

Durch koordinierte Feldstudien zum gemeinsamen Ziel

Epidemiologische Untersuchungen in Wildtierpopulationen

von Franz J. Conraths¹, Andreas Fröhlich¹, Matthias Kramer¹ und Susan Mouchantat²

Ziel dieses Artikels ist es, aus epidemiologischer Sicht auf einige Grundlagen zur Planung von Feldstudien an Wildtieren hinzuweisen, auf Besonderheiten einzugehen, die sich bei Untersuchungen in Wildtierpopulationen ergeben können, sowie bei ausgewählten Infektionskrankheiten und Zoonosen für eine überregional oder bundesweit einheitliche Studienplanung zu werben. Das Institut für Epidemiologie des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) bietet seine Unterstützung bei der Planung, Koordination und Auswertung solcher Studien an.

Bei einem gemeinsam vom FLI und dem Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung im Forschungsverbund Berlin e. V. veranstalteten Workshop, der im November 2011 stattfand, wurde deutlich, dass in Deutschland an zahlreichen Institutionen Wildtiere unter vielfältigen Aspekten und teilweise interdisziplinär untersucht werden. Zoonosen und andere Infektionen, für die Wildtiere als Reservoir und Infektionsquelle auch für Haustiere dienen können, spielen dabei eine wesentliche Rolle. Trotz der Vielzahl der beteiligten Untersuchungseinrichtungen und Projekte ist es bei einigen Infektionskrankheiten schwierig, die epidemiologische Situation für Deutschland oder zumindest für größere Regionen zuverlässig einzuschätzen, weil Untersuchungen häufig lokal durchgeführt werden und oft auch dann nicht koordiniert sind, wenn in verschiedenen Gebieten zur gleichen Fragestellung gearbeitet wird.

Studientypen und ihre Eignung für epidemiologische Untersuchungen bei Wildtieren

Beobachtende und Interventionsstudien
Epidemiologische Untersuchungen bei Wildtieren werden häufig als beobachtende Stu-

dien durchgeführt, d. h. es wird kein gezielter Eingriff in die Exposition gegenüber einem Risikofaktor (z. B. einem Krankheitserreger) vorgenommen, sondern lediglich beobachtet, ob und ggf. wie Exposition und Erkrankung in Beziehung stehen [1]. Diese Studien sind also nicht experimentell. Typischerweise werden solche beobachtenden Studien als Screening, Prävalenz-, Fall-/Kontroll-, Kohortenstudie oder in Form eines Monitorings durchgeführt.

Soll eine Infektionskrankheit bei Wildtieren bekämpft werden, z. B. durch orale Immunisierung oder Behandlung mit einer gegen den Erreger wirksamen Substanz, aber auch durch verstärkte Bejagung oder Beeinträchtigung der

wird eine je nach Fragestellung hinreichend große Stichprobe mit dem Ziel untersucht, neue Fälle einer Krankheit zu entdecken. Ein Screening ist dabei in der Regel eine einmalige, zeitlich begrenzte oder auf einen Stichtag bezogene Studie. Im Vordergrund steht nicht primär die endgültige Diagnose im Einzelfall. Es kommt vielmehr darauf an, mit großer Sicherheit alle wirklichen Krankheitsfälle zu entdecken. Dabei wird ein gewisser Anteil falsch-positiver Befunde, die es selbstverständlich abzuklären gilt, zunächst in Kauf genommen. Wenn darauf abgezielt wird, Krankheitsfälle auch dann nachzuweisen, wenn die Prävalenz oder Inzidenz gering ist, sind entsprechend große Stichprobenumfänge erforderlich. Bei Screenings wird häufig keine Zufallsstichprobe untersucht, sondern man beprobt – wenn möglich – gezielt Tiere, bei denen der äußere Anschein, eine Erkrankung oder Todesfälle die Chance erhöhen, Fälle der interessierenden Krankheit zu entdecken. In diesen Fällen verbietet es sich, anhand der untersuchten Stichprobe eine Prävalenzschätzung für die gesamte Population vorzunehmen; eine Überschätzung der Prävalenz wäre die Folge. Serologische Screenings werden im Wildtierbereich relativ häufig verwendet, um herauszufinden, ob bestimmte Wildtierarten oder -populationen sich mit einem oder mehreren Erregern immunologisch auseinandergesetzt haben und geben indirekt Auskunft über die räumliche, ggf. auch zeitliche Erregerverbreitung in einem Gebiet.

