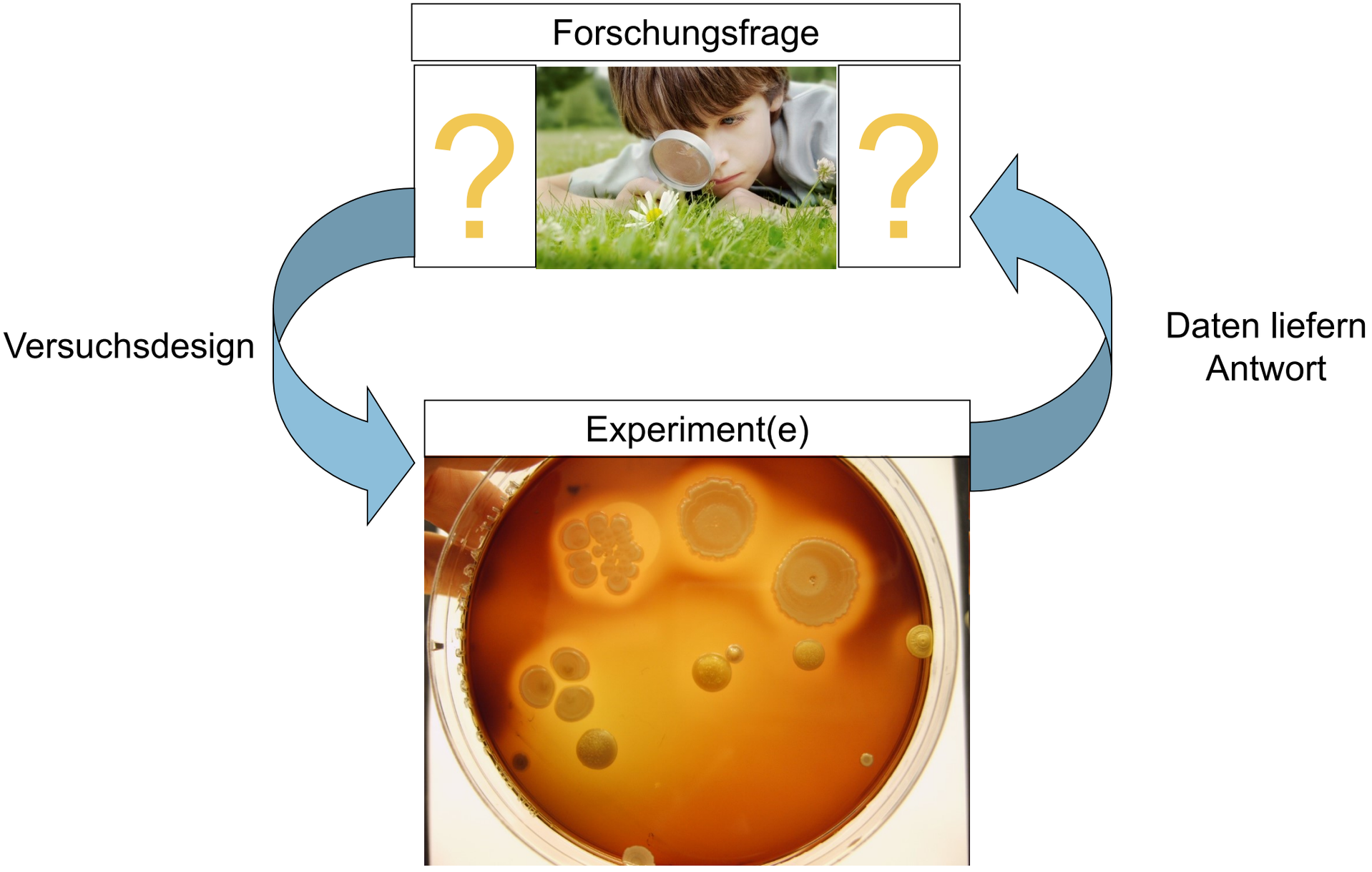
FEDERAL INSTITUTE FOR RISK ASSESSMENT

BfR
Bundesinstitut für Risikobewertung

# Tools und Ressourcen aus dem Bereich der prädiktiven Mikrobiologie

Matthias Filter

# Was ist „Prädiktive Mikrobiologie“? – Szenario 1

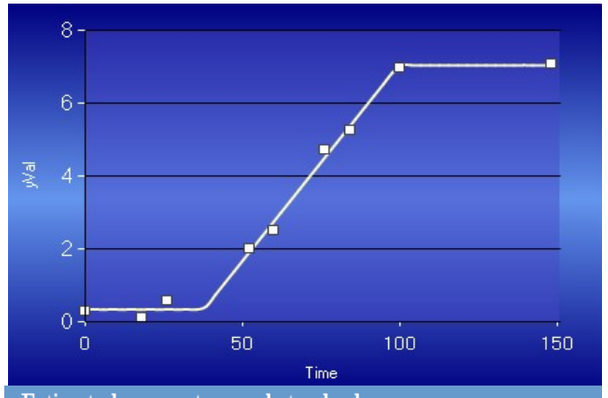


# Was ist „Prädiktive Mikrobiologie“? – Szenario 2 (häufig)

Empirisches Modell liefert Antworten

Forschungsfragen

Modellierung




Estimated parameters and standard errors

| Initial value | lag/ shoulder |
|---|---|
| 0.3233 | 37.7088 |
| 0.1288 | 2.9128 |
| **Maximum rate** | **tmax** |
| 0.1087 | 99.4713 |
| 0.0088 | 3.1088 |

