

Objektivierung der Symptomatik bei BSE mittels Bayes Theorem*

M. Hässig¹, B. Urech Hässig², G. Knubben-Schweizer

¹Abteilung Ambulanz und Bestandesmedizin, Departement für Nutztiere der Universität Zürich

²Simultec AG, Zürich

*Herrn Prof. Dr. Ueli Braun zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

Zusammenfassung

In der klinischen Epidemiologie findet das Bayes Theorem zur besseren Objektivierung des klinischen Handelns immer mehr Verwendung. Hier wird gezeigt, wie auch unübliche Untersuchungen bei der BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie), wie das Lärmerzeugen mit Pfannendeckeln, durchaus objektiv ausgewertet werden können. Mit Hilfe der dabei berechneten Wahrscheinlichkeitsrate kann auch eine Rangfolge der Wichtigkeit von klinischen Symptomen erstellt werden. Lichtempfindlichkeit ist das wichtigste Symptom bei BSE.

Schlüsselwörter: BSE, Symptomatik, Bayes Theorem

Objectivity of BSE symptoms using Bayes theorem

In clinical epidemiology the Bayes theorem finds ever more use to render clinical acting more objective. It is shown that unusual examinations of BSE (bovine spongiform encephalopathy) as noise producing with ladle covers may quite objectively be evaluated. With the help of the likelihood ratio computed thereby, also a ranking of importance (clinical utility) of symptoms can be provided. The single most important symptom for BSE is photosensibility.

Keywords: BSE, symptoms, Bayes theorem

Einleitung

Klinisches Handeln kann vereinfacht umschrieben werden, dass ein Tier, wenn es dem Tierarzt vorgestellt wird, auf Grund der Anamnese für eine bestimmte Krankheit, eine vorgängige Wahrscheinlichkeit besitzt. Durch einen Test, beziehungsweise eine Untersuchung wird der Tierarzt seine Vermutung im positiven Testausgang, auch nachgängige Wahrscheinlichkeit genannt, bestätigt oder im negativen Testausgang verworfen sehen. Der Testausgang ist abhängig von der Qualität des Tests eine bestimmte Krankheit zu erkennen oder zu verwerfen. Um die einzelnen Fakten, wie zum Beispiel Falldefinition, Anamnese oder Bestandesuntersuchung miteinander verknüpfen zu können, stehen verschiedene epidemiologische Modelle zur Verfügung. Eines davon ist das Bayes Theorem, welches in der klinischen Epidemiologie breite Anwendung findet. Das Bayes Theorem stellt einen konzeptionellen, quantitativen Ansatz zur Erfassung

klinischen Handelns dar (Thomas Bayes, 1702 bis 1761, England; Stewart, 1997; Matthews, 1997). Es basiert auf den Logik-Ansätzen der Induktion von Imanuel Kant, umgesetzt durch den schottischen Philosophen David Hume im 18. Jahrhundert und wurde von Sir Austin Bradford Hill in Kriterien für die Kausalität festgehalten (Hill, 1965; Morabia, 1991). Klinisches Handeln ist immer einer gewissen Ungenauigkeit unterworfen und beruht letztendlich auf Wahrscheinlichkeiten. Auf Grund eines bestimmten Symptoms hat der Patient eine Wahrscheinlichkeit P (vorgängige Wahrscheinlichkeit, anterior probability), dass sein Zustand durch eine bestimmte Krankheit verursacht worden ist. Ist diese Wahrscheinlichkeit genügend hoch, dass sie eine gewisse Schwelle (threshold level), überschreitet, wird der Untersuchende keine weiteren Abklärungen unternehmen. Er wird das Resultat einer Diagnose zuordnen und gegebenenfalls zum Handeln beziehungsweise zur Therapie schreiten. Erreicht die vorgängige Wahrscheinlichkeit diesen Schwellenwert

