

**Aus dem Institut für Biometrie und  
Informationsverarbeitung  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**Die Rolle von Dosis-Wirkungsmodellen im Rahmen von  
quantitativen mikrobiologischen Risikobewertungen  
am Beispiel des Erregers Campylobacter**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von  
Elke Stellbrink  
Tierärztin aus Gelsenkirchen**

**Berlin 2009**

**Journal-Nr.: 3309**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Uni.-Prof. Dr. Leo Brunnberg  
Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartmut Weiß  
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Goetz Hildebrandt  
Dritter Gutachter: Uni.-Prof. Dr. Lothar Kreienbrock

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

campylobacter; poisoning; risk factors; risk assessment; quantitative  
analysis; models, statistical

Tag der Promotion: 25.09.2009

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen  
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über  
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-695-7

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2009**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches,  
oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des  
Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme  
verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt  
auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der  
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von  
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written  
authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© mensch und buch verlag 2009

choriner str. 85 - 10119 berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

**In Andenken an Frau PD Dr. Susanne Dahms**



**INHALT**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG DER ARBEIT</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>GRUNDLAGEN</b>	<b>6</b>
3.1	GRUNDLAGEN DOSIS-WIRKUNGSMODELLE	6
3.1.1	<i>Die Rolle von Dosis-Wirkungsmodellen im Rahmen von quantitativen mikrobiologischen Risikobewertungen</i>	6
3.1.1.1	Quantitative mikrobiologische Risikobewertungen	6
3.1.1.1.1	Gefahrencharakterisierung	8
3.1.1.1.2	Verknüpfung der Komponenten Gefahrencharakterisierung und Expositionsabschätzung	14
3.1.2	<i>Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen</i>	16
3.1.2.1	Grundlagen von Dosis-Wirkungsmodellen	16
3.1.2.1.1	Grundlegende Notation	18
3.1.2.1.2	Dosis	19
3.1.2.1.3	Infektion	22
3.1.2.1.4	Erkrankung	23
3.1.2.1.5	Folgeerscheinungen und Mortalität	24
3.1.2.2	Modellierungsbegriffe	25
3.1.2.2.1	Threshold- versus non-threshold-Modelle	25
3.1.2.2.2	Unabhängige Wirkung versus synergetische Wirkung	26
3.1.2.2.3	Grundsätze der Modellauswahl	27
3.1.2.3	Dosis-Infektions-Modelle	29
3.1.2.3.1	„Hit-theory“-Modelle	29
3.1.2.4	Dosis-Erkrankungsmodelle	32
3.1.2.5	Infektions-Erkrankungsmodelle	32
3.1.2.7	Extrapolation in geringe Dosisbereiche	38
3.1.2.8	Extrapolation in der Erreger-Wirt-Lebensmittelmatrix-Beziehung	41
3.1.3	<i>Datengrundlagen für Dosis- Wirkungsmodelle</i>	44
3.1.3.1	<i>Datensammlung und Evaluierung</i>	44
3.1.3.2	<i>Ausbruchsuntersuchungen – epidemiologische Untersuchungen</i>	46
3.1.3.2.1	Vorteile von humanen Ausbruchsuntersuchungen	47
3.1.3.2.2	Nachteile von humanen Ausbruchsuntersuchungen	48
3.1.3.3	<i>Lebensmittelsurveys und jährliche Krankheitsstatistiken</i>	50
3.1.3.3.1	Vorteile (Stärken) der Verwendung von Surveillance- und jährlichen Krankheitsstatistiken	51
3.1.3.3.2	Nachteile (Grenzen) der Verwendung von Surveillance- und jährlichen Krankheitsstatistiken	51
3.1.3.4	<i>Humane Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden</i>	52
3.1.3.4.1	Vorteile (Stärken) von humanen Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden	52
3.1.3.4.2	Nachteile (Grenzen) von humanen Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden	53
3.1.3.5	<i>Tierversuche</i>	55
3.1.3.5.1	Vorteile (Stärken) von Tierversuchen	55
3.1.3.5.2	Nachteile (Grenzen) von Tierversuchen	56

3.2 GRUNDLAGEN CAMPYLOBACTER .....	56
3.2.1 Historischer Überblick .....	56
3.2.2 Taxonomische Einordnung .....	58
3.2.3 Eigenschaften von <i>Campylobacter spp.</i> .....	59
3.2.3.1 Morphologie .....	59
3.2.3.2 Wachstumsbedingungen und Differenzierungsmerkmale .....	60
3.2.3.3 Koloniemorphologie .....	62
3.2.3.4 Virulenzfaktoren .....	62
3.2.3.5 Vorkommen .....	65
3.2.3.5.1 Oberflächengewässer .....	66
3.2.3.5.2 Geflügel .....	66
3.2.4 Humane <i>Campylobacteriose</i> .....	67
3.2.4.1 Krankheitsbild .....	67
3.2.4.2 Klinische Pathologie .....	68
3.2.4.3 Immunantwort .....	68
3.2.4.4 Infektionsdosis .....	69
3.2.4.5 Inkubationsdauer .....	70
3.2.4.6 Anfangsstadium und prodromales Stadium .....	70
3.2.4.7 Diarrhoestadium .....	71
3.2.4.8 Genesungsphase .....	71
3.2.4.9 Morbidität .....	72
3.2.4.10 <i>Campylobacter-Enteritis</i> bei Kindern .....	73
3.2.4.11 Infektionen bei immunsupprimierten Patienten .....	73
3.2.4.12 Spätfolgen .....	74
3.2.4.12.1 Reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom .....	74
3.2.4.12.2 Guillain-Barré-Syndrom .....	74
3.2.4.12.2.1 Epidemiologie des Guillain-Barré-Syndroms .....	75
3.2.4.12.2.2 <i>C. jejuni</i> Infektion und Guillain-Barré-Syndrom .....	76
3.2.5 <i>Campylobacteriose in Deutschland</i> .....	77
3.2.5.1 <i>Campylobacter-Enteritiden</i> in Deutschland .....	77
3.2.5.1.1 Geographische Verteilung .....	78
3.2.5.1.2 Demographische Verteilung .....	79
3.2.5.1.3 Nachgewiesene Erreger .....	80
3.2.5.1.4 Häufungen (Ausbrüche) .....	80
<b>4 IN DER LITERATUR VERWENDETE DOSIS-WIRKUNGSMODELLE FÜR CAMPYLOBACTER JEJUNI UND IHRE DATENGRUNDLAGE .....</b>	<b>81</b>
4.1 DATENGRUNDLAGEN .....	81
4.1.1 <i>Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988)</i> .....	81
4.1.1.1 Material und Methode der Verabreichungsstudie .....	82
4.1.1.1.1 Bakteriologischer Nachweis .....	83
4.1.1.2 Ergebnisse .....	83
4.1.1.2.1 Verabreichungsstudie mit Stamm A3249 .....	86
4.1.1.2.2 Verabreichungsstudie mit Stamm 81-176 .....	88
4.1.1.2.3 Versuchswiederholung unter gleichen Bedingungen .....	90
4.1.1.3 Anmerkungen zu der Studie von BLACK et al. (1988) .....	91
4.1.2 <i>Daten aus Ausbrüchen als Grundlage für die Schätzung von Dosis- Wirkungsmodellen für Infektionen und Erkrankungen durch <i>Campylobacter jejuni</i></i> .....	93
4.1.2.1 Ausbruchsuntersuchungen .....	93
4.1.2.1.1 Daten .....	93

4.2 DOSIS-WIRKUNGSMODELLE FÜR CAMPYLOBACTER JEJUNI .....	95
4.2.1 <i>Geschätzte Dosis-Wirkungsmodelle für Infektionen mit Campylobacter</i> .....	95
4.2.1.1 Dosis-Wirkungsmodelle für Infektionen mit Campylobacter jejuni von MEDEMA et al. (1996) .....	96
4.2.1.2 Dosis-Wirkungsmodell für Infektionen mit Campylobacter jejuni von TEUNIS und HAVELAAR (2000).....	97
4.2.1.3 Dosis-Wirkungsmodell für Infektionen mit Campylobacter jejuni von HOLCOMB et al. (1999).....	97
4.2.1.4 Dosis-Wirkungsmodell der FAO/WHO Studie (2003b) .....	97
4.2.1.5 Dosis-Wirkungsmodell auf Basis der Daten von COOPER et al. (1984).....	98
4.2.1.6 <i>Verwendete Dosis-Wirkungsmodelle im Rahmen der kanadischen             und dänischen quantitativen Risikobewertung für C. jejuni in             frischem Geflügelfleisch</i> .....	98
4.2.2 <i>Dosis-Wirkungsmodelle zur Berechnung von             Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Campylobacter</i> .....	100
4.2.3 <i>Geschätzte Dosis-Wirkungsmodelle für Erkrankungswahrscheinlichkeiten             durch Campylobacter im Überblick</i> .....	103
4.2.3.1 Geschätztes Dosis-Wirkungsmodell der FAO/WHO (2003) für Campylobacter-Erkrankungen.....	103
4.2.4 <i>Dosis-Wirkungsmodell der niederländischen Risikobewertung zur             Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit im Rahmen des             CARMA-Projektes (NAUTA et al., 2005)</i> .....	105
4.2.5 <i>Dosis-Wirkungsmodell für Erkrankungen in der deutschen             Risikobewertung für Campylobacter spp. in Hähnchenfleisch             (LUBER, BARTELT, 2005)</i> .....	105
4.2.6 <i>Ein Dosis-Wirkungsmodell auf Basis der Daten von BLACK et al. (1988)             in Kombination mit Ausbruchsdaten von TEUNIS et al. (2005)</i> .....	107
4.2.6.1 Bedingte Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung.....	107
4.2.6.2 Verknüpfung von Informationen aus Verabreichungsstudien mit Ausbruchsdaten.....	109
4.2.6.3 Diskussion der Ergebnisse.....	110
4.2.6.4 Kombination mit Daten aus der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988).....	110
4.2.6.5 Schätzung der Erregerkonzentration in roher Milch.....	112
<b>5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>114</b>
5.1 MODELLBEWERTUNG AUSGEWÄHLTER DOSIS- WIRKUNGSMODELLE FÜR CAMPYLOBACTER.....	117
5.2 RELATIVES RISIKO.....	125
5.2.1 <i>Basismodell</i> .....	125
5.2.2 <i>Szenarien und Expositionsverteilungen</i> .....	129
5.3 EIGENE BERECHNUNGEN .....	132
5.3.1 <i>Vorgehen bei den Berechnungen</i> .....	132
5.3.2 <i>Berechnete Varianten</i> .....	134
5.3.2.1 Ergebnisse der Variante 1 (Basismodell) .....	135
5.3.2.2 Ergebnisse der Variante 2.....	139
5.3.2.3 Ergebnisse der Variante 3.....	141
5.3.2.4 Ergebnisse der Variante 4.....	143
5.3.2.5 Ergebnisse der Variante 5.....	145
5.3.2.6 Ergebnisse der Variante 6.....	146

## INHALT

---

5.3.2.7 Ergebnisse der Variante 7.....	149
5.3.2.8 Ergebnisse der Variante 8.....	151
5.3.2.9 Ergebnisse der Variante 9.....	153
5.4 ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER EIGENEN BERECHNUNGEN .....	155
<b>6 FAZIT .....</b>	<b>159</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>164</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>165</b>
<b>9. ZITIERTER LITERATUR .....</b>	<b>166</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>188</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	
<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	

**ABBILDUNGEN**

Abbildung 1: Komponenten einer mikrobiologischen Risikobewertung ..... 7

Abbildung 2: Das epidemiologische Dreieck..... 9

Abbildung 3: Prozessablaufdiagramm für die Gefahrencharakterisierung von pathogenen Erregern ..... 13

Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der Zusammenhänge zwischen Dosis-Verteilung im Lebensmittel, Dosis-Wirkungsbeziehung und Infektionswahrscheinlichkeiten ..... 15

Abbildung 5: Übersicht über die möglichen Schritte eines Erkrankungsprozesses ..... 16

Abbildung 6: Dosis-Wirkungsmodell: Exponentialmodell..... 41

Abbildung 7: Dosis-Wirkungsmodell: Beta-Poisson Modell..... 41

Abbildung 8: Pylogenetischer Baum der Familie der Campylobacteriaceae und ihrer engsten pylogenetischen Nachbarn ..... 59

Abbildung 9: Anzahl der Erkrankungen durch die 4 wichtigsten enteropathogenen Krankheitserreger in Deutschland in den Jahren 2003-2007 ..... 78

Abbildung 10: Inzidenz der *Campylobacter*-Enteritiden in den Bundesländern, Deutschland im Jahr 2006 und 2007 ..... 79

Abbildung 11: Infektionswahrscheinlichkeiten bei den verabreichten Stämmen A3249 und 81-176 im Vergleich..... 86

Abbildung 12: Infektions- und Erkrankungshäufigkeiten der verabreichten Stämme A3249 und 81-176 im Vergleich..... 90

Abbildung 13: Relative Erkrankungshäufigkeiten für den Stamm A3249 auf Basis der Daten von Black et al. (1988) ..... 101

Abbildung 14: Relative Erkrankungshäufigkeiten bei den verabreichten Stämmen A3249 und 81-176 im Vergleich..... 104

Abbildung 15: Exponentialmodell von MEDEMA et al. (1996) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen ..... 118

Abbildung 16: Beta-Poisson-Modell (MEDEMA et al.1996) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen ..... 119

Abbildung 17: Beta-Poisson-Modell (TEUNIS und HAVELAAR, 2000) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen ..... 120

Abbildung 18: Beta-Poisson-Modell (FAO/WHO, 2002) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen ..... 121

Abbildung 19: Beta-Poisson-Modell (HOLCOMB, 1999) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen ..... 122

Abbildung 20: Beta-Poisson-Modell (ROSE und GERBA, 1991) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen ..... 123

Abbildung 21: Graphischer Verlauf von drei möglichen Varianten des Erkrankungsmodell von LUBER und BARTELT (2005)..... 124

Abbildung 22: Verteilung der Keimzahlen in den positiven Proben..... 126

**TABELLEN**

Tabelle 1: Übersicht über die Faktoren, die Erkrankungsprozess, Erreger, Wirt und die Lebensmittelmatrix beeinflussen .....	11
Tabelle 2: Differenzierungsmerkmale für <i>Campylobacter</i> spp. ....	61
Tabelle 3: Überblick über die Häufigkeit des Auftretens verschiedener klinischer Symptome der <i>Campylobacter</i> -Enteritiden bei verschiedenen Ausbrüchen .....	71
Tabelle 4: Klinische und bakteriologische Ergebnisse der Verabreichung der <i>C.-jejuni</i> -Stämme A3249 und 81-176 an gesunde Erwachsene .....	85
Tabelle 5: Infektionshäufigkeiten und 95% Konfidenzintervalle bei Verabreichung des <i>Campylobacter</i> -Stammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988).....	87
Tabelle 6: Erkrankungshäufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle bei Verabreichung des <i>Campylobacter</i> -Stammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988).....	88
Tabelle 7: Ergebnisse des Versuchs von BLACK et al. (1988) mit 95%-Konfidenzintervallen (eigene Berechnungen) zur Schätzung der Infektionswahrscheinlichkeit je Dosis für Stamm 81-176 .....	89
Tabelle 8: Ergebnisse des Versuchs von BLACK et al. (1988) mit 95%-Konfidenzintervallen (eigene Berechnungen) zur Schätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit je Dosis für Stamm 81-176 .....	89
Tabelle 9: Übersicht über die konsumierten Milchmengen und die Anzahl der exponierten bzw. erkrankten Personen im niederländischen Campylobacteriose-Ausbruch (VAN DEN BRANDHOF et al. (2003) .....	94
Tabelle 10: Übersicht über die konsumierten Milchmengen und die Anzahl der exponierten bzw. erkrankten Personen im englischen Campylobacteriose-Ausbruch (EVANS et al. ,1996) .....	95
Tabelle 11: Berechnete Gütemaße ausgewählter Dosis- Wirkungsmodelle.....	123
Tabelle 12: Darstellung der Dosiswerte in logarithmierten Einheiten .....	126
Tabelle 13: Szenarien verschiedener Expositionsverteilungen .....	127
Tabelle 14: Übersicht über die für die Szenarien verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle .....	130
Tabelle 15: Übersicht zu den berechneten Risikoschätzungen (Erkrankungsfälle pro 100.000).....	135
Tabelle 16: Erwartete Erkrankungsfälle in Variante 1 (Basismodell) als Bezugswerte für die Vergleichsszenarien 2-9.....	138
Tabelle 17: Gesamtübersicht über die berechneten relativen Abweichungen der einzelnen Varianten im Verhältnis zur Basisvariante (Risiko Variante x/Risiko Basisvariante).....	138
Tabelle 18: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 2 im Vergleich zur Basisvariante.....	139
Tabelle 19: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 3 im Vergleich zur Basisvariante.....	142
Tabelle 20: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 4 im Vergleich zur Basisvariante.....	144
Tabelle 21: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 5 im Vergleich zur Basisvariante.....	146
Tabelle 22: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 6 im Vergleich zur Basisvariante.....	148
Tabelle 23: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 7 im Vergleich zur Basisvariante.....	150

Tabelle 24: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 8 im Vergleich zur Basisvariante.....	152
Tabelle 25: Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 9 im Vergleich zur Basisvariante.....	154

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AIDP	Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BP	Beta-Poisson-Modell
bzw.	beziehungsweise
C.	Campylobacter
°C	Grad Celsius
CDT	cytolethal distending toxin
Cia	Campylobacter-Invationsantigene
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
d.h.	das heißt
E.	Escherichia
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
et al.	et ali/et aliae (lateinisch ) bedeutet übersetzt „und andere“
etc.	et cetera (lateinisch) bedeutet übersetzt „und so weiter“
Expo	Exponentialmodell
EW	Erwartungswert
FAO	Food and Agriculture Organization
g	Gramm
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
G2	Gap 2, prämitotische Phase
H.	Helicobacter
H <sub>2</sub> S	Schwefelwasserstoff
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgA	Immunglobulinantikörper
ILSI	International Life Sciences Institute
IU	International Unit
k.A.	keine Angabe
KbE	Kolonie bildende Einheit
l	Liter
Log	logarithmiert
M	Mitose
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPN	Most Probable Number
NaCl	Natriumchlorid
PCR	Polymerase Chain Reaction
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	ribosomale RNA
r	resistent
s	sensibel
ssp.	Subspezies
StA	Standardabweichung
STEC	Shiga-Toxin bildene Escherichia coli
subsp.	subspezies
u.a.	und andere

v	variabel
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer



## 1 Einleitung

Seit einigen Jahren laufen in einzelnen Ländern wie Dänemark, Kanada, Deutschland oder den Niederlanden – sowie auch initiiert durch WHO und FAO auf internationaler Ebene – verschiedene Projekte, die sich mit der Einschätzung des Campylobacteriose-Risikos für den Konsumenten, beispielsweise durch den Verzehr von Geflügelfleisch, beschäftigen (ROSENQUIST et al. 2003; FAZIL et al., 1999<sup>1</sup>; LUBER und BARTELT, 2005; NAUTA et al., 2005; FAO/WHO, 2003b). In den zugrunde liegenden quantitativen Risikoanalysen werden Zusammenhänge zwischen Produktionsbedingungen und Verzehrsgewohnheiten und den damit verbundenen Expositionen sowie zwischen mikrobiologischen Lebensmittelqualitäten und Infektions- oder Erkrankungswahrscheinlichkeiten untersucht. Die für den betrachteten Krankheitserreger unterstellte Dosis-Wirkungsbeziehung stellt dabei einen kritischen Punkt dar, da sie spezifiziert, welche Erkrankungswahrscheinlichkeiten mit den möglichen Keimbelastungen im Lebensmittel zum Zeitpunkt des Verzehrs verbunden sind. Die Schätzung und Evaluierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen wirft allerdings auch und gerade bei durch Lebensmittel bedingten Erkrankungen diverse Probleme auf, von denen viele auf die Schwierigkeiten zurückzuführen sind, verlässliche Daten zum tatsächlichen Vorkommen der Erkrankung in der Bevölkerung sowie zur Keimbelastung des Lebensmittels zum Zeitpunkt des Verzehrs zu bekommen.

Die Bedeutung des Erregers *Campylobacter* als Verursacher von gastrointestinalen Erkrankungen hat in Deutschland und anderen europäischen Ländern in den letzten Jahren stetig zugenommen. Im Jahre 2005 waren die *Campylobacter*-Enteritiden erstmalig die am häufigsten mit Lebensmitteln assoziierten Erkrankungen in Deutschland. Damit haben sie die Salmonellosen als häufigste Ursache durch Lebensmittel bedingter Enteritiden abgelöst. Der Erreger *Campylobacter* dient in dieser Arbeit als Beispiel, um grundlegende Probleme bei der Wahl von Dosis-Wirkungsmodellen in Risikoschätzungen zu untersuchen und darzustellen sowie Möglichkeiten zu diskutieren, mit den Problemen umzugehen.

---

<sup>1</sup> FAZIL, A. M.; Lowman, R., N. Stern, A. M. Lammerding (1999): A quantitative risk assessment model for *Campylobacter jejuni* in fresh poultry. Draft document. Dokument liegt beim Verfasser.

## 1 EINLEITUNG

---

In dieser Arbeit soll zunächst skizziert werden, welche Rolle Dosis-Wirkungsbeziehungen in der Risikoschätzung spielen. Weiterhin werden Eigenschaften und Bedeutung des Erregers *Campylobacter* vorgestellt. Im Anschluss daran sollen alternative Modelle beschrieben werden, die in vorliegenden Risikoanalysen für *Campylobacter*-Infektionen und -Erkrankungen verwendet wurden, sowie die Datengrundlagen, die zu ihrer Entwicklung herangezogen wurden. Im Rahmen von eigenen Untersuchungen werden dann Berechnungen mit den zuvor vorgestellten Dosis-Wirkungsmodellen durchgeführt. Auf Grundlage fiktiver Expositionsverteilungen in Kombination mit den verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen werden Erkrankungswahrscheinlichkeiten errechnet und gegenübergestellt. Aufseiten der Expositionsverteilungen werden dabei verschiedene Szenarien mit variierenden Lage- und Streuungsparametern betrachtet. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen werden anschließend im Hinblick auf die mit der Wahl eines Dosis-Wirkungsmodells im Rahmen einer quantitativen Risikobewertung verbundene Unsicherheit kritisch diskutiert.

## 2 Fragestellung der Arbeit

Dosis-Wirkungsmodelle nehmen in quantitativen mikrobiologischen Risikobewertungen eine zentrale Rolle ein. Als essentielles deskriptives Element der Gefahrencharakterisierung beschreiben sie die negativen Gesundheitseffekte, die durch die Aufnahme von Mikroorganismen bedingt sind. Das Dosis-Wirkungsmodell stellt die Beziehung zwischen der aufgenommenen Erregerdosis und der daraufhin unter Umständen erfolgenden Infektion sowie der daraus eventuell eintretenden Manifestation einer Erkrankung in den exponierten Individuen dar (FAO/WHO, 2003a). Die unterstellte Dosis-Wirkungsbeziehung spezifiziert somit, welche Erkrankungswahrscheinlichkeiten mit den möglichen Keimbelastungen im Lebensmittel zum Zeitpunkt des Verzehrs verbunden sind. Dieser Punkt in der Risikobewertung ist insofern kritisch, als die vorgenommenen Schätzungen der Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei durch Lebensmittel bedingten Erkrankungen mit erheblichen Unsicherheiten belastet sind. Diese Unsicherheiten ergeben sich einerseits daraus, dass die Menge, Qualität und Verlässlichkeit der zur Verfügung stehenden Daten, auf Basis derer die Schätzungen der Erkrankungswahrscheinlichkeiten vorgenommen werden, sehr eingeschränkt ist. Zudem herrscht weitgehend Unklarheit darüber, welche Einflussfaktoren und Interaktionen zwischen Wirt und Erreger die Entstehung einer Erkrankung bedingen. Eine weitere Problematik ist darin zu sehen, dass auf Grundlage einer Datenbasis verschiedene Modellansätze für die Schätzung der Dosis-Wirkungsbeziehung herangezogen werden, die zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeit führen.

Die im Rahmen der Gefahrencharakterisierung auf Grundlage des verwendeten Dosis-Wirkungsmodells geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeiten bedingen somit entscheidend das Ergebnis der quantitativen mikrobiologischen Risikobewertung insgesamt und damit auch die daraus abgeleiteten Risikomanagementmaßnahmen. Die beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Einschätzung des Erkrankungsrisikos in der Bevölkerung haben daher einen großen Einfluss auf die Aussagekraft und die Richtigkeit der Risikobewertung für den jeweilig betrachteten mikrobiellen Erreger. Effektive und sinnvolle Managementmaßnahmen können letztendlich nur auf Grundlage einer Risikobewertung abgeleitet werden, deren Risikoschätzung die in der Realität vorkommenden Erkrankungswahrscheinlichkeiten bestmöglich abbildet.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Unsicherheitsaspekt in der Risikoschätzung näher zu untersuchen und zu quantifizieren. Da *Campylobacter* spp. in Deutschland eine herausragende Bedeutung als Erreger von lebensmittelassoziierten Erkrankungen zukommt und hierfür verschiedene quantitative Risikobewertungen und Risikoschätzungen aus unterschiedlichen Ländern vorliegen, erfolgt die Untersuchung exemplarisch anhand dieses Erregers und der hierfür vorliegenden Risikoschätzungen.

Das Kapitel 3 stellt den deskriptiven Teil der Arbeit dar. Hier werden die Grundlagen von Dosis-Wirkungsmodellen sowie die Bedeutung und Eigenschaften des Erregers *Campylobacter* erörtert. Zunächst wird die Rolle von Dosis-Wirkungsmodellen im Rahmen von quantitativen mikrobiellen Risikobewertungen erläutert. Im Anschluss daran erfolgt ein Überblick über die Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen sowie eine Darstellung der verschiedenen zur Verfügung stehenden Datenquellen, auf deren Basis die Schätzungen der Erkrankungswahrscheinlichkeiten erfolgen können. Unter 3.2 wird ein historischer Überblick über die Bedeutung des Erregers *Campylobacter* sowie über dessen taxonomische Einordnung gegeben. Anschließend werden die Eigenschaften von *Campylobacter* spp. sowie die verschiedenen vorkommenden Formen der humanen Campylobacteriose erläutert. Darüberhinaus wird die Bedeutung der Erkrankung in Deutschland skizziert.

Im vierten Kapitel werden die verschiedenen in der Literatur verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle für *Campylobacter jejuni* vorgestellt. Weiterhin wird hier ein Überblick über die Datengrundlagen gegeben, auf denen diese Modelle basieren. Eine Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Parameterschätzungen der Dosis-Wirkungsmodelle für *Campylobacter jejuni* basieren dabei auf ein und derselben Datenquelle. Hierbei handelt es sich um die Ergebnisse aus der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988). Aufgrund der besonderen Bedeutung dieser Datenquelle wird der Versuchsaufbau sowie die Durchführung der Studie von BLACK et al. (1988) unter 4.1 detailliert beschrieben.

Im zweiten experimentellen Teil dieser Arbeit wird die Bedeutung des Faktors Unsicherheit bei den berechneten (Erkrankungs-) Wahrscheinlichkeiten sowie dessen Auswirkungen auf die Risikocharakterisierung und das Risikomanagement untersucht. Dabei

werden auf Grundlage der zuvor vorgestellten Dosis-Wirkungsmodelle für *Campylobacter* eigene Berechnungen durchgeführt. Diese eigenen Untersuchungen erfolgen auf Grundlage einer fiktiv angenommenen Expositionsverteilung, auf deren Basis die Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Modellansätze berechnet werden. Auf Grundlage dieser angenommenen Expositionsverteilung werden verschiedene Szenarien mit veränderten Streuungs- und Lageparametern durchgeführt, um zu zeigen, welche Auswirkungen diese Parameterveränderungen auf die berechneten Wahrscheinlichkeiten haben. Dabei spiegeln die Veränderungen der Parameter der Expositionsverteilung das Ergebnis von Risikomanagementmaßnahmen wider. Diese Managementmaßnahmen nehmen einerseits Einfluss auf die Höhe des Kontaminationsniveaus sowie andererseits auf die Homogenität der produzierten Lebensmittel. In Kapitel 5 wird zunächst die Herleitung der für die Berechnungen verwendeten Expositionsverteilung beschrieben. Im Anschluss daran werden die verschiedenen Szenarien vorgestellt, für die die Erkrankungswahrscheinlichkeiten mit ausgewählten Dosis-Wirkungsmodellen geschätzt wurden. Unter 5.3 werden dann die Ergebnisse der Schätzungen für die jeweiligen Szenarien und die unterschiedlichen verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle sowie die für die Veränderung der Parameter verantwortlichen Risikomanagementmaßnahmen diskutiert und verglichen. Im Abschnitt 5.4 erfolgt eine abschließende zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.

Abschließend erfolgt im Fazit (Kapitel 6) ein Ausblick, in dem aufgezeigt wird, welche Aspekte zukünftig im Rahmen der Gefahrencharakterisierung berücksichtigt werden sollten, um eine möglichst wirklichkeitsnahe Einschätzung des Erkrankungsrisikos in der betrachteten Population zu erhalten.

# 3 Grundlagen

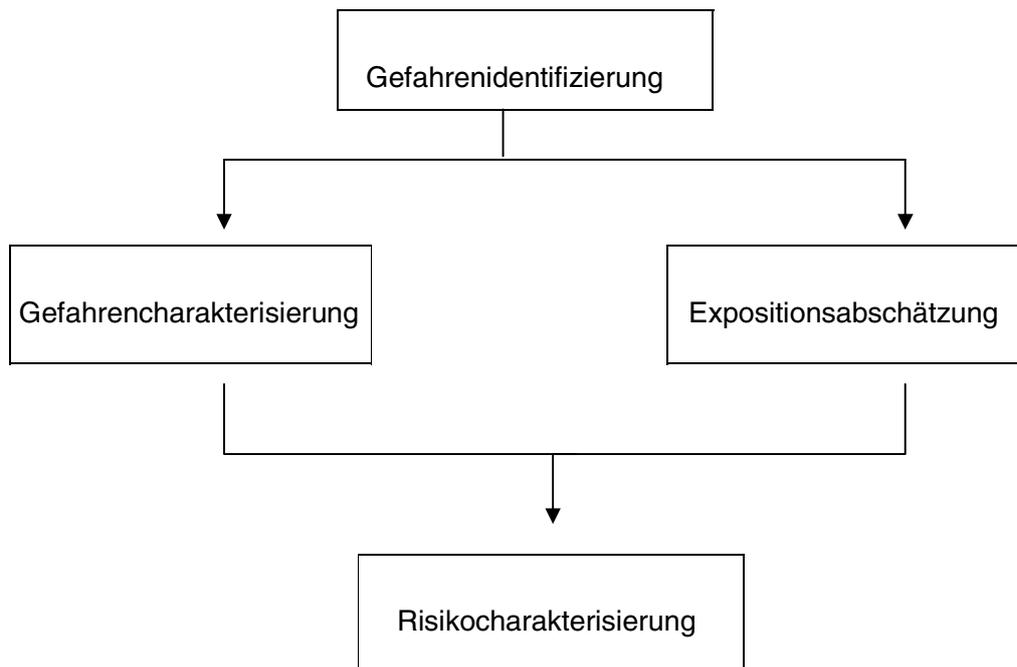
## 3.1 Grundlagen Dosis-Wirkungsmodelle

### 3.1.1 Die Rolle von Dosis-Wirkungsmodellen im Rahmen von quantitativen mikrobiologischen Risikobewertungen

#### 3.1.1.1 Quantitative mikrobiologische Risikobewertungen

Die mikrobiologische Risikobewertung ist ein vergleichsweise neues Instrument zur Evaluierung der Sicherheit von Nahrungsmitteln und der Wasserqualität. Der hier vorgestellte Ansatz beschreibt den Prozess einer Risikoanalyse, wie sie von der FAO und WHO (FAO/WHO, 2002b; WHO, 2002) propagiert wird. Danach umfasst die Risikoanalyse nach derzeitigem Verständnis drei Komponenten. Auf der einen Seite steht eine Risikobewertung, die im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen die bekannten und potentiellen negativen gesundheitlichen Auswirkungen einer mikrobiologischen Gefährdung analysiert und beschreibt sowie Maßnahmen des Risikomanagements in Hinsicht auf ihre Wirksamkeit evaluiert. Auf der anderen Seite steht das Risikomanagement, dessen Aufgabe es ist, auf Basis von politischen Entscheidungen Maßnahmen zur Verringerung von Risiken oder Vermeidung von Gefährdungen auszuwählen und zu implementieren. Im Rahmen einer Risikokommunikation muss zum Dritten ein Informationsaustausch innerhalb und zwischen den beteiligten Gruppen erfolgen. Auch wenn diese drei Komponenten funktionell voneinander unabhängig zu sehen sind, besteht die Notwendigkeit von vielfältigen Abstimmungen und Interaktionen zwischen den einzelnen Aktivitäten.

Die Codex Alimentarius Commission definiert die Bewertung mikrobiologischer Risiken in Lebensmitteln als einen wissenschaftlichen Prozess (CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 1999), der die folgenden vier Komponenten umfasst (siehe auch Abbildung 1): Gefahrenidentifizierung, Gefahrencharakterisierung, Expositionsabschätzung und Risikocharakterisierung.



**Abbildung 1:** Komponenten einer mikrobiologischen Risikobewertung (CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 1999)

- **Gefahrenidentifizierung** ist ein vorwiegend qualitativer Prozess, der dazu dient, Mikroorganismen oder deren Toxine im Lebensmittel oder im Wasser zu benennen, die eine Gefährdung darstellen können. Hierbei werden Informationen über die Art der Gefährdung erfasst. Zur Beschreibung und Identifizierung der bestehenden Gefahr werden auch qualitative Daten herangezogen. Eine Gefahrenquantifizierung erfolgt hier nicht.
- **Gefahrencharakterisierung** dient, wenn möglich, der quantitativen Beschreibung von negativen Gesundheitseffekten, die durch die Aufnahme von Mikroorganismen bedingt sind. Dazu sollen auf Basis vorhandener Daten die Dosis-Wirkungsbeziehungen und daraus resultierende Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von negativen Effekten quantifiziert werden.
- **Expositionsabschätzung** dient der Beschreibung des Vorkommens und der Quantifizierung der Mengen eines pathogenen Erregers pro definierter Menge eines bestimmten Lebensmittels (bzw. pro definierter Wassermenge) zum Zeit-

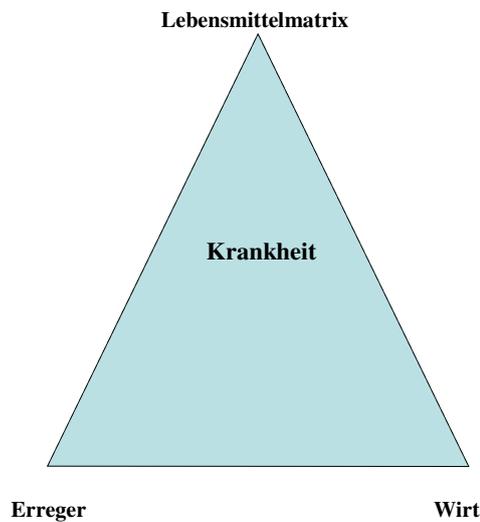
punkt des Konsums. Für genauere Risikoschätzungen ist aber die Abschätzung einer Expositionsverteilung vorzuziehen. Diese umfasst üblicherweise die Feststellung der jährlichen Konsumhäufigkeiten des betreffenden Lebensmittels (bzw. Wassers). Dazu werden die konsumierten Mengen bzw. das konsumierte Volumen in einer bestimmten Population oder in Subpopulation(en) bestimmt. Diese Informationen müssen für eine Expositionsschätzung verknüpft werden, um Schätzungen für die betreffenden Erreger in einem bestimmten Nahrungsmittel (Wasser) und in einer betrachteten Population vornehmen zu können.

- **Risikocharakterisierung** ist die Verknüpfung der oben genannten Schritte, um die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, mit der negative Gesundheitseffekte in einer betrachteten Population auftreten werden, um die Schweregrade der zu erwartenden negativen Gesundheitseffekte zu charakterisieren und um die mit diesen Aussagen verbundenen Unsicherheiten zu beschreiben.

Ziel einer Risikobewertung kann es sein, die Anzahl an Erkrankungen durch einen bestimmten pathogenen Erreger in einer gegebenen Population zu schätzen. Ebenso kann die Bewertung des Risikos aber auch auf die Evaluierung einer oder mehrerer Stufen eines Produktionsprozesses beschränkt sein. Essentiell für die erfolgreiche Durchführung einer Risikobewertung ist eine klare Definition der verfolgten Fragestellungen.

#### 3.1.1.1.1 Gefahrencharakterisierung

Zielsetzung der Gefahrencharakterisierung ist es, auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten und Informationen, die negativen Gesundheitseffekte, die durch die Aufnahme von pathogenen Erregern bedingt sind, zu quantifizieren. Die Gefahr, die darin besteht, aufgrund der mit dem betreffenden Lebensmittel aufgenommenen Erreger zu erkranken, wird durch die Größen Wirt, Erreger und Lebensmittelmatrix beeinflusst. Diese Interaktion ist auch als sogenanntes epidemiologisches Dreieck bekannt (siehe Abb. 2; vgl. COLEMAN und MARKS, 1998).



**Abbildung 2:** Das epidemiologische Dreieck

Die zu charakterisierende Gefahr – „die Erkrankung“ – wird durch vielerlei Aspekte beeinflusst. Diese beruhen auf bekannten und unbekanntem Interaktionen zwischen den Größen Erreger, Wirt und Lebensmittelmatrix. Für die möglichst präzise Beschreibung der Gefahr sollten folgende Fragestellungen für die Strukturierung und Spezifizierung der Problemstellung herangezogen werden:

- Welche Eigenschaften eines Erregers bestimmen seine Fähigkeit, eine Erkrankung im Wirt auszulösen (Infektiösität, Pathogenität, Virulenz)?
- Welche bakteriologischen, serologischen und molekularbiologischen Nachweismethoden stehen zur Charakterisierung und Feindifferenzierung des Erregers zur Verfügung?
- Welche molekulargenetische Charakterisierung weist der hinsichtlich Genomen und Plasmiden Erreger auf?
- Welche Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren sind bei dem Erreger nachweisbar?
- Welche negativen Krankheitseffekte können mit einer Exposition zu einem bestimmten pathogenen Erreger verbunden sein (angefangen von leichten, sich selbst limitierenden, bis hin zu lebensbedrohenden Symptomen)?

### 3 GRUNDLAGEN

---

- Welche Personen sind anfällig für eine Infektion (einzelne Individuen, Subpopulationen, Population)?
- Welche Eigenschaften, die ihre Anfälligkeit beeinflussen könnte, weist die exponierte Population auf (Alter, Immunstatus, vorhandene Erkrankung, Medikamente, genetische Prädisposition, Schwangerschaft, Ernährungszustand, sozialer Status, Verhaltensweisen)?
- Wie oft führt eine Infektion zu einer klinischen Erkrankung?
- Wie sind die Kurz- und Langzeitfolgen (Morbidität, Mortalität, Folgeerscheinungen, beeinträchtigte Lebensqualität)?
- Welches sind die wichtigsten Übertragungswege?
- Inwieweit wird die Fähigkeit des Erregers, eine Infektion (Erkrankung) auszulösen, durch Umweltfaktoren (Hitze, Trockenheit, pH etc.) beeinflusst?
- Wie beeinflusst die Lebensmittelmatrix die Fähigkeit des Erregers, eine Infektion (Erkrankung) auszulösen?
- Wirken sich wiederholende Expositionen zu demselben Erreger sich unabhängig voneinander aus oder kommt es zu einer Immunantwort?

Diese Fragen können als Grundlage einer Gefahrencharakterisierung herangezogen werden. Ebenso sind sie eine wichtige Hilfestellung bei der Sammlung, Übertragung und Evaluierung der vorhandenen Informationen und Daten. Datenlücken und Unsicherheiten können dadurch aufgezeigt werden. Hiermit können dem Risikomanagement realistische Erwartungen gegenüber dem Ergebnis der Gefahrencharakterisierung kommuniziert werden. Die Antworten auf die Fragen verbessern das Wissen über den Erreger und die Erkrankung. Zudem zeigen sie Bereiche auf, in denen weitere Untersuchungen notwendig sind.

Im Rahmen der deskriptiven Gefahrencharakterisierung werden Informationen hinsichtlich des Erkrankungsprozesses, des Erregers und dessen Eigenschaften sowie über den Wirt und die Lebensmittelmatrix beschrieben. Folgende Übersicht verdeutlicht die relevanten Aspekte:

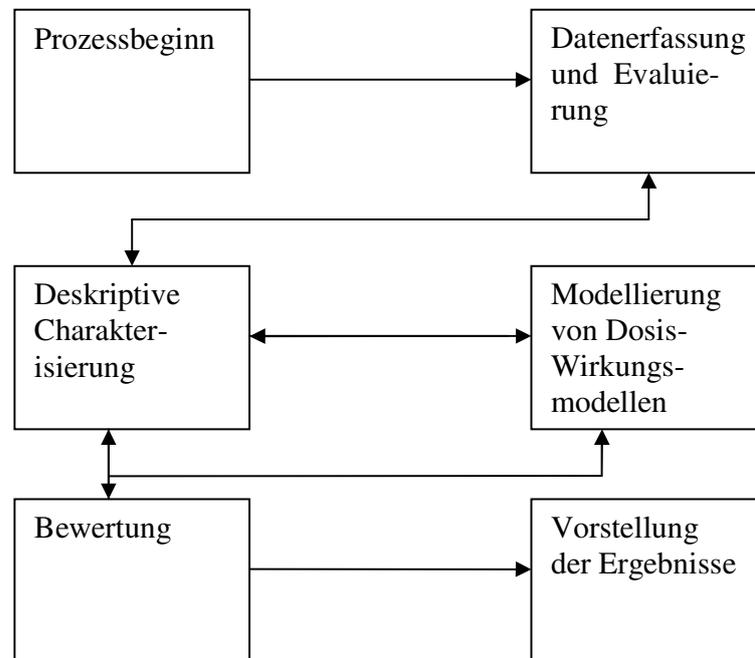
**Tabelle 1:** Übersicht über die Faktoren, die Erkrankungsprozess, Erreger, Wirt und die Lebensmittelmatrix beeinflussen (in Anlehnung an INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE (ILSI), 2000)

<b>Erkrankungsprozess:</b> Beschreibung der Erkrankung	Klinische Form, Dauer, Ausmaß (Morbidity, Mortalität, Spätfolgen), Einfluss auf die Lebensqualität, Epidemiologie
<b>Erreger:</b> Charakterisierung des Erregers	Intrinsische Eigenschaften (Phänotyp, Genetik, Virulenz, Pathogenitätsmechanismus), Pathologische Eigenschaften, verursachte Erkrankung, Wirtsspezifität, Infektionsmechanismus, Eintrittspforten, Stammvariabilität, Antibiotikaresistenz
<b>Wirt:</b> Beschreibung der Anfälligkeit des Wirtes	Alter, Genereller Gesundheitsstatus, Stress, Immunstatus, vorhandene oder überstandene Infektionen, genetische Aspekte, Medikamenteneinnahme, Operationen, Schwangerschaft, Ernährungsstatus, Gewicht, demographische und soziale Aspekte und Verhaltensweisen
<b>Lebensmittelmatrix:</b> Faktoren, die die Überlebensfähigkeit des Erregers (z.B. im Magen) beeinflussen	Schutz des Erregers gegen physiologische Barrieren des Wirts, Induktion einer Stresswirkung, Effekte auf den Erregers-transport durch den Gastrointestinaltrakt

Die Dosis-Wirkungsbeziehung ist ein essentielles Element der deskriptiven Gefahrencharakterisierung. Sie beschreibt die Beziehung zwischen der aufgenommenen Erregerdosis und der daraufhin unter Umständen erfolgenden Infektion sowie der daraus eventuell eintretenden Manifestation einer Erkrankung in den exponierten Individuen. Um mit der Dosis-Wirkungsbeziehung die Auswirkungen einer vorhandenen Exposition zu modellieren, ist es erforderlich, die Eigenschaften des pathogenen Erregers, des Wirts und der Lebensmittelmatrix einzubeziehen. Wenn geeignete Informationen über den biologischen Mechanismus zur Verfügung stehen, sollten auch diese mit einbezogen werden. Hierbei spielt insbesondere eine Rolle, ob bereits ein einzelner Erreger für eine Infektion ausreicht oder ob eine Mindestanzahl an Erregern hierfür notwendig ist. Folgende Faktoren beeinflussen die Art der Beziehung: Art des Erregers und dessen Stammtyp, die Expositionsrouten, die Charakterisierung der exponierten Population sowie die Expositionsdauer.

Als Basis für Dosis-Wirkungsbeziehungen dienen klinische oder epidemiologische Daten, wobei die Qualität und Quantität der verfügbaren Daten die Charakterisierung entscheidend beeinflusst. Die Stärken und Schwächen verschiedener Datenquellen werden in Kapitel 3.1.3 ausführlich diskutiert. Besonders schwierig ist es, Daten zur Beschreibung einer Infektion bzw. über den Übergang von einer Infektion in eine Erkrankung oder in verschiedene Formen der Erkrankung zu erhalten. In vielen Fällen erlauben die verfügbaren Daten nur die Darstellung der Beziehung zwischen Dosis und klinischer Erkrankung. Andere Schwierigkeiten beruhen auf verschiedenen Variabilitätsfaktoren, wie beispielsweise die Variation in der Virulenz des Erregers oder dessen Pathogenität, die Variation in der Anzahl der Erreger, die für eine Infektion notwendig sind („attack rate“), oder die Variation in der Wirtsanfälligkeit und des Vehikels, welches die Fähigkeit des Erregers, eine Infektion zu setzen, beeinflusst. Daher ist es essentiell, dass die Dosis-Wirkungsanalyse klar definiert, welche Informationen notwendig sind und wie diese Informationen erhoben werden. Weiterhin sollten die Variabilitätsfaktoren und die bestehenden Unsicherheiten bekannt sein, z.B. sollte unvollständiges experimentelles Datenmaterial ausführlich beschrieben werden.

Seitens der FAO/WHO (2003a) wird die Risikocharakterisierung von Lebensmitteln und Wasser in Form eines Prozessablaufs beschrieben. In Abbildung 3 ist der Prozessablauf der Gefahrencharakterisierung als Flussdiagramm dargestellt. Zu Prozessbeginn erfolgt die Erfassung und Evaluierung der zur Verfügung stehenden Daten, die der deskriptiven Gefahrencharakterisierung dienen. Aufgrund der vorhandenen Informationen erfolgt die Modellierung von Dosis-Wirkungsmodellen. Die Bewertung und somit die Vorstellung der Ergebnisse erfolgt sowohl auf Grundlage der vorgenommenen Modellierung als auch auf Basis der deskriptiven Gefahrencharakterisierung. Einige Kästchen in dem beschriebenen Diagramm sind mit beidseitigen Richtungspfeilen versehen, um zu verdeutlichen, dass sich diese einzelnen Prozessschritte jeweils in beide Richtungen beeinflussen. Die Darstellungsform des Diagramms verdeutlicht, dass es sich bei der Gefahrencharakterisierung um einen sich stetig wiederholenden Prozess handelt. Dies gilt sowohl, wenn sie als Teil einer Risikoanalyse durchgeführt wird, als auch wenn es sich um einen eigenständigen Prozess handelt. Die im Laufe einer Gefahrencharakterisierung erhaltenen Ergebnisse können zur Verfeinerung der ursprünglichen Fragestellung verwendet werden und dann erneut Gegenstand einer Analyse werden.



**Abbildung 3:** Prozessablaufdiagramm für die Gefahrencharakterisierung von pathogenen Erregern (FAO/WHO, 2003a)

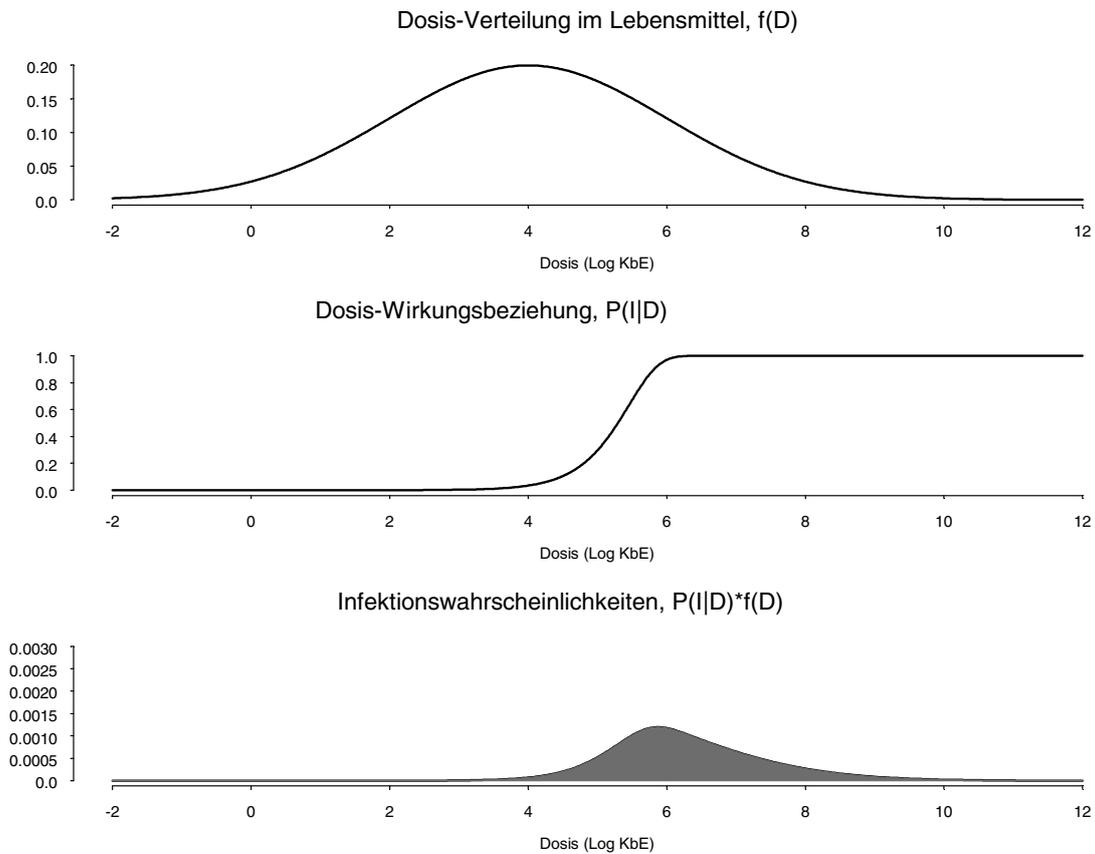
Wie bereits erläutert kann eine Gefahrencharakterisierung als alleinstehender Prozess oder als Teil einer Risikoanalyse durchgeführt werden. Die Zielsetzungen für die vorgenommene Charakterisierung der Gefahr können dabei vielfältig sein. Eine Gefahrencharakterisierung, die in einem Land entwickelt wurde, dient in der gängigen Praxis oftmals als Grundlage für einen Risikomanager in einem anderen Land, wobei sie mit einer landesspezifischen Expositionsabschätzung kombiniert wird. Dieses pragmatische Vorgehen erklärt sich aufgrund der häufig eingeschränkten Datensituation in den einzelnen Ländern. Die Übertragung einer Gefahrencharakterisierung von einem Land aufs andere ist jedoch in der Regel nicht möglich, da die Größen, die eine Gefahr charakterisieren regional oftmals sehr unterschiedlich sind. So bestehen regional beispielsweise deutliche Unterschiede hinsichtlich der gängigen Zubereitungs- und Verzehrsgewohnheiten eines Lebensmittels. Um die landesspezifische bzw. regionale Gefahr möglichst wirklichkeitsnah zu charakterisieren bedarf es daher eigenen Datenmaterials und eigener Modellansätze. Weiterhin besteht die Möglichkeit eine Gefahrencharakterisierung, die für eine Exposition durch Wasser durchgeführt wurde, an eine Exposition durch ein Lebensmittel

anzupassen. Hierzu müssen die Auswirkungen der Lebensmittelmatrix mit berücksichtigt werden. Bei den Expositionsabschätzungen für die Produktion, die Verarbeitung und den Konsum in einem Land oder einer Region handelt es sich ebenfalls um eine sehr spezifische Angelegenheit (FAO/WHO, 2003a).

#### 3.1.1.1.2 Verknüpfung der Komponenten Gefahrencharakterisierung und Expositionsabschätzung

Zur Charakterisierung des Risikos wird die Gefahrencharakterisierung mit der Expositionsverteilung verknüpft. Diese Verknüpfung soll hier grafisch dargestellt werden. Die Exposition lässt sich als Häufigkeitsverteilung  $f(D)$  der auftretenden Keimbelastungen darstellen. Dies ist im oberen Teil der Abbildung 4 skizziert. Die Dosis-Verteilung eines Krankheitserregers im Lebensmittel ist hier als fiktives Beispiel in Form einer Log-Normalverteilung dargestellt. An der waagerechten Achse sind in logarithmierten Einheiten die verschiedenen möglichen Dosen abgetragen, denen ein Konsument ausgesetzt sein kann. An der senkrechten Achse ist die Dichtefunktion der Dosis-Verteilung  $f(D)$  abgetragen, aus der sich die relativen Häufigkeiten bzw. Wahrscheinlichkeiten ergeben, mit denen bestimmte Dosen in Lebensmittelportionen vorkommen (STELLBRINK und DAHMS 2004).

Das mit dem Verzehr des Lebensmittels verbundene Infektions- oder Erkrankungsrisiko hängt aber nicht nur von der Expositionswahrscheinlichkeit ab, sondern auch von der Dosis-Wirkungsbeziehung für den zur Debatte stehenden Krankheitserreger in der konsumierenden Zielpopulation. Dabei wird in der Regel von einer funktionalen Beziehung ausgegangen, die Infektions- oder Erkrankungswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis  $D$  als ansteigende Kurve beschreibt. Die mittlere Darstellung in Abbildung 3.4 stellt ein fiktives Beispiel solch einer Dosis-Wirkungsbeziehung  $P(I/D)$  zur Charakterisierung von Infektionswahrscheinlichkeiten dar. Die betrachteten Dosen sind hier ebenfalls in logarithmierten Einheiten angegeben. Unterhalb eines Wertes von 0 wird kein Keim aufgenommen und die Infektionswahrscheinlichkeit liegt bei 0%. Dort, wo die Dosis-Wirkungskurve den Wert 1 erreicht, ist eine Dosis erreicht, bei der es zu 100% bzw. in jedem Fall zu einer Infektion kommt. Insgesamt gilt, dass die Wahrscheinlichkeit, mit der es zu einer Infektion kommt, desto höher ist, je mehr Keime aufgenommen werden (STELLBRINK und DAHMS, 2004).



**Abbildung 4:** Exemplarische Darstellung der Zusammenhänge zwischen Dosis-Verteilung im Lebensmittel, Dosis-Wirkungsbeziehung und Infektionswahrscheinlichkeiten

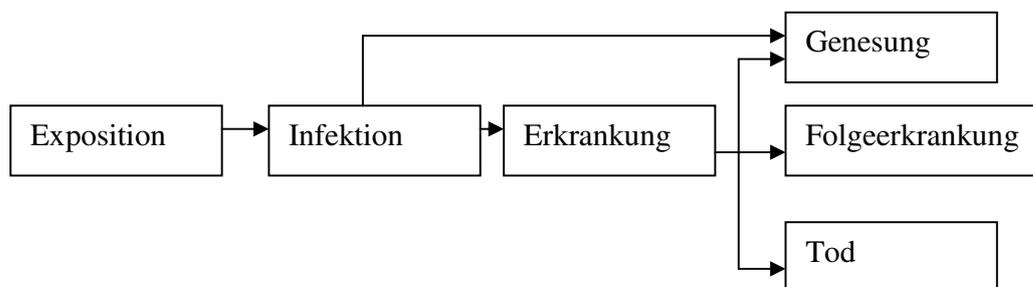
Multipliziert man nun für eine gegebene Dosis oder Keimbelastung im Lebensmittel die Wahrscheinlichkeit, dass sie beim Verzehr einer Portion vorhanden ist, mit der Wahrscheinlichkeit, dass der Verzehr einer Portion mit dieser Belastung zur Infektion führt, und summiert (bzw. integriert) dies über alle möglicherweise auftretenden Keimbelastungen, ergibt sich daraus die Wahrscheinlichkeit, mit der es in der Zielpopulation überhaupt zu Infektionen kommt (DAHMS, 2003).

## 3.1.2 Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen

### 3.1.2.1 Grundlagen von Dosis-Wirkungsmodellen

Die biologische Basis von Dosis-Wirkungsmodellen leitet sich aus den Stufen des Erkrankungsprozesses ab, die aus Interaktionen zwischen dem Erreger, dem Wirt und der Lebensmittelmatrix resultieren. Eine Infektion oder Erkrankung findet statt, wenn ein Erreger erfolgreich die verschiedenen Abwehrbarrieren des Wirtsorganismus überwinden konnte. Die verschiedenen Barrieren sind nicht alle gleich effektiv, was ihre Eliminations- bzw. Inaktivierungsfähigkeit in Bezug auf den Erreger angeht. Dies hängt vielmehr mit der Art des Erregers und dem betreffenden Individuum zusammen. Jeder einzelne Erreger kann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Barriere überwinden, die davon abhängt, welche anderen Barrieren zuvor erfolgreich überwunden wurden (FAO/WHO, 2003a).