Versuchs-design

Experimente

Daten liefern Grundlage für ein Modell

# Was ist „Prädiktive Mikrobiologie“? – Szenario 3 (selten)

Modell liefert Antworten

Forschungsfragen

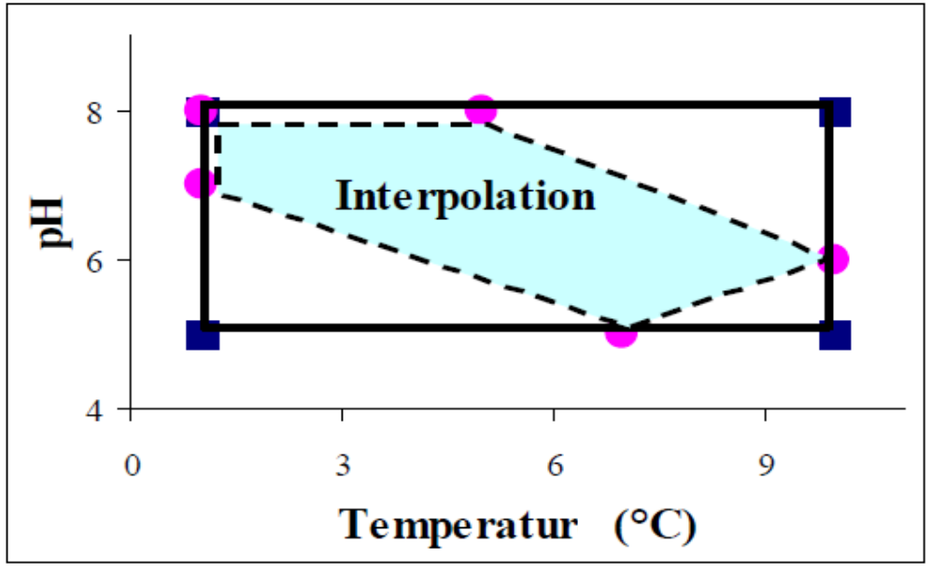
Mechanistisches Modell

$$\mu_{max} = \mu_{ref} \left[\frac{(T - T_{min})}{(T_{ref} - T_{min})}\right]^2 \frac{(a_w - a_{w\,min})}{(a_{w\,opt} - a_{w\,min})} \left[1 - 10^{(pH_{max} - pH)}\right] \left(1 - \frac{[LAC_U]}{[MIC_{U\,lactic\,acid}]}\right) \frac{(P_{max} - P)}{P_{max}}$$
$$\left[\frac{(NIT_{max} - NIT)}{NIT_{max}}\right]^2 \frac{(CO_{2\,max} - CO_{2\,equilibrium})}{CO_{2\,max}} \left(1 - \sqrt{\frac{[DAC_U]}{[MIC_{U\,diacetate}]}}\right) \left(1 - \sqrt{\frac{[AAC_U]}{[MIC_{U\,acetic\,acid}]}}\right)$$
$$\left(1 - \frac{[BAC_U]}{[MIC_{U\,benzoic\,acid}]}\right) \left(1 - \frac{[CAC_U]}{[MIC_{U\,citric\,acid}]}\right) \left(1 - \frac{[SAC_U]}{[MIC_{U\,sorbic\,acid}]}\right) \cdot \xi$$

Wissen über physikalische oder biologische Gesetzmäßigkeiten

Wissen zu Mechanismen definiert das Modell

# Nachteil empirischer Modelle




Vorhersagen, die auf der **Interpolation** zwischen Messwerten beruhen:

=> **OK**

Vorhersagen, die außerhalb des Messbereichs liegen (**Extrapolation**)

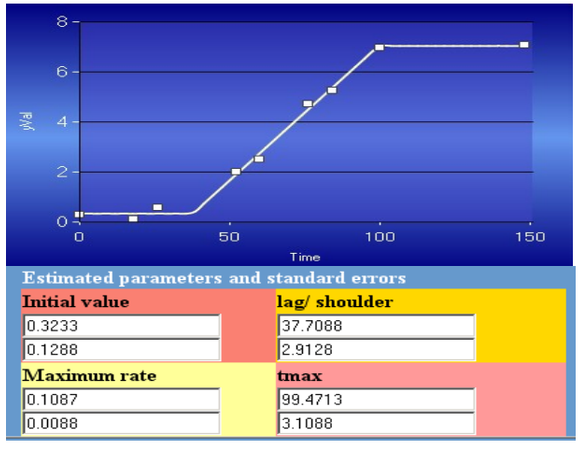
=> **Nicht zu empfehlen !**

Bezieht sich u.a. auch auf
- Lebensmittelmatrizes
- Physiologischen Zellstatus
- Kultivierungshistorie
- Begleitflora u.v.m.

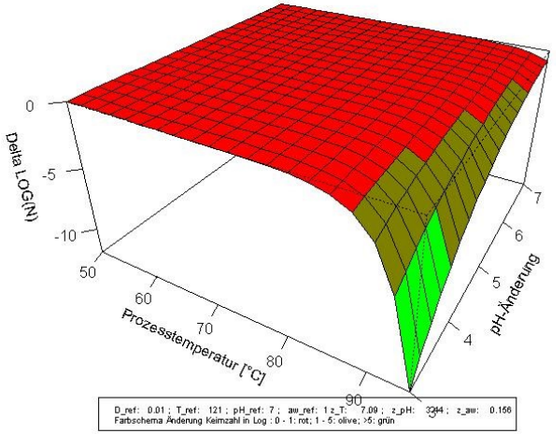
**Grundsätzlich gilt**:
(sowohl für empirische als auch mechanistische Modelle):

**Die Validierung von Modellen mit unabhängigen Daten ist essenziell.**

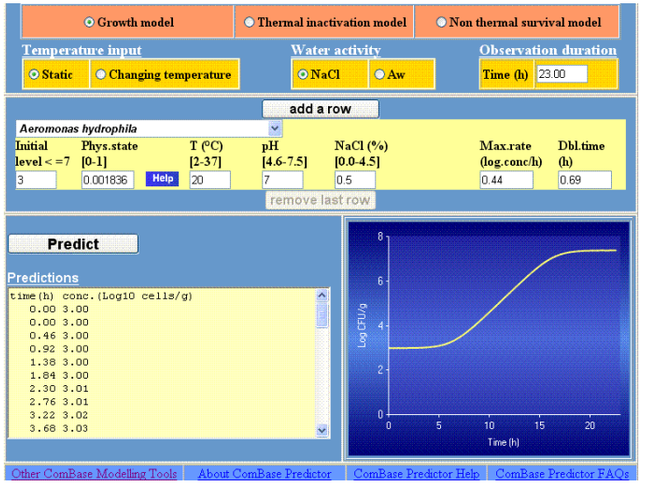
# Gängige Nomenklatur prädiktiver mikrobieller Modelle




**Primär-Modelle**
beschreiben die **zeitliche** Veränderung der Menge / Konzentration eines Agens
unter **konstanten** Umweltbedingungen
(z.B. Temperatur, pH, NaCl, CO2 etc.)




**Sekundär-Modelle**
beschreiben die Abhängigkeit der Parameter in Primärmodellen (z.B. Wachstumsrate, Dauer der Lag-Phase etc.) von den Umweltbedingungen




**Tertiär-Modelle**
integrieren Primär- und Sekundärmodelle in eine nutzerfreundliche Software mit der Prädiktionen (Prognosen) zu vom Nutzer vorgegebenen Umweltbedingungen erstellt werden

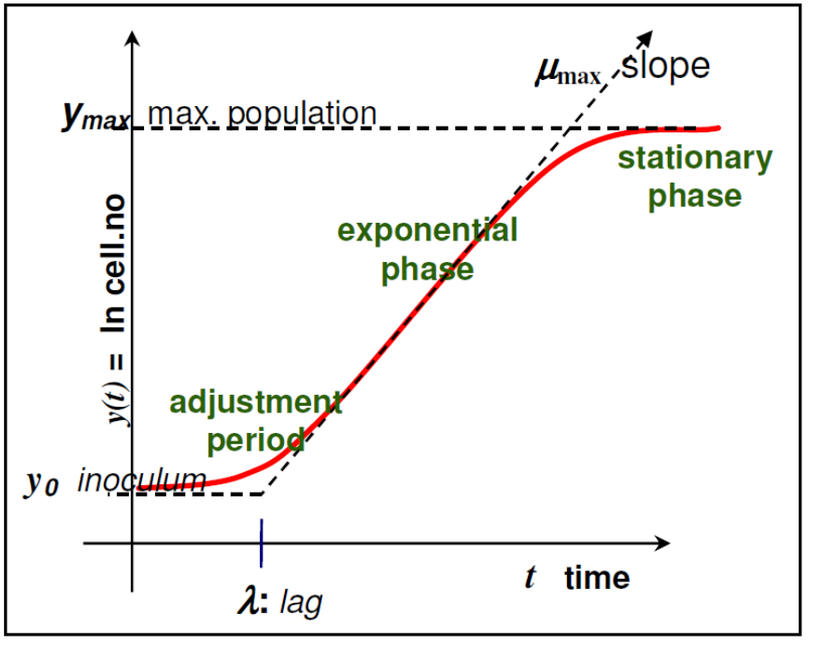
# Primäre Wachstumsmodelle

Lag phase: Zeit, die Zellen zur Anpassung an neue Umgebung benötigen

Shoulder : Maximale Populationsdichte

Populäre Gleichungen:

- Buchanan Three Phase Linear
- Logistic
- Gompertz
- **Baranyi**
- McKellar
- etc.



