

Räumliche Verteilung der BSE in der Schweiz

H. Schwermer¹, J. Rüfenacht¹, M.G. Doherr², D. Heim¹

¹Bundesamt für Veterinärwesen, Bern-Liebefeld und ²NeuroCenter, TSE-Referenzlabor, Departement Klinische Veterinärmedizin der Universität Bern

Zusammenfassung

Die augenscheinliche Häufung von BAB-Fällen (born after ban) wurde mittels einer geographischen Untersuchung (Clusteranalyse) auf Signifikanz getestet. In einer ersten Analyse wurden alle 376 bis Mitte März 2001 diagnostizierten BSE-Fälle (135 BAB, 241 BBB = born before ban) mittels «spatial – scan»-Test untersucht. Dabei wurden unter Berücksichtigung verschiedener Kontrollgruppen Cluster (Häufungen) der BBB-Fälle in zwei Regionen in der Westschweiz und der BAB-Fälle in zwei Regionen in der Ostschweiz identifiziert. In der folgenden epidemiologischen Untersuchung der BAB-Cluster wurde eine erhöhte Schweinedichte in diesen Regionen festgestellt. Die Schweinedichte wird als Indikator für eine höhere Wahrscheinlichkeit der Kontamination von Rinderfutter mit FKM-haltigen Futtermitteln (Kreuzkontamination) angesehen. Die Ergebnisse einer zweiten Clusteranalyse unter Einbeziehung aller bis Ende Juni 2002 gemeldeten BSE-Fälle bestätigten die schon bekannten Cluster. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die BAB-Cluster zeitlich getrennt voneinander auftraten. Abschliessend werden die kleinräumigen Veränderungen in Lage und Ausdehnung der Cluster gegenüber den Ergebnissen der ersten Analyse dargestellt und mögliche Implikationen für epidemiologische Untersuchungen diskutiert.

Schlüsselwörter: BSE – Spatial-scan-Test – Cluster – Epidemiologie – Risikofaktoren

Geographic distribution of BSE in Switzerland

Visual evaluation of the occurrence of BAB (born after ban) cases pointed towards spatial clustering. Therefore a statistical analysis of spatial case clustering was conducted using GIS technology. In the initial analysis, all 376 cases (135 BAB, 241 BBB/born before ban) diagnosed through mid of March 2001 were investigated using the spatial scan statistic. Two clusters of BBB cases were identified in the western part of Switzerland, and two clusters of BAB cases in the eastern part. Epidemiological investigations performed within the BAB clusters showed an increased pig density in these cluster regions. Pig density is considered an indicator for the probability of contamination of cattle feed with feed containing meat-and-bone meal that is intended for other species (cross-contamination). In an updated cluster analysis including all cases reported until end of June 2002 (data set B), clusters were identified in the same regions as previously. It was shown that the BAB clusters occurred in different time periods. The small scale differences in cluster size and location are discussed, with an emphasis on the implications for following epidemiological investigations.

Key words: BSE – spatial scan statistic – cluster – epidemiology – risk factors

Einleitung

Krankheitsfälle menschlicher und tierischer Krankheiten treten oft gehäuft in bestimmten Regionen auf (Pickle et al., 1999). Die Ursache für dieses gehäufte Auftreten von Fällen ist oft eine räumlich begrenzte Exposition gegenüber Risikofaktoren (Umweltkontamination, infizierte Tiere, Krankheitsvektoren) für das Auftreten dieser Er-

krankung (Carpenter, 2000). Der Zusammenhang von Erkrankungsfällen mit einer bestimmten Ursache ist bei Unglücksfällen oder Krankheit mit einem akuten Krankheitsbild meistens leicht zu erkennen und zu erklären. Um die Bedeutung dieser Beobachtungen zu überprüfen, werden statistische Verfahren angewendet, welche die räumliche Ver-

teilung von Fällen und Kontrollen berücksichtigen (Carpenter, 2000). Aufwendiger ist das Erkennen von gehäuften Fällen bestimmter Krankheiten, bei welchen ein langer zeitlicher Abstand zwischen Exposition (Noxe, Infektion) und Krankheitsausbruch besteht. Ein Beispiel sind bestimmte Krebsformen (Kulldorff und Nagarwalla, 1995). Bei derartigen Krankheiten stellen statistische Verfahren zur Identifizierung und Untersuchung von Clustern ein unverzichtbares Hilfsmittel dar (Carpenter, 2000). Eine typische Erkrankung in dieser Hinsicht ist die BSE: Sie ist eine seltene Erkrankung mit einer langen Inkubationszeit. Bei der Erforschung von Krankheiten können durch epidemiologische Untersuchungen von Clustern neue Hinweise für den Einfluss von Faktoren auf das Krankheitsvorkommen gewonnen werden. Besteht aber im Fall BSE überhaupt noch Bedarf an solchen Hinweisen? Oder, anders gefragt: Ist nicht schon alles erforscht worden, und sind überhaupt neue Erkenntnisse zu erwarten? Es ist sicherlich unbestreitbar, dass die Ausbreitung von BSE hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, über infizierte Futtermittel erfolgt (Anderson et al., 1996). Hinweise dazu bestehen schon seit den ersten Untersuchungen nach der Entdeckung der BSE (Wilesmith et al., 1988; Wilesmith et al., 1991). Warum dann das Interesse, die räumliche Verteilung der BSE-Fälle zu erforschen, wenn die Ursache der Ansteckung schon bekannt ist? Aus den Untersuchungen anderer Infektionskrankheiten ist bekannt, dass eine regionale Häufung von Fällen oft am Anfang und gegen Ende einer Epidemie auftreten. Am Anfang der Epidemie liegt die Bedeutung der Identifizierung von Clustern in der Erfordernis, die Ursache und den Verbreitungsweg der Erkrankung zu ermitteln. Am Ende einer Epidemie, nachdem Massnahmen zur Bekämpfung einer Erkrankung ergriffen wurden und die Fallzahl rückläufig ist, weist eine Häufung von Krankheitsfällen in einzelnen Regionen auf Lücken in den ergriffenen Massnahmen oder auf nur in diesen Regionen vorhandene, nicht berücksichtigte Übertragungswege hin. Die Identifizierung eines Clusters ist daher nur der erste Teil der Arbeit, dem sich das Aufspüren und Überprüfen möglicher Ursachen anschliesst.