Die Abbildung 5 gibt einen Überblick über die wichtigsten Schritte eines durch pathogene Lebensmittelerreger bedingten Erkrankungsprozesses:



**Abbildung 5:** Übersicht über die möglichen Schritte eines Erkrankungsprozesses (FAO/WHO, 2003a)

Ein Dosis-Wirkungsmodell beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine spezifische Wirkung aufgrund einer Exposition gegenüber einem spezifischen pathogenen Erreger in einer spezifischen Population eintritt, als Funktion der Dosis. Diese Funktion sollte auf biologischen Überlegungen und empirischen Daten basieren und wird in der Regel als

mathematische Beziehung dargestellt. Die Verwendung mathematischer Modelle hat folgende Gründe:

- Kontaminationen von Lebensmitteln und Wasser finden in der Regel in Bereichen sehr geringer Mengenkonzentrationen statt. Die auftretenden Effekte können meist nicht durch Beobachtungswerte im Bereich der auftretenden Dosen gemessen werden. Somit sind Modelle notwendig, um von hohen Dosen auf Ereignisse bei niedrigen Dosen zu extrapolieren. Häufig geht es um Dosisbereiche, in denen mit Wahrscheinlichkeiten von kleiner als 1/1000 mit Wirkungen zu rechnen ist. Eine experimentelle Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung ist in solchen Bereichen aufgrund der dazu nötigen Anzahl an Probanden (weit mehr als 1000) in der Regel nicht möglich und auch ethisch fraglich (HAAS et al., 1999).
- Die Erreger sind in den betreffenden Lebensmitteln oder im Wasser in der Regel nicht gleichmäßig verteilt, sondern treten in Form von Anhäufungen auf. Diese Besonderheit muss bei der Schätzung von Gesundheitsrisiken mit einbezogen werden.

Empirische Daten zu Dosis-Wirkungsbeziehungen können in der Form dargestellt werden, dass man die Häufigkeiten, mit denen eine Wirkung in Gruppen von exponierten Individuen auftritt in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis darstellt. Dabei zeigt sich z.B., wie auch in Abbildung 4 dargestellt, ein sigmoider Kurvenverlauf. Einem solchen sigmoiden Kurvenverlauf kann eine Vielzahl mathematischer Funktionen angepasst werden. Ein Dosis-Wirkungsmodell ist somit eine mathematische Funktion, die der aufgenommenen Erregerdosis, die einen Wert  $\geq 0$  annimmt, eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Effektes zuweist (HAAS et al., 1999). Funktionen, die für Dosis-Wirkungsmodelle verwendet werden, erstrecken sich über einen Wertebereich von 0 bis 1 und steigen monoton an bzw. fallen zumindest nicht ab. Ein Wert von 0 bedeutet, dass bei den betreffenden Keimbelastungen die Wahrscheinlichkeit, dass eine Infektion stattfindet, 0 ist, wogegen bei einem Wert von 1 mit 100%iger Wahrscheinlichkeit mit Infektionen zu rechnen ist (DAHMS, 2003; STELLBRINK und DAHMS, 2004).

Wenn die ausgewählten Modelle in die Bereiche außerhalb der beobachteten Daten extrapoliert werden, können sie dort recht unterschiedlich aussehen (COLEMAN und

MARKS, 1998; HOLCOMB et al., 1999). Es ist daher notwendig, aus den vielen verschiedenen möglichen Dosis-Wirkungsfunktionen eine Auswahl zu treffen. Bei der Entwicklung eines Dosis-Wirkungsmodells ist daher eine sorgfältige Hinterfragung der biologischen Aspekte der Erreger-Wirts-Lebensmittelmatrix notwendig. Die Modellfunktionen, die auf diesen Informationen beruhen, sollten dann als a priori Informationen behandelt werden (FAO/WHO, 2003a). Ziel sollte es sein, die mit dem jeweiligen Erreger verbundenen Besonderheiten hinsichtlich der Erreger- Wirtsinteraktionen bestmöglich in der Modellfunktion zu berücksichtigen. Beispielsweise können die individuellen Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit für eine Erkrankung in der Formulierung der Funktion durch die Einführung bestimmter Parameter mit einbezogen werden.

#### 3.1.2.1.1 Grundlegende Notation

In den folgenden Abschnitten dieser Arbeit werden verschiedene mathematische Modelle und Formeln vorgestellt und angewendet. Die nachfolgende Liste gibt einen Überblick über die Bedeutung der verwendeten Notationen.

$CV_{ing}$	aufgenommene Menge Milch in l mit einer bakteriellen Belastung C (in kbE/l)
D	Dosis
$\bar{d}$	erwartete Dosis
E	Exposition
EW	Erwartungswert
f(D)	Dosis-Verteilung im Lebensmittel
h(...)	Hazardfunktion
i	Individuum
l	Liter
m	Menge
n	Anzahl von Erregern
P	Wahrscheinlichkeit
$P_{inf}$	Infektionswahrscheinlichkeit
$P_{(Erk/Dosis)}$	Erkrankungswahrscheinlichkeit, unter der Bedingung, dass eine bestimmte Erregerdosis aufgenommen wurde

$P_{(\text{Inf}/\text{Dosis})}$	Infektionswahrscheinlichkeit, unter der Bedingung, dass eine bestimmte Dosis aufgenommen wurde
$P_{(\text{Erk}/\text{Inf})}$	Wahrscheinlichkeit nach vorheriger Infektion zu erkranken
$P_{(\text{Erk}/\text{Dosis}, \text{Inf})}$	Erkrankungswahrscheinlichkeit, unter der Bedingung, dass eine bestimmte Erregerdosis aufgenommen wurde in Abhängigkeit von der Dauer der Infektionsperiode
$P_{(\text{krank}/\text{inf}, t)}$	Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion in Abhängigkeit von der Zeit
$P_m$	theoretische Grenze der Infektiösität
$r, \gamma$	1. Parameter der Gammaverteilung, 2. Parameter der Gammaverteilung
StA	Standardabweichung
$s$	konstanter Wert
$t$	Zeitpunkt
$x$	Probe
$\alpha, \beta$	Schätzparameter der Betaverteilung
$\eta$	Konstante
$\tau$	Dauer der Infektionsperiode
$\lambda$	Maßstabsfaktor, der die Dauer der Infektionsperiode beschreibt
$\mu$	Erregerkonzentration
$\bar{\mu}$	mittlere Erregerkonzentration

### 3.1.2.1.2 Dosis

Biologisch plausible Dosis-Wirkungsmodelle für mikrobielle Erreger sollten die unterschiedliche Beschaffenheit der Organismen berücksichtigen. Ferner sollten sie auf einem Infektionskonzept basieren, das von einem oder mehreren überlebenden Erregern bei der initial aufgenommenen Dosis ausgeht. Weiterhin ist eine sorgfältige Betrachtung des Begriffs „Dosis“ notwendig, der sich stets auf eine Exposition, d.h. z.B. eine Mahlzeit bezieht.

Die Anzahl an Erregern, die bei einer Exposition aufgenommen werden, werden als Dosis bezeichnet, diese Größe wird im Folgenden mit  $D$  bezeichnet.

Ziel der Expositionsabschätzung ist es die Menge oder Anzahl der Erreger zu bestimmen, die bei einer Exposition oder einer Reihe von Expositionen aufgenommen werden. HAAS et al. (1999) erklären, dass dabei sowohl die erwartete Dosis als auch die Verteilung der Dosen von Interesse ist. Eine große Anzahl von Expositionen tritt dann auf, wenn viele Personen exponiert seien oder wenn einige Personen in wiederholter Abfolge zu einem mikrobiellen Erreger exponiert seien. Die erwartete Dosis ist dann die durchschnittliche Dosis von allen Exponierten und die Dosisverteilung die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Dosen (Erreger/Exposition).

HAAS et al. (1999) erläutern weiterhin, dass zur Bestimmung der Exposition die mikrobielle Erregerkonzentration im Aufnahmemedium (Wasser, Luft, Nahrung) und die Menge, die von dem entsprechenden Medium aufgenommen wurde, bekannt sein müsse. Die erwartete Dosis ( $\bar{d}$ ) ist dann:

$$\bar{d} = E(\mu \cdot m),$$

wobei  $\mu$  die Erregerkonzentration und  $m$  die aufgenommene Menge pro Exposition ist.

Wird unterstellt, dass  $\mu$  und  $m$  statistisch unabhängig voneinander sind, was bedeutet, dass keine Korrelation zwischen der aufgenommenen Menge einer einzigen Exposition und Erregerkonzentration in dieser Exposition besteht, dann gilt für die Dosis

$$\bar{d} = \bar{\mu}\bar{m},$$

d.h. die durchschnittliche Dosis entspricht der durchschnittlich aufgenommenen Gesamterregermenge.

Durch die Multiplikation der Erregerkonzentration in einer definierten Lebensmittelmenge (z.B. pro g oder pro ml, oder auch in einer standardisierten Portion von beispielsweise 50 g) mit der verzehrten Gesamtmenge kann die durchschnittliche Anzahl von Erregern, die von einer größeren Gruppe von Individuen aufgenommen wurde, berechnet werden. Die jeweils von jedem einzelnen exponierten Individuum aufgenommene Anzahl ist mit diesem Mittelwert nicht identisch. Es handelt sich vielmehr um eine variable Größe, die

durch eine Wahrscheinlichkeitsverteilung charakterisiert werden kann. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass die Erreger im Lebensmittel gleichmäßig verteilt sind. Diese Annahme trifft in der Realität nur selten zu. Die daraus resultierende Verteilung kann aus zwei verschiedenen Mechanismen resultieren:

- Eine Einheit, nachgewiesen durch die Messmethode (z.B. eine koloniebildende Einheit (kbE), eine Gewebekultur einer infektiösen Dosis oder eine PCR) können, je nach Aggregation, aus mehr als einem lebenden infektiösen Partikel bestehen. Dies wird in der Regel bei Viren beobachtet, kann aber auch bei anderen Pathogenen der Fall sein.
- In einer gut homogenisierten flüssigen Suspension sind die Doseinheiten mehr oder weniger zufällig verteilt. Wenn das Medium aus einem festen oder halbfesten Lebensmittel besteht, können räumliche Häufungen vorliegen und in einer übermäßigen Streuung im Medium resultieren. Dies ist auch bei schlecht homogenisierten flüssigen Suspensionen zu beobachten.

Bei empirischen Untersuchungen wird die aufgenommene Erregerkonzentration in der Regel durch mikrobiologische, biochemische, chemische oder physikalische Methoden bestimmt. Idealerweise sollten diese Methoden eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% aufweisen. Diese Werte werden in der Realität aber praktisch nie erreicht. Daher kann es notwendig sein, die gemessene Konzentration zu korrigieren, um eine realistische Schätzung der Anzahl der Erreger zu erhalten.

Für die Beschreibung der Variabilität der individuellen Dosen wird in der Regel die Poisson-Verteilung angewendet, wenn man davon ausgeht, dass die Erreger in der Probe gleichmäßig zufällig verteilt sind. HAAS et al. (1999) erläutern, dass die Poisson-Verteilung als Grundstandard (baseline) gilt an der weitere mögliche Verteilungsfunktionen für Mikroorganismen gemessen werden.

Wenn die Erreger in einer Menge  $m$  zufällig verteilt sind, ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Probe  $x$  die Anzahl von  $n$  Erregern (einschließlich  $n=0$ ) enthält durch die folgende Poisson-Verteilung gegeben:

$$P(x = n) = \frac{(\bar{\mu} \cdot m)^n}{n!} \exp(-\bar{\mu} \cdot m)$$

wobei  $\bar{\mu}$  die mittlere Erregerkonzentration ist, die als konstant bei allen Proben angesehen wird. Die durchschnittliche Anzahl an Erregern, die in einer Anzahl von Proben der gleichen Menge  $m$  vermutet wird entspricht dann  $\bar{\mu} \cdot m$ . (HAAS et al., 1999; EISENHART und WILSON, 1943; GREENWOOD und YULE, 1917; JOHNSON et al., 1994).

Mikroorganismen haben in wässrigen Suspensionen die Tendenz zur Aggregation. In diesen Fällen ist die Anzahl von gezählten Einheiten nicht gleich mit der Anzahl von infektiösen Partikeln, sondern die Anzahl der Anhäufungen enthält einen oder mehrere infektiöse Partikel. In solchen Fällen ist es wichtig zu wissen, ob die Anhäufungen während der Zubereitung des Mediums (Inoculum) oder später nach Aufnahme durch das Individuum im Gastrointestinaltrakt intakt bleiben. Die verschiedenen Formen der Aggregationen in den experimentellen Proben und im jeweiligen Lebensmittel oder Wasser müssen bei der Versuchsdurchführung dokumentiert werden.

#### 3.1.2.1.3 Infektion

Von jedem einzelnen Erreger in der aufgenommenen Dosis wird angenommen, dass er mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit alle Barrieren überwindet und das Zielgewebe erreicht, um sich hier dann zu kolonisieren. Die Beziehung zwischen der Anzahl der überlebenden Erreger (effektive Dosis) und der Kolonisationswahrscheinlichkeit im Wirt spielt eine Schlüsselrolle bei der Herleitung von Dosis-Wirkungsmodellen.

Eine Infektion wird definiert als die Situation, in der ein Erreger, nach Aufnahme und Überwindung aller Abwehrmechanismen, sich aktiv in seinem Zielgewebe vermehrt (LAST, 1995). Das Vorliegen einer Infektion kann auf verschiedenen Wegen nachgewiesen werden, etwa anhand der Untersuchung der fäkalen Exkremente oder der Immunantwort. Sichtbare Infektionsraten können sich von den wirklichen Infektionsraten unterscheiden. Dies hängt von der Sensitivität und der Spezifität der eingesetzten diagnostischen Methode ab. Das Vorliegen bzw. das Nichtvorliegen einer Infektion ist ein qualitatives Merkmal (Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Infektion aufgrund eines bestimmten Kriteriums). Die Verwendung von kontinuierlichen Wirkungsvariablen (z.B. Antikörpertit-

ter) kann für die weitere Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen nützlich sein. Ein symptomloser Verlauf von Infektionen ist möglich. Hierbei entwickelt der Wirt keinerlei Krankheitsanzeichen und der Erreger wird in einer bestimmten Zeit eliminiert. Andererseits können Infektionen auch zu Erkrankungen führen und mit Krankheitssymptomen einhergehen.

### 3.1.2.1.4 Erkrankung

Mikrobielle Erreger verfügen über eine breite Vielfalt an Virulenzfaktoren und können eine Vielzahl von negativen Wirkungen hervorrufen. Diese können akut, chronisch oder intermittierend auftreten. Die Krankheitssymptome werden entweder durch die Toxine selbst oder durch den verursachten Schaden am Wirtsgewebe hervorgerufen. Eine Toxinbildung kann bereits im Lebensmittel erfolgen (Intoxikation), oder aber die Toxine werden erst in vivo im Darm durch den Erreger gebildet (Toxiko-Infektion) und treten in Form verschiedener Pathogenitätsmechanismen auf (GRANUM, TOMAS und ALOUF, 1995). Gewebeschäden können durch eine ganze Reihe von Mechanismen hervorgerufen werden, einschließlich der Zerstörung von Wirtszellen, der Invasion und Entzündungsprozessen. Bei vielen durch Lebensmittel übertragbaren Krankheitserregern ist der genaue Pathogenitätsprozess aufgrund seiner Komplexität im Einzelnen noch nicht bekannt.

Die Entwicklung einer Erkrankung kann als ein kumulativer Prozess von Schäden, die beim Wirt auftreten, verstanden werden. Als Folge werden unerwünschte Wirkungen in Form von Krankheitssymptomen hervorrufen. In der Regel gibt es verschiedene, gleichzeitig auftretende Anzeichen und Symptome einer Erkrankung, die bei jedem Individuum auftreten. Der Schweregrad dieser Symptome variiert allerdings zwischen den einzelnen Erregern und zwischen den Personen, die mit demselben Erreger infiziert wurden. Erkrankung ist daher ein Prozess, der am besten anhand multidimensionaler, quantitativer Merkmale (Häufigkeit des Kotabsatzes pro Tag, Körpertemperatur, Laborwerte etc.) gemessen werden kann. In Risikoanalysen wird bei der Formulierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen unterschieden zwischen dem Vorhandensein oder dem Nichtvorhandensein einer Erkrankung. Die Unterscheidung erfolgt hier qualitativ. Ob vom Vorliegen einer Erkrankung ausgegangen wird oder nicht, hängt stark von der verwendeten Falldefinition ab. In der Literatur ist eine breite Vielfalt von Falldefinitionen für gastroin-

testinale Erkrankungen zu finden. Diese basieren auf einer variablen Liste von Symptomen, die in einem bestimmten Zeitfenster auftreten können oder auch nicht, sowie teilweise auch auf einer labordiagnostischen Bestätigung der Erreger. Die fehlende Standardisierung dieser Definitionen behindert die Integration von Daten aus verschiedenen Quellen.

#### 3.1.2.1.5 Folgeerscheinungen und Mortalität

Bei einem geringen Teil der erkrankten Personen können chronische Infektionen oder Folgeerscheinungen auftreten. So zeigen einige Erreger, wie beispielsweise *Salmonella enterica* Serotyp Thyphi, ein invasives Verhalten und können hierdurch eine Bakteriämie auslösen und somit zu einer generalisierten Infektion führen. Andere Erreger produzieren Toxine, die nicht nur eine Darmerkrankung auslösen, sondern darüber hinaus auch zu schweren Schäden in den empfänglichen Organen führen. Ein Beispiel hierfür ist das Hämolytische Urämische Syndrom. Hier kommt es durch Shiga-ähnliche Toxine einiger *Escherichia-coli*-Stämme zu einer Nierenschädigung. Komplikationen können auch durch indirekt immun bedingte Reaktionen hervorgerufen werden. In diesem Fall ist die gegen den Erreger gerichtete Immunantwort auch gegen das Wirtsgewebe selbst gerichtet. Dies ist beispielsweise bei der Reaktiven Arthritis (einschließlich des Reiter-Syndroms) und dem Guillain-Barré-Syndrom der Fall. Komplikationen, die im Rahmen einer Gastroenteritis auftreten, bedürfen medizinischer Behandlung und erfordern in einigen Fällen auch einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus. Es kann ein substantielles Mortalitätsrisiko in Verbindung mit den Folgeerscheinungen bestehen, da nicht alle Patienten wieder vollständig genesen. Einige Patienten leiden an chronischen Symptomen, die für den Rest des Lebens andauern können. Daher liegt trotz der geringen Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen eine relevante Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen (public health) vor. Auch gibt es ein klares Mortalitätsrisiko durch die akute Erkrankung insbesondere für ältere Menschen, Neugeborene und immunsupprimierte Personen.

### 3.1.2.2 Modellierungsbegriffe

Für die Formulierung von biologisch plausiblen Dosis-Wirkungsmodellen sind verschiedene Annahmen notwendig, die in Modellen implizit gemacht werden. Hierbei wird unterschieden zwischen:

- threshold- versus non-threshold- Modellen
- unabhängiger versus synergetischer Wirkung

Nachfolgend erfolgt eine Diskussion dieser Begriffe in Bezug auf die verschiedenen Stadien der Infektion und des Erkrankungsprozesses.

Im Idealfall repräsentieren die Dosis-Wirkungsmodelle die folgende Reihe von bedingten Ereignissen: die Infektionswahrscheinlichkeit bei gegebener Exposition, die Wahrscheinlichkeit einer akuten Erkrankung bei gegebener Infektion und die Wahrscheinlichkeit von Folgeerkrankungen oder Mortalität nach vorangegangener akuter Erkrankung. In der Realität stehen die notwendigen Daten für diesen idealen Ansatz in der Regel nicht zur Verfügung. Daher werden hier auch Modelle diskutiert, die direkt die Erkrankungs- oder Mortalitätswahrscheinlichkeit bei gegebener Exposition quantifizieren.

#### 3.1.2.2.1 Threshold- versus non-threshold-Modelle

In einer Interpretationsform von Dosis-Wirkungsinformationen wird davon ausgegangen, dass ein bestimmter Schwellenwert von Erregern aufgenommen werden muss, damit es zu einer Infektion oder Erkrankung kommen kann. Ein Schwellenwert bedeutet, dass es unterhalb eines bestimmten Expositionslevels nicht zu einer Wirkung kommt und dass es erst über diesem Wert überhaupt zu einer Wirkung kommen kann. Versuche, solch einen numerischen Schwellenwert in Testpopulationen zu bestimmen, schlugen allerdings bisher fehl (FAO/WHO, 2003a). Der Schwellenwert wird in der Literatur gemeinhin als „die minimal infektiöse Dosis“ bezeichnet .

Die alternative Hypothese zu dieser Schwellenwertannahme geht von einem sogenannten „single-hit“-Ansatz aus. Aufgrund des Potenzials eines Erregers, sich in einem Wirt zu vermehren, kann nach dieser Theorie eine Infektion durch einen einzigen überlebenden infektiösen pathogenen Erregerorganismus hervorgerufen werden. Der Ansatz imp-

liziert, dass, egal wie gering die Dosis ist, immer eine – wenn auch sehr geringe – Infektions- oder Erkrankungswahrscheinlichkeit ( $>0$ ) besteht. Es wird angenommen, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit zunehmender Größe der aufgenommenen Dosis ansteigt.

Ein Beweis für die Existenz oder das Fehlen eines Schwellenwertes, das heißt, die für eine Infektion notwendige Anzahl an Erregern, konnte bisher weder für das einzelne Individuum noch für die Gesamtbevölkerung experimentell nachgewiesen werden (HAAS et al., 1999). Versuchsdaten beziehen sich immer auf einen beobachtbaren Schwellenwert (experimentelle Nachweisgrenze). Der Nachweis einer unendlich kleinen Wirkung ist nicht möglich. Daher stellt sich die Frage, ob eine minimale infektiöse Dosis wirklich existiert oder diese in der Realität einfach nicht bestimmbar ist. Eine Lösung besteht daher darin, Dosis-Wirkungsmodelle ohne Schwellenwert zu formulieren. Damit wird auch die Möglichkeit berücksichtigt, dass eine Infektion durch einen einzigen Erreger ausgelöst wird. Diese Modelle sollten aber flexibel genug gestaltet sein, um starke Krümmungen bei niedrigen Dosen zu ermöglichen, so dass man mit ihnen eine schwellenwertartige Dosis-Wirkungsbeziehung nachahmen kann.

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion hängt von dem Grad der Wirtsschädigung ab. Hiervon ist die Entwicklung klinischer Symptome abhängig. Für diesen Mechanismus erscheint es sinnvoll anzunehmen, dass die in vivo entwickelten Erreger eine bestimmte Mindestanzahl überschreiten. Eine nichtlineare Beziehung kann unterstellt werden, da die Interaktionen zwischen den Erregern von deren Anzahl in vivo bestimmt sein kann und eine hohe Anzahl für die Bereitstellung von Virulenzgenen notwendig ist. Diese Überlegungen sind von einem Schwellenwert bei der verabreichten Dosis zu unterscheiden, da im Prinzip die Möglichkeit besteht, dass ein einziger aufgenommener Erreger die diversen Barrieren überlebt, sich im Darm etabliert und vermehrt.

#### 3.1.2.2.2 Unabhängige Wirkung versus synergetische Wirkung

Die Hypothese einer unabhängigen Wirkung besagt, dass die mittlere Infektionswahrscheinlichkeit jedes inokulierten Erregers unabhängig von der Gesamtanzahl der inokulierten Erreger ist. Im Gegensatz dazu unterstellt die Hypothese eines maximalen bzw. partiellen Synergismus, dass die inokulierten Erreger miteinander kooperieren und der Wert mit der Höhe der Dosis ansteigt (MEYNELL und STOCKER, 1957). In verschiede-

nen experimentellen Studien wurde versucht, diese Hypothesen zu testen, mit dem Ergebnis, dass die Hypothese einer unabhängigen Wirkung als realistischer eingestuft wurde (für einen Überblick siehe RUBIN, 1987). HAAS et al. (1999) erklären, dass die momentan zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Untersuchungen die Hypothese der unabhängigen Wirkung unterstützen.

### 3.1.2.2.3 Grundsätze der Modellauswahl

Bei der Wahl eines Modellansatzes müssen verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Zum einen kann die Auswahl eines Ansatzes aufgrund theoretischer Überlegungen bis hin zu biologisch-mechanistisch entwickelten Modellen erfolgen. Andererseits kann ein Modellansatz auch auf Grundlage von empirischen Daten entwickelt werden, wobei verschiedene Verteilungsfunktionen wie beispielsweise Exponential-, Beta-Poisson- oder Normalverteilung sowie logistische Funktion verwendet werden können. Die im Rahmen des Modellansatzes verwendeten Modellparameter können dabei aus theoretischen Annahmen oder aufgrund von Expertenmeinungen abgeleitet sein oder aber auf empirisch geschätzten Werten beruhen.

Grundsätzlich können vier unterschiedliche Ansätze bei der Modellauswahl unterschieden werden. Diese werden im Folgenden kurz vorgestellt sowie die im Rahmen des jeweiligen Modellansatzes auftretenden Fragestellungen kurz diskutiert. Bei einem theoretisch motivierten Modellansatz mit theoretisch abgeleiteten Parametern ist zu prüfen, wie plausibel die zugrunde liegende Theorie ist sowie auf welchem Hintergrund die Parameterwerte basieren. In einem theoretisch motivierten Modellansatz mit empirisch geschätzten Parameterwerten ist zu hinterfragen, wie plausibel der Modellansatz ist und wie repräsentativ die verwendeten Daten sind. Im Rahmen eines empirisch motivierten Modellansatzes mit theoretisch abgeleiteten Parameterwerten ist zu prüfen, wie sich der Modellansatz interpretieren lässt und wie repräsentativ die empirische Basis ist, die zur Wahl des für die konkrete Situation geeigneten Modellansatzes geführt hat. Auch in diesem Ansatz stellt sich wiederum die Frage nach dem Hintergrund der Parameterwerte. In einem empirisch motivierten Modellansatz mit empirisch geschätzten Parameterwerten ist zu überprüfen, wie sich der Modellansatz interpretieren lässt und wie repräsentativ die empirische Basis ist, die zur Wahl des Modellansatzes geführt hat. Weiterhin stellt

sich hier die Frage, wie repräsentativ die Daten sind, mit denen die Parameter geschätzt wurden.

In der Literatur wird eine Vielzahl von unterschiedlichen Modellansätzen zur Beschreibung der Dosis- Wirkungsbeziehung von mikrobiellen Gefahren verwendet. Grundsätzlich können verschiedene Modellansätze, selbst wenn sie auf die gleiche Datengrundlage Bezug nehmen, zu unterschiedlichen Risikoschätzungen führen. Daher ist eine rationale Modellauswahl notwendig. Die Auswahl mathematischer Modelle kann anhand verschiedener Kriterien erfolgen. Ziel sollte es sein ein Modell auszuwählen, welches die Realität bestmöglichst abbildet. Der Erfüllung dieses Anspruchs sind momentan enge Grenzen gesetzt, da die Interaktionen, die zwischen Erreger, Wirt und Lebensmittel ablaufen und die die Entstehung einer Infektion bzw. Erkrankung bedingen bisher nur unzureichend erforscht sind. Um unter diesen Gegebenheiten ein geeignetes Modell auszuwählen, sollten verschiedene Kriterien herangezogen werden. Dabei spielt die Anpassungsfähigkeit des gewählten Modells an die vorhandenen Daten eine entscheidende Rolle. Diese lässt sich anhand der "Godness of Fit" bewerten. Weiterhin sollte das verwendete Modell so einfach wie möglich gestaltet sein insbesondere in Hinsicht auf die Anzahl der verwendeten Parameter. Im Rahmen von mikrobiellen Risikobewertungen ist insbesondere die Infektions- und Erkrankungswahrscheinlichkeit in niedrigen Dosisbereichen interessant. Hierzu liegen selten Datengrundlagen vor. Daher sollte mit dem verwendeten Dosis-Wirkungsmodell eine realitätsnahe Extrapolation in niedrige Dosisbereiche möglich sein. (siehe HOLCOMB et al., 1999).

Die momentan beschränkte Datensituation auf Grundlage derer die Modellansätze verwendet werden bedingt ein hohes Maß an Unsicherheit und Variabilität. Diese Komponenten müssen daher bei der Anwendung eines Modellansatzes entsprechend berücksichtigt und diskutiert werden. Die Größe Unsicherheit wird durch die Unsicherheiten die die verwendeten Parameter betreffen als auch durch die Modellunsicherheit bedingt. So basieren die Daten die zu dem Infektions- bzw. Erkrankungsgeschehen vorliegen in der Regel auf den Untersuchungen zu einer kleinen Gruppe an Individuen. Damit sind die Parameterschätzungen, die auf Grundlage dieser Daten vorgenommen werden und dann in den Modellansatz einfließen mit Unsicherheit behaftet. Im Rahmen der Modelle kann der Variabilität nicht entsprechend Rechnung getragen werden. So ist bekannt, dass verschiedene Bevölkerungsgruppen (Ältere Personen, Kleinkinder, Immunsuppre-

mierte Personen) unterschiedliche Infektions- und Erkrankungsraten bei gleicher aufgenommenen Dosismenge aufweisen. Im Idealfall müsste für jede Risikogruppe eine eigene Dosis- Wirkungsfunktion verwendet werden. Aufgrund des fehlenden Datenmaterials ist dies allerdings nicht möglich (vgl. hierzu auch HAAS et al., 1999).

### 3.1.2.3 Dosis-Infektions-Modelle

Die vorangegangenen Überlegungen führen zu der Arbeitshypothese, dass Dosis-Wirkungsmodelle für mikrobielle Erreger auf einem „single-hit“-Ansatz und damit auf der Annahme einer unabhängigen Wirkung beruhen sollten. Diese Ansätze werden als wissenschaftlich plausibel und haltbar erachtet. Wenn zudem noch das unstete Wesen der Erreger mit in die Überlegungen einbezogen wird, können folgende Ansätze innerhalb der Familie der „single-hit“-Modelle unterschieden werden.

#### 3.1.2.3.1 „Hit-theory“-Modelle

Hier wird der Fall betrachtet, dass der Wirt genau eine Erregerzelle aufnimmt. Nach der „single-hit“-Hypothese überlebt dieser Erreger mit einer gegebenen Wahrscheinlichkeit von  $P > 0$  alle Barrieren und vermehrt sich im Wirt. Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass sich der Wirt nicht infiziert,  $1 - P$ . Wird ein zweiter Erreger aufgenommen, ist – bei Unterstellung der Hypothese unabhängiger Wirkung – die Wahrscheinlichkeit, dass sich der Wirt nicht infiziert,  $(1 - P)^2$ . Werden insgesamt  $n$  Erreger aufgenommen, ist die Wahrscheinlichkeit, nicht infiziert zu werden, dann  $(1 - P)^n$ . Somit lässt sich die Infektionswahrscheinlichkeit für einen Wirt, der  $n$  Erreger aufnimmt, wie folgt ausdrücken:

$$P_{\text{inf}}(n; P) = 1 - (1 - P)^n$$

Ausgehend von dieser Grundfunktion können als „Hit-theory“-Modelle eine ganze Reihe von Dosis-Wirkungsmodellen abgeleitet werden. Die am häufigsten verwendeten Modelle sind das Exponential- und das Beta-Poisson-Modell, die auf weiteren Annahmen hinsichtlich der Verteilung des Erregers im Aufnahmemedium sowie bezüglich des Wertes  $P$  beruhen. Wenn die Verteilung der Erreger im Aufnahmemedium als zufällig angenommen und durch eine Poissonverteilung charakterisiert wird, kann für die Infektionswahrscheinlichkeit  $P_{\text{inf}}$  folgende Funktion der Dosis hergeleitet werden (z.B. TEUNIS und HAVELAAR, 2000):

$$P_{\text{inf}}(D; P) = 1 - e^{-D \cdot P}$$

Hierbei gibt  $D$  die im Mittel aufgenommene Dosis an. Wird angenommen, dass  $P=s$  ein konstanter Wert für jeden Wirt und jeden Erreger ist, resultiert hieraus das einfache Exponentialmodell:

$$P_{\text{inf}}(D; s) = 1 - e^{-s \cdot D}$$

Dahinter steht die Vorstellung, dass die mit einzelnen Portionen aufgenommenen Keimzahlen poissonverteilt sind, wobei die Dosis als Erwartungswert angegeben wird. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass jeder Keim bei allen Konsumenten mit gleichbleibender Wahrscheinlichkeit zur Infektion führen kann. Die Wahrscheinlichkeit, dass wenigstens ein Keim nach dem Verzehr bis zu einem Punkt gelangt, an dem eine Infektion stattfindet bzw. eine Erkrankung ausgelöst wird, wird mit einer Binomialverteilung modelliert, die als Parameter die aufgenommene Menge an Keimen und den konstanten Parameter  $s$  hat. Die Zusammenführung dieser beiden Verteilungsmodelle führt zu der oben angegebenen Formel für Erkrankungs- oder Infektionswahrscheinlichkeiten (vgl. HAAS et al, 1999).

Wenn sich dagegen die Wahrscheinlichkeit  $P$ , dass eine Infektion stattfindet, für jeden Erreger und jeden Wirt unterscheidet sowie angenommen wird, dass diese Wahrscheinlichkeiten betaverteilt sind, lässt sich das sogenannte Beta-Poisson-Modell herleiten, dessen Infektionswahrscheinlichkeiten  $P_{(\text{inf})}$  sich näherungsweise nach folgender Formel berechnen lassen:

$$P_{(\text{Inf})} = 1 - \left(1 - \frac{D}{\beta}\right)^{-\alpha}$$

Dieses Modell geht ebenfalls von der Annahme aus, dass die mit einzelnen Portionen aufgenommenen Keimzahlen poissonverteilt sind, wobei die Dosis als Erwartungswert angegeben wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass wenigstens ein Keim nach dem Verzehr bis zu einem Punkt gelangt, an dem eine Infektion stattfindet bzw. eine Erkrankung ausgelöst werden kann, wird hier wieder mit einer Binomialverteilung modelliert.

Im Gegensatz zum Exponentialmodell wird jetzt aber davon ausgegangen, dass die aufgenommenen Keime bei Konsumenten mit variabler Wahrscheinlichkeit zur Infektion führen. Der Parameter  $s$  wird daher nicht mehr als Konstante betrachtet, sondern als Zufallsgröße. Für diese Zufallsgröße wird eine sogenannte Beta-Verteilung mit zwei Parametern  $\alpha$  und  $\beta$  unterstellt, wobei stets gilt:  $\beta > \alpha$  (vgl. HAAS et al., 1999). Die Beta-Verteilung wird dabei als Verteilung einer stetigen zufälligen Größe über einem Intervall besonders häufig eingesetzt, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Ereignissen zu modellieren.

Das Beta-Poisson-Modell ist damit flexibler als das Exponentialmodell und geeignet, individuelle Unterschiede hinsichtlich des Gesundheits- oder Immunstatus verschiedener Personen sowie Erreger-Wirtsinteraktionen zu berücksichtigen. Da die Wahl der Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  in der Beta-Verteilung besonderen Einfluß auf die generelle Struktur dieser Zufallsverteilung hat, ist es besonders empfehlenswert diese wenn möglich aus empirischen Daten möglichst exakt abzuschätzen, um grundsätzliche Fehlspezifikationen des Modells zu vermeiden (zur Schätzung der Kenngrößen der Beta-Verteilung siehe z.B. MÜLLER 1975).

Andere Annahmen für den Parameter  $P$  führen zu anderen Modellen. Beispielsweise können Clusterbildungen der Erreger im Aufnahmemedium durch eine negative Binomialverteilung dargestellt werden. Trotz allem hat dies nur einen geringen Effekt auf den Kurvenverlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung (HAAS et al., 1999). Es ist auch möglich,  $P$  als eine Funktion von Kovariablen, wie dem Immunstatus oder dem Alter, zu modellieren. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese komplexen Parameterannahmen zu komplizierten Modellen mit mehr Annahmen führen, die empirisch schwer zu überprüfen sind.

Die „single-hit“-Modelle sind eine spezifische Gruppe aus einer größeren Klasse von mechanistischen Modellen. HAAS, et al. (1999) beschreiben Infektions-Modelle, die von der Existenz eines Schwellenwertes ausgehen, entweder als konstant oder als variabel. Beispielsweise wird davon ausgegangen, dass eine minimale Anzahl (größer als 1) von überlebenden Erregern notwendig ist, damit es zu einer Infektion kommt. Empirische Modelle, wie log-logistic-, log-probit- und Weibull(-Gamma)-Modelle, wurden alternativ auch für die Formulierung von Dosis-Wirkungsmodellen vorgeschlagen. Bei der Ver-

wendung von „single-hit“-Modellen kann es zur Unterschätzung des Risikos bei geringen Dosen kommen, sofern die vorliegende empirische Grundlage zur Spezifikation der Modelle unzureichend ist.

#### *3.1.2.4 Dosis-Erkrankungsmodelle*

Wenn von konstanten Wahrscheinlichkeitsmodellen zur Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion ausgegangen wird, besteht der einzige Unterschied zwischen Dosis-Infektions- und Dosis-Erkrankungsmodellen darin, dass die Dosis-Erkrankungsmodelle im Gegensatz zu den Dosis-Infektionsmodellen nicht die Asymptote 1 erreichen müssen. Dies bedeutet, dass nie 100% der infizierten Individuen erkranken. Die verwendeten Modelle gehören damit auch zur Familie der „hit-theory“-Modelle (FAO/WHO, 2003a).

#### *3.1.2.5 Infektions-Erkrankungsmodelle*

Die Modellierung von kombinierten Infektions-Erkrankungsbeziehungen finden in der Literatur aufgrund der nur sehr begrenzten Datenlage wenig Beachtung (FAO/WHO, 2003a). Die Entwicklung eines Modellansatzes, in dem von einer konstanten Erkrankungswahrscheinlichkeit ausgegangen wird (z.B. unabhängig von der aufgenommenen Dosis) und verschiedene Untergruppen der Gesamtbevölkerung mit ihren unterschiedlichen Anfälligkeiten berücksichtigt werden, wäre hier denkbar. Zusammen mit der aufgenommenen Dosis sollten Erkrankungsmodelle Informationen zur Inkubationszeit, zur Erkrankungsdauer und zum Zeitpunkt der Immunantwort berücksichtigen. Wünschenswert wäre auch die Messung von Erkrankung als multidimensionalem Ansatz auf Basis von kontinuierlichen Skalen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es allerdings keine Grundlage für die Modellierung der Erkrankungswahrscheinlichkeit als Funktion der Anzahl der Erreger, die sich im Wirt entwickelt haben (FAO/WHO 2003a).

TEUNIS et al. (1999) haben einen Modellansatz entwickelt, der versucht, den Dosis-Wirkungsansatz um den Schritt von einer Infektion zu einer Erkrankung zu erweitern. Dabei gehen sie davon aus, dass das Auftreten einer Erkrankung durch eine vorangegangene Infektion bedingt ist. Die Wahrscheinlichkeit  $P_{(Erk/Dosis)}$  zu erkranken, ist somit das Produkt aus der Infektionswahrscheinlichkeit  $P_{(Inf/Dosis)}$  und der Wahrscheinlichkeit, nach vorheriger Infektion zu erkranken  $P_{(Erk/Inf)}$ .

$$P_{(Erk / Dosis)} = P_{(Inf / Dosis)} * P_{(Erk / Inf)}$$

Im Rahmen des Ansatzes unterstellen TEUNIS et al. (1999), dass die Infektionswahrscheinlichkeit mit der Höhe der aufgenommenen Dosis ansteigt. Für die Berechnung der Infektionswahrscheinlichkeit verwenden sie ein Beta-Poisson-Modell.

Eine Infektion kann nur dann Auftreten, wenn zuvor eine Exposition gegenüber dem pathogenen Erreger stattgefunden hat. Nur wenn es dem Erreger gelungen ist, sich im Körper des Wirtes zu etablieren, können sich Krankheitssymptome entwickeln. Eine Erkrankung ist somit mit dem Vorhandensein von lebenden, sich vermehrenden pathogenen Erregern im Wirt verbunden. Durch das Vorhandensein pathogener Erreger im Wirtsorganismus aktiviert der Wirt eine Reihe von Abwehrmechanismen, die für die Eliminierung der Erreger sorgen. Der normale Verlauf einer Gastroenteritis wird hierdurch auf einen relativ kurzen Zeitraum begrenzt. Dieser reicht in der Regel von einigen Stunden bis zu zwei Wochen und ist abhängig von dem beteiligten Erreger und der Kondition des Wirtes. Viele gastrointestinale Infektionen verlaufen unerkannt, obwohl die Abwehrmechanismen des Wirtes aktiviert wurden. TEUNIS et al. (1999) führen an, dass eine Infektion, die nicht schnell genug durch den Wirt eliminiert werden kann, den Erregern die Möglichkeit gibt, Gewebeschädigungen hervorzurufen, die dann zu einer Erkrankung führen können. TEUNIS et al. (1999) postulieren daher, dass ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Infektionsperiode und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Krankheitssymptomen besteht. Unter der Berücksichtigung des zeitlichen Aspektes modifizieren sie ihren Modellansatz wie folgt:

$$P_{(Erk / Dosis, Inf)} = P_{(Erk / Dauer)} \bullet P_{(Dauer / Dosis)}$$

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit  $P_{(Erk/Dosis, Inf)}$  ist demnach das Produkt aus Infektionswahrscheinlichkeit, die von der Höhe der aufgenommenen Dosis und von der Dauer der Infektionsperiode bestimmt wird, sowie der Wahrscheinlichkeit bei zuvor stattgefundener Infektion und entsprechender Dauer der Infektionsperiode zu erkranken. Hierbei impliziert eine Infektionsdauer  $>0$  eine Infektion. Es wird angenommen, dass eine Erkrankung größtenteils von der Dauer der Infektionsperiode bestimmt wird. Die Länge einer Infektionsperiode repräsentiert das Gleichgewicht zwischen den Abwehrmechanismen

des Wirtes und dem Erregerwachstum, wobei das Wachstum abhängig von der Dosis sein könnte (TEUNIS et al., 1999).

Eine Infektion ist mit dem Vorliegen einer hohen Anzahl an pathogenen Erregern verbunden, wenn eine Vermehrung von einem oder mehreren überlebenden Erregern stattgefunden hat. Dieses Geschehen impliziert nicht gleichzeitig auch das Vorliegen von Krankheitssymptomen. Werden durch die mikrobiellen Erreger im Gastro-Intestinaltrakt schwere Schäden verursacht, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Abwehrmechanismen des Wirtes greifen. Das Risiko einer akuten Erkrankung wird nach TEUNIS et al. (1999) durch die beiden folgenden Aspekte beeinflusst:

1. Die Gefahr einer Erkrankung besteht, wenn es bei Vorliegen einer hohen Anzahl vorhandener infektionsfähiger Mikroorganismen zu einer Infektion gekommen ist. Kommt es nach einer Exposition zu keiner Infektion oder sind die Erreger eliminiert worden, ist die Gefahr einer Erkrankung gleich null.

2. Die Infektionsdauer ist der Zeitraum, über den eine Infektion besteht. Dieser Zeitraum beginnt kurz nach der Exposition und endet damit, dass alle Erreger durch die Abwehrmechanismen des Wirtes eliminiert wurden. Die Länge einer Infektionsperiode reflektiert das Verhältnis zwischen Erregern, die sich zu etablieren versuchen, und den Abwehrmechanismen des Wirtes, die dazu dienen, die Erreger zu eliminieren. Für einen bestimmten Stamm eines pathogenen Erregers steht die Dauer der Infektion in unmittelbarem Zusammenhang mit den Abwehraktivitäten des Wirts (TEUNIS et al. 1999).

TEUNIS et al. (1999) stellen diese biologischen Zusammenhänge in Form eines mathematischen Modellansatzes der Überlebenszeitanalyse folgendermaßen dar.

Es wird angenommen, dass eine Infektion zum Zeitpunkt  $t = 0$  stattfindet. Das zeitliche Ende der Infektion ist der Zeitpunkt  $t = \tau$ , zu diesem Zeitpunkt sind alle pathogenen Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt worden. Die Funktion, die eine Erkrankungsgefahr in einem infizierten Individuum  $i$  zu einem gegebenen Zeitpunkt  $t$  beschreibt ist die sogenannte Hazardfunktion  $h_i(t)$ . Wenn  $h_i(t)$  zum Zeitpunkt vor der Infektion ( $t \leq 0$ ) und nach Beendigung der Infektion ( $t > \tau$ ) Null ist, dann gilt im Bereich  $0 \leq t < \tau$ , zunächst als klassisches Exponentialmodell (KLEIN, MOESCHBERGER, 2003):

$$P_{(krank / inf, t)} = 1 - e^{-\int_{u=0}^t h(u) du}$$

Die Funktion  $P_{(krank / inf, t)}$  beschreibt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion in Abhängigkeit von der Zeit. TEUNIS et al. (1999) erklären, dass die Hazardfunktion allein als Funktion von  $t/\tau$  ausgedrückt werden könne. Das Integral der Funktion  $h(t/\tau)$  über die Infektionsperiode sei proportional zu der Länge dieser Periode:

$$\int_{u=0}^{\tau} h\left(\frac{u}{\tau}\right) du = \tau \int_{w=0}^1 h(w) dw$$

Mit  $w = \left(\frac{u}{\tau}\right)$ .

TEUNIS et al. (1999) führen den Maßstabsfaktor  $\lambda$  ein, der die Dauer der Infektionsperiode beschreibt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein infiziertes Individuum erkrankt, stellen die Autoren daher wie folgt dar:

$$P_{(krank / inf, \tau)} = 1 - e^{-\lambda \tau}$$

Da die Dauer  $\tau$  der Infektionsperiode unbekannt ist, nehmen TEUNIS et al. (1999) an, dass diese mit einer bestimmten Verteilung variiert. Hierdurch berücksichtigen die Autoren die individuellen Resistenzunterschiede hinsichtlich der Wirtskolonisation und die Unterschiede bezüglich der Persistenz der Erreger. Zur Modellierung dieser Variation schlagen sie die Verwendung einer sogenannten Gamma-Verteilung vor. Diese Art von Verteilung könne aus dem Auftreten einer bestimmten Anzahl erfolgreicher Ereignisse resultieren, die poissonverteilt sind.

Die Wahrscheinlichkeitsdichte der Gamma-Verteilung mit den Parametern  $r$  und  $\lambda$  wird wie folgt dargestellt:

$$g(\tau, r, \lambda) = \frac{\lambda^{-r}}{\Gamma(r)} \tau^{r-1} e^{-\frac{\tau}{\lambda}}$$

mit der Gammafunktion  $\Gamma(r)$  und  $\Gamma(n+1) = n!$ .

Unter Verwendung der Gamma-Verteilung wird für die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei vorliegender Infektion folgende Funktion angenommen:

$$P_{(krank/inf)} = \int_{t=0}^{\infty} (1 - e^{-\gamma\tau}) g(\tau, r, \lambda) d\tau = (1 + \gamma\lambda)^{-r}$$

TEUNIS et al. (1999) erklären den Aufbau dieser Gleichung wie folgt: Der Verlauf der (Gamma)-Verteilung für die Infektionsdauer wird durch den Parameter  $r$  dargestellt. Das Produkt  $\gamma\lambda$  kann als Maßstabsparameter angesehen werden, es stellt die Multiplikation der „hazard“ mit dem Maßstabsparameter der Gammaverteilung für die Dauer der Infektionsperiode dar.

Die Autoren erläutern, dass die Dauer einer Infektionsperiode durch die Interaktionen zwischen den Abwehrmechanismen des Wirtes und der Persistenz der aufgenommenen Erreger im Wirtsorganismus bestimmt werde. Wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Höhe der aufgenommenen Erregerdosis einen Einfluß auf diese Vorgänge hat, sollte dies in der Verteilungsfunktion der Infektionszeit entsprechend berücksichtigt werden.

Laut TEUNIS et al. (1999) repräsentiert der zuvor eingeführte Verlaufparameter  $r$  der Gammaverteilung die Anzahl an notwendigen Ereignissen, die für eine erfolgreiche Elimination einer Infektion notwendig sind. Der Maßstabsparameter  $\gamma$  stellt die Zeitskala der zuvor erfolgten (Poisson)-Ereignisse dar. Die Veränderung des Maßstabsparameters bei unterschiedlichen Dosierungen wurde daher eingehender untersucht. Dabei wird angenommen, dass  $\gamma = 1$ , und somit gilt:  $\gamma\lambda = \lambda$ .

Die Autoren nehmen an, dass  $\lambda$  sich in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis verändert. Aufgrund dieser Annahme ergeben sich folgende drei Szenarien:

1.  $\lambda$  steigt mit der Höhe der aufgenommenen Erregerdosis an. Wenn die Erkrankungsgefahr linear mit der Dosis ansteigt:  $\lambda = \eta D$  (der Parameter  $\eta$  ist eine Konstante), dann würde eine höhere Dosis nicht nur zu einer steigenden Infektionswahrscheinlichkeit führen, sondern auch einen Anstieg der Erkrankungswahrscheinlichkeit implizieren, nachdem eine Infektion stattgefunden hat. Solch eine Situation könnte eintreten, wenn die aufgenommene Dosis eine Erregerkonzentration erreicht, die in der Lage ist, derartig große Schädigungen des Wirtsgewebes zu bewirken, bevor die Wirtsabwehrmechanismen greifen können, um diese Schäden abzuwenden.
2.  $\lambda$  sinkt mit der Höhe der aufgenommenen Erregerdosis:  $\lambda = \eta/D$ . Die Erkrankungsgefahr sinkt mit der Höhe der aufgenommenen Dosis. Diese Situation könnte eintreten, wenn hohe aufgenommene Erregerdosen eine progressive starke Abwehrreaktion im Wirtsorganismus hervorriefen und hierdurch die Invasion und weitere Schädigungen des Wirtsgewebes verhindert würden.
3.  $\lambda$  ist dosisunabhängig. Die Krankheitsgefahr ist unabhängig von der Höhe der aufgenommenen Erregerdosis, das heißt  $\lambda = \eta$ . Dies könnte bedeuten, dass es zu keinerlei kooperativen oder hemmenden Effekten nach dem Zeitpunkt der Aufnahme der Erregerdosis kommt. Die Wirkungen der Abwehrmechanismen des Wirtes auf das Erregerwachstum und dessen Eliminierung werden hiernach nicht durch vorherige Erfahrungen beeinflusst.

Die von TEUNIS et al. (1999) aufgezeigten drei Szenarien illustrieren mögliche Extremformen für die Ausgestaltung von Dosis-Wirkungsbeziehungen, die die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei zuvor gegebener Infektion beschreiben.

TEUNIS et al. (1999) weisen darauf hin, dass die Verwendung eines Modells, bei dem die Erkrankungsgefahr während einer Infektion als konstant betrachtet wird, eine zu stark vereinfachende Annahme darstellt. Beispielsweise könnten steigende Enterotoxinkonzentrationen, die beim Wachstum der Erreger im Intestinaltrakt frei werden, im Laufe der Zeit mit einem steigenden Erkrankungsrisiko verbunden sein. TEUNIS et al. (1999)

vermuten, dass diese Geschehnisse bei einigen pathogenen Erregern einen bedeutenden Einfluss auf die Dosis-Wirkungsbeziehung haben könnten. Für die Einbeziehung dieser Effekte müssten weitere Parameter formuliert werden.

#### *3.1.2.6 Folgeerkrankung und Mortalität*

Bei gegebener Erkrankung hängt die Wahrscheinlichkeit für eine Folgeerkrankung oder Mortalität sowohl von den Eigenschaften des Erregers als auch von denen des Wirtes ab. Folgeerkrankungen sind eher selten, sie betreffen in der Regel spezielle Subpopulationen. Diese sind durch verschiedene Faktoren, wie das Alter oder einen geschwächten Immunstatus, gekennzeichnet, weiterhin werden zunehmend genetische Faktoren als wichtige Determinanten identifiziert. Aufgrund des Mangels an systematischen Daten beschränken sich die Modellierungsmöglichkeiten momentan hauptsächlich auf konstante Wahrscheinlichkeitsmodelle, das bedeutet, dass in der Regel fixe Parameter verwendet werden, die den real existierenden biologischen Zusammenhängen nicht gerecht werden. Eine Aufteilung der Gesamtbevölkerung in einzelne Risikogruppen scheint in nahezu allen Fällen notwendig zu sein, sofern eine akzeptable Beschreibung der Risikogruppen vorhanden ist (FAO/WHO, 2003a).

#### *3.1.2.7 Extrapolation in geringe Dosisbereiche*

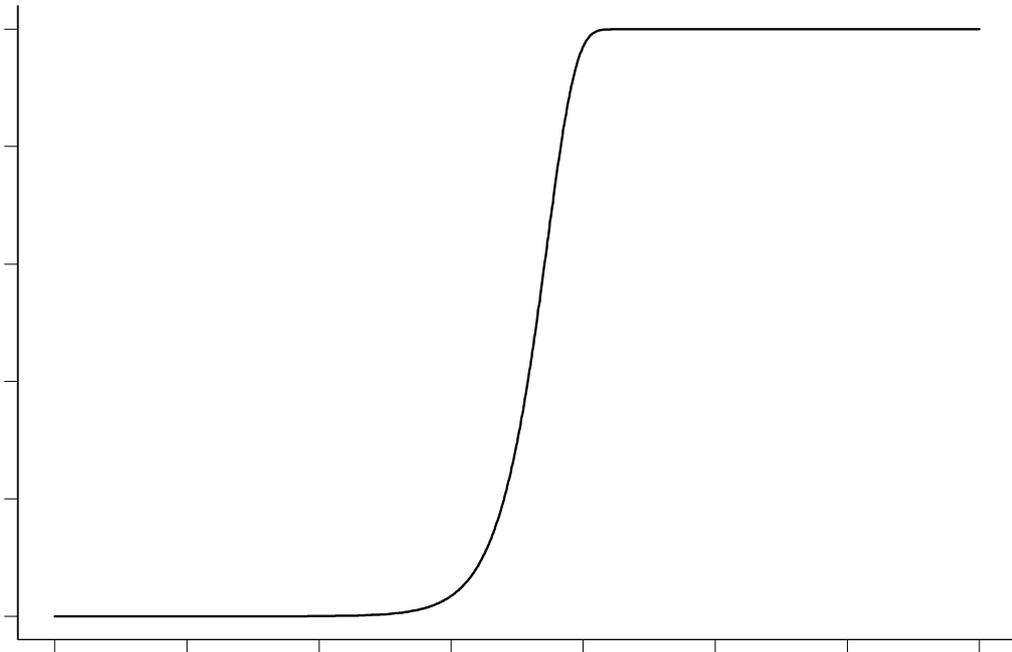
Daten zu einer Dosis-Wirkungsbeziehung werden in der Regel in dem Dosis-Bereich erhoben, in dem die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Wirkung relativ hoch ist. Die Durchführung von experimentellen Studien mit humanen Probanden oder Versuchstieren wird durch finanzielle, ethische und/oder logistische Probleme hinsichtlich der Probandenzahlen eingeschränkt. In Ausbruchsstudien können zwar auch Wirkungen aufgrund geringer Aufnahmedosen erfasst werden, aber in solchen Studien lassen sich nur größere Effekte von Hintergrundvariationen unterscheiden. Da Risikobewertungen oft Szenarien mit geringen Expositionsdosen mit einbeziehen, werden die Modelle dann in der Regel in diesen Bereich extrapoliert.

Mathematische Modelle sind daher für solche Extrapolationen unerlässlich und viele verschiedene Funktionen werden dabei angewendet. Idealerweise sollte sich die Auswahl eines geeigneten Modells für Extrapolationen stützen auf biologische Überlegungen und auf vorhandene Daten. Arbeitet man mit der Arbeitshypothese, dass es keinen Schwellenwert gibt und einzelne Erreger unabhängig voneinander wirken, so ist die Mo-

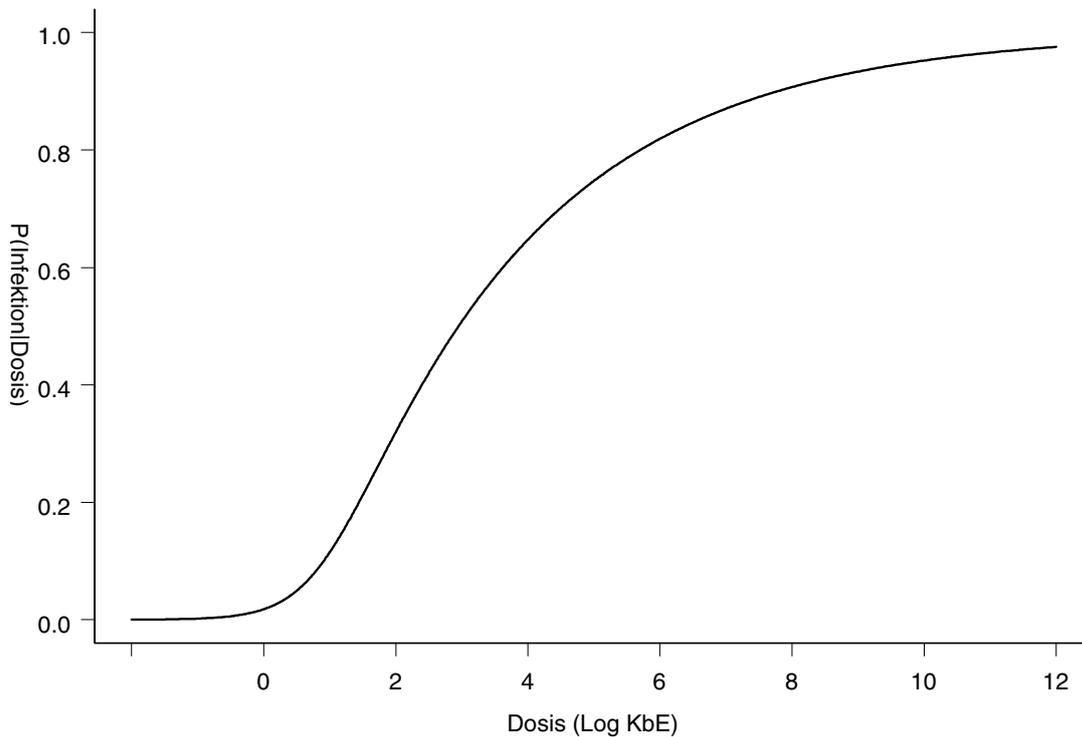
dellfamilie, bei der sich auf der doppelt logarithmischen Skala (logarithmierte Infektions- oder Erkrankungswahrscheinlichkeiten versus logarithmierte Dosen) lineare Extrapolationen in den niedrigen Dosisbereich vornehmen lassen üblich. Das bedeutet im niedrigen Dosisbereich, dass die Infektions- oder Erkrankungswahrscheinlichkeit linear mit der Dosis ansteigt. Beispiele für diese Modelle sind:

- das Exponentialmodell  $\text{Log } P = r \times \text{Log } D$
- das Beta-Poisson-Modell  $\text{Log } P = (\alpha/\beta) \times \text{Log } D$

Dabei handelt es sich bei D um die mittlere aufgenommene Dosis, wobei die Dosierungen hier so niedrig sind, dass bei diesen Multiplikationen Werte zwischen 0 und 1 herauskommen. Bei r,  $\alpha$  und  $\beta$  handelt es sich um Modellparameter. Im Falle  $\alpha > \beta$  ist das Beta-Poisson-Modell nicht biologisch plausibel, da dann die erwartete Infektionswahrscheinlichkeit im Beta-Poisson-Modell größer als 1 wäre. Diese Ausführungen verdeutlichen die Notwendigkeit einer sorgsam Prüfung bei der Verwendung eines vereinfachten Modells für die Analyse von Dosis-Wirkungsbeziehungsdaten (FAO/WHO, 2003a). In den folgenden Abbildungen 6 und 7 ist exemplarisch der Kurvenverlauf bei der Verwendung eines Exponential- bzw. eines Beta-Poisson Modells dargestellt.