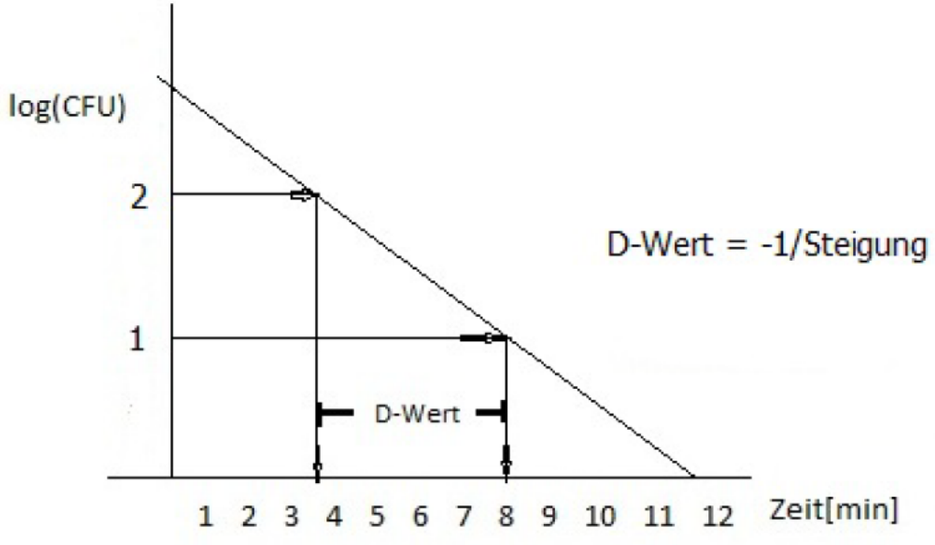

**http://www2.sci.u-szeged.hu/fokozatok/PDF/Baranyi_Jozsef/Disszertacio.pdf**

# Primäre Inaktivierungsmodelle
# Beispiel: Bigelow-Konzept

D-Wert : Zeit zur Reduktion der Keimzahl um 90% (1 Log-Stufe)
bei konstanten Umweltbedingungen (z.B. Temperatur, pH …)

$$N_t = N_0 \times 10^{\frac{-t}{D_T}}$$

$$\log(N_t) = \log(N_0) - \frac{t}{D_T}$$



# Sekundärmodelle
## - Beispiel: “Cardinal Parameter Type Modell”

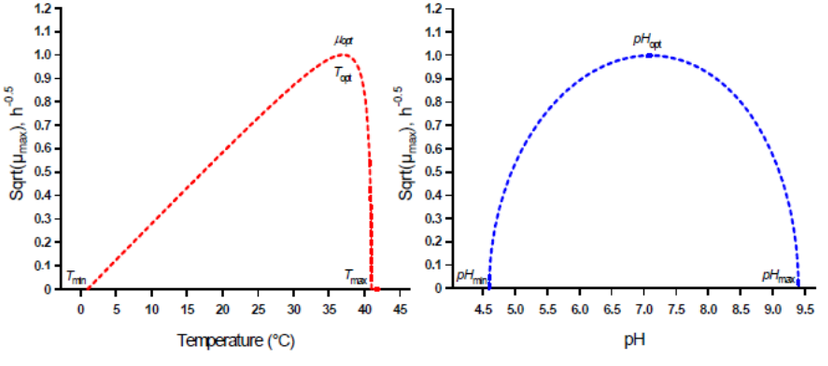
### Predictive model for *Listeria monocytogenes*

- Growth and growth boundary model for *L. monocytogenes* in lightly preserved seafood (Mejlholm and Dalgaard, 2009)

- Temperature
- pH
- NaCl/water activity
- Smoke components (phenol)
- Nitrite
- $CO_2$
- Acetic acid
- Benzoic acid
- Citric acid
- Diacetat
- Lactic acid
- Sorbic acid

$$\mu_{max} = \mu_{ref} \cdot \left[\frac{(T-T_{min})}{(T_{ref}-T_{min})}\right]^2 \cdot \frac{(a_w - a_{w\,min})}{(a_{w\,opt} - a_{w\,min})} \cdot \left[1-10^{(pH_{min}-pH)}\right] \cdot \left(1-\frac{[LAC_U]}{[MIC_{U\,lactic\,acid}]}\right) \cdot \frac{(P_{max}-P)}{P_{max}}$$
$$\cdot \left[\frac{(NIT_{max}-NIT)}{NIT_{max}}\right]^2 \cdot \frac{(CO_{2\,max}-CO_{2\,equilibrium})}{CO_{2\,max}} \cdot \left(1-\sqrt{\frac{[DAC_U]}{[MIC_{U\,diacetate}]}}\right) \cdot \left(1-\sqrt{\frac{[AAC_U]}{[MIC_{U\,acetic\,acid}]}}\right)$$
$$\cdot \left(1-\frac{[BAC_U]}{[MIC_{U\,benzoic\,acid}]}\right) \cdot \left(1-\frac{[CAC_U]}{[MIC_{U\,citric\,acid}]}\right) \cdot \left(1-\frac{[SAC_U]}{[MIC_{U\,sorbic\,acid}]}\right) \cdot \xi$$

1




- Interactions between all these parameters

http://fssp.food.dtu.dk/Help/Index.htm

# Prädiktive Mikrobiologie - Anwendungsbereiche

Behörden / Risikobewerter:

Grundlage für wissenschafts-basierten Risikobewertungen

Grundlage für die Ableitung von Risikomanagement-Richtlinien, z.B.