566 Originalarbeiten

nicht, werden weitere Untersuchungen vorgenommen mit dem Ziel, diese über oder unter den Schwellenwert des Handelns zu bringen. Die Wahrscheinlichkeit nach dem Test wird nachgängige Wahrscheinlichkeit (posterior probability) genannt. Inwieweit eine diagnostische Abklärung die nachgängige Wahrscheinlichkeit beeinflusst, hängt von der Sensitivität und Spezifität des Testsystems sowie der Prävalenz der zu untersuchenden Krankheit ab. Bei der BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie) wurden alle Risikotiere gemäss Schweizerischem Tierseuchengesetz einem Labortest unterzogen. Die klinische Untersuchung spielte hier keine Rolle. In allen anderen Fällen, in denen nur bei klinischen Auffälligkeiten eine Laboruntersuchung vorgenommen wurde, spielte das Wissen um die Qualität einer klinischen Untersuchung eine wesentliche Rolle.

Gestützt auf die klinischen Daten aus den Arbeiten von Braun et al. (Braun et al., 1997; Korth et al., 1997; Braun et al., 1998; Braun et al., 1998a; Braun et al., 1998b; Fratzer et al., 1998; Braun et al., 1999a; Braun et al., 1999b; Braun, 2002; Braun et al., 2009) über BSE mit der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Tests belegt sind, soll die Funktionsweise des Bayes Theorem erklärt werden.

Material und Methoden

Daten

Anhand der vorliegenden Daten wurden die Sensitivität (Anteil erkrankter Individuen mit richtig positivem

Testresultat gegenüber allen Erkrankten, in Prozent) und die Spezifität (Anteil gesunder Individuen mit richtig negativem Testresultat gegenüber allen Gesunden, in Prozent) ausgewertet.

Details der Auswertung finden sich bei Hässig, 1999:

$$P(T+) = P(T+|K) * P(K) + P(T+|G) * P(G)$$

oder

$$= \text{Sensitivität} * \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) * (1 - \text{Prävalenz})$$

(Die allgemeine stochastische Notation $P(A | B)$ wird gelesen als: die Wahrscheinlichkeit, dass A eintritt, wenn B gegeben ist. T + = Test positiv, T- = Test negativ, K = krank, G = gesund, * = Multiplikation).

Verallgemeinert entspricht dies:

Nachgängige Rate = vorgängige Rate * Wahrscheinlichkeitsrate

Um das Bayes Theorem zu berechnen, wurden folgende Transformationen verwendet:

$$\text{Wahrscheinlichkeitsrate bei negativem Test} = \frac{P(T-|K)}{P(T-|G)} = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$$

$$\text{Wahrscheinlichkeitsrate bei positivem Test} = \frac{P(T+|K)}{P(T+|G)} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}}$$

$$\text{Rate} = \frac{\text{Prävalenz}}{1 - \text{Prävalenz}}$$

Tabelle 1: Berechnung der nachgängigen Wahrscheinlichkeit nach Bayes Theorem der BSE Symptome (Braun, 2002). Vorgängige Wahrscheinlichkeit = 28.6%.

Symptom	Sensitivität	Spezifität	nachgängige Prävalenz Test neg.	nachgängige Prävalenz Test pos.
Lichtempfindlichkeit	44.9	95.5	18.7	80.0
Ohren/Augen Hypermotilität	36.7	95.4	21.0	76.1
Lecksucht	30.6	95.4	22.5	72.7
Speicheln	30.6	90.9	23.4	57.4
Lärmempfindlichkeit	83.7	72.7	8.2	55.1
Hypersensibilität u. Hyperbeweglichkeit	85.7	63.6	8.3	48.5
abnormes Verhalten u. gestörtes Sensorium	94	45.4	5.0	40.8
Hypersensitivität der Haut	98	40.9	1.9	39.9
Hypertaktilität	98	40.9	1.9	39.9
gestörte Sensitivität u. Bewegung	89.8	36.4	10.1	36.1
abnormes Verhalten u. abnorme Bewegung	87.8	36.4	11.8	35.6
Ataxie	91.1	31.8	10.1	34.8
Exzitation	96	27.3	5.5	34.6
abnorme Bewegung	91.8	27.3	10.7	33.6

Ergebnisse

Als vorgängige Prävalenz wurden 28.6% angenommen, da dieser Wert die BSE positiven Kühe im untersuchten Kollektiv von Braun et al. (s. oben) enthielt. Die Auswertung ist in Tabelle 1 dargestellt. Es hat sich gezeigt, dass Lichtempfindlichkeit das wichtigste klinische Symptom darstellt. Es verändert die Wahrscheinlichkeit von 28.6% auf 80.0%.