**Abbildung 6:** Dosis-Wirkungsmodell: Exponentialmodell



**Abbildung 7:** Dosis-Wirkungsmodell: Beta-Poisson Modell

#### 3.1.2.8 Extrapolation in der Erreger-Wirt-Lebensmittelmatrix-Beziehung

Experimentelle Daten werden unter kontrollierten Bedingungen erhoben, wobei sich diese Daten auf eine spezifische Kombination von Erreger, Wirt und Lebensmittelmatrix beziehen. In natürlichen Expositionssituationen gibt es eine größere Variabilität all dieser Faktoren und daher stellt sich die Frage, wie sich die auf Basis von experimentellen Untersuchungen erarbeiteten Modelle verallgemeinern lassen. Zur Einschätzung dieser Variabilität ist die Einbeziehung verschiedener Datenquellen erforderlich, um die in der Realität vorzufindene Vielfalt der Populationen, der Erregerstämme und der Lebensmittelmatrices zu erfassen. Wird diese Vielfalt nicht berücksichtigt, kann dies zu einer Unterschätzung der mit einer Risikoschätzung verbundenen Unsicherheit führen (FAO/WHO, 2003a).

Sollen Daten aus verschiedenen Quellen für die Entwicklung eines Dosis-Wirkungsmodells kombiniert werden, erfordert dies, dass die verwendeten Daten in vergleichbarer Form vorliegen. Hierfür ist unabdingbar, dass für die Dosis- und Wirkungsachsen der verwendeten Datengrößen eine einheitliche Skala angewendet wird. Die

unterschiedlichen verwendeten Datenquellen sollten hinsichtlich der Dosiswerte auf die verwendete Testsensitivität, Testspezifität, Probengröße etc. überprüft werden. Bei den Werten zur Wirkung ist es notwendig zu überprüfen, ob den unterschiedlichen Quellen eine einheitliche Falldefinition zugrunde liegt. Ist dies nicht der Fall, ist es notwendig, die erfassten Wirkungen anzupassen bzw. auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen (z.B. durch folgende Multiplikation: Infektion x bedingte Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion). Die Kombination von Daten aus verschiedenen Quellen in einem einzigen Dosis-Wirkungsmodell erfordert einen umfassenden Einblick in den biologischen Prozess, in dem die Daten gewonnen wurden (FAO/WHO, 2003a).

Ein Beispiel ist eine mehrstufiges Dosis-Wirkungsmodell, welches für verschiedene Isolate von *Cryptosporidium parvum* (TEUNIS et al., 2002) entwickelt wurde. Das Ergebnis, in dem Daten von verschiedenen Ausbruchsuntersuchungen kombiniert werden, wird in der FAO/WHO-Risikoanalyse „Salmonella in eggs and broiler chickens“ (FAO/WHO, 2002a) diskutiert.

Dosis-Wirkungsbeziehungen, in denen der Erreger nur bei einem Teil der Bevölkerung eine Wirkung hervorruft, machen es notwendig, im Modell diese Subpopulationen von der Gesamtbevölkerung abzugrenzen, um aussagefähige Ergebnisse zu erzielen. Um entsprechend geschichtete Dosis-Wirkungsmodelle in aktuellen Studien zur Risikobewertung zu verwenden, ist es erforderlich, den Anteil der tatsächlich anfälligen Bevölkerung an der Gesamtpopulation zu schätzen. Die Berücksichtigung solcher Subpopulationen ist insbesondere dann wichtig, wenn versucht wird, Dosis-Wirkungsbeziehungen für schwerwiegende Erkrankungen oder für Mortalität zu entwickeln. Diese Überlegungen spielen insbesondere dann eine Rolle, wenn ein Erreger betrachtet wird, der nur einen Teil der Bevölkerung infizieren kann (FAO/WHO, 2003a).

Eine geschichtete Analyse kann auch nützlich sein, wenn sich in einem Datenmaterial scheinbar divergierende Strukturen zeigen. Dies kann beispielsweise durch eine Subpopulation hervorgerufen werden, in der die Wirkung anders als in der Gesamtgruppe ist. Die Entfernung von einem oder mehreren Ausreißern aus einem Studienkollektiv, die de facto aus einer Subpopulation mit anderen Eigenschaften als denen des Studienkollektivs stammen, entspricht dem Entfernen (oder der separaten Analyse) der Gruppe, aus der die abweichenden Ergebnisse stammen. Jegliche Elimination von Daten sollte klar

dokumentiert werden, um die Transparenz der Bewertung zu wahren (FAO/WHO, 2003a).

Ein besonderer und sehr wichtiger Aspekt von mikrobiologischen Dosis-Wirkungsbeziehungen ist die Immunitätsentwicklung eines Wirtes. Die meisten Experimente mit freiwilligen Probanden wurden mit Individuen durchgeführt, die zuvor noch nie Kontakt mit dem betreffenden Erreger hatten. Dies wurde im Allgemeinen durch die Bestimmung von Antikörpern überprüft. Die betreffende Gesamtpopulation, die einem Lebensmittel-erreger ausgesetzt ist, setzt sich in der Regel aus einer Mischung von völlig naiven Individuen und Personen mit unterschiedlichen Formen eines schützenden Immunitätsstatus zusammen. Generelle Aussagen über den Einfluss dieser Faktoren lassen sich nicht formulieren. Diese hängen stark von dem Erreger und der Wirtspopulation ab. Einige Erreger, wie beispielsweise die einiger Kinderkrankheiten und der Hepatitis A, verleihen nach einer Infektion, die klinisch oder subklinisch verlaufen kann, eine lebenslange Immunität. Die Immunität von anderen Erregern hingegen besteht nur für einen bestimmten Zeitraum. Dieser kann zwischen einigen Monaten und wenigen Jahren liegen. Zum Teil kann diese Immunität auch durch eine genetische Veränderung des Erregers (antigenetischer Drift) unterlaufen werden. Andererseits kann eine Exposition gegenüber nichtpathogenen Erregerstämmen auch gegen virulente Varianten schützen. Dieses Prinzip macht man sich bei Impfungen zunutze. Bei natürlicher Exposition konnte dies beispielsweise bei einem nichtpathogenen Stamm von *Listeria monocytogenes* demonstriert werden (NOTERMANS et al., 1998). Der Grad, in dem die Bevölkerung durch eine Immunität geschützt ist, hängt stark von der gesamten Hygienesituation ab. In vielen Entwicklungsländern haben große Teile der Bevölkerung einen hohen Immunitätsstatus aufgebaut und man geht davon aus, dass dieser für geringere Inzidenzraten und mildere Erkrankungsverläufe verantwortlich ist. Ein Beispiel hierfür ist die vorwiegend wässrige Form von Durchfällen durch *Campylobacter*-Infektionen bei Kindern. Diese Form der Erkrankung kommt bei jungen Erwachsenen in Entwicklungsländern nicht vor. Das Nichtvorkommen von *E.-coli*-O157:H7-bedingten Erkrankungen in Mexiko wird auf das Vorliegen einer Kreuzimmunität aufgrund von Infektionen mit anderen enteropathogenen *E.-coli*-Stämmen zurückgeführt. Im Gegensatz dazu ist in den industrialisierten Ländern der Kontakt mit enteropathogenen Erregern seltener und daher ist ein größerer Anteil der Bevölkerung hierfür anfällig. Offensichtlich spielt das Alter hier ebenfalls eine wichtige Rolle (FAO/WHO, 2003a).

Die Berücksichtigung von Immunitätseffekten im Rahmen von Dosis-Wirkungsmodellen spielt bisher kaum eine Rolle. Das Fehlen von Immunitätseffekten in Dosis-Wirkungsmodellen kann die Interpretation der Ergebnisse komplizieren und auch den Vergleich verschiedener Regionen erschweren. Dies ist insbesondere ein Problem bei Infektionen wie *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* und *E. coli*. Die Immunität kann die Infektionswahrscheinlichkeit, die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion oder die Schwere der Erkrankung beeinflussen. Momentan ist die Datenlage hinsichtlich der Bedeutung der Immunitätsentwicklung unzureichend, weshalb hierfür auch kein Modellsatz entwickelt werden kann, der diese Größe berücksichtigt. Sollten weitere Daten zur Verfügung stehen, wäre es denkbar und effektiv, diese Daten geschichtet zu analysieren, wobei die Bevölkerung dabei in einzelne Gruppen je nach bestehender Anfälligkeit zu unterteilen ist (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION et al., 2001). Kürzlich wurde eine experimentelle Arbeit mit freiwilligen Probanden, die über einen unterschiedlichen erworbenen Immunitätsstatus hinsichtlich *Cryptosporidium parvum* verfügten, mit einem Dosis-Wirkungsmodell analysiert, das die Immunitätseffekte mit einbezogen hat. (TEUNIS et al., 2002).

### 3.1.3 Datengrundlagen für Dosis- Wirkungsmodelle

#### 3.1.3.1 Datensammlung und Evaluierung

Gefahrencharakterisierungen basieren üblicherweise auf Informationen und Ergebnissen aus unterschiedlichen Untersuchungen. Jede dieser Untersuchungen trägt dabei in einem unterschiedlichen Maße zu dem Verständnis der Beziehungen in der Erreger-Wirts-Matrix bei. Bei der Auswahl geeigneter Daten für eine Gefahrencharakterisierung ist die Einschätzung der Stärken und Schwächen der verschiedenen verwendeten Datenquellen entscheidend. Insbesondere spielt der Faktor Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse, die aus Simulationen auf Basis der Modellierung gewonnen wurden, eine wichtige Rolle (FAO/WHO, 2003a).

Die im Rahmen von Veröffentlichungen berichteten Ergebnisse bieten oft nicht genügend Detailinformationen für die Konstruktion eines Dosis-Wirkungsmodells. Relevantes Datenmaterial wird in der Regel aus verschiedenen Veröffentlichungen herangezogen, wobei sich Probleme mit der Vergleichbarkeit der Daten ergeben können und sich die

Frage stellt, wie sich Daten aus verschiedenen Quellen kombinieren lassen. Aufgrund der momentan allgemein schlechten Datensituation empfehlen FAO/WHO (2003a) insbesondere auch die Evaluierung vorhandenen, bisher aber unveröffentlichten, Datenmaterials. Hierzu empfiehlt sich die Zusammenarbeit mit öffentlichen Institutionen, die etwa im Rahmen von Monitoringprogrammen solcherlei Daten sammeln. Beispielsweise wurde bei der Modellierung eines Dosis-Wirkungsmodells für Salmonellen (FAO/WHO, 2002a) auf bisher unveröffentlichte Daten zu Krankheitsausbrüchen, die vom japanischen Gesundheitsministerium gesammelt wurden, zurückgegriffen und diese für die Modellierung verwendet. Bei der Verwendung solcher Datenquellen müssen die Kriterien und Ergebnisse der Evaluierung sorgsam dokumentiert werden. Bei der Verwendung von Datenmaterial aus dem Internet sollte dessen Validität, Glaubhaftigkeit und die Originalquellen sorgfältig geprüft werden (FAO/WHO, 2003a).

Das Verständnis der Charakteristiken der Datenquellen ist zentral für die Auswahl und die Interpretation der Daten. Dabei sollte stets berücksichtigt werden, unter welchem Gesichtspunkt und mit welchem Ziel das Datenmaterial gesammelt wurde. Beispielsweise unterscheiden sich Daten aus Ausbruchsuntersuchungen deutlich von solchen, die im Rahmen von kontrollierten Verabreichungsstudien gewonnen wurden. Seitens der Risikobewerter werden Daten oft für einen anderen Zweck verwendet als den, für den sie ursprünglich erhoben wurden. Die Eigenschaften der vorhandenen Daten hängen von der Zielsetzung des sie erhebenden Wissenschaftlers ab. Experimentell in Verabreichungsstudien gewonnene Daten sind dabei eher dazu geeignet, das Expositions- und Wirkungsverhalten von pathogenen Erregern zu beschreiben als epidemiologische Daten aus Ausbruchsuntersuchungen, die in erster Linie dazu dienen, den für den Ausbruch verantwortlichen Erreger zu identifizieren. Über diese Unterschiede sollte sich der Risikobewerter im Klaren sein und dies entsprechend bei der Verwendung der Daten berücksichtigen. So sollten die Ergebnisse des Modellierungsprozesses unter Berücksichtigung der Besonderheiten der verwendeten Daten interpretiert werden. Das Verständnis der Originaldaten, der Quelle, aus der sie stammen, und des Zweckes, zu dem sie erhoben wurden, ist daher wichtig für die Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen (FAO/WHO, 2003a). Welche Aspekte und Fragestellungen hierbei berücksichtigt werden müssen, wird unter Abschnitt 3.1.1.1.1 im Rahmen der Erläuterung des epidemiologischen Dreiecks (Abbildung 2) erläutert.

Im Folgenden wird eine Auswahl von Datentypen vorgestellt, die zur Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen herangezogen werden können. Dabei werden die Zielsetzungen der Untersuchungen erläutert und des Weiteren die Vor- und Nachteile der Verwendung solcher Daten für die Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen diskutiert.

#### *3.1.3.2 Ausbruchsuntersuchungen – epidemiologische Untersuchungen*

Untersuchungen zu lebensmittelbedingten Infektionsausbrüchen beim Menschen dienen der Einschätzung des durch den Ausbruch entstehenden Gefahrenausmaßes. Die Identifikation des betreffenden Erregers und der ursächlichen Quelle stehen dabei im Vordergrund der Untersuchung. Laut dem deutschen Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht ein Hinweis auf eine gemeinsame Infektionsquelle, wenn zwei oder mehr gleichartige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist (Infektionsschutzgesetz, 2007). Ausbruchsuntersuchungen dienen der Erweiterung des Kenntnisstandes zur Epidemiologie und Pathophysiologie des Erregers und helfen damit zukünftige Ausbrüche zu verhindern. Beispielsweise sei hier eine umfassende Ausbruchsuntersuchung zu lebensmittelbedingten *Campylobacter*infektionen in Sachsen-Anhalt angeführt, in der Rohmilch als ursächliche Erregerquelle eindeutig identifiziert werden konnte (THURM et al., 2000).

Bei einigen Erregern treten die Erkrankungen sporadisch auf, das heißt ohne erkennbaren zeitlichen und räumlichen Zusammenhang zu anderen Erkrankungsfällen. Dies ist beispielsweise bei den meisten *Campylobacteriosen* und durch Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) hervorgerufenen Erkrankungen der Fall. Bei sporadisch auftretenden Erkrankungen können Fall-Kontroll-Studien zur Identifizierung der Risikofaktoren der Erkrankung dienen. So wurde in Hessen seitens des öffentlichen Gesundheitsdienstes eine Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren für *Campylobacteriosen* durchgeführt (HAURI et al., 2005). In einer bundesweiten Fall-Kontroll-Studie wurden die Risikofaktoren für sporadische STEC (EHEC) –Erkrankungen untersucht. Die Mehrzahl aller dem Robert Koch Institut gemeldeten Erkrankungsfälle durch STEC (EHEC) erscheint ohne erkennbaren epidemiologischen Zusammenhang zu anderen Erkrankungen (ROBERT KOCH INSTITUT, 2004). Räumlich fokussierte Studien dienen dazu das spezifische Risikospektrum in einer Region bzw. in einem Land näher zu untersuchen und zu identifizieren. Regionalspezifische Unterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren ergeben sich auf-

grund der bestehenden Unterschiede hinsichtlich der Verzehrsgewohnheiten, dem Lebensmittelangebot und der Nutztierhaltung in den verschiedenen Ländern und Regionen.

### 3.1.3.2.1 Vorteile von humanen Ausbruchsuntersuchungen

Aufgrund von humanen Ausbruchsuntersuchungen können sehr spezielle und detaillierte Informationen über den Erreger und die ursächliche Quelle der Infektion in einer ethisch vertretbaren Weise gewonnen werden. Die Untersuchungen erlauben die Erfassung einer Vielfalt von Wirtsantworten auf einen einzigen pathogenen Erregerstamm. Dies kann die Definition des gesamten klinischen Krankheitsbildes und der Infektion umfassen, wenn die Kohorte aller exponierten Individuen auf das Vorliegen von Infektion und Erkrankung untersucht und getestet werden kann. Ob die Personen medizinische Hilfe aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung benötigen oder nicht, ist hierbei nicht von Bedeutung. Weiterhin ist eine Abgrenzung von Subgruppen mit höherem Risiko möglich sowie die Identifizierung von Verhaltensweisen des Wirtes oder anderer Faktoren, die das Risiko bei gegebener Exposition erhöhen oder senken. Eine Sammlung von Informationen über zuvor vorliegende Erkrankungen oder Behandlungen erfolgt bei Ausbruchsuntersuchungen routinemäßig.

Im Falle eines Ausbruchs werden sehr spezielle Daten über das Lebensmittel und seine Zubereitungsform erfasst, da sich die Untersuchung meist auf ein einzelnes Lebensmittel oder Gericht konzentriert. Auf Grundlage dieser unterschiedlichen Ausbruchsuntersuchungen können spezifische Risikozusammenhänge beobachtet werden. So ist beispielsweise zu beobachten, dass bestimmte Lebensmittel oder Gerichte eine höhere Bedeutung haben als andere. Oft sind die Beobachtungen, die im Rahmen einer Ausbruchsuntersuchung gemacht werden, der Ausgangspunkt für weitere gezielte Untersuchungen, um das Erregerverhalten in der speziellen Lebensmittelmatrix zu bestimmen. So wurde beispielsweise nach einem großen Ausbruch von Shigellose, die auf den Verzehr gehackter Petersilie zurückgeführt wurde, festgestellt, dass der Erreger *Shigella sonnei* bei Raumtemperatur auf gehackter Petersilie wächst, sich aber nicht vermehrt, wenn die Petersilie in unverarbeitetem Zustand ist. Diese Beobachtungen fanden bei der Modellierung der Kontamination von Petersilie bei geringen Dosen Verwendung.

Sofern im Rahmen der Untersuchungen auch Daten zur Höhe der Erregerbelastung in der betreffenden Infektionsquelle erhoben werden konnten, wie beispielsweise auf Grundlage von vorhandenen Rückstellproben, so bieten diese eine ausgezeichnete Datengrundlage für die Berechnung einer Dosis- Wirkungsbeziehung. Soweit Informationen über die aufgenommene Erregerdosis eines klassifizierten Erregerstammes vorliegen können somit spezifische Risikoschätzungen für das Infektions- bzw. Erkrankungsrisiko vorgenommen werden. Aufgrund von Daten aus humanen Ausbruchsuntersuchungen sind insbesondere auch Einschätzungen des Risikos für Subpopulationen, wie beispielsweise Kinder oder Senioren, möglich.

#### 3.1.3.2.2 Nachteile von humanen Ausbruchsuntersuchungen

Das Ziel von Ausbruchsuntersuchungen besteht darin, den für den Ausbruch verantwortlichen Erreger zu identifizieren und weitere Fälle zu vermeiden. Die dazu verwendeten Untersuchungsmethoden sind zwar effizient für diesen Zweck einsetzbar, es werden dabei aber selten zusätzliche Daten erfasst, die für eine Gefahrencharakterisierung nützlich wären. So stellt die Quantifizierung der Höhe der aufgenommenen Dosis in den Untersuchungen in der Regel eine untergeordnete Rolle dar. Die Ausbruchsuntersuchung verfolgt das Ziel, die verantwortliche Quelle der Infektion zu identifizieren, und nicht die präzise Quantifizierung des Risikos in einer größeren Population. Daher enthalten die bei Ausbruchsuntersuchungen erhobenen Daten oft nicht die für eine Gefahrencharakterisierung notwendigen Informationen oder sind unvollständig. Laut FAO/WHO (2003a) spielen folgende Gründe eine Rolle bei ungenauen Schätzungen von Dosis und Exposition in Ausbrüchen:

- Repräsentative Proben des kontaminierten Lebensmittels (oder Wasserproben) standen für eine Untersuchung nicht zur Verfügung.
- Proben standen zur Verfügung, sie wurden aber in ungeeigneter Weise aufbewahrt oder behandelt, so dass ein Untersuchungsergebnis der Probe nicht brauchbar ist.
- In Ausbruchsuntersuchungen involvierte Labore führen oft nur Präsenz-/Abwesenheitsuntersuchungen durch, eine quantitative Bestimmung der koloniebildenden Einheiten des Erregers findet nicht statt.

- Es ist problematisch, lebende Organismen in kontaminierten Lebensmitteln oder Wasser nachzuweisen und zu quantifizieren (z.B. lebende *Cryptosporidium*-Oozysten in Wasser).
- Schätzungen der von den infizierten Individuen konsumierten Menge des Lebensmittels oder Wassers sind kaum vorhanden.
- Der Gesundheitszustand der exponierten Population ist meist nur unzureichend bekannt. Dies gilt auch für die Anzahl von Personen, die das Lebensmittel zwar konsumiert haben, aber nicht erkrankt sind (ein Teil von diesen mag eine asymptomatische Infektion entwickelt haben, wohingegen andere sich überhaupt nicht infiziert haben).
- Die gesamte Zahl der exponierten Personen ist unklar.

Aufgrund der unvollständigen Datenlage müssen bei der Verwendung von Ausbruchsdaten für die Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen Annahmen hinsichtlich der fehlenden Informationen getroffen werden. Die Autoren des FAO/WHO-Leitfadens (2003a) empfehlen daher, zukünftig eine engere Zusammenarbeit zwischen mikrobiologischen Risikobewertern und Epidemiologen anzustreben, um vollständigere und umfassendere Protokolle für Ausbruchsuntersuchungen zu erarbeiten, in denen die entscheidenden Informationen berücksichtigt werden.

Auch wenn alle notwendigen Daten zur Verfügung stehen, kann die Verwendung dieser Daten die Gefahrencharakterisierung verzerren. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn sich die Eigenschaften von pathogenen Erregerstämmen, die mit Ausbrüchen verbunden sind, von denen unterscheiden, die sporadische Fälle verursachen. Das Ausmaß dieser Verzerrung kann durch ausführliche mikrobiologische Studien zur Wachstumsverteilung, zur Überlebensfähigkeit und zur Virulenz des Erregers in Ausbruchsstämmen und in endemischen Stämmen bewertet werden. Die Durchführung einer Schätzung der Angriffsrate eines Erregers auf Grundlage von Krankheitssymptomen und -anzeichen birgt ebenfalls die Gefahr von Verzerrungen.

Aufgrund der Zielsetzung von humanen Ausbruchsuntersuchungen, sind die im Rahmen dieser Untersuchungen gewonnenen Informationen zu Erregerstamm und Infektionsquelle sehr spezifisch. Die hier gewonnenen Daten spiegeln einen speziellen Fall wider, bei dem es durch eine bestimmte Erregerbelastung in einer bestimmten Quelle zu Infek-

tionen bzw. Erkrankungen geführt hat. Es ist unklar in wie weit die hier gewonnenen Daten auf andere Erregerstämme bzw. auf andere Infektionsquellen übertragbar sind. Darüber hinaus sind bei lebensmittelbedingten Infektionsausbrüchen häufig spezifische Subpopulationen betroffen, wie beispielsweise Kinder oder Immunsupprimierte. Die Ergebnisse von Risikoschätzungen, die auf Datengrundlage einer einzigen Ausbruchsuntersuchung durchgeführt wurden, sind somit in der Regel nicht auf die Gesamtpopulation übertragbar. Um eine realitätsnahe Einschätzung des Infektions- bzw. Erkrankungsrisikos der Gesamtbevölkerung zu erhalten bedarf es somit einer Vielzahl von Untersuchungen zu Ausbrüchen ein und desselben Erregerstammes mit der gleichen Infektionsquelle. Für die Berechnung einer Dosis- Wirkungsbeziehung für spezielle Erregerstämme muß die zugrunde liegende Infektionsdosis bekannt sein. Diese ist allerdings, aufgrund der bereits oben beschriebenen Zielsetzung von Ausbruchsuntersuchungen, nur in wenigen Ausbrüchen feststellbar, da häufig keinerlei Rückstellproben der Infektionsquelle zur Verfügung stehen. Somit stehen aus den momentan verfügbaren Ausbruchsuntersuchungen nur eingeschränkt Daten für eine Risikoschätzung zur Verfügung.

#### *3.1.3.3 Lebensmittelsurveys und jährliche Krankheitsstatistiken*

In einzelnen Ländern und von verschiedenen internationalen Organisationen werden regelmäßig Statistiken zum Auftreten infektiöser Erkrankungen erstellt, in denen auch die durch Lebensmittel oder Wasser hervorgerufenen Erkrankungen erfasst werden. Die Verwendung dieser Daten für eine adäquate Charakterisierung mikrobiologischer Risiken wird seitens der Autoren der FAO/WHO-Studie (2003a) kritisch beurteilt. Die Daten aus diesen Überwachungssystemen (Surveillance-Daten) werden in Verbindung mit Daten aus Lebensmittelsurveys für die Schätzung von Dosis-Wirkungsbeziehungen verwendet. Die Verwendung solcher aggregierten Daten erfordert das Treffen vieler Annahmen etwa hinsichtlich der zugrunde liegenden Grundgesamtheit, woraus eine hohe Unsicherheit resultiert (FAO/WHO, 2003a).

In Deutschland werden nach dem Infektionsschutzgesetz die sogenannten meldepflichtigen Krankheiten seitens der Gesundheitsämter erfasst und Deutschland-weit zentral durch das Robert-Koch-Institut registriert. Hierzu zählen auch lebensmittelbedingte Infektionskrankheiten wie Campylobacteriose oder Salmonelleninfektionen. Nach dem

Gesetz müssen behandelnde Ärzte, Labore, Tierärzte, Angehörige eines Heil- und Pflegeberufs sowie andere Personen, die durch ihre Berufsausübung gesetzlich zur Meldung verpflichtet sind, jeden bekannt gewordenen Fall bzw. jede positive Probe dem zuständigen Gesundheitsamt melden. Auf Basis dieses deutschen Meldesystems ist somit prinzipiell die Angabe einer Inzidenzmaßzahl für die jeweilige Erkrankung möglich (KREIENBROCK und SCHACH, 2005; INFEKTIONSSCHUTZGESETZ (2007)).

### 3.1.3.3.1 Vorteile (Stärken) der Verwendung von Surveillancedaten und jährlichen Krankheitsstatistiken

Die Verwendung von jährlichen Krankheitsstatistiken für die Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen hat den Vorteil, dass die gesamte Bevölkerung sowie eine breite Vielfalt weiterer Faktoren, die die biologische Wirkung beeinflussen, berücksichtigt werden. Weiterhin werden Erkrankungsfälle, die auf der Exposition gegenüber einer Vielzahl verschiedener Erregerstämme resultieren, erfasst. Diese Daten erlauben eine schnelle erste Schätzung von Dosis-Wirkungsbeziehungen. Für die Dosis können hier etwa fiktive Schätzwerte verwendet werden, die auf Expertenmeinungen beruhen. Dieser Ansatz ist sehr kostengünstig, da die Daten für einen anderen Zweck erhoben und zusammengestellt wurden. Die verfügbaren Datenquellen geben oft nützliche Informationen zu einzelnen Subpopulationen.

### 3.1.3.2.2 Nachteile (Grenzen) der Verwendung von Surveillancedaten und jährlichen Krankheitsstatistiken

Die Nutzbarkeit dieser Daten hängt stark von der Zulänglichkeit und dem Entwicklungsstand des für die Datensammlung eingesetzten Surveillancesystems ab. Normalerweise basieren öffentliche Gesundheitssurveillancedaten für lebensmittelbedingte Erkrankungen auf dem labordiagnostischen Nachweis der Erkrankung. Somit werden hierbei nur Personen erfasst, die krank waren und einen Arzt konsultiert haben und von denen auch eine Probe zum Nachweis der Erkrankung untersucht wurde. Dies kann zu einer Verzerrung der Gefahrencharakterisierung führen. Ein weiteres Problem bei der Verwendung von Surveillancedaten stellen die häufig fehlenden Informationen zum betreffenden Lebensmittel, das die Krankheit ausgelöst hat, sowie zur Höhe der aufgenommenen Erregerdosis und zur Größe der exponierten Population dar. Die Verwendung solcher Daten

ist ebenfalls abhängig von der Zuverlässigkeit der Expositionsabschätzung, von der Bestimmung der Anteile der Bevölkerung, die das Lebensmittel konsumiert haben, und der Identifizierung des Bevölkerungssegments mit erhöhtem Risiko.

#### *3.1.3.4 Humane Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden*

Seit dem Beginn der Impfstoffentwicklung in den fünfziger Jahren besteht ein zunehmendes Interesse an der Durchführung von humanen Verabreichungsstudien. Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Pathogenitäts- und Immunologiemechanismen sowie die Untersuchung der Effizienz der eingesetzten Impfstoffe bei den untersuchten Probanden. Bei der Betrachtung der Pathogenitätsmechanismen werden die wirts- oder erregerabhängigen Faktoren betrachtet, die die Dosis-Wirkungsbeziehung und die Virulenzfaktoren beeinflussen (TRIBBLE, 1998). Im Rahmen dieser Studien werden unter kontrollierten Bedingungen menschlichen Probanden Krankheitserreger in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht. Humane Verabreichungsstudien sind somit ein effizienter Weg, um Informationen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen für lebensmittelbedingte Infektionen mit pathogenen Mikroorganismen zu erhalten. Bisher liegen allerdings nur einige wenige Studien mit humanen Probanden für eine begrenzte Zahl von pathogenen Erregern vor (FAO/WHO, 2003a). Die Studiendurchführung erfolgt unter standardisierten Bedingungen in Form einer klinischen Studie. Jede einzelne Einflussgröße des epidemiologischen Erkrankungsdreiecks wird genau definiert. Bei der Wirtsauswahl werden bestimmte Selektionskriterien zur Auswahl der humanen Probanden angewendet. Für den verabreichten Erreger wird ein spezifischer Stamm mit einer bestimmten Virulenz sowie verschiedene Dosierungen ausgewählt. Das Medium, in dem der Erreger verabreicht wird, wird ebenfalls standardisiert. Weiterhin werden die Krankheitssymptome (Durchfall, Fieber etc.) festgelegt, anhand derer im Rahmen der Studie das Vorliegen einer Erkrankung diagnostiziert wird (TRIBBLE, 1998).

##### 3.1.3.4.1 Vorteile (Stärken) von humanen Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden

Seitens der FAO/WHO-Studie (2003a) wird in der Verwendung von humanen Freiwilligen der direkteste Weg zur Gewinnung von Daten zum Expositions-Wirkungsverhalten eines bestimmten pathogenen Erregers gesehen, da die Ergebnisse des Versuchs es

erlauben, die Auswirkung einer bestimmten pathogenen Dosis eines pathogenen Erregers auf die Wirtsantwort direkt zu beobachten. Die Autoren der Studie schlagen vor, solcherlei Versuche in Verbindung mit anderen klinischen Studien, etwa im Rahmen von Impfstofftestungen, durchzuführen. Durch Variation der Ausgangsmatrix und der pathogenen Erregerstämme sei es möglich, weitere Erkenntnisse zur Evaluierung der Lebensmittelmatrix und der pathogenen Virulenzeffekte zu erhalten.

Aus ethischen Gründen ist die Durchführung von humanen Verabreichungsversuchen mit gesunden freiwilligen Probanden allerdings nicht tragbar. Im Rahmen der „Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ der Deklaration von Helsinki wird explizit festgelegt, dass medizinische Forschung am Menschen nur durchgeführt werden dürfe, wenn das Versuchsziel die Risiken und Belastungen der Versuchspersonen überwiege. Dies gelte insbesondere wenn es sich um gesunde freiwillige Probanden handle (WELTÄRZTEBUND, 2004).

### 3.1.3.4.2 Nachteile (Grenzen) von humanen Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden

Ethische und ökonomische Gesichtspunkte ziehen enge Grenzen für das Heranziehen von freiwilligen menschlichen Probanden. Die möglichen Risiken, die für die freiwilligen humanen Probanden durch die Teilnahme an der Studie bestehen, erfordern eine kritische Prüfung. Zunächst besteht kurzfristig für die Probanden das Risiko einer Infektion, daneben besteht langfristig das Risiko einer möglichen Folgeerkrankung. Weiterhin muss das Risiko einer möglichen Übertragung des Erregers durch die infizierten Probanden auf andere Personen berücksichtigt werden (FAO/WHO, 2003a; TRIBBLE, 1998). Bei der Abwägung von Nutzen und Risiko einer Durchführung von Versuchen mit gesunden freiwilligen Probanden wird klar, dass humane Verabreichungsstudien ethisch nicht vertretbar sind und daher hier alternative Wege der Datengewinnung beschritten werden müssen.

Ein weiterer Aspekt, der die Aussagefähigkeit solcher Studien limitiert, betrifft die Auswahl und die Anzahl der Probanden. Die Studien werden in der Regel nur mit einer geringen Anzahl von Probanden durchgeführt. Bei den Probanden handelt es sich meist um gesunde (vorwiegend männliche) Individuen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren

und somit um eine tendenziell homogene Personengruppe. Die eigentlichen Risikosubpopulationen in der Gesamtbevölkerung bleiben unberücksichtigt. Der Anteil der Risikopopulation an der Gesamtpopulation wird auf etwa 20% geschätzt (TRIBBLE, 1998). Diese Risikogruppe setzt sich aus verschiedenen Subpopulationen wie Neugeborene, Kleinkinder, alte Menschen und Immunsupprimierte zusammen. Pathogene Erreger, die Krankheiten insbesondere in Subpopulationen mit hohem Risiko auslösen, können in Verabreichungsstudien nicht angemessen untersucht werden (FAO/WHO, 2003a).

Die Anzahl der unterschiedlichen Dosierungen, die an die humanen Probanden im Rahmen der Studien verabreicht werden, ist begrenzt. Die verabreichten Dosen sind in der Regel so hoch gewählt, dass man erwarten kann, dass eine Wirkung in einem hinreichend großen Teil der getesteten Population beobachtbar wird. Das heißt, die gewählten Dosen befinden sich meistens nicht in dem Bereich, der für die Risikoanalyse relevant ist. Dosen mit geringen Erregermengen fehlen somit häufig. Im Rahmen der Studien werden die unterschiedlichen verabreichten Dosen auf die zur Verfügung stehenden Probanden aufgeteilt. In der Regel erfolgt die Aufteilung der zur Verfügung stehenden Anzahl an Probanden auf die einzelnen Dosismengen nicht gleichmäßig. Der Auswahlprozess der Probanden kann zu Verzerrungen führen und somit die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen (FAO/WHO, 2003a; TRIBBLE, 1998).

Aufgrund der standardisierten Bedingungen des Studiendesigns können stamm- und speziesspezifische Unterschiede hinsichtlich der Virulenz der Erregerstämme und der durch sie bedingten unterschiedlichen Erkrankungsraten nicht erfasst werden. Die Auswahl eines bestimmten Erregerstammes für eine Verabreichungsstudie stellt somit einen weiteren kritischen Punkt in solchen Studien dar (FAO/WHO, 2003a; TRIBBLE, 1998).

In der Regel werden für Verabreichungsstudien nur einige wenige Stämme verwendet, wobei es sich in der Regel um Laborstämme handelt, die teilweise nicht mit Wildstämmen zu vergleichen sind. Die Bedingungen, unter denen die Stämme vermehrt werden, sowie die Art der Verabreichung an die Probanden sind nicht notwendigerweise auch standardisiert. Dadurch kann es zur Beeinflussung der Toleranzgrenze gegenüber Magensäure, Wärme oder Trockenheit sowie der Virulenz der Stämme kommen. Beispielsweise verursacht die Passage von *Vibrio cholerae* durch den Gastrointestinaltrakt ein hyperinfektiöses Stadium, welches sich weiter fortsetzt, auch wenn eine Reinigung mit natürlichem Wasser erfolgt. Dieser Phänotyp wird nur vorübergehend exprimiert und

geht bei der in-vitro-Anzucht verloren (MERREL et al., 2002). In vielen Versuchen mit enteralen Krankheitserregern werden diese oral mit einer Puffersubstanz verabreicht, um den Effekt der Magensäure zu neutralisieren. Dies entspricht nicht genau der Situation einer Dosis-Wirkungsbeziehung bei der herkömmlichen Aufnahme eines Lebensmittels oder von Wasser.

### *3.1.3.5 Tierversuche*

Tierversuche werden durchgeführt, um die vielen logistischen und ethischen Probleme, die mit der Durchführung von humanen Verabreichungsstudien verbunden sind, zu vermeiden. Es gibt eine große Vielfalt unterschiedlicher Tiermodelle, die extensiv genutzt werden, um die Erreger-, Wirts- und Matrixfaktoren zu verstehen. Mit diesen Modellen lassen sich die durch Nahrungsmittel oder Wasser ausgelösten Erkrankungen charakterisieren, einschließlich der Dosis-Wirkungsbeziehung.

#### 3.1.3.5.1 Vorteile (Stärken) von Tierversuchen

Die Verwendung von Versuchstieren, um mikrobiologische Gefahren zu beschreiben und Dosis-Wirkungsbeziehungen zu etablieren, bietet eine Möglichkeit, den Erkrankungsprozess an einem gesunden Tier zu untersuchen. Hier ist man nicht den engen ethischen und ökonomischen Grenzen unterworfen, denen die humanen Verabreichungsstudien unterliegen. Eine Anzahl von Tiermodellen ist relativ günstig, so dass eine Vielzahl von Stämmen bei einer großen Anzahl von unterschiedlichen Dosen untersucht werden kann. Die Tiere können meist unter besser kontrollierbaren Bedingungen überwacht werden als menschliche Probanden. Immundefiziente Tierstämme und Techniken zur Unterdrückung des Immunsystems stehen zur Verfügung und ermöglichen somit das Aufzeigen von Wirkungen in bestimmten Subpopulationen. Die Versuche können direkt an den tierischen Subpopulationen durchgeführt werden sowie an neonatalen, alten oder trächtigen Tieren. Ebenso können unterschiedliche Lebensmittel direkt untersucht werden (FAO/WHO, 2003a).

### 3.1.3.5.2 Nachteile (Grenzen) von Tierversuchen

Die bedeutendste Grenze bei Tiermodellen ist, dass die vorliegende Wirkung der von humanen Individuen entsprechen muss. Allerdings gibt es nur selten eine direkte Korrelation zwischen der Wirkung bei Mensch und Tier. Häufig bedingen anatomische und physiologische Unterschiede deutlich unterschiedliche Dosis-Wirkungsbeziehungen. Dies gilt auch für das Vorliegen einer Erkrankung. Hier gibt es ebenfalls deutliche Abweichungen zwischen Mensch und Tier. Daher gibt es für eine große Anzahl von Erkrankungen kein geeignetes Tiermodell. Auf der anderen Seite gibt es verschiedene, sehr effektive Modelle (z.B. mit Primaten oder Schweinen). Diese sind allerdings sehr aufwändig in der Durchführung. Bei einigen Versuchstieren besteht eine starke Inzucht und somit fehlt die genetische Vielfalt. Ebenso handelt es sich oft um gesunde Tiere eines bestimmten Alters und Gewichts. Somit spiegeln sie nicht die Gesamttierpopulation dieser Spezies wider. Ethische Bedenken in vielen Ländern begrenzen ebenfalls das Ausmaß von biologischen Endpunkten, die untersucht werden können (FAO/WHO, 2003a).

## **3.2 Grundlagen Campylobacter**

### **3.2.1 Historischer Überblick**

Die Relevanz von *Campylobacter* als bedeutendem Erreger von akuten humanen Durchfallerkrankungen wurde erst nach seinem ersten kulturellen Nachweis im Jahre 1972 erkannt. Zuvor wurde der Erreger von verschiedenen Forschern der Human- und Veterinärmedizin beschrieben und untersucht. Ein Erregernachweis bei Erkrankten gelang ihnen allerdings nicht (SKIRROW und BUTZLER, 2000). Im Jahre 1886 beschrieb und zeichnete Theodor Escherich spiralförmige, nicht anzüchtbare Bakterien, die aus dem Kolon von an Enteritis verstorbenen Kindern stammten (ESCHERICH, 1886). Die von Escherich beschriebene Morphologie des Erregers, dessen Vorkommen im Zusammenhang mit Diarrhöen bei Neonatalen, Kindern und jungen Katzen sowie die Nichtanzüchtbarkeit auf einem soliden Medium weisen nach KIST (1986) deutlich auf das Vorliegen von *Campylobacter* hin. MCFADYEAN und STOCKMAN beschrieben 1913 die erste erfolgreiche Isolierung vibrionenähnlicher Bakterien aus abortierten Schafsfe-

ten (MCFADYEAN, STOCKMAN, 1913). Fünf Jahre später wies SMITH (1918) spiral-förmige Bakterien in abortierten Kälberfeten nach und erklärte, dass diese Erreger zu der gleichen Spezies gehörten wie die von McFadyean und Stockman beschriebenen Erreger (SMITH, 1918). Für die Bezeichnung der Bakterien wurde *Vibrio fetus* vorgeschlagen (SMITH, TAYLOR, 1919).

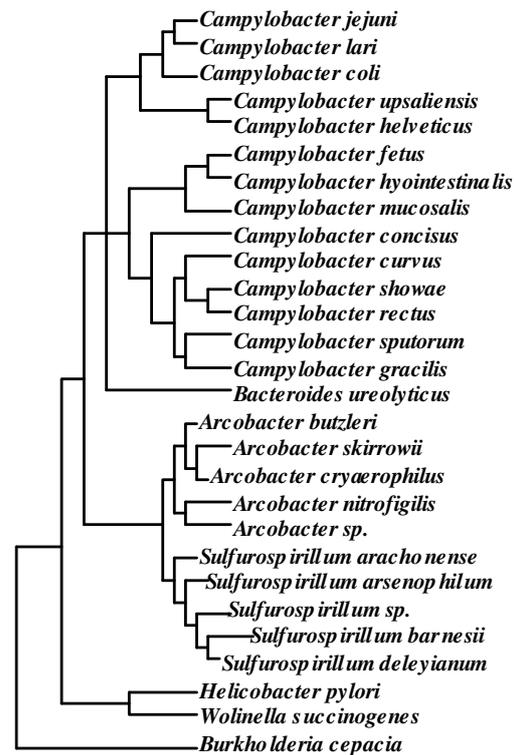
Die erstmalige Isolierung von *Campylobacter* als Ursache einer gastrointestinalen Infektion und Diarrhoe erfolgte 1931 bei Rindern, die an einer Enteritis erkrankt waren. Der isolierte Erreger ähnelte *Vibrio fetus*, wies allerdings genetische Unterschiede auf und wurde als *Vibrio jejuni* (heute *Campylobacter jejuni*) bezeichnet (JONES et al., 1931). Mitte der vierziger Jahre entdeckte Doyle einen weiteren mikroaerophilen „Vibrio“-Erreger beim Schwein, den er mit *Vibrio coli* (nach heutiger Nomenklatur *Campylobacter coli*) bezeichnete (DOYLE, 1944).

Nach SKIRROW und BUTZLER (2000) handelt es sich bei einem im Jahre 1938 durch Milch hervorgerufenen Ausbruch von Diarrhoe, bei dem 355 Menschen in Illinois betroffen waren, um die erste dokumentierte humane *Campylobacteriose*infektion (LEVY, 1946). Im Jahre 1947 isolierten VINZENT et al. in Frankreich den Erreger „*Vibrio fetus*“ von einer Frau, die einen septischen Abort hatte. Als wichtigen Meilenstein bezeichnen SKIRROW und BUTZLER (2000) die Arbeit von Elizabeth King, die in den späten fünfziger Jahren eine systematische Untersuchung von 30 aus Blut und anderen sterilen Körperflüssigkeiten isolierten bakteriellen Erregern durchführte, die als „*Vibrio fetus*“ bezeichnet wurden. In ihrer Arbeit konnte sie Unterschiede zwischen dem klassischen „*Vibrio fetus*“, „*Vibrio jejuni*“ und „*Vibrio coli*“ zeigen, da letztere beiden eine höhere optimale Wachstumstemperatur von 42°C aufwiesen. Diese Stämme bezeichnete sie mit „related vibrio“ (KING, 1957; KING, 1962). Anfang der siebziger Jahre gelang in Belgien durch BUTZLER et al. (1973) erstmalig die Isolierung von *Campylobacter* aus Stuhlproben. Durch die Entwicklung von Selektivnährböden wurde die Isolierung von *Campylobacter* zu einer Routineuntersuchung in der klinischen Mikrobiologie. Die Arbeiten von John PENNER (1980) und Hemy LIOR (1982) zu Serotypisierung der verschiedenen Erregerspezies sind grundlegend für die Unterscheidung der einzelnen Stämme.

### 3.2.2 Taxonomische Einordnung

Durch SEBALD und VÉRON (1963) wurde der Name *Campylobacter* zur Bezeichnung der mikroaerophilen, nicht fermentierenden, gekrümmten oder spiralförmigen Bakterien eingeführt, die zuvor unter *Vibrio* eingereiht waren. Im Jahre 1973 klassifizierten VÉRON und CHATELAIN diese „*Vibrio*-like organisms“ als vier verschiedene Spezies des Genus *Campylobacter*: *Campylobacter fetus* (mit Subspezies *venerealis* und Subspezies *fetus*), *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter sputorum* (mit den Subspezies *sputorum* und *bubulus*).

VANDAMME et al. (1991) führten DNS-rRNA-Hybridisierungsversuche mit mehr als 60 bekannten Stämmen der Gattung *Campylobacter* und damit verwandten Stämmen wie *Wolinella*, *Helicobacter* u.a. durch. Die Versuche zeigten, dass diese Mikroorganismen sich von den in den fünf rRNA-Superfamilien eingeordneten Bakterien deutlich unterscheiden. Es wurde eine Einordnung dieser Gattungen zur rRNA-Superfamilie VI vorgeschlagen. *Campylobacter* und *Arcobacter* sind phylogenetisch eng verwandt und weisen ähnliche genotypische und phänotypische Eigenschaften auf. Dies führte zu einer taxonomischen Trennung der Gattungen *Wolinella*, *Helicobacter* und „*Flexispira*“ und zur Neubegründung der Familie der *Campylobacteriaceae* (VANDAMME und DE LEY, 1991).



**Abbildung 8:** Phylogenetischer Baum der Familie der Campylobacteriaceae und ihrer engsten phylogenetischen Nachbarn (aus VANDAMME, 2000)

### 3.2.3 Eigenschaften von *Campylobacter* spp.

#### 3.2.3.1 Morphologie

*Campylobacter* sind gramnegative, in der Regel schlanke, bewegliche Bakterien von spiralig gewundener, s-, v- oder kommaförmiger Form. Die nicht sporenbildenden Stäbchen mit einer Länge von 0,5 bis 5,0  $\mu\text{m}$  und einer Breite von 0,2 bis 0,8  $\mu\text{m}$  sind in der Regel mono- oder bipolar monotrich begeißelt. Diese Begeißelung verleiht den Bakterien ihre charakteristische, korkenzieherartige Beweglichkeit. Die Länge der Geißel kann die der Bakterienzelle um das zwei- bis dreifache überragen (VANDAMME, 2000). Unbegeißelte und somit unbewegliche Stämme kommen vor (STERN, 1982).

#### 3.2.3.2 Wachstumsbedingungen und Differenzierungsmerkmale

*Campylobacter* spp. wachsen unter mikroaerophilen Bedingungen, wobei eine bestimmte Sauerstoffkonzentration für ihr Wachstum unentbehrlich ist. Eine Sauerstoffspannung von 5%, ein CO<sub>2</sub>-Gehalt von 10% und eine Stickstoffkonzentration von 85% bieten optimale Wachstumsbedingungen (BOLTON und COATES, 1983; KIST, 1986; DOYLE, 1984; SMIBERT, 1984; STERN et al., 1992; CORRY et al., 1995). Einige Stämme können unter aeroben Bedingungen wachsen (21% Sauerstoff). Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Substraten wie Wasserstoff, Fumarat oder Formiat ist es möglich, sie anaerob zu kultivieren (JONES et al., 1993). Das Temperaturoptimum für die Gruppe der thermophilen *Campylobacter* (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* und *C. upsaliensis*) liegt bei 42-43°C (SKIRROW, 1994).

Die phänotypische Differenzierung der einzelnen *Campylobacter* spp. erfolgt anhand bestimmter Wachstumseigenschaften, biochemischer Reaktionen und ihres Resistenzverhaltens gegenüber Antibiotika. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über wichtige Differenzierungsmerkmale für *Campylobacter* spp. Die beiden Spezies *C. jejuni* und *C. coli* können biochemisch lediglich durch die Hippurathydrolyse unterschieden werden.

**Tabelle 2: Differenzierungsmerkmale für *Campylobacter* spp. (modifiziert nach VANDAMME und GOOSSENS, 1992; ANONYMUS, 1994; ON, 1996 und 2001)**

Spezies	Biochemische Reaktionen						Wachstums-Bedingungen				Antibiotika-sensibilität	
	Oxidase	Katalase	Nitratreduktion	H <sub>2</sub> S-Bildung	Urease	Hippurathydrolyse	25°C	43°C	1% Glycin	3,5% NaCl	Nalidixinsäure	Catalotin
<i>C. coli</i>	+	+	+	V	-	-	-	+	+	-	S	R
<i>C. jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	S	R
<i>C. jejuni</i> subsp. <i>doylei</i>	+	v	-	-	-	V	-	-	V	-	S	S
<i>C. lari</i>	+	+	+	-	V	-	-	+	+	-	V	R
<i>C. upsaliensis</i>	+	v	+	-	-	-	-	+	V	-	S	V
<i>C. concisus</i>	+	-	v	V	-	-	-	V	V	-	V	R
<i>C. curvus</i>	+	-	+	V	-	-	-	V	+	-	R	S
<i>C. fetus</i> subsp. <i>fetus</i>	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	R	S
<i>C. fetus</i> subsp. <i>vener.</i>	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	V	S
<i>C. gracilis</i>	+	v	+	-	-	-	-	V	+	-	V	S
<i>C. helveticus</i>	+	-	+	-	-	-	-	+	V	-	S	S
<i>C. hyointestinalis</i> subsp. <i>hyointestinalis</i>	+	+	+	+	-	-	v	+	+	-	R	V
<i>C. hyointestinalis</i> subsp. <i>Lawsonii</i>	+	+	+	+	+	-	-	+	V	-	R	S
<i>C. mucosalis</i>	+	-	v	+	-	-	v	+	V	-	R	S
<i>C. rectus</i>	+	v	+	V	-	-	-	V	+	-	R	S
<i>C. showae</i>	+	+	+	V	-	-	-	V	V	-	S	S
<i>C. sputorum</i> bv. <i>sputorum</i>	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	S	S
<i>C. sputorum</i> bv. <i>Faecalis</i>	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	R	S
<i>C. sputorum</i> bv. <i>Paraureolyticus</i>	+	-	k. A.	k. A.	+	k. A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

s = sensibel; r = resistent; v = variabel; k. A. = keine Angaben

#### 3.2.3.3 Koloniemorphologie

*Campylobacter jejuni* und *Campylobacter coli* bilden nach einer Bebrütung von 24 bis 48 Stunden bei 42°C oft kleine, feingranulierte, graue, manchmal auch bräunlich bis braunrosa erscheinende, glänzende Kolonien. Diese weisen einen Durchmesser von ein bis zwei Millimetern auf (WANG et al., 1978; HOLLÄNDER, 1981a und b, 1982a-c, 1984). Die Kolonien können rund, glatt und erhaben sein. Auf frischem Material stellen sie sich häufig auch als Schwärmmrasen dar. Ältere Kolonien erscheinen teilweise rau und metallisch glänzend. *C. jejuni* und *C. coli* wachsen häufig fließend, einzelne Kolonien sind daher selten erkennbar. Bei der Abnahme der Kolonien vom Agar mit Hilfe einer Öse weist das Bakterienmaterial eine gelblich- bis rötlichbraune Farbe auf (HÄNNINEN, 1998). *Campylobacter* weist keine Hämolyse auf Blutplatten auf. Auf Nährböden wachsen die Kolonien geruchlos (SMIBERT, 1984; NACHAMKIN, 1995). Von verdächtigen Kolonien wird eine Gramfärbung angefertigt und anschließend unter dem Mikroskop betrachtet.

#### 3.2.3.4 Virulenzfaktoren

Die Virulenz von *Campylobacter jejuni* wird durch mehrere Faktoren bestimmt. Einen guten Überblick hierzu geben VAN VLIET und KETLEY (2001). Es wird vermutet, dass bestehende individuelle Unterschiede hinsichtlich des Kolonisationspotentials, des Virulenzpotentials und des Immunstatus eines Individuums eine Rolle bei der humanen Infektion spielen. CAWTHRAW et al. (2002) konnten diese Vermutung durch serologische Studien stützen. Die Interaktionen zwischen Erreger, Wirt und Lebensmittelmatrix, die den Infektions- bzw. Erkrankungsprozess beeinflussen, bilden die biologische Basis von Dosis-Wirkungsmodellen. Um zu verdeutlichen, durch welche Vielzahl an bekannten und bisher noch unbekanntem Faktoren das Infektions- bzw. Erkrankungsgeschehen allein aufseiten des Erregers beeinflusst wird, werden im Folgenden die Grundlagen der Virulenzmechanismen von *Campylobacter jejuni* kurz vorgestellt. Dabei wird die Bedeutung der relevanten Toxine, der Beweglichkeit, von Adhäsion und Invasion, von plasmidassoziierten Genen und den Pathogenitätsinseln erklärt:

### Toxine

Bei dem Bakterium *Campylobacter jejuni* wird das Vorkommen verschiedener Toxine und deren enterotoxische Aktivität diskutiert, die für den typischen wässrigen Durchfall bei der Campylobacteriose verantwortlich sein könnten. Allerdings ist ihre Rolle bei der humanen enterischen Erkrankung noch nicht ganz geklärt (WASSENAAR, 1997).

Das „cytolethal distending toxin“ (CDT) ist das am besten charakterisierte Toxin des Erregers *Campylobacter*. Die Produktion von CDT wurde bereits bei verschiedenen gram-negativen Bakterien wie *Escherichia coli* beschrieben (PICKETT et al., 1994; SCOTT und KAPER, 1994). CDT blockiert die G2/M-Phase der eukaryotischen Zellen vor der Zellteilung. Bei *Campylobacter jejuni* führt dies zu einer langsamen Aufblähung der Zelle mit anschließendem Zelltod in HeLa- und Caco2-Zelllinien (JOHNSON und LIOR, 1988).

Bei den verschiedenen Stämmen des Erregers bestehen Unterschiede hinsichtlich der gefundenen Toxinmenge (PICKETT et al., 1996). In einigen Studien werden auch Stämme beschrieben, die CDT nicht exprimieren (BANG et al., 2001; EYIGOR et al., 1999). Die Aktivität von CDT ist somit abhängig von der Expression dieser Gene (PICKETT et al., 1999). Die Isolierung von CDT-negativen Stämmen bei Fällen humaner Campylobacteriose hat die Frage nach der Rolle dieses potentiellen Virulenzfaktors bei Erkrankungen aufgeworfen. ABUOUN et al. (2005) konnten durch Nachweis spezifischer anti-CDT neutralisierender Antikörper im Serum von infizierten Individuen zeigen, dass Antikörper zirkulieren, die die CDT-Aktivität neutralisieren. Diese treten während Humaninfektionen auf, jedoch nicht während der Kolonisation von Hähnchen mit *Campylobacter jejuni*.

Dem Außenmembranprotein PorA wurde ebenfalls seitens BACON et al. (1999) eine zytotoxische Aktivität zugesprochen. KHAN et al. (2005) berichten, dass sowohl zytotoxin-negative als auch zytotoxin-positive Stämme von *Campylobacter jejuni* das Protein PorA exprimieren können. *C. coli* und *C. conscisus* wird eine hämolytische Aktivität zugesprochen, die auf dem Phospholipasegen *pldA* kodiert ist (GRANT et al., 1997; ISTIVAN et al., 2004). Dieses Gen wurde auch in *Campylobacter jejuni* 11168 gefunden (PARKHILL et al., 2000), dessen Rolle als Virulenzfaktor ist allerdings unklar.

#### Beweglichkeit

Die Beweglichkeit ermöglicht dem Erreger *C. jejuni* die Mukosa des Wirtsdarms zu kolonisieren. Polare Flagellen ermöglichen *Campylobacter* spp. ihre Beweglichkeit. Durch diese und die korkenzieherartige Gestalt des Organismus wird die Penetration der mukosalen Barriere ermöglicht (NEWELL et al., 1985; SZYMANSKI et al., 1995).

