大韓獸醫學會誌(2009) 第49卷 第2號
*Korean J Vet Res*(2009) 49(2) : 149~155

# 확률모형을 이용한 오제스키병 혈청학적 모니터링 프로그램 평가

장기윤[1] · 박선일[2,*] · 박최규[3] · 이경기[3] · 주이석[3]

[1]축산정책단, 농림수산식품부, [2]강원대학교 수의학부대학 및 동물의학종합연구소, [3]국립수의과학검역원

(게재승인: 2009년 6월1일)

# A simulation model for evaluating serological monitoring program of Aujeszky's disease

**Ki-Yoon Chang[1], Son-Il Pak[2]*, Choi-Kyu Park [3], Kyoung-Ki Lee[3], Yi-Seok Joo[3]**

*[1]Animal Health Division, Livestock Policy Bureau, Ministry for Food, Agriculture, Forestry and Fisheries, Gwacheon 427-719, Korea*

*[2]School of Veterinary Medicine and Institute of Veterinary Science, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea*

*[3]National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-824, Korea*

(Accepted: June 1, 2009)

**Abstract :** The objective of this study was to analyze data from the planned national serological monitoring program for Aujeszky's disease (AD) using a simulation model to evaluate probable outcomes expected in the sample derived from the simulated herds at predefined within-herd prevalence and herd prevalence. Additionally, prevalence at animal- and herd-level estimated by the stochastic simulation model based on the distributions of the proportion of infected herds and test-positive animals was compared with those of data from a national serological survey in 2006, in which 106,762 fattening pigs from 5,325 herds were tested for AD using a commercial ELISA kit. A fixed value of 95% was used for test sensitivity, and the specificity was modeled with a minimum, most likely and maximum of 95, 97 and 99%, respectively. The within-herd prevalence and herd prevalence was modeled using Pert and Triang distributions, respectively with a minimum, most likely and maximum point values. In all calculations, population size of 1,000 was used due to lack of representative information. The mean number of infected herds and true test-positives was estimated to be 27 herds (median = 25; 95% percentile 44) and 214 pigs (median = 196; 95% percentile 423), respectively. When testing 20 pigs (mean of 2006 survey) in each herd, there was a 3.3% probability that the potential for false-positive reactions due to less than 100% specificity of the ELISA test would be detected. It was found that the model showed prevalence of 0.21% (99% percentile 0.50%) and 0.5% (99% percentile 0.99%) at animal- and herd-level, respectively. These rates were much similar to data from the 2006 survey (0.62% versus 0.83%). The overall mean herd-level sensitivity of the 2006 survey for fattening pigs was 99.9%, with only a 0.2% probability of failing to detect at least one infected herd.

**Keywords :** Aujeszky's disease, sensitivity, serological monitoring, stochastic model

## 서 론

돼지 오제스키병(Aujeszky's disease, AD)은 porcine alphaherpesvirus의 AD virus(ADV)에 의한 전염병으로 모돈과 웅돈에서는 호흡기증상과 더불어 유산과 사산이 나타나며 특히 신생자돈에서 높은 폐사율을 초래하는

*Corresponding author: Son-Il Pak
School of Veterinary Medicine and Institute of Veterinary Science, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea
[Tel: +82-33-250-8672, Fax: +82-33-244-2367, E-mail: paksi@kangwon.ac.kr]

바이러스성 호흡기 질병이다 [15]. ADV는 감염된 동물에서 잠재기(latent form) 상태로 장기간 지속될 수 있고, 잠복기가 약 2-5일로 짧기 때문에 [5] 농장 간 바이러스 확산을 차단하기 위해서는 혈청학적으로 양성인 돼지를 조기검출하는 것이 매우 중요하다. 이 질병은 토착적으로 발생하고 있는 미국과 유럽의 일부 국가에서 경제적으로 중요한 질병으로 간주하여 이동제한, 예방접종, 살처분 등의 방역대책을 강력하게 실시하여 관리하고 있으며 [9-11] 덴마크, 스웨덴, 오스트리아, 핀란드, 독일, 영국 등은 AD 비발생국으로 알려져 있다 [9, 10, 23]. 우리나라에서는 1996년 의무적인 예방접종과 살처분 및 도태정책을 통한 AD 방역사업을 추진한 결과 2003년 이후 발생율이 현저히 감소하는 추세를 보이고 있으며, 2007년 혈청학적 조사에서 유병율은 돈군과 개체 수준에서 각각 1% 이하로 경상남도의 일부 지역에 국한하여 발생하는 양상을 보이고 있다 [2].

