

A vertical strip on the left side of the slide contains three microscopic images of Botulism bacteria. The top image shows a network of thin, branching filaments. The middle image shows several larger, rod-shaped bacteria with a textured surface. The bottom image shows a cluster of similar rod-shaped bacteria.

# **Botulismus: Aktuelle Fragestellungen und Diagnostik**

---

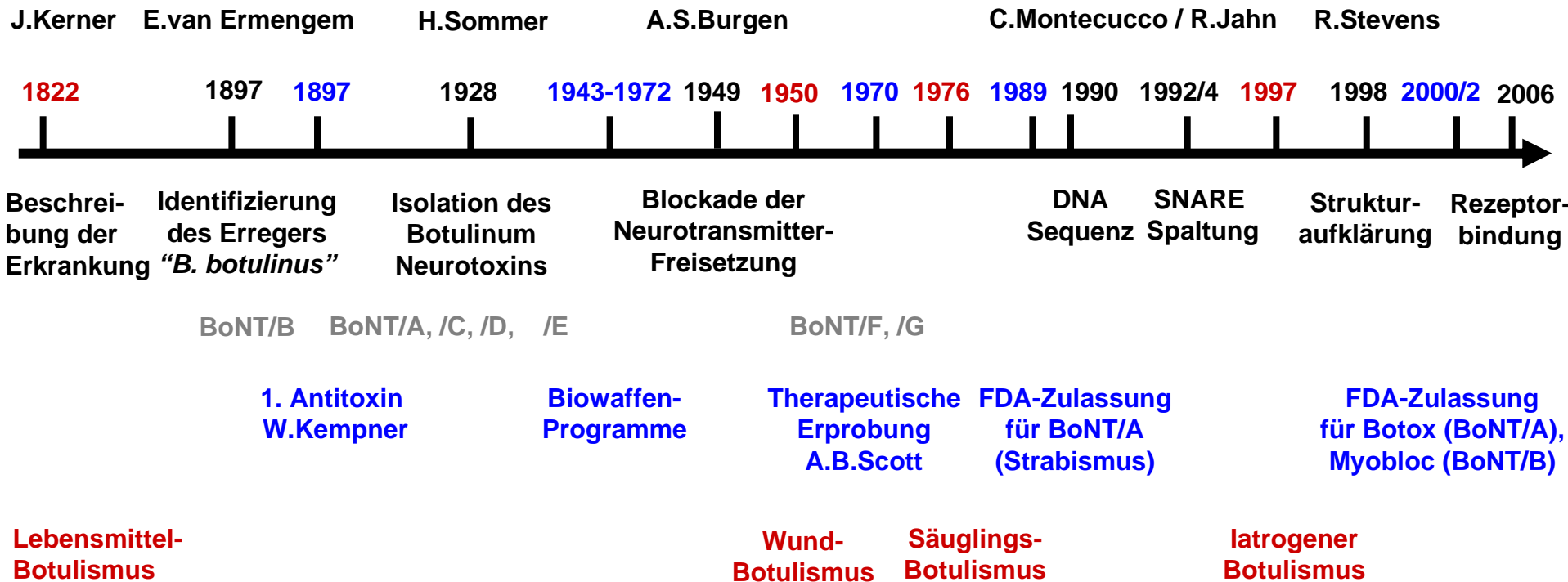
**Dr. Brigitte Dorner**

**Robert Koch-Institut**

**Zentrum für Biologische Sicherheit**

**Mikrobielle Toxine (ZBS3)**

# Meilensteine der Botulismusforschung



# Botulismus, eine seltene Zoonose

## Botulismus, eine Zoonose (2003/99/EG)

12.12.2003

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 325/31

RICHTLINIE 2003/99/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 17. November 2003

zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern und zur Änderung der Entscheidung 90/424/EWG des Rates sowie zur Aufhebung der Richtlinie 92/117/EWG des Rates

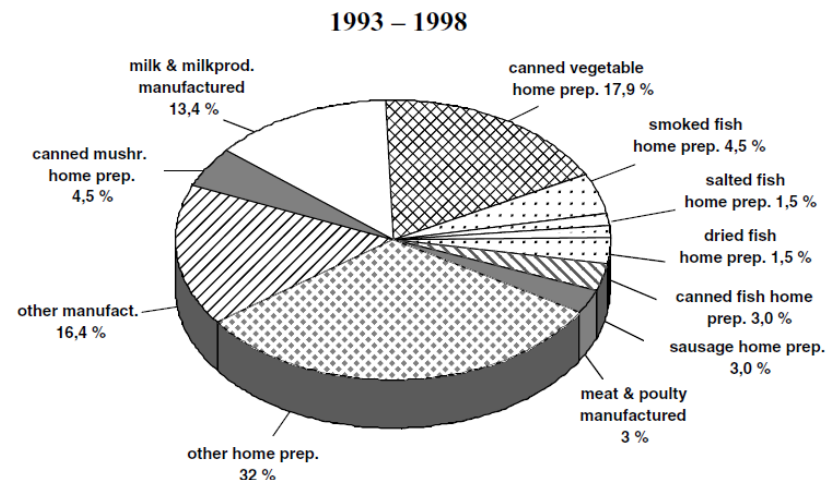
## Botulismus, eine seltene Erkrankung

Europa ~ 1200 p.a.

EU ~ 100 p.a.

