

## INHALT

<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>3</b>
<b>3 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

# INHALT

3.2 GRUNDLAGEN CAMPYLOBACTER .....	56
3.2.1 Historischer Überblick .....	56
3.2.2 Taxonomische Einordnung .....	58
3.2.3 Eigenschaften von <i>Campylobacter</i> spp. ....	59
3.2.3.1 Morphologie .....	59
3.2.3.2 Wachstumsbedingungen und Differenzierungsmerkmale .....	60
3.2.3.3 Kolonimorphologie .....	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>Campylobacter</i> lose .....	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 Diarrhoe Stadium .....	71
3.2.4.8 Genesungsphase .....	71
3.2.4.9 Morbidität .....	72
3.2.4.10 <i>Campylobacter</i> -Enteritis 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>Campylobacter</i> lose in Deutschland .....	77
3.2.5.1 <i>Campylobacter</i> -Enteritiden 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 Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988) .....	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 Daten aus Ausbrüchen als Grundlage für die Schätzung von Dosis- Wirkungsmodellen für Infektionen und Erkrankungen durch <i>Campylobacter</i> <i>jejuni</i> .....	93
4.1.2.1 Ausbruchsuntersuchungen .....	93
4.1.2.1.1 Daten .....	93

<b>4.2 DOSIS-WIRKUNGSMODELLE FÜR CAMPYLOBACTER JEJUNI</b>	<b>95</b>
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 <i>Geschätztes Dosis-Wirkungsmodell der FAO/WHO (2003) für Campylobacter-Erkrankungen</i>	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 <i>Bedingte Erkrankungs-Dosis-Wirkungsbeziehung</i>	107
4.2.6.2 <i>Verknüpfung von Informationen aus Verabreichungsstudien mit Ausbruchsdaten</i>	109
4.2.6.3 <i>Diskussion der Ergebnisse</i>	110
4.2.6.4 <i>Kombination mit Daten aus der Verabreichungsstudie von BLACK et al. (1988)</i>	110
4.2.6.5 <i>Schätzung der Erregerkonzentration in roher Milch</i>	112
<b>5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b>	<b>114</b>
5.1 <b>MODELLBEWERTUNG AUSGEWÄHLTER DOSIS- WIRKUNGSMODELLE FÜR CAMPYLOBACTER</b>	117
5.2 <b>RELATIVES RISIKO</b>	125
5.2.1 <i>Basismodell</i>	125
5.2.2 <i>Szenarien und Expositionsverteilungen</i>	129
5.3 <b>EIGENE BERECHNUNGEN</b>	132
5.3.1 <i>Vorgehen bei den Berechnungen</i>	132
5.3.2 <i>Berechnete Varianten</i>	134
5.3.2.1 <i>Ergebnisse der Variante 1 (Basismodell)</i>	135
5.3.2.2 <i>Ergebnisse der Variante 2</i>	139
5.3.2.3 <i>Ergebnisse der Variante 3</i>	141
5.3.2.4 <i>Ergebnisse der Variante 4</i>	143
5.3.2.5 <i>Ergebnisse der Variante 5</i>	145
5.3.2.6 <i>Ergebnisse der Variante 6</i>	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 ZUSAMMENFASSENDE 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>	