많은 국가에서 동물 질병에 대한 모니터링 시스템을 국가차원에서 정책적으로 시행하고 있는데 이는 공중보건학적인 측면에서의 중요성과 질병 유입에 따른 경제적 피해가 막대할 수 있다는 인식에 근거한 것이다. 즉 이러한 감시활동은 질병발생 위험에 대한 조기경보(early warning), 공중위생상의 문제점에 대한 조기검출(early detection) 및 확산경로 추적을 통한 전파위험을 차단하는 수단이 될 뿐만 아니라 국가의 질병발생 수준은 동·축산물의 국제교역과 직접적인 관련이 있어 발생수준을 낮추기 위해서는 막대한 비용을 요구하기 때문에 국가적으로 관리하는 것이다 [9, 22]. 특히 동물의 주요 전염병에 대한 진단기법과 관리기술이 발전됨에 따라 질병을 조기검출하고 전파위험을 예측하는 능력이 향상되면서 질병관리를 위한 신속한 예방대책 전략수립에 감시시스템은 중요한 역할을 하며 [3, 18-22] 우리나라에서는 구제역, 돼지열병, 조류인플루엔자 등의 사례를 통하여 그 필요성을 경험한바 있다.

2008년 농림수산식품부의 가축방역사업계획 및 실시요령 [1]에 의하면 소 질병 8종(모기매개질병 5종, 소백혈병, 브루세라병, 구제역), 돼지 질병 3종(돼지열병 항원 및 항체, 돼지일본뇌염), 닭 질병 3종(뉴캣슬병, 조류인플루엔자, 마이코플라즈마병)에 대한 혈청학적 모니터링 사업을 계획하였다. 이러한 사업을 추진하는 과정에서 중요하게 고려해야 할 사항은 시스템의 성능에 영향을 미치는 요소들이 변할 때 시스템이 효율적으로 작동하고 있는지 그 능력을 주기적으로 평가하는 것이다. 평가항목과 관련된 요소는 매우 많은데 그 중에서 민감도(surveillance sensitivity)는 질병이 존재할 때 시스템을 통하여 이를 올바르게 검출하는 능력으로 평가의 핵심성분이다 [22, 24]. 시스템의 민감도는 검사의 민감도가 완벽하지 않을 때 현성유병율(apparent prevalence)이 과소추정되는 반면에 특이도가 완벽하지 못한 경우에는 현성유병율이 과대추정되는 결과를 초래한다. 특히 국내에서 발생하고 있는 오제스키병과 같이 유병율이 낮은 질병에 대해서는 특이도의 저하에 따른 가양성율이 증가하여 유병율의 참값을 과대추정할 기회가 증가하기 때문에 특이도 저하를 보상할 수 있는 방안을 조사계획 단계에서 반드시 고려해야 한다. 따라서 본 연구에서는 오제스키병 혈청학적 모니터링 프로그램에서 기대되는 다양한 결과를 확률모형을 이용하여 분석하고 모형에서 추정된 개체수준과 돈군수준의 유병율을 2006년도 실제 검진결과와 비교한 결과를 보고하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 자료원 및 표본추출계획

국립수의과학검역원에서 수행한 2006년도 오제스키병 혈청학적 모니터링 프로그램으로 확보한 비육돈 106,762두(돈군 수 5,325)와 발생농장의 검진결과에 대한 데이터베이스를 모의시험에 사용하였다. 농림수산식품부의 돼지오제스키병 방역실시요령에 의한 표본추출계획은 사육규모에 따라 최소 20두에서 최대 100두 이상으로 다양하며 2006년도 조사의 지역별 검진두수와 분석결과는 이미 보고되어 있다 [1, 2].