D ~ 10 p.a.

(< 1% aller Lebensmittel-bedingten Erkrankungen)



WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe. 7th Report (1993-1998)  
<http://www.bfr.bund.de/cd/2351>



# Erkrankungen verursacht durch clostridiale Neurotoxine

---

## Botulismus:

Verursacht durch Botulinum Neurotoxine (BoNT), die durch *C. botulinum*, daneben auch *C. baratii*, *C. butyricum*, *C. argentinense* produziert werden; bekannt sind 7 Serotypen (BoNT/A bis /G).

3 klassische Formen des humanen Botulismus:

**Lebensmittelbotulismus, Wundbotulismus, Säuglingsbotulismus**

Erkrankung des Menschen:                      **Meldepflichtig nach IfSchG**

Erkrankung bei Tieren:                        **Nicht meldepflichtig**

# Klinische Symptomatik

## allgemein:

- **Inkubationszeit 12-72 h (2 h – 10 d)**
- **absteigende symmetrische, fieberfreie, flache Lähmung**
- **Doppelbilder (Diplopie), Ptosis, verschwommene Sicht**
- **Schluckstörung (Dysphagie), Sprechstörung (Dysarthrie), Dysphonie**
- **Hypotonie, Schwäche (Hals u. Arme), Atemmuskulatur**
- **vegetative Symptome (Herz-Kreislauf, Magen-Darm-Trakt, Harnorgane)**

# Klinische Symptomatik

## allgemein:

- Inkubationszeit 12-72 h (2 h – 10 d)
- absteigende symmetrische, fieberfreie, flache Lähmung
- Doppelbilder (Diplopie), Ptosis, verschwommene Sicht
- Schluckstörung (Dysphagie), Sprechstörung (Dysarthrie), Dysphonie
- Hypotonie, Schwäche (Hals u. Arme), Atemmuskulatur
- vegetative Symptome (Herz-Kreislauf, Magen-Darm-Trakt, Harnorgane)

## Lebensmittelbotulismus:

- gastrointestinale Symptomatik
- Bulbärparalyse (Sprach-/Schluckstörungen)

## Differentialdiagnose:

- Guillain-Barré-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom, Lambert-Eaton-Syndrom, Schlaganfall (asymmetrisch), Myasthenia gravis, Lyme-Borreliose, Magnesium-Intoxikationen

# Klinische Symptomatik

---

## **Säuglingsbotulismus:**

- **gastrointestinale Symptomatik**
- **Bulbärparalyse (Sprach-/Schluckstörungen)**

## **Differentialdiagnose:**

- **Dehydrierung, Tetanus**

## **Wundbotulismus:**

- **ggf. Fieber**

## **Differentialdiagnose:**

- **andere Abszess-Ursachen, Tetanus**

# Falldefinition für Meldung nach IfSG

- **Klinisches Bild (Lebensmittel- o. Wundbotulismus):**
  - Hirnnervenstörung (z.B. Ptosis, Bulbärparalysen)
  - fortschreitende, symetrische, absteigende schlaffe Lähmung
  - Dyspnoe
  - Erbrechen
  - Übelkeit
  - Bauchschmerzen
- **Klinisches Bild (Säuglingsbotulismus)**
  - schlaffe Lähmung
  - anhaltende Obstipation (Verstopfung)
  - Gedeihstörung
  - Trinkschwäche
  - Schluckstörung
  - allgemeine Muskelschwäche
  - Dyspnoe (Atemstörung)

