

Eine Methode zur Erkennung von BSE-Verdachtsfällen in der Gruppe der krankgeschlachteten Rinder während der ante mortem Untersuchung

A.R. Hett, J. Rüfenacht, L. Perler, D. Heim

Bundesamt für Veterinärwesen, Bern-Liebefeld

Zusammenfassung

Es wird eine Methode vorgestellt, mit der ein möglichst hoher Anteil BSE-infizierter Tiere ante mortem in der Gruppe der krankgeschlachteten Tiere erkannt werden kann, nachdem sie unentdeckt den Filter der klinischen Untersuchung passiert haben. Tierärztlichen und nichttierärztlichen Fleischkontrolleuren wird ein Mittel mit effizientem Kosten-Nutzen-Verhältnis zur Verfügung gestellt, mit dem sie anlässlich der ante mortem Untersuchung nach infizierten Tieren suchen können. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden die Symptome von 224 zufällig ausgesuchten, krankgeschlachteten Tieren mit den Symptomen von 26 BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung verglichen. Zusätzlich wurden die Symptome der krankgeschlachteten BSE-positiven Tiere mit den Symptomen der im gleichen Zeitraum diagnostizierten, positiven BSE-Verdachtsfälle verglichen. Aus der Studie resultiert ein Modell, welches 7 Variablen beinhaltet («Aggressivität, Zähneknirschen, Glotzaugen, vermindertes Wiederkauen, Festliegen, Übererregbarkeit und Aufsteheschwierigkeiten»), mit denen man mit einer Sensitivität von 61.5% (16 von 26 der BSE-positiven Tiere in der Krankschlachtung würden erkannt) und einer Spezifität von 99.6% einen BSE-Verdachtsfall in der Gruppe der krankgeschlachteten Rinder erkennen kann.

Schlüsselwörter: BSE – Krankschlachtungen – Symptome – ante mortem Untersuchung – Fall-Kontroll-Studie

A method to identify BSE suspects in emergency slaughtered cattle during ante mortem examination

A method is presented by which a maximal number of BSE-infected cattle that had escaped the filter of clinical examination are identified during ante mortem examination. This approach might prove to be an efficient and cost-effective method for veterinary and non-veterinary meat inspectors to remove infected animals prior to slaughter. In a case-control study, the clinical signs of 224 randomly selected sick slaughtered animals were compared with the clinical signs of 26 sick slaughtered animals in which BSE infection was diagnosed using a rapid test post mortem. In addition, the clinical signs of the sick slaughtered BSE-positive animals were compared with the clinical signs of a group of BSE suspects identified during the same time period and in which BSE infection could be confirmed. As a result of this study a mathematical model was developed to identify BSE suspects. This model contains a total of 7 variables (clinical signs) that proved to be of importance. These signs were aggressive behaviour, grinding of teeth, protruding eyeballs, reduced rumination, inability to stand, overexcitability, and difficulty in standing up. The presented model has a sensitivity of 61.5% (16 out of 26 BSE-positive animals slaughtered while sick were identified) and a specificity of 99.6% when compared to a rapid test conducted post mortem.

Key words: BSE – sick slaughter – clinical signs – ante mortem examination – case-control – study

Einleitung

In der Schweiz wurde der erste Fall von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) im November 1990 diagnostiziert. Weitere BSE-Fälle folgten, erreichten ihr Maximum 1995 und verursachten

eine Epidemie mit einer Gesamtzahl von bisher 415 Fällen (Stand: Mai 2002). Die Suche nach potentiellen BSE-Tieren basiert in der Schweiz auf einem mehrstufigen System, das in Abbildung 1