### 실험실검사

혈청검사는 오제스키병 야외감염 감별용 enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) 킷트(Jenobiotech, Korea)를 사용하였다. 일반적으로 오제스키병 백신은 바이러스glycoprotein E(gE)가 결손된 바이러스주를 사용하므로 ELISA 검사에서 gE에 대한 항체가 검출되면 야외감염으로 판정한다. 본 연구에 사용된 ELISA 킷트의 경우 1차적으로 플레이트에 흡착된 오제스키병 바이러스 항원과 검사혈청을 반응시키고 2차적으로 효소가 부착된 gE 항혈청을 반응시킴으로서 검사혈청에 존재하는 항체의 양에 따라 발색이 감소하는 차단 ELISA(blocking ELISA) 원리를 이용한 것으로서 각 혈청의 경쟁률(Percentage competition, %PC)은 (음성대조 흡광도 – 가검혈청 흡광도)/(음성대조 흡광도 – 양성대조 흡광도) × 100%의 공식에 따라 계산하여 그 값이 40 이상일 경우 양성으로 판정하고 40 미만일 경우 음성으로 판정하였다.

### 모의시험을 위한 확률모형

국내 비육 돈군에서 오제스키병 유병율이 매우 낮은 수준을 보이기 때문에 본 연구에서 민감도는 혈청학적 조사를 위한 표본추출 계획이 감염된 돈군이 존재할 때

적어도 1개의 감염된 돈군(positive herd, $D^+$)을 검출할 수 있는 수준으로 정의하였다. 유병율이 P인 모집단에서 n두의 돼지를 무작위로 선발할 때 전 두수가 감염되어 있지 않을 확률은$(1-P)^n$이므로 적어도 1두가 감염되어 있을 확률은 $1-(1-P)^n$이 되며, 이 공식은 오제스키병이 모집단에 고르게 분포하고 있다는 가정이 유효할 때 적절하다. 그러나 대부분의 동물 질병은 특정 지역(집단, 돈군)에 집락 형태로 발생(disease clustering) 하는 경향이 있기 때문에 돈군 수준의 유병율(herd prevalence, HP)을 고려하기 위하여 먼저 전체 모집단에서 h개의 돈군을 선발하고 선발된 각각의 돈군 내에서 서로 다른 n두(2006년 조사에서 최소 1두, 최대 539두)의 표본에 대하여 검사하는 표본추출 방법을 사용하였다 [4, 6, 10, 21]. 이 경우 i번째 감염 돈군에서 무작위로 선발된 n두 중 적어도 1두의 감염된 돼지가 검출될 확률 즉 돈군 수준의 민감도(herd-level sensitivity)는 $1-(1-P_i)^{ni}$가 된다. 여기에서 i번째 돈군의 유병율 $P_i$는 개체 수준에서 진단검사의 민감도(sensitivity, Se)가 완벽하지 못할 때 돈군 내 유병율(within-herd prevalence, WHP)에 민감도를 곱한 값이므로 $P_i = WHP \times Se$가 되고 시스템의 민감도는 $P(D^+ \geq 1|HP) = 1-\Pi[1-HP(1-(1-P_i)^{ni})]$로 계산된다 [19].

**확률분포**

오제스키병의 역학적 특성에 대한 문헌고찰을 통하여 WHP는 최소 20%, 최빈 40%, 최대 70%를 적용하였다 [4, 9, 16]. 국내 사육 돈군에 대한 2003-2005년 오제스키병 혈청검사에서 HP는 0.43%, 0.22%, 0.17%로 보고되었으며 [2] 모의시험에서는 이러한 추정치의 불확실성을 고려하여 최소 0.2%, 최빈 0.5%, 최대 0.8%를 사용하였다. 모의시험에 사용한 데이터베이스에는 돈군크기(herd size)에 대한 정보가 없고 이에 대한 국내의 대표성이 있는 정보도 없기 때문에 임의적으로 1,000두를 가정하였다. 가양성율(false-positive)은 먼저 돈군크기와 돈군 내 유병율을 이용하여 돈군 내 감염 개체수를 계산하고 이 값에 각 돈군별 표본두수 n을 사용하여 표본에서 감염 개체수(IAS)를 초기하분포로 계산 후 n-IAS와 1-Sp를 사용하여 가양성율을 계산하였다(Table 1). 제품설명서에 제시된 ELISA 킷트의 민감도와 특이도는 중화시험 대비 96%와 97.3%로 기존의 문헌에 제시된 값과 큰 차이가 없는 것으로 나타나 민감도는 고정값으로 95%, 특이도는 최소 95%, 최빈 97%, 최대 99%에 대한 Pert분포를 사용하였으며 기타 입력 모수는 Table 1에 제시한 분포를 사용하였다. 모의시험은 Risk 소프트웨어(Palisade Corporation, USA)의 Latin Hypercube 표본추출법으로 5,000회 반복하여 수행하였다.