Foto

Reproduktion, so sind Interventionsstudien erforderlich, mit denen die Wirksamkeit der geplanten Bekämpfungsmaßnahmen gezeigt wird.

Im Zuge laufender Bekämpfungsprogramme bei Wildtieren ist auch eine kontinuierliche Überwachung mit dem Ziel der Steuerung der Interventionsmaßnahmen erforderlich. Die entsprechenden Untersuchungen werden als „Surveillance“ bezeichnet.

Screening

Bei einem Screening interessiert die Frage, ob eine bestimmte Krankheit in der Population im Studiengebiet vorkommt. Zu diesem Zweck

Prävalenzstudie

Das Ziel einer Prävalenzstudie besteht darin, den Anteil der Merkmalsträger (z. B. infizierte oder erkrankte Tiere) bezogen auf die gesamte Population zu schätzen. Prävalenzstudien werden in aller Regel mit Hilfe von Stichprobenuntersuchungen durchgeführt, da im Wildtierbereich – bis auf wenige Ausnahmen z. B. bei seltenen vom Aussterben bedrohten Wildarten – die genaue Zahl der Individuen im Habitat nicht bekannt und ein großer Teil der Population für eine Beprobung nicht zugänglich ist. Wenn von der Prävalenz in der Stichprobe auf die Prävalenz in der gesamten Population geschlossen werden soll, ist zu beachten, dass jedes Tier die gleiche Chance

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Epidemiologie, Wusterhausen

² Nachwuchsgruppe „Wildtierkrankheiten“, Greifswald – Insel Riems

haben muss, in die Stichprobe zu gelangen (Zufallsstichprobe).

Es ist dringend zu empfehlen, bereits bei der Planung einer Prävalenzstudie zu prüfen, ob diese Voraussetzungen zumindest näherungsweise erfüllt sind. Bei Untersuchungen an Wildtieren sollte beachtet werden, dass eine Zufallsauswahl im engeren Sinne z. B. bei der Jagd nicht gegeben ist, da Jäger Tiere in der Regel nicht nach dem Zufallsprinzip erlegen, sondern im Rahmen der Hege Zielsetzungen verfolgen, was zu Verzerrungen von direkten Erkenntnissen aus Stichproben führen kann (vgl. Kapitel „Untersuchungen anhand von Stichproben“). Um mit Hilfe der Jagd eine annähernd zufällige Stichprobe zu erhalten, muss für das gesamte Studiengebiet ein örtlicher Jagddruck ausgeübt werden, welcher der örtlichen Populationsdichte entspricht, damit jedes Tier der Population die gleiche Chance erhält, in die Stichprobe zu gelangen. Wo mehr Tiere der interessierenden Wildarten vorhanden sind, muss also stärker bejagt (und beprobt) werden. Auch typische Verhaltensmuster bestimmter Wildtierarten (z. B. Tag- oder Nachtaktivität, „heimliche“ Lebensweise) und Sozialstrukturen in Wildtierpopulationen (z. B. Rangfolge von Tieren in Schwarzwild-Rotten) sind beim Studiendesign zu beachten.

Darüber hinaus muss bei Infektionskrankheiten in Wildtierpopulationen damit gerechnet werden, dass sich räumliche Häufungen (Cluster) bilden, was zu einer differenzierteren (meistens örtlichen) Betrachtung der Prävalenz Anlass gibt.

Prävalenzstudien sind relativ preiswert und von kurzer Dauer. Wenn eine repräsentative Studienpopulation (Stichprobe) verwendet wird, sind verallgemeinernde Rückschlüsse auf die Zielpopulation möglich. Prävalenzstudien beschreiben allerdings im Wesentlichen einen Status (z. B. im Bundesland A sind 20 Prozent der Füchse mit dem Kleinen Fuchsbandwurm *Echinococcus multilocularis* infiziert). Sie tragen kaum zur Ursachenforschung bei und sind weniger zur Untersuchung seltener Krankheiten und von Erkrankungen mit kurzer Dauer geeignet.

Fall-/Kontrollstudie

Bei der Fall-/Kontrollstudie wird eine Gruppe von erkrankten Tieren, die sogenannten „Fälle“, mit einer Gruppe von nicht erkrankten Tieren, den sogenannten „Kontrollen“ verglichen. Dabei wird untersucht, ob sich die Gruppen in der Vergangenheit im Hinblick auf die Exposition gegenüber einem potenziellen Risikofaktor unterschieden haben.