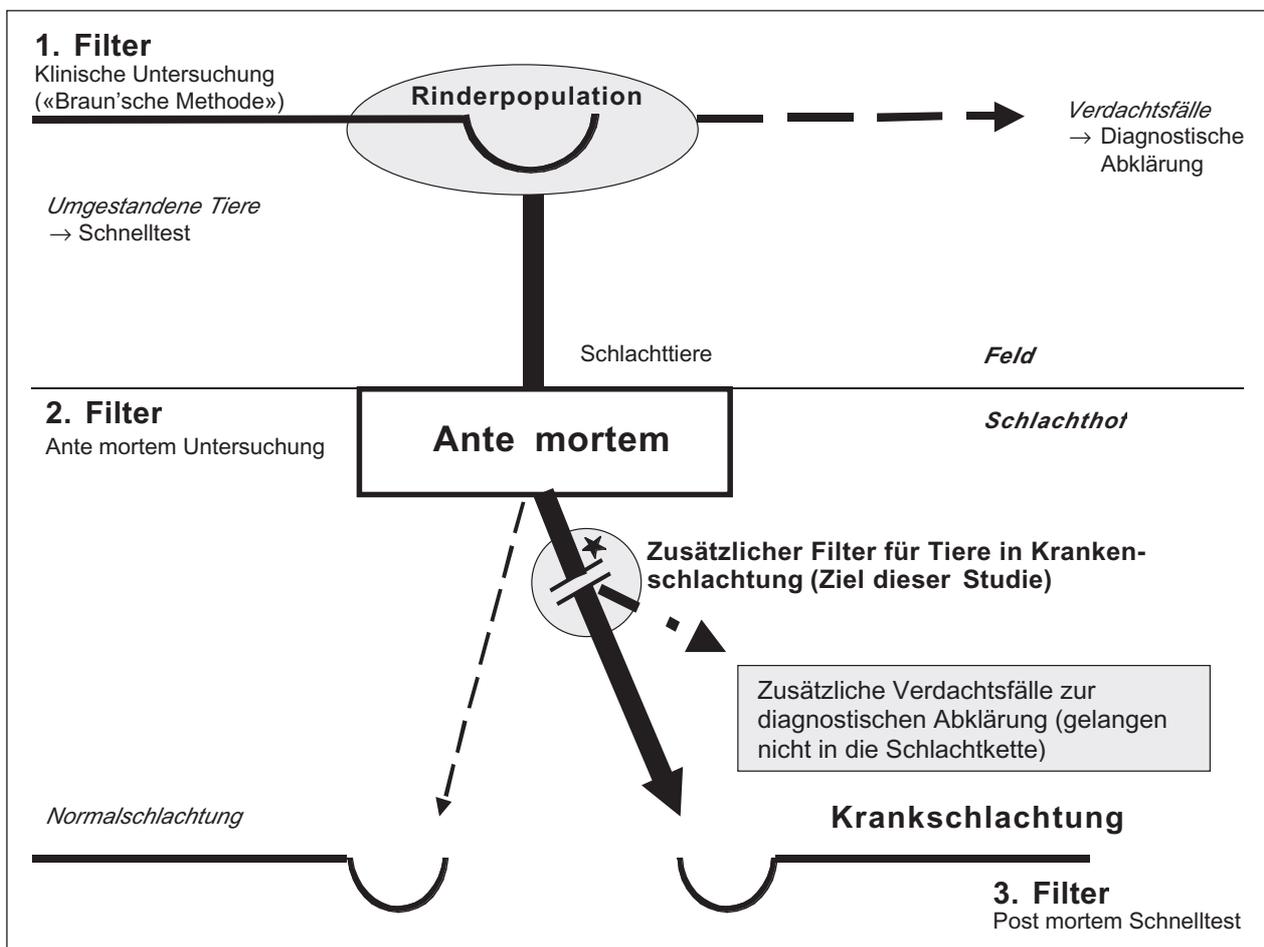


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Untersuchungsgänge auf BSE in der Rinderpopulation. Die Ergebnisse, die in diesem Artikel erwähnt werden, beziehen sich ausschliesslich auf den mit einem Stern markierten Untersuchungsgang.

schematisch dargestellt ist. Die einzelnen Stufen dieses Prozesses werden im Kontext dieser Studie als Filter bezeichnet. Den 1. Filter stellt die passive Überwachung der gesamten Rinderpopulation dar. Tiere mit für BSE-typischen Symptomen werden als Verdachtsfälle behandelt und nach der Tötung auf BSE untersucht. Die Maschenweite dieses Filters ist variabel und es gibt unterschiedliche Gründe, weshalb BSE positive Tiere diesen Filter unentdeckt passieren können. BSE-positive Tiere können zwar deutliche Symptome aufweisen, die vom Besitzer jedoch nicht als solche erkannt werden und daher das Tier auch keinem Tierarzt zur weiteren Abklärung vorstellen. Aber auch BSE-positive Tiere, die von einem Tierarzt begutachtet wurden, können durch diesen Filter fallen, falls die Symptomatik dieser Tiere nicht sehr ausgeprägt ist. Des weiteren können vor allem Tiere im Frühstadium der Krankheit, in dem sie entweder noch gar keine oder nur sehr geringe Symptome aufweisen, den Filter unerkannt passieren. Auf Stufe ante mortem-Untersuchung beim Schlachtprozess setzt der 2. Filter an. BSE-positive Tiere haben per se eine grössere Chance, krankgeschlachtet zu werden, da sie häufig Symptome

aufweisen (wobei diese nicht a priori den klassischen BSE-Symptomen entsprechen müssen), die zur Selektion für die Krankenschlachtung führen. Der 3. Filter in diesem System stellt die post mortem-Untersuchung aller krankgeschlachteten (und umgestandenen) Tiere mittels eines BSE-Schnelltests dar (aktives Überwachungsprogramm). Ziel dieser Studie ist es, eine Methode zu entwickeln, mit der ein möglichst hoher Anteil BSE-infizierter Tiere ante mortem in der Gruppe der krankgeschlachteten Tiere erkannt werden kann, nachdem sie unentdeckt den 1. Filter (passive Überwachung) passiert haben. Der Schwerpunkt liegt bei dieser Studie ausschliesslich auf den Symptomen von Tieren, die für die Krankenschlachtung bestimmt sind. Tierärztlichen und nichttierärztlichen Fleischkontrolleuren soll ein Mittel mit effizientem Kosten-Nutzen-Verhältnis zur Verfügung gestellt werden, mit dem sie anlässlich der ante mortem-Untersuchung nach infizierten Tieren suchen können.

Mit dieser Intention wurden im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie die Symptome von 224 zufällig ausgesuchten, krankgeschlachteten Tieren (definiert gemäss Art. 18 der Fleischhygieneverordnung

nung vom 1. März 1995 als die Schlachtung von Tieren, die innerhalb der letzten zehn Tage vor dem Schlachten krank waren oder verunfallt sind, oder gemäss Entscheid der Fleischkontrolle) mit den Symptomen von 26 BSE-positiven Tieren (Tiere, die anhand der post mortem-Untersuchung mittels Schnelltest als BSE-positiv identifiziert wurden) aus der Krankschlachtung verglichen. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob es bei über 30 Monate alten, krankgeschlachteten Rindern mit BSE assoziierten Symptomen oder Kombinationen von Symptomen eine Methode gibt, die es erlaubt BSE-Verdachtsfälle mit hoher Sensitivität identifizieren zu können. In Ergänzung wurden die Symptome der krankgeschlachteten BSE-positiven Tiere mit den Symptomen der im gleichen Zeitraum diagnostizierten, positiven BSE-Verdachtsfälle verglichen, um zu eruieren, in wie weit die Symptome der klinischen BSE-Fälle von den Symptomen der krankgeschlachteten Tiere divergieren.

