastisk, inflammerad samt neoplastisk vävnad. Fokus har legat på att studera androgenreceptorer (AR), östrogenreceptorer (ER- α och ER- β) samt progesteronreceptorer (PR) (Trachtenberg et al., 1980; Prins et al., 1996; Niu et al., 2003; Jiang et al., 2005; Gallardo et al., 2007). Gallardo et al. (2007) har funnit att AR är lika vanligt förekommande i normal och hyperplastisk vävnad och att ER är vanligare i normal vävnad än i hyperplastisk. PR verkade däremot vara vanligare i hyperplastisk än i normal vävnad. Fördelningen av receptorer enligt Gallardo et al. (2007) återges i Tabell 1. Trachtenberg et al. (1980), som mätt både nukleära och cytosoliska AR, har funnit att hos unga hundar är nukleära AR vanligare i hyperplastisk vävnad än i normal, men ingen signifikant skillnad kunde ses hos äldre hundar. Cytosoliska AR skilde sig inte hos varken unga eller gamla hundar. Vidare fann Trachtenberg et al. (1980) att ER inte skiljer mellan normal och hyperplastisk vävnad. Niu et al. (2003) har funnit mer AR-mRNA i hyperplastisk vävnad jämfört med normal medan det inte var någon skillnad i ER-mRNA.

Tabell 1. Förekomst av hormonreceptorer i normal jämfört med hyperplastisk prostata (efter Gallardo et al., 2007)

	AR		ER- α		ER- β		PR	
	N	H	N	H	N	H	N	H
% av alla undersökta celler	> 95	> 95	85	35	85	70	43	70

N: normal vävnad, H: hyperplastisk vävnad, AR: androgenreceptor, ER- α : östrogenreceptor-alfa, ER- β : östrogenreceptor-beta, PR: progesteronreceptor

Prins et al. (1996) har funnit att i råttor, ett djurslag som inte utvecklar BPH spontant, ökar koncentrationen AR under de första levnadsdagarna, men minskar sedan ju äldre råttorna blir. Hos hundar ses dock ingen skillnad i koncentration AR mellan unga och gamla. Jiang et al. (2005) har sett en sänkning av ER- β -mRNA med åldern.

AR hittas i kärnan i både epitel- och stromaceller och kan även förekomma i cytoplasman i epitelceller (Gallardo et al., 2007). Att AR finns i både epitelceller och stromaceller vidhåller även Niu et al. (2003). I en studie av Prins et al. (1996) såg man att större delen av AR fanns i kärnan i stromaceller. ER- α har av Gallardo et al. (2007) hittats i kärnan i epitelceller och stromaceller. ER- β hittades också i kärnan, men bara i epitelceller. Jiang et al. (2005) menar

dock att ER- β finns i både epitelceller och stromaceller hos unga hundar, även om koncentrationen är högre i epitelcellerna. För äldre hundar stämmer resultaten som Jiang et al. (2005) kommit fram till överens med studien av Gallardo et al. (2007), d.v.s. hos äldre hundar har ER- β enbart hittats i epitelceller. Niu et al. (2003) har hittat ER framför allt i stromaceller. De nämner dock inte om det gäller ER- α , ER- β eller både och. När det gäller PR har Gallardo et al. (2007) hittat dessa receptorer i kärnan på epitelceller, dock inte i stromaceller. Förekomsten av receptorer sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2. Förekomst av hormonreceptorer i prostata (efter Prins et al., 1996; Niu et al., 2003; Jiang et al., 2005; Gallardo et al., 2007)

	AR		ER- α		ER- β		PR	
	E	S	E	S	E	S	E	S
Prins et al., 1996	+	+						
Niu et al., 2003	+	+	¹	+	¹	+		
Jiang et al., 2005					+	²		
Gallardo et al., 2007	+	+	+	+	+		+	

+ = receptorn hittades här, + = receptorn hittades framför allt här, blankt = receptorn studerades inte
 E: epitel, S: stroma, AR: androgenreceptor, ER- α : östrogenreceptor-alfa, ER- β : östrogenreceptor-beta, PR: progesteronreceptor

¹ Endast resultat för ER angivet, ej uppdelat som ER- α och ER- β , ² Endast hos unga hundar

Caveolae

Gallardo-Arieta et al. (2006) har efter injektion av androgener och östrogener i hundar sett en ökning av caveolae i basalcellerna. Caveolae är ”små grottor”, d.v.s. invaginerings i cellmembranet, och de fungerar som signalmolekyler med funktioner inom celladhesion, tillväxt och överlevnad. Strukturerna består av sfingolipider, kolesterol och caveolin, ett protein som används vid signaltransduktion och transmembran transport (Gallardo-Arieta et al., 2006).