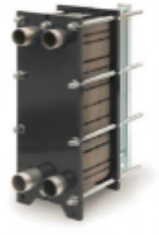
- Festlegung von “Food Safety Objectives”
- Festlegung von “microbiological criteria”

Lebensmittelunternehmen:

- Unterstützt die Planung, Implementierung und Validierung von „Food Safety Plans“ und die Optimierung von Kontrollstrategien
- Unterstützt bei der Minimierung der Zahl mikrobieller Tests und der Entscheidungsfindung zu Fragen aus dem der Bereich Lebensmittelhaltbarkeit und –sicherheit
- Unterstützt bei der effizienten Entwicklung neuer Produkte und Rezepturen („safe innovation“)

# Prädiktive Mikrobiologie - Anwendungsbeispiele

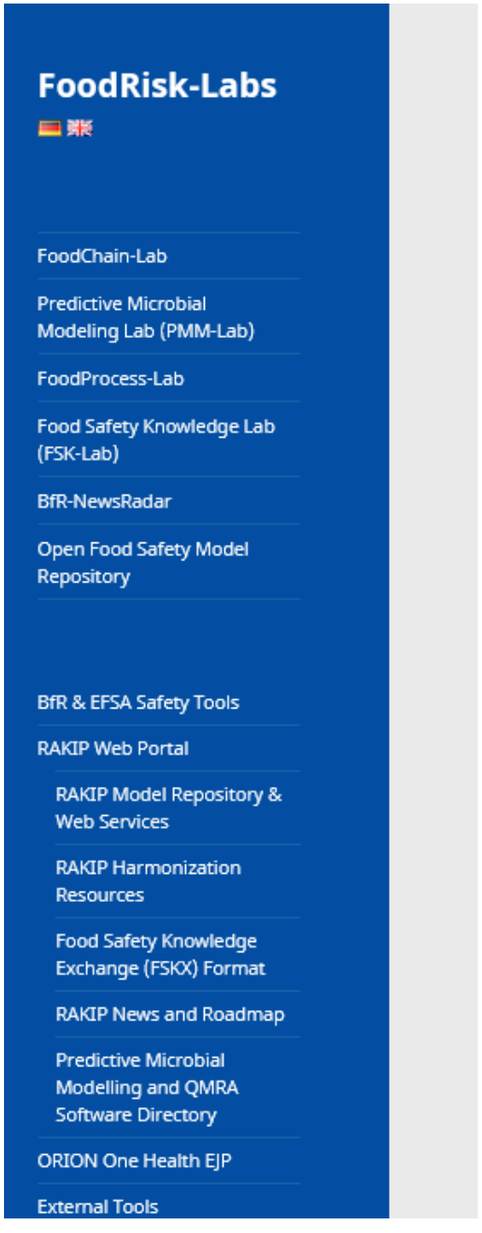
## Some Examples of Application in Unilever to Support Safety by Design

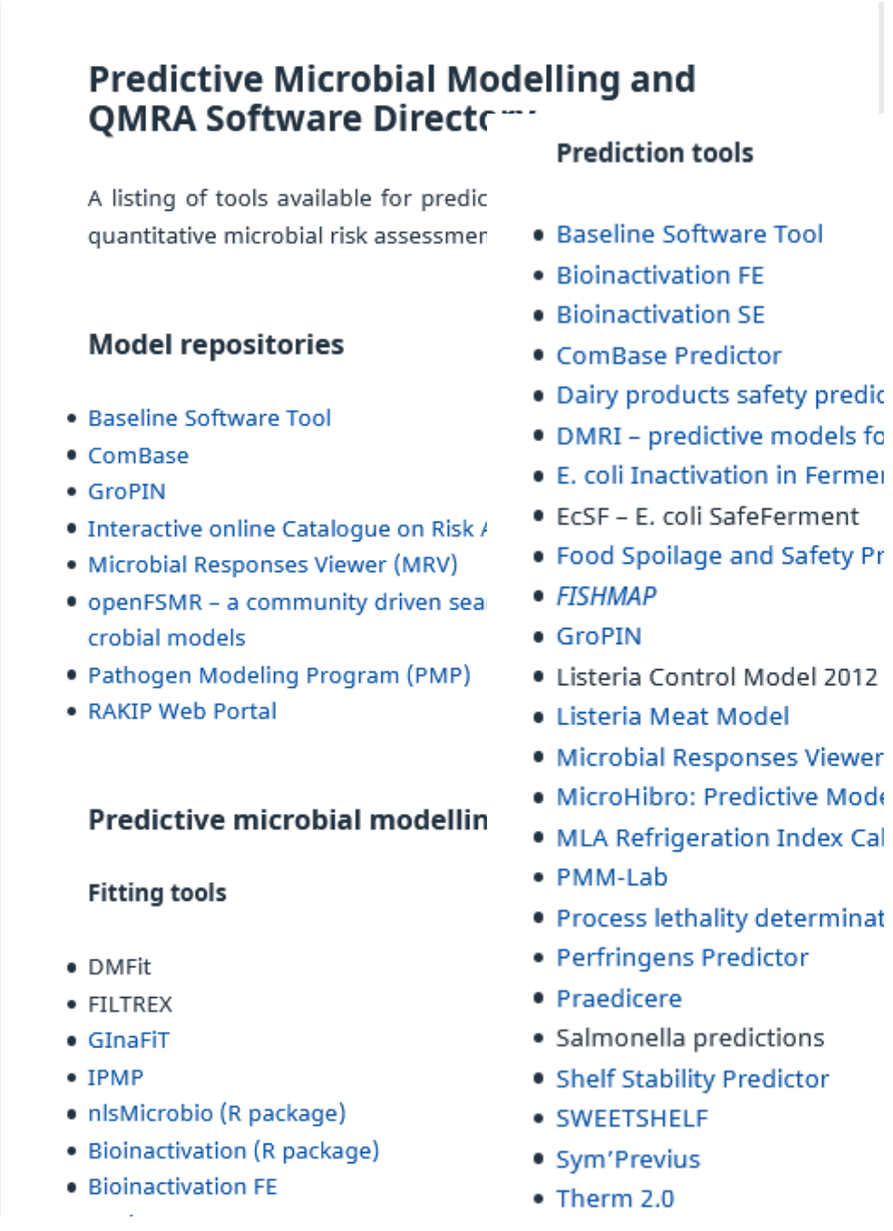



| Driver | Model | Factors | Tools |
|---|---|---|---|
| Sodium reduction | Survival of *Salmonella* spp. at ambient temp. | %NaCl, %KCl ($a_w$ between 0.76 and 0.92) | • In-house model development (Matlab)<br>• ComBase (data)<br>• Scientific literature (data) |
| Energy reduction in ice cream production | Thermal inactivation of vegetative infectious pathogens | Time-temperature, $a_w$ | • In-house models<br>• ComBase (models)<br>• Pathogen Modeling Program (models)<br>• Scientific literature (data) |
| Milder-tasting, less acidic dressings | Survival of *E. coli* O157:H7, *Salmonella* spp., *L. monocytogenes* | Temperature, pH, %NaCl, %acetic acid, %K-sorbate | • In-house model development (Matlab)<br>• ComBase (data)<br>• Scientific literature (data) |

**Courtesy**:
**ALEJANDRO AMEZQUITA**, **Unilever**
IAFP Annual Meeting 2014: „What are the Industry Needs for Tools for Microbial Modeling and Risk-based Decision Making?“

