

## **Advies 18-2004 - Boviene spongiforme encefalopathie – Herziening van de leeftijd van runderen met betrekking tot het verwijderen van de wervelkolom van karkassen (dossier Sci Com 2004/02)**

Het Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen geeft het volgende advies :

Het Wetenschappelijk Comité heeft met verschillende punten rekening gehouden bij het evalueren van de mogelijkheid om de leeftijd van runderen, vanaf dewelke de wervelkolom van de karkassen dient verwijderd te worden, met betrekking tot boviene spongiforme encefalopathie (BSE), te verhogen :

- de wetgeving van kracht
- de pathogeniteit van BSE
- de verdeling van de leeftijd van dieren besmet met BSE ;
- de resultaten van de snelle tests

Er dient geëvalueerd te worden of een verhoging van de leeftijd, vanaf dewelke de wervelkolom van de karkassen bij runderen dient verwijderd te worden, het huidige risico dat met BSE besmet materiaal in de voedselketen terechtkomt, wijzigt.

Deze evaluatie houdt rekening met volgende punten :

- het bestaan van gespecificeerd risicomateriaal (GRM), in het bijzonder de wervelkolom omwille van het ruggenmerg en de achterwortelganglia ;
- het tijdstip, tijdens de incubatieperiode van BSE, vanaf wanneer zenuwweefsel verbonden met de wervelkolom positief wordt voor BSE, beïnvloedt de minimumleeftijd waarop de wervelkolom besmet wordt ;
- de documentatie van de in het slachthuis binnengebrachte karkassen geïnfecteerd met BSE, met aanduiding van de leeftijd van de runderen, genomen preventiemaatregelen of de aanduiding van het feit dat de karkassen afkomstig zijn van runderen met een subklinische vorm ;
- de voorspellende waarde van het negatief resultaat van de snelle tests die worden gebruikt voor de opsporing van karkassen van meer dan 30 maanden en die besmet zijn met het BSE agens.

De eerste epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat BSE een voedselinfectie was die betrekking heeft op vleesmeel en beendermeel in diervoeders. De onderzoeken naar het risico van de overdraagbaarheid van deze ziekte hebben natuurlijk getracht het risicomateriaal en hun besmettingsniveaus, de species barrière, de besmettelijke dosis, de manier van overdracht, de stam van het causaal agens alsook het genotype van de risicodieren te verduidelijken. De bepaling van de pathogeniteit en het niveau van besmettelijkheid van runderweefsels heeft bijgedragen tot de verwijdering van GRM uit de menselijke en dierlijke voedselketen.

Hoewel er de laatste jaren meer en meer duidelijkheid is omtrent de pathogeniteit van BSE, blijven nog steeds vele vragen onbeantwoord. Hieromtrent zijn nog steeds experimenten aan de gang en de resultaten hiervan kunnen nieuwe antwoorden opleveren.



Bij gebrek aan deze antwoorden, is een verhoging van de leeftijd van runderen voor wat betreft de verwijdering van de wervelkolom niet gerechtvaardigd. Deze verhoging is nog minder gerechtvaardigd door het feit dat momenteel meer zogenaamde atypische BSE gevallen optreden. Deze gevallen moeten meer onderzocht worden.

## **Bijlage bij het advies 18-2004 van het Wetenschappelijk Comité: gedetailleerde argumentatie van het advies**

Het Wetenschappelijk Comité heeft met verschillende punten rekening gehouden bij het evalueren van de mogelijkheid om de leeftijd van runderen, vanaf dewelke de wervelkolom van de karkassen dient verwijderd te worden, met betrekking tot boviene spongiforme encefalopathie (BSE), te verhogen :

- de wetgeving van kracht
- de pathogeniteit van BSE
- de verdeling van de leeftijd van dieren besmet met BSE ;
- de resultaten van de snelle tests

Er dient geëvalueerd te worden of een verhoging van de leeftijd van runderen, vanaf dewelke de wervelkolom van de karkassen bij runderen dient verwijderd te worden, het huidige risico dat met BSE besmet materiaal in de voedselketen terechtkomt, wijzigt.