Entscheidend für die Bekämpfung der BSE ist die Identifizierung möglicher Lücken und Übertragungswege, durch die, trotz des Fütterungsverbot von Fleischknochenmehl (FKM, Mehle mit Bestandteilen von Säugetieren) seit Dezember 1990, dieses potentiell infektiöse Prionen enthaltende Material zu Rindern gelangen und von diesen aufgenommen werden kann. Diese Übertragungswege sind als Ursache für die Infektion der BAB-Fälle (nach dem Fütterungsverbot vom Dezember 1990 geborene BSE-Fälle) anzusehen. Da Erkennt-

nisse über bisher nicht berücksichtigte Übertragungswege besonders aus der Analyse dieser BAB-Fälle zu erwarten sind, wurde in den vorgestellten Untersuchungen besonderes Gewicht auf diese Fälle gelegt, zusätzlich aber auch die Verteilung der vor diesem Verbot geborenen Fälle untersucht.

Tiere, Material und Methoden

Berücksichtigung der Inkubationszeit

Die lange Inkubationszeit von über 5 Jahren bei BSE macht eine räumliche Untersuchung auf Grundlage der Betriebe, auf denen sich das Tier wahrscheinlich angesteckt hat, notwendig. Die Infektion erfolgt mit grosser Wahrscheinlichkeit beim Grossteil der BSE-Fälle in den ersten Lebensmonaten (Anderson et al., 1996). Daher wurden für die vorgestellten Untersuchungen anstelle der Betriebe, auf denen die Tiere vor ihrem Tod zuletzt standen, die Geburts- oder Aufzuchtbetriebe der BSE - Tiere berücksichtigt. Wie bedeutsam diese Unterscheidung ist, verdeutlichen die Betriebsangaben der BSE-Tiere: 31.7% aller Tiere mit vollständigen Angaben bezüglich Fall- und Geburtsbetrieb haben in ihrer Lebenszeit den Betrieb gewechselt, wobei 18.9% auf einen Betrieb in einem anderen Kanton wechselten (Stand 1.7.2002).

Studienverlauf und Statistik

Zwischen den Kantonen bestehen grosse Unterschiede in der Anzahl der BSE-Fälle. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Anzahl von Betrieben und Rindern in den Kantonen ist diese Tatsache nicht verwunderlich. Dies gilt sowohl bei Berücksichtigung der kantonalen Zugehörigkeit des Fallbetriebes (wie die BSE-Fälle in den Seuchenmeldungen des BVET veröffentlicht werden) als auch bei Berücksichtigung der kantonalen Zugehörigkeit des Aufzuchtbetriebes (wie in dieser Untersuchung). Daher sollten Vergleiche auf Grund von Erkrankungsraten (Fälle pro Betriebe; Fälle pro einer bestimmten Anzahl Rinder) vorgenommen werden. Ist aber ein Vergleich zwischen einzelnen Kantonen sinnvoll? In der Geschichte der BSE-Epidemie hat sich gezeigt, dass sich diese Krankheit (wie eigentlich alle Krankheiten) nicht an Grenzen hält. Was hier für Ländergrenzen gesagt wurde, sollte auch für Kantonsgrenzen zutreffen. Da zudem die Zugehörigkeit zu einzelnen Kantonen per se keinen Risikofaktor für eine BSE-Erkrankung darstellt, sollte ein Untersuchungsverfahren vorgezogen werden, welches unabhängig von kantonalen Grenzen angewandt werden kann. Hier sind in neuerer Zeit statistische Verfahren entwickelt worden, die Cluster unter Berücksichtigung der

räumlichen Verteilung der Population (oder einer repräsentativen Kontrollgruppe) identifizieren und zusätzlich lokalisieren (Kulldorff, 1997). Da das geeignete Verfahren (spatial-scan Test, Software: SatScan 2.1) auf geographischen Lokalisationen in Punktform (x-, y-Koordinaten) von Fällen und Kontrollen beruht, von den Betrieben jedoch nur Adressangaben (Postleitzahl, Ort) vorhanden waren, wurden die Daten der Ursprungsbetriebe der BSE-Fälle sowie die Daten der Kontrollgruppen in einer ersten Auswertung mit den 376 bis Ende Mai 2001 gemeldeten BSE-Fällen (135 BAB, 241 BBB, Datensatz A) auf den geographischen Mittelpunkt der Heimatgemeinde zusammengefasst (Doherr et al., im Druck).