**Table 1.** Description of model inputs for Aujeszky's disease (AD) in Korea

| Input parameter | Data source and reference | Value or distribution used |
|---|---|---|
| Sensitivity | SE: Gut-Winiarska *et al.* [13]: 98.5%, Morenkov [17]: 93-100%, Echeverría *et al.* [8]: 98.5%, Gut *et al.* [12]: 98.4% | Fixed: 0.95 |
| Specificity | SP: Gut-Winiarska *et al.* [13]: 97.3%, Morenkov [17]: 92-100%, Echeverría *et al.* [8]: 98.9%, Gut *et al.* [12]: 99.4% | RiskPert (0.95; 0.97; 0.99) |
| No. of herds tested | N: Data from the 2006-survey (NVRQS) | Fixed: 5,325 |
| Herd size | HS: Representative data in Korea not available | Fixed: 1,000 |
| No. of animals sampled/herd | n: Data from the 2006-survey (NVRQS) | Range: 1-539 |
| Within-herd prevalence | WHP: Boelaert *et al.* [4]: 43%, Leontides *et al.* [16]: 66.5%, Elbers *et al.* [9]: 11.7-24.9%. | RiskPert (0.2; 0.4; 0.7) |
| Herd-level prevalence | HP: AD survey results showed 0.43% in 2003, 0.22% in 2004, and 0.17% in 2005 (NVRQS) | RiskTriang (0.2%; 0.5%; 0.8%) |
| No. of infected herds | IH: RiskBinomial (N; HP) | Calculations |
| No. of infected animals within the herd | IA: RiskBinomial (HS; WHP) | Calculations |
| No. of infected animals in the sample | IAS: RiskHypergeo (n; IA; HS) | Calculations |
| No. of TP in the sample | TP: RiskBinomial (IAS; SE) | Calculations |
| No. of FP in the sample | FP: RiskBinomial (n-IAS; 1-SP) | Calculations |

TP: true positives, FP: false positives, NVRQS: National Veterinary Research and Quarantine Services.

