

6 ZUSAMMENFASSUNG

Vor dem Hintergrund der Arbeitshypothese einer Muskarinrezeptor-vermittelten Induktion der AChE-Expression und einer damit möglicherweise verbundenen Limitierung der cholinergen Pharmakotherapie des M. Alzheimer wurde der Einfluss von muskarinergen Agonisten auf die Genexpression der AChE im Zell- und Tiermodell sowie in Alzheimer-Patienten untersucht. In Anlehnung an *in-vitro*-Experimente mit HEK293-m1-Zellen, die durch muskarinerge Stimulation einen kotransfizierten AChE-Promoter unter Vermittlung des muskarinerg induzierbaren Transkriptionsfaktors *egr1* aktivieren, konnte mittels RT-PCR-Analysen in dieser Zelllinie gezeigt werden, dass eine Stimulation des m1-AChR über die Aktivierung des Promotors hinaus zu einer Transkription einer AChE-Isoform führt, die vorwiegend im ZNS von Säugern exprimiert wird. In Zellkulturen von primären Neuronen der Ratte ist sowohl *egr1* als auch diese sog. „neuronale“ AChE-Isoform bereits basal exprimiert. Durch mAChR-Stimulation zeigt sich zwar ein Anstieg der *egr1*-mRNA-Level, die Transkriptionsrate der AChE bleibt aber innerhalb einer Stunde unverändert. Unter Berücksichtigung des alternativen Splicings der AChE-prä-mRNA und eines beschriebenen indirekt cholinerg induzierten und selektiven Anstiegs der Transkription der sog. „readthrough“ AChE-Isoform, wurde die Primerkombination für die RT-PCR so gewählt, dass sie den konstanten Bereich aller bekannten AChE-Isoformen amplifizieren kann um eine mögliche Induktion jedes Subtyps erfassen zu können. Innerhalb einer bis zu dreistündigen mAChR-Stimulation zeigt sich zwar ein für *egr1* typischer biphasischer Anstieg der Transkription, die AChE-mRNA-Level dagegen, bleiben unverändert. Um den Einfluss von mAChR-Agonisten auf die AChE-Expression im ZNS zu untersuchen wurden Ratten muskarinerg-pharmakologisch behandelt und frontale Gehirnschnitten durch *in-situ*-Hybridisierung analysiert. Die mAChR-Stimulation konnte durch eine Induktion der *egr1*-Transkription in Kortex und Hippokampus nachgewiesen werden. Allerdings zeigt sich bereits in der Kontrolle eine starke basale AChE-Expression in zahlreichen cholinerg innervierten kortikalen und subkortikalen Strukturen. Nach muskarinenger Stimulation bleibt dieses Expressionsmuster für den Zeitraum über einer Stunde unverändert. Im Rahmen einer klinischen Studie zur Überprüfung des Wirkpotentials des muskarinergen Agonisten Talsaclidin bei Alzheimer-Patienten konnte auch der Einfluss von mAChR-Agonisten auf die AChE-Aktivität auch *in-vivo* untersucht werden. Mittels spektrophotometrischer Analyse der AChE-Aktivität konnte nach vierwöchiger Behandlung aber keine signifikante Veränderung der AChE-Aktivität nachgewiesen werden.