



Abstracts

Dopamin-D2-Rezeptor-K.O.-Mäuse sind geschützt gegen eine dopaminerge Neurotoxizität, die von Methamphetamin (MA) oder MDMA hervorgerufen wurde

Granado N, Ares-Santos S, Oliva I, O'Shea E, Martin ED, Colado MI, Moratalla R

Original: Dopamine D2-receptor knockout mice are protected against dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine or MDMA (Neurobiol Dis. 2011; 42 (3): 391-403)¹

Methamphetamin (MA) und 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA), Amphetaminderivate die in großem Umfang als Partydrogen konsumiert werden, rufen ähnliche neurotoxische Effekte bei Mäusen hervor, einschließlich eines markanten Verlusts der Tyrosinhydroxylase (TH) und des Dopamin-Transporters (DAT) im Striatum. Obwohl die Rolle des Dopamin bei diesen neurotoxischen Effekten ausreichend bekannt ist und pharmakologische Studien eine Involvierung eines Dopamin-D2-ähnlichen Rezeptors andeuten, ist der spezifisch involvierte Rezeptorsubtyp des Dopamins nicht bestimmt worden. In dieser Studie verwendeten wir Dopamin-D2-Rezeptor-K.O.-Mäuse (D2R(-/-)), um zu bestimmen, ob D2R in eine durch MA und MDMA induzierte Hyperthermie und Neurotoxizität involviert ist. Bei wildlebenden Tieren induzierten beide Drogen eine markante Hyperthermie, einen abgenommenen, striatalen Dopamingehalt und eine TH- und DAT- Immunreaktivität sowie eine gestiegene, striatale GFAP und Mac-1-Expression, genauso wie iNOS und Interleukin 15 nach einem und 7 Tagen nach der Drogenexposition. Sie verursachten auch einen dopaminergen Zellverlust im SNpc. Eine Inaktivierung der D2R blockierte all diese Effekte. Auffallend verhinderte eine D2R-Inaktivierung den durch MA hervorgerufenen Verlust dopaminerger Neurone im SNpc. Zusätzlich wurde der striatale Dopaminüberfluss, gemessen durch eine zyklische fast-scan Voltametrie in der Gegenwart von MA, bei D2R(-/-)-Mäusen signifikant reduziert. Eine Vorbehandlung mit Reserpin zeigte an, dass der neuroprotektive Effekt einer D2R-Inaktivierung allein nicht durch seine Fähigkeit zum Verhindern einer MA-induzierten Hyperthermie erklärt werden kann: Reserpin setzte in beiden Genotypen die Körpertemperatur herab und potenzierte die MA-Toxizität bei WT, jedoch nicht bei D2R(-/-)-Mäusen. Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass das D2R für die Neurotoxizität von MA und MDMA notwendig ist und dass der neuroprotektive Effekt einer D2R-Inaktivierung unabhängig von seinem Effekt auf die Körpertemperatur ist.

¹ Copyright © 2015 Elsevier. Übersetzung und Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier. Keine Gewähr für die Richtigkeit von Quellenangabe und Übersetzung.