

Berichtsbogen zur Tätigkeit der DVG-Konsiliarlabore für das Jahr 2021

1. Allgemeine Angaben zum Konsiliarlabor (KL)	
Name KL:	Konsiliarlabor für <i>Clostridium botulinum</i> / Botulinum Toxin in Lebensmitteln
Berufszeitraum:	2021–2025
Name der KL-Leitung:	Dr. Brigitte Dorner
Name der stellv. KL-Leitung:	Dr. Martin Dorner
Adresse des KL:	Robert Koch-Institut, ZBS3–Biologische Toxine, Seestr. 10, 13353 Berlin
Tel. Nr.:	030 18754-2500
Fax. Nr.:	030 1810754-2501
E-Mail:	dornerb@rki.de , dornerm@rki.de , zbs3-diagnostik@rki.de
Homepage:	https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/ZBS/ZBS3/zbs3_node.html

Beratungsangebot

2. Wie viele Anfragen erhielten Sie?
25
3. Was waren die drei häufigsten Fragen, die Ihnen gestellt wurden?
<ul style="list-style-type: none"> • Fragen zur Symptomatik • Fragen zur Probenahme (Art, Zeitpunkt, Menge, Lagerung, Versand) • Fragen zu Gefahren-/Risikobewertung

Labordiagnostik/Referenzmaterial

4. Wie viele Einsendungen/Proben erhielten Sie?
21 Einsendungen mit insgesamt 94 Proben

5. Welche Testverfahren wurden wie häufig angewendet?		
Bezeichnung des Testverfahrens	Anzahl der Tests	Bemerkungen
Anaerobe mikrobiologische Anzucht	87	
PCR	~400	
ELISA	~200	

6. Welches Referenzmaterial wurde wie häufig abgegeben?	
Referenzmaterial	Anzahl
Derzeit gibt es weltweit kein Referenzmaterial für BoNT; dieser Engpass wird im Projekt EuroBioTox adressiert, das von RKI/ZBS3 koordiniert wird: https://eurobiotox.eu/	

RKI/ZBS3 unterstützt hier die Charakterisierung eines rekombinanten Referenzmaterials für BoNT/A1 und BoNT/B1; das Material wird mittelfristig über das Joint Research Center der EC verfügbar werden (voraussichtlich ab 2023)	
---	--

7. Wer nutzte wie häufig Ihr Angebot (z.B. Anfragen, Einsendungen/Proben in %)?*

30 % niedergelassene Tierärzte

10 % Tierkliniken

5 % diagnostische Laboratorien

5 % Forschungsinstitute

50 % Öffentlicher Veterinärdienst

_____ Sonstige

*freiwillige Antwort

Qualitätssicherung**8. Hat das KL an Laborvergleichsuntersuchungen teilgenommen?** Ja, für:

Testverfahren: Mikrobiologie, PCR, ELISA, Endopep-MS Assay (20 Proben)

Nachweis von BoNTs bzw. BoNT-produzierende *Clostridium* spp.

Anbieter: Istituto Superiore di Sanità, Rom, Italien

bestanden ja nein

Testverfahren: PCR, ELISA, Endopep-MS Assay und LC-MS/MS Analytik (18 Proben)

Nachweis von BoNTs und Subtypisierung

Anbieter: RefBio Projekt, UNSGM

bestanden ja nein Nein, das KL nahm nicht teil. Es wurden keine Ringversuche angeboten.**9. Wurden vom KL Laborvergleichsuntersuchungen ausgerichtet?** Ja, für:

Testverfahren: diverse Methoden zum Nachweis der BoNTs; Anzahl der Teilnehmer: 38 (aus EU; EuroBioTox-Projekt)

Testverfahren: ELISA-Methoden zum Nachweis der BoNTs; Anzahl der Teilnehmer: 7 (aus DE; deutsches Toxin-Labornetzwerk)

 Nein

Methodenentwicklung und -validierung

10. Arbeiten Sie an der Weiter- oder Neuentwicklung sowie Validierung von Testverfahren?

Ja, für folgende:

	Testverfahren	Beschreibung des Testverfahrens	Nachzuweisende Substanz	Validierung
1	ELISA	Sandwich ELISA	BoNT/C, BoNT/CD, BoNT/DC, BoNT/D	Kompatibilität mit stark Biotin-haltigen Matrices
2	Massenspektrometrie	Messung der Endopeptidase-Aktivität mittels MS der Botulinum Neurotoxine von <i>C.botulinum</i> Gruppe III (ausschließlich tierpathogen)	BoNT/C, BoNT/CD, BoNT/DC, BoNT/D	In Entwicklung
3	Multiplex-Endopep-ELISA als Suspensionsassay (Luminex-Technologie) zum Nachweis der biologischen Aktivität	Messung der Endopeptidase-Aktivität von BoNT/A, B, E, F und Validierung des Verfahrens aus Serum und Lebensmitteln	BoNT/A, B, E, F	Umfangreiche Validierung mit Projektpartnern im Rahmen des BMBF-Projekts TiViBoNT (2018-2022)

Nein

Mitarbeit bei Ausbrüchen und epidemiologischen Untersuchungen

11. War das KL an der Aufklärung von Ausbrüchen oder epidemiologischen Untersuchungen beteiligt? Bitte angeben und erläutern

Ja, bei folgenden:

	Beschreibung	Fallzahl	Zeitraum	Ort	Erreger	Bemerkungen
1	Botulismus bei Pferden	~ 20	12/2021	Niedersachsen	<i>Clostridium botulinum</i> Gruppe II	Botulismus Typ B
2	Botulismus bei Altweltaffen (Mandrills)	3	08/2021	Berlin	<i>Clostridium botulinum</i> Gruppe III	Botulismus Typ CD
3	Botulismus beim Menschen durch Mandelsauce	2	07/2021	Hessen	<i>Clostridium botulinum</i> Gruppe I	Botulismus Typ A

Nein

Weitere Aktivitäten

12. Andere Leistungen/Anmerkungen, die Sie gerne hervorheben möchten

(max. 1.500 Zeichen mit Leerzeichen)

Von besonderem Interesse war ein **Ausbruch von Botulismus bei Altweltaffen** im Zoo Berlin. Anhand von Toxin- und Erregernachweis gelang es, eine Vergiftung durch BoNT/CD – vermutlich hervorgerufen durch den Verzehr einer erkrankten Ente – als Ursache für den zunächst unklaren Tod dreier Mandrills zu identifizieren. Dies war insofern interessant als Altweltaffen (und Menschen) bislang als nahezu refraktär für die BoNTs der *C. botulinum* Gruppe III und damit auch für BoNT/CD galten.

<https://www.morgenpost.de/bezirke/charlottenburg-wilmersdorf/article233465445/Zoo-Berlin-Tod-von-drei-Affen-gibt-Raetsel-auf.html>

<https://www.bz-berlin.de/berlin/mysterioeses-affen-sterben-was-ist-bloss-los-im-berliner-zoo>

<https://www.bz-berlin.de/berlin/charlottenburg-wilmersdorf/b-z-lueftet-das-geheimnis-der-toten-zoo-affen>

Ein herausragendes Ereignis in 2021 war die **Verleihung des 3. Hamburger Forschungspreises für Alternativen zum Tierversuch** an B.G. Dorner und D. Stern vom Fachgebiet ZBS3 für die Entwicklung einer Alternativmethode zum Ersatz des diagnostischen Tierversuchs zum Nachweis der Botulinum Neurotoxine. Hierbei wurden die langjährigen Arbeiten zur Bestimmung der katalytischen Aktivität der BoNTs mittels Neoepitop-spezifischer monoklonaler Antikörper aus komplexen Matrices gewürdigt.