Mit dem Auftreten des ersten BSE-Falls in der Schweiz wurde in der Schweiz die Meldepflicht eingeführt. Jeder BSE-Verdachtsfall muss auf Grund von klinischen, mit BSE assoziierten Symptomen, gemeldet werden (passive Überwachung; Doherr et al., 1999). Frühe Darstellungen der klinischen Symptomatik von BSE-positiven Tieren stammen aus England. Darin wird BSE als eine Seuche mit einem «relativ konstanten klinischen Erscheinungsbild» bezeichnet (Wells et al., 1987). Braun et al. postulierten 1998, dass die wichtigsten klinischen Symptome von BSE in den Bereichen Verhalten, Bewegung und Sensibilität zu finden sind. Die häufigsten Verhaltensänderungen äussern sich demnach in Ängstlichkeit und Änderungen im Benehmen/Verhalten. Zu den häufigsten Bewegungsstörungen gehören Ataxien, Niederstürzen und Aufstehschwierigkeiten. Die Sensibilität ist hauptsächlich im Sinne einer Überempfindlichkeit auf Berührung und weniger häufig auf Lärm oder Licht gestört. Schlagen beim Melken und das Belecken des Flotzmauls sind ebenfalls häufige klinische Symptome von BSE-Tieren (Braun et al., 1998; Wilesmith et al., 1992). Besonders in der Anfangsphase der Erkrankung sind aber oft nur unspezifische Symptome zu finden (Wilesmith et al., 1992; Wells et al., 1995). Daher ist die Beobachtung von klinischen Verdachtsfällen über eine längere Zeitspanne wichtig. Die Möglichkeit, eine BSE-Erkrankung klinisch zu diagnostizieren verbessert sich, wenn das Tier über eine gewisse Zeit hin beobachtet wird (Wells et al., 1995). Klar definierte Symptome für eine BSE-Erkrankung festzulegen ist schwierig, weil die gefundenen neurologischen Symptome unterschiedlich bewertet, beschrieben und beurteilt

werden (Wells et al., 1995). Braun et al. empfehlen die Anamnese von BSE-Verdachtsfällen genau zu prüfen, da die Tiere im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung nicht mehr unbedingt die typischen BSE-Symptome zeigen (Braun et al., 1998). Die Anzahl der gemeldeten Fälle basiert auf dem Erkennen von BSE spezifischen Symptomen und der Fähigkeit, aus der Vielzahl von Differentialdiagnosen die klinische Form der BSE zu diagnostizieren. Natürlich spielen bei der Anzahl der gemeldeten BSE-Verdachtsfälle noch eine Reihe anderer Faktoren eine Rolle. So muss die «disease awareness» hoch sein, um überhaupt einen BSE Verdachtsfall als Differentialdiagnose mit einzubeziehen (Wilesmith et al., 1988; Perler et al., 2000). Ausserdem ist es eine Frage der Meldebereitschaft und Kooperation seitens der Tierhalter. Trotz der Bemühungen, die passive Überwachung fortwährend zu optimieren, bleibt eine gewisse Unsicherheit bestehen. Wie viele BSE-Fälle bleiben unentdeckt, weil sie klinisch nicht diagnostizierbar sind? Und schliesslich stellt sich die Frage, ob überhaupt jeder BSE-Fall durch eine klinische Untersuchung erfasst werden kann. Wilesmith et al., 1992 weisen darauf hin, dass es keine klinischen Symptome gibt, die pathognomonisch für BSE sind und dass eine Diagnose, welche allein auf klinischen Symptomen basiert, ungenügend ist.

Neun Jahre nach dem ersten BSE-Fall wurde 1999 in der Schweiz weltweit das erste aktive Überwachungsprogramm eingeführt. Im Rahmen der aktiven Überwachung werden systematisch die Risikopopulationen (alle krankgeschlachteten und umgestandenen adulten Rinder) getestet. Zusätzlich wird eine Stichprobe aus der Normalschlachtung untersucht (Doherr et al., 1999; Perler et al., 2000). Ziel der aktiven Überwachung ist es, einen besseren Überblick über die BSE-Epidemie in der Schweiz zu erhalten, die Effizienz der Massnahmen zu beurteilen und Grundlagen für weitergehende epidemiologische Studien zu liefern. Die Ergebnisse aus der aktiven Überwachung sollten auch Auskunft über die Qualität der passiven Überwachung geben. Die Daten, die bisher aus dem Untersuchungssystem resultieren, demonstrieren deutlich, dass das passive Meldesystem, welches ausschliesslich auf der klinischen Erkennung von BSE-Symptomen beruht, nur begrenzt für die Überwachung der Tierseuche eingesetzt werden kann (Doherr et al., 2001). So stellte sich heraus, dass 1999 und 2000 mit beiden Überwachungssystemen ungefähr gleich viele BSE-positiv Tiere gefunden wurden. Das bedeutet, dass mit dem passiven Überwachungssystem, das potentiell infizierte Tiere auf Grund deutlicher klinischer Symptome als BSE-Fall identifiziert, nur ein relativ bescheidener Filter realisiert wird. Ein Teil der in-

fizierten Tiere fällt durch diesen Filter hindurch und gelangt zu einem grossen Teil in die Gruppe der krankgeschlachteten und umgestandenen Tiere. BSE-krankte Tiere anhand ihrer Symptome zu identifizieren ist demnach nicht so einfach und eindeutig wie angenommen. Nach Braun et al., 1997 stellt auch ein geübter Untersucher ca. 10% falsch positive Diagnosen. Bei einem nicht mit dem Krankheitsbild vertrauten Untersucher dürfte die falsch positive Quote erheblich höher liegen (Braun et al., 1997).