BPH och prostatit

Prostatit (inflammation i prostata) orsakas ofta av bakteriella infektioner (Borthwick & Mackenzie, 1971), men kan även ha samband med BPH (Mahapokai et al., 2001). Studier har visat att BPH kan ge upphov till ett humoralt och ett cellmedierat immunsvaret (Mahapokai et al., 2001) samt infiltration av inflammatoriska celler (Zuckerman & Groome, 1937; Gallardo-Arieta et al., 2006).

Lowseth et al. (1990) har funnit en ökad risk för prostatit ju äldre hunden är. De har även sett en ökad prostatavikt med åldern, något de associerar med ökningen av inflammatorisk och interstitiell vävnad.

BPH och cystbildning

Vid BPH kan acini bli utspända p.g.a. obstruktion, vilket gör att det bildas vätskeinhållande cystor (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937). Zuckerman & Groome (1937) menar att cystbildning skulle kunna orsakas av en ackumulering av debris i lumen. Leav et al. (2001) föreslår att cystor utvecklas med åldern i och med att stromaproliferationen ökar ju äldre hunden blir. Stromaproliferationen skulle enligt dem kunna obstruera utförsgångar, med cystbildning som följd. Cystorna ger prostata ett bikupeliknande utseende (Borthwick & Mackenzie, 1971).

DISKUSSION

För att veta hur mycket kraft som ska läggas på studier av en sjukdom är det bra att veta hur vanlig den är. Man har uppskattat prevalensen för BPH bland prostatasjukdomar till 73% (Borthwick & Mackenzie, 1971) alternativt 6,2% (Krawiec & Heflin, 1992). Inräknat övriga hundar med prostataförstoring blev resultatet i Borthwick & Mackenzies studie (1971) istället 84,53%. Orsakerna till skillnaden mellan studierna kan vara flera. 90 hundar (50,8%) blev av Krawiec & Heflin (1992) kategoriserade att ha en prostataförstoring, men inkluderades inte i studien p.g.a. att de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Forskarna menar själva att dessa hundar troligtvis hade BPH. Krawiec & Heflin (1992) valde att ha hundar med cystisk BPH inräknade i kategorin ”prostatacystor” och för att räknas till gruppen med BPH skulle inga andra förändringar än BPH ses. Detta kan jämföras med Borthwick & Mackenzie (1971), som kategoriserade grupperna som BPH, BPH med prostatit samt BPH med abscess, där BPH innefattade både den glandulära och komplexa/cystiska formen. Med anledning av dessa faktorer kan BPH vara underrepresenterat i Krawiec & Heflins studie (1992), något de också själva nämner. En ytterligare orsak till skillnaderna kan vara att studiematerialet behandlades på olika sätt. Det framgår tydligt att Krawiec & Heflin (1992) studerade databaser, men i studien av Borthwick & Mackenzie (1971) framgår inte om forskarna själva studerade hundarna eller om databaser undersöktes även här. När databaser studeras har fallen troligtvis diagnostiserats av andra än forskarna själva och vanligtvis är ett flertal veterinärer inblandade, vilket kan ge olika bedömningar i olika fall. Resultaten från båda studierna, med tillägget av Krawiec & Heflin själva (1992) att BPH kan vara underrepresenterat i deras studie, visar att BPH är ett vanligt fynd bland hundar med prostatasjukdom.

Forskarna verkar vara överens om att ålder och BPH har ett samband. Hos unga hundar anses BPH vara ovanligt (Berry et al., 1986; Lowseth et al., 1990) medan prevalensen sedan ökar till 25% hos 1-3 åringar (DeKlerk et al., 1979) och 40% hos 2-4 åringar (Berry et al., 1986). Därefter fortsätter ökningen till 88% hos 5-10 åringar (DeKlerk et al., 1979) alternativt 100% hos hundar över 6-7 år (Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986). Dessa resultat visar att prevalensen för BPH ökar ju äldre hunden blir. Orsaken till att resultaten för de äldre hundarna skiljer sig något mellan forskarna kan både bero på analysmetoder, djurmaterial och bedömning av vad som räknas som BPH. Ökad prostatavikt ger ökad risk för BPH (Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986) och prostatavikten ökar ju äldre hunden blir (Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986; Lowseth et al., 1990). Detta stödjer hypotesen att risken för BPH ökar med åldern.

