



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Hunden som modelldjur för human benign prostatahyperplasi

*Måns Michanek*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:71

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Hunden som modelldjur för human benign prostatahyperplasi

The dog as a model for human benign prostatic hyperplasia

*Måns Michanek*

**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:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:71  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** benign prostatahyperplasi, BPH, modelldjur, hund, skillnader, prostata

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, BPH, canine, model, differences, prostate



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>SAMMANFATTNING</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>INLEDNING</b> .....	<b>3</b>
<b>MATERIAL OCH METODER</b> .....	<b>3</b>
<b>LITTERATURÖVERSIKT</b> .....	<b>3</b>
NORMAL PROSTATATA.....	3
<i>Anatomi</i> .....	4
<i>Histologi</i> .....	4
HYPERPLASTISK PROSTATATA .....	5
<i>Anatomi</i> .....	5
<i>Histologi</i> .....	6
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>7</b>
ANATOMI .....	7
HISTOLOGI.....	8
<i>Zoner</i> .....	8
<i>Typer av BPH</i> .....	8
<i>Basal- och luminalceller</i> .....	8
ANDRA ALTERNATIV.....	9
BEHÖVS MER FORSKNING? .....	9
SLUTSATSER.....	9
<b>REFERENSLISTA</b> .....	<b>10</b>

## **SAMMANFATTNING**

**Inledning:** Benign prostatahyperplasi (BPH) är en vanligt förekommande sjukdom, både hos äldre män och äldre hundar. Hunden används i stor omfattning som modelldjur för att studera human BPH.

**Syfte:** Syftet med uppsatsen är att avgöra huruvida hunden är ett bra modelldjur för human BPH eller inte.

**Metod:** En litteratursökning har gjorts för att finna såväl skillnader som likheter mellan hundens och människans normala respektive hyperplastiska prostata.

**Resultat:** I likhet med människans prostata omringar hundens prostata hela uretra och hos båda arter är prostatan placerad distalt om urinblåsan. Människans prostata har fler basalceller i förhållande till luminalceller än hundens prostata, vilken även saknar de histologiskt definierbara zoner som man finner hos människa. I motsats till människans prostataepitel har man inte kunnat påvisa ytantigenen PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) eller CK14 (cytokeratin 14) i hundens prostataepitel. Andra ytantigen har påvisats hos båda arterna.

Prostatans kapsel och placering i bukhålan skiljer sig åt mellan arterna, vilket ger upphov till olika symptom av den expansion som sker vid BPH. BPH hos människa beskrivs histologiskt som nodulär, medan man hos hund talar om en komplex respektive glandulär form. I vissa modeller har man inducerat BPH hos hund, vilken enligt uppgift inte går att skilja från den spontana.

**Slutsats:** Huruvida hund är ett bra modelldjur för human BPH eller inte beror på vilken typ av försök som ska genomföras. Det är viktigt att vara medveten om skillnaderna arterna emellan för att kunna utforma ett försök vars resultat är applicerbara på människa.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition in elderly men and old dogs. Dogs are widely used as a model for studying human BPH.

**Objective:** The aim of this paper is to determine whether the dog is a good animal model for human BPH or not.

**Method:** A literature search was made to find differences, as well as similarities, between the canine and the human normal and hyperplastic prostate.

**Results:** The human prostate, as well as the canine, surrounds the uretra and in both species the prostate is located distal to the bladder. The human prostate has a higher ratio between basal cells and luminal cells than the canine prostate. The canine prostate lacks the histologically definable zones found in humans. In contrast to the human prostate the surface antigens PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) and CK14 (Cytokeratin 14) haven't been found in the canine prostate. Other surface antigens have been detected in both species.

There are species differences regarding the prostate's topography and the prostate capsule. Therefore the species develop different symptoms when affected by BPH. BPH in man is described histologically as nodular, while the dog has a complex and a glandular form. In some canine models BPH has been induced. The induced form is reportedly indistinguishable from the spontaneous one.