#### Adhäsion/Invasion

In vitro konnte gezeigt werden, dass sich *Campylobacter* spp. an intestinale Epithelzellen anheften und in diese eindringen kann. Diese Fähigkeit von *C. jejuni*, am intestinalen Wirtsepithelium anzuhaften, ist ein wichtiger Virulenzfaktor, der den Erregern das Vordringen in tiefere Gewebeschichten ermöglicht (WOOLRIDGE und KETLEY, 1997). Verschiedene Autoren berichten von unterschiedlichen Invasionsfähigkeiten bei den verschiedenen Stämmen. Diese Fähigkeit gelte sowohl für frische klinische Isolate als auch bei solchen, die bereits mehrfach passagiert worden sind (EVEREST et al., 1992; KONKEL et al., 1992; BRAS und KETLEY, 1990).

#### Adhäsine

Für die Adhäsion an Wirtszellen benötigen viele bakterielle Erreger Fimbrien. Bei den bisher bekannten Gensequenzen von *C. jejuni* wurden bisher keine homologen Gene für Fimbrien gefunden (FOUTS et al., 2005; PARKHILL et al., 2000). Es ist daher bislang unklar, ob *C. jejuni* Fimbrien ausbildet und ob diese eine Rolle als Virulenzfaktoren haben.

Weitere mit der Außenmembran von *C. jejuni* assoziierte Adhäsine sind CadF und PEB1.

#### Invasine

Die Invasion von *C. jejuni* bedingt die Synthese einer Reihe von Proteinen. Ein Teil dieser Proteine wird sezerniert. Die Funktion der sezernierten Proteine, der sogenannten *Campylobacter*-Invasionsantigene (Cia), ist noch weitgehend unklar (KONKEL et al. 1999).

Plasmid-assoziierte Gene, die Virulenzen übertragen

Durch BACON et al. (1999) wurde mit dem Nachweis des Plasmids pVir im Stamm 81-176 erstmals ein mögliches Virulenzplasmid für *C. jejuni* entdeckt. Dieses Plasmid enthält Komponenten eines Sekretionssystems, die bei anderen bakteriellen Erregern eine wichtige Rolle für deren Virulenz spielen. TRACZ et al. (2005) vermuten, dass pVir im Zusammenhang mit den blutigen Stuhlgängen stehen und bei Infektionen durch *C. jejuni* klinisch relevant sein könne.

Mobile Plasmide

Bei *C. jejuni* konnten verschiedene mobile therapieresistente Plasmide gefunden werden. Die Gene dieser unterschiedlichen pathogenen und kommensalen Bakterien sind jedoch unbekannt (BATCHELOR et al., 2004). Eine größere Gruppe von verwandten *C. jejuni*-Plasmiden mit der gleichen Sequenzhomologie wurde identifiziert. In einer Untersuchung hat die Mobilisation dieser Plasmide nicht zu einem erhöhten Invasionspotential geführt (SCHMIDT-OTT et al., 2005).

Pathogenitätsinseln

Das Vorkommen mutmaßlicher Pathogenitätsinseln wurde kürzlich für die *C. jejuni* Stämme RM1221 und 81116 beschrieben (FOUTS et al., 2005; AHMED et al., 2005). Es wird beschrieben, dass das Segment CJIE3 des Stammes RM1221 viele Open Reading Frames (OPR) enthält, die in Verbindung mit Proteinen stehen und die bereits zuvor bekannte Pathogenitätsinsel *H. hepaticus* charakterisieren. Die Bedeutung dieser Pathogenitätsinsel als Virulenzfaktor ist bisher unklar.

#### 3.2.3.5 Vorkommen

*Campylobacter* spp. kommen nahezu ubiquitär vor. Neben Oberflächengewässern stellen Haus- und Wildtiere ein großes Erregerreservoir dar. Bei Tieren sind *Campylobacter* spp. im Intestinaltrakt zu finden. Neben Rindern, Schweinen, Schafen, Ziegen, Hunden und Katzen werden insbesondere bei Vögeln häufig *Campylobacter* spp. gefunden (NACHAMKIN und BLASER, 2000). Lebensmittelassoziierte Erkrankungen mit dem Erreger werden insbesondere durch Geflügelfleisch und Rohmilchprodukte beobachtet.

#### 3.2.3.5.1 Oberflächengewässer

Erste Erkenntnisse über das Vorkommen von *Campylobacter* in deutschen Oberflächengewässern liefern SCHINDLER et al. (2003) mit ihrer Untersuchung südbayerischer Badegewässer. Aus Seen und Flüssen wurden Proben entnommen und qualitativ auf das Vorkommen von *Campylobacter* spp. untersucht. Die Untersuchung ergab, dass 22,7% der Badeseeproben und 44,7% der Flussproben kontaminiert waren. Bei 60% der Proben konnte die Spezies *C. jejuni* identifiziert werden, bei 25,8% handelte es sich um *C. coli* und bei 6,5% um *C. lari*.

JACOBS-REITSMA et al. (2003) haben niederländische Flüsse und Seen qualitativ und quantitativ auf das Vorkommen von *Campylobacter* spp. hin untersucht. Dabei waren 24 von 26 untersuchten Proben aus Flüssen positiv, wobei Erregermengen von 0,2 –24 MPN<sup>2</sup> in 100 ml Wasser nachgewiesen wurden. In den Badeseeproben wurden Erregermengen von 0,2 -160 MPN in 100 ml Wasser gefunden.

#### 3.2.3.5.2 Geflügel

Im Rahmen einer Untersuchung, in der 10 Hähnchenmastherden auf das Vorkommen von *Campylobacter* spp. untersucht wurden, konnte eine Belastung der beprobten Tiere von 0 bis 76,6% nachgewiesen werden. Bei den isolierten Stämmen wurden 94,9% als *C. jejuni* und 4,6% als *C. coli* identifiziert (VOLLMER, 1996).

WINDHAUS (1997) untersuchte, wie sich die Anzahl der mit *Campylobacter* kontaminierten Herden im Verlaufe der Putenmast verändert. Zu Mastbeginn konnte der Erreger in 11%, nach neun bis zehn Wochen in 53% und nach 21-22 Wochen (Ende der Mast) in über 80% der Herden nachgewiesen werden. Auch bei Masthähnchen wird eine altersabhängige Kolonisierung mit *Campylobacter* spp. beschrieben. Im Alter von drei bis vier Wochen beginnt in den betroffenen Herden die Kolonisierung der Broiler und steigt dann bis zum Ende der Mast kontinuierlich an (ANNAN-PRAH und JANC, 1988; JACOBS-REITSMA et al., 1995; GREGORY et al., 1997; FALLON et al., 2001; CORRY und ATABAY, 2001; PETERSEN und NEWELL, 2001).

---

<sup>2</sup> MPN ist die Abkürzung für Most Probable Number, hierbei handelt es sich um ein besonderes Quantifizierungsverfahren für niedrige Keimzahlen.

In den Beständen erfolgt die Übertragung von *Campylobacter* spp. hauptsächlich horizontal über die Umwelt und von Tier zu Tier. Als Faktoren der Umwelt spielen Wasser, Futter, Luft, Einstreu, Insekten, Wildvögel, Nagetiere, andere Nutztiere in der Umgebung sowie Arbeitsgeräte und Personal eine Rolle. Ein vertikaler Übertragungsweg wird als sehr unwahrscheinlich angenommen (JACOBS-REITSMA et al., 1995 und 2001; GREGORY et al., 1997; JACOBS REITSMA, 1997; CORRY und ATABAY, 2001; PETERSEN et al, 2001).

In einer Untersuchung von verkaufsfertigen Geflügelprodukten konnten LOEWENHERZLÜNING et al. (1996) eine überdurchschnittlich hohe Belastung mit *Campylobacter* spp. feststellen. SCHERER et al. (2006) quantifizierten die Kontamination von im Einzelhandel erworbenen Hähnchenschenkeln. Die Autoren konnten bei 66% der 140 genommenen Hautproben und bei 27% der Muskelproben *Campylobacter* spp. nachweisen. Aufgrund der hohen Erregerbelastung des im Einzelhandel verfügbaren Geflügelfleisches mit *Campylobacter* spp., kommt insbesondere der möglichen Kreuzkontamination von Arbeitsflächen, Arbeitsutensilien, Lebensmitteln oder Händen eine besondere Bedeutung zu. Zu solchen Kreuzkontaminationen kann es beispielsweise kommen, wenn auf einer Arbeitsfläche, auf der zunächst rohes Geflügelfleisch geschnitten wurde, anschließend auch Salat bearbeitet wird, ohne dass die Arbeitsfläche zuvor abgewaschen wurde. Eine andere Möglichkeit der Kreuzkontamination besteht beispielsweise darin, dass bereits gebratenes Fleisch wieder mit zuvor kontaminierten Gerätschaften in Kontakt und somit mit dem Erreger in Berührung kommt.

### 3.2.4 Humane Campylobacteriose

*Campylobacter* spp. sind seit dem Jahre 1972 als Ursache für gastrointestinale Erkrankungen beim Menschen bekannt. Folgende Spezies spielen hierbei eine Rolle: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis* (PEARSON, HEALING, 1992). *C. jejuni* ist in diesem Zusammenhang mit etwa 90% der am häufigsten isolierte Stamm bei humanen Campylobacteriosefällen. Bei der überwiegenden Zahl der restlichen Fälle wird *C. coli* nachgewiesen (European Commission, 2002). Die klinische Ausprägung der Erkrankung ist bei *C. jejuni* und *C. coli* gleich. *C. upsaliensis* verursacht meist eine Campylobacteriose bei Kindern, die häufig einen mildereren Verlauf zeigt (FIELDS, SWERDLOW, 1999).

### 3.2.4.1 Krankheitsbild

Bei der durch *Campylobacter* spp. ausgelösten Enteritis handelt es sich um eine akut verlaufende Durchfallerkrankung mit klinischer Manifestation. Andere bakterielle Erreger wie *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. rufen ähnlich verlaufende akute Darminfektionen hervor. Aufgrund des klinisch ähnlichen Verlaufes der Erkrankung kann die Diagnose einer Campylobacteriose nur durch den Erregernachweis im Kot gesichert werden. Das Vorliegen einer prodromalen Fieberperiode ohne Durchfall, schweren Darmkrämpfen oder Niedergeschlagenheit legt die Verdachtsdiagnose einer Campylobacteriose nahe (SKIRROW, BLASER, 2000). Eine klare Unterscheidung zwischen den Infektionen, die durch *C. jejuni* und *C. coli* hervorgerufen werden, ist nicht möglich. In einer Studie konnte für *C. coli* ein milderer Erkrankungsverlauf gezeigt werden (POPOVIC-UROIC et al., 1988), in einer anderen Studie war genau das Gegenteil der Fall (FIGURA, GUGLIELMETTI, 1988).

### 3.2.4.2 Klinische Pathologie

Bei einer durch *Campylobacter* spp. verursachten Durchfallerkrankung tritt in der Regel eine akute entzündliche Enteritis auf, die sich meistens über den gesamten Intestinaltrakt bis zum Kolon und Rektum ausdehnt. Terminale Ileitis und Cäcitis mit mesenterialer Adenitis kommen vor (SKIRROW, BLASER, 2000).

Bevor Erreger eine Infektion im Jejunum und Ileum auslösen und sich dort auch vermehren können, müssen diese das saure Magenmilieu erfolgreich passieren. Eine Fall-Kontrollstudie zeigte, dass eine Therapie mit Omeprazol das Risiko, an einer *Campylobacter*-Enteritis zu erkranken, nahezu verdoppelt. Bei der Gabe von H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten wurde dieser Effekt nicht beobachtet (NEAL et al., 1996).

### 3.2.4.3 Immunantwort

Antikörper zu *Campylobacter*-Antigenen sind im Blutserum ab dem fünften Erkrankungstag nachweisbar. Der Titer steigt kontinuierlich an und erreicht dann in zwei bis vier Wochen seinen Maximalwert, danach sinken die Werte über einen Zeitraum von mehreren Monaten hinweg wieder ab (BLACK et al., 1988; BLASER und DUNCAN, 1984). Intestinale Antikörper werden ebenfalls produziert (BLACK et al., 1992). In ihren humanen

Verabreichungsstudien mit freiwilligen Probanden konnten BLACK et al. (1988, 1992) zeigen, dass nach einer Infektion mit *Campylobacter* spp. eine kurzzeitige stammbezogene Immunität ausgebildet wird. Allerdings ist unklar, über welchen Zeitraum diese Immunität bestehen bleibt und wie weitreichend diese durch eine einzige Infektion bedingte Immunität ist. Unter natürlichen Bedingungen wird eine Immunität nach einigen wenigen Infektionen erreicht, trotz der Vielfalt der *C. jejuni* Stämme. In Entwicklungsländern infizieren sich Kleinkinder in der Regel wiederholt mit *Campylobacter* spp. Die Infektionsraten sinken mit steigendem Alter der Kinder. Ebenso ändert sich der Verlauf der Infektion mit steigendem Alter. Die Zahl der mit der Infektion assoziierten Durchfälle sinkt, die Dauer und das Ausmaß der Konvaleszenzphase sowie der Erregerausscheidung im Kot sind kürzer. Parallel hierzu ist ein progressiver Anstieg der spezifischen Immunglobulinantikörper A (IgA) im Serum zu beobachten (BLASER et al., 1986). Enteritiden durch *Campylobacter* spp. kommen bei älteren Kindern und Erwachsenen in Entwicklungsländern nicht vor. Allerdings ist nicht klar, ob diese dauerhafte Immunität auf der wiederholten Exposition zu dem Erreger beruht (SKIRROW, BLASER, 2000).

Bei Menschen, die regelmäßig rohe Milch trinken, wurde ebenfalls eine relative Infektionsresistenz beobachtet (BLASER et al., 1987; JONES et al. 1981). Die Bedeutung der humoralen Antwort im Infektionsgeschehen wird durch Beobachtungen an Personen deutlich, die an Hypogammaglobulinämie leiden. Bei diesen Personen werden lange und komplikationsreich verlaufende Infektionen beobachtet (SKIRROW, BLASER, 2000). Die Muttermilch von immunen Müttern enthält *Campylobacter*-spezifische IgA-Antikörper, diese schützen deren Säuglinge vor einer Infektion (NACHAMKIN et al., 1994). Überlegungen zur Immunantwort sind klinisch relevant, da die Erkrankungen in Entwicklungsländern bei älteren Kindern vermehrt einen milderen Verlauf zeigen (SKIRROW, BLASER, 2000).

#### 3.2.4.4 Infektionsdosis

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Infektionsdosis, aber in der Regel ist diese für *C. jejuni* gering. Infektionen konnten schon mit Dosen von 500 Erregern in experimentellen Versuchen ausgelöst werden (BLACK et al., 1988; ROBINSON, D. A., 1981). Diese geringe Infektionsdosis wurde ebenfalls bei großen Ausbrüchen von *Campylobacter*-Enteritis durch Milch und Wasser beobachtet (SKIRROW, BLASER, 2000).

#### 3.2.4.5 Inkubationsdauer

Die durchschnittliche Inkubationsdauer bei einer durch *Campylobacter* spp. ausgelösten Enteritis liegt nach Berechnungen aus 17 verschiedenen Ausbrüchen bei 3,2 Tagen. Die Werte lagen zwischen 18 Stunden und 8 Tagen. In der Regel sollte von einer Inkubationsdauer von 1 bis 7 Tagen ausgegangen werden (SKIRROW, BLASER, 2000).

#### 3.2.4.6 Anfangsstadium und prodromales Stadium

Die klinischen Ausprägungen werden zum Teil durch die Virulenz des Infektionsstammes, die Höhe der aufgenommenen Dosis und die Anfälligkeit des Patienten bestimmt. Personen, die zuvor schon einmal eine Infektion mit *Campylobacter* durchgemacht haben, entwickeln wahrscheinlich keine Krankheitssymptome. Dies trifft beispielsweise auf ältere Kinder in Entwicklungsländern zu oder auf Personen, die regelmäßig rohe Milch konsumieren. Andere Personengruppen sind eher geneigt, zu erkranken. Die nachfolgend beschriebenen Krankheitssymptome wurden bei Patienten beobachtet, die in dem Maße erkrankt waren, dass sie einen Arzt aufsuchen mussten. Andere mildere Krankheitsverläufe werden zweifelsfrei häufiger vorkommen, da in solchen Fällen die Erkrankten aber häufig keinen Arzt konsultieren, liegen hierüber keine Erhebungen vor (SKIRROW, BLASER, 2000).

Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit abdominalen Krämpfen, die von Durchfällen begleitet werden. Etwa 30% der Patienten leiden an unspezifischen grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Muskelschmerzen. Schüttelfrost wurde bei 22% der Patienten beobachtet. Bei Kindern wurden in einigen Fällen Fieberkrämpfe beobachtet (JONES, WILLIS et al., 1981), bei Erwachsenen wurden bei sehr hohem Fieber hierdurch verursachte Deliriumszustände festgestellt. Einzelne Meningitisfälle wurden ebenfalls beobachtet. Die vorliegenden Symptome im prodromalen Stadium können irreführend sein, wenn keine abdominalen Symptome diagnostiziert werden. Dieses Stadium kann zwei bis drei Tage andauern. Bei Patienten mit prodromalen Symptomen werden häufiger langwierige und schwierige Krankheitsverläufe beobachtet als bei Patienten, bei denen die Erkrankung mit Diarrhoe beginnt (SKIRROW, BLASER, 2000).

### 3.2.4.7 *Diarrhoestadium*

Der intestinale Infektionsverlauf ist von Durchfällen begleitet. Diese sind in der Regel unstillbar, wässrig, gallig gefärbt und führen bei einigen Patienten zu starker Entkräftung. Bei einigen Patienten weist nach ein bis zwei Tagen mit Durchfällen der Kot Blut auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass sich die Infektion auf Kolon und Rektum ausgebreitet hat. Übelkeit ist ebenfalls ein häufig beobachtetes Symptom. Zu Erbrechen kommt es allerdings nur bei etwa 15% der Patienten. Ein typisches Anzeichen für eine *Campylobacter*-Enteritis ist das Vorliegen von abdominalen Krämpfen. Diese sind oft sehr heftig und nachhaltig, so dass sie mit einer Appendicitis verwechselt werden. Aufgrund dieser Symptomatik werden die betroffenen Patienten häufig ins Krankenhaus eingewiesen (SKIRROW, BLASER, 2000).

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Häufigkeit des Auftretens verschiedener klinischer Symptome der *Campylobacter*-Enteritiden bei verschiedenen Ausbrüchen, bei denen jeweils mehr als 50 Personen betroffen waren.

**Tabelle 3:** Überblick über die Häufigkeit des Auftretens verschiedener klinischer Symptome der *Campylobacter*-Enteritiden bei verschiedenen Ausbrüchen (Quelle: Zusammenstellung nach SKIRROW und BLASER, 2000)

Symptom	Häufigkeit (%)	
	Mittelwert/Median	Bereich
Fieber	50/52	6-75
Durchfall	84/85	52-100
Kopfschmerzen	41/47	6-69
Abdominale Krämpfe	79/80	56-99
Myalgia	42/37	28-59
Erbrechen	15/11	1-42
Blut im Kot	15/13	0.5-32

### 3.2.4.8 *Genesungsphase*

Nach einer variablen Periode, in der Regel nach 3-4 Erkrankungstagen, ebbt die Durchfälle ab und der Zustand der Patienten verbessert sich. Die abdominalen Krämpfe können allerdings noch einige Tage andauern. Die Patienten scheiden noch Wochen

nach der klinischen Genesung Erreger mit dem Kot aus. Dies ist nicht der Fall, wenn eine Antibiotikabehandlung durchgeführt wurde. Schätzungen über die Länge der Ausscheidungsperiode hängen stark von der Sensibilität der Nachweismethode ab. Bei direkten Anzuchtmethoden auf Platten sind 50% der angelegten Kulturen nach drei Wochen negativ. In einer Studie, in der eine sensitivere Methode angewendet wurde, konnte eine mittlere Ausscheidungsperiode von 37,6 Tagen (maximal 69) nachgewiesen werden (KAPPERUD et al., 1992). Langzeitausscheidungen des Erregers wurden nur bei Patienten mit vorliegender Immunschwäche wie beispielsweise Hypogammaglobulinämie und AIDS festgestellt.

#### *3.2.4.9 Morbidität*

Die durchschnittliche Krankheitsdauer ist schwierig zu bemessen, da sie von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Hierzu gehören der Immunstatus des Wirtes, die Infektiösität des betreffenden Stammes und die unterschiedlichen Kriterien, anhand derer eine vorliegende Erkrankung definiert wird. Aufgrund von neun Ausbrüchen, bei denen insgesamt etwa 1500 Menschen betroffen waren, ergab sich ein Durchschnittswert von 4,6 Erkrankungstagen. In einem der Ausbrüche dauerte die Erkrankung bei einem Drittel aller Patienten mehr als 7 Tage (MILSON et al., 1991). Bei einer norwegischen Untersuchung von sporadischen Fällen von Campylobacteriose wurde eine durchschnittliche Dauer von 3,8 Fehltagen bei der Arbeit bzw. in der Schule festgestellt. Die Krankheitssymptome waren durchschnittlich 14,6 Tage vorhanden (KAPPERUD et al., 1992). In einem Fall soll ein junger Mann angeblich über die Dauer von 17 Tagen an einer Campylobacter-Enteritis erkrankt gewesen sein, die letztendlich durch die Verabreichung von Erythromycin geheilt wurde (PAULET, COFFERNILS, 1990). Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Campylobacter-Enteritis in ein Krankenhaus eingewiesen werden, variiert bei den verschiedenen Untersuchungen sehr. Hier liegen die Werte zwischen 0,5 und 32%, wobei in den meisten Untersuchungen 5 bis 10% aller Patienten stationäre Betreuung benötigen. Ein tödlicher Ausgang der Erkrankung ist selten und betrifft in der Regel ältere Patienten oder Personen mit schweren Vorerkrankungen (SKIRROW et al., 1993; SMITH, BLASER, 1985).

#### 3.2.4.10 *Campylobacter-Enteritis bei Kindern*

Das Krankheitsbild bei Kindern, insbesondere bei Neugeborenen unterscheidet sich deutlich von dem zuvor beschriebenen. Komplikationen bei der Erkrankung sind selten. Fieber tritt nur selten auf, häufiger sind Erbrechen und blutiger Stuhlgang (SKIRROW, BLASER, 2000). In einer Krankenhausstudie zeigten 92% der infizierten Kinder im Alter von jünger als einem Jahr Blut im Stuhl (KARMALI, FLEMING, 1979). In schwerer verlaufenden Krankheitsfällen gleicht das Krankheitsbild einer nekrotisierenden Enterokolitis (TORPHY, 1979).

Das gehäufte Auftreten von Blut im Stuhl infizierter Kinder spiegelt das häufige Auftreten einer Kolitis wider (GUANDALINI et al., 1983). Das Auftreten von chronischer Kolitis wurde auch beschrieben (HEYMAN et al., 1982).

#### 3.2.4.11 *Infektionen bei immunsupprimierten Patienten*

Patienten mit Hypogammaglobulinämie oder mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) zeigen häufig einen schwierigeren Krankheitsverlauf infolge einer Infektion mit *Campylobacter* spp. Der Erreger persistiert bei diesen Patienten und führt zu immer wiederkehrenden Durchfällen, häufig kommt es auch zur Bakteriämie (SKIRROW, BLASER, 2000). Eine Studie über *Campylobacter*-Infektionen bei an humanem Immundefizienzvirus erkrankten (HIV-positiven) Personen (76% dieser Personen waren an AIDS erkrankt) zeigte, dass 10% eine Bakteriämie entwickelten (MOLINA et al., 1995). Eine andere Studie zeigte, dass eine Bakteriämie in HIV-positiven Patienten häufig einen schwierigen Verlauf nimmt. Die schwächende, fiebrige Erkrankung erforderte häufige und lang andauernde Gaben von Antibiotika (TEE, MIJCH, 1998). Die Inzidenz von *Campylobacter*-spp.-Infektionen bei AIDS-Patienten wird um ein 40-faches höher eingeschätzt als bei immunkompetenten Personen (SORVILLO, 1991).

Eine Studie mit 41 Patienten mit Hypogammaglobulinämie ergab, dass allein 5 Personen bereits mindestens einmal in Folge einer Infektion mit *C. jejuni* eine Septikämie entwickelt hatten, die in drei Fällen mit einer erysipelähnlichen Cellulitis verbunden war (KERSTENS et al., 1992). Für die Behandlung dieser Patienten waren meist wiederholte Gaben von Antibiotika notwendig. Hier besteht das Risiko einer Resistenzentwicklung gegenüber dem entsprechenden Erregerstamm und somit einer zukünftigen Unbehand-

delbarkeit der Erkrankung. Erste Untersuchungen sprechen für die zukünftige Verwendung einer kombinierten Gabe von Antibiotika und Immunglobulinen (SKIRROW, BLASER, 2000).

#### 3.2.4.12 Spätfolgen

##### 3.2.4.12.1 Reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom

Die reaktive Arthritis, die sich als Spätfolge einer *Campylobacter*-Enteritis entwickeln kann, unterscheidet sich nicht von denen, die in Folge einer durch *Salmonella* spp. oder andere intestinale bakterielle Infektionserreger ausgelösten Krankheit auftreten können (SKIRROW, BLASER, 2000). Eine Untersuchung von 29 Fällen ergab, dass das mittlere Intervall zwischen dem Beginn der Darmsymptomatik und dem Auftreten von Schmerzen und Gelenkschwellungen 14 Tage beträgt, wobei die Intervallbreite zwischen 3 Tagen und 6 Wochen liegt (PETERSON, 1994). Meistens sind Fußknöchel, Knie, Handgelenk sowie die Gelenke von Händen und Füßen betroffen. Die Erkrankung nimmt häufig einen wandernden Verlauf (PETERSON, 1994; SCHAAD, 1982). Die Arthritis kann über mehrere Wochen bis Monate andauern, in manchen Fällen auch bis zu einem Jahr. In der Regel genesen die Patienten wieder vollständig. Das Reiter-Syndrom wurde bei einigen Patienten beobachtet, die an einer *Campylobacter*-assoziierten Arthritis erkrankt waren (LEUNG et al., 1980; PETERSON, M. C. (1994); SAARI, KAURANEN (1980); SCHAAD (1982)). Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Personen, die Träger des Gewebeanitigens HLA B27 sind, eine hohe Prädisposition für eine reaktive Arthritis vorliegt (PETERSON, 1994). 60 bis 80% der Personen, die an reaktiver Arthritis erkranken, sind Träger dieses Antigenes. Daher ist es schwierig, die Häufigkeit von reaktiver Arthritis bei an *Campylobacter*-Enteritis erkrankten Patienten zu bestimmen, da diese von der Prävalenz des HLA B27-Antigenes in der Gesamtbevölkerung abhängt. Schätzungen aufgrund von Krankheitsausbrüchen reichen von 0-1,7% (EASTMOND et al., 1983).

##### 3.2.4.12.2 Guillain-Barré-Syndrom

Im Jahre 1916 beschrieben Guillain, Barré und Strohl ein Syndrom, das klinisch durch Paralyse, Areflexie und durch albuminozytologische Dissoziation des Liquors gekennzeichnet ist (GUILLAIN et al., 1916). Das GBS-Syndrom ist eine autoimmun bedingte Störung des peripheralen Nervensystems. Betroffene Personen leiden unter motorischen Störungen der Extremitäten und der Atmungsmuskulatur sowie an Areflexie. Das

charakteristische Ergebnis der Liquoruntersuchung zeigt eine Eiweißvermehrung bei gleich bleibender Zellzahl. Die Erkrankung ist selbstlimitierend. Die Symptome erlangen in der Regel innerhalb von zwei bis drei Wochen ihre maximale Ausprägung. Danach kommt es innerhalb von Wochen bis Monaten zu einer teilweisen oder völligen Ausheilung der Patienten (ADAMS, VICTOR, 1993).

Die Mehrzahl der Genesungen verläuft ohne Komplikationen, bei einigen Patienten ist jedoch eine künstliche Beatmung notwendig (KOOBATIAN et al., 1991; RANTALA et al., 1991; WINER, EVANS, 1993) und bei 15-20% der Betroffenen liegen schwere neurologische Ausfälle vor (ASBURY et al. 1969; BRISCOE et al., 1987; COLE, MATTHEW, 1987; GUILLIAN BARRÉ STUDY GROUP, 1985; REES et al. 1998; ROPPER, 1986; WINER et al., 1988). In den Industrieländern liegt die Mortalitätsrate von GBS bei 2-3%. In anderen Ländern ist sie allerdings höher (DE JAGER, SLUITER, 1991; WINER, EVANS, 1993).

Beim GBS werden grundsätzlich drei verschiedene klinische Ausprägungsformen unterschieden, wovon zwei noch eine Unterform aufweisen. In Europa und Nordamerika tritt meistens die AIDP-Form des GBS auf. Hierbei handelt es sich um eine akute entzündliche demyelisierende Polyneuropathie. Eine Unterform hiervon ist die AIDP-Form mit sekundärer axonaler Degeneration. Die sogenannte axonale Form der GBS wird unterteilt in die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN) und in die akute motorisch-sensorische axonale Neuropathie (AMSAN). Eine weitere Ausprägung des GBS stellt das Fisher-Syndrom dar (HO et al., 1998).

#### 3.2.4.12.2.1 Epidemiologie des Guillain-Barré-Syndroms

Laut Literaturangaben liegt die Inzidenz des GBS zwischen 0,4 und 4,0 Fällen pro 100.000 Personen in der Bevölkerung mit einem Median von 1,3/100.000 (BLACK et al., 1988; HUGHES, REES, 1997). Saisonale Häufungen der auftretenden Erkrankungen treten in der Regel in den Industrieländern nicht auf. In China, Mexiko, Spanien und Korea wurden Häufungen des Auftretens der Erkrankung in den Sommermonaten beobachtet (HO et al., 1995; MCKHANN et al, 1993; MCKHANN et al., 1991; RAMOS-ALVAREZ et al., 1969; TAUKADA et al., 1987; VALENCIANO et al., 1971). Beim GBS handelt es sich bis auf wenige Ausnahmen um eine sporadische Erkrankung (NACHAMKIN et al., 2000). In der Literatur werden allerdings auch einige Ausbrüche von

GBS beschrieben (BREMAN, HAYNER, 1984; KAPLAN et al., 1985). Infolge einer gastroenterischen Infektion, bei der über 5.000 Personen erkrankten, haben 16 Patienten ein Guillain-Barré-Syndrom entwickelt (KHOURY, S. H., 1978; SLIMAN, 1978).

Hinsichtlich des Auftretens von GBS liegen geschlechtsspezifische Unterschiede vor, wobei Männer häufiger betroffen sind. In den USA wurde beobachtet, dass die Erkrankung etwas häufiger in der weißen Bevölkerung auftritt als in der schwarzen Bevölkerung (HUGHES, 1991; HURWITZ et al., 1983). Das GBS tritt bei Patienten aller Altersklassen auf, allerdings steigt die Inzidenz mit dem Alter (NACHAMKIN et al., 2000).

#### 3.2.4.12.2.2 *C. jejuni* Infektion und Guillain-Barré-Syndrom

Im Jahre 1982 wurde erstmalig über das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms nach einer *Campylobacter*-spp.-Infektion berichtet (RHODES, TATTERSFIELD, 1982). Weitere Fallberichte über Patienten, die nach einer *C. jejuni*-Infektion an GBS erkrankten, folgten (CONSTANT et al., 1983; MOLNAR et al., 1982). Aufgrund einer näheren Betrachtung der Fallberichte konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis der männlichen Patienten gegenüber den weiblichen 3:1 beträgt (MISHU, BLASER, 1993). Weiterhin wurde bei den Patienten, die nach vorheriger Infektion mit *Campylobacter* an GBS erkrankten, ein schwererer Verlauf der Erkrankung festgestellt, der häufig mit axonalen Schädigungen einherging (CONSTANT et al., 1983; MOLNAR et al., 1982; ROPPER, 1986).

Laut NACHAMKIN et al. (2000) ist das Risiko, nach einer Infektion mit *C. jejuni* ein GBS zu entwickeln, gering. Die Inzidenz für eine *C. jejuni*-Infektion liegt bei etwa 1.000 pro 100.000 Einwohner je Jahr (TAUXE, 1992). Im Jahre 1995 wurden in den USA vom National Center for Health Statistics Hospital Discharge 7.874 Fälle von GBS registriert. Wenn man davon ausgeht, dass die US-amerikanische Bevölkerung 250 Millionen beträgt und etwa 30% aller GBS-Fälle im Zusammenhang mit einer *C. jejuni* Infektion stehen, kommt ein GBS-Fall auf 1.058 Infektionen mit *C. jejuni* (NACHAMKIN et al., 2000).

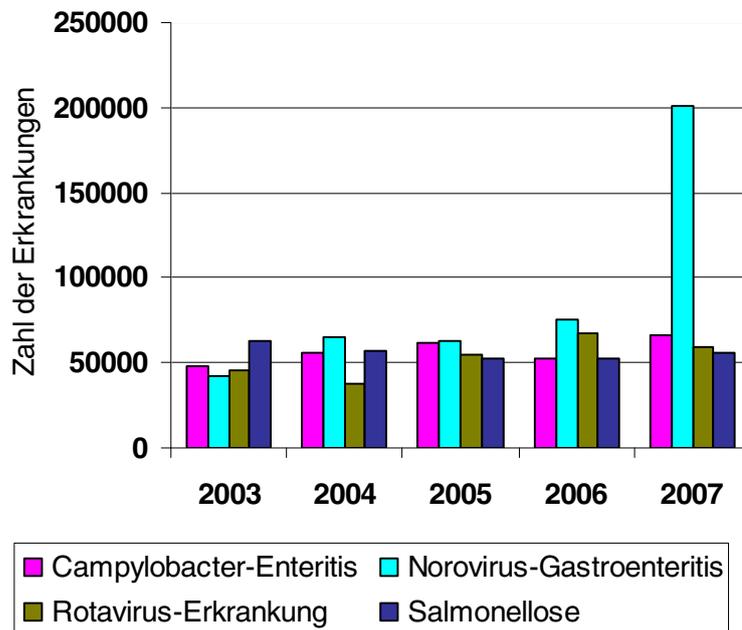
### 3.2.5 Campylobacteriose in Deutschland

#### 3.2.5.1 *Campylobacter-Enteritiden in Deutschland*

Die folgenden Ausführungen zur aktuellen Campylobacteriose-Situation in Deutschland sind dem Jahresbericht des ROBERT-KOCH-INSTITUTS des Jahres 2008 entnommen. Danach sind im Jahre 2007 die *Campylobacter-Enteritiden* in Deutschland mit 66.107 gemeldeten Erkrankungen die häufigsten üblicherweise mit Lebensmitteln assoziierten Erkrankungen. Im Jahr 2005 lag die Campylobacteriose erstmalig vor der Salmonellose (ROBERT KOCH INSTITUT, 2006). Die Gesamtinzidenz liegt bei 80,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Erkrankungsfälle haben damit im Vergleich zum Vorjahr um 27% zugenommen. Nach den Norovirus-Infektionen war die Campylobacteriose damit die am zweithäufigsten an das RKI übermittelte Erkrankung.

Auch im Jahre 2007 wird, wie bereits in den Vorjahren, ein ausgeprägter saisonaler Verlauf des Infektionsgeschehens beobachtet, wobei die meisten Erkrankungen zwischen Juni und September gemeldet wurden (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2006).

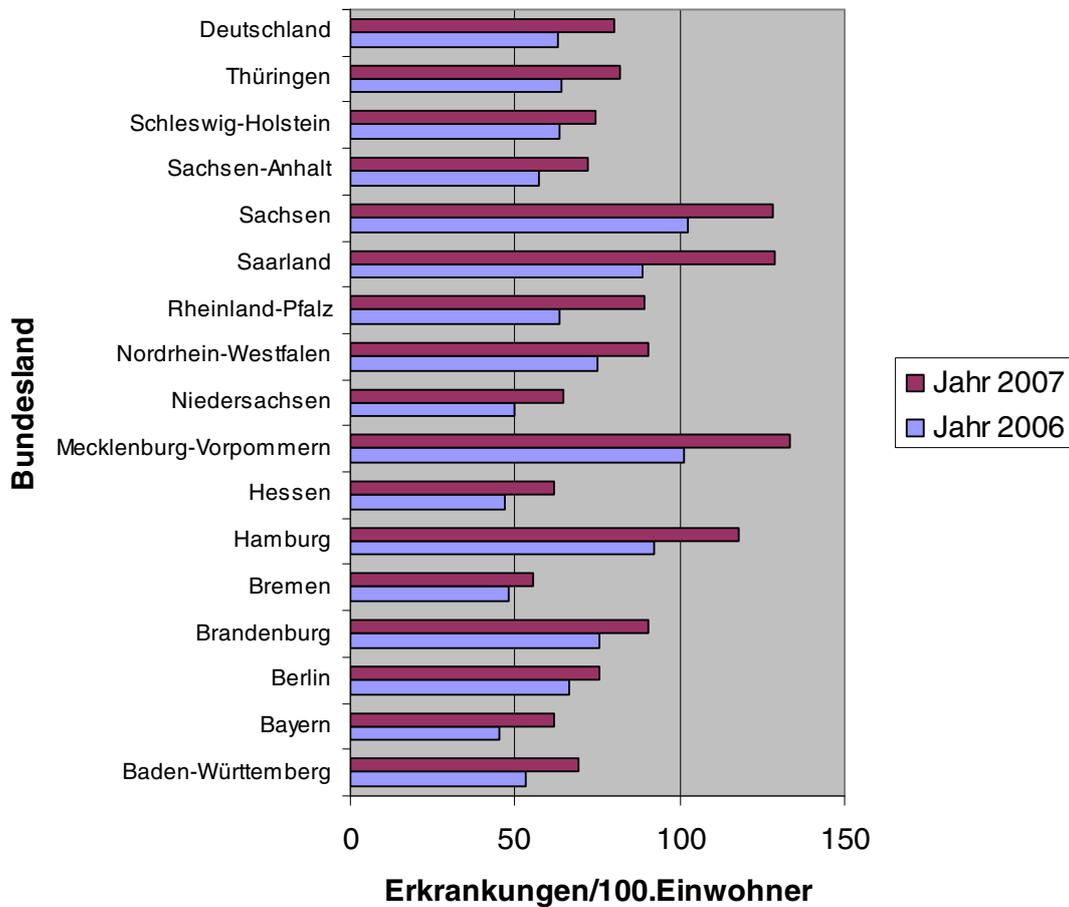
Die nachfolgende Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Anzahl der dokumentierten Erkrankungen von 2003 bis 2007 in Deutschland durch die vier bedeutendsten enteropathogenen Erreger *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., Norovirus und Rotavirus. Dabei wird deutlich, dass die Anzahl der Salmonellosen in den betrachteten Zeitraum sukzessive zurückgegangen ist. Die Anzahl der durch *Campylobacter* spp. hervorgerufenen Erkrankungen dahingegen ist mit Ausnahme des Jahres 2006 kontinuierlich gestiegen. Die Graphik zeigt weiterhin, dass die Anzahl der Erkrankungen, die durch den Norovirus hervorgerufen wird, insbesondere im Jahr 2007 explosionsartig gestiegen ist Vergleich zu den Vorjahren.



**Abbildung 9:** Anzahl der Erkrankungen durch die 4 wichtigsten enteropathogenen Krankheitserreger in Deutschland in den Jahren 2003-2007 (Quelle: IfSG aus dem RKI, 2006)

#### 3.2.5.1.1 Geographische Verteilung

Bei der geographischen Verteilung der *Campylobacter*-Enteritis zeigt sich in Deutschland ein heterogenes Bild. In den neuen Bundesländern lagen dabei die Mehrzahl der Kreise mit überdurchschnittlich hoher Inzidenz. In den Ländern Mecklenburg-Vorpommern, Saarland, Sachsen, Hamburg, Nordrhein-Westfalen, Brandenburg und Rheinland-Pfalz wurden Inzidenzen über dem bundesweiten Durchschnitt beobachtet. Die Länder Bremen, Hessen, Bayern, Niedersachsen, Baden-Württemberg, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Berlin lagen z.T. deutlich unter dem Durchschnitt. Die Inzidenz in Thüringen entsprach in etwa dem Bundesdurchschnitt. Mit 133,5 Erkrankten/100.000 Einwohnern wurde in Mecklenburg-Vorpommern die höchste Inzidenz registriert, gefolgt von dem Saarland (128,8) und Sachsen (128). Mit Ausnahme von Berlin und Bremen lagen die Inzidenzen in allen Bundesländern über dem Median der Jahre 2002 bis 2006. Nachstehende Abbildung 10 verdeutlicht die bestehenden geografischen Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz der *Campylobacter*-Enteritiden in den einzelnen Bundesländern.



**Abbildung 10:** Inzidenz der *Campylobacter*-Enteritiden in den Bundesländern, Deutschland im Jahr 2006 und 2007 (Quelle: ROBERT KOCH INSTITUT, 2008)

#### 3.2.5.1.2 Demographische Verteilung

Die höchsten altersspezifischen Inzidenzen traten bei Kindern im Alter unter 5 Jahren auf. Dabei waren die ein- und zweijährigen Kinder besonders betroffen mit einer Inzidenz von 199,4 bzw. 149,5 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Ein zweiter Gipfel ist in der Altersgruppe der 20-24-Jährigen mit einer Inzidenz von 125,5 Erkrankungen/100.000 Einwohner und bei den 25- 29-Jährigen (114,5 Erkrankungen/100.000 Einwohner) festzustellen. In fast allen Altersgruppen waren Jungen und Männer häufiger betroffen, lediglich bei den 20-29-Jährigen waren die Inzidenzen bei den Frauen höher.

#### 3.2.5.1.3 Nachgewiesene Erreger

Bei 52.938 *Campylobacter* spp.-Erkrankungen lagen genauere Angaben zum Serotyp vor. Davon wurden 71,1% (37.626) als *Campylobacter jejuni*, 20,8% (10.988) als *C. coli/jejuni* (nicht differenziert), 6,3% (3.322) als *C. coli* und 1% (528) als *C. lari* identifiziert. Die anderen 0,9% der Fälle wiesen andere Subspezies auf.

#### 3.2.5.1.4 Häufungen (Ausbrüche)

Unter dem Begriff Häufungen werden im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch des RKI Gruppen von Fällen bezeichnet, für die im Laufe des Meldeprozesses ein epidemiologischer Zusammenhang dokumentiert wurde. Häufungen werden dabei nach der Anzahl der enthaltenen Fälle in solche mit 2 bis 4 Fälle und solche mit 5 und mehr Fällen eingeteilt.

## **4 In der Literatur verwendete Dosis-Wirkungsmodelle für *Campylobacter jejuni* und ihre Datengrundlage**

### **4.1 Datengrundlagen**

Die Mehrzahl der im Rahmen von quantitativen mikrobiologischen Risikobewertungen für *Campylobacter* spp. verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle basieren auf ein und demselben Datensatz. Dabei handelt es sich um Daten, die in einer Verabreichungsstudie mit humanen freiwilligen Probanden von BLACK et al. (1988) gewonnen wurden. Eine weitere in der Literatur zitierte Datenquelle, auf deren Grundlage ein Dosis-Wirkungsmodell für Infektionen durch *Campylobacter* von ROSE und GERBA (1991) geschätzt wurde, sind Daten von COOPER et al. (1984). Eine Diskussion dieser Datengrundlage ist in dieser Arbeit leider nicht möglich, da die Veröffentlichung, in der die Daten von COOPER et al. (1984) vorgestellt wurden, nicht allgemein verfügbar ist. Eine weitere Information zur Dosis-Wirkungsbeziehung stellt der Selbstversuch von ROBINSON (1981) dar, der eine Dosis von 500 *Campylobacter*-Erregern in Milch aufgenommen hat und daran erkrankte. In dieser Arbeit werden außerdem Daten aus *Campylobacter*-Ausbrüchen in England und den Niederlanden vorgestellt, auf deren Grundlage ebenfalls Schätzungen von Dosis-Wirkungsmodelle vorgenommen wurden.

#### **4.1.1 Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988)**

Bisher steht für *Campylobacter jejuni* kein allgemein anerkanntes Versuchstiermodell zur Verfügung, welches repräsentativ die Abläufe der natürlichen Infektion darzustellen vermag (BLACK et al. 1988, FAO/WHO, 2003a). Um einen genaueren Einblick in den Infektions- und Erkrankungsprozess mit *C. jejuni* zu erhalten, haben BLACK et al. (1988) daher eine Studie mit freiwilligen Probanden durchgeführt. Insbesondere sollte die Studie Antworten auf folgende Fragen geben: Welche Erregermenge muss aufgenommen werden, damit es zu einer Erkrankung kommt? Wie läuft die Pathogenese der Erkrankung ab? Entwickelt sich eine Immunantwort nach einer stattgefundenen Infektion, und wenn ja, wie bildet sich diese Immunität nach stattgefunderer Erkrankung aus (BLACK et al., 1988)?

### *4.1.1.1 Material und Methode der Verabreichungsstudie*

An der Studie von BLACK et al. (1988) haben 111 freiwillige Probanden teilgenommen. Bei diesen Personen handelte es sich um junge, gesunde, erwachsene Männer aus der Stadt Baltimore (USA).

Im Rahmen des Versuches wurden den Probanden Erregermengen in unterschiedlichen Dosen verabreicht. Die Verabreichung der Erreger erfolgte in 150 ml Milch. Eine Ausnahme bildeten lediglich ein paar Einzelversuche an zusätzlichen Probanden, bei denen bestimmte Dosierungen auch in einer Suspension mit 2 g Natriumbicarbonat als Medium verabreicht wurden. Diese Einzelversuche werden weiter unten noch näher erläutert. Vor und nach der Aufnahme der Erreger haben die Probanden 90 Minuten gefastet. Nach Verabreichung der Erreger wurden alle Personen täglich über die Dauer von 12 Tagen durch einen Arzt befragt und untersucht. Stuhlproben der Probanden wurden gesammelt und auf Konsistenz, Gewicht und das Vorkommen von Blut hin untersucht. Das Vorliegen von Diarrhoe wurde als die Ausscheidung von mindestens zwei flüssigen Stuhlgängen mit einem Gewicht von mindestens 200 g innerhalb von 48 Stunden bzw. das Vorliegen von zumindest einem flüssigen Stuhlgang von mindestens 300 g oder aber das Vorliegen von Blut im Stuhl definiert. Als Erkrankung wurde das Auftreten von Durchfall oder Fieber gewertet (BLACK et al., 1988).

BLACK et al. (1988) untersuchten in ihrer Studie zwei verschiedene *Campylobacter*-Stämme. Diese wurden in unterschiedlichen Dosierungen von  $8 \times 10^2$  bis  $2 \times 10^9$  KbE pro Portion an die Probanden verabreicht. Der Stamm A3249 (Penner Serotyp 27) wurde von einem 16-jährigen Jungen isoliert, der an einer sporadischen Infektion litt. Diese Infektion stand im Zusammenhang mit einem Ausbruch, der in einem Camp in Connecticut stattgefunden hatte. Der Patient zeigte über Tage klinische Symptome in Form von mehrfach ungeformtem Stuhlgang, Kopfschmerzen, Erbrechen sowie eine Körpertemperatur von  $38^\circ \text{C}$  (BLASER und PATTON, 1985; BLASER et al. 1982). Stamm 81-176 (Penner Serotyp 23/36) wurde von einem neun Jahre alten kranken Mädchen isoliert. Dieses Mädchen erkrankte im Zusammenhang mit einem Ausbruch in Minnesota, bei dem 52% aller Personen, die die betroffene rohe Milch konsumiert hatten, Symptome entwickelt haben (KORLATH, 1985). Bei diesem Ausbruch handelte es sich bei allen Isolaten um den Penner Serotyp 23/39. Von den erkrankten 25 Personen litten alle an

Diarrhoe, 84% hatten abdominale Krämpfe und 72% hatten Fieber, keiner hatte Blut im Stuhl. Stamm A3249 zeigte bei der Anzucht zwei verschiedene Kolonietypen. Darunter war ein sich ausbreitender Typ, der die begeißelte Variante repräsentiert, und ein sich nicht ausbreitender Typ, der die unbegeißelte Variante darstellt. Jeder der Stämme wurde vor der Verabreichung an die Probanden mehrfach (5-10 x) passagiert (BLACK et al., 1988).

#### 4.1.1.1.1 Bakteriologischer Nachweis

Die Stuhlproben und rektalen Abstriche wurden auf Campy-BAP Agar (BBL Microbiology Systems) ausgestrichen. Campy-BAP Agar enthält Brucellaagar, 10% Schaferthozyten und die folgenden antimikrobiellen Komponenten (Angaben pro Liter): Vancomycin 10 mg; Trimethoprin 5 mg; Polymyxin B, 2500IU, Amphotericin 2 mg und Cephalothin 15 mg. Die Platten wurden bei 42°C für 18-24 Stunden inkubiert. Kolonien mit *C. jejuni* wurden mit 0,2% Carbofuchsin vermischt. Die Beweglichkeit der Erreger wurde nachgewiesen und sie wurden Oxidase- und Katalase-positiv getestet. Isolate von 19 Stuhlproben von infizierten Probanden wurden durch Dr. J. Penner serotypisiert. Weitere Nachweisverfahren wurden auf Blutproben angewendet (BLACK et al., 1988).

#### 4.1.1.2 Ergebnisse

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die klinischen und bakteriologischen Ergebnisse, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der *C. jejuni* Stämme A3249 und 81-176 an gesunde Erwachsene zu beobachten waren. Der Stamm A3249 wurde insgesamt an 72 Probanden verabreicht. Die Verabreichung erfolgte in sechs unterschiedlichen Dosierungen von  $8 \times 10^2$  bis  $1 \times 10^8$  an insgesamt 68 Probanden in 150 ml Milch. Die Größe der Versuchsgruppen unterscheidet sich je verabreichter Dosismenge. Lediglich bei den zwei niedrigsten verabreichten Dosismengen ist die Gruppengröße mit jeweils 10 Versuchspersonen identisch. Bei den übrigen Dosierungen wurden die Dosen an 5 bis 19 Personen verabreicht. Mit Ausnahme der Probandengruppe, an die die höchste Dosismenge verabreicht wurde, traten in allen Gruppen klinische Symptome auf. Die höchste Dosismenge von  $1 \times 10^8$  wurde an eine Probandengruppe von 5 Versuchspersonen verabreicht. Damit handelte es sich um die vergleichsweise kleinste Gruppe.

Neben den beschriebenen Verabreichungsversuchen des Stamms A3249 im Medium Milch wurde die höchste Erregerdosis von  $1 \times 10^8$  weiterhin in einem Einzelversuch in einer Suspension mit 2 g Natriumbicarbonat an 4 Probanden verabreicht. Dieses Vergleichsmedium wurde gewählt, um zu überprüfen, ob andere klinische und bakteriologische Ergebnisse zu beobachten sind, wenn ein anderes Verabreichungsmedium für die Erreger gewählt wird. Die Magensäure dient als Abwehrbarriere des Körpers gegen unerwünschte pathogene Erreger. Es wird diskutiert, dass es je nach aufgenommenem Medium (Lebensmittel) Unterschiede gibt, wie gut diese Barriere überwunden wird. Beispielsweise wird einigen Nahrungsmitteln zugesprochen, dass sie den Erreger vor den Einflüssen des Magenmilieus schützen. Dies wurde beispielsweise bei einem Salmonellose-Ausbruch diskutiert, bei dem sich bei einem Teil der exponierten Personen die Erreger in Schokolade befanden und dieses Medium *Salmonella* spp. vor den Abwehrmechanismen des Magens geschützt hat. Im Fall dieses Ausbruchs hat der Fettschutzmechanismus dem Erreger die Überwindung der Magenbarriere ermöglicht.

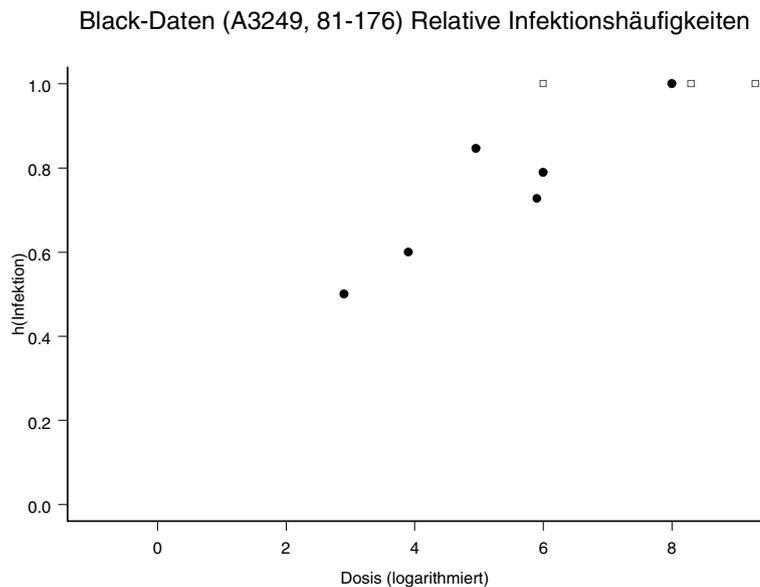
Der Erregerstamm 81-176 wurde an insgesamt 39 Probanden in 150 ml Milch verabreicht. Es wurden hierbei drei verschiedene Dosierungen von  $1 \times 10^6$  bis  $2 \times 10^9$  gewählt. Die niedrigste Dosierung wurde an 7 Probanden verabreicht. Die zweithöchste Dosis mit  $2 \times 10^8$  Erregern wurde an 10 Probanden verabreicht. 2 Probanden dieser Gruppe zeigten Fieber und 6 Diarrhoe. Alle Stuhlproben dieser Probandengruppe waren positiv. Die höchste Dosierung von  $2 \times 10^9$  wurde an 22 Probanden verabreicht. Hiervon zeigten 2 Fieber und 9 Diarrhoe. Alle Probanden wiesen positive Stuhlproben auf.

**Tabelle 4:** Klinische und bakteriologische Ergebnisse der Verabreichung der *C.-jejuni*-Stämme A3249 und 81-176 an gesunde Erwachsene (modifiziert nach BLACK et al., 1988)

Stamm, Dosis	Anzahl von Probanden			Anteil Pro- banden mit pos. Stuhl- proben	Mittlere An- zahl flüssi- ger Stühle je Proband	Mittleres Stuhlvolu- men
	Insgesamt	Fieber	Diarrhoe			
<b>A3249</b>						
8x10 <sup>2</sup>	10	1	1	50	2.0	106
8x10 <sup>3</sup>	10	0	1	60	4.0	158
9x10 <sup>4</sup>	13	2	6	85	5.3	533
8x10 <sup>5</sup>	11	0	1	73	4.0	302
1x10 <sup>6</sup>	19	2	1	79	16.0	1574
1x10 <sup>8</sup>	5	0	0	100	-	-
1x10 <sup>8</sup> *	4	0	2	100	2.5	388
Insgesamt	72	5	12	75	5.3	509
<b>81-176</b>						
1x10 <sup>6</sup>	7	2	3	100	29.7	2896
2x10 <sup>8</sup>	10	2	6	100	11.0	1092
2x10 <sup>9</sup>	22	2	9	100	12.0	1275
Insgesamt	39	6	18	100	14.6	1484

\*Bei diesem Einzelversuch wurde die Dosis mit 2 g Natrium Bicarbonat verabreicht.

Die folgende Abbildung 11 stellt die relativen Häufigkeiten bei den verabreichten Stämmen A3249 und 81-176 im Vergleich dar. Bei allen verabreichten Dosen des Stammes 81-176 waren alle Probanden infiziert. Dagegen steigt der Anteil der infizierten Probanden beim Stamm A3249 mit der Höhe der verabreichten Dosis sukzessive an.



**Abbildung 11:** Infektionswahrscheinlichkeiten bei den verabreichten Stämmen A3249 und 81-176 im Vergleich

### 4.1.1.2.1 Verabreichungsstudie mit Stamm A3249

Wie bereits unter 4.1.1.2 beschrieben, führten BLACK et al. (1988) für den Stamm A3249 Versuche mit sechs verschiedenen Dosierungen durch, um die Beziehung zwischen der aufgenommenen Dosis von *C. jejuni* und der Infektions- und Erkrankungsrate zu beleuchten. Diese Versuche haben gezeigt, dass die Infektionsrate bei einem Anstieg der Dosis von 800 auf  $10^8$  KbE von 50% auf 100% gestiegen ist. Eine Erkrankung der Probanden erfolgte bei der geringsten aufgenommenen Dosis (800 KbE). Die Ergebnisse der Versuche zeigen, dass sich die Infektionsrate nicht konsistent mit ansteigender Dosis erhöhte, auch hat sich die Inkubationsperiode oder die Schwere der Erkrankung nicht mit der Höhe der aufgenommenen Dosis geändert. Um zu bestimmen, ob die relativ geringen Angriffsraten des Stammes A3249 auf eine Neutralisation der Magensäure durch das Verabreichungsmedium Milch zurückzuführen waren, wurde die gleiche Dosis auch in 2 g Natriumbicarbonat verabreicht. Wie oben beschrieben infizierten sich alle neun Probanden dieses vergleichenden Einzelversuchs. Im Vergleich dazu erkrankte keine der fünf Personen, die den Erreger in dieser Dosis mit Milch aufgenommen hatten.

Die untersuchten Stuhlproben waren in der Regel am zweiten oder dritten Tag nach der Aufnahme der Erreger positiv. Sie blieben bis 24-48 Stunden nach dem Beginn einer

Erythromycinbehandlung positiv. Die verabreichten Erregerdosen enthielten in gleichen Anteilen den sich ausbreitenden und den sich nicht ausbreitenden Erregertyp. In den Stuhlproben der infizierten Probanden wurde jedoch nur der sich ausbreitende Typ gefunden. Die Isolate der Stuhlproben von 19 Probanden waren vom Typ 27, was dem Serotyp des verabreichten Stammes entspricht (BLACK et al., 1988).

Insgesamt erkrankten 13 (18%) der 72 Personen, denen der Stamm A3249 verabreicht worden war. Von den Erkrankten haben 2 Personen die Erreger in Natriumbicarbonat aufgenommen, bei den übrigen 11 diente Milch als Verabreichungsmedium. 12 Personen davon erkrankten an Diarrhoe, von denen 4 auch Fieber hatten, eine Person hatte nur Fieber. Im Mittel begann das Fieber nach 68 Stunden und die Diarrhoe im Mittel nach 88,5 Stunden. Insgesamt verlief die Diarrhoe mild. Bei acht von 12 Personen wurde Blut im Stuhl nachgewiesen, bei allen wurden Leukozyten nachgewiesen (BLACK et al., 1988).