Mit dem Ziel, klinische BSE-Verdachtsfälle frühzeitig zu erkennen und somit von der Schlachtkette fern zu halten, wird in der Schweiz besonderer Wert auf die Aus- und Weiterbildung von Tierärzten und Schlachthofpersonal gelegt. Die Definition eines klinischen BSE-Verdachtsfalls hat sich dabei als schwierig erwiesen. Einerseits kann man die Definition eines Verdachtsfalles relativ eng fassen, riskiert damit aber, dass eine Anzahl von klinischen BSE-Fällen unentdeckt bleiben; andererseits kann die Definition sehr weit formuliert werden, wobei jedoch auch eine Vielzahl von negativen Verdachtsfällen erfasst werden, die wiederum die Motivation bei den Tierärzten und Landwirten sinken lässt, weitere Verdachtsfälle zu melden. Wünschenswert wäre eine Definition für Verdachtsfälle, die auf einem System BSE spezifischer Symptome basiert, um eine optimale Differenzierung zwischen positiven und negativen Verdachtsfällen zu gewährleisten.

Um möglichst viele BSE-Fälle vor der Schlachtung zu identifizieren, ist die ante mortem-Untersuchung der adulten Schlachtrinder kontinuierlich verstärkt und optimiert worden. Bei den Tieren, die in der ante mortem Untersuchung begutachtet werden, finden sich einerseits gesunde Tiere und andererseits Tiere, die auf Grund von verschiedenen Krankheiten als Krankschlachtung geschlachtet werden sollen. Unter den krankzuschlachtenden Tieren können sich auch BSE-infizierte Rinder befinden, welche sich im Frühstadium der klinischen Erkrankung befinden und nur schwach ausgeprägte Symptome zeigen oder solche, die sich im Spätstadium der Erkrankung befinden, aber nicht als BSE-Fall erkannt wurden. Für die Gruppe der krankgeschlachteten Tiere soll eine Methode erarbeitet werden, die möglichst viele dieser Tiere identifiziert, ohne allzu viele falsch positive Diagnosen zu stellen.

Tiere, Material und Methoden

Die Studie wurde als Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Bei den Fällen handelt es sich um alle (26) positiven Tiere aus der Krankschlachtung, welche zwischen Januar 1999 und Dezember 2001 in 13

verschiedenen Kantonen in der Schweiz diagnostiziert wurden. Die Geburtsjahrgänge umfassen die Jahre 1989 und 1992 bis 1998, wobei 7 Tiere 1995, 9 Tiere im Jahr 1994, 4 im Jahr 1993 und 2 im Jahr 1992 geboren wurden. In den Jahren 1989, 1996, 1997 und 1998 wurde jeweils ein Tier geboren. Die mit dem «BSE-Schnelltest» gestellten Diagnosen wurden in allen Fällen durch das Referenzlabor der Universität Bern bestätigt.

Die Symptome dieser Tiere sind in der Datenbank des Bundesamtes für Veterinärwesen (BVET) registriert. Im Rahmen der BSE-Abklärung werden für jedes BSE-Tier retrospektiv die Symptome der Tiere mit einem standardisierten Fragebogen erfasst, welcher vom Kantonstierarzt oder mittels eines von ihm bestimmten amtlichen Tierarztes, zusammen mit den Besitzern der Tiere ausgefüllt wird. Im Fragebogen werden u.a. das Geburtsdatum der Tiere, An- oder Abwesenheit von 26 verschiedenen Symptomen (Tab. 1) und der Grund der Krankschlachtung erfasst. Jedes Symptom wird mit «Symptom vorhanden», «Symptom nicht vorhanden» oder «weiss nicht» dokumentiert. Für die Kontrollen wurden 224 Tiere aus der Krankschlachtung zufällig ausgewählt. Diese stammen von verschiedenen Schlachthöfen aus 21 Kantonen der Schweiz. Die Geburtsjahrgänge der Tiere umfassen die Jahre von 1986 bis 1999 wobei der grösste Teil der krankgeschlachteten Tiere 4- bis 8-jährig waren. 29 Tiere stammen aus dem Jahrgang 1993, 28 Tiere wurden 1994 geboren und 23 Tiere im Jahr 1996. Jeweils 29 Tiere stammen aus den Jahrgängen 1997 und 1998. Bei zwei Tieren fehlen die Altersangaben. Die Tiere wurden aus unterschiedlichen Gründen der Krankschlachtung zugeführt. Der bei den Kontrolltieren durchgeführte BSE Test erwies sich bei allen Tieren als negativ. Die Symptome der Kontrolltiere wurden anhand desselben Fragebogens, der für die Abklärung der positiven Fälle Verwendung findet, retrospektiv mit Telefoninterviews eruiert. Die Tierbesitzer wurden von einem Mitarbeiter des BVET nach den Symptomen der Tiere befragt, bevor den Besitzern das Ergebnis des routinemässig bei Krankschlachtungen durchgeführten Tests auf BSE vorlag. An den Telefoninterviews waren sechs Mitarbeiter beteiligt, welche zuvor geschult wurden, um eine möglichst standardisierte Fragetechnik zu gewährleisten. Die Krankschlachtungen wurden zwischen Februar und Juli 2001 jeweils vom Schlachtbetrieb oder dem tierärztlichen Fleischkontrolleur am Tag der Schlachtung per Fax oder Telefon an das BVET gemeldet.