**Conclusion:** Whether the dog is a good animal model for human BPH or not most likely depends on the type of experiments to be carried out. It is important to be aware of the species differences in order to design a trial whose results are applicable to humans.

## INLEDNING

Godartad prostataförstoring, eller benign prostatahyperplasi (BPH), är en mycket vanlig åkomma hos äldre män och kan bland annat ge minskat urinflöde (Chicharro-Molero et al., 1988). Man känner bara till två arter förutom människa som utvecklar BPH spontant, nämligen hund och schimpans (Steiner et al., 1999). Eftersom förekomsten av BPH är mycket hög hos äldre hundar (Brendler et al., 1983) är hunden ett lämpligt modelldjur för human BPH. Det är dock inte helt oproblematiskt att använda hund som modelldjur, då den normala prostatan ser olika ut hos hund respektive människa (El-Alfy et al., 2000; Lai et al., 2008). Dessutom skiljer sig den morfologiska bilden vid BPH mellan arterna (Mahapokai et al., 2000).

Syftet med denna uppsats är att, genom att sammanfatta den kunskap som finns på området, försöka svara på huruvida hunden är ett bra modelldjur för human BPH eller inte. För att besvara detta jämförs hundens och människans normala prostata samt båda arternas prostata vid BPH. Jämförelser rörande etiologi och behandling har inte gjorts.

## MATERIAL OCH METODER

Materialet som används består till största delen av vetenskapliga originalartiklar, men en lärobok och tre reviewartiklar har använts. Reviewartiklarna och läroboken har använts i minsta möjliga mån. Litteratursökningen har gjorts nästan uteslutande i databasen PubMed. Exempel på sökfras visas nedan:

*”(prostate) AND (benign hyperplasia) AND (canine OR dog OR dogs OR canines) AND (characterization OR morphology) NOT treatment NOT effect”*

Denna sökning gav 43 träffar, varav 7 reviews. Inga prioriteringar eller avgränsningar gjordes.

Utöver sökning i PubMed har artiklar erhållits genom andra artiklars litteraturförteckningar och genom hjälp från gruppmedlemmar.

## LITTERATURÖVERSIKT

Detta avsnitt ämnar kortfattat beskriva hur hundens och människans normala och hyperplastiska prostata ser ut såväl anatomiskt som histologiskt. Även skillnader tas upp, men eventuella betydelser av dessa skillnader behandlas först i diskussionsavsnittet.

### Normal prostata

I en artikel av Barsanti & Finco (1986) står att prostatans funktion är att producera vätska som fungerar som transportmedium för spermerna och vätskan förser även spermerna med näring. Man kan även läsa att vätskan från prostatan utgör det största delen av spermans volym.



## **Anatomi**

Hos både hund och människa är prostatan placerad distalt om urinblåsans hals. Hundens prostata beskrivs av Zuckerman & Groome (1937) som en kompakt körtel som helt omringar uretra (urinröret) i vilket samlingsrör från körteln mynnar. Dessutom beskrivs i artikeln en bindvävskapsel som omringar prostatan. I likhet med hunden omringar människans prostata hela uretra och även människan har en bindvävskapsel (innehållande glatt muskulatur) som omger prostatan, vilket Griffiths (1889) har beskrivit.

## **Histologi**

### *Histomorfologi*

Brendler et al. (1983) beskriver epitelet som utgör parenkymet (körtelvävnaden) i hundens prostata som cylindriskt till kubiskt och organiserat i tubuloalveolära körtlar som löper vinkelrätt mot uretra. I en annan artikel (El-Alfy et al., 2000) beskrivs epitelet som flerradigt cylindriskt och enligt författarna ses en sporadisk förekomst av basalceller mellan de cylindriska epitelcellerna. Även Lai et al. (2008) beskriver förekomst av basalceller i hundens prostata.