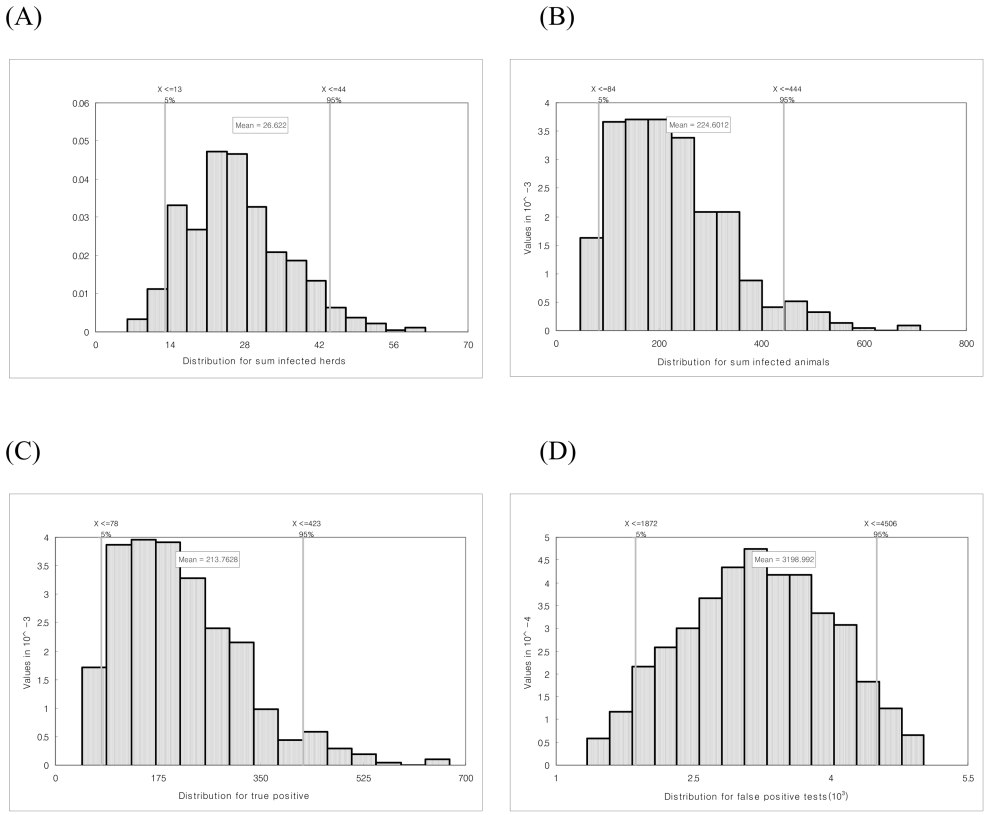


**Fig. 1.** Probability distributions of the number of infected herds (A, mean = 27), infected animals in the sample (B, mean = 225), true positives (C, mean = 214) and false positives (D, mean = 3,199) estimated by the model using data from the 2006 serological survey for Aujeszky's disease.

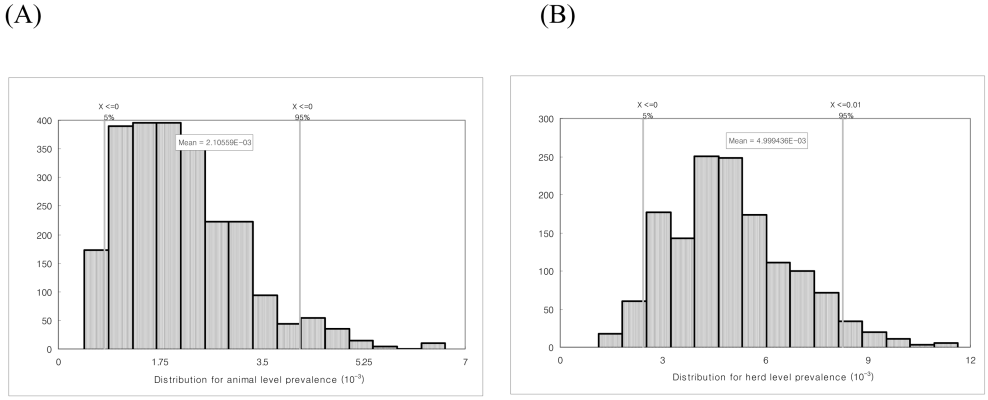


**Fig. 2.** Probability distributions of prevalence of Aujeszky's disease at animal- (A) and herd-level (B), generated by 5,000 iterations.

## 결 과

적어도 1두의 감염돼지가 검출되는 경우 감염돈군으로 판정하는 기준을 적용할 때 모의시험결과 감염 돈군 수와 진양성(true positive) 개체 수의 평균은 각각 27개(중위수 = 25; 범위 = 6-62; 95% 퍼센타일 = 44)와 214두(중위수 = 196; 범위 = 46-673; 95% 퍼센타일 = 423)로 나타났다(Fig. 1). 또한 돈군 당 검사두수를 2006년 조사

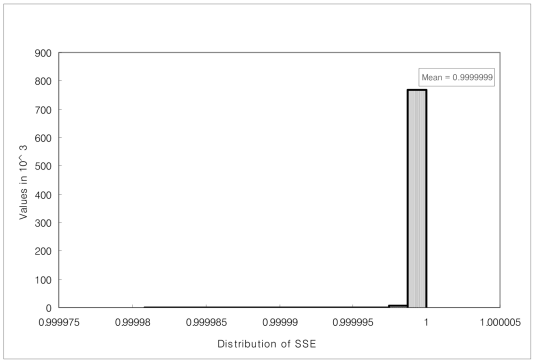


**Fig. 3.** Probability of observing at least one infected herd of Aujeszky's disease, simulated by the stochastic model (5,000 iterations).

의 평균인 20두를 가정하면 비감염 돼지 98,141두를 검사할 때 약 3.3%(3,199두)의 가양성율이 기대되는 것으로 분석되었다(Fig. 1). 개체 수준과 돈군 수준에서 오제스키병의 유병율은 각각 0.21%(95% 퍼센타일 = 0.42%; 99% 퍼센타일 = 0.50%)와 0.50%(95% 퍼센타일 = 0.83%; 99% 퍼센타일 = 0.99%)로 추정되었다(Fig. 2). 2006년 오제스키병 혈청학적 모니터링 프로그램의 평균 민감도는 99.9%(95% 퍼센타일 = 100%)이고 감염검출 실패확률은 0.2%로 매우 낮은 수준으로 분석되었다(Fig. 3).