**mindestens eines der oben aufgeführten Kriterien und...**



# Falldefinition für Meldung nach IfSG

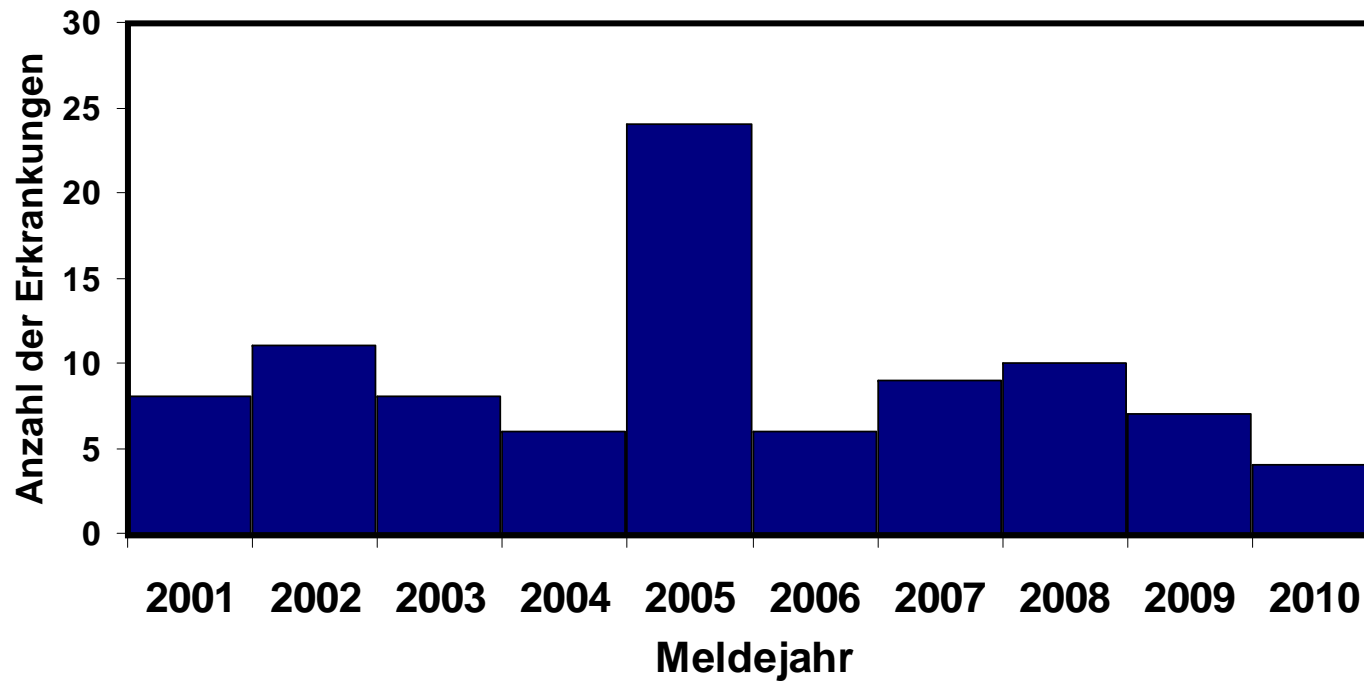
- **Labordiagnostischer Nachweis:**
  - Erregerisolierung (kulturell) aus Stuhl oder Wundmaterial
  - Toxinnachweis (Maus Bioassay oder ELISA) aus Blut, Stuhl, Mageninhalt oder Erbrochenem
- **Epidemiologische Bestätigung:**
  - labordiagnostischer Nachweis im Lebensmittel (Toxin bzw. bei Honig oder Heroin: Sporen)
  - epidemiologischer Zusammenhang (gemeinsame Quelle, z.B. Lebensmittel, Heroin)

# Falldefinition für Meldung nach IfSG

- **Labordiagnostischer Nachweis:**
  - Erregerisolierung (kulturell) aus Stuhl oder Wundmaterial
  - Toxinnachweis (Maus Bioassay oder ELISA) aus Blut, Stuhl, Mageninhalt oder Erbrochenem
- **Epidemiologische Bestätigung:**
  - labordiagnostischer Nachweis im Lebensmittel (Toxin bzw. bei Honig oder Heroin: Sporen)
  - epidemiologischer Zusammenhang (gemeinsame Quelle, z.B. Lebensmittel, Heroin)
- **Kategorien bei der Meldung:**
  - a) klinisch diagnostizierte Erkrankung
  - b) klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung
  - c) klinisch-labordiagnostisch betätigte Erkrankung
  - d) labordiagnostisch nachgewiesener Fall bei nicht erfülltem klinischen Bild
  - e) labordiagnostisch nachgewiesener Fall bei unbekanntem klinischen Bild

**Für die Statistik werden nur Kategorien b + c gewertet**

# Fallzahlen: klassischer Botulismus im Menschen



# Behandlung

---

## Therapie:

- **trivalentes Antitoxin (A, B, E) vom Pferd (Novartis / Behring)**
- **BabyBIG: humanes anti-BoNT/A, /B IgG (USA, in D nicht zugelassen)**
- **zeitnahe Gabe notwendig (erste 48 h nach Intoxikation)**
- **Antibiotika (nur bei Wund- und Säuglingsbotulismus; gleichzeitige Gabe von Antitoxin empfohlen)**

## Behandlung:

- **künstliche Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz**
- **intensivmedizinische Betreuung**

**Symptome können über mehrere Monate anhalten!**

# Klassischer Botulismus bei Tieren

**Botulismus bei Rindern, Schafen, Ziegen, Pferden, Schweinen, Geflügel, Fischen, seltener auch bei Haustieren**

**Innerhalb der EU sporadisches Auftreten, bestandsweise gehäuft**

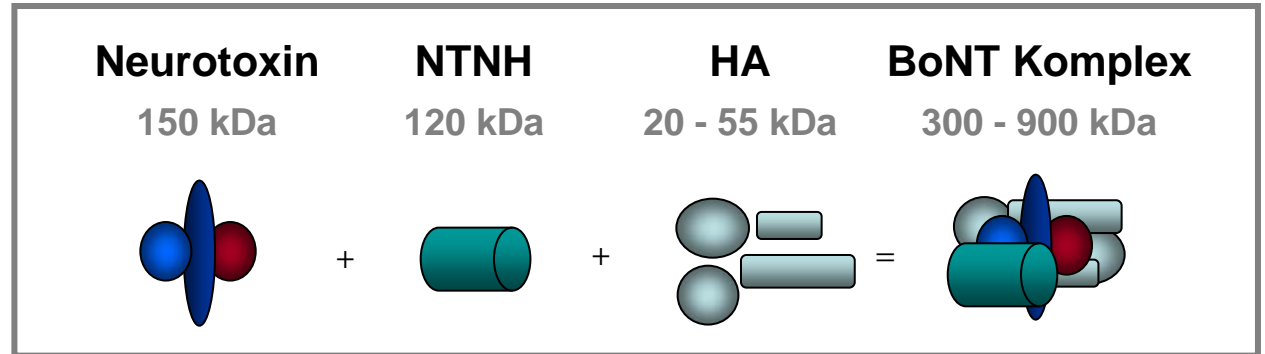
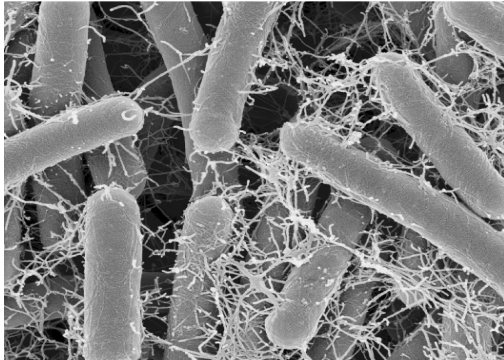
**Klinisches Bild:**