Enligt El-Alfy et al. (2000) skiljer sig människans prostataparenkym från hundens, då det humana prostataepitelet är uppdelat i två tydliga lager. Lagret närmast körtellumen består av cylindriska epitelceller (som i fortsättningen kommer att benämnas luminalceller) medan det som är närmast basalmembranet utgörs av ett kontinuerligt lager kubiska basalceller. Författarna klassificerar därför epitelet i människans prostata som flerskiktat cylindriskt epitel. Man fann även att förhållandet mellan antalet basalceller och antalet luminalceller hos människa var 1:1,1 medan det hos hund var 1:7,6.

Brendler et al. (1983) säger att det från den bindvävskapsel som omringar hundens prostata löper bindvävsstråk och glatt muskulatur (trabekler) in i parenkymet och dessa trabekler utgör tillsammans med kapseln prostatans stroma. Författarna säger även att detta stroma avgränsar de alveolära delarna av prostatan och att prostatans alveolära lumen i normala fall inte är utspända. Enligt Griffiths (1889) har även människans prostata trabekler som är kontinuerliga med prostatans kapsel. Människan påstås ha mer stroma, i relation till parenkym, än vad hunden har (Lai et al., 2008).

Motstridiga uppgifter finns vad gäller förekomst av prostatans kapsel hos hund, men då kapseln tros ha betydelse för utvecklingen av symptom vid BPH tas detta upp mer under rubriken "Hyperplastisk prostata".

Den mänskliga prostatan kan delas in i olika zoner som skiljer sig åt histologiskt (Laczkó et al., 2005). Zonerna som beskrivs är:

- Centralzon
- Perifer zon
- Transitionszon

Centralzonen innehåller stora rektangulära acini och zonens stroma innehåller tätt packad glatt muskulatur (Laczkó et al., 2005). Den perifera zonen består enligt Laczkó et al.(2005)

av små runda acini och den glatta muskulaturen är mer lucker än i centralzonen. Vidare skriver författarna att transitionszonens epitel påminner om epitelet i den perifera zonen och gör ingen närmare beskrivning av transitionszonens mikromorfologi.

Under litteraturgenomgången har inga uppgifter hittats som gör gällande att hunden skulle ha motsvarande zoner i prostatan. Cooney et al. (1992), Yokota et al. (2004) och Lai et al. (2008) skriver uttryckligen att de inte kunde hitta motsvarande zoner hos hund.

### *Immunohistokemi*

Celler i kroppen uttrycker olika antigen på sina ytor. Mot dessa antigen kan man rikta specifika antikroppar och på så vis påvisa antigenens förekomst. Därmed kan man karakterisera den undersökta vävnaden immunohistokemiskt. I flera artiklar beskrivs vilka antigen som kunnat påvisas i hundens respektive människans prostata (Cussenot et al., 1994; Kinoshita et al., 2006; Lai et al., 2008). En sammanställning av de resultat som presenterats i studierna återfinns i tabell 1. Observera att fler antigen har undersökts i artiklarna, men att endast de som har undersökts hos båda arterna finns med i tabellen.

*Tabell 1. Ytantigen i prostatepitelet hos hund respektive människa (efter Cussenot et al., 1994; Kinoshita et al., 2006; Lai et al., 2008).*

Antigen	Hund		Människa	
	Luminalceller	Basalceller	Luminalceller	Basalceller
PSMA	-	-	+	+
PSA	+	-	+	-
CK14	-	-	-	+
CK18	+	-	+	-

PSMA – Prostate Specific Membrane Antigen, PSA – Prostate Specific Antigen, CK – Cytokeratin

\*Ingen distinktion gjordes mellan luminalceller och basalceller

## **Hyperplastisk prostata**

### **Anatomi**

Hos hundar med BPH ses vid obduktion en förstörd prostata och från en snittyta kan hyperplastisk vävnad ses som vita framvällande områden (McGavin & Zachary 2006).