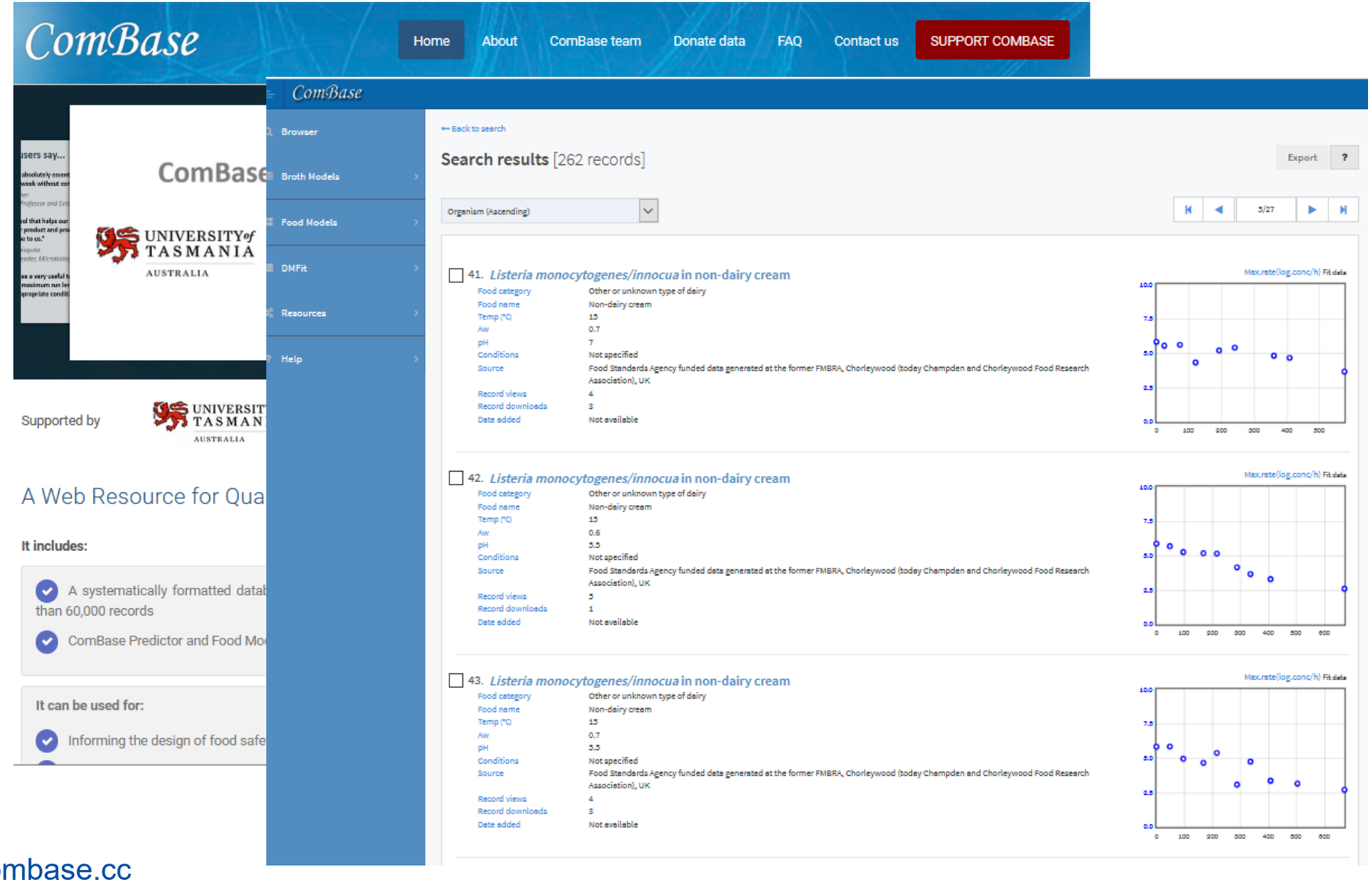
# Prädiktive Mikrobiologie – Verfügbare Software




https://foodrisklabs.bfr.bund.de/predictive-microbial-modelling-and-qmra-software-directory/