Deze evaluatie houdt rekening met volgende punten (**Tabel 1**) :

- het bestaan van gespecificeerd risicomateriaal (GRM), in het bijzonder de wervelkolom omwille van het ruggenmerg en de achterwortelganglia ;
- het tijdstip, tijdens de incubatieperiode van BSE, vanaf wanneer zenuwweefsel verbonden met de wervelkolom positief wordt voor BSE, beïnvloedt de minimumleeftijd waarop de wervelkolom besmet wordt ;
- de documentatie van de in het slachthuis binnengebrachte karkassen geïnfecteerd met BSE, met aanduiding van de leeftijd van de runderen, genomen preventiemaatregelen of de aanduiding van het feit dat de karkassen afkomstig zijn van runderen met een subklinische vorm ;
- de voorspellende waarde van het negatief resultaat van de snelle tests die worden gebruikt voor de opsporing van karkassen van meer dan 30 maanden en die besmet zijn met het BSE agens.

### **De wervelkolom is gespecificeerd risicomateriaal**

Het inzicht in de pathogeniteit van BSE bij runderen is heel belangrijk aangezien dit geleid heeft tot het opstellen van de GRM lijst en de verwijdering van GRM uit de menselijke en dierlijke voedselketen [3]. De communautaire verordening EG/999/2001 van 22 mei 2001 houdende de vaststelling van voorschriften inzake preventie, controle en uitroeiing van bepaalde overdraagbare spongiforme encefalopathieën voorziet dat de wervelkolommen van runderen ouder dan 12 maanden beschouwd worden als GRM. Deze verordening is van toepassing in alle lidstaten. Deze bepalingen zijn hernomen in het koninklijk besluit van 16 mei 2001 waarbij sommige producten van dierlijke oorsprong die een risico van overdraagbare spongiforme encefalopathieën inhouden, in het bijzonder, de wervelkolom exclusief de staartwervels en de dwarsuitsteeksels van de lendewervels, maar inclusief de achterwortelganglia en het ruggenmerg van runderen ouder dan 12 maanden, schadelijk worden verklaard [2].

### **De besmetting van zenuwweefsel door het BSE agens**

In experimentele omstandigheden, is de overdraagbaarheid van het BSE agens via orale weg tot  $10^5$  keer efficiënter gebleken dan de overdraagbaarheid via intracerebrale weg [4]. Bij een experimentele, orale besmetting van 30 kalveren van 4 tot 6 maanden oud, met 100g hersenen afkomstig van een pool van 75 hersenen van met BSE klinisch besmette runderen, werd het prioneiwit PrP<sup>res</sup> aangetroffen [3, 5, 6] :

- vanaf de 6<sup>e</sup> maand tot de 18<sup>e</sup> maand na de besmetting, ter hoogte van het distaal ileum en meer in detail de Peyer plaatjes ;
- vanaf de 10<sup>e</sup> maand na de besmetting, in de tonsillen ;
- vanaf de 32<sup>e</sup> maand na de besmetting, in de dorsale ganglia en het centraal zenuwstelsel ;
- vanaf de 36<sup>e</sup> maand na de besmetting, in de trigeminale ganglia ;
- vanaf de 38<sup>e</sup> maand na de besmetting, in het enteraal zenuwstelsel ;
- bij dieren van 36 tot 40 maanden die klinische symptomen vertonen, welke verbonden zijn met karakteristieke histopathologische letsels aan de hersenen.

Tijdens de periode waarin de dieren 18 tot 32 maanden zijn, is er geen bruikbare informatie beschikbaar over de neuro-invasie.

De plaats van primaire toename, alsook de manier van verspreiding van het BSE agens in het organisme van runderen zijn momenteel niet met zekerheid bepaald. Met de huidige kennis is de volgende hypothese de meest plausibele. Het distaal ileum lijkt de toegangsweg te zijn voor het BSE agens. De replicatie van het BSE agens in het reticulair-lymfocytair systeem zou in een voorafgaande fase gebeuren, maar er werd nog geen enkel bewijs geleverd van besmetting van deze cellen met het BSE agens. Dit bewijs werd geleverd bij schapen ("scrapie"-ziekte) en herten (chronische sterfte). Het niveau en de plaatsen van replicatie zouden eigenlijk afhangen van de gast [6]. Het autonoom periferisch zenuwstelsel zou de weg zijn waarlangs het BSE agens toegang krijgt tot het centraal zenuwstelsel [10].