Für die Analyse wurden Symptome von positiven BSE-Tieren, die in der Datenbank mit «weiss nicht» dokumentiert waren in «nicht vorhanden» geändert, da es sich dabei um einen sehr kleinen

Anteil der Fälle handelt und wir davon ausgehen, dass ein Symptom vom Besitzer erkannt worden wäre, wenn es deutlich vorhanden gewesen wäre. In einem ersten Schritt wurde für jedes im Fragebogen aufgelistete Symptom die Auftretenshäufigkeit ermittelt und zwischen den zwei Gruppen verglichen. Der Fischer exact test wurde verwendet, um die Unterschiede statistisch zu analysieren. Die entsprechenden Chancen-Verhältnisse (Odds ratios) und deren Konfidenzintervalle wurden für alle im Fragebogen enthaltenen Symptome berechnet. Um Kombinationen von Symptomen zu eruieren, welche am stärksten zwischen einer BSE Erkrankung und keiner BSE-Erkrankung differenzieren können, wurde eine logistische Regression durchgeführt, wobei der BSE-Status die abhängigen (1 = bestätigt BSE-positiv) und alle registrierten Symptome (1 = Symptom vorhanden) die unabhängigen Variablen darstellen. Die Berechnungen wurden mit NCSS2000 und SAS 8.1 durchgeführt. Verschiedene Modelle wurden verwendet und miteinander verglichen. Die Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens wurde abgeschätzt und

mit der Effizienz der passiven BSE-Überwachung der Verdachtsfälle in der Schweiz verglichen.

Da sich die Ergebnisse dieser Studie von den bisher publizierten Untersuchungen, welche BSE-Symptome von klinischen BSE-Verdachtsfällen beschreiben, unterscheiden, wurden in einem weiteren Schritt die Symptome der BSE positiven krankgeschlachteten Tiere mit denjenigen aller (51) im gleichen Zeitraum diagnostizierten positiven Fälle aus der Klinik verglichen. Aufgrund der relativ geringen Anzahl Tiere in beiden Gruppen wurde hier auf eine explizite Modellierung verzichtet und ausschliesslich die Frequenz des Auftretens einzelner Symptome verglichen (analog Vergleich der positiven krankgeschlachteten Tiere mit den Kontrolltieren).

Ergebnisse

Die beobachteten Häufigkeiten der erfassten Symptome aus der Fall- und Kontrollpopulation, die odds ratios und die entsprechenden Konfidenz-

Tabelle 1: Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit der erhobenen Symptome in der Fall- (a) und Kontrollpopulation (b). c kennzeichnet die Signifikanz des Unterschieds; $p < = 0.01$ wurde mit **, $p < = 0.05$ mit * markiert; d $CI_{95} = 95\%$ Konfidenzintervall der Odds Ratio.

Symptome	BSE+ absolut ^a	BSE- absolut ^b	BSE+ relativ ^a	BSE- relativ ^b	P ^c	Odds ratio	CI ₉₅ ^d
Gewichtsverlust	16	120	61.5	53.6		1.36	0.56–3.45
Reduzierte Milchleistung	13	84	50	37.5		1.66	0.69–4.04
Exzessives Lecken, Speicheln	2	10	7.7	4.5		2.08	0.25–9.50
Juckreiz	0	1	0	0.4		2.81	1.05–154.39
Abnormes Zungenspiel	0	1	0	0.4		2.81	1.05–154.39
Hyperästhesie bei Lichtwechsel	1	1	3.8	0.4		8.76	0.23–339.0
Blindheit, reduzierte Sicht	2	7	7.7	3.1		2.96	0.35–14.82
Schlechter Allgemeinzustand	11	50	42.3	22.3	*	2.56	1.02–6.36
Überkötten, Überkreuzen	6	13	23.1	5.8	*	4.97	1.46–15.81
Vermindertes Wiederkauen	8	20	30.8	8.9	*	4.58	1.58–12.87
Reduzierter Appetit	13	46	50	20.5	*	3.84	1.56–9.63
Hyperästhesie bei Berührungen	5	8	19.2	3.6	*	6.51	1.64–24.47
Muskelzittern, Muskelzuckungen	9	19	34.6	8.5	**	5.72	2.03–15.97
Glotzaugen	7	9	26.9	4	**	8.72	2.59–29.79
Zwangsbewegungen	4	2	15.4	0.9	**	17.8	2.93–169.98
Aggressivität, Tobsucht	8	10	30.8	4.5	**	9.39	2.97–30.55
Aufsteheschwierigkeiten	23	92	88.5	41.1	**	9.62	3.02–47.49
Niederstürzen	9	11	34.6	4.9	**	10.08	3.34–31.59
Schwanken, Ataxie	12	17	46.2	7.6	**	10.22	3.81–28.83
Angst vor Durchgängen	9	9	34.6	4	**	12.31	3.96–40.92
Zähneknirschen	8	7	30.8	3.1	**	13.32	3.96–48.82
Nervosität	14	17	53.8	7.6	**	13.75	5.20–39.41
Hyperästhesie bei Lärm	7	3	26.9	1.3	**	24.34	5.65–146.48
Festliegen	18	27	69.2	12.1	**	16.63	6.01–46.12
Ängstlichkeit, Schreckhaftigkeit	15	12	57.7	5.4	**	22.91	8.27–72.03
Übererregbarkeit	13	8	50	3.6	**	25.47	8.54–88.28

Tabelle 2: Kombinationen von 3 Symptomen, bei denen gemäss Modell kein BSE-Verdacht vorliegt. Tiere, die ausschliesslich diese Dreier-Kombination aufweisen, können der Krankschlachtung zugeführt werden.

Aggressivität	Zähneknirschen	Glotzaugen	Vermindertes Wiederkauen	Festliegen	Übererregbarkeit	Aufstehschwierigkeiten
			X	X		X
		X		X		X
		X	X			X
		X	X	X		
	X			X		X
	X		X			X
	X		X	X		
	X	X				X
	X	X		X		
	X	X	X			
X				X		X
X			X			X
X			X	X		
X		X				X
X		X	X			
X	X					X
X	X		X			

intervalle (CI₉₅) sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei 19 von 26 Symptomen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Frequenz der Symptome in der Fall- und Kontrollpopulation. Kein Symptom ist einzeln aussagekräftig genug, um zwischen einer BSE-Erkrankung und einer nicht BSE-Erkrankung zu differenzieren. Symptome, die häufiger bei BSE-Tieren auftreten, finden sich auch in der Kontrollpopulation und würden daher für sich alleine genommen für die Diagnostik zu wenig spezifisch sein.