- **Schlaffe Lähmung der quergestreiften Muskulatur**
- **Inkubationszeit 18 h bis 16 Tage, oft plötzliche Todesfälle**
- **Kaustörungen, Speichelfluss, Pupillarreflex verzögert, unsicherer Gang, Nachhandparese, Paralyse, Festliegen, Atemnot, Tympanie**

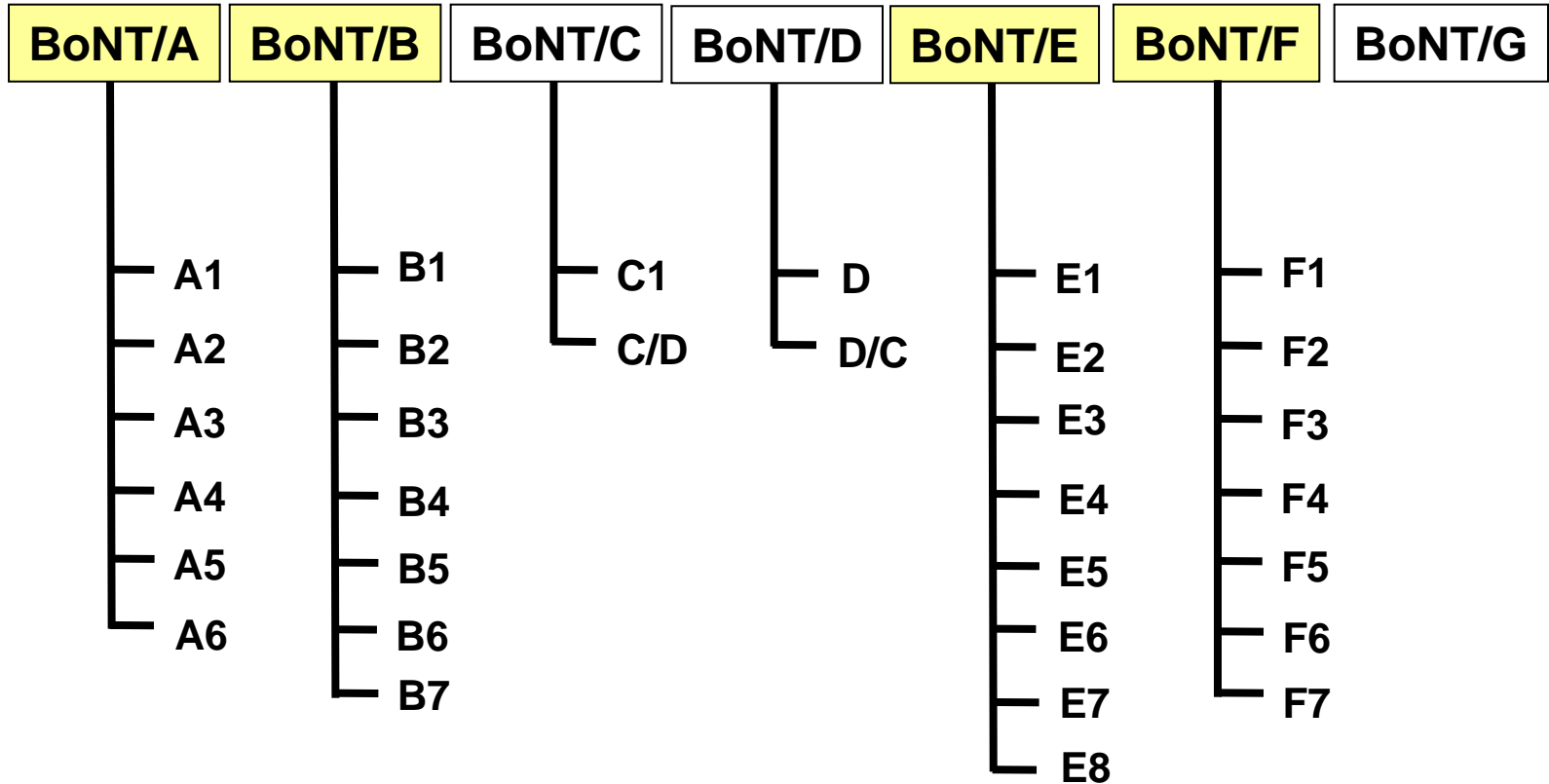
**Intoxikationswege:**

- **Aufnahme/Benagen von Tierkadavern (z.B. aus Silagen, aus Futtermitteln)**
- **Kontamination von Futtermitteln mit Geflügelkadavern**
- **Wiederverwertung von Einstreu aus der Geflügelhaltung**
- **Kontaminiertes Wasser (totes Wassergeflügel, Fischsterben)**