Zo zou de pathogeniteit van de besmetting bestaan uit een eerste replicatiefase van het besmette agens in de lymfatische organen, gevolgd door een neuro-invasie fase [11]. Bij prionziekten neemt de infectieuze titer in de hersenen progressief toe gedurende een lange incubatieperiode (voor het optreden van de klinische symptomen). De neuro-invasie wordt vastgesteld ongeveer halverwege de incubatieperiode bij schapen besmet met de "scrapie"-ziekte in natuurlijke omstandigheden [12]. Bij het schaap, werd de directe neuro-invasie eveneens beschreven [13, 14].

### **Subklinische vormen van BSE**

Het binnenbrengen van een met BSE besmet karkas in het slachthuis kan zich voordoen indien het rund waarvan het karkas afkomstig is, niet als BSE-besmet gedetecteerd werd tijdens het klinisch ante-mortem onderzoek of niet als BSE-besmet geïdentificeerd werd tijdens de klinische epidemiologisch bewaking. Het karkas is dus afkomstig van een dier dat besmet is op subklinische manier op het moment van de slachting.

Dit aspect geldt niet voor dieren die zwakke klinische symptomen vertonen, die niet klinisch vastgesteld zouden worden. In feite, worden deze gevallen vastgesteld door

de snelle tests, waarvan de gevoeligheid zeer hoog is bij de populatie klinisch besmette dieren.

Verschillende bewijzen doen het bestaan vermoeden van subklinische vormen van prionziekten, met grote gevolgen voor de dier- en volksgezondheid [7, 8, 9].

- Bij 30 kalveren, van 4 tot 6 maanden oud, die experimenteel werden besmet via orale wijze met 100g hersenen afkomstig van een pool van 75 hersenen van runderen met een klinische BSE besmetting, hebben twee dieren, geslacht op de leeftijd van 38 tot 40 maanden, geen klinische symptomen van de ziekte vertoond [6]. Er mag dus niet uitgesloten worden dat deze dieren nadien toch een klinische vorm zouden ontwikkelen indien ze in leven zouden gehouden zijn.
- Er werden gevallen van subklinische BSE besmettingen, ook « atypische » genoemd, vastgesteld in Japan bij twee gezonde runderen van 21 en 23 maanden [18]. Dit zijn atypische gevallen omwille van de bijzondere histopathologische - en bijzondere biochemische profielen.
- In Frankrijk [19] en Italië [20] werden gelijkaardige subklinische en atypische vormen vastgesteld (BASE, genoemd naar bovine amyloidotic spongiform encephalopathy) bij oudere, klinisch gezonde runderen. De 3 atypische gevallen van BSE waargenomen in Frankrijk, vertonen hetzelfde prioneiwit PrP<sup>res</sup> elektroforetisch profiel maar dat verschillend is van het elektroforetisch profiel bij de klassieke BSE-gevallen. Dit profiel werd ook waargenomen bij een rund dat experimenteel besmet werd via intracerebrale weg met het agens van de “scrapie”-ziekte bij schapen. De genetische sequentie van het prn-p-gen (dat codeert voor het PrP-eiwit) is identiek bij de typische en atypische BSE gevallen. [19]. Betreffende de 2 atypische BSE gevallen in Italië, wijst de aanwezigheid van amyloïde plaatjes in abnormale zones in de hersenen erop dat de runderen niet besmet zijn via de voeding [20]. Het Belgisch geval betreft een rund dat ouder is dan 64 maand en waarvan het elektroforetisch profiel gelijkaardig is aan dat van het Japanse geval [26].
- De verkregen informatie omtrent deze zogenaamd “atypische” gevallen van BSE, zou kunnen wijzen op een bepaalde stam van BSE met een subklinische vorm, waarvan de verdeling van de leeftijd bij de gastheren zeer groot is en waarvan de besmetting niet via de voeding is gebeurd.

### **Verdeling van de leeftijd van runderen besmet met BSE**

De verdeling van de leeftijd van runderen die klinisch besmet zijn met BSE is heel variabel : dit gaat ongeveer van 20 maanden tot 20 jaar, maar de ziekte wordt heel uitzonderlijk vastgesteld bij runderen van minder dan 30 maanden [15, 16]. Toch werd voor 1997, een serie met BSE besmette runderen jonger dan 30 maanden, aangetroffen in het Verenigd Koninkrijk. Het jongste rund was slechts 20 maanden [17].

