

**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Amyotrophe Lateralsklerose .....	1
1.2 Pathogenese der ALS .....	2
1.2.1 Oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktionen .....	4
1.2.2 Glutamatexzitotoxizität .....	5
1.2.3 Proteinakkumulation und Aggregatbildung .....	6
1.2.4 Neuroinflammation .....	6
1.4 Aktivierung des Inflammasoms bei der ALS .....	7
1.5 Inflammatorische Prozesse in der Skelettmuskulatur .....	8
<b>2. Zielsetzung .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>12</b>
3.1 Materialien .....	12
3.2 Methoden .....	26
3.2.1 Statistik .....	26
3.2.2 Mausmodell .....	26
3.2.3 Genotypisierung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) .....	27
3.2.4 Gelelektrophorese .....	27
3.2.5 Transkardiale Perfusion und Gewebeentnahme .....	28
3.2.6 Paraffineinbettung .....	28
3.2.7 Paraffinschnitte .....	28
3.2.8 Entparaffinierung und Demaskierung .....	29
3.2.9 Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung .....	29
3.2.10 Immunhistochemische Färbung nach der ABC (Avidin-Biotin-Komplex) -Methode .....	30
3.2.11 Dehydrierung und Eindeckelung .....	31
3.2.12 Reverse Transkription .....	31
3.2.13 Real-Time Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) .....	32
3.2.14 Proteinaufreinigung .....	32
3.2.15 Western Blot .....	33
3.2.15.1 SDS-PAGE .....	33
3.2.15.2 Blotting .....	34
3.2.15.3 Coomassie-Blau-Färbung, Ponceau S-Färbung .....	34
3.2.15.4 Antikörperinkubation und Immunedektion .....	34

---

3.2.15.5 Stripping .....	35
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
4.1 Pathologische Veränderungen im Skelettmuskel von SOD1-Mäusen .....	36
4.2 Proteinexpression von NLRP3-Inflammasomkomponenten und TLR4 in SOD1-Mäusen. 38	
4.3 Genexpression von NLRP3-Inflammasomkomponenten sowie TLR2 & 4 in SOD1-Mäusen .....	43
4.4 Histologische Lokalisation der Inflammasomkomponenten NLRP3 & ASC .....	46
4.5 Histologische Lokalisation der Toll-like-Rezeptoren 2 & 4 .....	49
4.5 Histologische Lokalisation des IL-1 $\beta$ .....	52
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
5.1 Histologische Untersuchung des Musculus gastrocnemius .....	54
5.2 Untersuchung zur Inflammasom-Expression im Musculus gastrocnemius .....	55
5.2.1 Expression von Caspase-1, IL-1 $\beta$ und Pro-Caspase-1 .....	57
5.2.1.1 Subzelluläre Lokalisation von IL-1 $\beta$ .....	59
5.2.2 Expression von NLRP3 und ASC .....	60
5.2.2.1 Subzelluläre Lokalisation von NLRP3 und ASC .....	62
5.2.3 Expression von IL-1 $\beta$ -mRNA und Pro-IL-1 $\beta$ .....	63
5.2.4 Expression von TLR2 und TLR4 .....	64
5.2.4.1 Subzelluläre Lokalisation von TLR2 und TLR4 .....	65
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>91</b>
<b>9. Erklärung §5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung .....</b>	<b>92</b>
<b>10. Erklärung über den Eigenanteil .....</b>	<b>93</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>94</b>