# Die komplexe Familie der Botulinum Neurotoxine



# Aktuell bekannte BoNT Subtypen



 = humanpathogen



# Je nach Serotyp werden unterschiedliche BoNT-Komplexe sezerniert

	Größe	kDa	TeNT	BoNT						
				A	B	C	D	E	F	G
	7S	150	+							
	12S	300		+	+	+	+	+	+	+

BoNT    NTNH







# Je nach Serotyp werden unterschiedliche BoNT-Komplexe sezerniert

	Größe	kDa	TeNT	BoNT						
				A	B	C	D	E	F	G
	7S	150	+							
	12S	300		+	+	+	+	+	+	+
	16S	600		+	+	+	+			+

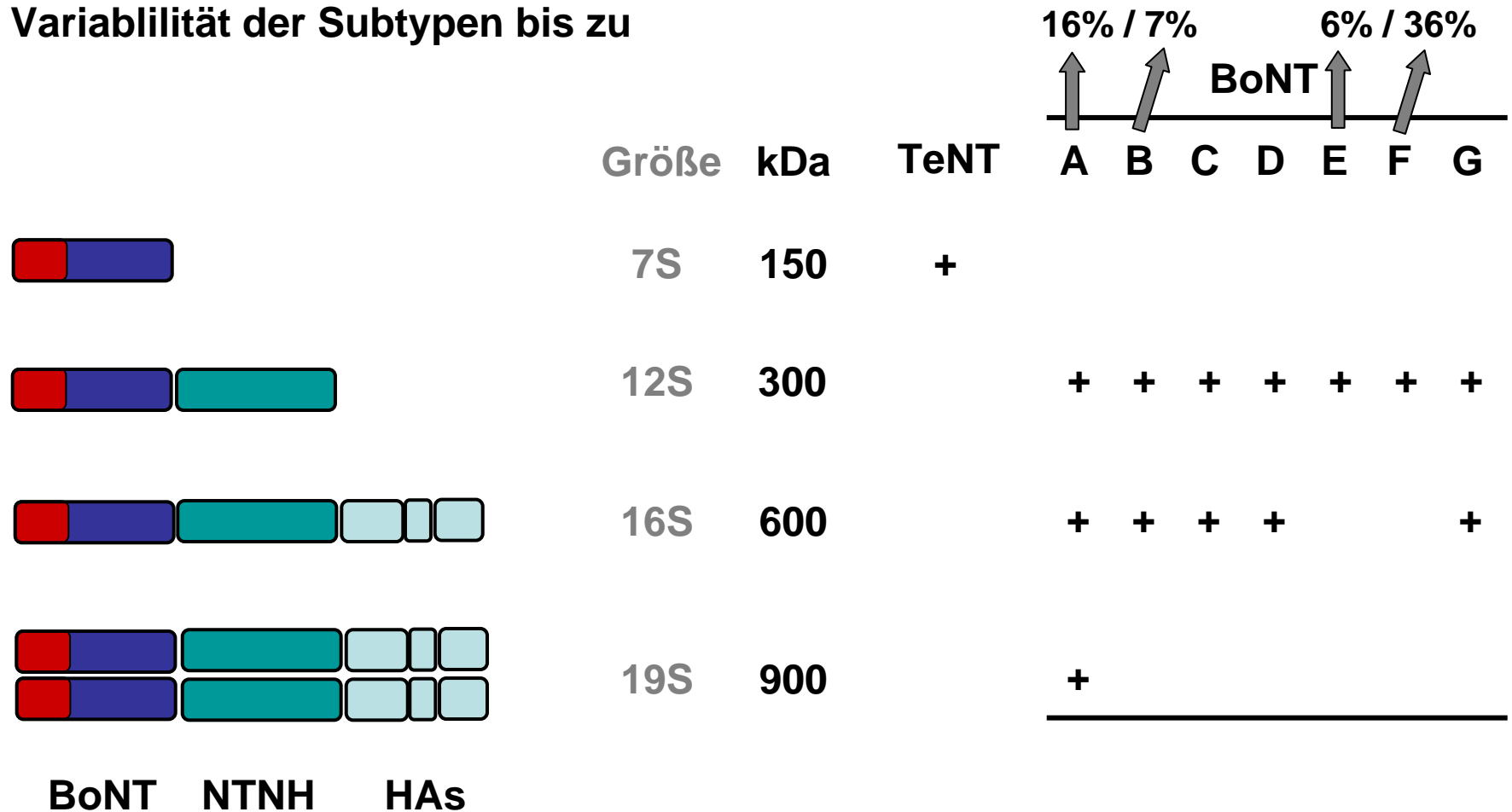
BoNT    NTNH    HAs

# Je nach Serotyp werden unterschiedliche BoNT-Komplexe sezerniert

	Größe	kDa	TeNT	BoNT						
				A	B	C	D	E	F	G
	7S	150	+							
	12S	300		+	+	+	+	+	+	+
	16S	600		+	+	+	+			+
	19S	900		+						
<b>BoNT</b>	<b>NTNH</b>	<b>HAs</b>								

