

Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktorin: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. I. Heuser

**Quantitative Untersuchungen zu den Neurotrophinen *Nerve Growth Factor* und  
*Neurotrophin-3* in einem transgenen Tiermodell der Alzheimer-Demenz**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von  
Alexander Kühl  
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. R. Hellweg

Korreferent: Prof. Dr. R. Nitsch

Gedruckt mit Genehmigung der  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 27.5.2005

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Epidemiologie der Alzheimer-Demenz	5
1.2 Neurochemische Veränderungen im Alzheimer-Gehirn	5
1.3 Histopathologische Veränderungen im Alzheimer-Gehirn	7
1.4 Transgene Tiermodelle der Alzheimer Demenz	8
1.5 Die Familie der Neurotrophine	11
1.6 NGF und NT-3 – Funktion und Rezeptoren	14
1.6.1 Rezeptoren von NGF und NT-3	14
1.6.2 Physiologische Chemie und Funktionen von NGF und NT-3	18
1.6.3 NGF, NT-3 und ihre Rezeptoren im Rahmen der Alzheimer Demenz	25
<b>2. Ziele und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung</b>	<b>30</b>
2.1 Konzentrationen von NGF und NT-3 in den Gehirnen transgener Mäuse	30
2.2 Optimierung der Methode zur NT-3-Quantifizierung	31
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>33</b>
3.1 Versuchstiere	33
3.2 Homogenisation der Gewebeproben	35
3.3 Prinzip der ELISA-Methode	35
3.4 Geräte und Chemikalien	37
3.4.1 Geräte	37
3.4.2 Chemikalien	37
3.5 Durchführung des ELISA	38
3.5.1 NGF-Assay	40
3.5.2 NT-3-Assay	41
3.6 Statistische Auswertung	42
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>44</b>
4.1 Optimierung der Methode zur NT-3-Quantifizierung	44
4.2 NGF-Gehalt einzelner Regionen des Nervensystems transgener APP23-Mäuse	44
4.3 NT-3-Gehalt einzelner Regionen des Nervensystems transgener APP23-Mäuse	60
<b>5. Diskussion</b>	<b>73</b>
5.1 Optimierung der Methode zur NT-3-Quantifizierung	73
5.2 Ergebnisse der NT-3-Quantifizierung	74
5.3 Ergebnisse der NGF-Quantifizierung	76

5.3.1	NGF-Erhöpfung durch gestörten retrograden Transport?	77
5.3.2	NGF-Erhöpfung durch Gliazellen?	79
5.3.3	NGF-Erhöpfung als Rettungsversuch?	80
5.3.4	Negative Effekte der NGF-Erhöpfung?	81
5.3.5	Erniedrigte NGF-Konzentrationen zu Beginn der AD?	83
5.3.6	Korrelation zwischen Plaqueentwicklung und NGF-Erhöpfung?	83
5.3.7	Therapeutischer Einsatz der Neurotrophine im Rahmen der AD?	84
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>88</b>
<b>7.</b>	<b>Literatur</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>118</b>

**Abkürzungen**

A $\beta$	Amyloid $\beta$ -Peptid
AchE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer-Demenz
Ak	Antikörper
Apo	Apolipoprotein
APP	Amyloid Präkursor Protein
ALS	Amyotrophische Lateralsklerose
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BSA	Rinderserumalbumin
Ch1-6	Alternative Bezeichnung der zentralen cholinergen Neuronengruppen nach Mesulam und Mitarbeitern (1983)
ChAT	Cholinacetyltransferase
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent-assay
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HIV	Human Immundeficiency Virus
icv	intracerebroventrikulär
IgG	Immunglobulin der Klasse G
LTP	long-term-potentiation
mAb	monoklonaler Antikörper (Antibody)
mRNA	messenger (Boten)-Ribonucleinsäure
NBM	Nucleus Basalis Meynert
NGF	nerve growth factor
NT	Neurotrophin
p75	niedrigaffiner Neurotrophinrezeptor
pAB	polyklonaler Antikörper (Antibody)
PNS	peripheres Nervensystem
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Trk	hochaffiner Tyrosinkinaserzeptor
ZNS	zentrales Nervensystem