

Neue pharmakologische Aspekte zum neurologischen Profil von Propentofyllin (Karsivan® ad us. vet.)

Kapl, D.; Rudolphi, K.A. (1998) Tierärztl Prax (26) (K), 317-321

Die im folgenden vorgestellte Publikation gibt eine Übersicht über die Ergebnisse von verschiedenen experimentellen Tierstudien. Diese Studien wurden durchgeführt, um ein neurologisches Profil der pharmakologischen Aktivitäten des Wirkstoffes Propentofyllin zu erstellen.

Propentofyllin ist ein selektiver Hemmstoff des Adenosintransportes und der Phosphodiesterase. Er wird seit mehreren Jahren erfolgreich in der geriatrischen Therapie beim Hund angewendet. Propentofyllin zeichnet sich vor allem durch eine Verbesserung der Hämodynamik im zerebralen und peripheren Bereich aus.

Die neuropathologischen Veränderungen im Gehirn eines senilen Hundes ähneln weitgehend denen im Gehirn eines an Alzheimer erkrankten Menschen.

Insbesondere zeigt sich dies in der großen Ähnlichkeit der Ausprägung von senilen Plaques und einer vaskulären Amyloidose.

Eine Untersuchung an senilen Beageln zeigt eine deutliche Korrelation zwischen der Menge an abgelagertem β -Amyloid in verschiedenen Gehirnarealen und dem Ausmaß der Demenzerscheinungen. Das wichtigste kognitive Symptom der Demenz ist der progressive Verlust der Gedächtnisfunktion und des Erinnerungsvermögens. Kognitive Funktionsstörungen bei Hunden können sich in verringerter Lernfähigkeit, scheinbar grundloser Aggressivität, Desorientierung, Angstverhalten und Verlust der „Stubenreinheit“ äußern. Diese Veränderungen stellen für den Hundebesitzer häufig ernst zu nehmende Probleme dar.

Das Xanthinderivat Propentofyllin ist ein neuroprotektiver Wirkstoff, der direkt in den neurodegenerativen Prozess eingreift und die Schädigung von Hirngewebe reduziert. Propentofyllin hat in unterschiedlichen Versuchsmodellen eine positive Wirkung auf die kognitive Funktion gezeigt. Es hemmt verschiedene Entzündungsprozesse wie die exzessive Mikrogliaaktivierung, die Bildung von freien Radikalen, Zytokinen und anormalen Amyloid-Vorläufer-Proteinen (APP). Außerdem stimuliert es die Synthese und die Freisetzung eines Nervenwachstumsfaktors (NFG) und reduziert die ischämische Schädigung des Gehirns.

Die Anti-Demenz-Wirkung von Propentofyllin wurde unter anderem in zwei experimentellen Tiermodellen an Ratten untersucht. Dabei handelte es sich zum einen um ältere, spontan hypertensive Ratten. Zum anderen um Ratten mit einer Schädigung des Basalkerngebietes durch die lokale Injektion von Ibotensäure. Die Tiere zeigten in beiden Versuchen schwere Defizite des Lernvermögens und der Gedächtnisleistung. Diese Defizite konnten durch die langfristige orale Gabe von Propentofyllin in einer Dosierung von 10-25 mg/kg einmal täglich deutlich verbessert werden. Diese Untersuchungen zeigen, dass Propentofyllin zur Verbesserung experimentell induzierter Veränderungen des cholinergen Nervensystems beitragen kann, die denen ähneln, wie sie im Gehirn von Alzheimer-Patienten festgestellt werden.

Des Weiteren wird dem Propentofyllin eine hemmende Wirkung auf die potentiell neurotoxische Funktion pathologisch aktivierter Mikrogliazellen zugeschrieben. Mit In-vitro-Versuchen an Mikrogliazellen aus dem Rattenhirn konnte eine hemmende Wirkung von Propentofyllin auf die Bildung von freien Sauerstoffradikalen sowie dem Tumornekrosefaktor alpha und auf die Mikroglia proliferation nachgewiesen werden. Auch in einer weiteren Studie an Wüstenspringmäusen mit Vorderhirnischämie zeigte sich, dass Propentofyllin den potentiell neurotoxischen Prozess der Mikrogliaaktivierung im postischämischen Gehirn hemmen kann.

In verschiedenen weiteren Versuchsmodellen der Hirnischämie konnte für Propentofyllin eine gewebeerhaltende, neuroprotektive Wirkung mit einer signifikanten Verbesserung des neurologischen Status und einer Verringerung der Mortalität festgestellt werden.

Obwohl Propentofyllin eine ähnliche Struktur wie die klassischen Methylxanthine besitzt, weist der Wirkmechanismus erhebliche Unterschiede auf. Propentofyllin blockiert den natriumunabhängigen Adenosintransport und hemmt die zyklischen Nukleotid-Phosphodiesterase-Isoenzyme I, II und IV. Dadurch wird die extrazelluläre Konzentration von Adenosin und die intrazelluläre Konzentration der „second messenger“ zyklisches AMP (cAMP) und GMP (cGMP) an deren Wirkorten erhöht. Dies verstärkt die neuroprotektive Wirkung von Adenosin, cAMP und cGMP. Zahlreiche pathophysiologische Schlüsselprozesse wie Mikrogliaaktivierung,

exzessive Glutamatfreisetzung, Bildung freier Radikale, Kumulierung von freiem intrazellulären Kalzium und gestörte Expression der β -Amyloid-Vorläufer-Proteine werden gehemmt.

Propentofyllin ist außerdem geeignet, die endogenen Reparaturmechanismen im Gehirn zu unterstützen. In Studien an Astrozytenkulturen von Mäusen und alten Ratten zeigte sich eine vermehrte Bildung und eine verminderte altersbedingte Abnahme von Nervenwachstumsfaktoren. Diese Nervenwachstumsfaktoren sind für den Erhalt der neuronalen Struktur und deren Funktion erforderlich und fördern die Reparaturmechanismen nach Hirnläsionen.

Diese präklinischen Daten zeigen bereits den Wert von Propentofyllin als Anti-Demenz-Wirkstoff. Propentofyllin moduliert die Glia- und Neuronenfunktionen durch eine Verstärkung der vielfältigen Wirkungen von Adenosin, cAMP und cGMP. Klinische Studien am Menschen haben gezeigt, dass Propentofyllin eine sichere und wirksame Therapie der Demenz ermöglichen kann.

Für den Einsatz in der Tiermedizin wird angenommen, dass beim Hund ähnliche pharmakodynamische Prozesse zu einer derartigen Neuromodulation und Neuroprotektion führen.

Eine weitere Intensivierung des interdisziplinären Austausches zwischen Human- und Veterinärmedizin erscheint sinnvoll, um die Kenntnisse über Genese und Therapie von Demenzercheinungen weiter zu intensivieren. Denn auf diese Weise kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Mensch und Hund im Alter beigetragen werden.