<https://www.hamburg.de/pressearchiv-fhh/15215168/2021-06-28-bjv-hamburger-forschungspreis-fuer-alternativen-zum-tierversuch-verliehen/>

Für aktuelle Ergebnisse zur Validierung der neuen Methode erhielt der mitwirkende Doktorand Maximilian Steinberg den **Young Investigator Award 2021** des Thieme Verlags auf dem *6th German Pharm-Tox Summit* der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (s.u.).

Publikationen, Stellungnahmen, etc.

13. Wie viele Artikel wurden zu Themen des KL veröffentlicht?

Bitte die Quellen/Referenzen unter 15. beifügen

1 internationale peer-review Publikation

0 nationale peer-review Publikationen

8 sonstige Publikationen ohne peer-review (z.B. Dissertationen, Tagungsabstracts für Vorträge/Poster)

14. War das KL an der Erstellung von Empfehlungen, Stellungnahmen, Richtlinien oder Gesetzgebungsverfahren beteiligt? Bitte angeben und kurz erläutern

Ja, an folgenden:

Nein

15. Quellen/Referenzen für Publikationen, Stellungnahmen, etc.

Peer-reviewed Publikationen:

S. Appelt, A. M. Rohleder, C. Invernizzi, R. Mikulak, A. Brinkmann, A. Nitsche, M. Krüger, M. B. Dörner, B. G. Dörner, H. C. Scholz, and R. Grunow. 2021. 'Strengthening the United Nations Secretary-General's Mechanism to an alleged use of bioweapons through a quality-assured laboratory response', *Nature Communications*, 12: 3078.

Tagungsabstracts für Vorträge/Poster:

B Schaub, A Ott, C Luhmann-Lunt, X Mandanis, M Dörner, F Bauder, M Büttcher. Presumptive foodborne botulism in a 5-month-old infant caused by home-made food. *Annual conference of the Swiss Society of Paediatrics (SSP), and the Swiss Academy for Psychosomatic and Psychosocial Medicine (SAPPM)*, 10.–11.06.2021, Fribourg, Switzerland

H. Kleine, I. Hohmann, L. Wilk, M. Steinberg, M. B. Dörner, U. Messelhäuser, A. Rummel, B. G. Dörner. In vitro-Versuche zur Bildung von Botulinum-Neurotoxin (BoNT) Typ A und B in unterschiedlichen Lebensmittelmatrizes – ein Weg zur zielgerichteten Risikobewertung? 9. *Bayerischer Kongress für den Öffentlichen Gesundheitsdienst*, 22.–24.09.2021, Würzburg

M. Steinberg, L. V. Wilk, D. Stern, L. von Berg, S. Mahrhold, A. Rummel, U. Messelhäuser, M. Dörner, B. Dörner. Validation of an animal replacement assay for in-vitro diagnostics of botulism in humans. *6th German Pharm-Tox Summit der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie*, 1.–3.03.2021, digital

Ausgezeichnet mit dem Young Investigator Award 2021 des Thieme Verlags für M. Steinberg

<https://www.toxikologie.de/preise/2021-young-investigator-award.html>

Wissenschaftliche Vorträge bei Konferenzen bzw. externen Institutionen:

B. Dörner. Botulinum neurotoxins: New findings on receptor binding and how they translate into innovative detection approaches. ClostPath 12 Virtual Conference, 15.09.2021

B. Dörner. European programme for the establishment of validated procedures for the detection and identification of biological toxins (EuroBioTox project). Medical Biodefense Conference, München, 30.09.2021

B. Dörner. Botulinum neurotoxins: New findings on receptor binding and how they translate into innovative detection approaches. *BB3R Online-Seminar: Alternatives to animal use in research and education – Refine, Reduce & Replace*, Berlin, 01.07.2021

B. Dörner. Human and animal botulism. Institut für Lebensmittelsicherheit, Universität Zürich, 25.05.2021

B. Dörner. Harnessing receptor binding as innovative concept to detect botulinum neurotoxins – an animal replacement method. University of Sheffield, Department of Biomedical Science, 12.04.2021