Gestützt auf die Ergebnisse dieser Analyse wurden epidemiologische Untersuchungen in den identifizierten Clustern unternommen. Dabei konnten aus methodischen Gründen nur bis zum 1.1.2001 bekannte BSE-Fälle berücksichtigt werden. BAB-Fälle mit Geburtsdatum vor Ende 1992 wurden ausgeschlossen, da bei diesen Fällen noch die Möglichkeit der Verfütterung von Rinderfutter, welches vor dem Fütterungsverbot vom Dezember 1990 hergestellt wurde, als zu gross angesehen wurde. In diesen Abklärungen wurde nach einer gemeinsamen Futterkomponente auf den Betrieben mit BAB-Fällen innerhalb der Cluster gesucht. Dazu wurden die verwendeten Futtermittel von insgesamt 27 Betrieben mit BAB-Fällen zurückverfolgt (Rechnungen) und auf Gemeinsamkeiten untersucht. Auf den Fall- und Kontrollbetrieben wurde, neben den Futtermitteln, untersucht, ob in der Haltung von Schweinen regionale Unter-

schiede bestehen. Zusätzlich wurde abgeklärt, ob es Unterschiede in der Struktur der Rinder- und Schweinehaltung innerhalb und ausserhalb der Cluster gibt und ob diese einen Einfluss auf das Auftreten von BAB-Fällen haben könnten. Sowohl die Zahl der Schweine haltenden Betriebe als auch die Zahl der Schweine pro Gemeinde werden als Indikator für die Wahrscheinlichkeit der Kontamination von Rinderfutter mit FKM-haltigen Futtermitteln (Kreuzkontamination), welche für Schweine bis 2001 verwendet werden durften, angesehen (Hett et al., im Druck). Um möglichst aktuelle Ergebnisse vorstellen zu können, sollen im folgenden zuerst die Ergebnisse aus dieser Arbeit vorgestellt und zusammen mit den Ergebnissen der epidemiologischen Folgeuntersuchung diskutiert werden.

In der vorliegenden Studie werden unter Einschluss aktueller BSE-Fälle in die Berechnungen der Clusteranalyse diese wiederholt und mögliche Konsequenzen für das weitere Vorgehen aufgezeigt. Dazu wurden Daten aller bis zum 01.07.2002 gemeldeten Fälle berücksichtigt (170 BAB, 243 BBB, 4 Fälle mit unzureichenden Daten). So kann eine mögliche Beeinflussung der auffälligen Cluster durch die Einbeziehung weiterer BAB-Fälle untersucht und Cluster können in kleineren Zeitabschnitten der Epidemie entdeckt werden. Alle Berechnungen wurden mit zwei Kontrolldatensätzen durchgeführt: Zum einen mit 2000 zufällig ausgewählten Betrieben ohne gemeldeten BSE-Fall, zum anderen mit der Anzahl der Rinder pro Gemeinde (Quelle: AGIS, 1998, Viehzählung 2000).

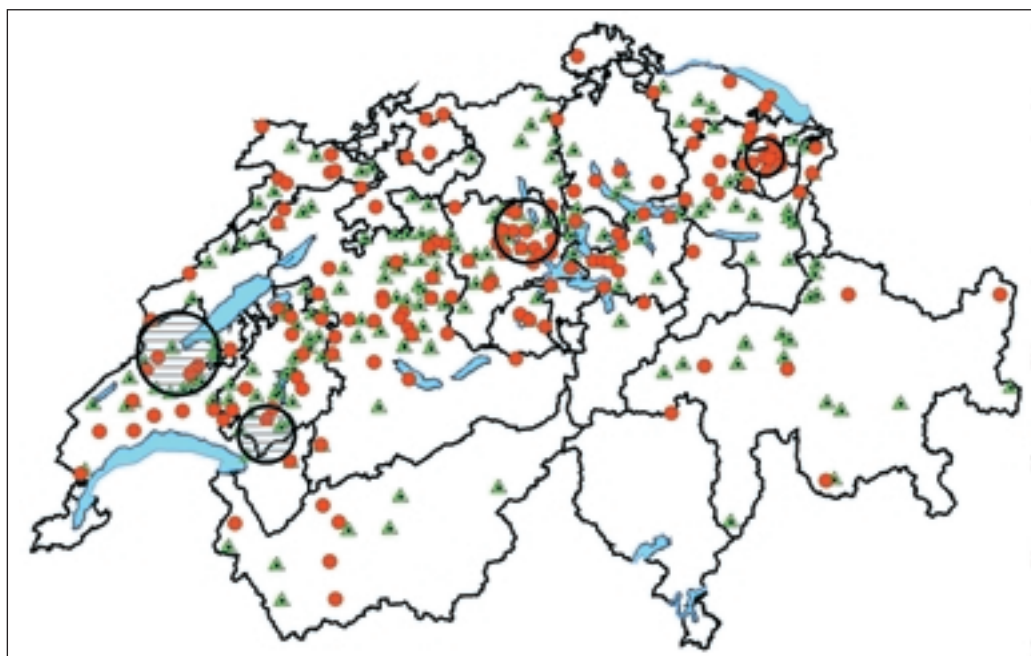


Abb. 1: Karte der bis Mitte März 2001 diagnostizierten BSE-Fälle und Lage der Cluster von BBB-(Fälle grüne Dreiecke, Cluster schraffierte Flächen) und BAB-Fällen (Fälle rote Punkte, Cluster schwarz umrandete Flächen) mit der Rinderzahl als Kontrolldaten (Datensatz A). GG25© 2002 swisstopo (BA024631)