In Tabelle 5 ist für den Stamm A3249 dargestellt, wie sich in dem Versuch die verschiedenen Dosisgruppen auf die Probanden aufgeteilt haben und bei wie vielen jeweils eine Infektion festgestellt worden ist. Hierbei sind lediglich die Versuche berücksichtigt, in denen die Dosis in Milch verabreicht wurde. Weiterhin sind getrennt für die verschiedenen verabreichten Dosen 95%-Konfidenzintervalle für den jeweiligen Anteil infizierter Probanden aufgeführt (berechnet als exakte Konfidenzgrenzen siehe SACHS, 1992).

**Tabelle 5:** Infektionshäufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle bei Verabreichung des *Campylobacter*-Stammes A3249 in der Studie von BLACK et al. (1988) (STELLBRINK und DAHMS, 2004)

Dosis	Log <sub>10</sub> Dosis	Probanden	Infektionen	Anteil	95% -Konfidenzintervall
8x10 <sup>2</sup>	2.9031	10	5	0.5000	0.1871 – 0.8129
8x10 <sup>3</sup>	3.9031	10	6	0.6000	0.2624 – 0.8784
9x10 <sup>4</sup>	4.9542	13	11	0.8562	0.5455 – 0.9808
8x10 <sup>5</sup>	5.9031	11	8	0.7273	0.3903 – 0.9398
1x10 <sup>6</sup>	6.0000	19	15	0.7895	0.5443 – 0.9395
1x10 <sup>8</sup>	8.0000	5	5	1.0000	0.5493 – 1.0000

#### 4 DOSIS-WIRKUNGSMODELL

---

In der Tabelle 6 sind die Erkrankungshäufigkeiten der Probanden aufgeführt, denen der *Campylobacter*-Stamm A3249 in Milch in den verschiedenen Dosierungen verabreicht wurde. Weiterhin sind auch hier, getrennt für die verschiedenen verabreichten Dosen, 95%-Konfidenzintervalle für den jeweiligen Anteil infizierter Probanden aufgeführt (berechnet als exakte Konfidenzgrenzen siehe SACHS, 1992).

**Tabelle 6:** Erkrankungshäufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle bei Verabreichung des *Campylobacter*-Stammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) (STELLBRINK und DAHMS, 2004)

Dosis	Log <sub>10</sub> Dosis	Probanden	Erkrankungen	Anteil	95% -Konfidenzintervall
8x10 <sup>2</sup>	2.9031	10	1	0.1000	0.0025 – 0.4450
8x10 <sup>3</sup>	3.9031	10	1	0.1000	0.0025 – 0.4450
9x10 <sup>4</sup>	4.9542	13	6	0.4615	0.1922 – 0.7487
8x10 <sup>5</sup>	5.9031	11	1	0.0909	0.0023 – 0.4128
1x10 <sup>6</sup>	6.0000	19	2	0.1053	0.0130 – 0.3314
1x10 <sup>8</sup>	8.0000	5	0	0.0000	0.0000 – 0.4507

##### 4.1.1.2.2 Verabreichungsstudie mit Stamm 81-176

Im Rahmen der Studie von BLACK et al. (1988) wurde der Stamm *C. jejuni* 81-176 in drei verschiedenen Dosierungen verabreicht. Wie oben bereits beschrieben, waren bei den verabreichten Dosen zwischen 10<sup>6</sup> bis 2 x 10<sup>9</sup> KbE die Kotproben aller Probanden positiv. Die Stuhlproben der infizierten und erkrankten Individuen waren innerhalb von 72 Stunden nach der Verabreichung positiv. Sie blieben positiv bis die Behandlung mit Erythromycin begonnen wurde. Insgesamt erkrankten 18 (46%) der Probanden. Es konnte keine offensichtliche Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Jedoch scheint dieser Erregerstamm aggressiver zu sein als der Stamm A3249. 10 (59%) von 17 Probanden, die 10<sup>6</sup> - 2x10<sup>8</sup> KbE von Stamm 81-176 aufgenommen hatten, erkrankten. Dahingegen erkrankten 4 (14%) von 28 Probanden, die eine gleiche Dosis von Stamm A3249 aufgenommen haben. Bei den betroffenen 18 erkrankten Individuen betrug die Inkubationszeit bis zum Beginn der Diarrhoe im Mittel 53 Stunden, das Fieber begann im Mittel nach 67 Stunden. Die Erkrankten hatten im Mittel 15 ungeformte Stuhlgänge mit nahezu 1,5 l Volumen. Diese Erkrankungen verliefen deutlich schwerer als diejenigen, die durch den Stamm A3249 hervorgerufen wurden. 14 (78%) der erkrankten Personen

hatten Blut im Stuhl und alle hatten Leukozyten im Stuhl. 67%-78% der Erkrankten berichteten über Anorexie, Übelkeit und abdominale Krämpfe (BLACK et al., 1988).

Die folgende Tabelle 7 zeigt für den Stamm 81-176, wie sich in dem Versuch die verschiedenen Dosisgruppen auf die Probanden aufgeteilt haben und wie viele Infektionen jeweils festgestellt worden sind. Weiterhin sind für die verschiedenen verabreichten Dosen 95%-Konfidenzintervalle für den jeweiligen Anteil infizierter Probanden getrennt aufgeführt (berechnet als exakte Konfidenzgrenzen siehe SACHS, 1992).

**Tabelle 7:** Ergebnisse des Versuchs von BLACK et al. (1988) mit 95%-Konfidenzintervallen (eigene Berechnungen) zur Schätzung der Infektionswahrscheinlichkeit je Dosis für Stamm 81-176

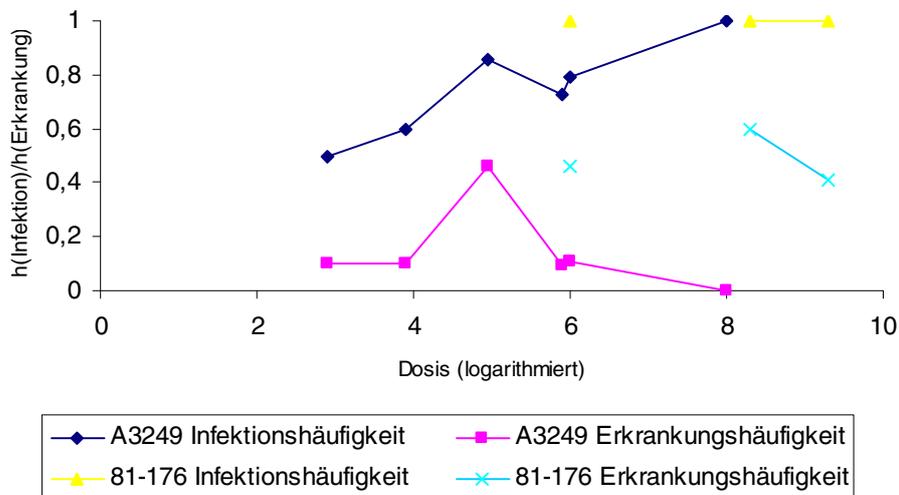
Dosis	Log <sub>10</sub> Dosis	Probanden	Infektionen	Anteil	95% -Konfidenzintervall
1x10 <sup>6</sup>	6.0000	7	7	1.0000	0.6518 – 1.0000
2x10 <sup>8</sup>	8.30103	10	10	1.0000	0.7411 – 1.0000
2x10 <sup>9</sup>	9.30103	22	22	1.0000	0.8727 – 1.0000

Tabelle 8 führt die Erkrankungshäufigkeiten der Probanden auf, denen der *Campylobacter*-Stamm 81-176 in den verschiedenen Dosierungen verabreicht wurde. Weiterhin sind auch hier, getrennt für die verschiedenen verabreichten Dosen, 95%-Konfidenzintervalle für den jeweiligen Anteil infizierter Probanden aufgeführt (berechnet als exakte Konfidenzgrenzen siehe SACHS, 1992).

**Tabelle 8:** Ergebnisse des Versuchs von BLACK et al. (1988) mit 95%-Konfidenzintervallen (eigene Berechnungen) zur Schätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit je Dosis für Stamm 81-176.

Dosis	Log <sub>10</sub> Dosis	Probanden	Erkrankungen	Anteil	95% -Konfidenzintervall
1x10 <sup>6</sup>	6.0000	7	3	0.46	0.0990 - 0.8159
2x10 <sup>8</sup>	8.30103	10	6	0.60	0.2624 – 0.8784
2x10 <sup>9</sup>	9.30103	22	10	0.41	0.2439 – 0.6779

Nachfolgende Abbildung 12. stellt vergleichend die Infektions- und Erkrankungshäufigkeiten der verabreichten Stämme A3249 und 81-176 dar.



**Abbildung 12:** Infektions- und Erkrankungshäufigkeiten der verabreichten Stämme A3249 und 81-176 im Vergleich (Hinweis: die sechs unterschiedlichen Dosismengen, die im Versuch mit dem Erregerstamm A3249 verabreicht wurden, sind mit Ausnahme von einer Dosismenge, geringer als die Dosen, die im Versuch mit Stamm 81-176 verabreicht wurden)

### 4.1.1.2.3 Versuchswiederholung unter gleichen Bedingungen

Bei den Versuchspersonen, die bei dem ersten Verabreichungsversuch erkrankt waren konnte anschließend die Ausbildung einer Immunität gegen den jeweilig verabreichten Stamm festgestellt werden. Zwei Probanden, die nach einer Dosisaufnahme von  $10^6$  Erregern des Stammes A3249 erkrankten, wurden einen Monat nach der Genesung erneut zu einem Versuch herangezogen. Sie erhielten  $10^8$  Erreger des gleichen Stammes. Eine Kontrollgruppe aus fünf Probanden, die noch an keinem Versuch teilgenommen hatten, erhielt die gleiche Dosis. Die beiden Probanden, die bereits am ersten Versuchsdurchlauf teilgenommen hatten, infizierten sich bei der erneuten Verabreichung nicht. In der Kontrollgruppe waren alle infiziert, aber niemand erkrankte. In einem zweiten Versuch wurden sieben Probanden, die alle nach der Aufnahme einer Dosis von  $2 \times 10^8$  bis  $2 \times 10^9$  Erregern des *C. jejuni*-Stammes 81-176 erkrankt waren, erneut herangezogen. Ihnen wurde nach einem Monat der gleiche Stamm in einer Dosis von  $10^9$  KbE verabreicht. Die gleiche Dosis wurde 12 Kontrollpersonen verabreicht. Bei fünf der sieben Probanden, die in dem vorherigen Versuch erkrankt waren, konnten positive Stuhlproben nachgewiesen werden, dies war auch der Fall bei allen der 12 Kontrollpersonen. An Diarrhoe erkrankte keiner der Probanden, die bereits an dem vorherigen Versuch teilgenommen hatten, von den Kontrollpersonen erkrankten sechs. Im Mittel hatten die

Erkrankten 12 flüssige Stuhlgänge mit einem durchschnittlichen Volumen von 1426 ml (BLACK et al., 1988).

#### *4.1.1.3 Anmerkungen zu der Studie von BLACK et al. (1988)*

Die im Rahmen der Studie von BLACK et al. (1988) vorgenommene Aufteilung der Probanden auf die unterschiedlichen verabreichten Erregerdosen der Stämme A3249 und 81-176 ist ungleich. So erfolgte beim Stamm A3249 die Verabreichung der beiden geringsten Erregermengen an jeweils 10 Probanden, die Dosis  $9 \times 10^4$  an 13 Personen, die Dosis  $8 \times 10^5$  an 11 Probanden, die Erregerdosismenge  $1 \times 10^6$  an 19 und die höchste Dosismenge an fünf Personen. Bei der Versuchsdurchführung mit dem Stamm 81-176 wurde die geringste Dosismenge von  $1 \times 10^6$  an 7 Probanden, die mittlere Dosismenge von  $2 \times 10^8$  an 10 Probanden und die höchste Dosismenge von  $2 \times 10^9$  an 22 Probanden verabreicht. Ein Grund für diese unterschiedliche anteilige Zuordnung wird in der Veröffentlichung nicht genannt. Aufgrund der ungleichen Probandenzahlen in den Dosisgruppen ist zu vermuten, dass keine zufällige Zuordnung der Probanden auf die einzelnen verabreichten Dosierungen stattfand. Diese Auswahlart wäre hinsichtlich der Aussagefähigkeit der Ergebnisse besser gewesen. Weiterhin wird seitens der Autoren keine Begründung für die Auswahl der hier verwendeten Dosierungen gegeben. Da bereits bei der geringsten verabreichten Dosis von  $8 \times 10^2$  ein Anteil von 50% Probanden infiziert ist, wäre es sinnvoll gewesen, in der Studie auch noch Dosierungen in geringeren Mengen zu verabreichen, um zu sehen, ab welcher Dosis es in der Regel zu Infektionen kommt.

Das Heranziehen eines weiteren Verabreichungsmediums ist als sinnvoll zu erachten. Im Rahmen der Studie von BLACK et al. (1988) wurde das zweite Verabreichungsmedium allerdings nur für die höchste Dosis des Stammes A3249 untersucht. Hierbei wurde die Dosis an vier Probanden in Natriumbicarbonat verabreicht. Gründe für die Auswahl dieser Probanden und deren Anzahl werden in der Veröffentlichung nicht genannt. Zwei dieser Probanden erkrankten. Diese Zahl ist vergleichsweise höher als die Anzahl der Erkrankten bei der gleichen verabreichten Dosis in Milch, hier erkrankte keiner der fünf Probanden. Um Aussagen über die Auswirkungen eines anderen Verabreichungsmediums machen zu können, sind aber weitere Versuche notwendig. Beispielsweise könnten alle Dosismengen vergleichsweise auch noch einmal in diesem Medium verabreicht werden.

MEDEMA et al. (1996) stellen fest, dass die Mehrheit der mit *C. jejuni* A3249 infizierten Personen keine Krankheitssymptome in Form von Durchfall oder Fieber nach der Aufnahme der Erreger zeigten. Das Auftreten von Symptomen stehe daher scheinbar nicht in klarer Relation mit der aufgenommenen Dosis. MEDEMA et al. (1996) weisen darauf hin, dass dieses Phänomen auch schon in anderen Verabreichungsstudien mit anderen enteropathogenen Erregern beobachtet worden sei (MEDEMA et al. 1996; DUPONT et al., 1995). Der Verlauf der Infektion werde durch die Immunantwort des Wirtes beeinflusst. Unterschiede in der Immunantwort können daher möglicherweise hinsichtlich der auftretenden Krankheitssymptome wichtiger als die Höhe der aufgenommenen Dosis sein. Die Wiederholungsversuche von BLACK et al. (1988) hätten gezeigt, dass eine vorhandene Immunität der Probanden sowohl die Infektions- als auch die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach erfolgter Infektion beeinflusst. Weiterhin deutet der in Entwicklungsländern zu beobachtende Abfall des Erkrankungs-Infektionsverhältnisses bei Erwachsenen darauf hin, dass eine protektive Immunität die Erkrankungswahrscheinlichkeit für diejenigen reduziert, die zuvor bereits infiziert waren (TAYLOR, 1992).

Die Aufteilung der Probanden auf die einzelnen Dosierungen ist auch bei der Versuchsdurchführung mit Stamm 81-176 ungleichmäßig. So wurden für die geringste verabreichte Dosis sieben Probanden herangezogen, für die mittlere 10 und für die höchste 22 Probanden. Bei der geringsten verabreichten Dosis waren bereits alle Probanden infiziert, daher wäre die Verabreichung von geringeren Dosierungen wünschenswert gewesen, um zu sehen, ab welcher Dosis es zu einer Infektion kommt. Anmerkungen zu der Aufteilung der Probanden auf die einzelnen Dosen und der Auswahl der verabreichten Dosierungen fehlen in der Studie von BLACK et al. (1988).

MEDEMA et al. (1996) erklären, dass ein Vergleich der Dosis-Wirkungsbeziehungen der beiden *C.-jejuni*-Stämme schwierig ist, da für den Stamm 81-176 nur drei (hohe) Dosierungen getestet wurden. Trotzdem zeigt sich, dass das Verhältnis von Erkrankung zu Infektion und die Schwere der auftretenden Erkrankungssymptome sich deutlich zwischen den beiden Stämmen unterscheiden. Dosis-Wirkungsbeziehungen, die aus Verabreichungsstudien mit einem einzigen Isolat abgeleitet werden, sollten daher auch nur als Indikator für eben diesen einen Stamm interpretiert werden. Daher seien weitere Informationen über die Virulenz der einzelnen Stämme, in Form der Infektionswahrscheinlichkeit aber auch hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit und Schwere der Erkrankung sehr wichtig (MEDEMA et al., 1996).

## 4.1.2 Daten aus Ausbrüchen als Grundlage für die Schätzung von Dosis-Wirkungsmodellen für Infektionen und Erkrankungen durch *Campylobacter jejuni*

### 4.1.2.1 Ausbruchsuntersuchungen

EVANS et al. (1996) berichteten über einen Campylobacteriose-Ausbruch in England. Die Erkrankung stand im Zusammenhang mit dem Konsum von Rohmilch, wobei eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen getrunkenen Milchmenge und auftretenden Erkrankungsscheinungen festgestellt werden konnte. In den Niederlanden fand ein ähnliches Ereignis statt. Während eines Ausflugs zu einem Bauernhof konsumierten Kinder rohe Milch und erkrankten anschließend an Campylobacteriose (VAN DEN KERKHOFF et al., 2002; VAN DEN BRANDHOF et al., 2003; WAGENAAR et al., 2003). In diesem Fall konnte ebenfalls eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Menge der konsumierten Milch und dem Auftreten von Erkrankungen hergestellt werden. Den Untersuchern blieb in beiden Ausbrüchen eine Probenahme der kontaminierten Milch verwehrt und somit konnte die Erregerkonzentration in der Milch nicht bestimmt werden. In beiden Ausbrüchen wurde beobachtet, dass die betroffenen Personen um so eher Krankheitssymptome aufwiesen, je mehr sie von der Rohmilch konsumiert hatten. Da keine genaueren Informationen über die Erregerbelastung gewonnen werden konnte, dient die konsumierte Rohmilchmenge, gemessen in der Einheit „Schluck“ bzw. „Tasse“, als Meßgröße für die aufgenommene Dosis (TEUNIS et al., 2005).

#### 4.1.2.1.1 Daten

Bei der Analyse der Daten wurde angenommen, dass der Erreger gleichmäßig in der gelagerten rohen Milch verteilt ist, so dass dessen Vorkommen durch eine Poissonverteilung mit einer fixen mittleren Konzentration beschrieben werden kann. Die Menge der konsumierten Milch wird in Anzahl von getrunkenen Tassen ausgedrückt. In der holländischen Studie (VAN DEN BRANDHOF et al., 2003) wird die Aufnahme einer geringen Menge (1 Schluck) ebenfalls erfasst. Es wird davon ausgegangen, dass eine Tasse einer Menge von sechs Schlücken entspricht: Kinder, die eine Tasse der kontaminierten Milch getrunken haben, waren somit einer sechsfach höheren Menge des Erregers ausgesetzt wie die Kinder, die nur einen Schluck getrunken haben. Es wird davon ausgegangen, dass eine Tasse Milch einer Menge von 0,188 l entspricht.

#### 4 DOSIS-WIRKUNGSMODELL

---

Ein Erkrankungsfall wird durch das Vorkommen von Durchfall oder Erbrechen definiert sowie durch das Auftreten von zwei oder mehr Symptomen wie Fieber ( $>40^{\circ}\text{C}$ ), Bauchschmerzen oder Übelkeit. Im Mittel traten die Symptome drei Tage nach der Exposition auf (VAN DEN BRANDHOF et al., 2003). Drei erwachsene Lehrer tranken auch unpasteurisierte Milch, aber keiner von ihnen erkrankte. Die betroffenen Kinder waren zwischen 8 und 13 Jahre alt.

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen im Rahmen des niederländischen Campylobacteriose-Ausbruchs konsumierten Milchmengen und die Anzahl der dabei exponierten und erkrankten Personen. Weiterhin ist der Anteil an Erkrankten von den Exponierten für die jeweilig konsumierten Mengen in % angegeben. Dieser Wert ergibt sich aus der Division der jeweiligen Anzahl an erkrankten Personen durch die Anzahl an exponierten Personen. Mit der Höhe der konsumierten Milchmenge steigt der prozentuale Anteil an Erkrankten von den Exponierten sukzessive an.

**Tabelle 9:** Übersicht über die konsumierten Milchmengen und die Anzahl der exponierten bzw. erkrankten Personen im niederländischen Campylobacteriose-Ausbruch (VAN DEN BRANDHOF et al. (2003)

Konsumierte Menge	Erkrankt	Exponiert	Erkrankte/Exponierte in %
-	2	35	6%
1 Schluck	2	12	17%
½ Tasse	7	18	39%
1 Tasse	13	21	62%
2 Tassen	6	6	100%

In der englischen Studie litten die Erkrankten an Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber und/oder Erbrechen. Die mittlere Inkubationszeit betrug 4 Tage (EVANS et al., 1996). Die erkrankten Kinder waren 3 oder 4 Jahre alt, 3 Erwachsene erkrankten ebenfalls (TEUNIS et al., 2005).

In Tabelle 10 sind die konsumierten Milchmengen und die Anzahl der exponierten bzw. erkrankten Personen des englischen Campylobacteriose-Ausbruchs dargestellt. Die Anzahl der Erkrankten von den Exponierten wird in Prozent angegeben. Auch bei die-

sem Ausbruch ist zu beobachten, dass die Anzahl der Erkrankten mit Höhe der aufgenommenen Milchmenge sukzessive ansteigt.

**Tabelle 10:** Übersicht über die konsumierten Milchmengen und die Anzahl der exponierten bzw. erkrankten Personen im englischen *Campylobacteriose*-Ausbruch (EVANS et al. ,1996)

Konsumierte Menge	Erkrankt	Exponiert	Erkrankte/Exponierte in %
-	2	17	12%
1/2 Tasse	3	7	43%
1 Tasse	14	21	67%
2 Tassen	4	5	80%

## 4.2 Dosis-Wirkungsmodelle für *Campylobacter jejuni*

### 4.2.1 Geschätzte Dosis-Wirkungsmodelle für Infektionen mit *Campylobacter*

Auf Grundlage der Ergebnisse der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) wurden seitens verschiedener Autoren Dosis-Wirkungsmodelle für Infektionen mit *Campylobacter jejuni* geschätzt und veröffentlicht. Im Folgenden werden zunächst die Schätzungen für das Exponentialmodell und das Beta-Poisson-Modell von MEDEMA et al. (1996) erläutert. Des Weiteren werden die Beta-Poisson-Modellansätze von TEUNIS und HAVELAAR (2000) und die von HOLCOMB et al. (1999) vorgestellt.

Im Anschluss daran wird das von ROSE und GERBA (1991) geschätzte Dosis- Wirkungsmodell für *Campylobacter* spp.-Infektionen vorgestellt, dessen Schätzung auf den Daten von COOPER et al. (1984) beruht.

In verschiedenen quantitativen Risikobewertungen für *Campylobacter jejuni* (FAO/WHO, 2003; FAZIL et al. 1999; ROSENQUIST et al., 2003) wurden ebenfalls Beta-Poisson-

Modelle zur Schätzung von Infektionswahrscheinlichkeiten verwendet, deren Modellansätze ebenfalls dargestellt werden.

### *4.2.1.1 Dosis-Wirkungsmodelle für Infektionen mit Campylobacter jejuni von MEDEMA et al. (1996)*

MEDEMA et al. (1996) haben auf Basis der Ergebnisse von BLACK et al. (1988) ein Exponentialmodell als Dosis-Wirkungsmodell für Infektionsraten mit dem Stamm A3249 geschätzt. Der im Rahmen des Modells verwendete konstante Parameter  $s$  gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein einzelner Erreger nach Eintritt in den Körper eine Infektion auslöst (siehe Abschnitt 3.1.2.3.1 zu allgemeinen Ausführungen zum Exponentialmodell).

Folgende Funktion wurde seitens MEDEMA et al. (1996) für das Exponentialmodell geschätzt:

$$P(\text{Inf}) = 1 - e^{-3,52 \cdot 10^{-6} \cdot \text{Dosis}}$$

mit  $s = 3,52 \cdot 10^{-6}$ .

Auf Basis der Daten von BLACK et al. (1988) zum Erregerstamm A3249 haben MEDEMA et al. (1996) ebenfalls ein Beta-Poisson Modell mit den Parameterschätzungen von  $\alpha = 0,145$  und  $\beta = 7,59$  vorgestellt:

$$P(\text{Inf}) = 1 - \left( 1 - \frac{\text{Dosis}}{7,59} \right)^{-0,145}$$

Dabei stellen  $\alpha$  und  $\beta$  Modellparameter dar, mit denen die Infektivität des Erregers charakterisiert wird (allgemeine Ausführungen zu den Modellen finden sich in Abschnitt 3.1.2.3.1).

#### 4.2.1.2 Dosis-Wirkungsmodell für Infektionen mit *Campylobacter jejuni* von TEUNIS und HAVELAAR (2000)

Die Autoren TEUNIS und HAVELAAR (2000) haben auf Basis der Erregerdaten des Stammes A3249 von BLACK et al. (1988) folgendes Beta-Poisson Modell mit den Parameterschätzungen  $\alpha = 0,145$  und  $\beta = 8,007$  vorgestellt:

$$P(\text{Inf}) = 1 - \left( 1 - \frac{\text{Dosis}}{8,007} \right)^{-0,145}$$

#### 4.2.1.3 Dosis-Wirkungsmodell für Infektionen mit *Campylobacter jejuni* von HOLCOMB et al. (1999)

Eine weitere Schätzung eines Beta-Poisson-Modells auf Basis derselben Daten aus der Studie von BLACK et al. (1988) für den *C.-jejuni*-Stamm A3249 findet sich bei HOLCOMB et al. (1999). Diese Autoren haben für die Modellparameter Werte von  $\alpha = 0,12$  und  $\beta = 2,46$  geschätzt und stellen folgende Funktion vor:

$$P(\text{Inf}) = 1 - \left( 1 - \frac{\text{Dosis}}{2,46} \right)^{-0,12}$$

#### 4.2.1.4 Dosis-Wirkungsmodell der FAO/WHO Studie (2003b)

Im Rahmen der von der FAO/WHO (2003) durchgeführten quantitativen mikrobiologischen Risikobewertung für *Campylobacter* wurde ebenfalls eine Schätzung des Dosis-Wirkungsmodells auf Grundlage der Daten von BLACK et al. (1988) vorgenommen. Hierbei sind Daten zu den unterschiedlichen Dosierungen der beiden verabreichten *Campylobacter*-Stämme A3249 und 81-176 berücksichtigt und als einheitliche Datengrundlage verwendet worden (FAO/WHO, 2003b). Wie in Tabelle 4 deutlich wird, waren bei allen verabreichten Dosierungen des Stammes 81-176 jeweils alle Probanden infiziert. Die Infektionswahrscheinlichkeiten für die verabreichten Dosierungen des Erregerstammes A3249 reichen von einer Infektionsrate von 50% bis 100%. Die resultierende Schätzung des Beta-Poisson-Modells der FAO/WHO (2003) weist Parameterwerte von  $\alpha = 0,21$  und  $\beta = 59,95$  auf und stellt sich als Funktion folgendermaßen dar:

$$P(\text{Inf}) = 1 - \left(1 - \frac{\text{Dosis}}{59,95}\right)^{-0,21}$$

##### 4.2.1.5 Dosis-Wirkungsmodell auf Basis der Daten von COOPER et al. (1984)

In der Veröffentlichung von MEDEMA et al. (1996) findet sich in der Diskussion ein Hinweis auf eine weitere Schätzung eines Beta-Poisson-Modells als Dosis-Wirkungsbeziehung für *Campylobacter*-spp.-Infektionen, das von ROSE und GERBA (1991) publiziert wurde. Diese Schätzung beruht auf den Daten einer Studie von COOPER et al. (1984, zitiert nach ROSE und GERBA, 1991)<sup>3</sup> und liefert Parameterschätzungen für ein Beta-Poisson-Modell von  $\alpha = 0,039$  und  $\beta = 55$ . Die Modellfunktion stellt sich wie folgt dar:

$$P(\text{Inf}) = 1 - \left(1 - \frac{\text{Dosis}}{55}\right)^{-0,039}$$

##### 4.2.1.6 Verwendete Dosis-Wirkungsmodelle im Rahmen der kanadischen und dänischen quantitativen Risikobewertung für *C. jejuni* in frischem Geflügelfleisch

Im Rahmen des kanadischen Ansatzes wurde ein dort sogenanntes Beta-Binomial-Modell verwendet. Dabei wird die Dosis-Wirkungsbeziehung auch hier auf Grundlage des Beta-Poisson-Modells von MEDEMA et al. (1996) und TEUNIS et al. (1996) berechnet. Die Berechnung der Infektionswahrscheinlichkeiten erfolgt allerdings nicht mithilfe einer Näherungsformel, wie es in den zuvor vorgestellten Ansätzen der Fall war. Hier werden die Infektionswahrscheinlichkeiten auf Grundlage von Simulationen der Betaverteilung berechnet (FAZIL et al., 1999<sup>4</sup>).

---

<sup>3</sup> Der mehrmalige Versuch, die Originalquelle der Daten von COOPER et al. (1984) zu beschaffen, blieb leider erfolglos.

<sup>4</sup> Siehe Hinweis auf Quelle auf Seite 8.

Die Berechnungen erfolgen auf Grundlage folgender Funktion:

$$P_{INF} = 1 - [1 - P_{INF}(1)]^D$$

wobei,

$P_{INF}$  die Infektionswahrscheinlichkeit,

$P_{INF}(1)$  die Wahrscheinlichkeit sich durch die Aufnahme eines einzigen Erregers zu infizieren, und D die Dosis und somit die aufgenommene Anzahl an Erregern darstellt.

FAZIL et al. (1999)<sup>5</sup> erklären, dass die im Rahmen des Beta-Binomial-Modell verwendeten Werte auf einer Simulation beruhen, bei der eine sich immer wiederholende Schätzung der Infektionswahrscheinlichkeit für verschiedene Individuen vorgenommen wurde. Es wird angenommen, dass die Wirts-Erregerbeziehung bzw. die Infektionswahrscheinlichkeit eines Individuums durch eine Erregerzelle nach der Betaverteilung variiert. Einige Wirts-Erregerkombinationen könnten daher eine hohe Infektionswahrscheinlichkeit und andere wiederum eine geringe Infektionswahrscheinlichkeit aufweisen. Die Bandbreite und Häufigkeit, mit der verschiedene Formen einer Anfälligkeit während einer Simulation auftreten, wird durch die Parameter der Betaverteilung vorgegeben.

Die Standardbetaverteilung kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. In diesem Kontext entspricht dies einer Infektionswahrscheinlichkeit zwischen 0% und 100%. Dabei wurde eine Betaverteilung mit den Parametern  $\alpha=0,145$  und  $\beta=7,589$  angewendet, die auf den Schätzungen von MEDEMA et al. (1996) und TEUNIS et al (1996) für das Beta-Modell für die Black Daten basieren. Im Rahmen der durchgeführten Simulationen bestimmten FAZIL et al. (1999) die maximale Infektionswahrscheinlichkeit eines Individuums bei der Aufnahme eines einzelnen Erregers. Diese wurde mit ca. 29% angenommen, wobei die Autoren erklären, dass dieser Wert eine hoch anfällige Person repräsentieren würde (FAZIL et al., 1999)<sup>6</sup>.

ROSENQUIST et al. (2003) verwenden in ihrer dänischen quantitativen mikrobiologischen Risikobewertung für die Berechnung der Infektionswahrscheinlichkeit ebenfalls

<sup>5</sup> Siehe Hinweis auf Quelle auf Seite 8.

die Parameterschätzungen von MEDEMA et al. (1996). ROSENQUIST et al. (2003) erklären, dass ein infiziertes Individuum unabhängig von der Höhe der aufgenommenen Dosis eine bestimmte Wahrscheinlichkeit hat zu erkranken, und gehen hier von einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von 22% aus. Dieser Wert beruht auf Daten aus der Studie von BLACK et al. (1988). Von den infizierten Personen, die den Erregerstamm A3249 aufgenommen hatten, waren 11 erkrankt.

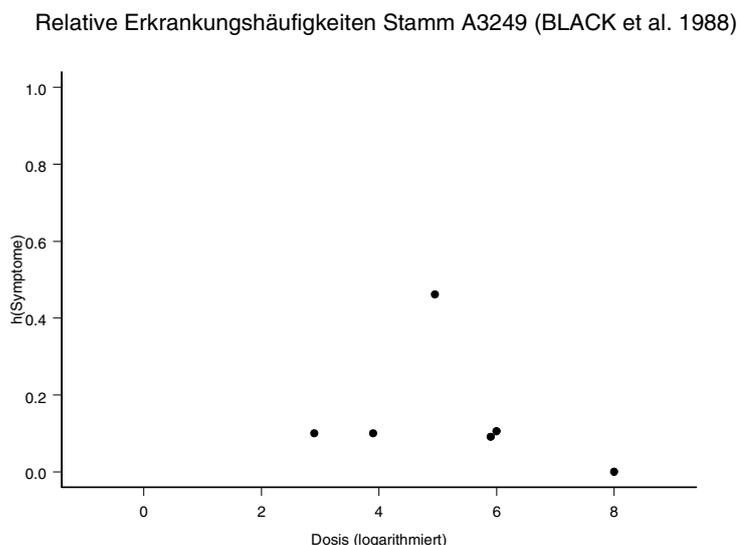
### **4.2.2 Dosis-Wirkungsmodelle zur Berechnung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten für *Campylobacter***

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei einer Exposition zu einer Erregerdosis wird bedingt durch die Infektionswahrscheinlichkeit. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass ein erkranktes Individuum zunächst infiziert gewesen sein muss, bevor es erkrankt. Die bisher beschriebenen Dosis-Wirkungsmodelle beschreiben die geschätzte Infektionswahrscheinlichkeit bei einer Exposition zu einer Dosis. Für die Schätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit wird die bedingte Erkrankungswahrscheinlichkeit nach erfolgter Infektion benötigt (FAO/WHO, 2003a).

Die Daten aus der humanen Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) zeigen keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung für die bedingte Erkrankungswahrscheinlichkeit nach erfolgter Infektion. Die Daten für den *C.-jejuni*-Stamm A3249, dargestellt in Abbildung 13, zeigen einen Abfall der bedingten relativen Erkrankungshäufigkeit bei ansteigender Dosis. Diese Beobachtungen haben TEUNIS et al. (1999) zu der Vermutung veranlasst, dass bei vorliegender Exposition zu einer größeren Erregerdosis die Abwehrmechanismen des Wirtes vielleicht stärker aktiviert werden und dadurch die Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei der Exposition zu höheren Dosen geringer sind als bei vergleichsweise niedrigen Dosen. Alternativ könnte für die Beziehung der bedingten Erkrankungswahrscheinlichkeit nach erfolgter Infektion gelten, dass die Wahrscheinlichkeit mit ansteigender Dosis ansteigt oder dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit unabhängig von der Dosis ist (FAO/WHO, 2003a), wobei diese beiden Alternativen für den Stamm A3249 nicht zutreffen.

---

<sup>6</sup> Siehe Hinweis auf Quelle auf Seite 8.



**Abbildung 13:** Relative Erkrankungshäufigkeiten für den Stamm A3249 auf Basis der Daten von BLACK et al. (1988)

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) zum *C.-jejuni* Stamm-A3249 zeigen, dass der Anteil der erkrankten Personen bei den unterschiedlichen verabreichten Dosismengen stark variiert (vergleiche hierzu auch Tabelle 6). So erkrankte bei den beiden niedrigsten verabreichten Dosismengen jeweils eine von 10 Versuchspersonen. Bei der drittniedrigsten Dosismenge von  $9 \times 10^4$  erkrankten 6 von 13 Probanden. Die Zahl der erkrankten Personen war in dieser Gruppe mit einem Anteil von 46% im Vergleich zu den anderen Gruppen am höchsten. Bei den weiteren drei Probandengruppen, an die jeweils höhere Dosismengen verabreicht wurden, nahm der Anteil an Erkrankten wieder ab und lag bei 9% bzw. 10,5%. In der Gruppe, die die höchste Dosismenge erhalten hatte, erkrankte niemand. In Abbildung 14 sind die relativen Erkrankungshäufigkeiten des Stammes A3249 zur Veranschaulichung bildlich dargestellt.

Da die Anzahl der erkrankten Probanden bei den hohen Dosismengen abnimmt, schätzen TEUNIS et al. (1999) für diese beobachtete Beziehung zwischen der aufgenommenen Dosismenge und dem Eintreten einer Erkrankung eine abfallende Hazardfunktion. Wie bereits unter Abschnitt 3.1.2.4 erläutert, haben TEUNIS et al. (1999) drei mögliche unterschiedliche Varianten für den Funktionsverlauf der Erkrankungswahrscheinlichkeit nach erfolgter Infektion aufgezeigt. Aufgrund der Ergebnisse, die sich auf Grundlage der

Daten von BLACK et al. (1988) ergeben, wenden die Autoren hier die zweite Alternative an, die davon ausgeht, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach einer Infektion mit *C. jejuni* bei steigender verabreichter Erregerdosis sinkt. Somit findet hier das abfallende Hazardmodell Anwendung, welches unter 3.1.2.4 näher beschrieben wird. Hierfür wurden von TEUNIS et al. (1999) folgende Parameterwerte geschätzt:  $\eta = 4,4 \times 10^7$  und  $r = 0,048$ .

Für die Daten der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) für den *C.-jejuni*-Stamm A3249 zeigt nach TEUNIS et al. (1999) die Verwendung von  $\lambda = \eta/D$  die beste Anpassung an die Erkrankungsdaten. Die Daten würden nach Aussage der Autoren am besten mit einer Dosis-Wirkungsbeziehung übereinstimmen, die besagt, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit höherer Dosis sinkt. Der Anteil der infizierten Individuen steige mit steigender Dosis. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit sei bei geringen Dosen gering, steige im mittleren Dosisbereich ( $10^3$ - $10^4$  KbE) an und falle dann wieder ab. Obwohl die Anzahl der Erkrankten in der Studie von BLACK et al. (1988) bei dem Stamm A3249 mit der Höhe der aufgenommenen Dosis abnimmt, dürfe nach TEUNIS et al. (1999) nicht davon ausgegangen werden, dass der Konsum von *Campylobacter* spp. in hohen Dosen ungefährlich sei. Die Autoren weisen vielmehr darauf hin, dass die Studie von BLACK et al. (1988) mit einer Gruppe freiwilliger Probanden durchgeführt wurde, die aufgrund ihres guten Gesundheitszustandes und eines funktionsfähigen Immunsystems ausgewählt wurden. Auch wenn die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei hohen Dosen gering wäre, die Entwicklung einer Infektion sei sehr wahrscheinlich, wie auch das Risiko der Erregerverteilung. Weiterhin wurden in der Studie nur wenige Individuen für die Verabreichung der hohen Dosismengen herangezogen, so dass die Validität der Daten unbefriedigend ist. Aufgrund dieser Schlussfolgerungen bezeichnen TEUNIS et al. (1999) ihre Ergebnisse als eine Arbeitshypothese für weitere Untersuchungen.

Das von TEUNIS et al. (1999) vorgeschlagene Hazardmodell bietet vermutlich die bestmögliche Anpassung an die Versuchsergebnisse von BLACK et al. (1988) zum Stamm 3249. Wie auch die Autoren deutlich machen kann dies aber nicht bedeuten, dass dieser Funktionsansatzes, wonach die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach einer Infektion mit *C. jejuni* bei steigender verabreichter Erregerdosis sinkt, für *Campylobacter*infektionen im Allgemeinen Gültigkeit besitzt. Vielmehr kann dieser Ansatz nur als Beispiel für zukünftige Berechnungen dienen.

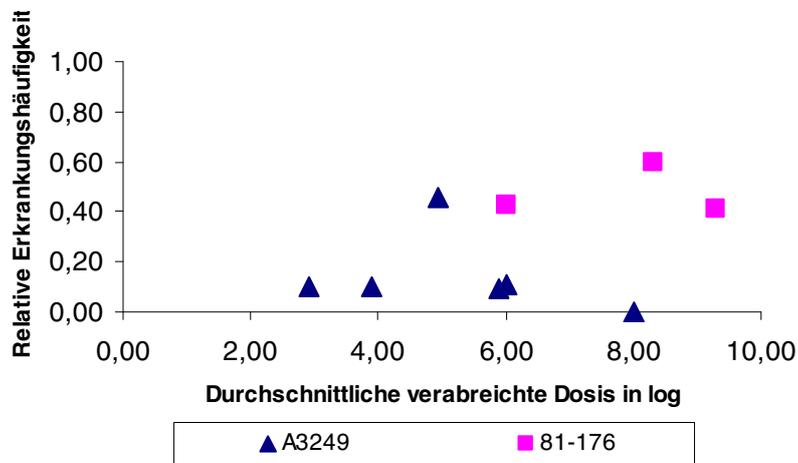
### **4.2.3 Geschätzte Dosis-Wirkungsmodelle für Erkrankungswahrscheinlichkeiten durch *Campylobacter* im Überblick**

In verschiedenen quantitativen Risikobewertungen für *Campylobacter* spp. wird eine Schätzung für ein Dosis-Wirkungsmodell zu Erkrankungen vorgenommen. Im Folgenden sollen die verschiedenen gewählten Ansätze dargestellt werden. In der FAO/WHO-Studie (2003) sowie im Rahmen der niederländischen Risikobewertung dienen die Daten der Studie von BLACK et al. (1988) als Basis der vorgenommenen Schätzung. Der in der deutschen Risikobewertung für *Campylobacter* verwendete Modellansatz zur Schätzung des Dosis-Wirkungsmodells für Erkrankungen unterscheidet sich von den oben genannten Ansätzen dahingehend, dass das geschätzte Modell auf Experteneinschätzungen hinsichtlich der Erkrankungswahrscheinlichkeiten beruht.

In der Literatur findet sich darüber hinaus ein Dosis-Wirkungsmodellansatz für Erkrankungen von TEUNIS et al. (2005), dessen Schätzung auf Basis der Daten der Studie von BLACK et al. (1988) sowie auf Ausbruchsdaten beruht. Dieser Ansatz wird im Folgenden ebenfalls vorgestellt.

#### *4.2.3.1 Geschätztes Dosis-Wirkungsmodell der FAO/WHO (2003) für Campylobacter-Erkrankungen*

Im Rahmen der FAO/WHO-Studie (2003) wird darauf hingewiesen, dass bei gemeinsamer Betrachtung der Daten beider Stämme, die in der Studie von BLACK et al. (1988) untersucht wurden, die bedingte Erkrankungswahrscheinlichkeit nach erfolgter Infektion nicht als Dosis-Wirkungsbeziehung dargestellt werden kann. Vielmehr seien die Werte zufällig verteilt. In Abbildung 14 sind die relativen Erkrankungshäufigkeiten dargestellt (FAO/WHO-Studie 2003).



**Abbildung 14:** Relative Erkrankungshäufigkeiten bei den verabreichten Stämmen A3249 und 81-176 im Vergleich

Die Autoren der FAO/WHO-Studie (2003b) weisen darauf hin, dass in diesem Falle die Verwendung eines dosisunabhängigen Anteils für die Schätzung der bedingten Erkrankungswahrscheinlichkeit geeignet sein könnte. Die bedingte Wahrscheinlichkeit kann auf Grundlage der Daten der Verabreichungsstudie geschätzt werden. Im Falle von Stamm A3249 erkrankten 11 Personen von den insgesamt 50 Personen, die sich bei unterschiedlichen Dosen infiziert hatten. Der Erkrankungsanteil liegt somit bei 22%. Von den 39 infizierten Personen, die den Stamm 81-176 in unterschiedlichen Dosierungen aufgenommen hatten, erkrankten 18. Wenn beide Datensätze zusammengefasst werden, erkrankten 29 Personen von insgesamt 89 Infizierten. Dies entspricht einem Wert von 33%. Um die Unsicherheit zu berücksichtigen, die mit der Schätzung der bedingten Wahrscheinlichkeit verbunden ist, kann anstelle eines konstanten Anteils eine betaverteilte Zufallsgröße verwendet werden. In der FAO/WHO-Studie (2003b) werden dazu Verteilungsparameter verwendet, die aus den Beobachtungen in der Studie von BLACK et al. (1988) abgeleitet werden: Als alpha wird ein Wert von 30 (Anzahl der Erkrankten plus 1) eingesetzt und als beta ein Wert von 61 (Anzahl der Infizierten – Anzahl der Erkrankten +1).

#### 4.2.4 Dosis-Wirkungsmodell der niederländischen Risikobewertung zur Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit im Rahmen des CARMA-Projektes (NAUTA et al., 2005)

Im Rahmen des niederländischen CARMA-Projektes (NAUTA et al., 2005) wurde die Erkrankungswahrscheinlichkeit in Folge des Verzehrs eines Salates, welcher gemeinsam mit einem Hähnchenbrustfilet zubereitet wurde, bestimmt. Hierfür wurden die im Rahmen der Risikobewertung abgeschätzten Expositionen mit einer Dosis-Wirkungsbeziehung und mit weiteren Annahmen kombiniert, die auf Informationen über das niederländische Konsumverhalten beruhen. NAUTA et al. (2005) erklären, dass das am häufigsten verwendete Dosis-Wirkungsmodell zur Bestimmung der Infektionswahrscheinlichkeit für den Erreger *Campylobacter* spp. das Beta-Poisson-Modell sei (Medema et al., 1996; Teunis et al., 1999), welches auf den Daten der Verabreichungsstudie an freiwillige Probanden von BLACK et al. (1988) basiere.

Für die Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit wird von NAUTA et al. (2005) ein einfacher Ansatz gewählt, es wird davon ausgegangen, dass  $P_{(Erk/Inf)} = 0.33$ . Dieser Ansatz basiert auf dem Fakt, dass 29 der 89 infizierten Individuen in der Studie von BLACK et al. (1988) erkrankten. Daher ergibt sich für das Dosis-Wirkungsmodell zur Berechnung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten dann:

$$P_{Erk}(n) = P_{Inf}(n) * P_{Erk/Inf}$$

#### 4.2.5 Dosis-Wirkungsmodell für Erkrankungen in der deutschen Risikobewertung für *Campylobacter* spp. in Hähnchenfleisch (LUBER, BARTELT, 2005)

Die Autoren der deutschen Risikobewertung „*Campylobacter* spp. in Hähnchenfleisch“ (LUBER, BARTELT, 2005) erläutern, dass im Rahmen ihres Bewertungsansatzes ein neues Dosis-Wirkungsmodell entwickelt werden musste, da die Modelle, die in den bisherigen Risikobewertungen verwendet wurden, nicht direkt übertragbar seien. Folgende empirische Beziehung zwischen der Erkrankungswahrscheinlichkeit und der aufgenommenen Dosis wird angenommen:

$$P(D) = \left[ \left( \frac{D_{50}}{D} \right)^{\frac{\log(99)}{\log(D_{50}/D_{01})}} + 1 \right]^{-1} \quad (\text{Basismodell})$$

mit  $D_{01} > 0.027455 D_{50}$ ,

wobei:

$P(D)$  = Wahrscheinlichkeit (in %), dass ein Individuum nach Aufnahme einer Dosis  $D$  erkrankt

$D$  = aufgenommene Dosis (in KbE)

$D_{50}$  = Dosis (in KbE), bei deren Aufnahme die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung 50% beträgt

$D_{01}$  = Dosis (in KbE), bei deren Aufnahme die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung 1% beträgt

Die Autoren der deutschen Risikobewertung verweisen darauf, dass die verwendeten prozentualen Werte für  $D_{50}$  und  $D_{01}$  auf Schätzungen von Experten basieren. Mit der für jedes Individuum kalkulierten Erkrankungswahrscheinlichkeit könne das Auftreten einer bzw. keiner Erkrankung simuliert werden.

Im Basismodell gehen die Autoren von der Annahme aus, dass einige wenige Personen nach Aufnahme einer Dosis von weniger als 500 *Campylobacter* spp. erkranken können. Die Werte für  $D_{01}$  und  $D_{50}$  (bei denen 1% bzw. 50% der exponierten Individuen erkranken) basieren auf Expertenmeinungen. Für  $D_{01}$  werden Werte von 500-800 Erregern und für  $D_{50}$  wird die Aufnahme von 2000-6000 Erregern angenommen.

Im Rahmen des deutschen Risikoanalysemodells wird eine Immunität von 20% in der Gesamtbevölkerung angenommen. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass Hähnchenfleisch häufig verzehrt wird und im Einzelhandel eine große Anzahl *Campylobacter*-spp.-positiver Proben zu finden ist. Weiterhin sei bekannt, dass aufgrund des Kontaktes mit dem Erreger eine begrenzte Immunität ausgebildet werde. Wie groß der Anteil der immunen Personen an der Gesamtbevölkerung tatsächlich ist, sei aber unklar, er könne höher oder kleiner als 20% sein (LUBER, BARTELT, 2005).

#### **4.2.6 Ein Dosis-Wirkungsmodell auf Basis der Daten von BLACK et al. (1988) in Kombination mit Ausbruchsdaten von TEUNIS et al. (2005)**

TEUNIS et al. (2005) haben im Rahmen ihrer Arbeit untersucht, ob und in wie fern epidemiologische Ausbruchsdaten mit den auf Basis der Daten von BLACK et al. (1988) veröffentlichten Dosis-Wirkungsmodellen vereinbar sind. Ein Vorfall auf einer Milchfarm, bei dem mehrere Kinder einer Schulklasse nach dem Verzehr von roher, mit *Campylobacter jejuni* kontaminierter Milch erkrankten, zeige laut TEUNIS et al. (2005) eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der aufgenommenen Milchmenge und der Erkrankungsrate. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Beziehung einen nahezu exponentiellen Verlauf zeige und sich damit deutlich unterscheidet von dem eher langsam ansteigenden Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung, die sich aus den Ergebnissen der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) ergibt.

TEUNIS et al. (2005) zeigen, dass die Datensätze der Ausbruchsuntersuchungen (EVANS et al., 1996; VAN DEN KERKHOF et al., 2002; VAN DEN BRANKHOF et al., 2003; WAGENAAR et al., 2003), die unter Abschnitt 4.1.2.1.1 dargestellt sind, mit den Daten von BLACK et al. (1988) vereinbar sind, wenn Erkrankung und Infektion einzeln betrachtet werden. In ihrer Betrachtung liefern die Autoren hiermit nicht nur neue Informationen über die Dosis-Wirkungsbeziehung für Erkrankungen durch *Campylobacter* spp., sondern es gelingt ihnen darüber hinaus auch, die vorhandenen Informationen über die Dosis-Wirkungsbeziehung für Infektionen um die bestehende Abhängigkeit zwischen den beiden Größen Infektion und Erkrankung zu ergänzen.

TEUNIS et al. (2005) konnten mit dieser Arbeit zeigen, dass die Ausbruchsinformationen, die im zweiten Kapitel beschrieben werden, herangezogen werden können, um eine verbesserte Einsicht in die Dosis-Wirkungsbeziehung des Erregers *Campylobacter* spp. zu erhalten. Dies gilt sowohl für die Betrachtung von Erkrankungen als auch für die Betrachtung von Infektionen.

##### *4.2.6.1 Bedingte Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung*

Generell ist ein asymptomatischer Verlauf einer Infektion möglich. Das Auftreten einer Erkrankung ist allerdings davon abhängig, dass zuvor eine Infektion stattgefunden hat. Sofern keine Infektion stattgefunden hat, kann es somit nicht zu einer Erkrankung kom-

men. Nach TEUNIS et al. (2005) könne die (unbedingte) Erkrankungswahrscheinlichkeit dann aus dem Produkt der Infektionswahrscheinlichkeit und der bedingten Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion berechnet werden.

Die bedingte Erkrankungswahrscheinlichkeit wird in der Regel als eine konstante Größe betrachtet. TEUNIS et al (2005) verweisen darauf, dass es bei einigen Erregern Anzeichen für eine dosisabhängige Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer Erkrankung bei infizierten Personen gebe. Eine solche bedingte Dosis-Wirkungsbeziehung, basierend auf dem Erkrankungsrisiko während einer Infektion, wurde bereits in einem Modell von TEUNIS et al. (1999) beschrieben.

Die Daten aus den Ausbruchsuntersuchungen von VAN DEN BRANDHOF et al. (2003) und EVANS et al. (1996) sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt. Bei beiden Ausbrüchen steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit steigender Dosis an und nähert sich dabei dem Wert 1 (100%). Bei dem von VAN DEN BRANDHOF et al. (2003) untersuchten Ausbruch erreicht sie diesen Wert auch bei der höchsten konsumierten Menge, hier erkrankten alle exponierten Personen. Dies bedeutet, dass unter der Bedingung, dass eine Infektion erfolgt ist, die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung mit der Höhe der Dosis nur ansteigen kann. Wie bereits unter 3.1.2.5 erläutert, beschrieben TEUNIS et al. (1999) drei Möglichkeiten für die mögliche Beziehung zwischen steigender Dosis und Entwicklung der Erkrankungswahrscheinlichkeit. Die erste Möglichkeit besteht darin, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit steigender Dosis ansteigt, die zweite darin, dass die Wahrscheinlichkeit zu erkranken mit steigender Dosis sinkt, und die dritte, dass die Entwicklung der Erkrankungswahrscheinlichkeit unabhängig von der Höhe der aufgenommenen Dosismenge ist. Die letzteren beiden Möglichkeiten schließen TEUNIS et al. (2005) hier aus und verwenden ein bedingtes Dosis-Wirkungsmodell für Erkrankungen, welches mit der aufgenommenen Dosis ansteigt. Dieses verwendete Modell beruht auf einem Modell von TEUNIS et al. (1999), wonach die bedingte Erkrankungswahrscheinlichkeit von zwei Eigenschaften abhängt: zum einen von der Infektionsdauer (darunter ist die Zeitperiode zu verstehen, in der eine Kolonisierung stattfindet) und zum anderen von dem Risiko, während dieser Zeit zu erkranken. TEUNIS et al. (1999) gehen davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit zu erkranken umso höher ist, je länger die Infektion anhält. Unter den Annahmen einer gammaverteilten Infektionsdauer und eines line-

ar mit der Dosis ansteigenden Erkrankungsrisikos formulieren TEUNIS et al. (2005) das bedingte Erkrankungs-Dosis-Wirkungsmodell folgendermaßen:

$$h(CV_{ing} / r, \eta) = 1 - (1 + \eta CV_{ing})^{-r}$$

$CV_{ing}$  = aufgenommene Menge an Milch in l mit einer bakteriellen Belastung C (in kbE/l)

mit den Parametern  $\eta$  und  $r$ .

Somit ist die Exposition zu höheren Dosen nicht nur mit einer steigenden Infektionswahrscheinlichkeit verbunden, sondern auch mit einer steigenden Erkrankungswahrscheinlichkeit, nachdem eine Infektion aufgetreten ist. TEUNIS et al. (1999) erklären diesen Zusammenhang dadurch, dass die in einer höheren initialen Dosis enthaltenen Erreger schnell Anzahlen bzw. Mengen erreichen, in denen sie in der Lage sind, das Wirtsgewebe zu schädigen, bevor Wirtsabwehrmechanismen greifen, um dieses Wachstum effizient zu bekämpfen und Gewebedefekte zu verhindern.

Die (unbedingte/absolute) Dosis-Wirkungsbeziehung für Erkrankungen formulieren Teunis et al. (2005) als das Produkt von Infektionswahrscheinlichkeiten und Erkrankungs-Dosis-Wirkungsfunktion.

#### 4.2.6.2 Verknüpfung von Informationen aus Verabreichungsstudien mit Ausbruchsdaten

Die Ausbruchsstudien von VAN DEN BRANDHOF et al. (2003) und EVANS et al. (1996) zeigen Beobachtungen zu Erkrankungsfällen. Nach TEUNIS et al. (2005) ist davon auszugehen, dass diese erkrankten Individuen zuvor infiziert waren. Somit können aus diesen Beobachtungen Informationen über die Infektions- und über die Erkrankungswahrscheinlichkeit gewonnen werden.

TEUNIS et al. (2005) gehen von der Annahme aus, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für eine Infektion (einschließlich der asymptomatischen Fälle) bei den oben genannten Ausbruchsdaten mit der Dosis-Wirkungsbeziehung übereinstimmt, die zu den Daten der von BLACK et al. (1988) durchgeführten Verabreichungsstudie geführt hat. Aufgrund dieser Annahme verknüpfen TEUNIS et al. (2005) die Dosis-Wirkungsmodelle für Infektion und Erkrankung in einer einzigen Wahrscheinlichkeitsfunktion. Dabei werden im

ersten Teil dieser Funktion die Informationen der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) verwendet. Die verabreichte Dosis ist dabei bekannt und ebenfalls die Infektion, die direkt hiermit in Bezug gesetzt werden kann. Insofern wird hier das Infektions-Dosis-Wirkungsmodell dargestellt. Der zweite Funktionsteil beschreibt die Informationen aus den Ausbruchsdaten. Dabei wird das gleiche Infektions-Dosis-Wirkungsmodell verwendet und das bedingte Erkrankungs-Dosis-Wirkungsmodell für die beobachteten Erkrankungsfälle. Weiterhin werden die Krankheitsfälle berücksichtigt, die auf andere Ursachen als die Exposition zu kontaminierter Milch zurückzuführen sind.