Crisóstomo Ayala et al. (2009) diskuterar anatomiska skillnader mellan människa och hund. I artikeln står att läsa att hos människa är prostatan fixerad mellan rektum och symphysis pelvina (blygdbensfogen), vilket gör att en förstoring leder till att uretra pressas samman och urinflödet hindras. Vidare spekuleras i att hundens prostata inte är fixerad på samma sätt som människans och att hundar därför får andra symptom, exempelvis förstoppning.

En annan faktor som enligt vissa artikelförfattare tros ha betydelse för utvecklingen av symptom är att hunden saknar den kapsel som omger människans prostata (Caine, 1987 cit Roehrborn, 2008; Crisóstomo Ayala et al., 2009). Andra artikelförfattare (Zuckerman &

Groome, 1937; Brendler et al., 1983; Cooney et al., 1992) påstår dock att hundens prostata har kapsel.

### **Histologi**

Brendler et al. (1983) talar om två olika typer av benign hyperplasi hos hund, nämligen benign glandulär hyperplasi och benign komplex hyperplasi. Enligt författarna sker, vid den glandulära hyperplasin, en ökning av såväl epitelcellernas storlek som antal. De hävdar även att det i många fall ses en relativ minskning av mängden stroma i förhållande till parenkym och att hyperplasin är jämt fördelad i hela prostatan. Författarna tillägger dock att man ofta ser en mer nodulär organisation periuretralt.

Brendler et al., 1983 skriver även att man i den komplexa hyperplasin ser områden med glandulär hyperplasi blandat med partier av atrofiskt epitel med en ökad mängd stroma. Den komplexa hyperplasin kan enligt författarna vara lokaliserad var som helst i prostatan, men oftast hittar man den i det periuretrala området. Den komplexa hyperplasin karaktäriseras av cystbildning av alveoler och har tidigare kallats cystisk hypertrofi, men komplex hyperplasi anses vara en bättre term (Brendler et al., 1983).

Morfologin för human BPH beskrivs av McNeal (1978) som nodulär. Författaren beskriver att det i ett tidigt skede av BPH framförallt sker en ökning av antalet noder (runda ansamlingar av celler) i prostatan. Vidare fastslår de att i hälften av de undersökta fallen började noderna växa i storlek när personerna var över 70 år gamla. Detta skedde utan att någon uppenbar ökning av antalet noder sågs. Vad gäller nodernas histologiska uppbyggnad beskrivs i artikeln både glandulära noder och noder bestående av stroma.

Enligt McNeal (1978) uppstår de flesta fall av klinisk BPH hos människa i transitionszonen och det är här majoriteten av noderna vid BPH ses. Det står även att läsa att området kring uretra också är drabbat. I en senare studie spekuleras i huruvida den perifera zonen också kan vara av betydelse vid utveckling av BPH (Tang et al., 2007).

Man kan med hjälp av hormoner inducera BPH hos hund, vilket bland annat har använts vid studier av urinblåseobstruktion hos människa med hunden som modelldjur (Yokota et al., 2004). DeKlerk et al. (1979) fann att experimentellt inducerad glandulär BPH inte gick att skilja histologiskt från spontan glandulär BPH. Ingen av hundarna i försöket utvecklade komplex BPH.

## DISKUSSION

Denna litteraturstudie är begränsad, då det största antalet referenser som fick användas var 20 och arbetet maximalt fick innehålla 5000 ord. Av denna anledning är detta inte en fullständig genomgång av ämnet, vilket är viktigt att poängtera.

### Anatomi

Prostatan är placerad vid urinblåsans hals hos både människa och hund. Dessutom omringar prostatan urinröret hos både hund och människa. Trots de anatomiska likheterna uppstår olika symptom hos arterna. Människa får oftast problem vid urineringsmedan hund i större omfattning drabbas av förstoppning (Mahapokai et al., 2000; Crisóstomo Ayala et al., 2009). Crisóstomo Ayala et al. (2009) skriver i sin diskussion att prostatan är fixerad på ett annat sätt hos människa och att detta är en bidragande orsak till att hund och människa visar olika symptom vid BPH.