En orsak till ökad prostatavikt skulle, enligt Lowseth et al. (1990), kunna bero på en samtidig prostatit. Om prostatit ger ökad prostatavikt och risken för prostatit ökar med åldern (Lowseth et al., 1990) ger detta stöd för att prostatavikten ökar ju äldre hunden blir. Att inflammation kan förekomma med BPH visar ett flertal studier (Zuckerman & Groome, 1937; Borthwick & Mackenzie, 1971; Mahapokai et al., 2001; Gallardo-Arieta et al., 2006).

Prostatavikten ökar inte under hela livet utan når en plåtå vid 4 års (Berry et al., 1986) alternativt 6 års (Brendler et al., 1983) ålder. Samtidigt som prostatavikten stabiliseras når prostatasekretionen sitt maximum vid 4 års ålder för att sedan minska (Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986). Att prostatasekretionen börjar avta just då anser Berry et al. (1986) kan bero på att vävnadskoncentrationen av testosteron samt DHT börjar sjunka vid den åldern. Prostatavikten ändras inte trots denna sänkning, vilket Berry et al. (1986) menar antingen beror på att testosteronsekretion och vävnadskoncentrationer av testosteron och DHT inte påverkar prostatavikten alternativt att känsligheten för testosteron ökar med åldern. Det skulle alltså finnas en mekanism som påverkar prostatasekretion och en annan som påverkar prostatavikt (Berry et al., 1986). Berry et al. (1986) har i samma studie funnit att det är ålder och testosteronsekretion som påverkar prostatavikt, något som talar emot slutsatsen att prostatavikten inte påverkas av testosteronsekretion. Det är alltså troligast att orsaken till att prostatavikten inte följer samma mönster som prostatasekretionen, trots avtagande testosteronnivåer, är en ökad känslighet för testosteron med åldern. Brendler et al. (1983) och Berry et al. (1986) har beskrivit detta fenomen. Att prostatavikten påverkas positivt av androgener kan stämma överens med studier av Brendler et al. (1983) där man sett höga testosteronnivåer i unga hundar, hos vilka prostata tillväxer. Att androgener påverkar epitel och stroma nämner också Prins et al. (1996). Vissa forskare har nämnt att förstoringen av prostata startar vid 4 års ålder (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937). Kanske kan detta ha samband med den prostataviktsplåtå och det prostatasekretionsmaximum som nås vid den åldern.

I tidig litteratur nämns den pseudo-hypertrofiska formen av prostataförstoring (Zuckerman & Groome, 1937), men inte den komplexa/cystiska. I senare litteratur är det tvärt om. Det verkar dock inte som att dessa former är identiska. Den östrogenpåverkade hunden i Zuckerman & Groomes studie (1937) fick något som liknar det man benämner komplex/cystisk form idag. Dock kunde Zuckerman & Groome (1937) inte placera in denna hund i någon av de fyra BPH-grupper som ansågs finnas på den tiden (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937), trots vetskapen om den pseudo-hypertrofiska formen. Detta bör tyda på att pseudo-hypertrofisk prostataförstoring och komplex/cystisk BPH inte är samma sak.

Ett flertal studier visar att den glandulära formen av BPH framför allt ses hos unga hundar medan den komplexa/cystiska formen ses hos äldre (DeKlerk et al., 1979; Brendler et al., 1983; Lowseth et al., 1990; Leav et al., 2001). Det finns också studier som visar på att den glandulära formen i ett senare skede skulle kunna utvecklas till den komplexa/cystiska (DeKlerk et al., 1979). Detta stöds av Lowseth et al. (1990) som sett att lumen på acini ökar med åldern, något de anser indikerar utvecklingen av en komplex/cystisk BPH. Kanske kan

en förklaring till att olika former ses i olika åldrar hittas i studier som Jiang et al. (2005) gjort där man visat att epitelceller i unga hundar har mer DNA-syntes än epitelceller hos gamla hundar, medan tvärtom gäller för stromaceller. Enligt definitionen för glandulär BPH sker en ökning av sekretoriskt epitel i prostatavävnaden (Kracht-Paléjeff, 1911 cit Zuckerman & Groome, 1937; Brendler et al., 1983) och eftersom DNA-syntesen är högre i epitelceller hos unga hundar (Jiang et al., 2005) skulle det kunna stämma att de utvecklar en glandulär BPH. Den högre förekomsten av komplex/cystisk BPH hos äldre hundar skulle i så fall förklaras av en högre stromaaktivitet hos dem. Enligt Brendler et al. (1983) tillhör cystbildning bilden av komplex/cystisk BPH. Cystbildning kan, enligt Leav et al. (2001), orsakas av stromaproliferation med obstruktion av utförsgångar som följd. Detta stödjer teorin om sambandet mellan stromaaktivitet och komplex/cystisk BPH.