### 4.2.6.3 Diskussion der Ergebnisse

Durch die Kombination von Daten aus einer Verabreichungsstudie mit Ausbruchsdaten aus zwei ähnlichen Fällen haben TEUNIS et al. (2005) ein aktuelles Dosis-Wirkungsmodell für Infektionen durch *Campylobacter jejuni* erstellt. Diese neue Dosis-Wirkungsbeziehung zeigt eine steigende Infektivität bei geringen Dosen sowie einen steileren Anstieg mit der Höhe der Dosis, als es in dem vorherigen Modell gezeigt wurde, welches nur auf den Daten der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) basierte. Bei geringen Dosen ist die Infektionswahrscheinlichkeit proportional zur Dosis mit einer durchschnittlichen Steigung von  $\alpha/(\alpha+\beta) = 0,686$  in dem neuen Modell. Somit wird hier eine 36-fach höhere Infektiosität festgestellt als in der früheren Schätzung (hier lag sie bei 0,019) (TEUNIS und HAVELAAR, 2000). Die Ausbruchsdaten zeigen ebenfalls Informationen über die Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung, die sich von den Ergebnissen der Verabreichungsstudie unterscheiden.

TEUNIS et al. (2005) erklären, dass die geschätzte Konzentration von 15,2 kbE/l impliziere, dass ein Milchtanklastwagen, der 40.000 Liter transportiere, nur 608.000 Bakterien enthalten würde, was äquivalent zu weniger als 1 mg Kot von einer infizierten Kuh (0,6 mg, bei Annahme von  $10^9$  kbE/g Kot) sei. Somit handele es sich um eine sehr geringe Konzentration.

### 4. 2.6.4 Kombination mit Daten aus der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988)

TEUNIS et al. (2005) erklären, dass auf den ersten Blick die Steilheit des Dosis-Wirkungsmodell der Ausbruchsdaten nicht kompatibel mit dem veröffentlichten Modell zu sein scheint, das auf der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1998) basiert. Die

spätere Studie unterscheidet zwischen Infektion und Erkrankung. Daher sei es wichtig zu beachten, dass die veröffentlichten Modelle von MEDEMA et al. (1996) sowie von TEUNIS und HAVELAAR (2000) die Infektionswahrscheinlichkeit sowohl der symptomatischen als auch der asymptomatischen Fälle beschrieben. Erkrankung unterscheidet sich von der Infektion und hierfür können andere Dosis-Wirkungsbeziehungen unterstellt werden (HAAS et al., 1999; TEUNIS et al., 1999). TEUNIS et al. (2005) verweisen darauf, dass unter der Bedingung, dass Erkrankung abhängig von einer Infektion sei (nur infizierte Individuen können erkranken), die Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung als Produkt von zwei Funktionen beschrieben werden könne: der Infektions-Dosis-Wirkungsbeziehung und einer Funktion, die die von der Dosis abhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit in infizierten Individuen beschreibe. Die beobachtete Ausbruchsdosis-Wirkungsbeziehung sei das Ergebnis dieser Produktfunktion. Die Autoren konnten zeigen, dass mit solch einem separaten Erkrankungs-Dosis-Wirkungsmodell die Ausbruchdaten einfach mit dem veröffentlichten Infektions-Dosis-Wirkungsmodell kombiniert werden können (TEUNIS et al., 2005).

TEUNIS et al. (2005) stellen klar, dass die modifizierte Infektions-Dosis-Wirkungsbeziehung für *Campylobacter jejuni* höhere Infektionswahrscheinlichkeiten bei geringen Dosen zeige als das zuvor veröffentlichte Modell (MEDEMA et al., 1996; TEUNIS und HAVELAAR, 2000). Viele veröffentlichte Infektions-Dosis-Wirkungsbeziehungen scheinen die theoretische Grenze der Infektiosität zu erreichen (z.B.  $p_m=1$ ). Dies könne eine Anpassung des Erregers sein, um zu überleben. Für pathogene Erreger, deren Übertragung nur mit Hilfe der Umwelt erfolge, sei die Aufnahmewahrscheinlichkeit durch den Wirt nicht sehr hoch. Falls dieser Fall eintreten solle, sei es ein Vorteil, wenn die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Infektion so hoch wie möglich sei. Aus diesem Grunde sei es laut TEUNIS et al. (2005) nicht erstaunlich, dass die meisten infektiösen Organismen in einer Probe oft an einer oberen theoretischen Infektiositätsgrenze liegen würden (TEUNIS und HAVELAAR, 2000).

Die modifizierten Infektions-Dosis-Wirkungsparameter seien laut TEUNIS et al. (2005) beide relativ klein und würden sich nicht sehr voneinander unterscheiden. Diese Parameter würden die (Beta)-Verteilung von  $p_m$ , also die „single-hit“-Wahrscheinlichkeit und somit die Infektionswahrscheinlichkeit für einen einzelnen aufgenommenen Erreger bestimmen. Bei den hier gefundenen Werten sei die Verteilung stark konkav mit hohen

Wahrscheinlichkeiten nahe 0 und 1. Bakterien hätten entweder eine sehr geringe oder eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, eine Infektion auszulösen. Die korrespondierende Dosis-Wirkungsbeziehung steige steil (exponentiell) bei geringen Dosen an, flache anschließend ab und erreiche nur Werte von 100% bei sehr hohen Dosen. Offensichtlich habe ein geringer Anteil der exponierten Fälle ein geringes Risiko sich zu infizieren, dies gelte auch bei hohen Dosen (TEUNIS et al., 2005).

### *4.2.6.5 Schätzung der Erregerkonzentration in roher Milch*

TEUNIS et al. (2005) erklären, dass die Verwendung eines Erkrankungs-Modells bei gegebener Infektion mit steigender Erkrankungswahrscheinlichkeit bei steigender Dosis impliziere, dass je höher die Erregerkonzentration in der Milch ist, desto besser passe das kombinierte Infektions-/Erkrankungsmodell. Wenn das Erkrankungsrisiko nur bei hohen Dosen ansteige, habe der Verlauf der Infektions-Dosis-Wirkungsbeziehung wenig Einfluss auf die kombinierte Dosis-Wirkungsbeziehung, da bei Dosen, bei denen das Erkrankungsrisiko anfangen würde zu steigen, das Infektionsrisiko bereits hoch sei und sich nur wenig verändere, wenn die Dosis höher steige. TEUNIS et al. (2005) fragen, ob diese Beobachtung plausibel sei. Die Autoren vermuten, dass eine Konzentration im Bereich von 250 kbE/l weniger wahrscheinlich sei als eine von 15 kbE/l und nur im Bereich nahe 550 kbE/l steige die Wahrscheinlichkeit wieder über das lokale Optimum, welches im Bereich von 15 kbE/l liege. Unterhalb einer solch hohen Konzentration könne eine Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten, aber sie verlief asymptomatisch. Nur wenn die Konzentration weiter steige, würden Symptome auftreten, mit schnell ansteigender Wahrscheinlichkeit bei steigender Dosis. Diese Dosisabhängigkeit müsse in einem infizierten Wirt eintreten, bei hohen vorhandenen Erregerdosen. Wie bereits zuvor durch TEUNIS et al. (1999) erläutert wurde, hänge die Dosisabhängigkeit des Erkrankungsrisikos von Geschehnissen ab, die während einer Periode kurz nach der Exposition auftreten würden: Die Exposition zu hohen Dosen erhöhe die Wahrscheinlichkeit, dass viele Erreger eine Infektion initiieren, und dies möge die notwendige Zeit verkürzen, um eine bestimmte kritische Zahl in dem infizierten Wirt zu erreichen (für das Auftreten von Symptomen) (TEUNIS et al., 2005).

Bei geringer Erregerkonzentration in der Milch (weniger als 500 kbE/l) sei laut TEUNIS et al. (2005) die beobachtete Steigung der Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung einfach kombinierbar mit den Ergebnissen aus der Verabreichungsstudie von BLACK et al.

(1988). Bei hohen Konzentrationen sei dies nicht so einfach. Die Autoren erklären, dass geklärt werden müsse, warum die beiden Ausbrüche ähnliche Dosisabhängigkeiten zeigen würden, was ebenfalls bei geringen Konzentrationen plausibler sei. Hohe Konzentrationen müssten entweder gleich sein oder die Empfänglichkeit der betroffenen Kinder müsste bei den beiden Konzentrationen exakt umgekehrt sein. Bei hinreichend geringen Erregerkonzentrationen hätte die Infektions-Dosis-Wirkungsbeziehung einen starken Einfluss auf die Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung und werde wiederum größtenteils bestimmt durch die Expositionswahrscheinlichkeit bei geringen Dosen, welche nicht von der Wirtsempfänglichkeit, der Infektivität oder Pathogenität des Erregers abhängen (TEUNIS et al., 2005).

### 5 Eigene Untersuchungen

Die Bewertung des Campylobacteriose-Risikos für Konsumenten im Rahmen von quantitativen Risikobewertungen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im vorangegangenen Kapitel 4 wurde eine Auswahl der bisher veröffentlichten Ansätze zur Bestimmung des Konsumentenrisikos durch *Campylobacter* vorgestellt. Alle vorgestellten Risikobewertungen, mit Ausnahme der deutschen, verwenden für die Darstellung der Dosis-Wirkungsbeziehung einen „single hit“-Ansatz.

Bei der Evaluierung solcher Modelle stellt sich aber das Problem, Daten zu finden, die eine Basis für verlässliche Annahmen bilden können. In den vorliegenden Risikobewertungen für *Campylobacter* spp., mit Ausnahme der deutschen Risikobewertung, beruhen die Risikoschätzungen der verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle auf der Datenbasis der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988). Die Übertragbarkeit der dort gefundenen Ergebnisse für die in den Risikoanalysen betrachteten Zielpopulationen ist dabei aus verschiedenen Gründen fraglich. Einerseits lässt die Art und Weise, wie die Verabreichungsstudie durchgeführt wurde, einige Fragen offen, insbesondere hinsichtlich der vorgenommenen Verteilung der Probanden auf die verschiedenen verabreichten Dosis-mengen. Zum anderen wurden in der Studie von BLACK et al. (1988) lediglich zwei verschiedene Stämme des Erregers *Campylobacter* spp. getestet. Aufgrund dieser stamm-spezifischen Ergebnisse sind keine allgemeinen Schlussfolgerungen für alle existierenden Erregerstämme möglich. In den Risikobewertungen, deren Dosis-Wirkungsbeziehungen auf den Ergebnissen der Studie von BLACK et al. (1988) basieren, werden in der Regel lediglich die Daten für den Erregerstamm A 3249 verwendet. Lediglich in der FAO/WHO Studie (2003) werden beide in der Verabreichungsstudie verwendeten Erregerstämme berücksichtigt. Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Verabreichungsstudie junge, gesunde, erwachsene Männer als Probanden herangezogen wurden und dass somit zu erwarten ist, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit dieser Probandengruppe sich von den betrachteten Zielpopulationen, auf die die durchgeführten Risikobewertungen abzielen, unterscheidet.

Im Rahmen der deutschen Risikobewertung (vergleiche hierzu Kapitel 4.2.5) dienen Expertenmeinungen über die Höhe der aufgenommenen Dosismenge des Erregers

*Campylobacter* spp. und der damit verbundenen Erkrankungswahrscheinlichkeit als Basis für das verwendete Dosis-Wirkungsmodell. Auf welchen Annahmen die Expertenmeinungen basieren, wird in der Veröffentlichung nicht erläutert.

In diesem Kapitel werden zunächst unter 5.1 einige der im Kapitel 4 vorgestellten Dosis-Wirkungsmodellansätze für *Campylobacter* verglichen und bewertet. Für die Modellbewertung wird die Struktur der Residuen und ein exploratives Gütemaß herangezogen.

Im Folgenden wird anhand von eigenen Berechnungen untersucht, inwieweit und in welchem Maße die Wahl eines Modells eine Unsicherheitskomponente für die durchgeführte Risikobewertung darstellt. Hierzu wird ein fiktives Szenario angenommen, auf Basis dessen Risikoschätzungen mit den verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen vorgenommen werden. Die Berechnungen erfolgen auf Basis einer fiktiv angenommenen Expositionsverteilung des Erregers *Campylobacter* spp., die von einer Lognormalverteilung der in einem Lebensmittel vorhandenen Erregerkonzentrationen ausgeht. Auf Grundlage dieser Verteilung werden mit verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für eine Campylobacteriose durch die Aufnahme dieses Lebensmittels berechnet und verglichen. Dabei erfolgt ein Vergleich der Risikoschätzungen hinsichtlich Unsicherheit und Zuverlässigkeit der Risikoschätzung. Darüber hinaus werden Auswirkungen von Veränderungen in der Expositionsverteilung in Form von Variationen des Lage- und/oder Streuungsparameters auf die Risikoschätzung bei den einzelnen Dosis-Wirkungsmodellen betrachtet. Dabei wird anhand der Berechnung verschiedener Szenarien, in denen Lage- und/oder Streuungsparameter der Verteilung variiert werden, gezeigt, welchen Einfluss diese Parameter auf die Risikoschätzung bei den einzelnen Dosis-Wirkungsmodellen haben. Veränderungen in der Expositionsverteilung (Lage- und/oder Streuungsparameter) sind als Folge von Risikomanagementmaßnahmen zu verstehen. Im Rahmen der eigenen Berechnungen wird von einem Basismodell der Expositionsverteilung ausgegangen, welches auf einem bestimmten Lage- und Streuungsparameter basiert. Der Lageparameter charakterisiert das Zentrum der Verteilung und der Streuungsparameter die Variabilität der Verteilungsfunktion (KREIENBROCK, SCHACH; 2005). Veränderungen dieser Parameterwerte haben Einfluss auf die Risikoschätzung. Ausgehend vom Basismodell und der darauf basierenden Risikoschätzungen sollen die Auswirkungen von Risikomanagementmaßnahmen auf die Risikoschätzungen gezeigt werden. Ist beispielsweise das Ziel des Risikomanagements, die

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Höhe der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Zielpopulation zu verringern, kann dies beispielsweise dadurch erreicht werden, dass die tolerierte Erregerkonzentration von *Campylobacter* spp. im betrachteten Lebensmittel herabgesetzt wird. Dieses Ziel kann etwa durch die Einführung neuer Technologien oder neuer Produktionsschritte im Rahmen des Lebensmittelproduktionsprozesses erreicht werden, wenn diese eine bessere Qualität der Lebensmittel bedingen. Die Erstellung von Stichprobenplänen sowie die Durchführung von Monitoringprogrammen sind weitere geeignete Managementmaßnahmen, um die Belastung der Lebensmittel zu verringern. Eine Verringerung des Lageparameters lässt sich graphisch als eine Verschiebung der Expositionsverteilung nach links entlang der X-Achse darstellen, wobei der Streuungsparameter konstant bleibt. Eine Erhöhung des Lageparameters geht somit mit einer Verschiebung der Expositionsverteilung nach rechts einher und ist mit einem Anstieg des Risikos verbunden.

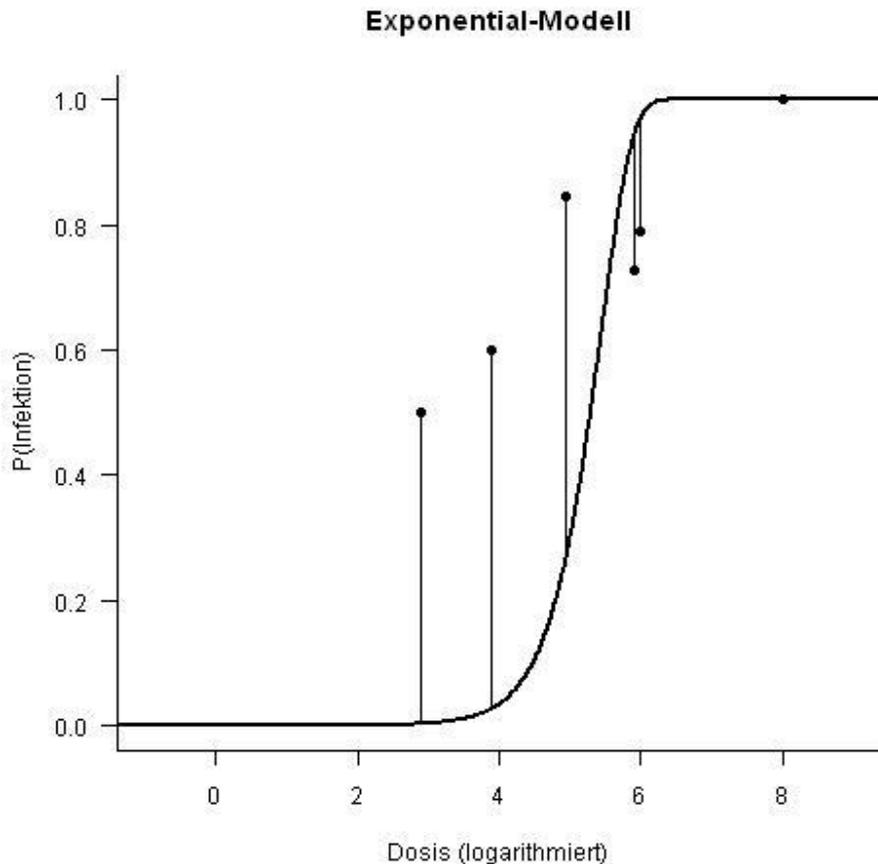
Mit Hilfe des Streuungsparameters kann die Variabilität von Lebensmitteln hinsichtlich der Belastung mit mikrobiellen Erregern beschrieben werden. Diese Maßzahl gibt an, um welchen Bereich die Erregerkonzentration im Lebensmittel um das Zentrum der Verteilung der Datenpunkte streut. Je geringer die Streuung bei den produzierten Lebensmitteln ist, desto homogener sind die Produkte. Eine Verringerung von Produktunterschieden in einem Produktionsbetrieb kann etwa durch verstärkte Kontroll- und Testmaßnahmen im Produktionsprozess erreicht werden. Graphisch stellt sich die Verringerung des Streuungsparameters in einem steileren Verlauf der Expositionsverteilung dar. Im Gegensatz dazu führt eine Vergrößerung der Streuung dazu, dass bei der Produktion größere Unterschiede zwischen den produzierten Lebensmitteln zugelassen werden. Dies stellt sich graphisch als flacherer Verlauf der Expositionsverteilung dar.

Neben der Diskussion der Auswirkungen dieser Maßnahmen bei den verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen soll weiterhin gezeigt werden, wie stark die Bewertung des Effektes der Risikomanagement-Maßnahmen von der Wahl des Modells abhängt. Je nach Dosis-Wirkungsmodell können die Auswirkungen der angewandten Managementmaßnahmen dabei sehr unterschiedlich ausfallen.

### **5.1 Modellbewertung ausgewählter Dosis- Wirkungsmodelle für *Campylobacter***

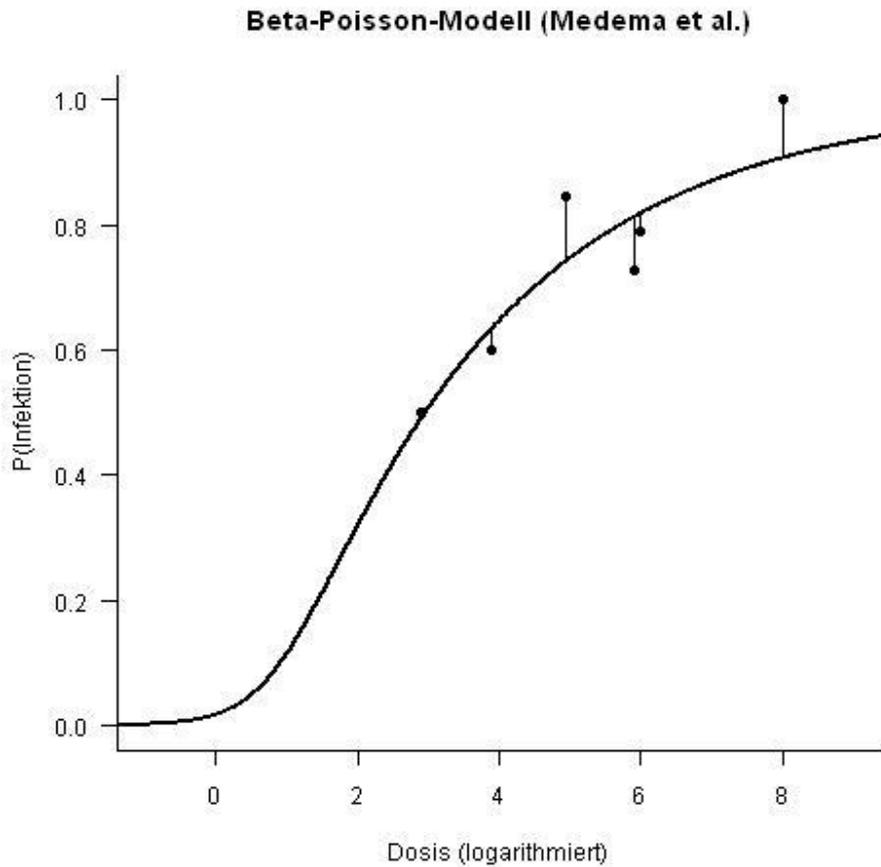
Die unter 4.2.1 vorgestellten Dosis- Wirkungsmodelle für Infektionen mit *Campylobacter spp.* werden hier verglichen und bewertet. Hierfür wird zum einen die Struktur der Residuen herangezogen, welche für die einzelnen Modellansätze im Folgenden vergleichend graphisch dargestellt sind. Weiterhin erfolgt eine „posthoc“ Modellgütebewertung, wobei das verwendete Gütemaß durch die Summe der quadratischen Abstände der Datenpunkte bestimmt wird. Das heißt, je näher der berechnete Wert bei 0 liegt umso besser ist die Anpassung des jeweiligen Modells an die Daten.

In der Abbildung 15 ist das von MEDEMA et al. (1996) geschätzte Exponentialmodell zusammen mit den zugrunde liegenden Daten des Erregerstammes A 3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) dargestellt. Nach Aussage von MEDEMA et al. (1996) zeige das berechnete Exponentialmodell keine befriedigende Anpassung an die Daten der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988). Dies wird deutlich, wenn man den Verlauf des Graphen des Exponentialmodells betrachtet und mit der Lage der zugrunde liegenden Datenpunkte vergleicht, auf denen die Parameterschätzung beruht. Der Verlauf des Graphen ist, mit Ausnahme des Datenpunktes der die höchste verabreichte Infektionsdosis darstellt, abweichend von der Lage der anderen Datenpunkte. Die eingezeichneten Residuen und das berechnete Gütemaß von 0,98 (vergleiche Tabelle 11) verdeutlichen ebenfalls die unbefriedigende Anpassung des Modells an die Datengrundlage.



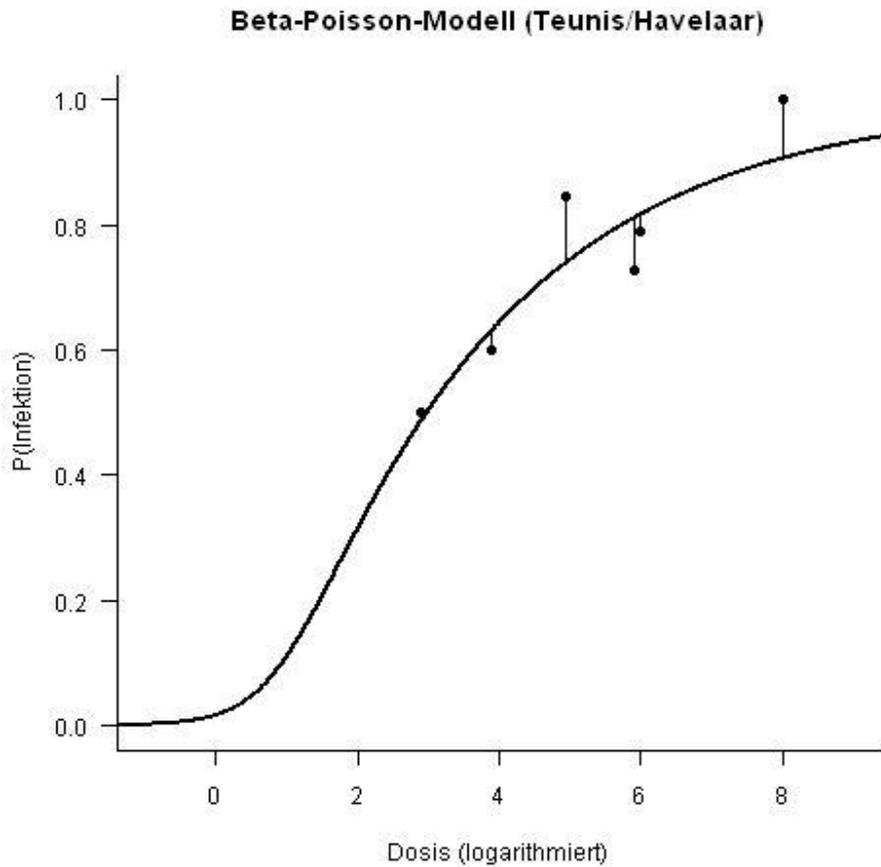
**Abbildung 15:** Exponentialmodell von MEDEMA et al. (1996) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen

Die Abbildung 16 zeigt das von MEDEMA et al. (1996) geschätzte Beta-Poisson-Modell zusammen mit den zugrunde liegenden Daten des Stammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988). MEDEMA et al. (1996) bezeichnen das Beta-Poisson-Modell als eine adäquate mathematische Beschreibung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die Daten aus der humanen Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988). Die eingezeichneten Residuen und das berechnete Gütemaß von 0,028 (vergleiche Tabelle 11) verdeutlichen, dass mit diesem geschätzten Dosis- Wirkungsmodell eine gute Anpassung an das zugrunde liegende Datenmaterial erreicht wird.



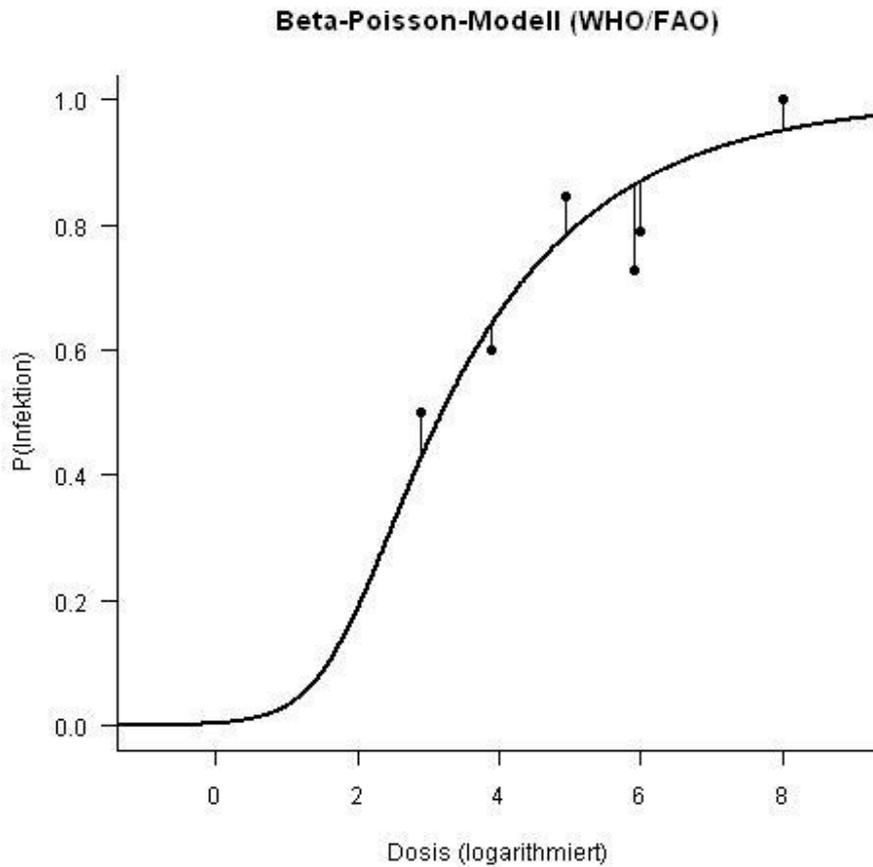
**Abbildung 16:** Beta-Poisson-Modell (MEDEMA et al. 1996) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen

Das von TEUNIS und HAVELAAR (2000) geschätzte Dosis- Wirkungsmodell, sowie die zugrundeliegenden Daten des Stammes A3249 der Studie von BLACK et al. (1988) sind in Graphik 17 dargestellt. Die eingezeichneten Residuen und das berechnete Gütemaß von 0,028 (vergleiche Tabelle 11) machen deutlich, dass mit diesem Modellansatz eine vergleichbar ähnlich gute Anpassung an das zugrunde liegende Datenmaterial erzielt wird wie mit dem Beta-Poisson-Modell von MEDEMA et al. (1996).



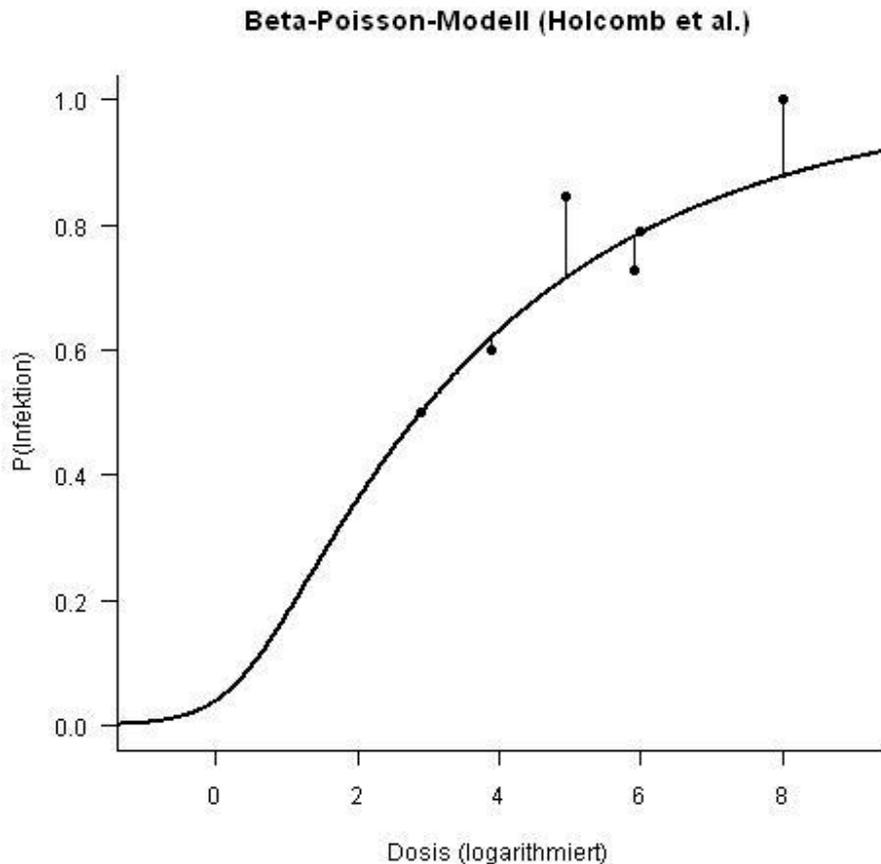
**Abbildung 17:** Beta-Poisson-Modell (TEUNIS und HAVELAAR, 2000) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen

Das im Rahmen der Risikobewertung für *Campylobacter* von der FAO/WHO (2003) vorgestellte Beta-Poisson-Modell ist in Graphik 18 dargestellt. Mit einem berechneten Gütemaß von 0,038 (vergleiche Tabelle 11) ist die Anpassung an die Daten etwas schlechter als bei den Dosis- Wirkungsmodellen 2 und 3.



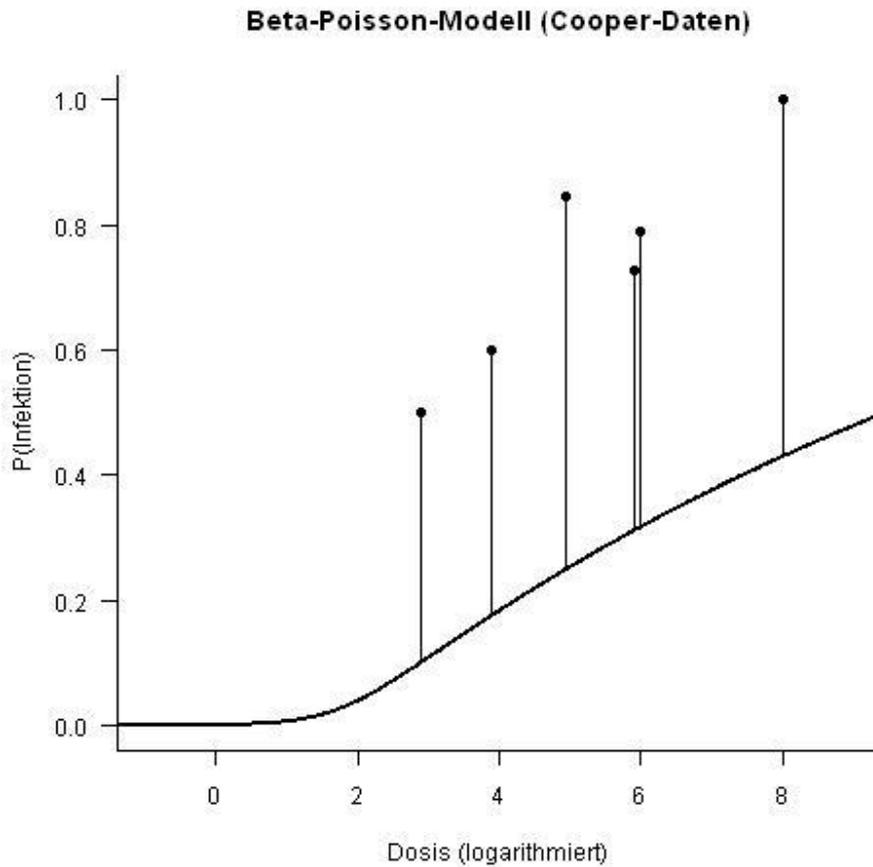
**Abbildung 18:** Beta-Poisson-Modell (FAO/WHO, 2002) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen

Die Graphik 19 zeigt das von HOLCOMB (1999) geschätzte Beta-Poisson-Modell zusammen mit den zugrunde liegenden Daten des Stammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988). Die eingezeichneten Residuen und das berechnete Gütemaß von 0,035 (vergleiche Tabelle 11) verdeutlichen, dass mit diesem geschätzten Dosis- Wirkungsmodell eine recht gute Anpassung an das zugrunde liegende Datenmaterial erreicht wird. Von den hier verglichenen Modellansätzen wird mit diesem die drittbeste Anpassung erreicht.



**Abbildung 19:** Beta-Poisson-Modell (HOLCOMB, 1999) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen

Das sechste Dosis- Wirkungsmodell, welches hier vergleichend bewertet wird ist das Beta-Poisson-Modell von ROSE und GERBA (1991). Diese Modellschätzung beruht als einzige nicht auf den Daten der Studie von BLACK et al. (1988). Für die Modellbewertung wurden hier allerdings die Daten des Stammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) herangezogen. Das geschätzte Modell ist in Graphik 20 dargestellt. Wie die eingezeichneten Residuen sowie das berechnete Gütemaß mit einem Wert von 1,41 (vergleiche Tabelle 11) zeigen, kann mit diesem Modellansatz keine befriedigende Anpassung an das Datenmaterial erreicht werden.



**Abbildung 20:** Beta-Poisson-Modell (ROSE und GERBA, 1991) und Datenpunkte des Erregerstammes A3249 aus der Studie von BLACK et al. (1988) mit Residuen

Die nachfolgende Tabelle fasst die oben bewerteten sechs Modelle nochmals zusammen.

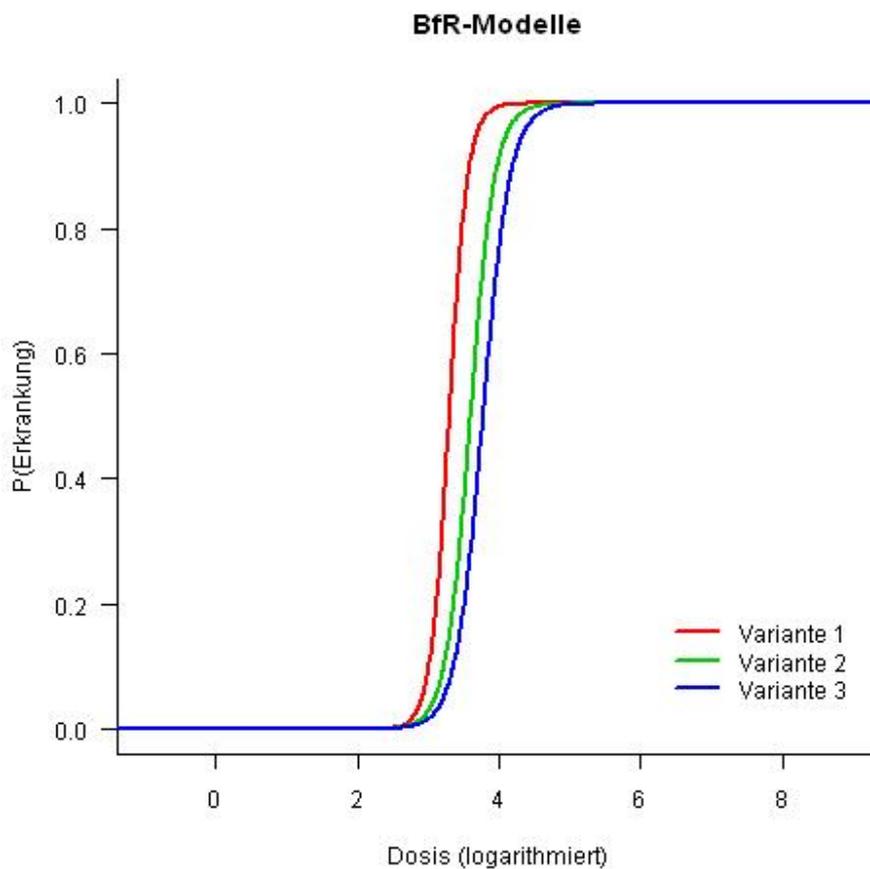
**Tabelle 11:** Berechnete Gütemaße ausgewählter Dosis- Wirkungsmodelle

Nr.	Dosis- Wirkungsmodell	Gütemaß
1.	Exponentialmodell MEDEMA et al. (1996)	0,982926496
2.	Beta-Poisson-Modell MEDEMA et al. (1996)	0,028741827
3.	Beta-Poisson-Modell TEUNIS/HAVELAAR (2000)	0,028848755
4.	Beta-Poisson-Modell FAO/WHO (2003b)	0,038352159
5.	Beta-Poisson-Modell HOLCOMB (1999)	0,035146534
6.	Beta-Poisson-Modell ROSE/GERBA (1991)	1,412373076

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

In den nachfolgenden weiteren Betrachtungen dieses Kapitels wird auch der in der deutschen Risikobewertung für *Camylobacter* (LUBER und BARTELT, 2005) verwendete Modellansatz mit berücksichtigt. Im Rahmen der hier vorgenommenen Modellbewertung konnte dieser Ansatz nicht mit einbezogen werden, da es sich bei den hier verglichenen Modellen um Infektionsmodelle handelt und der Modellansatz von LUBER und BARTELT (2005) ein Erkrankungsmodell ist und somit eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Gütebewertung nicht möglich ist. In Graphik 21 ist der graphische Verlauf von drei Varianten des Erkrankungsmodellansatzes, die auch in den weiteren eigenen Berechnungen verwendet werden, dargestellt.



**Abbildung 21:** Graphischer Verlauf von drei möglichen Varianten des Erkrankungsmodell von LUBER und BARTELT (2005)

## 5.2 Relatives Risiko

Die Vergleiche der Risikoschätzungen bei den verschiedenen Szenarien werden anhand des relativen Risikos dargestellt und diskutiert. Das relative Risiko ist ein Quotient von Risiken, wird auch als „Risk Ratio“ bezeichnet und gibt den multiplikativen Faktor an, um den sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht, wenn man einer definierten Exposition im Vergleich zu keiner Exposition unterliegt. Das relative Risiko ist im Allgemeinen als das Verhältnis des Risikos bei den Exponierten zum Risiko bei den NichtExponierten definiert und wird folgendermaßen dargestellt:

$$RR = \frac{P(K = 1 / E = 1)}{P(K = 1 / E = 0)} = \frac{P_{11}}{P_{10}} .$$

Dabei ist K=1 das Ereignis, dass eine Krankheit vorliegt, und E=1 das Vorliegen einer Exposition mit einem Risikofaktor bzw. E=0 das Nichtvorliegen einer Exposition.

Ein Risiko unter der Bedingung, dass man exponiert ist, kann als Wahrscheinlichkeit  $P_{11} = P(K=1/E=1)$  definiert werden. Als Risiko derer, die nicht exponiert sind, gilt  $P_{10} = P(K=1/E=0)$  (KREIENBROCK, SCHACH, 2004).

Im Rahmen dieser Arbeit stellt sich die Situation etwas anders dar, da hier angenommen wird, dass alle Personen generell immer exponiert sind. Daher gilt für E hier  $1 \geq E > 0$ . Es werden unterschiedliche Szenarien für die Exposition angenommen, die gemäß unterschiedlicher Expositionsverteilungen dargestellt werden. Unter 5.1.2 werden diese vorgestellt und diskutiert. Als Vergleichsgröße wird das mittlere relative Risiko herangezogen, welches hier modifiziert wie folgt definiert werden kann:

$$RR = \frac{P(K = 1 / E = E1)}{P(K = 1 / E = E2)} ,$$

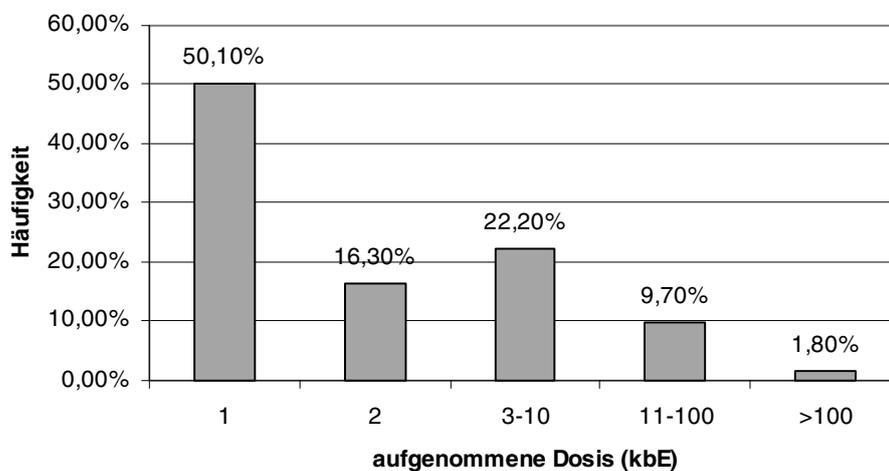
wobei E1 hier das Vorliegen einer Exposition mit einer Risikostufe E1 und E2 das Vorliegen einer Exposition mit einer Risikostufe E2 beschreibt.

### 5.2.1 Basismodell

Nach den Ergebnissen der Expositionsabschätzung des CARMA-Projektes (NAUTA et al., 2005) liegt die erwartete Expositionshäufigkeit zu *Campylobacter* spp. bei der Auf-

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

nahme einer Mahlzeit mit Hähnchenbrustfilet und Salat in den Niederlanden für Erwachsene bei 0,81% und für Kinder bei 0,67%. Bezogen auf die Gesamtheit der von der niederländischen Bevölkerung konsumierten Mahlzeiten mit Hähnchenbrustfilet und Salat liegt die Prävalenz kontaminierter Salatportionen bei 0,8%. Die Verteilung der aufgenommenen Dosen in diesen 0,8% positiven Mahlzeiten ist in der Graphik 22 dargestellt. Es zeigt sich hier, dass in den positiven Proben am häufigsten Dosismengen von 1 oder 2 KbE auftreten. In 1,8% des positiven Probenmaterials sind mehr als 100 KbE *Campylobacter*-Erreger enthalten. In Tabelle 12 sind die dargestellten Dosiswertkategorien in logarithmierten Einheiten dargestellt.



**Abbildung 22:** Verteilung der Keimzahlen in den positiven Proben

**Tabelle 12:** Darstellung der Dosiswerte in logarithmierten Einheiten

Aufgenommene Dosiswerte in kbE	Aufgenommene Dosiswerte in Log kbE
1 kbE	0 Log kbE
2 kbE	0,3 Log kbE
3-10 kbE	0,48 – 1 Log kbE
11-100 kbE	1,04 – 2 Log kbE
>100kbE	>2 Log kbE

Zur Herleitung der fiktiven Expositionsverteilung werden die dargestellten Häufigkeiten/relativen Häufigkeiten in Prozentpunkte einer "gestutzten Lognormalverteilung"

übersetzt. Dabei wird angenommen, dass 1% aller Mahlzeiten *Campylobacter*-spp.-positiv, d.h. kontaminiert sind. Die restlichen 99% der Mahlzeiten werden als nicht kontaminiert angenommen. Es wurde daher eine Verteilung mit folgenden Quantilen gesucht:

- der 99% -Punkt liegt ungefähr bei 0
- der 99,5% -Punkt liegt ungefähr bei 0,3
- der 99,8% -Punkt liegt ungefähr bei 1
- der 99,95%-Punkt liegt ungefähr bei 2

Die Daten stammen aus einer "gestutzten Lognormalverteilung", die so entsteht, dass die logarithmierten Erregerzahlen einer Normalverteilung entstammen, bei denen alle negativen Werte künstlich auf 0 gesetzt (gestutzt) werden. Eine so definierte Verteilung mit:

einem Erwartungswert                      EW = -3,5  
 und einer Standardabweichung        StA = 1.5

erfüllt z.B. die Verteilung der Nauta Daten. Wie in Tabelle 13 dargestellt, wurden ausgehend von dieser Basisvariante (gelb in der Tabelle markiert) verschiedene weitere Szenarien angenommen.

**Tabelle 13:** Szenarien verschiedener Expositionsverteilungen

Szenario	Parameter		Quantile									
	EW	StA	86,40%	90%	95%	98%	99%	99,50%	99,80%	99,95%	99,99%	99,999%
1	-3,5	1,5	0	0	0	0	1	2	7	27	120	789
2	-3,5	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	6
3	-3,5	2	0	0	1	4	14	45	180	1205	8670	107098
4	-2,5	1,5	0	0	1	4	10	23	66	273	1198	7895
5	-4,5	1,5	0	0	0	0	0	0	1	3	12	79
6	-4,5	2	0	0	0	0	1	4	18	121	867	10710
7	-2,5	1	0	0	0	0	1	1	2	6	17	58
8	-4,5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	-2,5	2	0	1	6	41	142	448	1804	12052	86703	1070981

(EW= Erwartungswert, StA= Standardabweichung)

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Wie bereits weiter oben erläutert beschreibt die Basisvariante (EW=-3,5, StdAbw=1,5) eine Expositionsverteilung, bei der 1% aller Mahlzeiten belastet sind. Die Werte in Tabelle 13 zeigen, dass bei Annahme des Basisszenarios, in einer von 100.000 Proben eine Belastung von 789 Erregern zu finden ist. In einer von 10.000 Proben tritt hier eine Belastung von 120 Erregern auf und so fort. Diese Basisvariante dient im Rahmen der eigenen Berechnungen als Vergleichsgrundlage für andere fiktive Szenarien von möglichen Expositionsverteilungen. Im Folgenden sollen die Besonderheiten der Vergleichszenarien kurz vorgestellt werden:

Die Variante 2 beschreibt ein Szenario mit einem Erwartungswert von -3,5 und einer Standardabweichung von 1. Auf Grundlage dieser Variante ergibt sich eine Expositionsverteilung bei der lediglich 0,05% aller Mahlzeiten belastet sind. Bei diesem Szenario sind die Belastungen der Proben mit Erregern im Vergleich zum Basisszenario deutlich geringer. So ist in einer von 100.000 Proben lediglich nur eine Kontamination mit einer Anzahl von 6 Erregern zu finden.

Dahingegen beschreibt die Variante 3 (Erwartungswert -3,5, Standardabweichung 2) ein Szenario bei dem 5% aller Mahlzeiten mit Erregern belastet sind. In einer von 100.000 Proben ist mit einer Belastung von 107.098 Erregern, in einer von 10.000 Proben mit 8.670 Erregern zu rechnen. Diese hohen Kontaminationen zeigen, dass die Variante 3 im Vergleich zur Basisvariante ein Szenario mit einer deutlich höheren Erregerexposition beschreibt.

Das Szenario der Variante 4 (Erwartungswert -2,5, Standardabweichung 1,5) beschreibt eine Expositionsverteilung bei der ebenfalls 5% aller Mahlzeiten kontaminiert sind. Mit einer Belastung von 7.895 Erregern in einer von 100.000 Proben bzw. 1.198 Erregern in einer von 10.000 Proben ist die Kontamination deutlich höher als in der Basisvariante aber geringer als in der Variante 3.

Die Variante 5 ist ein Szenario mit einem Erwartungswert von -4,5 und einer Standardabweichung von 1,5. Lediglich 0,2% aller Mahlzeiten sind mit Erregern belastet. In diesem Szenario ist eine von 100.000 Proben mit 79 Erregern und eine von 10.000 Proben mit 12 Erregern belastet. Somit ist die Erregerbelastung deutlich geringer als in der Basisvariante.

Wie in der Basisvariante so sind auch im sechsten Szenario 1% aller Mahlzeiten mit Erregern belastet. Die Verteilung wird in dieser Variante durch einen Erwartungswert von -4,5 und eine Standardabweichung von 2 definiert. Im Vergleich zum Basisszenario ist die Erregerbelastung in den einzelnen positiven Proben jedoch höher. So findet sich hier beispielsweise in einer von 100.000 Proben eine Belastung mit 10.710 und in einer von 10.000 Proben eine Kontamination mit 867 Erregern.

Auch die Variante 7 mit einem Erwartungswert von -2,5 und einer Standardabweichung von 1 beschreibt eine Verteilung bei der 1% aller Mahlzeiten kontaminiert sind. Im Vergleich zur Basisvariante ist hier die Erregerbelastung der Proben jedoch geringer. So ist in einer von 100.000 Proben eine Kontamination von 58 Erregern und in einer von 10.000 Proben eine Erregerbelastung von 17 usw. zu finden.

Das Szenario 8 mit einem Erwartungswert von -4,5 und einer Standardabweichung von 1 beschreibt eine Expositionsverteilung bei der lediglich 0,001% aller Mahlzeiten belastet sind. Im Vergleich zur Basisvariante ist hier die Erregerbelastung deutlich geringer, in einer von 100.000 Proben ist nur ein Erreger zu finden.

Die Variante 9 (Erwartungswert -2,5; Standardabweichung 2) beschreibt ein sehr extremes Szenario, da hier eine Expositionsverteilung zu Grunde liegt bei der 10% aller Mahlzeiten kontaminiert sind. So ist hier beispielsweise in einer von 100.000 Proben eine Belastung von 1.070.981 Erregern und in einer von 10.000 Proben eine Kontamination mit 86.703 Erregern zu finden. Die Erregerbelastung ist in diesem Szenario somit deutlich höher als in der Basisvariante aber auch als in allen anderen Szenarien.

### **5.2.2 Szenarien und Expositionsverteilungen**

Für die folgenden eigenen Berechnungen werden einige der bisher bereits vorgestellten Dosis-Wirkungsmodelle, die zur Einschätzung der Infektions- bzw. Erkrankungswahrscheinlichkeit von *Campylobacter* spp. entwickelt wurden, herangezogen. In der Tabelle 14 sind die verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle dargestellt. Das Exponentialmodell (Modell Nr. 1) und die verschiedenen Beta-Poisson-Modelle (Modelle 2 bis 6) wurden für die Berechnung der Infektionswahrscheinlichkeit durch die Aufnahme des Erregers *Campylobacter* spp. entwickelt. Das in der deutschen quantitativen Risikobewertung für

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

*Campylobacter* spp. verwendete Dosis-Wirkungsmodell berechnet dahingegen die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Dieser Modellansatz wird im Rahmen der eigenen Berechnungen in drei verschiedenen Varianten berücksichtigt, wobei jeweils andere prozentuale Werte für die aufgenommene Dosis (kbE), bei der eine 1%- bzw. 50%-Chance einer Erkrankung besteht, verwendet werden (vergleiche hierzu Modelle 7 bis 9). Im Folgenden werden die Modelle jeweils mit der zugeordneten Modellnummer 1 bis 9 bezeichnet.

**Tabelle 14:** Übersicht über die für die Szenarien verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle

Nr.	Modell	geschätzte Funktion
Infektionsmodelle		
1.	Exponentialmodell (MEDEMA et al. (1996))	$P(Inf) = 1 - e^{-3,52 \times 10^{-6} * Dosis}$
2.	Beta-Poisson-Modell MEDEMA et al. (1996)	$P(Inf) = 1 - \left(1 - \frac{Dosis}{7,59}\right)^{-0,145}$
3.	Beta-Poisson-Modell TEUNIS/HAVELAAR (2000)	$P(Inf) = 1 - \left(1 - \frac{Dosis}{8,007}\right)^{-0,145}$
4.	Beta-Poisson-Modell FAO/WHO (2002)	$P(Inf) = 1 - \left(1 - \frac{Dosis}{59,95}\right)^{-0,21}$
5.	Beta-Poisson-Modell HOLCOMB (1999)	$P(Inf) = 1 - \left(1 - \frac{Dosis}{2,46}\right)^{-0,12}$
6.	Beta-Poisson-Modell ROSE/GERBA (1991)	$P(Inf) = 1 - \left(1 - \frac{Dosis}{55}\right)^{-0,039}$

Erkrankungsmodelle		
7.	BfR-Modell – Variante 1 LUBER et al. (2005)	$P(D) = \left[ \left( \frac{2000}{Dosis} \right)^{\frac{\log(99)}{\log(2000/500)}} + 1 \right]^{-1}$
8.	BfR-Modell – Variante 2 LUBER et al. (2005)	$P(D) = \left[ \left( \frac{4000}{Dosis} \right)^{\frac{\log(99)}{\log(4000/650)}} + 1 \right]^{-1}$
9.	BfR-Modell – Variante 3 LUBER et al. (2005)	$P(D) = \left[ \left( \frac{6000}{Dosis} \right)^{\frac{\log(99)}{\log(6000/800)}} + 1 \right]^{-1}$
Verwendete Notation: P(Inf) = Infektionswahrscheinlichkeit, P(D)=Wahrscheinlichkeit eines Individuums zu erkranken in Abhängigkeit von der Höhe der aufgenommenen Dosis D(%), Dosis= aufgenommene Dosis (kbE)		

Wie bereits weiter oben angedeutet, kann durch verschiedene Managementmaßnahmen Einfluss auf Lage- und Streuungsparameter der jeweiligen Verteilungsfunktion genommen werden und damit auch auf die darauf basierende Risikoschätzung. Risikomanagementmaßnahmen werden im Rahmen des Lebensmittelproduktionsprozesses ergriffen, um das Expositionsrisiko in der Gesamtbevölkerung gegenüber dem betreffenden Erreger im produzierten Lebensmittel zu verringern. Das Unterlassen von dererlei Maßnahmen hat den umgekehrten Effekt zur Folge und die Erregerbelastung im Lebensmittel steigt. Managementmaßnahmen, die eine Veränderung des mittleren Kontaminationsniveaus des produzierten Lebensmittels bedingen, beeinflussen die Größe des Erwartungswertes der Expositionsverteilung. Durch Veränderungen der Produkthomogenität wird Einfluss auf die Streuung der Verteilungsfunktion genommen. So kann etwa durch die Einführung einer neuen Technologie oder eines zusätzlichen Produktionsschrittes im Rahmen des Lebensmittelproduktionsprozesses eine bessere Produktqualität und damit eine geringere Belastung des produzierten Lebensmittels erreicht werden. Diese Managementmaßnahme hat einen positiven Einfluss auf die Lage der Expositionsverteilung, da das Risiko einer Exposition abnimmt und somit auch das Risiko zu erkranken. Die Durchführung von zusätzlichen Kontroll- und Qualitätssicherungsmaß-

nahmen im Produktionsprozess ist ebenfalls als Risikomanagementmaßnahme zu sehen. Ziel ist es hierbei, eine einheitlichere Produktproduktion zu erreichen und damit die Qualität der Produktion anzupassen. Diese Maßnahme führt dazu, dass die Streuung der Expositionsverteilung verringert wird und somit ebenfalls die Exposition der Bevölkerung sinkt und damit auch das Risiko zu erkranken.

### **5.3 Eigene Berechnungen**

#### **5.3.1 Vorgehen bei den Berechnungen**

Die zuvor hergeleitete fiktive Expositionsverteilung gibt exemplarisch eine mögliche Dosis-Verteilung des Erregers *Campylobacter* spp. im Lebensmittel wieder. Die Risikoschätzung verknüpft die Expositionswahrscheinlichkeit mit einem Dosis-Wirkungsmodell. Dabei wird von einer funktionalen Beziehung ausgegangen, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis ansteigt (vergleiche hierzu ausführliche Erläuterungen in Kapitel 3.1.1.1.4).

Im Folgenden werden Risikoschätzungen auf Grundlage der in Tabelle 14 beschriebenen neun Dosis-Wirkungsmodelle vorgenommen. Dabei werden zum einen die unterschiedlichen Risikoschätzungen verglichen, die sich bei Anwendung der unterschiedlichen Dosis- Wirkungsmodelle ergeben. Zum anderen werden verschiedene Szenarien berechnet und diskutiert, in denen die Lage- und Streuungsparameter der Expositionsverteilung verändert wurden. Die Berechnungen wurden mit dem Softwareprogramm S-Plus 6.2 durchgeführt. In S-Plus wurde ein Programm entwickelt, mit dem die Risikoschätzungen durchgeführt wurden.