In toepassing van de communautaire wetgeving [1], is in België een relatief klein aantal runderen jonger dan 31 maanden onderworpen aan een snelle test voor de opsporing van BSE (ELISA test Bio-Rad) : respectievelijk 5620 runderen in 2002 en 4900 runderen in 2003. Deze test is minstens even betrouwbaar als de klassieke bio-test op muizen voor wat betreft de opsporing van de aanwezigheid van de besmetting [22]. Alle analyseresultaten waren negatief. De prevalentie is dus nul, maar er is onzekerheid omtrent de nauwkeurigheid. Dit laatste is afhankelijk van de grootte van het geanalyseerd monster. In werkelijkheid, bedraagt de bovengrens

voor unilateraal vertrouwen, vastgesteld op 95% van deze prevalentie (exacte Binomiale), respectievelijk  $533 \cdot 10^{-6}$  in 2002 en  $611 \cdot 10^{-6}$  in 2003. Ter vergelijking, voor runderen van 31 tot 48 maanden (waarvoor men over meer gegevens beschikt), bedraagt de bovengrens van het interval voor vertrouwen vastgesteld op 95% van deze prevalentie  $26 \cdot 10^{-6}$  in 2002 en  $22 \cdot 10^{-6}$  in 2003.

Rekening houdend met de jongste runderen die al dan niet klinische besmet zijn met BSE (geregistreerd als klinisch besmet in het Verenigd Koninkrijk in 1997 en, meer recent, geregistreerd als subklinisch besmet in Japan), overwegende de meer waarschijnlijke hypothese van een besmetting van runderen op jonge leeftijd en overwegende de hypothese van een neuro-invasie halverwege de incubatieperiode, zou een niet-verwaarloosbare besmettelijkheid kunnen vastgesteld worden bij runderen van ongeveer 12 maanden. De hypothese van de neuro-invasie halverwege de incubatieperiode berust op waarnemingen bij schapen met de "scrapie"-ziekte in natuurlijke omstandigheden [12]. Deze hypothese dient met voorzichtigheid beschouwd te worden, rekening houdend met de species barrière [6, 10].

### **Voorspellende waarde van het negatief resultaat van de snelle tests**

Omdat BSE een zeldzame ziekte is en omdat een heel gevoelige BSE test gebruikt wordt, is de voorspellende waarde van het negatief resultaat (VPN) zeer hoog, zonder echter 100% te zijn [24]. In deze omstandigheden, is de kans klein dat een dier ten onrechte beschouwd wordt als niet besmet (1-VPN).

In beschouwing genomen dat de gevoeligheid van de diagnostische test toeneemt als de nog overblijvende incubatieperiode afneemt (ofwel 0%, 50% en 99% respectievelijk 6 tot 12 maanden voor de klinische vaststelling, 3 tot 6 maanden voor de klinische vaststelling en tijdens de klinische vaststelling) (**Figuur 1**) en dat het niveau van de risico's sinds augustus 1996 constant is gebleven, werd er met behulp van retro-berekeningen, in het Verenigd Koninkrijk, ingeschat dat slechts één besmet rond in de voedselketen zou terechtkomen indien de snelle diagnostische tests systematisch werden uitgevoerd.

De toename van de kennis over de gevoeligheid van de snelle tests in functie van de incubatieperiode van dieren en de ontwikkeling van een meer voortijdige opsporingstest zijn op korte termijn weinig waarschijnlijk [23].

Algemeen gezien kan gesteld worden dat de invloed van valse negatieven heel beperkt is [24].

### **Besluit**

De eerste epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat BSE een voedselinfectie was die betrekking heeft op vleesmeel en beendermeel in diervoeders. De onderzoeken naar het risico van de overdraagbaarheid van deze ziekte hebben natuurlijk getracht het risicomateriaal en hun besmettingsniveaus, de de species barrière, de besmettelijke dosis, de manier van overdracht, de stam van het causaal agens alsook het genotype van de risicodieren te verduidelijken. De bepaling van de pathogeniteit en het niveau van besmettelijkheid van runderweefsels heeft bijgedragen tot de verwijdering van GRM uit de menselijke en dierlijke voedselketen.

Hoewel er de laatste jaren meer en meer duidelijkheid is omtrent de pathogeniteit van BSE, blijven nog steeds vele vragen onbeantwoord. Hieromtrent zijn nog steeds experimenten aan de gang en de resultaten hiervan kunnen nieuwe antwoorden kunnen opleveren.

Bij gebrek aan deze elementen, is een verhoging van de leeftijd van runderen voor wat betreft de verwijdering van de wervelkolom niet gerechtvaardigd.