## 고 찰

오제스키병 혈청학적 모니터링을 위하여 2001-2004년 기간 동안 비육돈과 번식돈을 합하여 년간 약 340,000-390,000두를 대상으로 검진하였으며 이후 유병율이 감소하는 추세를 보임에 따라 2005년부터는 년간 300,000만두 이하로 축소하여 시행하고 있다 [1, 2]. 국립농산물품질관리원의 통계에 의하면 2006년 12월 기준으로 국내 양돈농가는 총 11,298개로 2006년 혈청학적 조사에서 비육돈군 5,325개를 검사하여 돈군 추출분율(herd sampling fraction)은 약 47%이고 검진을 통하여 적어도 1개의 감염된 돈군을 검출할 확률은 99.9%로 매우 높은 수준의 민감도로 보이는 것으로 분석되었다. 모의시험 결과 5,000회의 반복시험 중 10회는 감염된 개체가 없는 것으로 나타나 오제스키병 혈청학적 조사의 0.2%는 감염된 개체를 검출하는데 실패할 가능성이 있지만 이는 확률적으로 매우 낮은 수준으로 판단된다. 모니터링 프로그램의 민감도가 높다는 것은 실제로 감염이 존재할 때 이를 검출할 가능성이 높기 때문에 조사결과에 대한 높은 신뢰도를 보장할 수 있음을 의미한다. 시스템의 민감도에 영향을 미치는 요인은 모집단에서 질병발생 수준을 비롯한 많은 요인들이 관련되는 것으로 알려져 있고 [3, 7, 14, 18, 21, 22] 특히 검진두수가 적정 수준 이상일 때 본 연구에서와 같이 높은 수준의 민감도를 기대할 수 있다. 한편 유병율이 낮은 질병에 대하여 국가단위에서 질병 모니터링 프로그램을 수립할 때 프로그램의 민감도뿐만 아니라 조사비용(방역예산)을 고려한 검진두수를 고려하지 않을 수 없다 [6, 19, 26]. 즉 본 연구에서 추정된 오제스키병 모니터링 프로그램의 민감도는 99.9%로 매우 높지만 실제로 2006년도에 수행한 106,669두가 경제적으로 타당하고 통계학적으로 유효한 것인지는 별개의 사안이다. 표본크기를 증가시키면 검사의 민감도는 높아지지만 특히 유병율이 낮은 질병에 대하여 영이 아닌 추정치(non-zero estimate)를 얻기 위해서는 대규모의 표본검사를 필요로 하기 때문에 [25] 조사에 요구되는 인력과 비용이 매우 증가하는 어려움이 따른다. 따라서 방역사업의 구체적인 목표를 달성할 수 있는 높은 수준의 민감도를 유지하면서 이와 동시에 경제적인 측면에서 최소의 비용을 요구하는 검사방법과 표본크기를 수립하는 전략이 필요하다.

민감도가 낮으면 가음성(false negative) 결과가 증가하고, 특이도가 낮으면 가양성 결과가 증가하기 때문에 개체 수준에서 검사의 민감도와 특이도는 표본크기에 영향을 미친다 [3, 6]. 유병율이 매우 낮은 경우에는 가음성 보다는 가양성 결과가 더 높은 비율로 나타나기 때문에 조사의 목적에 따라 이를테면 질병 비발생 증명을 위한 조사에서는 특이도를 높이는 전략을 강구해야 하며 [7, 21, 26] 검사의 특이도가 완벽하지 않을 때 기대되는 가양성 결과는 양돈현장에서 질병을 관리하는 측면에서 많은 어려움을 초래할 수 있다. 진단검사의 특이도를 최소 95%, 최빈 97%, 최대 99%(평균 97%)로 가정하고 5,325개 돈군에 대하여 0.5%의 HP를 적용하면 감염되지 않은 돈군 수는 약 4,907개로 추정되었다. 돈군 당 검사두수를 2006년 조사의 평균인 20두를 가정하면 비감염 돼지 98,141두를 검사할 때 약 3.3%(3,199두; Fig. 1)의 가양성율이 기대된다. 이러한 결과는 오제스키병과 같이 유병율이 낮은 질병에 대한 혈청조사 계획을 수립할 때 심지어 진양성 개체수 보다 가양성 개체수가 더 높게 나타날 수 있기 때문에 확진검사 방안, 양성돈군 판정기준 증가, 다중검사(multiple testing) 등의 방법으로 특이도를 높이는 방안을 고려해야 함을 의미한다 [19, 25].