Für den Vergleich der Ergebnisse der Berechnungen sind einheitliche Berechnungsgrundlagen notwendig. Lediglich das Dosis-Wirkungsmodell, welches in der deutschen quantitativen Risikobewertung für *Campylobacter* spp. verwendet wurde, berechnet direkt die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Modelle Nr. 7-9). Das beschriebene Exponentialmodell (Modell Nr. 1) und die verschiedenen Beta-Poisson-Modelle (Modelle Nr. 2-6) wurden für die Berechnung der Infektionswahrscheinlichkeit entwickelt. Die Parameterschätzungen für die Infektionswahrscheinlichkeit dieser Modelle basieren, außer bei

dem Modell von ROSE und GERBA (1991), auf den Daten der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988). Für die Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gegebener Infektion wird für die Modelle folgende Beziehung angenommen:

$$P_{Erk/Inf} = 0,33$$

Diese Annahme, nach der die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach stattgefundener Infektion ein Drittel der Infizierten umfasst, beruht auf Beobachtungen zu Erkrankungszahlen aus der Studie von BLACK et al. (1988). Da in der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) 29 der 89 infizierten Individuen erkrankten, leiteten HAVELAAR et al. (2000) diese Beziehung ab und verwendeten diese auch für Berechnungen der Erkrankungswahrscheinlichkeit im Rahmen der niederländischen quantitativen Risikobewertung für *Campylobacter* (NAUTA et al., 2005).

Das Dosis-Wirkungsmodell zur Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit stellt sich daher folgendermaßen dar:

$$P_{Erk}(Dosis) = P_{Inf}(Dosis) * P_{Erk/Inf}(Dosis)$$

Für die Errechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit  $P_{Erk}$  des Exponentialmodells gilt somit:

$$P_{Erk} = 1 - e^{-3,52 * Dosis} * 0,33 \text{ (Modell 1)}$$

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit  $P(Erk)$  der Beta-Poisson-Modelle errechnet sich somit folgendermaßen:

$$P_{Erk} = 1 - \left(1 - \frac{Dosis}{\beta}\right)^{-\alpha} * 0,33 \text{ (Modelle 2-7)}$$

Zur Berechnung der Risikoschätzungen wird die Expositionsverteilung mit dem jeweiligen Dosis-Wirkungsmodell multipliziert, hiervon wird das Integral gebildet und anschließend mit der hier angenommenen Populationsgröße von 100.000 Personen multipliziert.

Das Ergebnis dieser Berechnungen gibt die geschätzte Anzahl an Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner an.

### 5.3.2 Berechnete Varianten

Die zuvor unter 5.2.1 als Basismodell eingeführte Lognormalverteilung mit einem Mittelwert von  $EW = -3,5$  und einer Standardabweichung von  $StA = 1,5$  stellt als fiktiv gewählte Expositionsverteilung eine Variante dar, die der niederländischen Expositionsverteilung des CARMA-Projektes (NAUTA et al., 2005) sehr nahe kommt. Dieses Basismodell dient bei den eigenen Berechnungen als Grundvariante (Variante 1), hiermit werden alle anderen berechneten Szenarien bzw. Varianten vorrangig verglichen. Die auf Basis dieser Expositionsverteilung berechneten Risikoschätzungen für Erkrankungen an *Campylobacteriose* werden zunächst für die zuvor beschriebenen neun Dosis-Wirkungsmodelle (Modelle 1-9) miteinander verglichen. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse verschiedener Expositionsszenarien mit veränderten Lage- und Streuungsparametern diskutiert.

Die folgende Tabelle 15 gibt einen Überblick über die berechneten Risikoschätzungen. Insgesamt wurden neun verschiedene Varianten berechnet. In der Variante 1 werden auf Grundlage des Basismodells der Expositionsverteilung mit den Parameterwerten  $EW = -3,5$  und  $StA = 1,5$  und den verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen 1-9 die Erkrankungswahrscheinlichkeiten geschätzt, die sich auf Grundlage der Anwendung der verschiedenen Modellansätze ergeben. Den Modellen 1-9 wird in der Tabelle dabei jeweils eine Modellbezeichnung zugeordnet, die auch in nachfolgender Diskussion verwendet wird. Diese Kurzbezeichnungen sollen verdeutlichen, welches Dosis-Wirkungsmodell gemeint ist. Beim Modell 1 handelt es sich um das Exponentialmodell. Daher wurde hier die Kurzbezeichnung Expo gewählt. Die Modelle 2 bis 6 sind unterschiedliche Beta-Poisson-Modelle, diese werden mit BP 1 bis 6 bezeichnet. Die Modelle 7-9 stellen drei verschiedene Varianten des im Rahmen der deutschen quantitativen Risikobewertung verwendeten Modellansatzes dar. Diese werden hier mit BfR 1 bis 3 bezeichnet.

Die Varianten 2 bis 9 beschreiben Szenarien mit im Vergleich zur Basisvariante veränderten Lage- und/oder Streuungsparametern. Auf Grundlage dieser verschiedenen Szenarien wurden Risikoschätzungen für alle beschriebenen neun Dosis- Wirkungsmodellansätze berechnet.

**Tabelle 15:** Übersicht zu den berechneten Risikoschätzungen  
(Erkrankungsfälle pro 100.000)

	Varianten																	
	1 (Basismodell)		2		3		4		5		6		7		8		9	
	EW	-3,5	EW	-3,5	EW	-3,5	EW	-2,5	EW	-4,5	EW	-4,5	EW	-2,5	EW	-4,5	EW	2,5
	StA	1,5	StA	1	StA	2	StA	1,5	StA	1,5	StA	2	StA	1	StA	1	StA	2
Expo (Modell 1)	0,0142		0,0005		0,7198		0,1377		0,0014		0,0991		0,0052		0,0001		4,5310	
BP 1 (Modell 2)	30,5471		2,7316		161,4799		153,875		4,8288		44,1159		24,3226		0,2810		497,7071	
BP 2 (Modell 3)	29,3381		2,5926		156,9921		148,6154		4,6150		42,7187		23,1602		0,2664		485,8019	
BP 3 (Modell 4)	8,4173		0,5144		70,5037		51,6157		1,1277		16,6800		4,9686		0,0517		250,6450	
BP 4 (Modell 5)	58,0984		6,7136		242,5765		260,9013		10,1850		71,7339		55,0982		0,7117		691,9759	
BP 5 (Modell 6)	1,7425		0,1042		15,5346		10,8799		0,2308		3,5949		1,0083		0,0105		56,7322	
BfR 1 (Modell 7)	0,3807		0,0000		36,7095		6,7175		0,0143		5,3794		0,0010		0,0000		198,7712	
BfR 2 (Modell 8)	0,1849		0,0000		22,5918		3,4686		0,0066		3,1503		0,0005		0,0000		128,8422	
BfR 3 (Modell 9)	0,1207		0,0000		16,8882		2,3395		0,0042		2,2884		0,0004		0,0000		99,2639	

### 5.3.2.1 Ergebnisse der Variante 1 (Basismodell)

Ein Vergleich der berechneten Inzidenzen bei den verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen in Tabelle 15 zeigt in der Variante 1 (Basismodell), dass die erwarteten Erkrankungsfälle mit berechneten Werten von unter 1 Erkrankten bis zu 58 Erkrankten pro 100.000 verzehrten Mahlzeiten erheblich streuen. Die berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit bei der fiktiv angenommenen Grundvariante ist bei dem Exponentialmodell mit 0,142 Erkrankten/pro 100.000 verzehrte Mahlzeiten am geringsten. Bei allen drei Varianten des vom BfR verwendeten Dosis-Wirkungsmodells ergeben sich bei Annahme dieser Expositionsverteilung ebenfalls Erkrankungszahlen von unter einer Person pro 100.000 Einwohner.

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Bei Betrachtung der fünf verwendeten Beta-Poisson-Modelle zeigt sich, dass mit berechneten Inzidenzen von 1,7425 Erkrankten/100.000 bis zu 58,0984 Erkrankten/100.000 auch hier erhebliche Unterschiede zwischen den berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten bestehen. Dabei weist das Modell 5 von ROSE und GERBA (1991) die geringste berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit auf. Dieses Modell beruht im Gegensatz zu den anderen verwendeten Beta-Poisson-Modellen nicht auf Parameterschätzungen für die von BLACK et al. (1988) veröffentlichten Daten, sondern auf Schätzungen für Daten von COOPER et al. (1984). Unter den Modellen, deren Parameterschätzungen auf der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) beruhen, weist das Beta-Poisson-Modell 3 mit 8,4173 geschätzten Erkrankungen pro 100.000 Einwohner den geringsten Wert auf. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass dieses Dosis-Wirkungsmodell auf einer Parameterschätzung basiert, die auf Grundlage von humanen Infektionszahlen zu zwei verschiedenen Stämmen von *Campylobacter* vorgenommen wurde. Beide Stämme wurden in der Verabreichungsstudie von Black et al. (1988) untersucht, allerdings wurde lediglich im Rahmen der quantitativen Risikobewertung der FAO/WHO (2003b) eine gepoolte Parameterschätzung für das Dosis-Wirkungsmodell vorgenommen. Die übrigen drei Beta-Poisson-Modelle beruhen auf Parameterschätzungen humaner Infektionszahlen eines einzelnen Stammes (A3249). Die berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit liegt bei dem von TEUNIS und HAVELAAR (2000) entwickelten Beta-Poisson-Modell bei 29,3381 Erkrankten/100.000 und bei dem Modell von MEDEMA et al. (1996) bei 30,5471 Erkrankten/100.000. Somit liegen die berechneten Wahrscheinlichkeiten bei diesen beiden Modellen sehr dicht beieinander. Bei Anwendung des Dosis-Wirkungsmodells von HOLCOMB et al. (1999) liegt der errechnete Wert bei 58,0984 Erkrankten/100.000. Die berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit, die sich auf Grundlage des Beta-Poisson-Modells 3 ergibt, welches in der quantitativen Risikobewertung der FAO/WHO (2003b) verwendet wurde, ist somit deutlich geringer als die Erkrankungswahrscheinlichkeit, die sich auf Grundlage des Beta-Poisson-Modells 1 ableiten lässt. Dieses letztere Modell wurde in der dänischen, kanadischen und niederländischen Risikobewertung verwendet.

Die bestehenden Größenunterschiede zwischen den auf Grundlage der Expositionsverteilung der Basisvariante berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten sollen hier kurz an einem Beispiel verdeutlicht werden. So ist die höchste berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 58,0984 Erkrankten/100.000 Einwohner (Beta-Poisson-Modell 4) mehr

als 4000-mal größer als die, die auf Grundlage des Exponentialmodells berechnet wurde. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sowohl die Parameterschätzungen des Exponentialmodells als auch die für das Beta-Poisson-Modell 4 auf der gleichen Datengrundlage basieren.

Die Erkrankungswahrscheinlichkeiten, die auf Grundlage der drei Varianten des BfR-Dosis-Wirkungsmodells berechnet wurden, ergeben Werte zwischen 0,1207 und 0,3807 Erkrankten/100.000 Einwohner. Diese Werte liegen deutlich unter den Erkrankungswahrscheinlichkeiten, die mit den Beta-Poisson-Modellen errechnet wurden. So ist bei der BfR-Variante 3 die Erkrankungswahrscheinlichkeit um ein 253-faches geringer, bei der BfR-Variante 2 um ein 165-faches und bei der BfR-Variante 1 um ein 80-faches geringer als beim Beta-Poisson-Modell 1.

Die Bandbreite der Risikoschätzungen, die sich bei der Verwendung der verschiedenen Dosis-Wirkungsmodelle auf Grundlage der Expositionsverteilung des Basismodells ergibt, verdeutlicht, mit welcher Unsicherheit diese Schätzungen verbunden sind. Daher ist eine zuverlässige Quantifizierung bzw. Schätzung des „absoluten Risikos“ nicht möglich. Die Unsicherheiten werden dabei zum einen durch die Wahl der Modellklasse und durch die Herkunft der verwendeten Datengrundlage bedingt, zum anderen durch die Varianz des Schätzers.

In der folgenden Tabelle 16 sind die Werte der berechneten Erkrankungsfälle der Variante 1 (Basisvariante) für die verschiedenen Dosis-Wirkungsmodelle in der ersten Zahlenspalte dargestellt. Da die Werte der Basisvariante als Grundlage für den Vergleich mit den berechneten Szenarien 2 bis 9 dienen, werden die hier berechneten Risikoschätzungen der jeweiligen Modelle als 100% angenommen. So können die Ergebnisse der Risikoschätzungen der einzelnen Modelle jeweils in prozentualer Veränderung angegeben werden.

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 16:** Erwartete Erkrankungsfälle in Variante 1 (Basismodell) als Bezugswerte für die Vergleichsszenarien 2-9

Modelle	Variante 1 (EW=-3,5; StA=1,5)	
	Erkrankungsfälle	%
Expo 1	<b>0,0142</b>	100%
Beta-Pois 1	<b>30,5471</b>	100%
Beta-Pois 2	<b>29,3381</b>	100%
Beta-Pois 3	<b>8,4173</b>	100%
Beta-Pois 4	<b>58,0984</b>	100%
Beta-Pois 5	<b>1,7425</b>	100%
BfR 1	<b>0,3807</b>	100%
BfR 2	<b>0,1849</b>	100%
BfR3	<b>0,1207</b>	100%

Die Tabelle 17 gibt eine Gesamtübersicht über die Ergebnisse der Berechnungen zum relativen Risiko der einzelnen Szenarien. Für die Bestimmung des relativen Risikos wurden jeweils die berechneten Risikoschätzungen der Varianten 2 bis 9 der neun verschiedenen Dosis-Wirkungsmodelle durch das Risiko der korrespondierenden Basisvariante geteilt. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der einzelnen Varianten im Einzelnen diskutiert.

**Tabelle 17:** Gesamtübersicht über die berechneten relativen Abweichungen der einzelnen Varianten im Verhältnis zu Basisvariante (Risiko Variante x/Risiko Basisvariante)

Modelle	Relatives Risiko der einzelnen Varianten im Verhältnis zur Basisvariante							
	2	3	4	5	6	7	8	9
Expo1	0,0352	50,6901	9,6971	0,0986	6,9789	0,3662	0,0070	319,0845
BP1	0,0894	5,2863	5,0373	0,1581	1,4442	0,7962	0,0092	16,2931
BP2	0,0884	5,3511	5,0656	0,1573	1,4561	0,7894	0,0091	16,5587
BP3	0,0611	8,3760	6,1321	0,1340	1,9816	0,5903	0,0061	29,7773
BP4	0,1156	4,1753	4,4907	0,1753	1,2347	0,9484	0,0122	11,9610
BP5	0,0598	8,9151	6,2438	0,1325	2,0630	0,5787	0,0060	32,5579
BfR1	0,0000	96,4263	17,6451	0,0376	14,1303	0,0026	0,0000	522,1203
BfR2	0,0000	122,1839	18,7593	0,0357	17,0379	0,0027	0,0000	696,8210
BfR3	0,0000	139,9188	19,3828	0,0348	18,9594	0,0033	0,0000	822,4018

### 5.3.2.2 Ergebnisse der Variante 2

Im Szenario 2 wurde die Basisvariante dahingehend verändert, dass der Streuungsparameter StA um -0,5 gesenkt wird. Der Lageparameter EW bleibt unverändert. Die Senkung des Streuungsparameters und die sich damit ergebende Änderung der Expositionsverteilung kann, sofern technisch möglich, das Ergebnis von Managementmaßnahmen sein, die auf eine einheitlichere und damit auch sicherere Produktproduktion abzielen. Dieses Ziel kann durch zusätzliche Kontroll- oder Testmaßnahmen im Ablauf des Lebensmittelproduktionsprozesses erreicht werden. Durch eine erhöhte Kontrolldichte im gesamten Produktionsprozess oder bei einzelnen Produktionsschritten können mikrobiell belastete Ausgangs-, Zwischen- oder Endprodukte zu einem höheren Anteil detektiert werden. Aufgrund der Kontroll- und Testergebnisse können ebenfalls Rückschlüsse auf die Erregereinträge bei den einzelnen Prozessschritten gezogen werden.

In der folgenden Tabelle 18 ist in der ersten Spalte das relative Risiko dargestellt, das sich durch die Division des Risikos der Variante 2 durch das Risiko der Basisvariante ergibt. In der zweiten Spalte ist das berechnete Risiko der Variante 2 im Verhältnis zur Basisvariante in Prozent angegeben. Die dritte Spalte gibt die relative Veränderung des Risikos im Verhältnis zur Basisvariante in Prozent an.

**Tabelle 18:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 2 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 2 (EW=-3,5; StA=1)		
	Relatives Risiko (Risiko Variante 2/Risiko Basisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	0,0352	3,52%	- 96,48%
Beta-Pois 1	0,0894	8,94%	-91,06%
Beta-Pois 2	0,0884	8,84%	-91,16%
Beta-Pois 3	0,0611	6,11%	-93,89%
Beta-Pois 4	0,1156	11,56%	-88,44%
Beta-Pois 5	0,0598	5,98%	-94,02%
BfR 1	0,0000	<0,01%	- >99,99%
BfR 2	0,0000	<0,01%	- >99,99%
BfR3	0,0000	<0,01%	->99,99%

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

---

Wie die erste Spalte der Tabelle 18 zeigt, ist das relative Risiko für alle Modellvarianten der Variante 2  $<1$ . Damit ist das berechnete Erkrankungsrisiko bei allen Modellen im Vergleich zur Basisvariante geringer. Die Bandbreite der relativen Risikowerte liegt zwischen 0,0000 (BfR1, BfR2, BfR3) und 0,1156 (BP4). Sofern Risikomanagementmaßnahmen, die einen positiven Effekt auf die Homogenität der produzierten Lebensmittel haben, im Produktionsprozess umsetzbar sind, verringert sich die Streuung der Expositionsverteilung. Die durch die Variante 2 beschriebene fiktive Verteilung geht mit einer deutlich geringeren Belastung der Mahlzeiten insgesamt und auch in den einzelnen positiven Proben einher als die Basisvariante. Durch diese Expositionsverteilung wird ein Szenario abgebildet bei dem nur 0,05% der Mahlzeiten belastet sind und die Belastung in einer von 100.000 Proben deutlich geringer als in der Variante 1 (vgl. hierzu auch Tabelle 15). Dies hat zur Folge, dass das berechnete Risiko bei allen verwendeten Dosis-Wirkungsmodellen im Vergleich zur Basisvariante deutlich geringer ist (vgl. hierzu auch Tabelle 16). Allerdings unterscheiden sich die auf Grundlage der Variante 2 mit den verschiedenen Modellansätzen berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten erheblich. Die Unterschiede sollen im Folgenden anhand des relativen Risikos und der relativen Veränderungen im Vergleich zu den Ergebnissen der Basisvariante diskutiert werden. Eine vergleichsweise große relative Veränderung ist bei den Dosis-Wirkungsmodellen BfR1, BfR2 und BfR3 zu beobachten. Hier ist eine Abnahme des Risikos um mehr als -99,99% im Vergleich zur Basisvariante zu beobachten. Auf Grundlage der Variante 2 ergibt sich für diese drei Modelle eine berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit nahe 0. Die vergleichsweise geringste relative Veränderung ist bei dem BP4 Modell mit -88,44% zu beobachten. Die bei den BP-Modellen 1 und 2 festgestellten Risikoreduktionen sind ähnlich, so hat sich das relative Risiko im Vergleich zur Basisvariante auf 8,94% bzw. 8,84% des Ausgangswertes reduziert.

Für das in der kanadischen, dänischen und niederländischen Risikobewertung für *Campylobacter* spp. verwendete Dosis-Wirkungsmodell Beta-Poisson 1 ergibt sich auf Grundlage der Variante 2 eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 2,7316 Erkrankten/100.000 Einwohner. Im Vergleich hierzu liegt das berechnete Erkrankungsrisiko bei dem von der FAO/WHO verwendeten Modell bei 0,5144 Erkrankten/100.000 Einwohner.

Die Diskussion der berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten und der relativen Risikoveränderungen im Vergleich zur Basisvariante machen deutlich, dass durch die

Senkung des Streuungsparameters bei allen Risikoschätzungen eine große Risikoreduktion zu beobachten ist. Der Modellansatz, der im Rahmen der deutschen Risikobewertung für *Campylobacter* spp. verwendet wird, reagiert allerdings deutlich ausgeprägter auf die vorgenommene Parameterveränderung als die beiden Beta-Poisson-Modelle, die in den anderen Risikobewertungen verwendet wurden.

### 5.3.2.3 Ergebnisse der Variante 3

In diesem Szenario wird der Streuungsparameter StA im Vergleich zur Basisvariante um +0,5 auf 2 erhöht. Der Lageparameter EW bleibt unverändert. Das auf Grundlage dieser Expositionsverteilung berechnete Erkrankungsrisiko ist bei allen verwendeten Dosis-Wirkungsmodellen höher als das auf Basis der Grundvariante berechnete. Wie bereits zuvor erwähnt, ist der Verlauf der Expositionsverteilung als Ergebnis der Maßnahmen zu verstehen, die im Rahmen des Risikomanagements im Produktionsprozess ergriffen worden sind. Fehlende bzw. unzureichende Risikomanagementmaßnahmen im Bereich der Lebensmittelkontrolle wirken sich negativ auf die Qualität der produzierten Lebensmittel aus und führen zu einer inhomogeneren Produktproduktion. Diese größeren Qualitätsunterschiede können dadurch bedingt sein, dass weniger Kontrollen im Produktionsprozess durchgeführt werden oder dass die definierten Grenzwerte der mikrobiellen Erregerbelastung vergleichsweise höher sind und somit auch die Belastung des produzierten Lebensmittels. Eine negative Veränderung der Produkthomogenität kann somit eine Erhöhung der Streuung der Verteilungsfunktion bedingen. Im fiktiven Szenario der dritten Variante wird von einer Expositionsverteilung ausgegangen, bei der 5% aller Mahlzeiten belastet sind. Somit ist im Vergleich zur Basisvariante die Belastung der Speisen und auch die der einzelnen Proben deutlich höher (vgl. hierzu auch Tabelle 15).

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 19:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 3 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 3 (EW=-3,5; StA=2)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 3/RisikoBasisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	50,6901	5069,01%	+4969,01%
Beta-Pois 1	5,2863	528,63%	+428,63%
Beta-Pois 2	5,3511	535,11%	+435,11%
Beta-Pois 3	8,3760	837,60%	+737,60%
Beta-Pois 4	4,1753	417,53%	+317,53%
Beta-Pois 5	8,9151	891,51%	+791,51%
BfR 1	96,4263	9642,63%	+9542,63%
BfR 2	122,1839	12218,39%	+12118,39%
BfR3	139,9188	13991,88%	+13891,88%

Bei allen Dosis-Wirkungsmodellen ergeben die Berechnungen auf Basis der Expositionsverteilung der Variante 3 eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit als die der Basisvariante (vgl. hierzu auch Tabelle 15). Die Tabelle 19 gibt einen Überblick über das relative Risiko und die relativen prozentualen Veränderungen der Variante 3 im Vergleich zur Basisvariante. Die Bandbreite der relativen Risiken bei den verschiedenen Modellen reicht von Werten von einem 4,1743-fach (BP4) höheren bis zu einem 139,9188-fach (BfR3) höheren Risiko als in der Basisvariante. Die Erhöhung des Streuungsparameters in Variante 3 führt zu relativen Veränderungen der berechneten Wahrscheinlichkeiten um 317,53% - 13.891,88%. Dabei sind die größten Veränderungen bei den vom BfR im Rahmen der deutschen quantitativen Risikobewertung für *Campylobacter* spp. verwendeten Dosis- Wirkungsmodellen zu beobachten. Die errechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten liegen hier bei 36,7095 Erkrankten/100.000 Einwohner (BfR 1), 22,5918 Erkrankten/100.000 Einwohner (BfR 2) und 16,8882 Erkrankten/100.000 Einwohner (BfR 3) und sind um 9.542,63% (BfR 1), 12.118,39% (BfR 2) bzw. um 13.891,88% (BfR 3) im Vergleich zur Grundvariante angestiegen. Im Vergleich hierzu haben sich bei den anderen beiden in quantitativen Risikobewertungen verwendeten Dosis-Wirkungsmodellen die Erkrankungswahrscheinlichkeiten um 428,63% (Beta-Pois 1) und um 737,60% (Beta-Pois 3) erhöht. Wie die Ergebnisse zeigen, führt die Parameteränderung bei allen verwendeten Dosis-Wirkungsmodellen zu einem Anstieg der be-

rechneten Erkrankungswahrscheinlichkeit. Allerdings bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Größe des prozentualen Anstiegs. Das im Rahmen der deutschen quantitativen Risikobewertung verwendete Modell zeigt einen vielfach höheren Anstieg des berechneten Risikos als die Beta-Poisson-Modelle 1 und 3, die in den anderen veröffentlichten Risikobewertungen für *Campylobacter* verwendet wurden.

### 5.3.2.4 Ergebnisse der Variante 4

In der Variante 4 ist der Lageparameter EW, im Vergleich zur Basisvariante, um +1 auf -2,5 erhöht worden. Der Streuungsparameter StA bleibt unverändert. Auf Grundlage dieser Parameterwerte ergibt sich eine fiktive Expositionsverteilung bei der wie bereits auch in der dritten Variante 5% aller Mahlzeiten mit Erregern kontaminiert sind. Die Erregerbelastung in ausgewählten Proben ist hier ebenfalls deutlich höher als in der Basisvariante aber geringer als in dem dritten Szenario (vgl. auch hierzu Tabelle 15).

Wie die Ergebnisse in Tabelle 15 zeigen, führt diese Parameteränderung bei allen Modellen zu einer Erhöhung des Risikos im Vergleich zur Basisvariante. Diese Risikoerhöhung ist auf eine vergleichsweise höhere Erregerbelastung der produzierten Lebensmittel zurückzuführen. Der im Vergleich zur Basisvariante erhöhte Lageparameter kann als Ausdruck eines vergleichsweise schlechteren Risikomanagements im Produktionsprozess interpretiert werden. Die schlechtere Qualität der produzierten Lebensmittel kann auf unzureichende Managementmaßnahmen wie z.B. Fehlen von Stichprobenplänen oder Monitoringsystemen zurückgeführt werden. Im Rahmen der Produktion von Hähnchenfleisch ist hier etwa vorstellbar, dass kein Herdenmonitoring stattfindet. Sofern die Einführung solcher Maßnahmen im Produktionsprozess umsetzbar ist, könnte die Erregerbelastung verringert werden und damit die Produktqualität erhöht werden.

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 20:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 4 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 4 (EW=-2,5; StA=1,5)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 4/RisikoBasisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	9,6971	969,72%	+869,72%
Beta-Pois 1	5,0373	503,73%	+403,73%
Beta-Pois 2	5,0656	506,56%	+406,56%
Beta-Pois 3	6,1321	613,21%	+513,21%
Beta-Pois 4	4,4907	449,07%	+349,07%
Beta-Pois 5	6,2438	624,38%	+524,38%
BfR 1	17,6451	1764,51%	+1664,51%
BfR 2	18,7593	1875,93%	+1775,93%
BfR 3	19,3828	1938,28%	+1838,28%

Die berechneten Werte für das relative Risiko der Variante 4 im Vergleich zur Basisvariante zeigen, dass das Risiko hier bei den Modellen 4,4907- (BP4) bis 19,3828- (BfR3) mal höher ist als in der Basisvariante. Zwischen den Werten der berechneten relativen Risiken bestehen in Abhängigkeit von dem verwendeten Modellansatz wiederum deutliche Unterschiede. So führt die Erhöhung des Mittelwertes bei den drei BfR-Modellen zu einem relativen Anstieg der Erkrankungswahrscheinlichkeit zwischen 1.664,51% und 1.838,28%. Damit ist mit der Anwendung dieses Modells eine deutlich größere prozentuale Veränderung der berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeit verbunden als mit den Beta-Poisson-Modellen 1 und 3, die in den anderen quantitativen Risikobewertungen für *Campylobacter* spp. verwendet werden. Hier verändert sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit um 403,73% (Beta-Pois 1) und 613,21% (Beta-Pois 3). Die Parameterveränderung führt somit bei dem vom BfR verwendeten Dosis-Wirkungsmodell zu einem 2,5- bis 4-fach höheren prozentualen Anstieg des Risikos, als es bei den anderen Modellen der Fall ist, die in Risikobewertungen für *Campylobacter* verwendet wurden.

#### *5.3.2.5 Ergebnisse der Variante 5*

In dem Szenario der Variante 5 hat der Lageparameter EW den Wert -4,5. Damit ist der Erwartungswert um -1 niedriger als in der Basisvariante. Der Streuungsparameter StA bleibt unverändert. Wie Tabelle 21 zeigt, führt die Verringerung des Lageparameters bei allen Dosis-Wirkungsmodellen zu einer relativen Abnahme des Risikos im Vergleich zur Basisvariante. Die Erregerbelastung des produzierten Lebensmittels ist hier somit geringer. Um eine Qualitätssteigerung der produzierten Lebensmittel zu erreichen, können einerseits neue Technologien eingeführt werden oder auch weitere regelmäßige Kontroll- oder Prüfschritte im Produktionsprozess etabliert werden. Sofern die Ergreifung solcher positiver Risikomanagementmaßnahmen im Rahmen des Produktionsprozesses möglich ist, kann Einfluss auf den Lageparameter der Expositionsverteilung genommen werden. Der Erwartungswert sinkt dadurch. Ein Vergleich der Variante 5 mit der Variante 4 zeigt, dass hier genau der gegenteilige Effekt zu beobachten ist. So können seitens des Risikomanagements gezielt Maßnahmen ergriffen werden, um die Lage der Expositionsverteilung und damit die tolerierte Erregerkonzentration in den verzehrten Mahlzeiten und das hiermit im Zusammenhang stehende Erkrankungsrisiko in der Zielpopulation zu beeinflussen. Im Vergleich zur Basisvariante ist hier die Anzahl kontaminierter Mahlzeiten insgesamt geringer, sie liegt lediglich bei 0,2%. Auch die Erregerbelastung in einer von 100.000 Proben ist geringer als in der Variante 1 (vgl. hierzu auch Tabelle 15).

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 21:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 5 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 5 (EW=-4,5; StA=1,5)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 5/RisikoBasisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	0,0986	9,86%	-90,14%
Beta-Pois 1	0,1581	15,81%	-84,19%
Beta-Pois 2	0,1573	15,73%	-84,27%
Beta-Pois 3	0,1340	13,40%	-86,60%
Beta-Pois 4	0,1753	17,53%	-82,47%
Beta-Pois 5	0,1325	13,25%	-86,75%
BfR 1	0,0376	3,76%	-96,24%
BfR 2	0,0357	3,57%	-96,43%
BfR3	0,0348	3,48%	-96,52%

Die berechneten Werte für das relative Risiko bei der Variante 5 zeigen, dass dieses bei allen Dosis-Wirkungsmodellen deutlich niedriger ist als in der Basisvariante. Auch hier ist die Bandbreite der berechneten relativen Risikowerte der verschiedenen Modellansätze, mit Werten zwischen 0,0348 (BfR3) und 0,1753 (BP4), sehr unterschiedlich.

Die größten relativen Veränderungen des relativen Risikos im Vergleich zur Basisvariante sind wiederum bei den Modellansätzen des BfR zu beobachten. Hier bewirkt die Senkung des Erwartungswertes eine relative Abnahme des Risikos um etwa -96%. Beim Exponentialmodell liegt die relative Veränderung bei etwa 90%. Die vergleichsweise niedrigsten relativen Veränderungen mit Werten von -82,47% (BP4) bis -86,6% (BP3) sind bei den Beta- Poisson-Modellen zu beobachten.

### 5.3.2.6 Ergebnisse der Variante 6

Im Vergleich zur Grundvariante ist in der Variante 6 der Lageparameter EW um -1 auf -4,5 gesenkt. Der Streuungsparameter StA wird um 0,5 auf den Wert 2 erhöht. Somit wurden in dieser Variante erstmals Veränderungen an beiden Parametern vorgenommen. Auf Grundlage dieser Expositionsverteilung ergeben sich bei allen Dosis-Wirkungsmodellen im Vergleich zur Basisvariante relativ höhere Risiken. Somit ist die

Erregerkonzentration des produzierten Lebensmittels hier vergleichsweise höher als in dem Produkt, welches im Rahmen des Produktionsprozesses hergestellt wird, der die Basis für die Expositionsverteilung der Grundvariante liefert. Bereits unter 5.3.2.5 wurde erläutert, dass eine Lageveränderung der Expositionsverteilung durch Managementmaßnahmen wie die Einführung von neuen Technologien oder weiteren Produktionsschritten beeinflusst werden kann. Diese Maßnahmen beeinflussen die Qualität des produzierten Lebensmittels positiv und führen zu einer Senkung des Lageparameters. Wie die Ergebnisse der Variante 5 zeigen, kann bei technisch möglicher Umsetzbarkeit, durch entsprechende Risikomanagementmaßnahmen die Lage der Expositionsverteilung verändert und dadurch auch eine Verringerung des Risikos erreicht werden.

Neben der Änderung des Lageparameters wurde in dieser Variante im Vergleich zur Basisvariante auch der Streuungsparameter erhöht. Unter 5.3.2.3 konnte gezeigt werden, dass eine isolierte Erhöhung des Streuungsparameters für die Produktproduktion bedeutet, dass die hergestellten Produkte inhomogener sind. Damit ist eine höhere Erregerbelastung der produzierten Lebensmittel verbunden. Wie die Berechnungen der Variante 3 gezeigt haben, ergibt sich auf Grundlage dieser Expositionsverteilung bei allen verwendeten Modellen ein höheres Risiko zu erkranken als in der Basisvariante. Wie bereits erläutert, wird eine höhere Streuung dadurch bedingt, dass im Rahmen des Produktionsprozesses große Unterschiede zwischen den produzierten Produkten bestehen. Durch die Einführung von Kontrollmaßnahmen könnte dem entgegengewirkt werden und eine einheitlichere Produktqualität erreicht werden. Die Ergebnisse der Risikoschätzungen, die auf Grundlage der Expositionsverteilung der Variante 6 (mit geringem Lage- und höherem Streuungsparameter) berechnet wurden, machen deutlich, dass der Effekt der Veränderung des Streuungsparameters dominiert. Im Folgenden soll kurz exemplarisch ein Szenario aufgezeigt werden, welche Managementmaßnahmen ergriffen worden sein könnten, die dann zu dieser Expositionverteilung führen können. So ist vorstellbar, dass im Rahmen der Produktion von Hähnchenfleisch ein zusätzlicher Verarbeitungsschritt eingeführt worden ist, der die Fleischqualität erhöht und zu einer Verminderung des mittleren Kontaminationsniveaus führt (Effekt – Senkung des Lageparameters). Auf der anderen Seite wird seitens des Risikomanagements die Anzahl der durchgeführten Kontrollen erniedrigt (Effekt – Erhöhung der Streuung). Durch die Kontrollabnahme werden die produzierten Lebensmittel inhomogener. Insgesamt überwiegt der negative Einfluss der fehlenden Kontrollmaßnahmen den positiven Effekt des zu-

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

sätzlichen Produktionsschrittes und somit sinkt insgesamt die Qualität des Produktes, was gleichbedeutend mit erhöhter Erregerbelastung des Lebensmittels ist. Aufgrund der Parameterwerte der Variante 6 ergibt sich eine Expositionsverteilung bei der ebenso wie in der Basisvariante 1% aller Mahlzeiten mit Erregern belastet sind. Die Belastung in den einzelnen positiven Proben ist jedoch deutlich höher. So findet sich hier beispielsweise in einer von 100.000 Proben eine Belastung mit 10.710 und in einer von 10.000 Proben eine Kontamination mit 867 Erregern.

**Tabelle 22:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 6 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 6 (EW=-4,5; StA=2)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 6/RisikoBasisvariante)	Absolute Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	6,9789	697,89%	+597,89%
Beta-Pois 1	1,4442	144,42%	+44,42%
Beta-Pois 2	1,4561	145,61%	+45,61%
Beta-Pois 3	1,9816	198,16%	+98,16%
Beta-Pois 4	1,2347	123,47%	+23,47%
Beta-Pois 5	2,0630	206,31%	+106,31%
BfR 1	14,1303	1413,03%	+1313,03%
BfR 2	17,0379	1703,79%	+1603,79%
BfR 3	18,9594	1895,94%	+1795,94%

Die Ergebnisse der Berechnungen für die Variante 6 zeigen, dass das relative Risiko bei allen Dosis-Wirkungsmodellen hier größer ist als in der Basisvariante. Dabei liegen die berechneten Werte für das relative Risiko zwischen 1,2347 (BP4) und 18,9594 (BfR3). Somit sind auch hier große Unterschiede hinsichtlich der relativen Risikoänderungen bei den verschiedenen Dosis-Wirkungsmodellen zu beobachten. Die größten relativen Veränderungen sind auch hier wiederum bei den drei Varianten des in der deutschen Risikobewertung verwendeten Dosis-Wirkungsmodells zu beobachten. Hier ist eine relative Veränderung um 1.313,03% (BfR 1), 1.603,79% (BfR 2) und 1.795,94% (BfR 3) des Wertes der Grundvariante zu beobachten. Im Vergleich dazu haben sich die Werte bei den Beta-Poisson-Modellen nur um 44,42% (Beta-Pois 1) und 98,16% (Beta-Pois 3) im

Vergleich zur Grundvariante erhöht. Somit reagiert das im Rahmen der deutschen Risikobewertung verwendete Dosis-Wirkungsmodell deutlich stärker auf die vorgenommenen Parameterveränderungen als die Beta-Poisson-Modelle, die in den anderen Risikobewertungen für *Campylobacter* Anwendung finden.

### *5.3.2.7 Ergebnisse der Variante 7*

Im Vergleich zur Basisvariante wurde hier der Lageparameter EW um +1 auf -2,5 erhöht. Der Streuungsparameter StA wird um 0,5 auf den Wert 1 gesenkt. Wie bereits in Variante 6 werden auch hier beide Parameterwerte verändert, allerdings jeweils genau in die entgegengesetzte Richtung. Die Berechnungen aller Dosis-Wirkungsmodelle, die auf Grundlage dieser Expositionsverteilung vorgenommen wurden, zeigen, dass das Risiko zu erkranken im Vergleich zur Basisvariante geringer ist (vgl. hierzu auch Tabelle 5.5). In der Variante 4 konnte gezeigt werden, wodurch eine Erhöhung des Lageparameters beeinflusst werden kann. Die Risikomanagementmaßnahmen, mit denen Einfluss auf die Lage der Verteilung genommen wird, sind hier vergleichsweise schlechter als in der Basisvariante. So kann eine schlechtere Qualität der produzierten Lebensmittel dadurch bedingt sein, dass ein Monitoringsystem etwa im Bereich der Herdenüberwachung fehlt und somit die Erregerbelastung im Endprodukt höher ist.

Wie bereits in Variante 6 erläutert, kann hingegen die Einführung von zusätzlichen Kontrollmaßnahmen oder Stichproben im Rahmen des Produktionsprozesses zu einer einheitlicheren Produktproduktion führen. Durch diese Maßnahmen kann die Erregerbelastung der produzierten Lebensmittel gesenkt werden und dies führt zu einer Senkung der Streuung der Expositionsverteilung. Die Ergebnisse der Risikoberechnung dieser Variante zeigen, dass der Effekt, der durch die Streuungssenkung und damit durch eine einheitlichere Produktproduktion erreicht wird, den Effekt, der durch die Erhöhung des Lageparameters bedingt wird, über treffen. Die Expositionsverteilung, die sich aufgrund der Parameterwerte der Variante 7 ergibt beschreibt wie die Basisvariante eine Verteilung bei der 1% aller Mahlzeiten mit Erregern belastet sind. Allerdings ist hier die Erregerbelastung in den einzelnen Proben jedoch geringer (vgl. hierzu auch Tabelle 15).

**Tabelle 23:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 7 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 7 (EW=-2,5; StA=1)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 7/RisikoBasisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	0,3662	36,62%	-63,38%
Beta-Pois 1	0,7962	79,62%	-20,38%
Beta-Pois 2	0,7894	78,94%	-21,06%
Beta-Pois 3	0,5903	59,03%	-40,97%
Beta-Pois 4	0,9484	94,84%	-5,16%
Beta-Pois 5	0,5787	57,87%	-42,13%
BfR 1	0,0026	0,26%	-99,74%
BfR 2	0,0027	0,27%	-99,73%
BfR3	0,0033	0,33%	-99,67%

Wie die berechneten relativen Risikowerte in Tabelle 23 zeigen, ist das berechnete Risiko bei allen Dosis-Wirkungsmodellen in der Variante 7 geringer als bei der Grundvariante. Dabei ist der größte Risikounterschied beim Modell BfR1 und der geringste beim Modell BP4 zu beobachten. Die größten relativen Veränderungen sind bei den drei Varianten des BfR-Modells zu beobachten. Hier hat sich Wahrscheinlichkeit zu erkranken um -99,74% (BfR 1), -99,73% (BfR 2) und -99,67% (BfR 3) in Relation zu Grundvariante vermindert. Bei den beiden Beta-Poisson-Modellen, die in den anderen Risikobewertungen verwendet werden, sinkt die Erkrankungswahrscheinlichkeit um -20,38% (Beta-Pois 1) und um -40,97% (Beta-Pois 3). Die großen Unterschiede in der Höhe der prozentualen Veränderung können darauf zurückgeführt werden, dass das vom BfR verwendete Dosis-Wirkungsmodell vergleichsweise deutlich stärker auf Änderungen des Streuparameters reagiert als die Beta-Poisson-Modelle. In den Varianten 2 und 3, in denen jeweils nur der Streuparameter verändert wurde, konnten bereits ebenfalls bei den 3 Varianten des BfR-Modells vergleichsweise größere relative Veränderungen beobachtet werden, als es bei den Beta-Poisson-Modellen der Fall war.

### 5.3.2.8 Ergebnisse der Variante 8

Bei der Variante 8 wird der Lageparameter EW um -1 auf -4,5 gesenkt. Der Streuungsparameter StA wird um 0,5 auf den Wert 1 gesenkt. Die Berechnungen auf Grundlage dieser Variante ergeben für alle verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle eine deutlich geringere Erkrankungswahrscheinlichkeit als die, die auf Basis der Grundvariante berechnet wurde. In dem Szenario der Variante 5 konnte bereits gezeigt werden, dass Risikomanagementmaßnahmen, die den Herstellungsprozess positiv beeinflussen, indem sie das mittlere Kontaminationsniveau des produzierten Lebensmittels senken, eine Verringerung des Lageparameters bedingen. Sofern es technisch umsetzbar ist kann durch die Einführung von zusätzlichen Kontrollmaßnahmen im Rahmen des Lebensmittelproduktionsprozesses eine einheitlichere Produktproduktion erreicht werden. Diese Managementmaßnahme führt, wie in Variante 2 bereits erläutert wurde, zu einer Verringerung des Streuungsparameters. Somit wird in der Variante 8 ein fiktives Szenario betrachtet, in der die seitens des Risikomanagements ergriffenen Maßnahmen zu einer Risikoreduktion geführt haben. Die ergriffenen Maßnahmen zur Steigerung der Qualität des Produktionsprozesses und des Produktes führen im fiktiven Beispielsfall als Ergebnis zu den beschriebenen Parameterveränderungen. Die produzierten Lebensmittel sind im Vergleich zu denen der Basisvariante homogener und sicherer. Das Szenario 8 beschreibt eine Expositionsverteilung bei der lediglich 0,001% aller Mahlzeiten belastet sind, damit ist es im Vergleich zu allen anderen Szenarien dasjenige mit der geringsten Erregerbelastung in den Proben. So ist hier in einer von 100.000 Proben nur ein Erreger zu finden (vgl. Tabelle 15). Aufgrund dieser vergleichsweise sehr geringen Belastung der Mahlzeiten ist fraglich, ob die Herstellung solch „sicherer Lebensmittel“ technisch möglich ist und ob die hierfür zusätzlich anfallenden Produktionskosten in Relation zum zusätzlichen Nutzen gerechtfertigt werden können.

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 24:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 8 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 8 (EW=-4,5; StA =1)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 8/RisikoBasisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	0,0070	0,70%	-99,30%
Beta-Pois 1	0,0092	0,92%	-99,08%
Beta-Pois 2	0,0091	0,91%	-99,09%
Beta-Pois 3	0,0061	0,61%	-99,39%
Beta-Pois 4	0,0122	1,22%	-98,78%
Beta-Pois 5	0,0060	0,60%	-99,40%
BfR 1	0,0000	<0,00%	>99,99%
BfR 2	0,0000	<0,00%	>99,99%
BfR3	0,0000	<0,00%	>99,99%

Die Berechnungen zum relativen Risiko zeigen bei diesem Szenario, dass das Risiko hier bei allen Modellvarianten deutlich geringer ist als in der Basisvariante. Die Bandbreite reicht hier von Werten zwischen 0,0000 (BfR1, BfR2, BfR3) und 0,0122 (BP4). Die relativen Veränderungen zeigen, dass das Risiko bei allen Modellen um mehr als -98,5% geringer ist als in der Basisvariante. Sofern ein kombinierter Einsatz von Risikomanagementmaßnahmen, die zum einen auf die Verringerung des Kontaminationsniveaus und zum anderen auf eine homogene Produktproduktion abzielen, in der Realität umsetzbar ist, könnte hierdurch eine deutlich höhere Risikoreduktion erreicht werden als durch selektiv wirkende Maßnahmen, wie sie bei den Varianten 2 und 5 der Fall beschrieben wurden.

Die vergleichsweise größten relativen Veränderungen im Vergleich zur Basisvariante sind auch hier bei den drei Modellvarianten BfR1, BfR2 und BfR3 zu beobachten. Bei allen drei Varianten dieses Modells hat sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Grundvariante um mehr als -99,99% vermindert. Im Vergleich dazu zeigen die Beta-Poisson-Modelle eine relative Veränderung um -99,08% (Beta-Pois 1), 99,09 (Beta-Pois 2) und von -99,39% (Beta-Pois 3), 98,78% (Beta-Pois 4) und 99,4 (Beta-Pois 5).

### *5.3.2.9 Ergebnisse der Variante 9*

Der Lageparameter EW wird in der Variante 9 um +1 auf -2,5 erhöht. Der Streuungsparameter StA wird um 0,5 auf den Wert 2 erhöht. Die Ergebnisse der Berechnungen in Tabelle 25 zeigen, dass das relative Risiko im Vergleich zur Basisvariante für alle Dosis-Wirkungsmodelle deutlich erhöht ist. In den Varianten 3 und 4 konnte bereits gezeigt werden, dass die jeweils alleinige Erhöhung des Lage- oder des Streuungsparameters zu einer Risikoerhöhung führt. Das erhöhte Risiko könnte auf fehlenden bzw. unzureichenden Risikomanagementmaßnahmen im Rahmen des Herstellungsprozesses beruhen. Bedingt hierdurch kann dann sowohl die Qualität des Fertigungsprozesses als auch die der produzierten Lebensmittel vergleichsweise deutlich schlechter sein als in der Basisvariante. Dies hat eine höhere Erregerbelastung des hergestellten Produktes zur Folge. Eine Erhöhung beider Parameterwerte kann somit insgesamt einen höheren Risikoanstieg zur Folge haben, als es bei der alleinigen Erhöhung eines Parameters der Fall ist. Unter Umständen ist es somit möglich, dass sich die negativen Effekte von schlechteren Risikomanagementmaßnahmen in verschiedenen Bereichen des Produktionsprozesses addieren und somit insgesamt zu einem höheren Risiko führen. Die Variante 9 beschreibt ein sehr extremes Szenario, da hier eine Expositionsverteilung zu Grunde liegt bei der 10% aller Mahlzeiten kontaminiert sind. Die Erregerbelastung in den einzelnen Proben ist in diesem Szenario deutlich höher als in der Basisvariante und in allen anderen Szenarien (vgl. Tabelle 15).

## 5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Tabelle 25:** Relatives Risiko und relative prozentuale Veränderungen der Variante 9 im Vergleich zur Basisvariante

Modelle	Variante 9 (EW=-2,5; StA=2)		
	Relatives Risiko (RisikoVariante 9/RisikoBasisvariante)	Relative Veränderung auf (bezogen auf die Basisvariante)	Relative Veränderung um (bezogen auf die Basisvariante)
Expo 1	319,0845	31908,45%	+31808,45%
Beta-Pois 1	16,2931	1629,31%	+1529,31%
Beta-Pois 2	16,5587	1655,87%	+1555,87%
Beta-Pois 3	29,7773	2977,73%	+2877,73%
Beta-Pois 4	11,9610	1191,04%	+1091,04%
Beta-Pois 5	32,5579	3255,79%	+3155,79%
BfR 1	522,1203	52212,03%	+52112,03%
BfR 2	696,8210	69682,10%	+69582,10%
BfR3	822,4018	82240,18%	+82140,18%

Die Ergebnisse für das berechnete relative Risiko zeigen bei diesem Szenario bei allen Modellansätzen ein deutlich höheres relatives Risiko im Vergleich zur Basisvariante. Die berechneten Werte variieren auch hier stark zwischen den einzelnen Modellansätzen mit einer Bandbreite von Werten zwischen 11,9610 (BP4) bis 822,4018 (BfR3). Wiederum sind die größten relativen Veränderungen bei den drei Varianten des vom BfR verwendeten Dosis-Wirkungsmodells zu beobachten. Hier sind relative Veränderungen um 52.112,03% (BfR 1), 69.582,10% (BfR 2) und 82.140,18% (BfR 3) im Vergleich zur Grundvariante aufgetreten. Bei den beiden anderen, im Rahmen von quantitativen Risikobewertungen für *Campylobacter* spp. benutzten Beta-Poisson-Modellen, hat sich die Wahrscheinlichkeit zu erkranken um 1.529,31% (Beta-Pois 1) und 2.877,73% (Beta-Pois 3) erhöht.

### **5.4 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse der eigenen Berechnungen**

Anhand der durchgeführten Berechnungen konnte empirisch an einem Beispiel aufgezeigt werden, dass die Risikoschätzungen, die auf Grundlage der Expositionsverteilung für verschieden Dosis- Wirkungsmodelle berechnet wurden, sehr heterogen sind. Die vorgenommenen Schätzungen der Basisvariante für die verschiedenen Modellansätze ergeben sehr unterschiedliche Ergebnisse für die berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten. So sind die berechneten Wahrscheinlichkeiten beim Exponentialmodell (Expo) und bei dem vom BfR gewählten Modellansatz (Modelle BfR 1-3) wesentlich geringer als bei den Beta-Poisson-Modellen (BP1-5). Darüberhinaus variieren auch die berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten innerhalb eines Modelltyps sehr stark. Dies wird beim Vergleich der Ergebnisse, die auf Grundlage der verschiedenen Beta-Poisson-Modelle berechnet wurden, deutlich (vgl. hierzu auch Tabelle 5.3). Die großen Unterschiede in den berechneten Risiken sind insbesondere daher erstaunlich, da die Modelle Expo, Beta-Pos 1, 2 und 4 alle auf der gleichen Datengrundlage von BLACK et al. (1988) basieren und dort lediglich die berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten, die mit den Beta-Poisson-Modellen 1 und 2 berechnet wurden, ähnliche Werte aufweisen. Die hohe Variabilität in den berechneten Werten verdeutlicht, dass die Risikoschätzung mit einem hohen Maß an Unsicherheit verbunden ist. Somit ist eine zuverlässige Quantifizierung des „absoluten“ Risikos bei der Verwendung eines einzelnen Modellansatzes nicht möglich.

In den vorgestellten Szenarien 2-9 wurden die Einflüsse der Ergreifung bzw. Nichtergreifung von Risikomanagementmaßnahmen auf die Parameter Erwartungswert und Streuung untersucht. Anhand der fiktiv gewählten Varianten konnte gezeigt werden, dass sich aufgrund von vorgenommenen Parameterveränderungen eine Änderung der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der betrachteten Zielpopulation im Vergleich zur Basisvariante ergibt. Durch die Ergreifung von Maßnahmen, die der Verbesserung der Produkt-homogenität dienen oder solchen, die Einfluss auf das mittlere Kontaminationsniveau des Produktes nehmen, kann die Qualität des produzierten Lebensmittels positiv beeinflusst werden. Dieser positive Effekt kann allerdings nur dann erzielt werden, wenn diese Maßnahmen in der Realität auch technisch durchführbar sind.

Weiterhin konnte im Rahmen der eigenen Berechnungen gezeigt werden, dass die verschiedenen Modellansätze unterschiedlich stark auf die Parameteränderungen der Expositionsfunktion reagieren. Auffällig ist, dass bei allen Szenarien die drei Varianten des BfR-Modells die vergleichsweise größten relativen Risikoveränderungen im Vergleich zur Basisvariante aufweisen. Die zweitgrößten Veränderungen sind in allen Szenarien bei dem Exponentialmodell zu beobachten. Berechnungen auf Grundlage der Beta-Poisson-Modelle 1 und 2 ergeben in allen Varianten sehr ähnliche Werte für die berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten und somit auch für die relativen Risikoveränderungen im Vergleich zur Grundvariante. Die größten relativen Veränderungen des Risikos sind bei der Variante 9 zu beobachten. Die Erhöhung des Lage- und des Streuungsparameters, die durch fehlende Risikomanagementmaßnahmen hinsichtlich der Produkthomogenität als auch des mittleren Kontaminationsniveaus bedingt ist, führt zu dem vergleichsweise höchsten Anstieg des relativen Risikos im Vergleich zur Grundvariante.

Insgesamt haben die vorgestellten Szenarien gezeigt, welche positiven oder negativen Auswirkungen das Ergreifen bzw. das Unterlassen von Risikomanagementmaßnahmen auf die Entwicklung der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der betrachteten Zielpopulation haben können. Allerdings ist die Veränderung des geschätzten Risikowertes, die durch das Eintreten bzw. Ausbleiben von Managementmaßnahmen beeinflusst wird, je nach dem betrachteten Modellansatz sehr unterschiedlich. Auch hier wird aufgrund der hohen Variabilität der Risikoschätzungen in den einzelnen Szenarien deutlich, dass auf Grundlage einer einzigen Modellvariante keine validen Aussagen über die Wirkungen von Risikomanagementmaßnahmen auf die tatsächliche Risikoentwicklung möglich sind.

Die eigenen Berechnungen haben eindrücklich gezeigt, dass mit der Auswahl eines Modellansatzes für die Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit ein hohes Maß an Unsicherheit verbunden ist. Wenn mit einem Modell ein absolutes Risiko spezifiziert werden soll, ergeben sich Unsicherheiten einerseits durch die Spezifikation des Modells und andererseits durch die Varianz des Schätzers. Die Unsicherheit der Modellspezifikation ergibt sich dabei aufgrund der Wahl der Modellklasse und der Herkunft der Eingangsdaten.

Im Rahmen der eigenen Berechnungen wurden Risikoschätzungen auf Grundlage ausgewählter Modellansätze für *Campylobacter ssp.* durchgeführt, wobei die verglichenen Modelle nicht einheitlich spezifiziert sind. So gehören die verwendeten Modelle teilweise unterschiedlichen Modellklassen (u.a. Exponentialmodell, Beta-Poisson-Modell) an und beruhen zumindest teilweise auf unterschiedlichen Eingangsdaten (BLACK Studie, 1988; Expertenmeinungen, etc.). Durch die unterschiedliche Modellspezifikation ergibt sich bei den berechneten Risikoschätzungen ein hohes Maß an Unsicherheit. Die Unsicherheit wird weiterhin durch die Varianz des Schätzers bestimmt, wobei hier zu überprüfen ist, ob die Unterschiede im zufälligen Rahmen liegen, oder es sich um signifikante Unterschiede handelt.

Seitens des Robert Koch Instituts wurden im Jahr 2007 in Deutschland 66.107 Erkrankungsfälle von *Campylobacter*-Enteritiden registriert, wobei es sich bei der Mehrzahl um lebensmittelassoziierte Fälle handelt. Auf Grundlage der eigenen Berechnungen für die Basisvariante ergeben sich für die verschiedenen Dosis- Wirkungsmodelle Erkrankungswahrscheinlichkeiten von 11 bis 46.478 Erkrankten, bezogen auf 80 Millionen Einwohner (vergleiche hierzu Tabelle 1 im Anhang). Somit entsprechen die berechneten Werte der Beta-Poisson-Modelle 4 (46.478 Erkrankte/80 Millionen Einwohner), 1 (24.437 Erkrankte/80 Millionen Einwohner) und 2 (23.470 Erkrankte/80 Millionen Einwohner) am ehesten der gemeldeten Anzahl an *Campylobacter*-Enteritiden erkrankten Personen in Deutschland. Die auf Grundlage der anderen Modelle berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten liegen deutlich unter der Anzahl der in Deutschland seitens des ROBERT KOCH INSTITUT (2006) erfassten Erkrankungsfälle. Bedenkt man zudem, dass im Rahmen der offiziellen Meldung sicher eine erhebliche Unterregistrierung der wahren Fallzahlen erfolgt, so dürften im Sinn dieser empirischen Validierung, diese Modelle derzeit als nicht angemessen zu bezeichnen sein.

Die vergleichende Modellbewertung von ausgewählten Dosis- Wirkungsmodellen unter Abschnitt 5.1 hat gezeigt, dass die Schätzung der Beta-Poisson Modellen von MEDEMA et al. (1996) und von TEUNIS und HAVELAAR (2000) die beste Anpassung an die Daten der Studie von BLACK et al. (1988) darstellen. Dahingegen wird mit den Schätzungen für das Exponentialmodell von MEDEMA et al. und das Beta-Poisson Modell keine befriedigende Anpassung erreicht. Das Dosis- Wirkungsmodell, welches in der deutschen Risikobewertung von LUBER und BARTELT (2005) verwendet wurde, konnte im

Modellvergleich nicht mit berücksichtigt werden, da es sich um ein Erkrankungsmodell handelt und es sich bei den anderen um Infektionsmodelle handelt.

