

# Berichtsbogen zur Tätigkeit der DVG-Konsiliarlabore für das Jahr 2023

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:	<a href="https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/ZBS/ZBS3/zbs3_node.html">https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/ZBS/ZBS3/zbs3_node.html</a>

## ***Beratungsangebot***

2. Wie viele Anfragen erhielten Sie?
30
3. Was waren die drei häufigsten Fragen, die Ihnen gestellt wurden?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probenart u. Menge, Probenversand</li> <li>• Fragen zur Symptom-Komplex, Progression</li> <li>• Risikobewertung</li> </ul>

## ***Labordiagnostik/Referenzmaterial***

4. Wie viele Einsendungen/Proben erhielten Sie?
26 Einsendungen    69 Proben

5. Welche Testverfahren wurden wie häufig angewendet?		
Bezeichnung des Testverfahrens	Anzahl der Tests	Bemerkungen
Anaerobe mikrobiologische Anzucht	65	
PCR	~ 280	
ELISA	~ 140	

**6. Welches Referenzmaterial wurde wie häufig abgegeben?**

Referenzmaterial	Anzahl
Keine Anfragen in 2023	

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

15% niedergelassene Tierärzte	25% Tierkliniken
50% diagnostische Laboratorien	5% Forschungsinstitute
5% Öffentlicher Veterinärdienst	_____ Sonstige

\*freiwillige Antwort

**Qualitätssicherung****8. Hat das KL an Laborvergleichsuntersuchungen teilgenommen?** Ja, für:Testverfahren bestanden ja  nein Testverfahren \_\_\_\_\_ Anbieter \_\_\_\_\_ bestanden ja  nein Testverfahren \_\_\_\_\_ Anbieter \_\_\_\_\_ bestanden ja  nein  Nein, das KL nahm nicht teil. Es wurden keine Ringversuche angeboten.**9. Wurden vom KL Laborvergleichsuntersuchungen ausgerichtet?** Ja, für:

Testverfahren \_\_\_\_\_ Anzahl der Teilnehmer \_\_\_\_\_

 Nein, aber es wurden Vorbereitungen für eine geplante Laborvergleichstudie in 2024 im Rahmen des ImpliBoNT-Projekts getroffen (s. 12).

## 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/B und BoNT/E	Serum
2	Massenspektrometrie	Messung der Endopeptidase Aktivität mittels MS der Botulinum Neurotoxine	BoNT/A, B, E, F und H	In Entwicklung
3	Endopeptidase-Suspensions-Immunoassay (Endopep-SIA, basierend auf Luminex-Technologie) zum Nachweis der biologischen Aktivität	Messung der Endopeptidase-Aktivität von BoNT/A, B, E, F, H und Validierung des Verfahrens aus Serum und Lebensmitteln	BoNT/A, B, E, F, H	Umfangreiche Validierung mit externen Partnern im Rahmen des BMBF-Projekts ImphiBoNT (2023-2025), s. 12.

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	Botulismusverdacht bei einem afrikanischen Elefanten	1	01/2023	Wuppertal		Labordiagnostischer Ausschluss (Tier und Futtermittelproben)
2	Tetanus bei einem afrikanischen Elefanten	1	01/2023	Wuppertal	<i>Clostridium tetani</i>	Labordiagnostische Bestätigung
3	Botulismus bei Hunden	2	09/2003	Rhein-Erft-Kreis	<i>Clostridium botulinum</i> , Typ CD	Labordiagnostische Bestätigung (Tier und Futtermittelproben)

Nein

## Weitere Aktivitäten

### 12. Andere Leistungen/Anmerkungen, die Sie gerne hervorheben möchten (max. 1.500 Zeichen mit Leerzeichen)

In 2023 war das DVG-Konsiliarlabor für *Clostridium botulinum* /Botulinum Toxin in Lebensmitteln an der Aufklärung mehrerer Botulismusfälle beim Menschen beteiligt, bei denen der Erreger bzw. das Toxin in verschiedenen auslösenden Lebensmitteln (u.a. Forellen-Filet und Herings-Filet) nachgewiesen werden konnte. Die Identifikation der Quelle, hier des auslösenden Lebensmittels, ist für die Verhinderung weiterer Fälle essentiell.

Das DVG-Konsiliarlabor für *Clostridium botulinum* hat aufgrund wiederholter Anfragen seine Expertise für die veterinärmedizinische Tetanus-Diagnostik in 2023 weiter ausgebaut.

In 2023 startete das BMBF-finanzierte Kooperationsprojekt ImpliBoNT, bei dem es unter Koordination des Konsiliarlabors gemeinsam mit den Forschungspartnern der Medizinischen Hochschule Hannover, des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit sowie der Miprolab GmbH darum geht, eine am RKI entwickelte Tierversuchersatzmethode in Deutschland und Europa mit externen Laboren zu validieren. ImpliBoNT zielt auf die Implementierung, Schulung und Verbreitung der Ersatzmethode durch praktische Trainingskurse für nationale und internationale Labore sowie auf multizentrische Vergleichsstudien ab (<https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/ZBS/ZBS3/ImpliBoNT.html>). Das Prinzip der innovativen Tierversuchersatzmethode beruht auf der Antikörper- bzw. Rezeptor-basierten Anreicherung der BoNTs aus Realproben und Messung der katalytischen BoNT-Aktivität mittels Neopepitop-spezifischer monoklonaler Antikörper in einem Suspensionsassay-Format („Endopeptidase-Suspensionsimmunoassay“, Endopep-SIA; von Berg et al., Sci.Rep. 2019).