Fall-/Kontrollstudien sind bei Wildtieren gut durchführbar, beispielsweise durch Untersuchung nach der Erlegung oder dem Auffinden toter Tiere (z. B. im Rahmen von

Fallwildstudien) und Erhebung von Daten zu bestimmten potenziellen Risikofaktoren wie geografische Herkunft, Alter, Geschlecht, Nachweis bestimmter Infektionserreger oder von spezifischen Antikörpern, Nachweis einer Belastung mit Pestiziden, Schwermetallen etc. Zu den Vorteilen dieses Studientyps gehören die relativ geringen Kosten, eine gute Prakti-

Foto

kabilität und eine relativ kurze Studiendauer. Auch können seltene Krankheiten und solche mit langer Latenzzeit mit Fall-/Kontrollstudien untersucht werden. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studien und weil oft nicht sicher bestimmt werden kann, ob die Exposition gegenüber einem potenziellen Risikofaktor („Ursache“) der Erkrankung („Wirkung“) vorausging, haben Fall-/Kontrollstudien nur begrenzten Wert für die Kausalitätsprüfung. Meist werden ihre Ergebnisse verwendet, um Hypothesen zur Kausalität aufzustellen, die dann mit anderen Mitteln geprüft werden müssen. Da das Verhältnis von Fällen zu Kontrollen mehr oder weniger willkürlich festgelegt wird, ist es nicht möglich, aus Fall-/Kontrollstudien das relative Risiko einer Infektion zu schätzen. Darüber hinaus kommt es entscheidend darauf an, dass bei der Auswahl von Fällen und Kontrollen die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gewahrt wird. Dabei kann es auch auf die Vergleichbarkeit von Faktoren ankommen, die nicht explizit in die Auswertung eingehen (z. B. Alter der Tiere in der Fall- und Kontrollgruppe).

Kohortenstudie

Bei einer Kohortenstudie wird eine Studienpopulation über einen festgelegten Zeitraum beobachtet und das Eintreten interessierender Ereignisse wie Infektionen, Erkrankungen oder Todesfälle festgehalten. Im einfachsten Fall ist dabei zu Beginn des Studienzeitraums für jedes Tier bekannt, ob es gegenüber einem

vermuteten Risikofaktor exponiert ist oder nicht, und dieser Expositionsstatus ändert sich während der Studiendauer nicht. Somit lässt sich die Studienpopulation in zwei Kohorten, eine exponierte „Risikogruppe“ und eine nicht exponierte „Vergleichsgruppe“ aufteilen, die am Ende des Beobachtungszeitraums hinsichtlich des Auftretens der Krankheit verglichen werden. Liegt die Inzidenz der Krankheit in der Risikogruppe höher als in der Vergleichsgruppe, kann dies als Beleg für eine Wirkung des Risikofaktors gewertet werden. Da festgehalten wird, ob ein vermuteter Risikofaktor vor dem Eintreten der Krankheit vorhanden war, lässt sich das Prinzip, dass eine Ursache (Risikofaktor) der Wirkung (Krankheit) stets vorausgehen muss, in einer Kohortenstudie gut darstellen. Kohortenstudien haben daher einen hohen Wert für die Kausalitätsprüfung. Außerdem sind relative Risiken in Kohortenstudien direkt schätzbar.

Kohortenstudien sind bei Wildtieren oft jedoch schwer durchführbar. So ist es bei Untersuchungen an Wildtieren nur unter besonderen Bedingungen möglich, dieselben Tiere mehrfach während der Studiendauer zu untersuchen, um so Infektionen oder Erkrankungen oder die Richtigkeit der Kohortenzugehörigkeit festzustellen. Darüber hinaus kann die Exposition gegenüber einem vermuteten Risikofaktor erst im Laufe der Studie eintreten oder sich ändern (z. B. durch den Neueintrag eines Krankheitserregers oder durch Änderungen in dessen Vorkommen), sodass Tiere aus der Risikogruppe in die Vergleichsgruppe wechseln müssten oder umgekehrt. Zwar kann man solchen Phänomenen durch die Definition von „offenen Kohorten“ Rechnung tragen. Dies setzt allerdings voraus, dass zu den in die Studie aufgenommenen Tieren umfassend Daten erfasst werden, was bei Wildtieren nur in Ausnahmefällen möglich ist, z. B. bei mit Sendern ausgestatteten Tieren, die telemetrisch überwacht werden. Weitere Nachteile bestehen darin, dass Kohortenstudien sehr zeit- und kostenintensiv sind. Für die Untersuchung seltener Krankheiten sind sie wegen der Notwendigkeit extrem großer Besetzungszahlen in der Risikogruppe wenig geeignet oder nicht praktikabel. Bei Erkrankungen mit langer Latenzzeit ist eine lange Studiendauer erforderlich, damit ausreichend viele Krankheitsfälle in den Kohorten beobachtet werden können.