Vissa författare skriver att hundens prostata saknar kapsel (Roehrborn, 2008; Crisóstomo Ayala et al., 2009), medan andra hävdar motsatsen (Zuckerman & Groome, 1937; Brendler et al., 1983; Cooney et al., 1992). Anledningen till att kapselns förekomst har diskuterats är att närvaro av kapsel har påståtts vara förklaringen till att människa får andra symptom än hund. Enligt artiklarna hindrar människans kapsel prostatan att expandera, vilket orsakar tryck på uretra.

Förmodligen handlar det om att hunden har en tunnare kapsel som inte är lika stark som kapseln som omger människans prostata. Om så är fallet är det ändå möjligt att resonemanget som framförs (i de artiklar i vilka hunden påstås sakna kapsel) håller, då hundens tunnare kapsel troligen skulle stå för ett mindre motstånd än en tjock kapsel.

Yokota et al. (2004) provade en modell för att undersöka human urinblåseobstruktion, där BPH inducerades hos hundar med hjälp av hormoner. Av deras slutsatser framgår att modellen stämmer bra överens med vad som händer hos människa. Broderick et al., (1994) kapslade istället in prostatan för att kunna studera urinblåseobstruktion. Antagligen gjordes detta för att försöka efterlikna den kapsel som återfinns hos människa.

Det verkar alltså finnas sätt att studera symptom vid BPH hos människa med hund som modelldjur. Det viktiga är förmodligen att tänka över anatomiska skillnader innan man påbörjar ett sådant försök för att då kunna göra anpassningar så att resultaten blir relevanta.

## **Histologi**

### **Zoner**

Människans prostata är uppdelad i histologiskt definierbara zoner – centralzon, perifer zon och transitionszon (Laczkó et al., 2005). Hundens prostata saknar dock motsvarande zoner (Cooney et al., 1992; Yokota et al., 2004; Lai et al., 2008). BPH hos människa är i stor omfattning koncentrerad till den transitionella zonen samt det området kring uretra (McNeal, 1978). Enligt Brendler et al. (1983) är området kring uretra ofta drabbat även hos hund.

Det faktum att området kring uretra är inblandat vid såväl human BPH som vid BPH hos hund talar för hunden som modelldjur. Detta borde, beroende på vad som studeras, göra de resultat som erhålls i studier med hunden som modelldjur jämförbara med human BPH. Det som talar emot är å andra sidan att hundens prostata saknar de zoner som människans prostata har. Att hundens BPH inte är koncentrerad till en viss zon, utan mer diffus borde kunna innebära skillnader både histologiskt och anatomiskt. I försök där morfologin vid human BPH ska kartläggas bör man således inte använda hund.

### **Typer av BPH**

Hos hund beskrivs glandulär respektive komplex BPH (Brendler et al., 1983), men hos människa har man, i den undersökta litteraturen, bara talat om en nodulär form (McNeal, 1978). Vidare skriver Crisóstomo Ayala et al. (2009) i sitt diskussionsavsnitt att vid BPH hos människa är stromat inblandad i högre grad än vid BPH hos hund.

Betydelsen av att hund och människa har olika former av BPH beror antagligen på i vilket sammanhang man ska använda hunden som modelldjur. Om man ska studera mikromorfologin vid BPH hos människa är hund förmodligen inte lämplig som modelldjur. Vill man däremot studera följderna av BPH, så behöver inte den histologiska bilden nödvändigtvis vara av speciellt stor betydelse. I det fallet bör det snarare vara anatomiska och makromorfologiska skillnader man borde ta hänsyn till.