Verschiedene Modelle wurden erstellt, die ursprünglich alle Symptome als unabhängige Variablen enthielten. Das zuletzt gewählte Modell, das die beste Übereinstimmung der Vorhersage mit der Realität darstellt, beinhaltet nur noch 7 Variablen («Aggressivität, Zähneknirschen, Glotzaugen, vermindertes Wiederkauen, Festliegen, Übererregbarkeit und Aufstehschwierigkeiten»). Dieses Modell weist eine Sensitivität von 61.5% (16 von 26 der BSE-positiven Tiere in der Krankschlachtung würden erkannt) und eine Spezifität von 99.6% auf. Im Modell werden die vorhandenen Symptome unterschiedlich gewichtet.

Vereinfacht kann das Modell folgendermassen interpretiert werden: Beim Vorliegen von 4 und mehr der oben genannten 7 Symptome sollte das Tier BSE-Verdachtsfall behandelt und weiter abgeklärt werden. Desweiteren sind auch Tiere, bei denen nur 3 der aufgeführten Symptome vorliegen, als Verdachtsfälle zu behandeln, sofern sie nicht die in Tabelle 2 aufgeführten Dreierkombinationen von Symptomen aufweisen. Andernfalls,

sowie beim Vorliegen von weniger als 3 Symptomen, kann gemäss Modell kein Verdacht ausgesprochen werden und die Krankschlachtung kann wie geplant durchgeführt werden.

In Tabelle 3 sind Teilergebnisse der Ergänzungsstudie, in welcher die Symptome der krankgeschlachteten BSE-positiven Tiere mit den Symptomen von BSE-positiven, klinischen Verdachtsfällen verglichen wurden, aufgeführt. Da in beiden Gruppen (26 BSE-positiv, krankgeschlachtete und 51 klinische BSE-positiv Tiere) nur vergleichsweise wenig Tiere für eine Analyse zur Verfügung standen, konnten im Rahmen dieser Studie nur für wenige Symptome ein statistischer Unterschied in der Auftretenshäufigkeit aufgezeigt werden. Für mehrere zusätzliche Symptome scheint ein klarer Trend vorzuliegen, der jedoch statistisch nicht abgesichert ist. Das Symptom «Überempfindlichkeit bei Berührung» tritt signifikant häufiger bei BSE-positiven Verdachtsfällen auf. «Festliegen» und «Aufstehschwierigkeiten» hingegen wurden signifikant häufiger bei BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung festgestellt. Die übrigen Werte in Tabelle 3 sind aufgrund der limitierten Untersuchungszahl nicht signifikant, zeigen aber eine deutliche Tendenz. «Überempfindlichkeit bei Lärm und Licht, Muskelzuckungen, Glotzaugen, Juckreiz, abnormale Zungenbewegungen und Ataxien treten häufiger bei BSE-positiven, klinischen Verdachtsfällen auf, während ein vermindertes Wiederkauen häufiger bei BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung zu finden ist.

Tabelle 3: Vergleich der Auftretenshäufigkeit der erhobenen Symptome bei BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung (n=26) und BSE-positiven klinischen Verdachtsfällen (n=51). a) Signifikanzniveau bei 2-seitigem Vergleich

Symptom	BSE-positiv Krankschlachtungs- fälle [%]	BSE-positiv Klinikfälle [%]	p ^{a)}
Hyperästhesie bei Berührungen	19.2	60.8	<0.001
Festliegen	69.2	33.3	<0.001
Aufstehschwierigkeiten	88.5	56.9	<0.001
Hyperästhesie bei Lärm	26.9	49	0.087
Muskelzittern, Muskelzuckungen	34.6	54.9	0.147
Glotzaugen	26.9	47.1	0.14
Hyperästhesie bei Lichtwechsel	3.8	17.6	0.151
Juckreiz	0	9.8	0.161
Vermindertes Wiederkauen	30.8	15.7	0.145
Abnormes Zungenspiel	0	9.8	0.161
Schwanken, Ataxie	46.2	62.7	0.224

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, eine Methode zu entwickeln, mit der ein möglichst grosser Teil der BSE-infizierten Tiere in der Gruppe der krankgeschlachteten Tiere während der ante mortem Untersuchung erkannt werden kann. Aus unserer Studie geht hervor, dass eine relativ grosse Anzahl von Symptomen existiert, die signifikant häufiger bei BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung auftreten, als bei Tieren, die krankgeschlachtet werden, aber keine BSE aufweisen. Die einzelnen Symptome sind für sich alleine jedoch nicht aussagekräftig genug, um mit genügender Spezifität und Sensitivität eine BSE-Erkrankung von einer anderen Erkrankung differenzieren zu können. Durch die Konzentration auf eine geeignete Auswahl gewichteter Symptome («Aggressivität, Zähneknirschen, Glotzaugen, vermindertes Wiederkauen, Festliegen, Übererregbarkeit und Aufstehschwierigkeiten») ist es jedoch möglich, mehr als 50% der Tiere, die der initialen klinischen Erkennung entgangen sind, mit hinreichender Spezifität anlässlich der ante mortem Untersuchung zu erkennen. Andere im Zusammenhang mit klinischer BSE genannte Symptome wie Überempfindlichkeit bei Lichtwechsel oder exzessives Speicheln sind demgegenüber nicht spezifisch genug und treten genauso häufig bei Tieren aus der Krankschlachtung auf, welche BSE-negativ sind.