## Publikationen, Stellungnahmen, etc.

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

Bitte die Quellen/Referenzen unter 15. beifügen

5 internationale peer-review Publikationen

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.

### Publikationen:

1. Dorner MB, Wilking H, Skiba M, Wilk L, Steinberg M, Worbs S, Çeken S, Kaygusuz S, Simon S, Becher F, Mikolajewska A, Kornschöber C, Büttler T, Jourdan-Da-Silva N, an der Heiden M, Schaade L, Stark K, Dorner BG, and Frank C. (2023). A large travel-associated outbreak of iatrogenic botulism in four European countries following intragastric botulinum neurotoxin injections for weight reduction, Türkiye, February to March 2023, Eurosurveillance, 28: 2300203.
2. Douillard FP, Portinha IM, Derman Y, Woudstra C, Mäklin T, Dorner MB, Korkeala H, Henriques AO, Lindström M. (2023). A Novel Prophage-like Insertion Element within yabG Triggers Early Entry into Sporulation in Clostridium botulinum, Viruses, 15: 2431.
3. Gao L, Lam KH, Liu S, Przykopanski A, Lübke J, Qi R, Krüger M, Nowakowska MB, Selby K, Douillard FP, Dorner MB, Perry K, Lindström M, Dorner BG, Rummel A, and Jin R. (2023) Crystal structures of OrfX1, OrfX2 and the OrfX1-OrfX3 complex from the orfX gene cluster of botulinum neurotoxin E1, FEBS Letters, 597: 524-37.
4. Hendrickx D, Varela Martínez C, Contzen M, Wagner-Wiening C, Janke K-H, Hernando Jiménez P, Massing S, Pichler J, Tichaczek-Dischinger P, Burckhardt F, Stark K, Katz K, Jurke A, Thole S, Carbó R, del Pobil Ferré MP, Nieto M, Zamora MJ, Sisó A, Pallares García P, Valdezate S, Schaade L, Worbs S, Dorner BG, Frank C, and Dorner MB. (2023). First cross-border outbreak of foodborne botulism in the European Union associated with the consumption of commercial dried roach (Rutilus rutilus), Frontiers in Public Health, 10: 1039770
5. Roh H, Dorner BG, Ting AY (2023). Cell-type-specific intracellular protein delivery with inactivated botulinum neurotoxin. J Am Chem Soc 145: 10220-10226.

### Vorträge:

B. Dorner: EuroBioTox: European programme for the establishment of validated procedures for the detection and identification of biological toxins. 8<sup>th</sup> German Pharm-Tox Summit, Ulm, 06.–09.03.2023

M. Dorner: Outbreak of botulism due to intragastric BoNT-injections – experience in Germany. 12<sup>th</sup> European Food-and Waterborne Diseases and Zoonoses Network (FWD-Net). Helsinki, Finland, 18./19.09.2023

B. Dorner: High-end diagnostics of botulism during the largest outbreak of iatrogenic botulism ever noted. 18<sup>th</sup> Medical Biodefense Conference, München, 18.–22.10.2023

B. Dorner: EuroBioTox: European programme for the establishment of validated procedures for the detection and identification of biological toxins. II. Symposium on Countering CBRNE Threats, Rumia, Polen, 05./06.10.2023

M. Dorner: Laboratory Confirmation of Botulism During a Large Cross-Border Outbreak of Iatrogenic Botulism in Europe in 2023 Applying High-End Toxin Detection. 59<sup>th</sup> Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting, Madison, WI, USA, 22.–25.10.2023

### Poster:

Nowakowska MB, Selby K, Przykopanski A, Krüger M, Gao L, Minton NP, Douillard FP, Dorner MB, Dorner BG, Jin R, Rummel A, Lindström M. Towards understanding the role of OrfX/P47. 59<sup>th</sup> Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting, Madison, WI, USA, 22.–25.10.2023

Przykopanski A, Krüger M, Nowakowska MB, Jin R, Lindström M, Dorner BG, Rummel A. BoNT/E and the Neurotoxin Associated Proteins are isolated from Clostridium botulinum cultures in a medium-dependent manner. 59<sup>th</sup> Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting, Madison, WI, USA, 22.–25.10.2023

Gao L, Nowakowska MB, Przykopanski A, Selby K, Douillard FP, Chen B, Huang T, Krüger M, Lam K-H, Dorner MB, Chen P, Dorner BG, Rummel A, Lindström M, Jin R. Structural Investigation of the orfX Gene Cluster Proteins of BoNT/E. 59<sup>th</sup> Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee Meeting, Madison, WI, USA, 22.–25.10.2023