I vissa försök där hunden används som modelldjur för BPH inducerar man BPH (Yokota et al., 2004). Man skulle kunna tänka sig att inducerad BPH kan skilja sig från spontan BPH. I en studie (DeKlerk et al., 1979) visade man dock att spontan BPH inte gick att skilja histologiskt från den experimentellt inducerade. Detta borde tala för att experimentellt inducerad BPH kan fungera lika bra som modell i histologiska studier som spontan BPH. Å andra sidan fick ingen av hundarna i försöket den komplexa formen av BPH, så om denna är av intresse för försöket lämpar sig den spontana formen bättre.

### **Basal- och luminalceller**

El-Alfy et al. (2000) beskriver skillnader vad gäller förekomsten av basalceller hos hund och människa. De skriver också i sin inledning att det är känt att basalceller har en viktig roll i utvecklandet av maligna och benigna prostataåkommor. Om så är fallet och man använder hunden som modelldjur för detta, så borde man kanske ta hänsyn till det faktum att prostans epitel ser olika ut hos hund och människa. De skiljer sig inte bara åt mikromorfologiskt, utan

även vad gäller förekomsten av ytantigen (se tabell 1). PSMA finns enligt Kinoshita et al. (2006) uttryckt i människans prostataepitel. Lai et al. (2008) kunde dock inte påvisa PSMA eller CK14 i hundens prostataepitel. CK18 och PSA påvisats i både människans och hundens prostata. Att PSMA saknas i hundens prostata kan ha betydelse om man exempelvis utför försök där man använder antikroppar riktade mot PSMA. Det har gjorts försök för att undersöka om PSMA kan användas för att diagnostisera och behandla human prostatacancer (Regino et al., 2009). Då inga artiklar rörande PSMA:s roll i samband med BPH har hittats kan man misstänka att avsaknaden av PSMA är av mindre betydelse vid BPH-forskning. Vilken möjlig betydelse CK14 skulle kunna ha i sammanhanget berörs inte i den här uppsatsen.

### **Andra alternativ**

Steiner et al. (1999) har provat att använda schimpans som modell för BPH och enligt författarna är likheterna stora mellan BPH hos schimpans och människa, både vad gäller mikromorfologi och symptom. Rent intuitivt känns det inte otroligt att schimpans är en bättre modell då schimpansen är en närmare släkting till människan än vad hunden är. De uppenbara problemen är dock kostnader och att användningen av schimpanser som försöksdjur i allmänhet är mer etiskt ifrågasatt än användningen av hundar. Även råttor och möss har använts som modelldjur för human BPH (Mahapokai et al., 2000), men huruvida de är bra modelldjur eller inte berörs inte i denna uppsats.

### **Behövs mer forskning?**

Under litteratursökningen hittades ett stort antal artiklar, vilket gjorde det svårt att sälla och få en överblick över ämnet. Det finns många artiklar rörande BPH hos såväl människa som hund, men få originalartiklar som verkligen jämför BPH hos människa och hund har hittats. De jämförande artiklar som fanns var framförallt reviewartiklar. Därför efterlyses en studie som grundligt jämför BPH (både mikro- och makromorfologiskt) hos hund och människa.

### **Slutsatser**

Det finns såväl anatomiska som histologiska skillnader mellan människans och hundens prostata. Dessutom ser den morfologiska och symptomatiska bilden olika ut hos arterna. Man ska dock inte glömma att det även finns likheter arterna emellan.

Det går inte att ge något generellt svar på frågan huruvida hund är ett bra modelldjur för human BPH eller inte. Beroende på vilket typ av försök som ska utföras bör olika artskillnader beaktas. Är man medveten om de olika skillnaderna, så kan försöket utformas på ett sådant sätt att det blir mer jämförbart med människa och på så vis också undvika att försök utförs i onödan.