Die Ergebnisse der eigenen Berechnungen stützen somit die eingangs aufgestellte These, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung in einem Risikobewertungsmodell für *Campylobacter* einen sehr unsicheren Parameter darstellt. Wie auch FAZIL et al. (1999) erklären, ist die Validierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung schwierig durchführbar, wenn quantitative epidemiologische Daten fehlen, anhand derer eine Überprüfung des Modells erfolgen kann. Mit den vorhandenen Informationen seien, laut FAZIL et al. (1999) lediglich Validierungen anhand eines qualitativen Ansatzes möglich. So könne aufgrund der Anzahl der betroffenen Personen in einem Ausbruch geschlussfolgert werden, wie hoch die vermeintlich aufgenommene Dosis in dem aufgenommenen Nahrungsmittel war, welches ursächlich für den Ausbruch verantwortlich war. Die geschätzte Dosis könne dann qualitativ dahingehend beurteilt werden, inwieweit es möglich sei, dass diese Erregerbelastung in dem aufgenommenen Lebensmittel zu finden war. Diese Art der Validierung diene zu einem bestimmten Grade der qualitativen Absicherung des Modells. Allerdings würden hierdurch nur grob abweichende Dosis-Wirkungsbeziehungen disqualifiziert. Laut den Autoren ständen zur Zeit nur qualitative Validierungen für Dosis-Wirkungsbeziehungen zur Verfügung. Dies würde sich erst ändern, wenn Daten aus detaillierteren epidemiologischen Untersuchungen zur Verfügung ständen. Die Autoren betonen ausdrücklich die Bedeutung von epidemiologischen Untersuchungen, die quantitativ durchgeführt werden. Diese Untersuchungen könnten zum einen Daten bereitstellen, anhand derer eine Validierung der vorhandenen Dosis-Wirkungsmodelle vorgenommen werden könnte, zum anderen könnten auf Basis dieser Daten neue Dosis-Wirkungsbeziehungen formuliert werden (FAZIL et al., 1999).

## 6 Fazit

Das vergleichsweise neue Instrument der quantitativen mikrobiologischen Risikobewertung spielt seit einigen Jahren eine wichtige Rolle in der Evaluierung der Sicherheit von Lebensmitteln. Die Vielzahl der vorliegenden Veröffentlichungen für verschiedene mikrobielle Erreger unterstreicht die Bedeutung dieses Ansatzes. Als funktionell unabhängige Komponente der Risikoanalyse analysiert und beschreibt die Risikobewertung die bekannten und potentiellen negativen gesundheitlichen Auswirkungen einer mikrobiologischen Gefährdung und evaluiert Maßnahmen des Risikomanagements hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Die zentrale Bedeutung, die den Dosis-Wirkungsmodellen im Rahmen der deskriptiven Gefahrencharakterisierung zukommt, wird in dieser Arbeit ausführlich erläutert. Mit Hilfe verschiedener mathematischer Modellansätze wird versucht, die Erkrankungswahrscheinlichkeit, die mit den möglichen Keimbelastungen zum Zeitpunkt des Verzehrs eines Lebensmittels verbunden ist, zu quantifizieren. Die Entwicklung der Modelle erfolgt auf Grundlage von Daten, die das Erkrankungsgeschehen und die damit im Zusammenhang stehenden Einflussfaktoren beschreiben. Für eine aussagekräftige Risikoeinschätzung ist daher eine valide Datenbasis essentiell.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte am Beispiel des Erregers *Campylobacter* eindrücklich gezeigt werden, inwieweit die Rolle von Dosis-Wirkungsmodellen und damit auch das geschätzte Erkrankungsrisiko kritisch zu betrachten ist. Dabei konnte insbesondere aufgezeigt werden, welche Bedeutung dem Faktor Unsicherheit bei der Risikoquantifizierung zukommt.

Im deskriptiven Teil der Arbeit wurde ausführlich erläutert, dass das Vorhandensein von verlässlichem Datenmaterial in ausreichender Qualität und Menge die Grundvoraussetzung für die Entwicklung von aussagefähigen Dosis-Wirkungsmodellen ist. Für den Erreger *Campylobacter* stehen Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung nur sehr eingeschränkt zur Verfügung. Weiterhin herrscht weitestgehend Unklarheit über eine Vielzahl von Faktoren, Prozessen und Interaktionen zwischen Erreger und Wirt, die an der Entstehung einer Erkrankung beteiligt sind. Am vorgestellten Beispiel *Campylobacter* wird daher deutlich, dass bei unzureichend vorliegendem Datenmaterial eine Quantifizierung des Erkrankungsrisikos im Rahmen einer Risikoanalyse nicht möglich ist. So beruht die

Mehrzahl der in der Literatur verwendeten Modellansätze für *Campylobacter* auf ein und derselben Datenquelle. Von den im Rahmen dieser Arbeit näher betrachteten 7 Modellansätzen basieren 5 auf der humanen Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988). Auch wenn diese Studie einige Fragen hinsichtlich des gewählten Studienaufbaus offen lässt, ermöglicht sie doch einen guten Einblick in die Zusammenhänge des Infektions- und Erkrankungsgeschehen der beiden betrachteten *Campylobacter*-Stämme. Da sich die Verabreichungsversuche dieser Studie auf zwei Erregerstämme beschränken und zudem auch die verabreichten Dosen relativ hoch gewählt wurden, kann aufgrund dieser Studienergebnisse allerdings keine allgemein gültige Dosis-Wirkungsbeziehung für den Erreger *Campylobacter* abgeleitet werden. Vielmehr wird weiteres umfassendes Datenmaterial benötigt, welches zum einen weitere Erregerstämme erfasst und zum anderen auch Aufschluss über das Dosis-Wirkungsverhalten in geringeren Dosisbereichen gibt.

Für die Erhebung weiterer Daten zum besseren Verständnis der Dosis-Wirkungsbeziehung des Erregers *Campylobacter* müssen zukünftig andere Wege beschritten werden. Aus ethischen Gründen ist die weitere Gewinnung von Datenmaterial im Rahmen von humanen Verabreichungsstudien als kaum vertretbar anzusehen (HARTNETT et al., 2002). Zudem werden bei der Durchführung von Verabreichungsversuchen junge, gesunde Erwachsene herangezogen. Die bei dieser Versuchsgruppe beobachteten Infektions- und Erkrankungsraten können nicht als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung angesehen werden.

Eine mögliche Option für die Generierung neuen Datenmaterials ist in der Verwendung von Ausbruchsdaten für die Schätzung von Dosis-Wirkungsmodellen zu sehen. Daten aus Ausbrüchen bieten den Vorteil, dass sie das Infektions- und Erkrankungsgeschehen, welches durch ein bestimmtes Lebensmittel ausgelöst wird, optimal abbilden. Hier können direkt Informationen über den betroffenen Erregerstamm und die Erregerkonzentrationen gewonnen werden. Um *Campylobacter*-Ausbruchsdaten für die Entwicklung von Modellen zur Dosis-Wirkungsbeziehung verwenden zu können, muss sichergestellt werden, dass möglichst alle verfügbaren Daten erfasst werden, die für den Risikobewerter von Bedeutung sind. Hierzu gehören insbesondere quantitative Angaben zur aufgenommenen Dosishöhe. Diese Daten können zuverlässig anhand von Rückstellproben im Rahmen von Ausbrüchen erhoben werden. Zukünftig sollte daher eine bessere Zu-

sammenarbeit und Abstimmung mit den Epidemiologen angestrebt werden, um eine optimale Datengewinnung aus Ausbrüchen zu gewährleisten (FAO/WHO, 2003a).

Auch wenn die Einbeziehung von Ausbruchsdaten eine mögliche Option zur Verbesserung der schlechten Datensituation bietet, bleibt offen, inwieweit etwa Daten, die aus Ausbruchsuntersuchungen durch Rohmilch bei Kindern stammen, für eine repräsentative Risikobewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden können. Zum einen ist bisher unklar, ob eine Dosis-Wirkungsfunktion, die für die Erreger im Medium Milch beobachtet wurde, auf andere Lebensmittel übertragbar ist. Weiterhin ist die Rolle, die die Ausbildung einer Immunität in der Wirts-Erregerbeziehung spielt, noch unzureichend geklärt. Fraglich ist auch, ob Beobachtungen, die für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe gemacht werden, für die Bewertung des Risikos in der Gesamtbevölkerung herangezogen werden können, oder ob vielleicht zukünftig Risikobewertungen für einzelne Bevölkerungsgruppen, Erregerstämme und Lebensmittel erstellt werden sollten.

TEUNIS et al. (2005) haben erstmalig einen Ansatz vorgestellt, in dem Daten aus zwei unterschiedlichen humanen Ausbrüchen für die Schätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit für *Campylobacter* spp. herangezogen wurden. Die Autoren konnten dabei zeigen, dass diese Daten durchaus mit denen der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) kombinierbar sind. In der Fortführung dieses Ansatzes ist zu erwarten, dass zukünftig für die Entwicklung von Dosis-Wirkungsmodellen mehrere Datenquellen herangezogen und kombiniert werden. Dabei wäre auch denkbar, zukünftig Modelle für bestimmte Erregerstämme oder bestimmte Bevölkerungsgruppen zu entwickeln, die auf spezifischen Ausbruchsdaten basieren. Sofern eindeutige Daten zur Höhe der aufgenommenen Dosis für innerhalb von Ausbrüchen erkrankten Personen zur Verfügung stehen, ist zu erwarten, dass die vorgenommenen Risikoschätzungen verlässlicher werden und die Quantifizierung der Erkrankungswahrscheinlichkeit erlauben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Berechnungen mit sieben verschiedenen Modellansätzen durchgeführt, die in der Literatur zur Risikoschätzung für den Erreger *Campylobacter* herangezogen werden. Anhand der Beispielrechnungen wird deutlich, mit welcher Unsicherheit die berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten belastet sind. So konnte anhand der durchgeführten eigenen Berechnungen gezeigt werden, dass eine zuverlässige Quantifizierung des „absoluten Risikos“ auf Grundlage der verwendeten exempla-

risch ausgewählten Modellansätze nicht möglich ist. Die auf Basis einer fiktiv angenommenen Expositionsverteilung auf Grundlage der sieben Modelle geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeiten sind sehr heterogen. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass fünf der verwendeten Modellansätze auf ein und derselben Datenquelle von BLACK et al. (1988) beruhen. Eine realistische Quantifizierung der Erkrankungswahrscheinlichkeit für den Erreger *Campylobacter* ist somit mit den zur Verfügung stehenden Dosis- Wirkungsmodellansätzen nicht möglich. Im Rahmen der in der Literatur vorzufindenden Risikobewertungen für *Campylobacter* wird jeweils eins der hier vorgestellten Dosis-Wirkungsmodelle zur Risikoschätzung verwendet (NAUTA et al., 2005; LUBER et al., 2005; FAZIL et al., 1999; ROSENQUIST et al., 2003). Seitens der Autoren dieser internationalen Studien wird darauf hingewiesen, dass sie die Verwendung der vorhandenen Dosis-Wirkungsmodelle für *Campylobacter* mit einem hohen Maß an Unsicherheit für die Risikoschätzung verbunden sehen. Solange keine weiteren zuverlässigen Ausgangsdaten für die Entwicklung neuer Modellansätze für *Campylobacter* zur Verfügung stehen, sollten bei der Durchführung von Risikobewertungen mehrere der vorhandenen Dosis-Wirkungsmodellansätze berücksichtigt werden, um die Bandbreite der hiermit errechneten Risikoschätzungen aufzuzeigen. Die unterschiedlichen Ergebnisse sollten verglichen und diskutiert werden, um den Unsicherheitsaspekt zu verdeutlichen. Die Beschränkung auf einen einzigen Dosis-Wirkungsmodellansatz (mit einer Parameterschätzung) im Rahmen einer Risikobewertung ist aufgrund der Heterogenität der hier aufgezeigten Ergebnisse für die berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten als nicht ausreichend zu betrachten.

Auch wenn die Verwendung der momentan vorhandenen Dosis-Wirkungsmodelle einen hohen Unsicherheitsfaktor hinsichtlich des berechneten quantitativen Risikos darstellt, können dennoch Rückschlüsse gezogen werden, welche Auswirkungen die Ergreifung bzw. Nichtergreifung bestimmter Risikomanagementmaßnahmen auf die Entwicklung des Risikos haben. Mithilfe der eigenen durchgeführten Berechnungen konnte anschaulich gezeigt werden, durch welche Maßnahmen im Rahmen des Produktionsprozesses eine Erhöhung bzw. eine Verringerung des absoluten Risikos erreicht werden kann.

Es ist zu erwarten, dass die Bedeutung von Risikoschätzungen zur Evaluierung der Sicherheit von Lebensmitteln zukünftig weiter zunehmen wird. Die bestehende Problematik, die sich hinsichtlich des Faktors Unsicherheit bei der Anwendung von Dosis-

Wirkungsmodellen ergibt, sollte dabei von den Risikobewertern entsprechend thematisiert und diskutiert werden. Durch eine enge Zusammenarbeit mit Epidemiologen kann kontinuierlich eine langfristige Verbesserung der zur Verfügung stehenden Datengrundlage für den Erreger *Campylobacter* erreicht werden. Es ist weiterhin zu erwarten, dass die Entwicklung von Risikobewertungen für spezielle humane Subpopulationen und für bestimmte Lebensmittel zukünftig eine immer größere Rolle spielen wird. Auf Grundlage der Ergebnisse spezifischer Risikoschätzungen ist die Ableitung von populationspezifischen Risikomanagementmaßnahmen möglich. In der Summe aller Maßnahmen kann hierdurch eine Verbesserung der Lebensmittelsicherheit der Gesamtpopulation erreicht werden.

### 7. Zusammenfassung

Dosis- Wirkungsmodelle nehmen im Rahmen von quantitativen mikrobiologischen Risikobewertungen eine zentrale Rolle ein. Die für den betrachteten Krankheitserreger unterstellte Dosis- Wirkungsbeziehung stellt dabei insofern einen kritischen Punkt dar, da die vorgenommenen Schätzungen der Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei durch Lebensmittel bedingten Erkrankungen mit erheblichen Unsicherheiten belastet sind. Diese Unsicherheiten ergeben sich zum einen aufgrund der eingeschränkten Menge, Qualität und Verlässlichkeit der zur Verfügung stehenden Daten. Zum anderen werden auf Grundlage einer Datenbasis verschiedene Modellansätze für die Schätzung der Dosis-Wirkungsbeziehung herangezogen, die zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeit führen. Die auf Grundlage der verwendeten Dosis-Wirkungsmodelle geschätzten Erkrankungswahrscheinlichkeiten bedingen entscheidend das Ergebnis der quantitativen mikrobiologischen Risikobewertung insgesamt und damit auch die daraus abgeleiteten Risikomanagementmaßnahmen.

In dieser Arbeit wird die Bedeutung des Faktors Unsicherheit bei den berechneten (Erkrankungs-) Wahrscheinlichkeiten sowie dessen Auswirkungen auf die Risikocharakterisierung und das Risikomanagement am Beispiel des Erregers *Campylobacter* untersucht. *Campylobacter* spp. kommt weltweit, und insbesondere auch in Deutschland, eine herausragende Bedeutung als Verursacher von lebensmittelassoziierten Gastroenteritiden zu. Verschiedene quantitative Risikobewertungen und Risikoschätzungen aus unterschiedlichen Ländern liegen bereits vor.

Auf Grundlage von bekannten Dosis-Wirkungsmodellen für *Campylobacter* wurden eigene Berechnungen auf Basis einer fiktiv angenommenen Expositionsverteilung für verschiedene Szenarien mit veränderten Streuungs- und Lageparametern durchgeführt. Die Risikoschätzungen, die für verschiedene Dosis- Wirkungsmodelle in dieser Arbeit berechnet wurden, führen zu heterogenen Ergebnissen hinsichtlich der berechneten Erkrankungswahrscheinlichkeiten. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Parameterveränderungen, die das Ergebnis von Managementmaßnahmen widerspiegeln, je nach betrachtetem Modellansatz unterschiedlich großen Einfluss auf die berechneten Wahrscheinlichkeiten haben.

## 8. Summary

### **The role of dose-response models in quantitative microbiological risk assessments at the example of *Campylobacter***

Dose-response models play an important role in quantitative microbiological risk assessments. The assumed dose-response relationship for certain pathogen forms a crucial part of such assessments because the estimated probabilities of illness for food borne diseases are combined with uncertainties. The restricted quantity, quality and reliability of the available data determine the uncertainty. Furthermore the probability of illness estimated on the same data base using alternative dose-response models leads to very different risk assessments. The estimated probability of illness that has been estimated with a certain dose-response model has an essential impact on the result of the quantitative microbiological risk assessment and the deviated risk management actions.

Within this dissertation the impact of uncertainties of the calculated probabilities and their effects on the risk assessment and risk management are determined at the example of the pathogen *Campylobacter*. All over the world and especially in Germany *Campylobacter* spp. plays a significant role as origin of foodborne gastroenteritis. Several projects dealing with the assessment of campylobacteriosis risks for consumers for different countries are available.

Based on established dose-response models for *Campylobacter* own calculations for different scenarios with variable location and distribution parameters were performed on basis of a fictitious exposition distribution. Risk assessments that have been undertaken in this work for several dose models show heterogeneous results concerning the calculated illness probabilities. Further could be shown that the performed alterations of the location and distribution parameters, that reflect the effect of management actions, have a different influence on the calculated probabilities depending on the chosen model.

## 9. Zitierte Literatur

ABUOUN, M.; Manning, G.; Cawthraw, S. A.; Ridley A.; Ahmed, I. H.; Wassenaar, T. M. (2005): Cytolethal distending toxin (CDT)-negative *Campylobacter jejuni* strains and anti-CDT neutralizing antibodies are induced during human infection but not during colonization in chickens. *Infect. Immun.* 73: 3053-3062.

ADAMS, R. D.; Victor, M. (1993): Diseases of the peripheral nerves. S. 1117-1169. In Adams, R.D.; Victor, M. (ed.): *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, Inc., New York, N.Y.

AHMED, I. H.; Ussery, D. W.; Manning, G.; Newell, D. G. (2005): Comparative genomics in *Campylobacter jejuni*: an insight into the mechanisms of genomic diversity. *Genome Sci. Technol.* 3: 1-7.

ANNAN-PRAH, A.; Janc, M. (1988): The mode of spread of *Campylobacter jejuni/coli* to broiler flocks. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 35, S. 11-18.

ANONYMUS (1994): *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9<sup>th</sup> edition. Verlag Williams & Wilkins. S. 41 und 58-61.

ASBURY, A. K.; Arnason, B.G., Adams, R.D. (1969): The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. *Medicine* 48: 173-215.

BACON, D. J.; Johnson, W.M.; Rodgers, F. G. (1999): Identification and characterisation of a cytotoxic porin lipopolysaccharide complex from *Campylobacter jejuni*. *J. Med. Microbiol.* 48: 139-148.

BANG, D. D.; Scheutz, F.; Ahrens, P.; Pedersen, K.; Blom, J.; Madsen, M. (2001): Prevalence of cytolethal distending toxin (cdt) genes and CDT production in *Campylobacter* spp. isolated from Danish broilers. *J. Med. Microbiol.* 50: 1087-1094.

- BATCHELOR, R. A.; Pearson, R. M.; Friis, L. M.; Guerry, P.; Wells, J. M. (2004): Nucleotide sequences and comparison of two large conjugative plasmids from different *Campylobacter* species. *Microbiology*. 150: 3507-17.
- BLACK, R. E.; Perlman, D.; Clements, M. L.; Levine, M.M.; Blaser, M. J. (1992): Human volunteer studies with *Campylobacter jejuni*, S. 207-215. In: Nachamkin, I.; Blaser, M. J.; Tompkins, L. S. (Hrsg.): *Campylobacter jejuni: Current Status and Future Trends*. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- BLACK, R. E., Levine, M. M.; Clements, M. L.; Hughes, T. P.; Blaser, M.J. (1988): Experimental *Campylobacter jejuni* infections in humans. *J. Infect. Dis.* 157: 472-479.
- BLASER, M. J.; Sazie, E.; Williams, P. (1987): The influence of immunity on raw milk-associated *Campylobacter* infection. *JAMA* 257: 43-46.
- BLASER, M. J.; Taylor, D. N.; Echeverria, P. (1986): Immune response to *Campylobacter jejuni* in a rural community in Thailand. *J. Infect. Dis.* 153: 249-254.
- BLASER, M. J.; Patton, C. M.(1985): *Campylobacter* enteritis associated with foodborne transmission: new serotyping data. *Am. J. Epidemiol.* 121 (4):625–626.
- BLASER, M.J.; Duncan, D. (1984): Human serum antibody response to *Campylobacter jejuni* infection as measured in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Infect. Immun.* 44: 292-298.
- BLASER, M. J.; Checko, P.; Bopp, C. Bruce, A.; Hughes, J.M. (1982): *Campylobacter* enteritis associated with foodborne transmission. *Am. J. Epidemiol.*; 116: 886-94.
- BOLTON, F. J.; Coates, D. (1983): A comparison of microaerobic systems for the culture of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2, 105-110.
- BRAS, A. M.; Ketley, J. M. (1999): Transcellular translocation of *Campylobacter jejuni* across human polarised epithelial monolayers. *FEMS Microbiol. Lett.* 179: 209-215.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

BREMAN, J. G.; Hayner, J. S. (1984): Guillain-Barré syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan. 1976-1977. *Am. J. Epidemiol.* 119: 880-889.

BRISCOE, D. M.; Mcmenamis, J.B.; O'Donahue, N.V. (1987): Prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Arch. Dis. Child.* 62: 733-735.

BUTZLER, J.-P.; Dekeyser, P.; Detrain, M.; Dehaen, F. (1973): Related vibrio in stools. *J. Pediatr.* 82: 493-495.

CAWTHRAW, S. A.; Feldman, R. A.; Sayers, A. R.; Newell, D. G. (2002): Long-term antibody responses following human infection with *Campylobacter jejuni*. *Clin. Exp. Immunol.* 30: 101-116.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION (1999): Principles and guidelines for the conduct of Microbiological Risk Assessment. Document no. Codex Alimentarius Commission/GL-30.

COLE, G. F., Matthew, D. J. (1987): Progress in severe Guillain-Barré syndrome. *Arch. Dis. Child.* 62: 288-291.

COLEMAN, M.; Marks, H. (1998): Topics in dose-response modelling. *J. Food Prot.* 61(11): 1550-1559.

CONSTANT, O. C.; Bentley, C.C.; Denman, A. M.; Lehane, J. R.; Larson, H. E. (1983): The Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter* enteritis with recovery after plasmapheresis. *J. Infect.* 6: 89-91.

COOPER, R.C.; Olivieri, A.W.; Danielson, A.W.; Badger, P.G.; Spear, R.C.; Selvin, S. (1984): Infectious Agent Risk Assessment. Water Quality Project, Vol. I, II if Sanitary Engineering and Environmental Health Research Laboratory, University of California at Berkeley UCB/SEE HRL Report No. 84-4.

CORRY, J. E. L.; Atabay, H. I. (2001): Poultry as a source of *Campylobacter* and related organisms. *J. Appl. Microbiol.* 90, S. 96-114.

- CORRY, J.E.L.; Post, D. E.; Colin, P.; Laisney, M.J. (1995): Culture media for the isolation of *Campylobacters*. Int. J. Food Microbiol. 26, 43-76.
- DAHMS, S. (2003): Verlässlichkeit der Risikoschätzung. Schätzung und Validierung von Dosis-Wirkungsmodellen – Biometrische Probleme. Fleischwirtschaft 83, 145-148.
- DE JAGER, A. E.; Sluiter, H.J. (1991): Clinical signs in severe Guillain-Barré syndrome : analysis of 63 patients. J. Neurol. Sci. 104: 143-150.
- DOYLE, L.P. (1944): A vibrio associated with swine dysenterie. Am. J. Vet. Res. 5:3-5.
- DOYLE, M. P. (1984): Association of *Campylobacter jejuni* with laying hens and eggs. Appl. Environ. Microbiol. 47, 533-536.
- DUPONT, H.L.; Chappel, C.L.; Sterling, C.R.; Okhuysen, P.C.; Rose, J.B.; Jakubowski, W. (1995): The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. N. Engl. J. Med. 332, S. 855–859.
- EASTMOND, C. J.; Rennie, J.A.N.; Reid, T.M.S. (1983): An outbreak of *Campylobacter* enteritis: a rheumatological follow-up survey. J. Rheumatol. 10: 107-108.
- EISENHARD, C.; Wilson, P.W. (1943): Statistical methods and control in bacteriology. Bacteriol. Rev. 7: 57-137.
- ESCHERISCH, Theodor (1886): Beiträge zur Kenntnis der Darmbakterien, II. *Vibrio felinus*. Münch. Med. Wochenschr. 33, 759-763.
- EUROPEAN COMMISSION (2002): Trends and Sources of Zoonotic Agents in Animals, Feedstuffs, Food and Man in the European Union and Norway in 2000 to the European Commission in accordance with Article 5 of the Directive 92/117/EEC, prepared by the Community Reference Laboratory on the Epidemiology of Zoonoses, BgVV, Berlin, Germany. Working document SANCO/927/2002, Part 1.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

Evans, M.; Roberts, R.; Ribero C.D.; Gardner, D.; Kembrey, D. (1996); A Milk-borne *Campylobacter* Outbreak Following an Educational Farm Visit. *Epidemiol Infect.* 117; S. 457-462.

EVEREST, P. H.; Goossens, H.; Butzlers, J. P.; Lloyd, D.; Knutton, S.; Ketley, J. M.; Williams, P.H. (1992): Differentiated Caco-2 cells as a model for enteric invasion by *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. *J. Med. Microbiol.* 37: 319-325.

EYIGOR, A.; Dawson, K.A.; Langlois, B. E.; Pickett, C. L. (1999): Detection of cytolethal distending toxin activity and *cdt* genes in *Campylobacter* spp. isolated from chicken carcasses. *Appl. Environ. Microbiol.* 65: 1501-1505.

FALLON, R. V.; Doolan, L.; O'Sullivan, N. A.; Smith, T.; Carroll, C. V. (2001): Isolation of *Campylobacter* species from farm to fork in Ireland. *Int. J. Med. Microbiol.* 291, Supplement 31, 11<sup>th</sup> International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms.

FAO/WHO (2003a): Hazard Characterization for Pathogens in Food and Water – Guidelines, Microbiological Risk Assessment Series, No. 3.

FAO/WHO (2003b): Risk assessment of *Campylobacter* spp. in broiler chickens.

FAO/WHO. (2002a): Risk assessments of Salmonella in eggs and broiler chickens. Microbiological Risk Assessment Series, Nos. 1 and 2. WHO, Geneva, and FAO, Rome.

FAO/WHO (2002b): Principles and Guidelines for incorporation microbiological risk assessments in the development of food safety standards, guidelines and related texts. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation, Kiel, Germany, 18-22 March 2002.

FIELDS, P.I.; Swerdlow, D.L. (1999): *Campylobacter jejuni*. *Clin. Lab. Med.* 19, 489-504.

FIGURA, N.; Guglielmetti (1988): Clinical characteristics of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* enteritis. *Lancet* i: 942-943.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA), United States Department of Agriculture (USDA) and Center for Disease Control (CDC) (2001): Draft assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/lmrisk1.html> Abfrage vom 10.09.2003.

FOUTS, D. E.; Mongodin, E. F.; Mandrell, R. E.; Miller, W. G.; Rasko, D. A.; Ravel, J.; Brinkac, L.M.; Deboy, R. T.; Parker, C. T.; Daugherty, S. C.; Dodson, R. J.; Durkin, A. S.; Madupu, R.; Sullivan, S. A.; Shetty, J. U.; Ayodeji, M. A.; Shvartsbeyn, A.; Schatz, M. C.; Badger, J. H.; Fraser, C. M.; Nelson, K. E. (2005): Major structural differences and novel potential virulence mechanisms form the genomes of multiple *Campylobacter* species. *PLoS Biol.* 3: e15.

GRANT, C. C.; Konkel, M. E.; Cieplak, W.; Tompkins, L. S. (1997): Role a flagella in adherence, internalization and translocation of *Campyloacter jejuni* in nonpolarized and polarized epithelial cell cultures. *Infect. Immun.* 61: 1764-1771.

GRANUM, P.E.; Tomas, J.M.; Alouf, J.E. (1995): A survey of bacterial toxins involved in food poisoning: a suggestion for bacterial food poisoning toxin nomenclature. *Int. J. Microbiol.*, 28; 129-144.

GREENWOOD, M.; Yule G.U. (1917): On the statistical interpretation of some bacteriological methods employed in water analysis. *J. Hyg. (Lond)* 16: 36-56.

GREGORY, E.; Barnhart, H.; Dreesen, D. W.; Stern, N. J.; Corn, J. L. (1997): Epidemiological study of *Campylobacter* spp. in broilers: source, time of colonization, and prevalence. *Avian Dis.* 41. S. 890-898.

GUANDALINI, S., Cucchiara, S; De Ritis, G; Capano, G.; Caprioli, A.; Falbo, V.; Giraldi A.; Guarino, A.; Vairano, P.; Rubino, A. (1983): *Campylobacter colitis* in infants. *J. Pediatr.* 102: 72-74.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

GUILLAIN, G. ; Barre, G. ; Strohl, A. (1916): Sur un syndrome de radiculonebrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 40; 1462.

GUILLAIN-BARRÉ STUDY GROUP (1985): Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 35: 1096-1104.

HAAS, C.N.; Rose, J.B.; Gerba, C.P. (1999): Quantitative microbial risk assessment. New York, NY: John Wiley and Sons.

HÄNNINEN, M. L. (1982): Überleben von *Campylobacter jejuni/coli* in Lebensmitteln und Wasser. Rapp. XIVV, Nordiske Veterinaerkongress, Kobenhavn, 6.-9. Juli 1982, S. 220-222.

HARTNETT, E., Kelly, L.A., Gettinby, G., Woolridge, M. (2002): A quantitative risk assessment for *Campylobacters* in broilers: work in progress. International Biodeterioration & Biogradration 50, 161-165.

HAURI, A.; Forßbohm, M.; Bödeker, R.-H.; Westbrock, H.-J.; Uphoff, H. (2005): Risikofaktoren für Campylobacteriosen – Ergebnisse einer hessischen Fall-Kontroll-Studie. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. Freiburg im Breisgau, 12. -15.09.2005. Düsseldorf, Köln: German Medical Science.

HEYMAN, M. B.; Paterno, V.I.; Ament, M.E. (1982): *Campylobacter colitis*: a cause of chronic diarrhea in children. West. J. Med. 137: 243-245.

HO, R. W.; Mckhann, G.M.; Griffin, J.W. (1998): Human autoimmune neuropathies. Annu. Rev. Neurosci. 21: 187-226.

HO, R. W.; Mishu, B.; Li, C. Y.; Gao, C.Y.; Cornblath, D.R.; Griffin, J.W.; Asbury, A.K.; Blaser, M.J.; Mckhann, G.M. (1995): Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 118: 597-605.

HOLCOMB, D. L.; Smith, M.A.; Ware, G.O.; Hung, Y.C.; Brackett, R.E.; Doyle, M.P. (1999): Comparison of six-dose-response models for use with food-borne pathogens. *Risk Anal.*, 19: 1091-1100.

HOLLÄNDER, R. (1981a): *Campylobacter*enteritis bei Kindern. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 129, 581-584.

HOLLÄNDER, R. (1981b): Mode of transmissions of *Campylobacter jejuni/coli* infections in children. *Zentralblatt Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionshygiene, I. Abteilung, Originalarbeiten* 250, 450

HOLLÄNDER, R. (1982a): Biotyping of *Campylobacter jejuni/coli* isolates from human and animal specimen. *Zentralblatt Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionshygiene, I. Abteilung, Originalarbeiten* 251, 450-478.

HOLLÄNDER, R. (1982b): Enteritis Infectiosa: "Übrige Formen". *Bundesgesundheitsblatt* 25, 373-383.

HOLLÄNDER, R. (1982c): *Campylobacter jejuni*, ein "neuer" Enteritis-Erreger. *mta-J.* 4, 225-227.

HOLLÄNDER, R. (1984): Characterization of *Campylobacter jejuni/coli* from human faeces. *Zentralblatt Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionshygiene, I. Abteilung, Originalarbeiten* 258, 128-134.

HUGHES, R. A. C. (1991): *Guillain-Barré Syndrome*. Springer-Verlag, London, United Kingdom.

HUGHES, R. A. C.; Rees, J.H. (1997): Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J. Infect. Dis.* 176 (Supplement 2): 92-98.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

HURWITZ, E. S.; Holman, R. C. ; Nelson, D. B.; Schonberger, L. B. (1983): National surveillance for Guillain-Barré syndrome: January 1978-March 1979. *Neurology* 33: 150-157.

INFEKTIONSSCHUTZGESETZ vom 20 Juli 2000 (BGBL I S. 1045) zuletzt geändert durch den Art. 2 des G. v. 13.12.2007 BGL I S. 2904.

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE (ILSI) (2000): Revised framework for microbial risk assessment. Washington, D.C.: ILSI Risk Science Institute Press.

ISTIVAN, T. S.; Coloe, P. J.; Fry, B. N.; Ward, P.; Smith, S. C. (2004): Characterization of a haemolytic phospholipase A (2) activity in clinical isolates of *Campylobacter concisus*. *J. Med. Microbiol.* 53: 483-493.

JACPBS-REITSMA, W.; Ruiter, H.; Rijs, G.; Wagenaar, J. (2003): Presence of thermotolerant *Campylobacter* species in open swimming water in The Netherlands. Abstr. 12<sup>th</sup> International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms. *Int. J. Med. Microbiol.* 293 (S 35); 134.

JACOBS-REITSMA, W. F.; Becht, C.; De Vries, T.; Van der Plas, J.; Duim, B.; Wagenaar, J. (2001): No evidence for vertical transmission of *Campylobacter* in a study on Dutch breeder and broiler farms. *Int. J. Med. Microbiol.* 291, Supplement 31, 11<sup>th</sup> International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms. S. 39.

JACOBS-REITSMA, W. F. (1997): Aspects of epidemiology of *Campylobacter* in poultry. *Vet. Q.* 3. S. 113-117.

JACOBS-REITSMA, W. F.; Van De Giessen, A. W.; Bolder, N. M.; Mulder, R. W. (1995): Epidemiology of *Campylobacter* spp. at two dutch broiler farms. *Epidemiol. Infect.* 114, S. 413-421.

JOHNSON, N.L.; Kotz, S.; Balakrishnan, N. (1994): Discrete univariate distributions, Vol. 2, 2<sup>nd</sup> ed. Wiley-Interscience, New York.

JOHNSON, W. M.; LIOR, H. (1988): A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Campylobacter* spp. *Microb. Pathog.* 4: 115-126.

JONES, D. M.; C.M. Sutcliffe, C.M.; Rios, R. (1993): *Campylobacter jejuni* adapts to aerobic metabolism in the environment. *J. Med. Microbiol.* 38, 145-150.

JONES, D. M.; Robinson, D. A.; Eldridge, J. (1981): Serological studies in two outbreaks of *Campylobacter jejuni* infection. *J. Hyg.* 87: 163-170.

JONES, P.H.; Willis, A.T.; Robinson, D.A.; Skirrow, M.B., Josephs, D.S. (1981): *Campylobacter* enteritis associated with the consumption of free school milk. *J. Hyg.* 87: 155-162.

JONES, F.S.; Orcutt, M.; Little, R.B. (1931): Vibrios (*Vibrio jejuni*, n. sp.) associated with intestinal disorders of cows and calves. *J. Exp. Med.* 53: 853-864.

KAPLAN, J. E.; Poduska, P. J.; McIntosh, G. C.; Hopkins, R. S.; Ferguson, S. W.; Schonberger, L. B. (1985): Guillain-Barré syndrome in Larimer County, Colorado: a high incidence area. *Neurology* 35: 581-584.

KAPPERUD, G.; Lassen, J.; Ostroff, S.M.; Aasen, S. (1992): Clinical features of sporadic campylobacter infections in Norway. *Scand. J. Infect. Dis.* 24: 741-749.

KARMALI, M.A.; Fleming, P.C. (1979): *Campylobacter* enteritis in children. *J. Pediatr.* 94: 527-533.

KERSTENS, P. J. S. M.; Endtz, H.P.; Meis, J. F. G. M.; Oyen, W. J. G.; Koopman, R. J. I.; Van Den Broek, P.J.; Van Der Meer, J.W.M. (1992): Erysipelas-like skin lesions associated with *Campylobacter jejuni* septicaemia in patients with hypogammaglobulinemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11: 842-847.

KHAN, I.; Adler, B.; Haridas, S.; Albert, M. J. (2005): PorA protein of *Campylobacter jejuni* is not a cytotoxin mediating inflammatory diarrhoea. *Microbes Infect.* 7: 853-859.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

KHOURY, S. H. (1978): Guillain-Barré syndrome: epidemiology of an outbreak. Am. J. Epidemiol. 107: 433-438.

KING, E.O.(1957): Human infections with *Vibrio fetus* and a closely related *Vibrio*. J. Infect. Dis. 101: 119-128.

KING, E.O. (1962): The laboratory recognition of *Vibrio fetus* and closely related *Vibrio* isolated from cases of human vibriosis. Am. N.Y. Acad. Sci. 98: 700-711.

KIST, M. (1986): Wer entdeckte *Campylobacter jejuni/coli*? Eine Zusammenfassung bisher unberücksichtigter Literaturquellen. Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Hyg.I Abt. Orig. A 261: 177-186.

KLEIN, J.P.; Moeschberger, M.L. (2003): Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. 2<sup>nd</sup> Edition. Springer Verlag.

KONKEL, M. E.; Mead, D.J.; Hayes, S. F.; Cieplak, W. (1992): Translocation of *Campylobacter jejuni* across human polarised epithelial cell monolayer cultures. J. Infect. Dis. 166: 308-315.

KONKEL, M. E.; Gray, S. A.; Kim, B. G.; Garvis, S. G.; Yoon, J. (1999): Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on cadF virulence gene and its product. J. Clin. Microbiol. 37: 510-517.

KOOBATIAN, T. J.; Birkhead, G.S.; Schramm, M.M.; Vogt, R.L. (1991): The use of hospital discharge data for public health surveillance of Guillian- Barré syndrome. NN. Neurol. 30: 618-621.

KORLATH, J.A.; Osterholm, M.T.; Judy, L.A.; Forgang, J.C.; Robinson, R.A. (1985): A point-source outbreak of campylobacteriosis associated with consumption of raw milk J. Infect. Dis.; 152: 592-6.

KREIENBROCK, L.; Schach, S.: Epidemiologische Methoden, 4. Auflage, München 2005.

LAST, J.M. (ed). (1995): A dictionary of epidemiology. 3<sup>rd</sup> ed. New York, NY: Oxford University Press.

LEUNG, F. Y.-K.; Littlejohn, G.O.; Bombardier, C. (1980): Chronic *Campylobacter jejuni* enteritis. *Arthritis Rheum.* 23: 948-950.

LEVY, A.J. (1946): A gastro-enteritis outbreak probably due to a bovine strain of vibrio. *Yale J. Biol. Med.* 18: 243-258.

LIOR, H.; Woodward, D.L.; Edgar, J.A.; Roche, L.J.; Gill, P. (1982): Serotyping of *Campylobacter jejuni* by slide agglutination based on heatlabile antigenic factors. *J. Clin. Microbiology* 15: 761-765.

LOEWENHERZ-LÜNING, K., Heitmann, M.; Hildebrandt, G. (1996): Untersuchungen zum Vorkommen von *Campylobacter jejuni* in verschiedenen Lebensmitteln tierischen Ursprungs. *Fleischwirtschaft*, Vol. 76, N<sup>o</sup>9, S. 958-961.

LUBER, P.; Bartelt, E. (2005): *Campylobacteriose* durch Hähnchenfleisch – Eine quantitative Risikoschätzung. Bundesinstitut für Risikobewertung 03/2005.

MCFADYEN, J.; Stockman, S. (1913): Report of the Departmental Committee Appointed by the Board of Agriculture and Fisheries To Enquire into Epizootic Abortion. Appendix to Part II. Abortion in Sheep. 1-64. His Majesty's Stationery Office, London, United Kingdom.

MCKHANN, G. M.; Cornblath, D.R.; Griffin, J.W.; Ho, T.W.; Li, C.Y.; Jiang, Z.; Wu, H. S.; Zhaori, G.; Liu, Y.; Jou, L. P.; Liu, T. C. ; Asbury A. K. (1993): Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann. Neurol.* 33: 333-342.

MCKHANN, G. M.; Cornblath, D. R.; Ho, T. W.; Li, C. Y. ; Bai, A. Y.; Wu, H. S.; Yei, Q. F.; Zhang, W. C.; Zhaori, Z.; Jiang, Z.; Griffin, J. W. ; Asbury; A. K. (1991): Clinical and electrophysiologic aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 338: 593-597.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

MEDEMA, G.J.; Teunis, P.F.M.; Havelaar, A.H.; Haas, C.N. (1996): Assessment of the dose-response relationship of *Campylobacter jejuni*. Int. J. Food Microbiol., Volume 30, Issues 1-2, S. 101-111.

MERELL, S.C., Haya, Camilli, A. (2002): Identification of novel factors involved in colonization and acid tolerance of *Vibrio cholerae*. Mol. Microbiol. 43: 1471-1491.

MEYNELL, G.G.; Stocker, B.A.D. (1957): Some hypothesis on the aetiology of fatal infections in partially resistant hosts and their application to mice challenged with *Salmonella paratyphi-B* or *Salmonella typhimurium* by intraperitoneal injection. J. Gen. Microbiol., 16: 38-58.

MISHU, B.; BLASER, M.J. (1993): Role of infection due to *Campylobacter jejuni* in the initiation of Guillain-Barré syndrome. Clin. Infect. Dis. 17: 104-108.

MILSON, M.; Bokhout, M.; Carlson, J.; Spielberg, L.; Idis, R.; Borczyk, A.; Lior, H. (1991): An outbreak of *Campylobacter jejuni* gastroenteritis linked to meltwater contamination of a municipal well. Can. J. Public Health 82: 27-31.

MOLINA, J.-M.; Casin, I.; Hausfater, P.; Giretti, I.; Welker, Y.; Decazes, J.-M.; Garrait, V.; Lagrange, P.; Modai, J. (1995): *Campylobacter* infections in HIV-infected patients: clinical and bacteriological features. AIDS 9: 881-885.

MOLNAR, G. K.; Mertsola, J.; Erkko, M. (1982): Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infection. Br. Med. J. 285: 652.

MÜLLER, P.H. (Hrsg.) (1975): Lexikon der Stochastik – Wahrscheinlichkeitsrechnung und Mathematische Statistik. Akademie-Verlag, Berlin.

NACHAMKIN, I.; Blaser, M. J. (2000): *Campylobacter*. 2. Aufl., ASM Press, Washington, D.C., USA.



## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

PARKHILL, J.; Wren, B.W.; Mungall, K.; Ketley, J. M.; Chrucher, C.; Basham, D.; Chillingworth, T.; Davies, R. M.; Feltwell, T.; Holroyd, S.; Jagels, K.; Karlyshev, A. V.; Moule, S.; Pallen, M. J.; Penn, C. W.; Quail, M. A.; Rajandream, M. A.; Rutherford, K. M.; van Vliet, A. H.; Whitehead, S.; Barrell, B. G. (2000): The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hyper variable sequences. *Nature*. 403: 665-668.

PAULET, P.; Coffernils, M. (1990): Very long term diarrhoea due to *Campylobacter jejuni*. *Postgrad. Med. J.* 66: 410-411.

PENNER, J.L.; Hennessy, J.N. (1980): Passive hemagglutination technique for Serotyping *Campylobacter jejuni* supsp. *jejuni* on the basis of heat-stable antigens. *J. Clin. Microbiology* 12: 732-737.

PEARSON, A.D.; Healing, T. D. (1992): The surveillance and control of *Campylobacter* infection. *Comm Disease Review*, 2: 133-138.

PETERSEN, L.; Newell, D. G. (2001): The ability of Fla-typing schemes to discriminate between strains of *Campylobacter jejuni*. *Appl. Microbiol.* 91. S. 217-224.

PETERSON, M. C. (1994): Rheumatic manifestations of *Campylobacter jejuni* and *C. fetus* infections in adults. *Scand. J. Rheumatol.* 23: 167-170.

PICKETT, C. L.; Cottle, D. L.; Pesci, E. C.; Bikah, G. (1994): Cloning, sequencing, and expression of the *Escherichia coli* cytolethal distending toxin genes. *Infect. Immun.* 62: 1046-1051.

PICKETT, C. L.; Pesci, E. C.; Cottle, D. L.; Russell, G.; Erdem, A. N.; Zeytin, H. (1996): Prevalence of cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* and relatedness of *Campylobacter* sp. CdtB gene. *Infect. Immun.* 64: 2070-2078.

POPOVIC-UROIC, T., B.; Gmajnicki, S.; Kalenic, I.; Vodopija (1988): Clinical comparison of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* diarrhoea. *Lancet* i: 176-177.

RAMOS-ALVAREZ, M.; Bessudo, L.; Sabin, A. (1969): Paralytic syndromes associated with noninflammatory cytoplasmic or nuclear neuronopathy: acute paralytic disease in Mexican children, neuropathologically distinguishable from Landry-Guillain-Barré syndrome. JAMA 207: 1481-1492.

RANTALA, H., Uhari, M. ; Niemela, M. (1991): Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barré syndrome. Arch. Dis. Child. 66: 706-708.

REES, J. H.; Thompson, R.D.; Smeeton, N.C.; Hughes, R.A.C. (1998): Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry 64: 74-77.

RHODES, K. M.; Tattersfield, A.E. (1982): Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infections. Br. Med. J. 285: 173-174.

ROBERT KOCH INSTITUT (2005): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2004. S. 52-56.

ROBERT KOCH INSTITUT (2004): Risikofaktoren für sporadische STEC (EHEC)- Erkrankungen, Ergebnisse einer bundesweiten Fall-Kontroll-Studie. Epidemiologisches Bulletin 50: 433-439.

ROBINSON, D. A. (1981): Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br. Med. J. 282: 1584.

ROPPER, A. H. (1986): Severe acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 36: 429-432.

ROSE, J.B.; Gerba, C.P. (1991): Use of risk assessment for development of microbial standards. Water Sci. Technol. 24. 29-34.

ROSENQUIST, H.; Nielsen, N. L.; Sommer, H. M.; Norrung, B.; Christensen, B. B. (2003): Quantitative risk assessment of human campylobacteriosis associated with thermophilic *Campylobacter* species in chickens. Int. J. Food Microbiol. 83, S. 87-103.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

RUBIN, L.G. (1987): Bacterial colonization and infection resulting from multiplication of a single organism. *Review of Infectious Disease*, 9: 488-493.

SAARI, K. M. ; Kauranen, O. (1980): Ocular inflammation in Reiters's syndrome associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. *Am. J. Ophthalmol.* 90: 572-573.

SACHS, L. (1992): *Angewandte Statistik*. 7.Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

SCHAAD, U. B. (1982): Reactive arthritis associated with *Campylobacter* enteritis. *Pediatr. Infect. Dis.* 1: 328-332.

SCHERER, K.; Bartelt, E.; Sommerfeld, C.; Hildebrandt, G. (2006): Quantification of *Campylobacter* on the surface and in the muscle of chicken legs at retail. *J. Food Prot.* 69 (4), S. 757-761.

SCHINDLER, P.R.G.; Elmer-Englhard, D. ; Hörmannsdorfer, S. (2003): Untersuchungen zum mikrobiologischen Status südbayrischer Badegewässer unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens thermophiler *Campylobacter*-Arten. *Bundesgesundheitsblatt* 46: 483-487.

SCHMIDT-OTT, R.; Rohl, S.; Burghard, S.; Weig, M.; Groß (2005): Identification and characterization of a major subgroup of conjugative *Campylobacter jejuni* plasmids. *J. Infect.* 2005 Jan;50 (1):12-21.

SCOTT, D. A.; Kaper, J. B. (1994): Cloning and sequencing of the genes encoding *Escherichia coli* cytolethal distending toxin. *Infect. Immun.* 62: 244-251.

SEBALD, M.; Véron, M. (1963): Tenneur en bases de l'AND et classification des vibrions. *Ann. Inst. Pasteur* 105: 897-910.

SKIRROW, M. B.; Blaser, M.J. (2000): Clinical Aspects of *Campylobacter* infection. In: Nachamkin, I.; Blaser, M. J. (Hrsg.): *Campylobacter* 2<sup>nd</sup> Edition; American Society of Microbiology Press, Washington DC, USA. S. 69-88.

SKIRROW, M., B.; Butzler, J.-P. (2000): Foreword, in: Nachamkin, I.; Blaser, M. J. (Editors): *Campylobacter* 2nd Edition; American Society of Microbiology Press Washington DC, USA. XVII-XXIII.

SKIRROW, M. B. (1994): Diseases due to *Campylobacter*, *Helicobacter* and related bacteria. *J. Comp. Path.* 33 (11): 1122.

SKIRROW, M.B.; Jones, D.M.; Scutcliffe, J.; Benjamin, J. (1993): *Campylobacter* bacteraemia in England and Wales, 1981-91. *Epidemiol. Infect.* 110: 567-573.

SLIMAN, N. A. (1978): Outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with water pollution. *Br. Med. J.* 1: 751-752.

SMIBERT, R. M. (1984): Genus *Campylobacter*. In : KRIEG, N. R.; J.G. Holt (Hrsg.): *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Verlag Williams and Williams Company, Baltimore, Bd. 1, S. 111-118.

SMITH, G.S.; Blaser, M.J. (1985): Fatalities associated with *Campylobacter jejuni* infections. *JAMA* 253: 2873-2875.

SMITH, T. (1918): Spirilla associated with disease of the fetal membranes in cattle (infectious abortion). *J. Exp. Med.* 28: 701-721.

SMITH, T.; Taylor, M.S. (1919): Some morphological and biochemical characters of the spirilla (*Vibrio fetus* n. sp.) associated with disease of the fetal membranes in cattle. *J. Exp. Med.* 30: 299-312.

SORVILLO, F. J.; Lieb, L.E.; Waterman, S.H. (1991): Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J. Acquired Immun. Defic. Syndr.* 4: 598-602.

STELLBRINK, E.; Dahms, S. (2004): Dosis-Wirkungsmodelle und ihre Implikationen im Rahmen einer quantitativen Risikoabschätzung für *Campylobacter*-Infektionen; in *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.*, 117 Jahrgang, Mai/Juni 2004; S. 193-200.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

STERN, N. J. (1982): Methods for recovery of *Campylobacter jejuni* from foods. J. Food Prot. 45, 1332-1337.

STERN, N. J.; Wojton, B.; Kwiatek, K. (1992): A differential-selective medium and dry ice-generated atmosphere for recovery of *Campylobacter jejuni*. J. Food Prot. 55, 514-517.

SZYMANSKI, C.M.; King, M.; Haardt, M.; Armstrong, G. D. (1995): *Campylobacter jejuni* motility and invasion of Caco-2 cells. Infect. Immun. 63: 4295-4300.

TAUKADA, N.; Koh, C.S.; Inoue, A.; Yanagisawa, N. (1987): Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. J. Neurol. Sci. 77: 203-216.

TAUXE, R. V. (1992): Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. S. 9-19. In: Nachamkin, I.; Blaser, M.J.; Tomkins, L.S. (Hrsg.): *Campylobacter jejuni: Current Status and Future Trends*. American Society for Microbiology, Washington D.C.

TAYLOR, D.N. (1992): *Campylobacter* infections in developing countries. In: Nachamkin, I.; Blaser, M.J.; Tompkins, L.S. (Editors), *Campylobacter jejuni*. Current Topics and Future Trends, American Society of Microbiology, Washington DC, USA, S. 20–30.

TEE, W.; Mijch, A. (1998): *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. Clin. Infect. Dis. 26: 90-96.

TEUNIS, P.; van den Brandhof, W.; Nauta, M.; Wagenaar, J.; van den Kerkhof, H.; van Pelt, W. (2005): A reconsideration of the *Campylobacter* dose response relation. Epidemiol. Infect., 133 (4) S.:583-592 Cambridge University Press.

TEUNIS, P.F.M.; Chappell, C.L.; Ockhuysen, P.C. (2002): Cryptosporidium dose response studies: variation between isolates. Risk Anal., 22: 175-183.

TEUNIS, P.F.M.; Havelaar, A.H. (2000): The Beta-Poisson model is not a single-hit model. *Risk Anal.*, 20: 513-520.

TEUNIS, P.F.M.; Nagelkerke, N.J.D.; Haas, C.N. (1999): Dose response models for infectious gastroenteritis. *Risk Anal.*, 19: 1251-1260.

TEUNIS, P.F.M.; van der Heijden, O.G.; van der Giessen, J.W.B.; Havelaar, A.H. (1996): The Dose Response Relation in Human Volunteers for Gastro- Intestinal Pathogens. Technical Report 284550002, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu , RIVM.

THURM, V.; Stark, R.; Mäde, D.; Fanghähnel, S.; Berger, W.; Knobloch, H.; Lange, D. (2000): Rohmilch als Ursache lebensmittelbedingter *Campylobacter*-Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt* 43: 777-780.

TORPHY, D. E.; Bond, W. W. (1979): *Campylobacter fetus* infection in children. *Pediatrics* 64: 898-903.

TRACZ, D. M.; Keelan, M.; Ahmed-Bentley, J.; Gibreel, A.; Kowalewska-Grochowska, K.; Taylor, D. E. (2005): pVir and bloody diarrhoea in *Campylobacter jejuni* enteritis. *Emerging Infect. Dis.* 11: 838-843.

TRIBBLE, David (1998): Suitability of Experimental Infections in Volunteers to Measure Pathogenesis of Foodborne Pathogens;  
<http://www.foodriskclearinghouse.umd.edu/Aug1998/Talks/tribbletalk.htm> Abfrage vom 15.09.2003.

VALENCIANO, E. N.; Perez-Gallardo, F.; Gonzalez, A.; Enrech, J. (1971): Outbreak of paralytic illness of unknown etiology in Albecete, Spain. *Am. J. Epidemiol.* 94: 450-456.

VANDAMME, P.; De Ley, J. (1991): Proposal for a new family of *Campylobacteraceae*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41: 451-455.

## 9 ZITIERTE LITERATUR

---

VANDAMME, P.; Falsen, E.; Rossau, R.; Hoste, B. ; Segers, P. ; Tytgat, R. ; De Ley, J. (1991): Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* taxonomy : emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* Gen. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 41: 88-103.

VANDAMME, P.; Goossens, H. (1992): Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter* and *Helicobacter*. A review. Zentralblatt Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankheiten Hygiene 276, 447-472.

VANDAMME, P. (2000): Taxonomy of the family *Campylobacteraceae*, in: Nachamkin, I.; Blaser, M. J. (Editors): *Campylobacter* 2nd Edition; American Society of Microbiology Press Washington DC, USA. S. 3-26.

VAN DEN BRANDHOF, W.; Wagenaar, J.; van den Kerkhof, H. (2003): An outbreak of campylobacteriosis after drinking unpasteurized milk. The Netherlands. Int. J. Med. Microbiol. 293 (S35): 142.

VAN DEN KERKHOF, H.; van den Brandhof, W.; Ruhaak, L. (2002): Op excursie bij de boer: Schoolkinderen ziek door ongepasteuriseerde melk. Infectieziektenbulletin 13 (6): 219-223.

VAN VLIET A. H. M.; Ketley, J. M. (2001): Pathogenesis of enteric campylobacter infection. J. Appl. Microbiol. 90: S. 45-56.

VÉRON, M.; Chatelain, R. (1973): Taxonomic study of the genus *Campylobacter* Sebald and Véron and designation of the neotype strain for the type species *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Véron. Int. J. Syst. Bacteriol. 23: 122-134.

VINZENT, R.; Dumas, J.; Picard, N. (1947): Serious septicaemia during pregnancy due to a vibrio, followed by abortion. Bull. Acad. Nat. Med. 131: 90-92.

VOLLMER, H. M. (1996): Untersuchungen zum Vorkommen, zur Verbreitung und Feindifferenzierung von *Campylobacter* spp. in der Geflügelschlachtung. Vet. Med. Diss., Berlin.

WANG, W.-L. L.; Blaser, M.; Cravens, J. (1978): Isolation of *Campylobacter*, Br. Med. J. 3, 57.

WAGENAAR, J.; van den Brandhof, W.; Dijkstra, J.; Schoormans, A.; van den Kerkhof, H. (2003): The sequelae of a school excursion to a dairy farm. In: Proceedings of the 12th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms (CHRO), Aarhus, Denmark.

WASSENAAR, T. M. (1997): Toxin production by *Campylobacter* spp. Clin. Microbiol. Rev. 10: 466-476.

WELTÄRZTEBUND (2004): Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschliessungen, Deutsche Fassung.  
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/handbuchwma.pdf> Abfrage vom 10.02.2009.

WHO (2002): The interaction between assessors and managers of microbiological hazards in foods. Report of a WHO Expert Consultation. Kiel, Germany, 21-23 March 2000.

WINDHAUS, H. (1997): Prävalenz von *Campylobacter*-Infektionen in Putenherden – Korrelation zwischen kulturellem Erregernachweis und Antikörperrnachweis im enzymgebundenen Immunadsorptionssystem (ELISA). Vet. Med. Diss, Hannover.

WINER, S. J.; Evans, J.G. (1993): Guillain-Barré syndrome in Oxfordshire: clinical features in relation to age. Age Ageing 22: 164-170.

WINER, J. B.; Hughes, R.A.C.; Osmond, C. (1988): A prospective study of acute idiopathic neuropathy. 2 Antecedent events. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51: 613-618.

WOOLRIDGE, K. G.; Ketley, J. M. (1997): *Campylobacter*-host cell interactions. Trends Microbiol. 5: 96-102.



## **Danksagung**

In Andenken an Frau PD Dr. Susanne Dahms gilt Ihr mein größter Dank für die interessante Themenstellung und die hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Ihre konstruktiven Denkanstöße sowie Ihre Unterstützung haben mir sehr geholfen.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hartmut Weiß für die Übernahme der abschließenden Betreuung meiner Arbeit. Ein weiterer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Götz Hildebrandt für die Übernahme der Zweitkorrektur. Für die konstruktiven Anmerkungen und Hilfestellungen möchte ich mich insbesondere bei Herrn Prof. Lothar Kreienbrock sehr herzlich bedanken.

Mein Dank gilt ebenso Frau Dipl.-Stat. Inga Rudat für Ihre Hilfe bei der Durchführung von Berechnungen und Erstellung von Graphiken.

Ebenfalls bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. Gisela Arndt für Ihre Hilfe und Ihre Unterstützung.

Weiterhin danke ich meinen Eltern und meinem Mann Jochen für die stete Motivation und moralische Unterstützung.

# **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Köln, den 15. März 2009

Elke Stellbrink