Diskussion

Klinische Epidemiologie kann nur betrieben werden, wenn gute und gesicherte klinische Daten vorliegen. Die Arbeiten von U. Braun (s. oben) stellen derartige Daten zur Verfügung, die noch weiter objektiviert werden können, um die Wichtigkeit der einzelnen Symptome darzustellen. Die Wahrscheinlichkeitsrate, likelihood ratio, wird im Englischen auch utility, Wichtigkeit genannt (Hässig 1999). Da das Bayes Theorem mit Raten rechnet, welche im Gegensatz zu Proportionen, wie die Prävalenz, alle Werte zwischen -∞ und +∞ annehmen können, ist es möglich die Wahrscheinlichkeitsraten der einzelnen Tests miteinander zu multiplizieren. Eine Kuh, die theoretisch in allen Symptomen für BSE gemäss Untersuchungsgang positiv ist, hätte eine nachgängige Prävalenz von 99.99%. In verschiedenen klinischen Settings hat sich gezeigt, dass bei zirka 30 klinischen Parametern das Maximum an Aussagekraft erreicht ist, danach nimmt die nachgängige Prävalenz wieder ab, da falsch positive wie auch falsch negative Testresultate an Gewicht gewinnen. Auch aus diesem Grund ist es wichtig, den richtigen klinischen Untersuchungsgang wie ihn U. Braun am Beispiel von BSE aufgezeigt hat, einzuschlagen.

Literatur

Braun U.: Klinische Symptome und Diagnose von BSE. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2002, 144: 645–652.

Braun, U., Tschuor A., Hässig M., Frantza S., Berli E., El Gedaily A., Franscini N., Matthey U., Zahn R.: Untersuchung von BSE-Nachkommen auf Protease-resistentes Prion Protein (PrPres) im Blut. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2009, 151: 433–436.

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: 198–200.

Braun U., Abgottspon S., Gubler E., Schweizer T.: Decreased sedation by xylazine and high blood pressure in cows with BSE. Vet. Rec. 1999, 144: 715–717.

Braun U., Schicker E., Hörnlmann B.: Diagnostic reliability of clinical signs in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. Vet. Rec. 1998, 143: 101–105.

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., Schicker E., Pusterla N., Schönmann M.: Klinische Befunde bei 50 Kühen mit boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE). Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 1998, 111: 27–32.

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

Fatzer R., Ehrensperger F., Heim D., Schmidt J., Schmitt A., Braun U., Vandeveld M.: Untersuchungen an 182 Nachkommen von an boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Kühen in der Schweiz. Teil 2: Epidemiologische und pathologische Befunde. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1998, 140: 250–254.

Hässig M.: Vorgehen in Betrieben mit gehäuften Verwerfen beim Rind. Habilitation Universität Zürich, 1999.

Hill A.B.: The environment and disease: Association or causation? Proc. R. Soc. Med. 1965, 58: 295–300.

Korth C., Stierli B., Streit P., Moser M., Schaller O., Fischer R., Schulz-Schaeffer W., Kretzschmar H., Raeber A., Braun U.: Prion (PrPSc)-specific epitope defined by a monoclonal antibody. Nature 1997, 390:74–77.

Matthews R.: How right can you be? New Scientist 1997, 2072: 28–33.

Morabia A.: On the origin of Hill's causal criteria. Epidemiology 1991, 2: 367–369.

Stewart I.: Mathematische Unterhaltung. Spektrum der Wissenschaft 1997, 7: 8–10.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. vet. M. Hässig
MPH FVH Nutztiere Dipl. ECBHM & ECVPH
Departement für Nutztiere,
Abteilung Ambulanz und Bestandesmedizin
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
E-Mail: mhaessig@vetclinics.uzh.ch

Manuskripteingang: 12. Februar 2011
Angenommen: 4. April 2011