Ergebnisse

Clusteranalyse der bis Mitte März 2001 gemeldeten Fälle

Bei den Berechnungen mit Datensatz A wurde neben zwei signifikanten Clustern von BBB-Fällen in der Westschweiz je ein signifikantes Cluster von BAB-Fällen im Kanton Luzern und ein weiteres in den beiden Appenzell identifiziert (Abb.1). Die Ergebnisse hinsichtlich Lage und Ausdehnung der betroffenen Gebiete variierte nur gering zwischen Berechnungen unter Berücksichtigung der Rinderzahl oder den Kontrollbetrieben (Doherr et al., im Druck).

Die zwei Cluster von BBB-Fällen in der Westschweiz zeigten sich konstant in Lage und Ausdehnung bei den Berechnungen mit unterschiedlichen Kontrollgruppen. Da aufgrund des grossen zeitlichen Abstandes zu erwarten war, dass kaum noch Unterlagen auf den Betrieben vorhanden waren, hätte die Untersuchung dieser Cluster kaum zu einem Ergebnis geführt. Zudem war es unwahrscheinlich, für die gegenwärtige Situation bedeutsame Erkenntnisse bei Untersuchung dieser Fälle zu finden, da zum Infektionszeitpunkt dieser Fälle die Kreuzkontamination noch kein Hauptweg der Übertragung gewesen ist. Daher wurden diese BBB-Cluster nicht weiter untersucht.

Epidemiologische Untersuchung bis Mitte März 2001 gemeldeten Fälle

Ein Einfluss der Intensität der Krankheitsüberwachung auf die regionale Verteilung der BSE kann nicht ausgeschlossen werden. Zur Abklärung dieses möglichen Faktors wurde die Anzahl nicht bestätigter klinischer BSE-Verdachtsfälle (Labor-tests negativ) innerhalb und ausserhalb dieser Kantone mit BAB-Clustern für die Zeit von 1991

bis 2001 verglichen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Melderate, jedoch wurden von den Verdachtsfällen aus Kantonen, in denen BAB-Cluster gefunden wurden, signifikant mehr Verdachtsfälle als BSE-positiv bestätigt (Doherr et al., im Druck). Weitere Untersuchungen mit Daten von Fallbetrieben aus diesen beiden BAB-Clustern ergaben keinen Hinweis auf einen gemeinsamen Risikofaktor in Form benutzter Futtermittel oder eines Futterrohstoffes (Hett et al., im Druck). Unterschiede bestanden in der Struktur der Schweinehaltung zwischen Betrieben innerhalb und ausserhalb der BAB-Clustern (Tab. 1). Diese Ergebnisse wurden durch die Untersuchung der Daten auf Gemeindebasis bestätigt: Sowohl die Zahl Schweine haltender Betriebe, als auch die Zahl der Schweine in Gemeinden mit BAB-Fällen innerhalb der Cluster, war höher als in Gemeinden ohne BAB-Fälle innerhalb der Cluster sowie in Gemeinden ausserhalb der Cluster, unabhängig vom Auftreten der BSE (Hett et al., im Druck). Diese Ergebnisse wurden in einer multivariaten logistischen Regression bestätigt: Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines BAB-Falles in einer Gemeinde innerhalb der Clusterregionen wurden die Zahl der Schweine haltenden Betriebe und die Zahl der Rinder haltenden Betriebe pro Gemeinde sowie das Zahlenverhältnis Schweinebetriebe/Rinderbetriebe ermittelt (Hett et al., im Druck).

Clusteranalyse der bis Ende Juni 2002 gemeldeten Fälle

Die Ergebnisse der Analysen unter Einbeziehung der aktuellen BSE-Fälle sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Die Lage der BAB-Cluster mit diesem Datensatz entspricht in etwa der Lage der BAB-Cluster mit Datensatz A. Unterschiede sind in der

Tabella 1: Anteil der Rinderbetriebe mit Schweinehaltung innerhalb und ausserhalb der BBB- und BAB-Cluster aus Datensatz A sowie durchschnittliche Schweinezahl auf diesen Betrieben. 95% CI = Vertrauensbereich. Aus Hett et al., im Druck.

Betriebskategorie	Anzahl	Betriebe mit Schweinen (%)	Odds ratio (95% CI)	Mittlere Schweinezahl (95% CI)
Kontrollbetriebe ausserhalb der Clusterregionen	4464	1159 (26.0)	1 (Vergleich)	25 (21–29)
Kontrollbetriebe innerhalb der Clusterregionen	535	211 (39.4)	1.86 (1.5–2.3)	66 (50–77)
Betriebe mit BBB-Fällen ausserhalb der Clusterregionen	219	92 (42.0)	1 (Vergleich)	14 (6–20)
Betriebe mit BBB-Fällen innerhalb der Clusterregionen	20	12 (60.0)	2.07 (0.7–6.1)	34 (10–130)
Betriebe mit BAB-Fällen ausserhalb der Clusterregionen	86	29 (33.7)	1 (Vergleich)	10 (5–40)
Betriebe mit BAB-Fällen innerhalb der Clusterregionen	40	23 (57.5)	2.66 (1.7–6.2)	50 (35–65)

