

## 7 Zusammenfassung:

Ziel dieser Arbeit war es zunächst, die Sensitivität zum Nachweis von PrP<sup>Sc</sup>/PrP 27-30, dem biochemischen Marker für TSE-Erreger, im Western Blot zu erhöhen. Die Sensitivität konnte dabei durch technische Optimierungen um das ca. 200fache gesteigert werden und erlaubte schließlich einen Nachweis des Proteins noch aus  $6 \cdot 10^{-6}$  g Hirnhomogenat aus Scrapie-Hamstern.

Durch neue Aufschlussverfahren, in die ein spezieller Collagenase-Verdau-Schritt eingeführt wurde, gelang ein direkter Nachweis von PrP<sup>Sc</sup>/PrP 27-30 aus Darmgewebe im Western Blot. Mit Hilfe der in dieser Arbeit verbesserten Aufschluss- und Western Blot-Verfahren wurden die Voraussetzungen dafür geschaffen, PrP<sup>Sc</sup>/PrP 27-30 bei oral infizierten Versuchstieren in den Muskeln bereits im präklinischen Stadium nachweisen zu können (Thomzig et al, 2003, 2004b, 2006).

Neben den genannten methodischen Fortschritten ist es im Rahmen dieser Arbeit gelungen zu zeigen, dass eine Rektumbiopsie zur Diagnosesicherung einer Scrapie-Erkrankung an lebenden Modelltieren (Hamster) genutzt werden kann. Es stellte sich allerdings heraus, dass diese digmatischen Möglichkeit erst im terminalen Stadium der Erkrankung besteht, da zu früheren Zeitpunkten die Menge an PrP<sup>Sc</sup>/PrP 27-30, die im Rektum abgelagert ist, für ein bioptischen Nachweis zu gering ist. Insofern ergab sich aus den Befunden kein wesentlicher Vorteil für eine frühzeitige in vivo Diagnose gegenüber bisher bekannten Diagnosemethoden.

Für die Untersuchungen der Ausscheidungskinetik von PrP<sup>Sc</sup> in Fäzes wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Verfahren entwickelt, das erstmals den direkten Nachweis von PrP<sup>Sc</sup>/PrP 27-30 im Kot ermöglichte. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Ausscheidung von PrP<sup>Sc</sup> 1-2 Tage nach der Verfütterung des Erregers, aber danach nicht mehr auftritt. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, in denen allein die Auswirkungen des Kontaktes mit möglicherweise erregerrhaltigem Material beobachtet wurden (Miller et al., 2004), konnte mit unserem Verfahren eine wesentlich exaktere Abschätzung des Risikos einer Übertragung mittels der Fäzes getroffen werden. Sofern die Befunde im Hamstermodell einen Vorhersagewert bei natürlichen Wirten wie Schafen haben, erscheint eine oral-fäkale Übertragung von Scrapie bei diesen Tieren nicht sehr wahrscheinlich, bzw. höchst untergeordneter epidemiologischer Bedeutung.

Die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen zur Lokalisation von PrP<sup>Sc</sup> in der Darmwand bestätigten in der Literatur beschriebene Beobachtungen und lieferten präzisierende Erkenntnisse, wo das pathologische Prion-Protein intestinal abgelagert wird. Die identifizierte PrP<sup>Sc</sup>-Lokalisation vorwiegend unterhalb des mucosalen Epithels, und insofern relativ großer Distanz zum Darmlumen bietet einen plausiblen Erklärungsansatz dafür, weshalb kein, oder zumindest nur unnachweisbar wenig PrP<sup>Sc</sup> aus der Darmwand in die Fäzes gelangt.