## REFERENSLISTA

- Barsanti, J.A. & Finco, D.R. (1986). Canine prostatic diseases. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 16, 587-599.
- 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. *The Journal of Clinical Investigation*, 71, 1114-1123.
- Broderick, G.A., Longhurst, P.A., Juniewicz, P.E., Wein, A.J. & Levin, R.M. (1994). A novel canine model of partial outlet obstruction secondary to prostatic hypertrophy. *World Journal of Urology*, 12, 245-248.
- Chicharro-Molero, J.A., Burgos-Rodriguez, R., Sanchez-Cruz, J.J., del Rosal-Samaniego, J.M., Rodero-Carcia, P. & Rodriguez-Vallejo, J.M. (1998). Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *The Journal of Urology*, 159, 878-882.
- Cooney, J., Cartee, R., Gray, B. & Rumph, P. (1992). Ultrasonography of the canine prostate with histologic correlation. *Theriogenology*, 38, 877-895.
- Crisóstomo Ayala, V., Maynar Moliner, M., Sun, F., Usón Gargallo, J. & Sánchez Margallo, F.M. (2009). Ultrasonographic histological study on the evolution of a canine model of hormone-induced benign prostatic hyperplasia. *Actas Urológicas Españolas*, 33, 895-901.
- Cussenot, O., Berthon, P., Cochand-Priollet, B., Maitland, N.J. & Le Duc, A. (1994). Immunocytochemical comparison of cultured normal epithelial prostatic cells with prostatic tissue sections. *Experimental Cell Research*, 214, 83-92.
- 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.
- El-Alfy, M., Pelletier, G., Hermo, L.S. & Labrie, F. (2000). Unique features of the basal cells of human prostate epithelium. *Microscopy Research and Technique*, 51, 436-446.
- Griffiths, J. (1889). Observations on the Anatomy of the Prostate. *Journal of Anatomy and Physiology*, 23, 374-386.
- Kinoshita, Y., Kuratsukuri, K., Landas, S., Imaida, K., Rovito, P., Wang, C. & Haas, G. (2006). Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues. *World Journal of Surgery*, 30, 628-636.
- Laczko, I., Hudson, D.L., Freeman, A., Feneley, M.R. & Masters, J.R. (2005). Comparison of the zones of the human prostate with the seminal vesicle: morphology, immunohistochemistry, and cell kinetics. *The Prostate*, 62, 260-266.
- Lai, C., Ham, R.V.D., Leenders, G.V., Lugt, J.V.D. & Teske, E. (2008). Comparative characterization of the canine normal prostate in intact and castrated animals. *The Prostate*, 68, 498-507.
- Mahapokai, W., Van Sluijs, F.J. & Schalken, J.A. (2000). Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 3, 28-33.
- McGavin, M.D. & Zachary, J.F. (2006). *Pathologic Basis of Veterinary Disease* 4th ed., Mosby. sid. 1340-1341.

- McNeal, J.E. (1978). Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Investigative Urology*, 15, 340-345.
- Roehrborn, C.G. (2008). Pathology of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Impotence Research*, 20 Suppl 3, S11-18.
- Regino, C., Wong, K., Milenic, D., Holmes, E., Garmestani, K., Choyke, P. & Brechbiel, M. (2009). Preclinical evaluation of a monoclonal antibody (3C6) specific for prostate-specific membrane antigen. *Current radiopharmaceuticals*, 2, 9-17.
- Steiner, M.S., Couch, R.C., Raghov, S. & Stauffer, D. (1999). The chimpanzee as a model of human benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 162, 1454-1461.
- Yokota, T., Honda, K., Tsuruya, Y., Nomiya, M., Yamaguchi, O., Gotanda, K. & Constantinou, C.E. (2004). Functional and anatomical effects of hormonally induced experimental prostate growth: a urodynamic model of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the beagle. *The Prostate*, 58, 156-163.
- Zuckerman, S. & Groome, J.R. (1937). The ætiology of benign enlargement of the prostate in the dog. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 44, 113-124.