Deze verhoging is nog minder gerechtvaardigd door het feit dat momenteel meer zogenaamde atypische BSE gevallen optreden. Deze atypische gevallen dienen meer onderzocht worden.

## Referenties

- [1] European Parliament and the Council. Regulation (EC) N° 999/2001 of 22 May 2001 laying down rules the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies. *Official Journal of the European Communities*, 2001, **L147**, 1-40.
- [2] Arrêté royal du 16 mai 2001 déclarant nuisibles certains produits d'origine animale présentant des risques au regard des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Moniteur belge* du 1<sup>er</sup> juin 2001.
- [3] Prince M.J., Bailey J.A., Barrowman P.R., Bishop K.J., Campbell G.R., Wood J.M. Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. sci. techn. Off. int. Epiz.*, 2003, **22(1)**, 37-60.
- [4] European Commission (EC). Preliminary opinion on the oral exposure of humans to the BSE agent: infective dose and species barrier, adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 2-3 March. EC, Scientific Steering Committee, Health and Consumer Protection Directorate General, Brussels, 53 p. ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out71\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out71_en.pdf) accessed on 30 March 2004).
- [5] Wells G.A.H., Hawkins S.A.C., Green R.B., Austin A.R., Dexter I., Spencer Y.I., Chaplin M.J., Stack M.J., Dawson M. Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Vet. Rec.*, 1998, **142**, 103-106.
- [6] Terry L.A., Marsch S., Ryder S.J., Hawkins S.A.C., Wells G.A.H., Spencer Y.I. Detection of disease-specific PrP in the distal ileum of cattle exposed orally to the agent of bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 2003, **152**, 387-392.
- [7] Race R., Raines A., Raymond G.J., Gauchey B., Chesebro B. Long-term sub-clinical carrier state precedes scrapie replication and adaptation in a resistant species: analogies to bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeld-Jakob disease in humans. *J. Virol.*, 2001, **75**, 10106-10112.
- [8] Hill A.F., Joiner S., Linehan J., Desbruslais M., Lantos P.L., Collinge J. Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2000, **97**, 10248-10253.
- [9] Hill A.F., Collinge J. Subclinical prion infection in humans and animals. *Br. Med. Bull.*, 2003, **66**, 161-170.
- [10] Wells G.A. Pathogenesis of BSE. *Vet. Res. Commun.* 2003, **1**, 25-28.
- [11] Lasmézas C.I. The transmissible spongiform encephalopathies. *Rev. sci. techn. Off. int. Epiz.*, 2003, **22(1)**, 23-36.
- [12] Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E. Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J. Infect. Dis.*, 1982, **146**, 657-664.