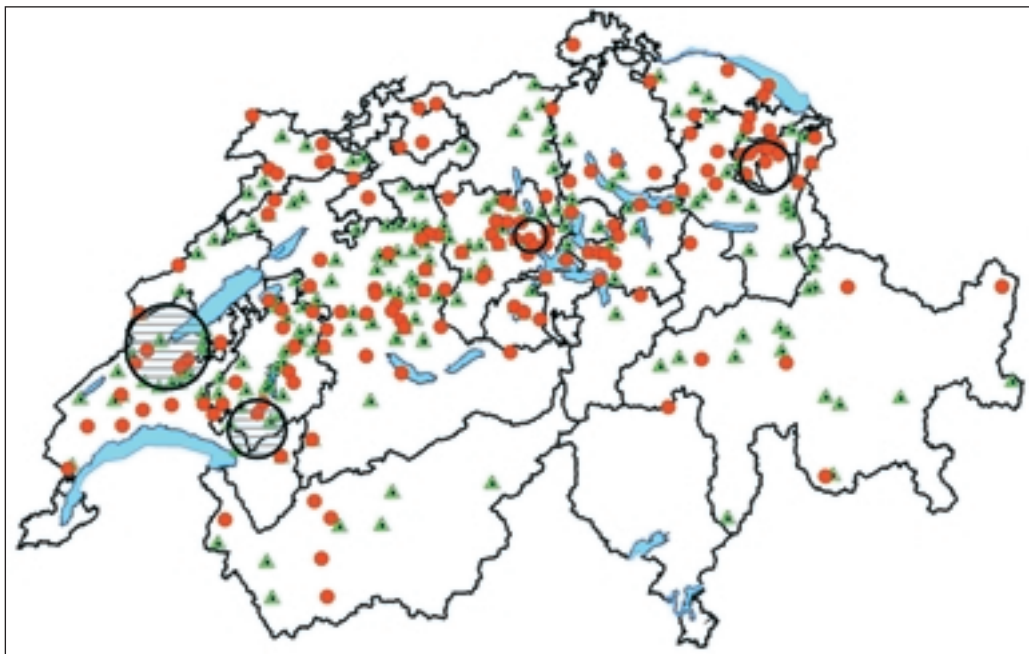


Abbildung 2: Karte der bis Ende Juni 2002 diagnostizierten BSE-Fälle und Lage der Cluster von BBB-(Fälle grüne Dreiecke, Cluster schraffierte Flächen) und BAB-Fällen (Fälle rote Punkte, Cluster schwarz umrandete Flächen) mit der Rinderzahl als Kontrolldaten (Datensatz B). GG25© 2002 swisstopo (BA024631).

Grösse zu erkennen. Das Cluster in Luzern ist kleiner als in der Berechnung mit Datensatz A, während das Cluster in Appenzell eine grössere Ausdehnung aufweist. Auffälliger sind die Ergebnisse bei Berücksichtigung der Anzahl der Gemeinden, da hier bei Datensatz A das Cluster 2 noch aus 29 Gemeinden gebildet wird, in Daten-

setz B jedoch nur noch 8 Gemeinden umfasst. Beschränkt man die in der Analyse berücksichtigten BAB-Fälle auf Tiere, die nach dem 01.01.1993 oder nach dem 01.01.1995 geboren wurden (136 und 47 Fälle), so werden in der Analyse Häufungen dieser Fälle in den gleichen Regionen gefunden wie unter Einbeziehung aller BAB-Fälle, jedoch in