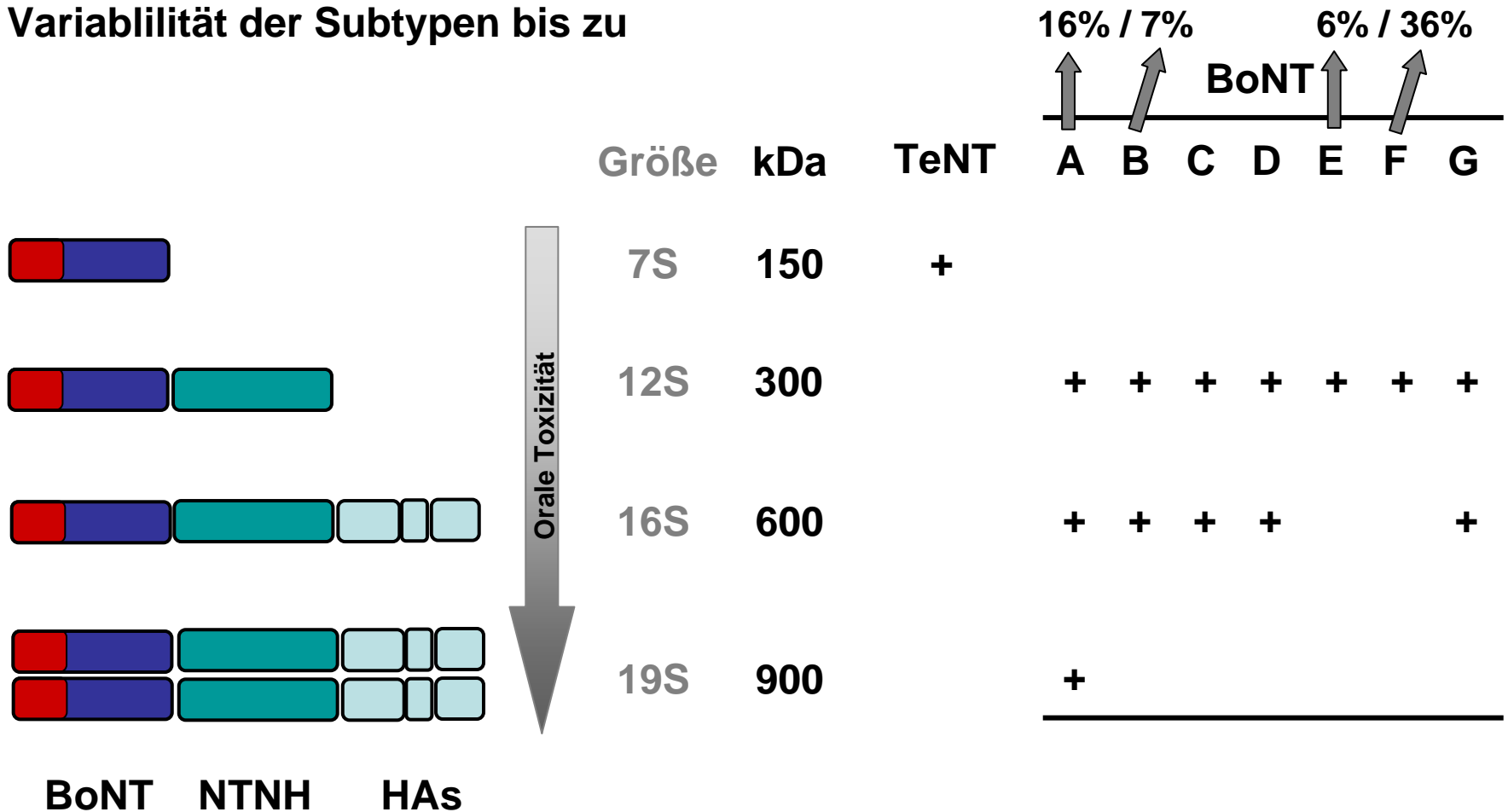
# Je nach Serotyp werden unterschiedliche BoNT-Komplexe sezerniert