모의시험에서 유도된 99% 퍼센타일 유병율 추정치와 2006년도 실제 검진결과를 비교하면 개체수준에서 0.50%와 0.62%(657/106,669), 돈군수준에서 0.99%와 0.83%(44/5,325)로 매우 유사한 결과를 보여 확률모형의 적합성이 높은 것으로 판단된다. 그러나 본 연구에서 사

용한 확률모형은 2006년도 오제스키병 검진결과에 근거하여 작성되었기 때문에 예측능력이 과대평가되었을 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 계획 단계에 있는 모니터링 프로그램으로 기대되는 결과 이를 테면 질병발생 수준 등을 예측하기 위해서는 본 모형을 일반화할 필요가 있으며 이를 위해서는 돈군크기, 돈군 당 검진두수, WHP, HP 등의 입력모수에 대한 자료를 축적하여 확률분포를 보다 세밀히 정의하는 연구가 선행되어야 한다. 또한 국가단위의 혈청학적 검진사업으로 확보한 데이터베이스에는 전술한 변수에 대한 정보를 도출할 수 있도록 시스템의 기본체계를 갖추는 작업이 요구된다. 아울러 혈청학적 모니터링 뿐만 아니라 방역실시요령에 제시된 다양한 모니터링 방법(임상관찰, 수동보고, 병성감정 등)을 통합한 시스템의 민감도를 평가하는 연구를 통하여 개별 모니터링 성분의 특성을 검토할 필요가 있을 것으로 사료되었다.

## 결 론

동물질병에 대한 혈청학적 모니터링 프로그램의 민감도는 조사결과에 대한 신뢰도 수준을 반영하는 것으로 적정수준을 유지하지 못하면 사업의 결과를 신뢰할 수 없기 때문에 높은 수준의 민감도를 달성해야 하며 이와 동시에 국가방역사업 예산이 한정되어 있음을 고려하여 사업의 목표를 달성할 수 있는 경제적인 검진두수를 계획하는 것이 바람직하다. 특히 유병율이 낮은 질병에 대한 모니터링 계획을 수립할 때에는 가양성율이 높게 나타날 가능성이 높기 때문에 다양한 검사전략과 특이도를 높이는 방안을 고려해야 한다. 본 연구에서 비육돈에 대한 오제스키병 모니터링 프로그램의 민감도를 모의시험으로 평가한 결과 민감도는 매우 높은 수준으로 분석되었으며 민감도와는 별도로 혈청학적 모니터링을 위한 검진두수의 적절성에 대해서는 추가분석이 필요할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

본 연구는 국립수의과학검역원 용역연구개발사업(Project Code No. Z-AD21-2008-08-01)과 강원대학교 동물의학종합연구소의 지원에 의해 수행되어 이에 깊은 감사를 드립니다.

## 참고문헌

1. **농림수산식품부.** 가축방역사업계획 및 실시요령. 농림수산식품부, 과천, 2006-2008.
2. **농림수산식품부**. 가축전염병중앙예찰협의회. 농림수산식품부, 과천, 2003-2008.
3. **Audigé L, Beckett S.** A quantitative assessment of the validity of animal-health surveys using stochastic modelling. Prev Vet Med 1999, **38**, 259-276.
4. **Boelaert F, Deluyker H, Maes D, Godfroid J, Raskin A, Varewijck H, Pensaert M, Nauwynck H, Castryck F, Miry C, Robijns JM, Hoet B, Segers E, Van Vlaenderen I, Robert A, Koenen F.** Prevalence of herds with young sows seropositive to pseudorabies (Aujeszky's disease) in northern Belgium. Prev Vet Med 1999, **41**, 239-255.
5. **Callan RJ, Van Metre DC.** Viral diseases of the ruminant nervous system. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2004, **20**, 327-362.
6. **Cameron AR, Baldock FC.** Two-stage sampling in surveys to substantiate freedom from disease. Prev Vet Med 1998, **34**, 19-30.
7. **Doherr MG, Audigé L.** Monitoring and surveillance for rare health-related events: a review from the veterinary perspective. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001, **356**, 1097-1106.
8. **Echeverría MG, Nosetto EO, Etcheverrigaray ME.** Evaluation of a blocking ELISA using a urease conjugate for the detection of antibodies to pseudorabies virus. J Vet Diagn Invest 2000, **12**, 266-268.
9. **Elbers AR, Stegeman A.** Marked reduction of the prevalence of pseudorabies virus-infected pigs in pig dense regions of The Netherlands during the first year of a nation-wide vaccination campaign. Vet Q 1996, **18**, 65-67.
10. **Elbers AR, Stegeman JA, de Jong MF, Lambers JH, de Koning R, Hunneman WA.** Estimating sample sizes for a two-stage sampling survey of seroprevalence of pseudorabies virus (PRV)-infected swine at a regional level in The Netherlands. Vet Q 1995, **17**, 92-95.
11. **Engel M, Wierup M.** Vaccination and eradication programme against Aujeszky's disease in five Swedish pig herds with special reference to herd owner attitudes. Acta Vet Scand 1999, **40**, 213-219.
12. **Gut M, Jacobs L, Tyborowska J, Szewczyk B, Bienkowska-Szewczyk K.** A highly specific and sensitive competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based on baculovirus expressed pseudorabies virus glycoprotein gE and gI complex. Vet Microbiol 1999, **69**, 239-249.