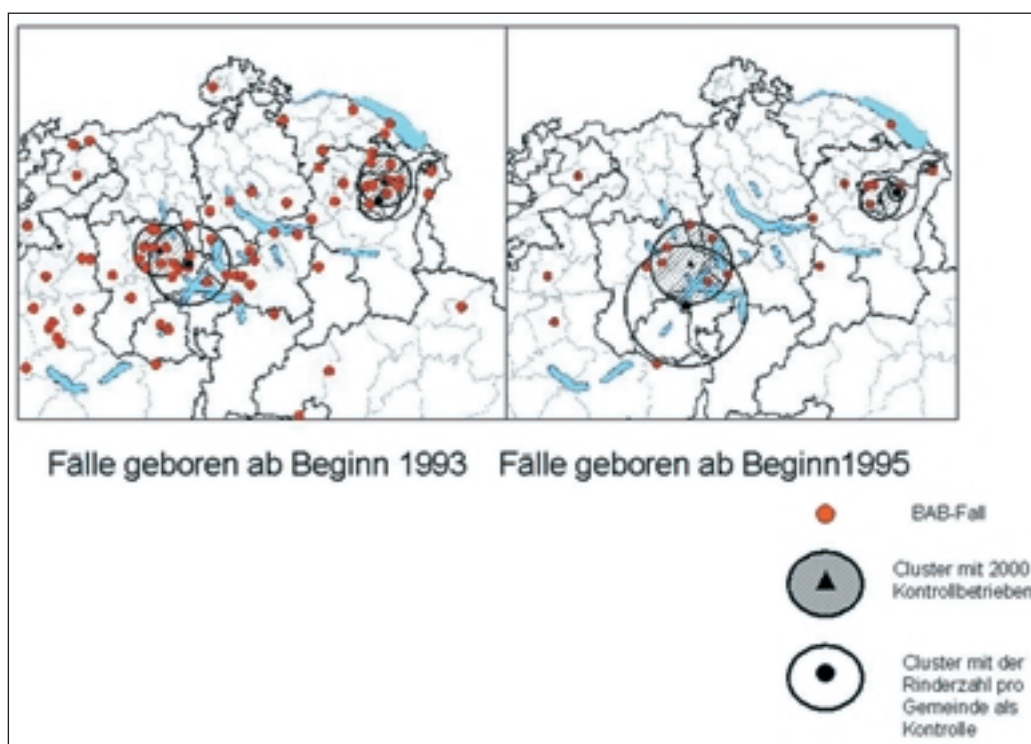


Abbildung 3: Karten der bis Ende Juni 2002 diagnostizierten BSE-Fälle nach Geburtsdatum. Lage der Cluster mit unterschiedlichen Kontrollgruppen (Datensatz B). Die Signifikanzwerte sind in Tabelle 2 angegeben. GG25© 2002 swisstopo (BA024631).

Tabelle 2: Beschreibung der mit Datensatz A und B gefundenen Cluster. Als Kontrollen diente entweder die Rinderzahl pro Gemeinde (Pop.) oder eine Zufallsauswahl von 2000 Betrieben. Cluster in gleichen Regionen sind mit der selben Nummer (Appenzell = a, Luzern = b, Waadt/Neuenburg = c, Waadt/Freiburg = d) gekennzeichnet. Weitere Angaben für alle Cluster: Die Zahl der BSE-Fälle (Fälle) im jeweiligen Zeitraum, die Zahl der Gemeinden pro Cluster (Gemeinden), der Signifikanzwert der Spatial-Scan Statistik (p).

BSE-Fälle	Kontrolle	Region	Fälle	Gemeinden	p
BAB A	Pop.	a	14	10	0.001
		b	19	42	0.002
BAB B	Pop.	a	17	11	0.001
		b	16	8	0.001
BAB 93	2000 Kontrollen	a	19	19	0.001
		b	18	29	0.001
BAB 93	Pop.	a	19	19	0.003
		b	12	8	0.033
BAB 95	Pop.	a	5	1	0.001
		b	12	71	0.064
BAB 95	2000 Kontrollen	a	8	8	0.003
		b	11	68	0.033
BBB A	Pop.	c	12	16	0.007
		d	19	112	0.029
BBB B	Pop.	c	11	22	0.033
		d	25	127	0.003

getrennten Zeiträumen (Abb. 3). Dabei verändert das Cluster im Kanton Luzern seine Lage und Grösse und ist knapp nicht mehr signifikant, das Cluster in Appenzell bleibt dagegen stabil (Tab. 2). Bei Beschränkung auf die 89 Fälle mit Geburtsdatum von Anfang 1993 bis Anfang 1995 zeigt sich ein signifikantes Cluster in Luzern, während das Cluster in Appenzell mit $p = 0.06$ knapp nicht signifikant ist (Ergebnisse nicht dargestellt).

Die Lage und Ausdehnung der Cluster für die nach 1993 geborenen BAB-Fälle veränderte sich, je nachdem ob die Berechnungen mit den 2000 Kontrollbetrieben oder der Anzahl der Rinder pro Gemeinde durchgeführt wurden. Da die Ergebnisse für diese Cluster bei jeder Kontrollgruppe anders ausfallen, sollten die Ergebnisse dieser Berechnungen mit Vorsicht interpretiert werden. Gleichfalls ist zu berücksichtigen, dass die Zeitintervalle «willkürlich» gewählt sind und sich nicht an der Einführung weiterreichender Massnahmen zur Bekämpfung der BSE orientieren. Jedoch ist die Zahl der nach dem Mai 1996 (Verbrennung aller Risikomaterialien) geborenen BSE-Fälle zu gering für eine Analyse, und die gewählte Einteilung spiegelt die Entwicklung über die Zeit wieder.

Für die 36 BAB-Fälle, die zwischen dem 1.12.1990 und Anfang 1993 geboren wurden, wurde kein signifikantes Cluster entdeckt (Ergebnisse nicht dargestellt). Die Lage und Ausdehnung der Cluster mit BBB-Fällen unterscheidet sich erwartungsgemäss kaum von den Ergebnissen mit Datensatz A. Die genauen Angaben zu Lage und Grösse, sowie hinsichtlich der Anzahl der in den Clustern gefundenen Fälle und der Anzahl der betroffenen

Gemeinden sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Bei der angewandten Methode besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse von der zugrundeliegenden Verteilung der Gemeindemittelpunkte beeinflusst sind. Zur Zeit werden weitere räumliche Analysen auf der Grundlage jetzt erhobener exakter Lokalisationen der Fall- und Kontrollbetriebe durchgeführt. Auf Grundlage dieser neueren Ergebnisse könnten sich, besonders da weitere Fallbetriebe in den schon untersuchten Clustern hinzugekommen sind, weitere Folgeuntersuchungen als sinnvoll erweisen.