Monitoring und Surveillance

Neben den genannten Studien, deren Dauer von vornherein begrenzt ist, sind Monitoring und Surveillance auf das kontinuierliche Sammeln von Daten ausgerichtet.

Monitoring ist das kontinuierliche Sammeln von Daten über Gesundheits- oder Umweltparameter in einer Tierpopulation. Die

Daten sollten auf der Grundlage klar umrissener Kriterien erhoben werden. Sie sollen Änderungen der Inzidenz oder Prävalenz einer Krankheit frühzeitig anzeigen. In einigen Bundesländern werden Füchse z. B. seit vielen Jahren auf Befehl mit dem Kleinen Fuchsbandwurm *E. multilocularis* untersucht, um aus Änderungen der Prävalenz ggf. Schlussfolgerungen im Hinblick auf das Infektionsrisiko des Menschen ziehen zu können. Intervention ist jedoch kein primäres Ziel des Monitorings.

Unter **Surveillance** versteht man die aktive Seuchenüberwachung als laufende Kontrolle einer Tierpopulation mit dem Ziel, Änderungen im Gesundheitsstatus der Population frühzeitig zu erkennen und (im Unterschied zum Monitoring) durch konkrete Intervention unmittelbar zu steuern. Im Wildtierbereich werden z. B. in den von Wildschweinepest betroffenen Gebieten Untersuchungen durchgeführt, die unter den Begriff Surveillance fallen, weil sie genutzt werden, um Interventionsmaßnahmen wie die orale Immunisierung von Schwarzwild gegen die Klassische Schweinepest zu steuern.

Untersuchungen anhand von Stichproben

Stichprobenartige Untersuchungen werden häufig durchgeführt, um Ressourcen zu schonen. Bei Untersuchungen an Wildtieren ist von Bedeutung, dass Studien an der Gesamtpopulation einer bestimmten Tierart einen nicht zu vertretenden Eingriff im Hinblick auf den Natur- und Artenschutz darstellen würden und in den meisten Fällen nicht praktikabel sind. Für Zufallsstichproben, die mit Hilfe spezieller Auswahlverfahren gezogen werden, können die Methoden der induktiven Statistik angewendet werden. D. h. man schließt von den Verhältnissen in einer untersuchten Stichprobe unter Berücksichtigung bekannter und quantifizierbarer Fehler auf die Verhältnisse in der Population, aus der die Zufallsstichprobe gezogen wurde. Dabei ist folgende wichtige Voraussetzung für Zufallsstichproben zu beachten: Jedes Individuum der Grundgesamtheit muss die gleiche Chance haben, in die Stichprobe zu gelangen. Um dies im Raum gewährleisten zu können, sind zur Gewinnung von Stichproben Verfahren notwendig, die eine Zufallsauswahl so treffen, dass sie der tatsächlichen räumlichen Verteilung der Population proportional ist. Da diese Verfahrensweise häufig nicht praktikabel ist, wird bei kleinräumigen Untersuchungen der Einfachheit halber in der Grundgesamtheit eine homogene Verteilung der Merkmale unterstellt, auf die untersucht werden soll (z. B. Infektion oder Erkrankung). Eine Stichprobe ist dann repräsentativ, wenn sie die Verhältnisse in der Grundgesamtheit im Hinblick auf alle epidemiologisch bedeutsamen Faktoren widerspiegelt.