Variabilität der Subtypen bis zu

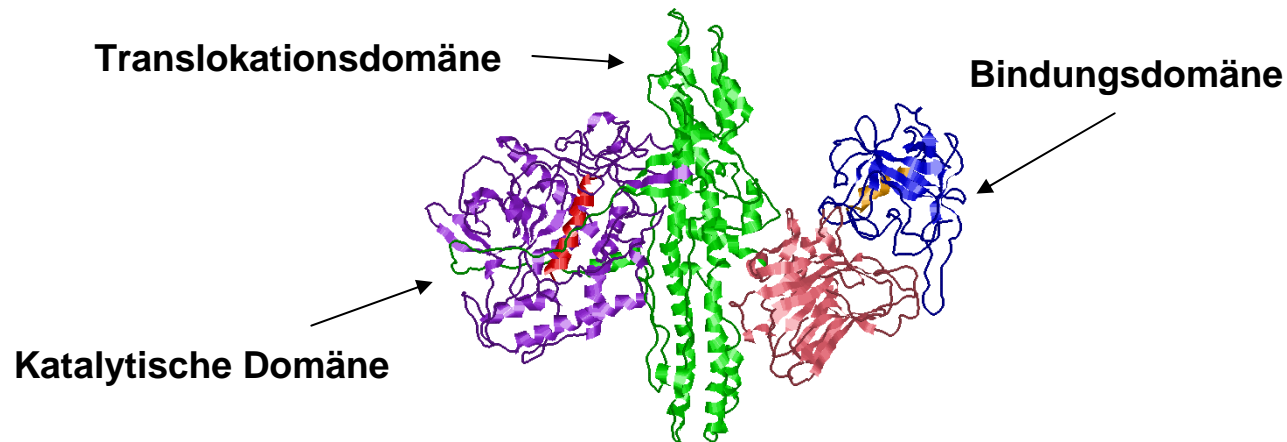
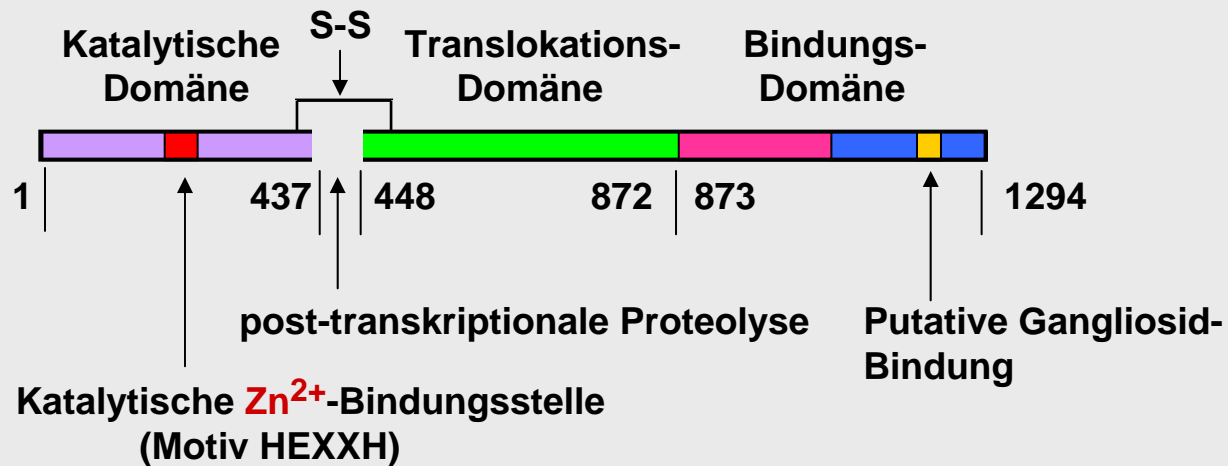