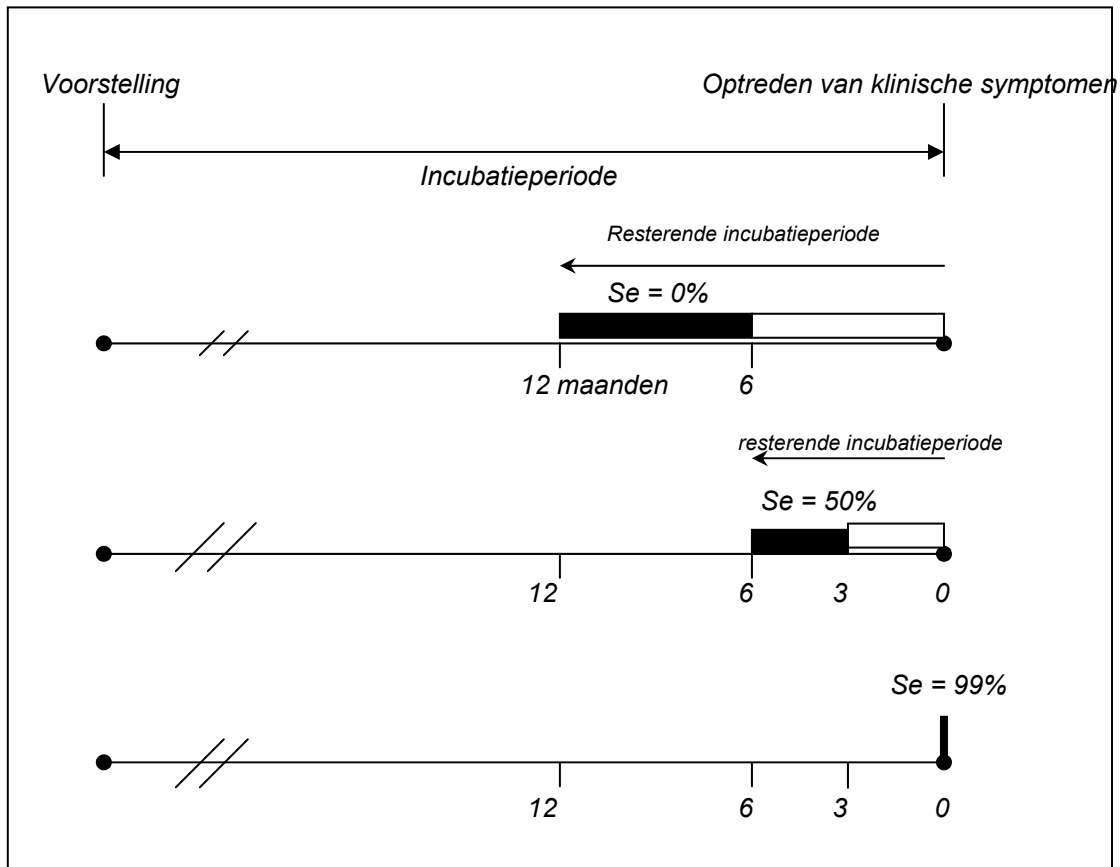
- [13] Kimberlin R.H., Walcker C.A. Pathogenesis of mouse scrapie: evidence of neural spread of infection to the CNS. *J. Gen. Virol.*, 1980, **51**, 183-187.
- [14] Race R., Oldstone M., Chesebro B. Entry versus blockage of brain infection following oral or intraperitoneal scrapie administration: role of prion protein expression in peripheral nerves and spleen. *J. Virol.*, 2000, **74**, 828-833.
- [15] Saegerman C., Claes L., Dewaele A., Desmecht D., Rollin F., Hamoir J., Gustin P., Czaplicki G., Bughin J., Wullepit J., Laureyns J., Roels S., Berkvens D., Vanopdenbosch E., Thiry E. Diagnostic différentiel des troubles à expression nerveuse dans l'espèce bovine en Europe occidentale. *Rev. sci. techn. Off. int. Epiz.*, 2003, **22(1)**, 61-82.
- [16] Department for Environment, Food and Rural affairs. Bovine spongiform encephalopathy in Great Britain: Youngest and oldest cases by year of onset (passive surveillance only). Document at 31 July 2003, London, United-Kingdom (<http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/bse-statistics/bse/yng-old.html>, consultation en date du 15 septembre 2003).
- [17] Matravers W., Bridgeman J., Smith M.-F. (ed.): The BSE Inquiry., 2000, p.37. vol. 16. The Stationery Office Ltd., Norwich, UK.
- [18] Yamakawa Y., Hagiwara K., Nohtomi K., Nakamura Y., Nishijima M., Higuchi Y., Sato Y., Sata T., Expert Committee for BSE Diagnosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Atypical proteinase K-resistant prion protein (PrPres) observed in an apparently healthy 23-month-old Holstein steer. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2003, **56(5-6)**, 221-222.
- [19] Biacabe A.G., Laplanche J.L., Ryder S., Baron T. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Rep.*, 2004, **5(1)**, 110-115.
- [20] Casalone C., Zanusso G., Acutis P., Ferrari S., Capucci L., Tagliavini F., Monaco S., Caramelli M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2004, **101(9)**, 3065-3070.
- [21] Fergusson N.M., Donnelly C.A., Woolhouse M.E.I., Anderson R.M. The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 1997, **352**, 803-838.
- [22] Deslys J.-P., Comoy E., Hawkins S., Simon S., Schimmel H., Wells G., Grassi J., Moynagh J. Screening slaughtered cattle for BSE. *Nature*, 2001, **409**, 476-478.
- [23] Arnold M., Wilesmith J. Modelling studies on bovine spongiform encephalopathy occurrence to assist in the review of the over 30 months rule in Great Britain. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2003, **270**, 2141-2145.
- [24] Pastoret P.-P., Gouffaux M., Saegerman C., Roels S., Dechamps P., Thiry E., Vanopdenbosch E. Le diagnostic immunologique rapide des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Ann. Méd. Vét.*, 2001, **145**, 164-173.
- [25] Saegerman C., Speybroeck N., Roels S., Vanopdenbosch E., Thiry E., Berkvens D. Decision support tools for clinical diagnosis of disease in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *J. clin. Microbiol.*, 2004, **42**, 172-178.