Diskussion

Lage der Cluster

Die Clusteranalyse (Datensatz A) wurde aufgrund der Beobachtung an einer kartographischen Darstellung der BAB-Fälle durchgeführt, wonach es Häufungen dieser Fälle in den Kantonen Luzern und Appenzell gab (Doherr et al., im Druck). Das Ziel war, diese Beobachtung zu prüfen und bei Vorliegen von Clustern in der Folge Arbeitshypothesen für mögliche Gründe für das gehäufte Auftreten von BAB-Fällen in diesen Regionen zu erstellen. Die Lage und Ausdehnung der gefundenen BAB-Cluster erwiesen sich mit unterschiedlichen Kontrollgruppen als stabil – ein gutes Zeichen, dass diese Häufung von Fällen wirklich bedeutsam ist. Was hat sich nun durch die wiederholte Berechnung mit neueren Daten verändert? Es wurde durch die neuen Berechnungen bestätigt, dass es in den Regionen, welche schon mit Datensatz A

identifiziert wurden, eine Häufung von Betrieben gibt, auf denen mindestens ein Rind mit dem BSE-Erreger angesteckt wurde. Jedoch variiert die Lage und Ausdehnung dieser Clustergebiete so stark, dass sich unterschiedliche Fall- und Kontrollgruppen aus beiden Datensätzen für nachfolgende Untersuchungen ergeben. So würden z. B. unterschiedliche Fälle in eine Futtermittelanalyse eingeschlossen. Zusätzlich ist durch die neuen Ergebnisse der Zeitraum des Auftretens dieser Cluster weiter einzugrenzen: Eine denkbare Interpretation ist, dass das erhöhte Expositionsrisiko von Tieren in diesen Regionen nicht ab Dezember 1990 bestand, sondern später erwuchs, und zwar zwischen dem Januar 1993 und Anfang 1995 für die Region in Luzern. Das Cluster in Appenzell umfasst besonders Fälle mit einem Geburtsdatum ab Anfang 1995.

BBB-Cluster

Noch wenig Beachtung fanden die Häufungen der BBB-Fälle. Diese könnten theoretisch einen Hinweis auf den Ursprung der Epidemie geben. Tatsächlich werden die Cluster jedoch eher von den BBB-Fällen mit Geburtsdatum nach 1989 gebildet. Auch wenn die Untersuchungen hinsichtlich der verwendeten Futtermittel zusätzlich durch die, im Vergleich zu den BAB-Fällen, noch weiter in die Vergangenheit reichenden Zeiträume erschwert werden, können aus der Untersuchung dieser Fälle nützliche Kenntnisse über die Verbreitung der BSE zu Beginn der Epidemie gewonnen werden.

Epidemiologische Untersuchungen

Die epidemiologischen Untersuchungen nach Identifizierung der Cluster mit Datensatz A beschäftigten sich mit mehreren denkbaren Ursachen: Regionale Unterschiede in (a) der Befolgung des Fütterungsverbot von Dezember 1990, (b) der Krankheitsüberwachung durch die kantonalen Veterinärbehörden, (c) den Rezepturen und Produktionsmethoden der Futtermöhlen, (d) Verfütterung von Geflügel- oder Schweinefutter an Wiederkäuer und (e) der Wahrscheinlichkeit der produktionsabhängigen, zufälligen Kontamination von Rinderfutter mit FKM-haltigem Futter für andere Tierarten. Die drei letzten Punkte werden, da sie die Ansteckung über Futtermittel behandeln, gemeinsam diskutiert.

Einhaltung des Fütterungsverbot von Fleischknochenmehlen an Wiederkäuer

Diese Häufungen von BAB-Fällen treten in einem Abstand von 3 bis 5 Jahren zum Fütterungsverbot

von FKM an Wiederkäuer vom Dezember 1990 auf. Daher scheint einer der denkbaren Gründe für das Auftreten von BAB-Fällen, die Verwendung von vor dem Fütterungsverbot hergestellten Futtermitteln, die nach diesem Verbot weiter verwendet wurden, zur Erklärung dieser Cluster nicht stichhaltig. Eine derart lange Lagerhaltung von Futtermitteln ist auf landwirtschaftlichen Betrieben mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschliessen. Zudem besteht kein Hinweis, dass es regionale Unterschiede in der Umsetzung bei der Einführung des Fütterungsverbot gab (Doherr et al., im Druck).

Krankheitsüberwachung

Innerhalb der Clusteranalyse mit Datensatz A wurde überprüft, ob eine höhere Meldebereitschaft von BSE-Verdachtsfällen in den Clusterregionen besteht, oder die Erkennung von klinischen BSE-Fällen in diesen Gebieten besser ist als anderswo. Dann wäre diese Häufung von Fällen also als ein Ergebnis einer guten Krankheitsüberwachung anzusehen. Als Ergebnis gab es auf kantonaler Basis keine Anzeichen für eine häufigere Meldung von klinischen BSE-Verdachtsfällen aber einen erhöhten Anteil BSE-positiver Tiere innerhalb dieser klinischen Verdachtsfälle aus den Kantonen, in denen die BAB-Cluster festgestellt wurden (Doherr et al. im Druck). Diese Beobachtung kann im Sinne einer besseren Erkennung von klinischen BSE-Fällen interpretiert werden. Dem lässt sich entgegenhalten, dass immerhin ein Viertel der Fälle aus diesen Kantonen auf Betrieben in anderen Kantonen gefunden wurden (klinische Fälle und Fälle aus der aktiven Überwachung). Zudem sind ein Fünftel der Fälle, die innerhalb der Kantone mit BAB-Clustern entdeckt wurden, im Rahmen der aktiven Überwachung gefunden worden. Hier gibt es keine Gründe, regionale Unterschiede in der Überwachungsqualität zu vermuten. Daher ist davon auszugehen, dass regionale Unterschiede in der Krankheitsüberwachung einen sehr geringen Einfluss auf das Auftreten der BAB-Cluster hatten.