# ComBase –
# größte öffentlich zugängliche Sammlung experimenteller Daten

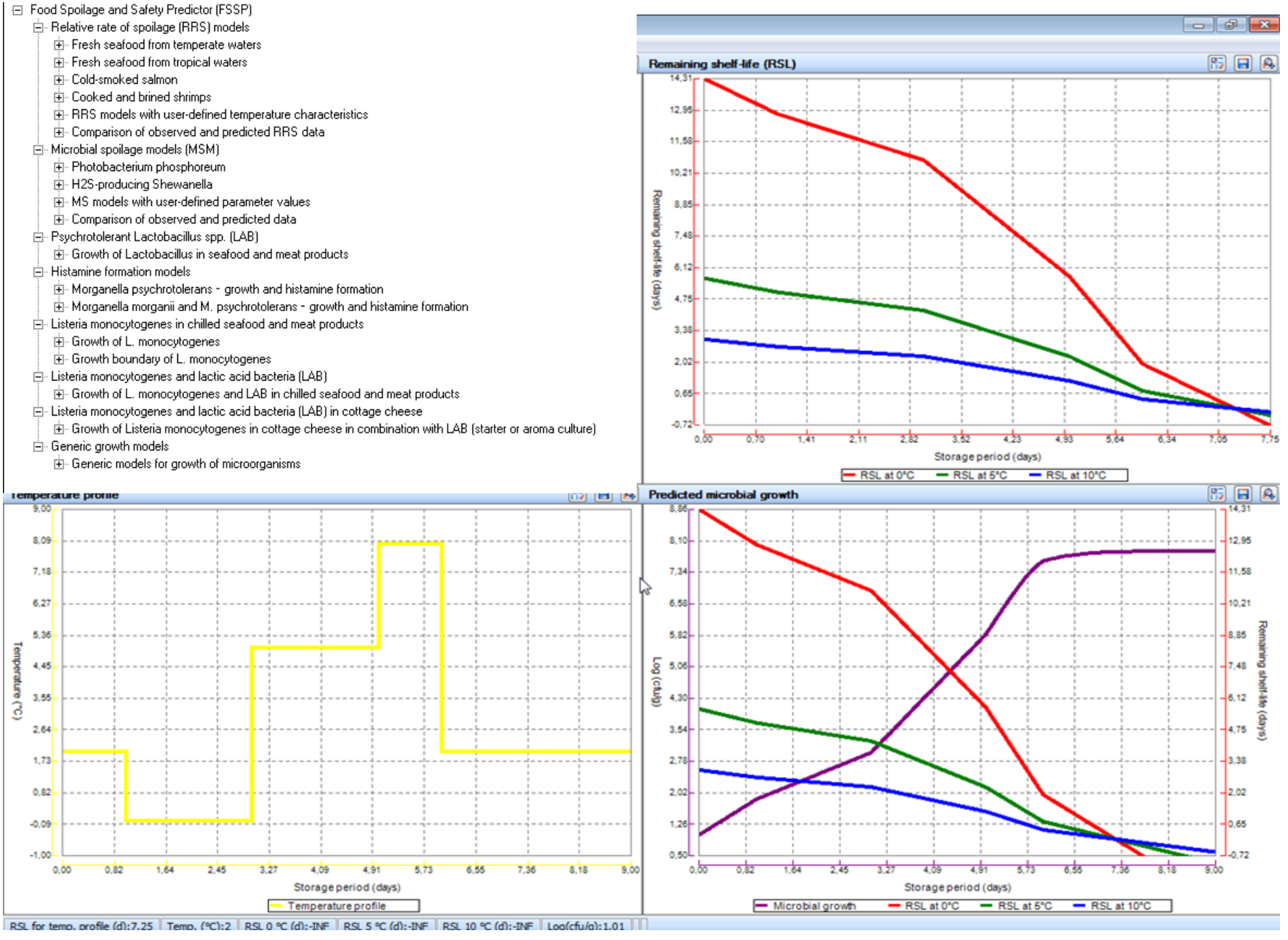



https://www.combase.cc

# „Suchmaschine“ für prädiktive Modelle

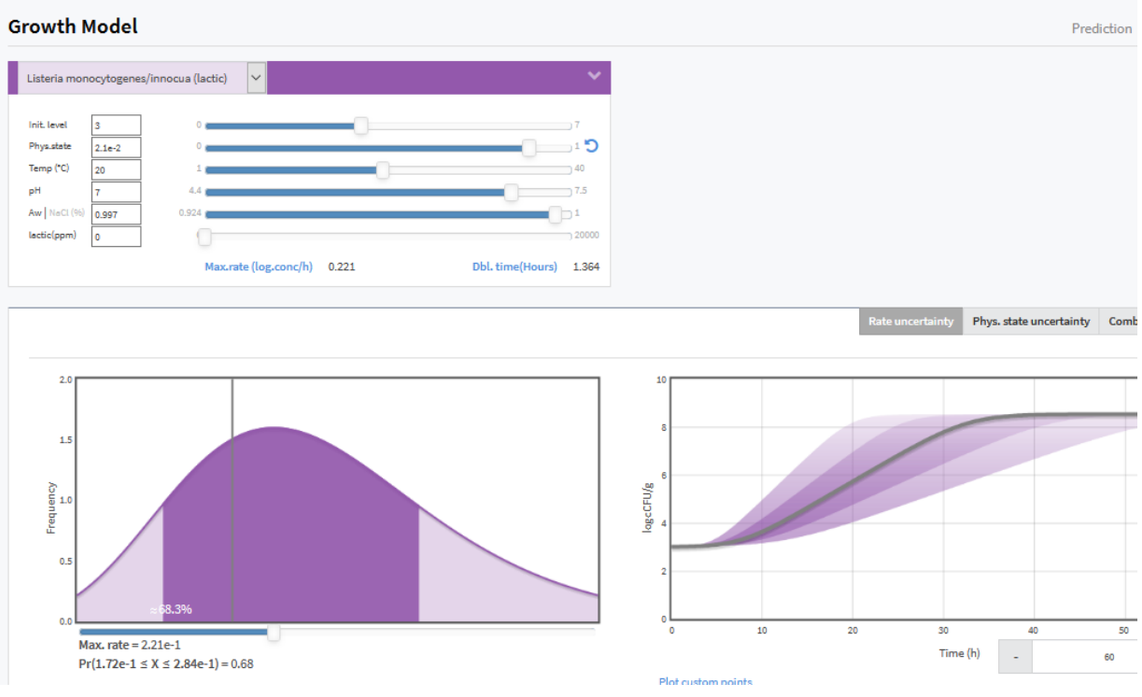

https://foodrisklabs.bfr.bund.de/openfsmr/

# Nützliche Tools: Food Spoilage and Safety Predictor




http://fssp.food.dtu.dk/

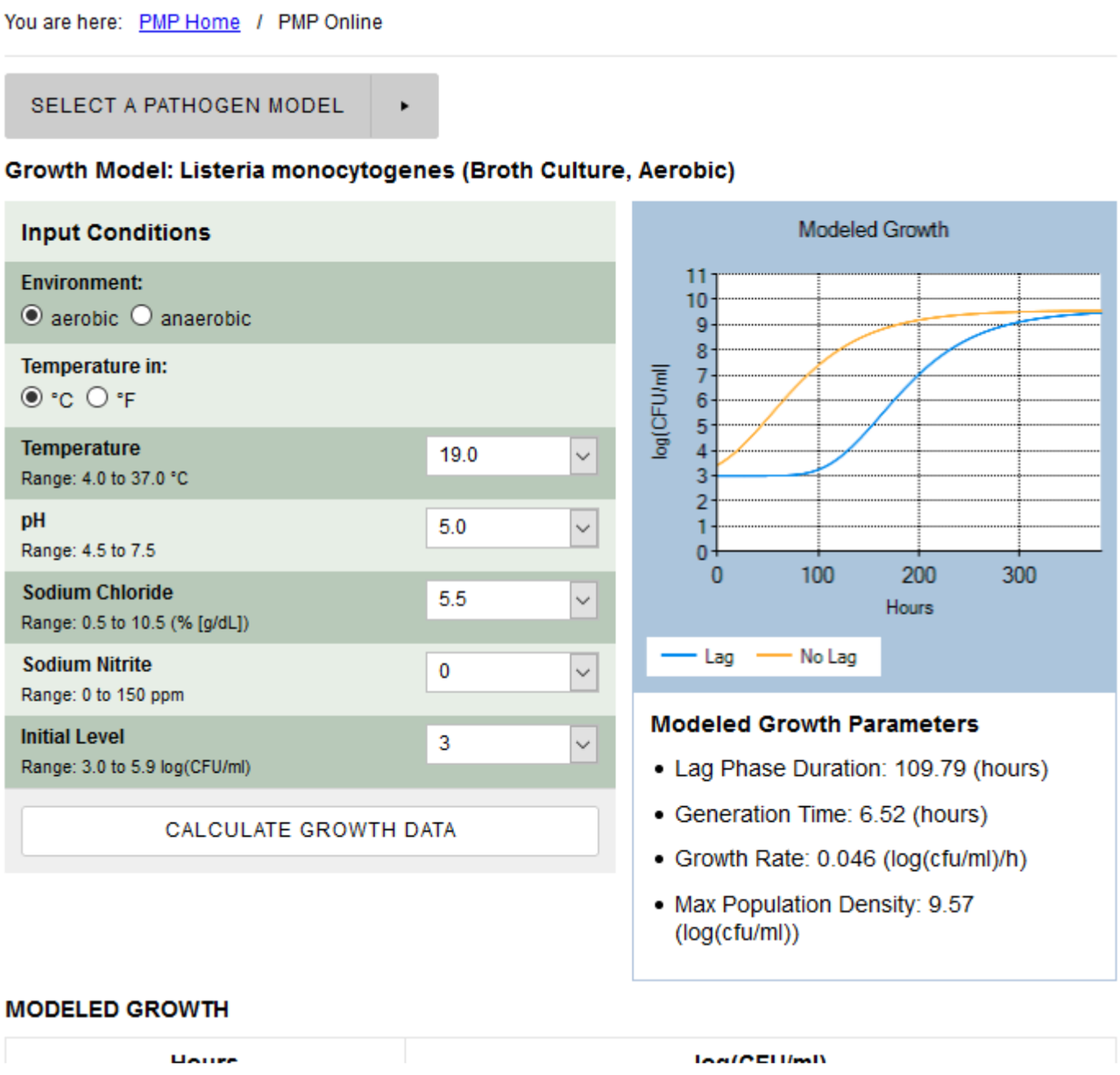
# Nützliche Tools: ComBase Predictor & CB+ Premium