Frågan är då varför DNA-syntesen i epitel- och stromaceller skiljer mellan unga och gamla hundar. Zuckerman & Groome (1937) nämner i sin studie att den morfologiska skillnaden hos den östrogenpåverkade hunden jämfört med de övriga berodde på östrogener alternativt på en minskning av ”hanligt hormon”. Det finns alltså en möjlighet att östrogener har del i utvecklingen av den komplexa/cystiska formen av BPH. Liknande morfologiska förändringar som nämns av Zuckerman & Groome (1937) för den östrogenpåverkade hunden har setts vid östrogeninducerad BPH hos kastrerade hundar (DeKlerk et al., 1979; Trachtenberg et al., 1980). DeKlerk et al. (1979) nämner dock att ingen hund i studien fick den komplexa/cystiska formen, vilket talar emot hypotesen att östrogener och komplex/cystisk BPH har ett samband. Kanske kan förklaringen vara att ett förändrat ratio mellan testosteron och östrogener snarare än enbart östrogener spelar roll för utvecklingen av komplex/cystisk BPH. Denna hypotes stöds av Leav et al. (2001), som menar att androgener ger basalcellsproliferation, vilket ses som glandulär hyperplasi hos unga hundar, medan just ett förändrat ratio mellan östrogener och testosteron kan orsaka komplex/cystisk BPH hos gamla hundar. Även Brendler et al. (1983) och Jiang et al. (2005) nämner ett förändrat ratio som orsak till BPH. Således skulle androgener ha del i utvecklingen av BPH hos unga hundar medan östrogener, troligtvis tillsammans med testosteron, påverkar utvecklingen av BPH hos äldre hundar. Zuckerman & Groome (1937) nämner att prostata utvecklas från sinusepitel, som är väldigt känsligt för östrogener. Möjligen kan detta också stödja hypotesen om östrogener del i utvecklingen av BPH.

När det gäller östrogener som del i patogenesen är det intressant att diskutera ER- β . Forskningen har delade meningar om i vilka celler ER- β finns. Det verkar dock som att ER- β minskar i koncentration i både epitelceller och stromaceller ju äldre hunden blir och att koncentrationen är högre i epitelcellerna (Jiang et al., 2005). Gallardo et al. (2007) hittade ER- β enbart i epitelceller och kanske beror det på att de studerat äldre hundar än vad Jiang et al. (2005) gjort samt att undersökningsmaterialet behandlats olika. ER- β anses av Jiang et al. (2005) kunna utöva en negativ kontroll på AR. Med denna hypotes skulle en sjunkande koncentration ER- β i både epitelceller och stromaceller kunna leda till en ökad koncentration AR med åren, något Jiang et al. (2005) menar kan vara orsak till att BPH utvecklas. Att koncentrationen AR skulle öka med åren strider dock mot studier av Prins et al. (1996), som visat att koncentrationen AR hos hund inte förändras när hunden blir äldre. Kanske kan

förklaringen vara en ökad testosteronkänslighet med åldern snarare än ett ökat antal AR. Brendler et al. (1983) och Berry et al. (1986) har sett att hundar utvecklar denna ökade känslighet. Att koncentrationen ER- β är lägre i stromaceller jämfört med epitelceller samt lägre i gamla hundar jämfört med unga skulle kunna förklara varför gamla hundar har mer DNA-syntes i stromaceller och varför de i större utsträckning utvecklar den komplexa/cystiska formen av BPH. Detta eftersom den komplexa/cystiska formen bl.a. ger en ökning av stroma (Brendler et al., 1983). Att koncentrationen AR behålls när hunden blir äldre, istället för att minska som i råttor (Prins et al., 1996), bör innebära att prostatavävnaden kan fortsätta proliferera, något som Prins et al. (1996) också menar. Ett flertal forskare har hittat AR i både epitel- och stromaceller (Prins et al., 1996; Niu et al., 2003; Gallardo et al., 2007) och Prins et al. (1996) menar att det är högre koncentration i stromacellerna. Att AR framför allt hittas i stromaceller skulle kunna förklaras av den lägre koncentrationen negativt verkande ER- β där. Kanske kan fynden av AR i stromaceller (Prins et al., 1996) tillsammans med ökad testosteronkänslighet (Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986) ha del i utvecklingen av BPH.