Die Symptome, die in der vorliegenden Studie bei BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung häufig auftreten, weichen teilweise von den Symptomen ab, welche Braun et al. (1997) als die wichtigsten klinischen Symptome von BSE-Tieren beschreiben. Dieser Unterschied ist jedoch nicht überraschend, da die in unserer Studie verwendeten Tiere aus der Krankschlachtung bereits den

ersten Filter der Verdachtsuntersuchung passiert haben, ohne als BSE-Fall erkannt zu werden. Daher ist zu erwarten, dass die BSE-positiven Tiere, die trotzdem in die Krankschlachtung gelangen, ein weniger typisches Spektrum von Symptomen zeigen. Viele dieser Tiere befinden sich mit grosser Wahrscheinlichkeit in der Anfangs- oder in der Endphase der klinischen Erkrankung, die durch andere Symptome gekennzeichnet ist als die Phase, in der die klinischen Verdachtsfälle auffällig werden.

Wilesmith et al. (1988) beschreiben Aufstehschwierigkeiten neben Nervosität und Veränderungen im Verhalten oder Temperament als häufiges Symptom bei klinischen BSE-Fällen. In einer früheren Studie geben Wilesmith et al. (1992) ferner an, dass die Symptome «Zähne knirschen» und «Festliegen» häufig bei jüngeren BSE-positiven Tieren auftraten. Nach Braun et al. (1998) sind die Symptome «Aufstehschwierigkeiten» und «Festliegen» typisch für das Terminalstadium der BSE-Erkrankung. Diese Beobachtung bestätigt unsere Ergebnisse, nachdem diese Symptome typisch für krankgeschlachtete Rinder mit BSE sind, bei welchen Symptome im Früh- und Spätstadium möglicherweise übersehen oder nicht erkannt wurden. Das aus dieser Studie hervorgehende signifikante Symptom «vermindertes Wiederkauen» bei krankgeschlachteten Rindern unterscheidet sich von den Befunden, die Braun et al. (1997) erarbeitet haben. Daraus geht hervor, dass das Wiederkauen bei klinischen BSE-Fällen unauffällig ist. Vermutlich gilt aber auch bei diesem Symptom, dass sich unsere Tiere in einer späteren Phase der Erkrankung befinden als die in oben erwähnter Studie. Diese Annahme wird durch die

Ergebnisse des zweiten Teils unserer Studie bestätigt. Im Vergleich zwischen den Symptomen von BSE-positiven, krankgeschlachteten Rindern mit BSE-positiven Verdachtsfällen wird deutlich, dass die Symptome «Überempfindlichkeit bei Berührung, Licht und Lärm, sowie Glotzaugen, Ataxien und Muskelzuckungen häufiger bei BSE positiven, klinischen Verdachtsfällen auftreten. Vermindertes Wiederkauen, Aufsteheschwierigkeiten und Festliegen sind dagegen vermehrt bei BSE-positiven Tieren aus der Krankschlachtung zu finden. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass es Unterschiede zwischen den Symptomen von klinischen Verdachtsfällen und von krankgeschlachteten Rindern gibt. Ob es sich bei den klinischen Verdachtsfällen um Tiere handelt, die in einer früheren Erkrankungsphase typischere Symptome gezeigt haben, oder ob die krankgeschlachteten Tiere in der Frühphase unspezifische Symptome äusserten und daher erst zu einem späteren Zeitpunkt klinisch auffällig wurden, bleibt Gegenstand der Diskussion.

In dieser Studie wurde versucht, die Daten so genau wie möglich zu erheben. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass gewisse Faktoren das Ergebnis beeinflussen können. Da die Symptome der Kontrolltiere mit Hilfe von Telefoninterviews erhoben wurden, kann eine gewisse Subjektivität nicht ausgeschlossen werden. Dennoch ist es für einen Interviewer am einfachsten, per Telefon an die Informationen zu gelangen, da man sich individuell auf den Gesprächspartner einstellen und eventuelle Unklarheiten im Gespräch klären kann. Da die Interviews nach einem einheitlichen Fragebogen durchgeführt worden sind, dürfen die Ergebnisse als weitgehend standardisiert betrachtet werden. Die Befragten sind mehrheitlich Landwirte und Tierbesitzer. Ein Tierarzt hat sicher mehr Wissen und Erfahrung im Diagnostizieren klinischer Symptome, andererseits erlebt der Tierarzt ein Tier nur während kurzer Zeit. Der Tierhalter dagegen kennt sein Tier über eine längere Zeitspanne und kann daher eine Veränderung im Verhalten besser beurteilen. Ein weiterer Faktor, der das Ergebnis beeinflussen kann, ist die unterschiedliche Informationslage der Tierbesitzer. Bei den Fällen, deren Symptome in der BSE-Datenbank dokumentiert sind, war den Besitzern die Diagnose BSE zum Zeitpunkt der Befragung bekannt, wogegen die Tierbesitzer der Kontrollen am Telefon nach den Symptomen ihrer Tiere befragt wurden, ohne dass sie vom Status ihrer Tiere wussten. Sicher ist die Mischung aus retrospektiver und prospektiver Datenauswertung für eine Fall-Kontroll-Studie nicht optimal ist. Da das Ziel dieser Untersuchun-

gen mit anderen Methoden jedoch nicht zu erreichen war, haben wir diesen Nachteil bewusst akzeptiert.

Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich, dass das Spektrum der für BSE signifikanten Symptome in der Gruppe der krankgeschlachteten Tiere eingeschränkt werden muss und dazu verwendet werden können potentielle positive BSE-Tiere im Rahmen der ante mortem-Untersuchung vor der Schlachtung zu erkennen und von der Schlachtkette fern zu halten. Obwohl diese Methode eine klare Verbesserung gegenüber der heutigen Situation darstellen würde, ist sie dennoch nicht perfekt. Auf Grund der oben beschriebenen Symptome würden auch einige Tiere aus der Krankschlachtung als BSE-Verdachtsfall behandelt und nach diagnostischer Abklärung als negativ befunden werden. Die Spezifität, mit der das Modell BSE-positiv Tiere aus der Gruppe der krankgeschlachteten Tiere erkennt, ist jedoch vergleichbar mit der in der Schweiz praktizierten Methode, nach der alle klinischen Verdachtsfälle aus der tierärztlichen Praxis gemeldet und untersucht werden. Von den in den Jahren 2000 und 2001 im Bundesamt für Veterinärwesen gemeldeten 240 Verdachtsfällen sind 27 als positiv und 213 als falsch positiv bestätigt worden. Im Vergleich dazu können mit dem oben beschriebenen Modell von der gesamten Anzahl der krankgeschlachteten Tiere von 2000 und 2001 16 der 26 BSE positiven Fälle klinisch erkannt werden. Mit 95% Wahrscheinlichkeit würden im gleichen Zeitraum 57 bis 167 Tiere fälschlicherweise als BSE-Fall deklariert. Die Zahlenangaben beziehen sich auf den Status quo der «disease awareness» von 2000 und 2001. Sollte die Intensität der initialen Suche nach klinischen Verdachtsfällen auf dem Hof nachlassen, wäre damit zu rechnen, dass sich auch die Zusammensetzung der Symptome bei den BSE positiven, krankgeschlachteten Rindern ändert. Es ist äusserst wichtig, dass die Fleischkontrolleure nicht nur die in dieser Studie aufgezeigten Symptome im Auge behalten, sondern auch aktiv nach Tieren mit klassischen Symptomen Ausschau halten. Würde dieses Modell dazu verwendet, die Population der krankzuschlachteten Tiere ante mortem systematisch zu untersuchen, könnte eine mögliche Kontamination der Schlachthöfe mit BSE-Material reduziert und damit das Vertrauen der Konsumentinnen und Konsumenten stark gefördert werden. Inwieweit sich das hier vorgeschlagene Verfahren als alleinige Grundlage für den BSE-Untersuchungsgang anlässlich der ante mortem Untersuchung aller Schlachttiere eignen würde, bedarf weiterer Abklärungen und ist Gegenstand einer laufenden Diskussion.

Dank

Diese Studie hätte ohne die wertvolle Mitarbeit zahlreicher Personen nie erscheinen können. Namentlich genannt sei hier Dr. Markus Hofer von der BSE-Einheit des Bundes. Aber auch das Per-

sonal der Schlachthöfe und der Tierhaltungsbetriebe hat sich aktiv am Zusammentragen der Fakten für diese Studie beteiligt. Wir möchten ihnen hiermit unseren Dank aussprechen.

Literatur

Braun U.: Bericht über die klinische Untersuchung von 1110 Kühen aus 174 BSE-Beständen auf bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). Technischer Report für das Bundesamt für Veterinärwesen. Bundesamt für Veterinärwesen, Bern. 12 pp, 1997.

Braun U., Amrein E., Estermann U., Egli J., Schweizer T., Lutz H., Ehrensperger F., Vandeveld M., Kihm U.: Untersuchungen an 182 Nachkommen von an boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Kühen in der Schweiz. Teil 1: Klinische Befunde. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1998, 140:240–249.

Braun U., Amrein E., Estermann U., Pusterla N., Schönmann M., Schweizer T., Ehrensperger F., Vandeveld M., Kihm U.: Reliability of a diagnosis of BSE made on the basis of clinical signs. Vet. Rec. 1999, 145(7): 198–200.

Braun U., Kihm U., Pusterla N., Schönmann M.: Klinischer Untersuchungsgang bei Verdacht auf bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). Schweiz. Arch. Tierheilk. 1997, 139: 35–41.

Braun U., Pusterla N., Schicker E.: Bovine Spongiform Encephalopathy: Diagnostic Approach and Clinical Findings. Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 1998, 20 (10): S270–S277.

Doherr M.G., Heim D., Fatzer R., Cohen C.H., Vandeveld M., Zurbriggen A.: Targeted screening of high-

risk cattle populations for BSE to augment mandatory reporting of clinical suspects. Prev. Vet. Med. 2001, 51:3–16.

Doherr M.G., Oesch B., Moser M., Vandeveld M., Heim D.: Targeted surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE). Vet Rec. 1999, 145:672.

Perler L., Heim D., Geiser F., Müller H.K., Kihm U.: 10 Jahre BSE in der Schweiz. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2000, 142:657–664.

Wells G.A.H., Sayers A.R., Wilesmith J.W.: Clinical and epidemiological correlates of the neurohistology of cases of histologically unconfirmed, clinically suspect bovine spongiform encephalopathy. Vet. Rec. 1995, 136:211–216.

Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., Gunning R.F., Hancock R.D., Jeffrey M., Dawson M., Bradley R.: A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec. 1987, 121:419–420.

Wilesmith J.W., Hoinville L.J., Ryan J.B.M., Sayers A.R.: Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986–1990. Vet. Rec. 1992, 130:197–201.

Wilesmith J.W., Wells G.A., Cranwell M.P., Ryan J.B.: Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. Vet Rec. 1988, 123:638–644.

Korrespondenzadresse:

Dr. J. Rüfenacht, PhD, Bundesamt für Veterinärwesen,
Schwarzenburgstrasse 161, CH 3003 Bern-Liebelfeld, Fax: +41 (31) 323 95 43
E-Mail: juerg.ruefenacht@bvet.admin.ch

Manuskripteingang: 30. August 2002

In vorliegender Form angenommen: 20. September 2002