| Model | $Temp_{min}$ | $Temp_{max}$ | $pH_{min}$ | $pH_{max}$ | $Aw_{min}$ | $ef4_{max}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Aeromonas hydrophila* | 2 | 37 | 4.6 | 7.5 | 0.974 | 0 |
| *Bacillus cereus* with CO2(%) | 5 | 34 | 4.9 | 7.4 | 0.94 | 60 |
| *Bacillus licheniformis* | 13 | 34 | 4 | 7.6 | 0.907 | 0 |
| *Bacillus subtilis* | 10 | 34 | 4.3 | 7.8 | 0.933 | 0 |
| *Clostridium botulinum* (non-prot.) | 4 | 30 | 5.1 | 7.5 | 0.974 | 0 |
| *Clostridium botulinum* (prot.) | 14 | 40 | 4.7 | 7.2 | 0.954 | 0 |
| *Clostridium perfringens* | 15 | 52 | 5 | 8 | 0.971 | 0 |
| *Escherichia coli* with CO2(%) | 10 | 42 | 4.5 | 7.5 | 0.961 | 100 |
| *Listeria monocytogenes/innocua* with CO2(%) | 1 | 40 | 4.3 | 7.5 | 0.924 | 100 |
| *Listeria monocytogenes/innocua* with nitrite(ppm) | 1 | 40 | 4.4 | 7.5 | 0.924 | 200 |
| *Listeria monocytogenes/innocua* with lactic(ppm) | 1 | 40 | 4.4 | 7.5 | 0.924 | 20000 |
| *Listeria monocytogenes/innocua* with acetic(ppm) | 1 | 40 | 4.4 | 7.5 | 0.924 | 10000 |
| *Staphylococcus aureus* | 7.5 | 30 | 4.3 | 7.1 | 0.907 | 0 |
| salmonellae with CO2(%) | 7 | 40 | 3.9 | 7.4 | 0.973 | 100 |
| salmonellae with nitrite(ppm) | 7 | 40 | 3.9 | 7.4 | 0.973 | 200 |
| *Shigella flexneri* with nitrite (ppm) | 15 | 37 | 5.5 | 7.5 | 0.971 | 1000 |
| *Yersinia enterocolitica* with CO2(%) | -1 | 37 | 4.4 | 7.2 | 0.957 | 80 |
| *Yersinia enterocolitica* with lactic(ppm) | -1 | 37 | 4.4 | 7.2 | 0.957 | 10000 |
| *Brochothrix thermosphacta* | 0 | 30 | 5.5 | 7 | 0.95 | 0 |
| *Pseudomonas* spp | 0 | 20 | 5 | 7.4 | 0.961 | 0 |

https://www.combase.cc
https://www.cbpremium.org/

# Nützliche Tools: Pathogen Modeling Program (PMP)




**Growth Models**
- Aeromonas hydrophila
- Bacillus cereus
- *Clostridium botulinum*
- *Clostridium perfringens*
- *Escherichia coli* O157:H7
- *Listeria monocytogenes*
- *Salmonellae*
- *Salmonella typhimurium*
- *Shigella flexneri*
- *Staphylococcus aureus* 196E
- *Yersinia enterocolitica*

**Cooling / Growth Models**
- *Clostridium botulinum*
- *Clostridium perfringens*

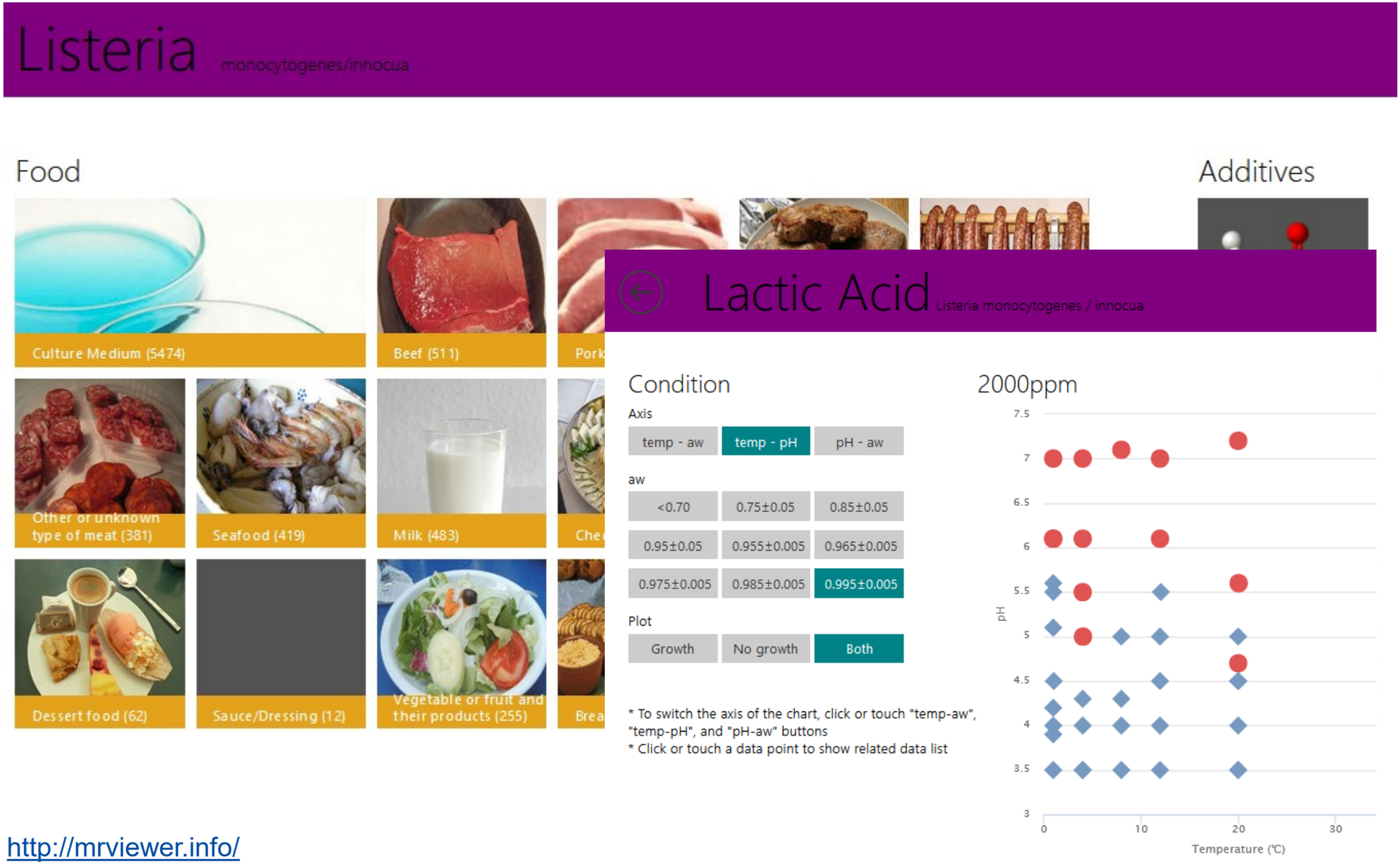
**Survival Models**
- *Escherichia coli* O157:H7
- *Listeria monocytogenes*
- *Salmonellae*
- *Staphylococcus aureus* 196E