Gallardo et al. (2007) har sett att ER är vanligare i normal än i hyperplastisk vävnad medan Trachtenberg et al. (1980) och Niu et al. (2003) inte sett någon skillnad. Gallardo et al. (2007) tar i sin diskussion upp möjligheten att östrogener påverkar epitelet indirekt, via stromat. Detta just för att ER är vanligare i normal än i hyperplastisk vävnad. Fenomenet diskuteras även för AR eftersom AR har stimulerande effekt och framför allt hittas i stromat (Prins et al., 1996). Hypotesen om ett indirekt stimuli tas även upp av Niu et al. (2003). Gallardo et al. (2007) nämner att PR skulle kunna påverka via en ER-relaterad väg och eftersom PR är vanligare i hyperplastisk vävnad jämfört med normal (Gallardo et al., 2007) kan en möjlig förklaring till BPH finnas där. PR har av Gallardo et al. (2007) enbart hittats i epitelceller. Betydelsen av detta är dock oklar och bör studeras vidare.

Wilson et al. (1975) samt Lowseth et al. (1990) har funnit att testosteronnivåerna inte förändras med åldern medan Brendler et al. (1983) liksom Berry et al. (1986) sett att både testosteron och DHT sjunker ju äldre hunden blir. Kanske kan skillnaden i resultat bero på att forskarna använt olika djurmaterial och analysmetoder. Wilson et al. (1975) har t.ex. tittat på unga hundar i nästan samma ålder medan både Brendler et al. (1983) och Berry et al. (1986) haft ett bredare åldersspann i sina studier. Kanske har det möjliggjort detektionen av sjunkande testosteronnivåer. Lowseth et al. (1990) såg också en sänkning av testosteronnivåer hos hundar mellan 3 och 9 år, men har kommenterat att värdena skiljde så mycket i åldersgrupperna att resultatet inte var tillförlitligt. Wilson et al. (1975) menar, efter sina studier av testosteron och DHT, att dessa hormoner inte själva kan orsaka BPH. Kanske kan man lösa gåtan genom att ta östrogenernas effekt i beaktande.

Tillväxtfaktorer skulle eventuellt kunna ha del i etiologin för BPH. Man har sett att stromacellernas proliferation hämmas av TGF- β medan TGF- β i sin tur regleras negativt av androgener (Niu et al., 2003). Höga androgennivåer skulle således leda till en lägre koncentration TGF- β , vilket i sin tur ger möjlighet för stromaceller att proliferera. Detta stämmer dock inte överens med studier av Brendler et al. (1983) och Berry et al. (1986) som

visar att testosteronnivåerna sjunker med åldern. Niu et al. (2003) anser dock att även ökad androgenkänslighet med åldern kan ha del i detta, ett fenomen som Brendler et al. (1983) och Berry et al. (1986) har beskrivit. Dessutom nämner Niu et al. (2003) att det är kaos i androgenregleringen av stromaceller vid BPH. Även tillväxtfaktorer kan alltså ha del i utvecklingen av BPH.