**Tabel 1** : Overzicht van de voordelen en nadelen van de verhoging van de leeftijd van runderen, vanaf dewelke de wervelkolom van de karkassen dient verwijderd te worden, met betrekking tot boviene spongiforme encefalopathie.

Argumenten in het voordeel van de verhoging van de leeftijd	Argumenten in het nadeel van de verhoging van de leeftijd
<i>a) Wettelijke aspecten</i>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>De wervelkolom en het hieraan verbonden zenuwstelsel zijn gespecificeerd risico materiaal (GRM) [1, 2].</li></ul>
<i>b) Experimentele besmettingen</i>	
<ul style="list-style-type: none"><li>De testdosis (100g hersenen afkomstig van een pool van 75 hersenen van runderen die klinisch besmet zijn met BSE) is zeer hoog en geeft zeker geen weergave van de natuurlijke omstandigheden [3, 5, 6].</li><li>De neuro-invasie kon niet aangetoond worden bij respectievelijk 2, 6, 10, 14 en 18 maanden na de blootstelling aan het BSE agens (iedere keer 3 dieren getest) maar wel na 32 maanden (2 geteste dieren) [6].</li><li>De besmettelijkheid van het ruggenmerg en dorsale ganglia werd aangetoond door bio-testen vanaf 32 maanden na de blootstelling en voor het optreden van klinische symptomen (2 geteste dieren) [5].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>De betrouwbaarheid die toegekend wordt aan het niet-detecteren van een besmetting van weefsels is klein gezien het relatief klein aantal geteste dieren (2 tot 3 dieren voor een bepaalde tijd) [5, 6].</li><li>Men beschikt niet over bruikbare gegevens betreffende de neuro-invasie bij dieren van 18 tot 32 maanden [5].</li><li>Geen enkel dier van minder dan 18 maanden werd getest met bio-testen wat betreft de besmettelijkheid van het ruggenmerg en de dorsale ganglia [6].</li><li>De veronderstelling dat de neuro-invasie zich halverwege de incubatieperiode bij het rund manifesteert, gebaseerd op gegevens bij schapen met de "scrapie"-ziekte in natuurlijke omstandigheden, moet met grote voorzichtigheid beschouwd worden, rekening houdend met de species barrière [6,10].</li></ul>
<i>c) Subklinische vormen van BSE</i>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Het optreden van subklinische vormen van BSE in Frankrijk en Italië betreft oudere dieren [19, 20].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Het optreden van subklinische vormen van BSE bij jonge runderen werd vastgesteld in Japan [18].</li></ul>
<i>d) Klinische vormen van BSE</i>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Het aantal gevallen van klinische BSE besmettingen, beschreven in Groot-Brittannië, bij runderen van minder dan 30 maanden is klein [17].</li><li>In België werd geen enkel geval van klinische BSE bij runderen jonger dan 30 maanden vastgesteld [25].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Gevalen van klinische BSE bij jonge runderen werden beschreven in Groot-Brittannië ; Geïnfecteerd materiaal zou reeds aanwezig kunnen zijn vanaf jonge leeftijd [17].</li><li>Er werden in België nooit gevallen van klinische BSE vastgesteld bij jonge runderen, maar de nauwkeurigheid van deze vaststelling is niet zo groot aangezien de zwakke gevolgen hiervan.</li></ul>
<i>e) Voorspellende waarde van een negatief resultaat van de snelle tests</i>	
<ul style="list-style-type: none"><li>De voorspellende waarde van een negatief resultaat is heel goed [24].</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>De voorspellende waarde van een negatief resultaat werd bepaald bij dieren van 30 maanden of ouder. De inferentie die kan bekomen worden naar jonge runderen toe is onvoldoende.</li></ul>
<i>f) Gepubliceerde wetenschappelijke gegevens</i>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Gebrek aan wetenschappelijke gegevens betreffende pathogeniteit van BSE.</li><li>Gebrek aan wetenschappelijke gegevens betreffende de atypische gevallen van BSE.</li></ul>

**Figuur 1** : Hypothetische evolutie van de gevoeligheid van de snelle diagnostische tests voor de opsporing van het BSE agens in functie van de nog resterende incubatieperiode.



Legende : Se = gevoeligheid van de snelle diagnostische test