Bei genauerer Betrachtung der Voraussetzungen für eine Zufallsstichprobe wird bereits deutlich, dass es bei Untersuchungen an Wildtieren oft schwierig ist, eine echte Zufallsauswahl zu treffen. Insbesondere bei der Beprobung durch die Jagd muss mit Verzerrungen gerechnet werden, weil Wildtiere nicht nach dem Zufallsprinzip erlegt werden, sondern die Jagd bestimmte Zielsetzungen erfolgt (Hege, Interesse an Trophäen, Vermeiden von Wildschäden etc.). In jedem Fall sollte bei der Nutzung von Proben, die im Rahmen der Jagd gewonnen werden, hinterfragt werden, ob der vermutete Risikofaktor oder die interessierende Krankheit oder Infektion die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, dass das betroffene Tier in die Stichprobe gelangt. Beispielsweise wäre bei äußerlich erkennbaren Krankheiten wie Räude zu erwarten, dass betroffene Tiere mit höherer Wahrscheinlichkeit erlegt werden,

Foto

um den Wildbestand zu sanieren. Dadurch wären diese Tiere in der Stichprobe überrepräsentiert und die Prävalenz würde überschätzt. Es ist deshalb von Vorteil, alle Auffälligkeiten bei den erlegten Tieren von den Jägern vermerken zu lassen. So kann auch noch im Nachhinein die Auswahl der Tiere nachvollzogen und eine mögliche Beeinflussung der Studienergebnisse erkannt werden. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch bei Fallwilduntersuchungen mit Verzerrungen in der Stichprobe, die zur Untersuchung gelangt, gerechnet werden muss.

Räumliche Heterogenitäten sollten im Hinblick auf einen möglichen verzerrenden Einfluss ebenfalls beachtet werden. So beeinflussen die Art des Geländes sowie die Landnutzung (Siedlungen, Wald, Gewässer, Felder etc.) und die Jagd z. B. die Chance, tote Tiere aufzufinden. Zeitliche Heterogenitäten wie Schon- und Jagdzeiten, aber auch der Reproduktions-

Fazit

Die Berücksichtigung der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren legt nahe, dass epidemiologische Studien an Wildtieren unter Einbeziehung von Epidemiologen koordiniert sowie unter Berücksichtigung von Grundsätzen bezüglich der möglichen Studientypen geplant und statistisch ausgewertet werden sollten, um den größtmöglichen Erkenntnisgewinn aus solchen Studien ziehen zu können. Es wird deshalb empfohlen, bei derartigen Studien generell die Beteiligung von Epidemiologen vorzusehen. Neben Hochschulinstituten, die über die entsprechende Expertise verfügen, steht auch das Institut für Epidemiologie des FLI dafür zur Verfügung.

rhythmus der verschiedenen Wildtierarten, das meist saisonale Dispersionsverhalten und saisonale Unterschiede in der Alterstruktur einer Population spielen offensichtlich eine Rolle, wenn der zeitliche Verlauf einer Krankheit analysiert werden soll.

Schließlich sollte ein möglicher Einfluss der Populationsdichte auf die interessierenden Faktoren bedacht werden, denn wo viele Tiere auf engem Raum leben, ist die Wahrscheinlichkeit höher, eine dort vorkommende Krankheit zu finden als in einer dünn besiedelten Gegend. Eine konkrete Anleitung zur Bestimmung des notwendigen Mindestumfangs von Stichproben würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Entsprechende Leitfäden finden sich jedoch in der Literatur [2,3].

Danksagung

Wir danken Dr. Carolina Probst, Professor Dr. h. c. Thomas C. Mettenleiter und Dr. Christoph Staubach für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Korrespondierender Autor:

PD Dr. Franz J. Conraths, Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Epidemiologie, Seestr. 55, 16868 Wusterhausen, Tel. (03 39 79) 8 01 76, franz.conraths@fli.bund.de

Literatur:

- [1] Schach, S., Kreienbrock, L. (2005). Epidemiologische Methoden. Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 4. Aufl.
- [2] Conraths, F. J., Fröhlich, A., Ziller, M. (2011). Epidemiologische Untersuchungen in Tierpopulationen. Ein Leitfaden zur Bestimmung von Stichprobenumfängen. www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/IFE/Leitfaeden_Bestimmung_von_Stichprobenumfaengen.pdf
- [3] Glaser, S., Kreienbrock, L. (2011). Stichprobenplanung bei veterinärmedizinischen Studien: Ein Leitfaden zur Bestimmung des Untersuchungsumfangs. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Hannover