Dagens forskning börjar närmar sig sanningen om vad som ligger bakom utvecklingen av BPH, men mycket är ännu kvar att utforska. Att risken för BPH ökar med åldern verkar vedertaget i och med att det finns ett flertal forskningsresultat som visar detta (DeKlerk et al., 1979; Brendler et al., 1983; Berry et al., 1986; Lowseth et al., 1990). Det verkar också som att glandulär BPH hos unga hundar kan förklaras av en androgenpåverkan medan komplex/cystisk BPH hos gamla hundar orsakas av ett förändrat ratio mellan testosteron och östrogen. För att bli säker på etiologin och patogenesen för BPH krävs mer entydig forskning om betydelsen av hormoner, receptorer, tillväxtfaktorer och fenomen som t.ex. caveolae i prostatan. När forskarvärlden enats om detta kan gåtan om varför BPH utvecklas lösas. Förståelsen av etiologi och patogenes ligger till grund för utvecklingen av effektiva behandlingsalternativ för BPH hos hund.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Barsanti, J.A. & Finco, D.R. (1986). Canine Prostatic Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16 (3), 587-599.
- Berry, S.J., Coffey, D.S. & Ewing, L.L. (1986). Effects of aging on prostate growth in beagles, *American Journal of Physiology*, 250 (6 Pt 2), 1039-1046.
- Borthwick, R. & Mackenzie, C.P. (1971). The Signs and Results of Treatment of Prostatic Disease in Dogs. *The Veterinary Record*, 89 (14), 374-384.
- Brendler, C.B., Berry, S.J., Ewing, L.L., McCullough, A.R., Cochran, R.C., Strandberg, J.D., Zirkin, B.R., Coffey, D.S., Wheaton, L.G., Hiler, M.L., Bordy, M.J., Niswender, G.D., Scott, W.W. & Walsh, P.C. (1983). Spontaneous Benign Prostatic Hyperplasia in the Beagle: Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. *Journal of Clinical Investigation*, 71, 1114-1123.
- Deklerk, D.P., Coffey, D.S., Ewing, L.L., McDermott, I.R., Reiner, W.G., Robinson, C.H., Scott, W.W., Strandberg, J.D., Talalay, P., Walsh, P.C., Wheaton, L.G. & Zirkin, B.R. (1979). Comparison of Spontaneous and Experimentally Induced Canine Prostatic Hyperplasia. *Journal of Clinical Investigation*, 64, 842-849.
- Gallardo-Arrieta, F., Mogas, T., Magán, L., García, M.A., García, F., Abal, M., Morote, J., Serrano, S., Reventós, J. & Lioreta, J. (2006). Ultrastructural Changes in Prostate Cells During Hormone-induced Canine Prostatic Hyperplasia. *Ultrastructural Pathology*, 30 (6), 435-442.
- Gallardo, F., Mogas, T., Baró, T., Rabanal, R., Morote, J., Abal, M., Reventós, J. & Lloreta J. (2007). Expression of Androgen, Oestrogen α and β , and Progesterone Receptors in the Canine Prostate: Differences between Normal, Inflamed, Hyperplastic and Neoplastic Glands, *Journal of Comparative Pathology*, 136, 1-8.
- Jiang, J., Chang, H.L., Sugimoto, Y. & Lin, Y.C. (2005). Effects of Age on Growth and ER β , mRNA Expression of Canine Prostatic Cells. *Anticancer Research*, 25, 4081-4090.

- Kracht-Paléjeff. (1911). Zur Anatomie und pathologischen Anatomie der Prostata des Hundes. *Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde*, 37, 299-308.
- Krawiec, D.R. & Heflin, D. (1992). Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200 (8), 1119-1122.
- Leav, I., Schelling, K.H., Adams, J.Y., Merk, F.B. & Alroy, J. (2001). Role of Canine Basal Cells in Postnatal Prostatic Development, Induction of Hyperplasia, and Sex Hormone-Stimulated Growth; and the Ductal Origin of Carcinoma. *The prostate*, 48, 210-224.
- Lowseth, L.A., Gerlach, R.F., Gillett, N.A. & Muggenburg, B.A. (1990). Age-related Changes in the Prostate and Testes of the Beagle Dog. *Veterinary Pathology*, 27(5), 347-353.
- Mahapokai, W., van den Ingh, T.S.G.A.M., van Mil, F., van Garderen, E., Schalken, J.A., Mol, J.A. & van Sluijs, F.J. (2001). Immune response in hormonally-induced prostatic hyperplasia in the dog, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 78, 297-303
- Niu, Y.J., Ma, T.X., Zhang, J., Xu, Y., Han, R.F. & Sun, G. (2003). Androgen and prostatic stroma. *Asian Journal of Andrology*, 5, 19-26.
- Prins, G.S, Jung, M.H., Vellanoweth, R.L., Chatterjee, B. & Roy, A.K. (1996). Age-Dependent Expression of the Androgen Receptor Gene in the Prostate and Its Implication in Glandular Differentiation and Hyperplasia, *Developmental genetics*, 18, 99-106.
- Trachtenberg, J., Hicks, L.L. & Walsh, P.C. (1980). Androgen- and Estrogen-Receptor Content in Spontaneous and Experimentally Induced Canine Prostatic Hyperplasia. *Journal of Clinical Investigation*, 65, 1051-1059.
- Wilson, J.D., Gloyna, R.E. & Siiteri, P.K. (1975). Androgen metabolism in the hypertrophic prostate. *Journal of Steroid Biochemistry*, 6, 443-445.
- Zuckerman, S. & Groome, J.R. (1937). The aetiology of benign enlargement of the prostate in the dog. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 44 (1), 113-124.