**Thermal Inactivation Models**
- *Non-proteolytic Clostridium botulinum*
- *Escherichia coli* O157:H7
- *Listeria monocytogenes*

**Radiation Models**
- *Escherichia coli* O157:H7
- *Salmonella typhimurium*

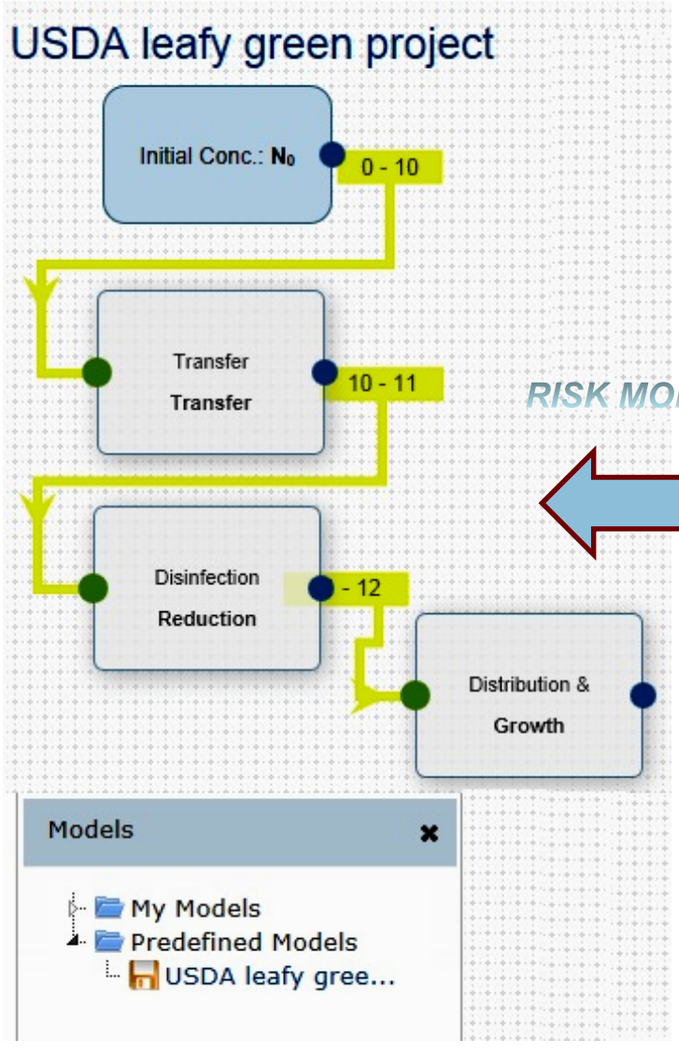
https://pmp.errc.ars.usda.gov/PMPOnline.aspx

# Nützliche Tools: Microbial Response Viewer



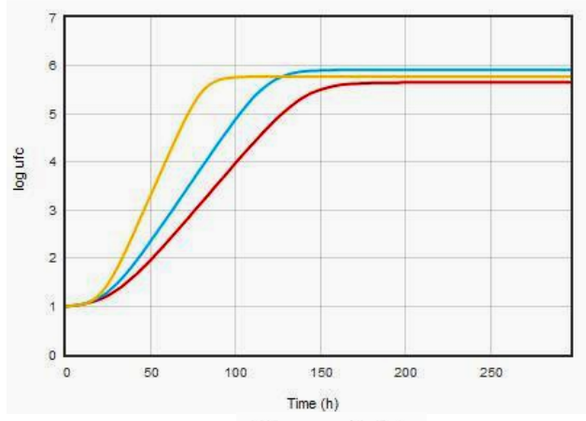

http://mrviewer.info/

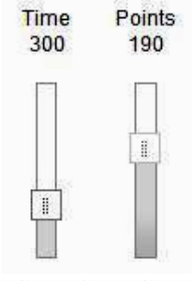
# Nützliche Tools: microHibro




RISK MODEL

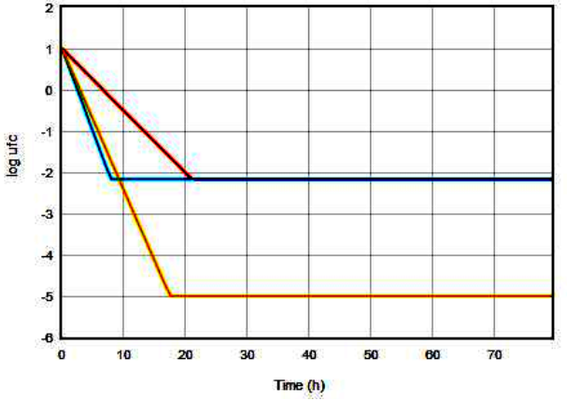

GROWTH




microHibro

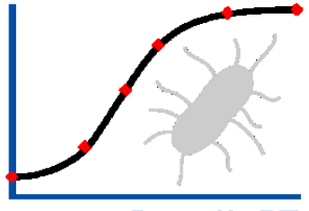
INACTIVATION


http://www.microhibro.com/

# Nützliche Tools: BfR FoodRisk-Labs Tools

PMM-Lab



Powered by BfR

**Wachstum- / Inaktivierungs-Modellierung**

**Rückverfolgung von Lebensmitteln**

Food Chain Lab

Powered by BfR

FSK Lab

**QMRA-Modelle & Austauschformate**

**Prozess-Modellierung & Simulation**

Food Process Lab

Powered by BfR

https://foodrisklabs.bfr.bund.de

# Generelle Hinweise zur Nutzung prädiktiver Modelle

- Je nach Anwendungsszenario sollte VOR der Nutzung geprüft werden, ob ein Modell für das jeweils betrachtete Lebensmittel und die gegebenen Prozessbedingungen anwendbar ist
- Trotz der Vielzahl an verfügbare Modellen gilt, Modelle können nicht alle Einflussgrößen berücksichtigen, z. B.
  - natürliche mikrobielle Flora und Interaktion von MO
  - rheologische / strukturelle Eigenschaften der LM
  - Stamm-spezifische Unterschiede
- Zur Nutzung der diversen Tools ist i.d.R. Fachwissen zur korrekten Interpretation der Vorhersagen notwendig
- Modell-Autoren / Tool-Entwickler übernehmen keinerlei Gewährleistung / Haftung

*“All models are wrong, but some of them are useful”* *(Box, G. E. P. (1979), "Robustness in the strategy of scientific model building", in Launer, R. L.; Wilkinson, G. N. (eds.) Robustness in Statistics, Academic Press, pp. 201–236, doi:10.1016/B978-0-12-438150-6.50018-2, ISBN 9781483263366.*)

FEDERAL INSTITUTE FOR RISK ASSESSMENT

BfR
Bundesinstitut für Risikobewertung

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit


Matthias Filter

Federal Institute for Risk Assessment

Max-Dohrn-Str. 8-10 ● D-10589 Berlin

Tel. +49 30 - 184 12 - 24109 ● Fax +49 30 - 184 126 - 24109

matthias.filter@bfr.bund.de ● www.bfr.bund.de