13. **Gut-Winiarska M, Jacobs L, Kerstens H, Bienkowska-Szewczyk K.** A highly specific and sensitive sandwich blocking ELISA based on baculovirus expressed pseudorabies virus glycoprotein B. J Virol Methods 2000, **88**, 63-71.
14. **Hadorn DC, Rüfenacht J, Hauser R, Stärk KDC.** Risk-based design of repeated surveys for the documentation of freedom from non-highly contagious diseases. Prev Vet Med 2002, **56**, 179-192.
15. **Kluge JP, Beran GW, Hill HT, Platt KB**. Pseudorabies (Aujeszky's disease). In: Leman AD, Straw BE, Mengeling WL, D'Allaire S, Taylor DJ (eds.). Diseases of Swine. 7th ed. pp. 312-323, Iowa State University Press, Ames, 1992.
16. **Leontides L, Ewald C, Willeberg P.** Herd risk factors for serological evidence of Aujeszky's disease virus infection of breeding sows in northern Germany (1990-1991). Zentralbl Veterinarmed B 1994, **41**, 554-560.
17. **Morenkov OS.** Development of immunoenzyme methods for detecting antibodies to Aujeszky's disease virus gB glycoprotein in swine serum. Vopr Virusol 2000, **45**, 45-48.
18. **Murray N**. Handbook on Import Risk Analysis for Animals and Animal Products. Vol. 2. pp. 51-84, International Office of Epizootics (OIE), Paris, 2004.
19. **Paisley LG.** Economic aspects of disease monitoring with special reference to bovine paratuberculosis. Acta Vet Scand Suppl 2001, **94**, 17-25.
20. **Paisley LG, Tharaldsen J, Jarp J.** A simulated surveillance program for bovine paratuberculosis in dairy herds in Norway. Prev Vet Med 2000, **44**, 141-151.
21. **Stärk KDC, Mortensen S, Olsen AM, Barfod K, Bøtner A, Lavritsen DT, Strandbygård B.** Designing serological surveillance programmes to document freedom from disease with special reference to exotic viral diseases of pigs in Denmark. Rev sci tech Off int Epiz 2000, **19**, 715-724.
22. **Stärk KDC, Regula G, Hernandez J, Knopf L, Fuchs K, Morris RS, Davies P.** Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: Review of current approaches. BMC Health Serv Res 2006, **6**, 20.
23. **Teuffert J, Müller T, Ziller M, Selhorst T.** Proposal for changing the spot checking examination regarding the control of the maintenance of freedom from Aujeszky's disease (AD). Dtsch Tierarztl Wochenschr 2005, **112**, 286-288, 290-291.
24. **Thurmond MC.** Conceptual foundations for infectious disease surveillance. J Vet Diagn Invest 2003, **15**, 501-514.
25. **Tu XM, Litvak E, Pagano M.** Studies of AIDS and HIV surveillance. Screening tests: can we get more by doing less? Stat Med 1994, **13**, 1905-1919.
26. **Ziller M, Selhorst T, Teuffert J, Kramer M, Schlüter H.** Analysis of sampling strategies to substantiate freedom from disease in large areas. Prev Vet Med 2002, **52**, 333-343.