Schweinehaltung

Einschneidende Veränderungen der Ergebnisse der Untersuchung der Schweine- und Rinderhaltungsstruktur durch den Einschluss einer grösseren Zahl von BAB-Fällen und die resultierenden leichten Veränderungen in Lage und Grösse der Cluster gegenüber den vorherigen Studien sind kaum zu erwarten. Daher sollte versucht werden, weitere spezifische Merkmale der Fallbetriebe zu erarbeiten, dies besonders hinsichtlich des Zugangs dieser Tiere zu Hühner- oder Schweinefutter.

Kontamination von Rinderfutter mit FKM-haltigen Futtermitteln

Die gefundenen Unterschiede in der Schweinehaltung mit einer grösseren Schweinedichte in den Clusterregionen sind ein Hinweis darauf, dass das Auftreten der BAB-Cluster mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Kreuzkontaminationen in den Clusterregionen zu erklären ist. Mindestens folgende zwei Beobachtungen veranlassen zur vorsichtigen Interpretation dieses Untersuchungsergebnisses: Zum ersten gibt es in anderen Landesregionen ähnliche Strukturen in der Schweine- und Rinderhaltung wie in den Clusterregionen. Dass hier keine BAB-Cluster gefunden wurden, deutet zumindest auf zusätzliche Einflussfaktoren für das Entstehen der Cluster hin. Zweitens ist der Zusammenhang zwischen der Schweinezahl und der Wahrscheinlichkeit von Kreuzkontamination, wenn man diesen auf Gemeindeebene untersucht, zwar wahrscheinlich, aber die vermutete Korrelation bedarf noch einer Klärung.

So zeigten Untersuchungen aus England ebenfalls, dass ein Zusammenhang zwischen Schweinedichte

und dem Auftreten von BSE-Fällen, welche nach dem Fütterungsverbot von FKM mit Wiederkäuerbestandteilen an Wiederkäuer von 1988 geboren wurden, bestand (Stevenson et al., 2000). Es bleibt jedoch ein gewisses Fragezeichen, da derartige räumliche Zusammenhänge nicht für den einzelnen Erkrankungsfall eine kausale Erklärung liefern müssen (Thrusfield, 1997). Aus diesem Grund ist auch eine weitere epidemiologische Untersuchung der in den neueren Untersuchungen aufgezeigten Cluster anzustreben. So wird auf Grundlage der neuen Daten die schon begonnene Untersuchung der Fütterungsgeschichte der Einzeltiere fortgesetzt, da die ursprünglich in die Studie eingeschlossene Fallzahl als gering anzusehen ist. Zudem kann jetzt eine weitere zeitliche Unterteilung erfolgen. Diese Untersuchungen sind jedoch sehr aufwendig, komplex und führen nicht immer zu einem verwertbaren Ergebnis. Ein weiterer Ansatzpunkt ist, die Futtermühen in diesen Regionen auf räumliche Zusammenhänge mit dem Auftreten von BAB-Fällen zu prüfen und Eigenarten im Produktions- und Auslieferungsprozess dieser Mühen zu untersuchen.

Literatur

Anderson R.M., Donnelly C.A., Ferguson N.M., Woolhouse M.E., Watt C.J., Udy H.J., MaWhinney S., Dunstan S.P., Southwood T.R., Wilesmith J.W., Ryan J.B., Hoinville L.J., Hillerton J.E., Austin A.R., Wells G.A.: Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 1996, 6594:779–88.

Carpenter T.E.: Methods to investigate spatial and temporal clustering in veterinary epidemiology. *Prev. Vet. Med.* 2000, 48:303–320.

Doherr M.G., Hett A.R., Rüfenacht J., Zurbriggen A., Heim D.: Geographic clustering of BSE cases born after the feed ban in Switzerland. in press.

Hett A.R., Rüfenacht J., Heim D., Zurbriggen A., Doherr M.G.: Assessment of feed-related risk factors for spatial BSE clustering in Switzerland. in press

Kulldorff M., Nagarwalla N.: Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med.* 1995, 8:799–810.

Kulldorff M.: A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods* 1997, 26:1481–1496.

Pickle L.W., Mungiole M., Jones G.K., White A.A.: Exploring spatial patterns of mortality: the new atlas of United States mortality. *Stat. Med.* 1999, 23:3211–3220.

Stevenson M.A., Wilesmith J.W., Ryan J.B., Morris R.S., Lawson A.B., Pfeiffer D.U., Lin D.: Descriptive spatial analysis of the epidemic of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain to June 1997. *Vet. Rec.* 2000, 147: 379–84.

Thrusfield M.: *Observational Studies*. In: *Veterinary Epidemiology*. Ed. M. Thrusfield, Blackwell Science Ltd, Coventry, 1997, 220–256.

Korrespondenzadresse

Dr. H. Schwermer, Bundesamt für Veterinärwesen, Schwarzenburgstrasse 161, CH 3003 Bern-Liebefeld
 Fax: +41 (0)31 323 95 43, Mail: heinzpeter.schwermer@bvet.admin.ch

Manuskripteingang: 30. August 2002

In vorliegender Form angenommen: 20. September 2002