# Je nach Serotyp werden unterschiedliche BoNT-Komplexe sezerniert

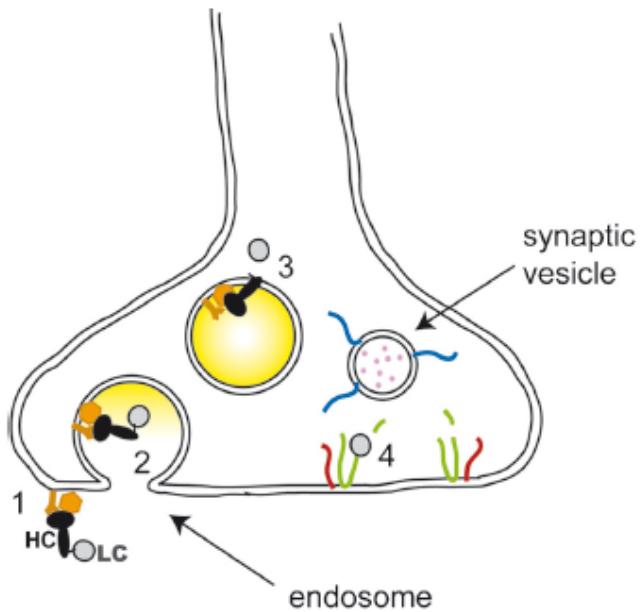
Variabilität der Subtypen bis zu



# Struktur der Botulinum Neurotoxine (BoNT)



# Aktivität der Botulinum Neurotoxine



i: Andocken des 150 kDa-BoNT

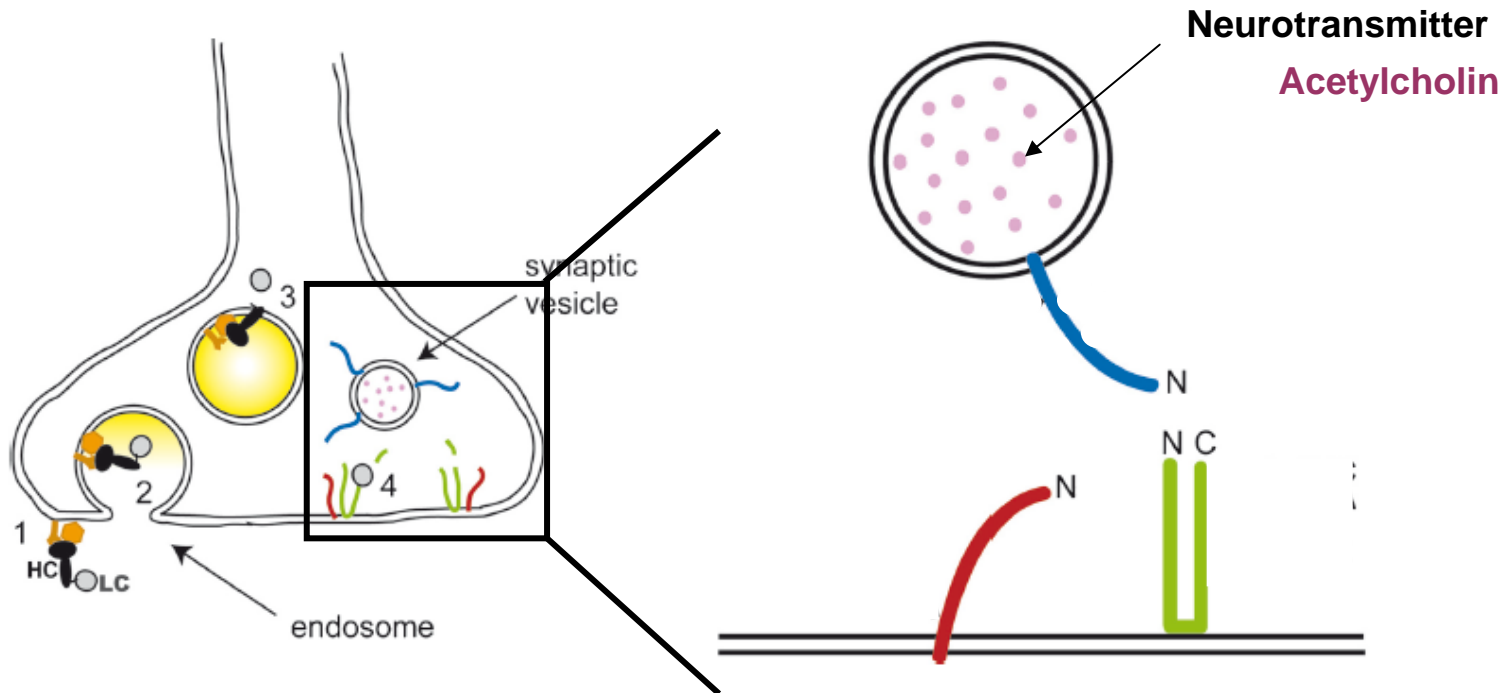
ii: Endozytose

iii: Freisetzung der LC ins Zytoplasma

iv: Spaltung von SNARE-Proteinen:

**SNAP-25, VAMP/synaptobrevin, syntaxin**

# Aktivität der Botulinum Neurotoxine



i: Andocken des 150 kDa-BoNT

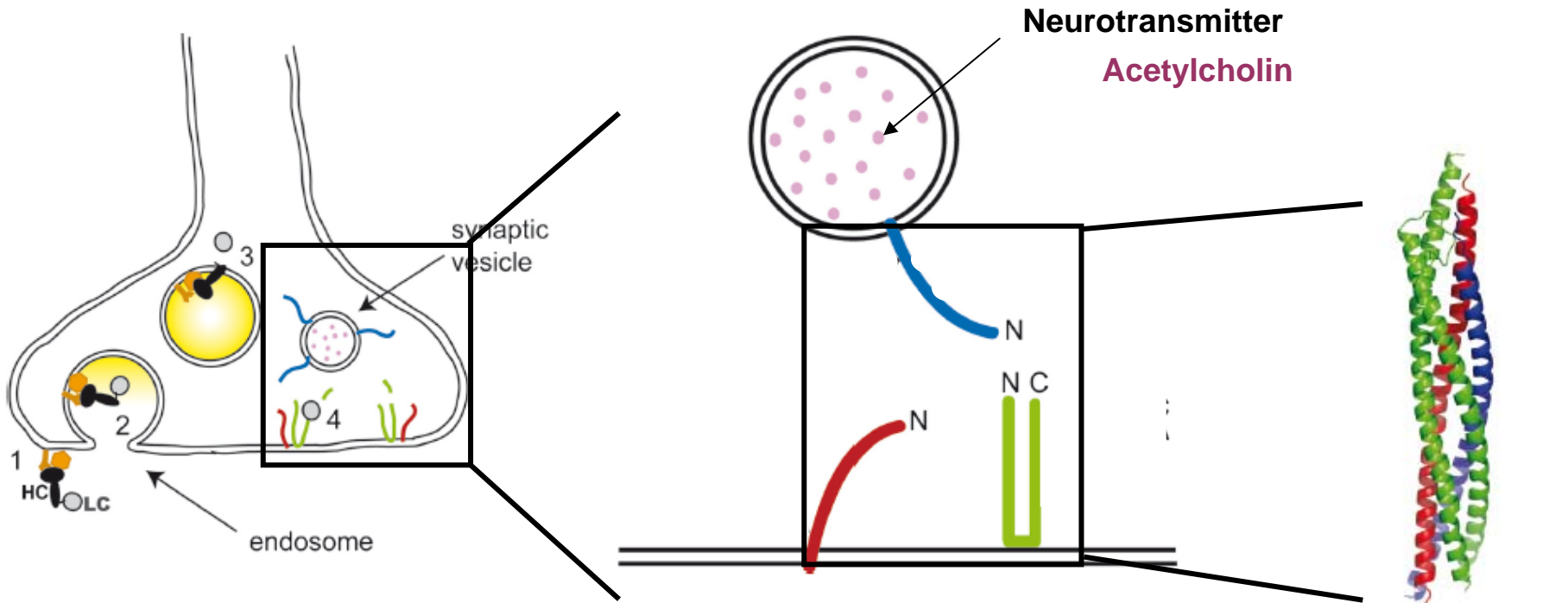
ii: Endozytose

iii: Freisetzung der LC ins Zytoplasma

iv: Spaltung von SNARE-Proteinen:

**SNAP-25**, **VAMP/synaptobrevin**, **syntaxin**

# Aktivität der Botulinum Neurotoxine

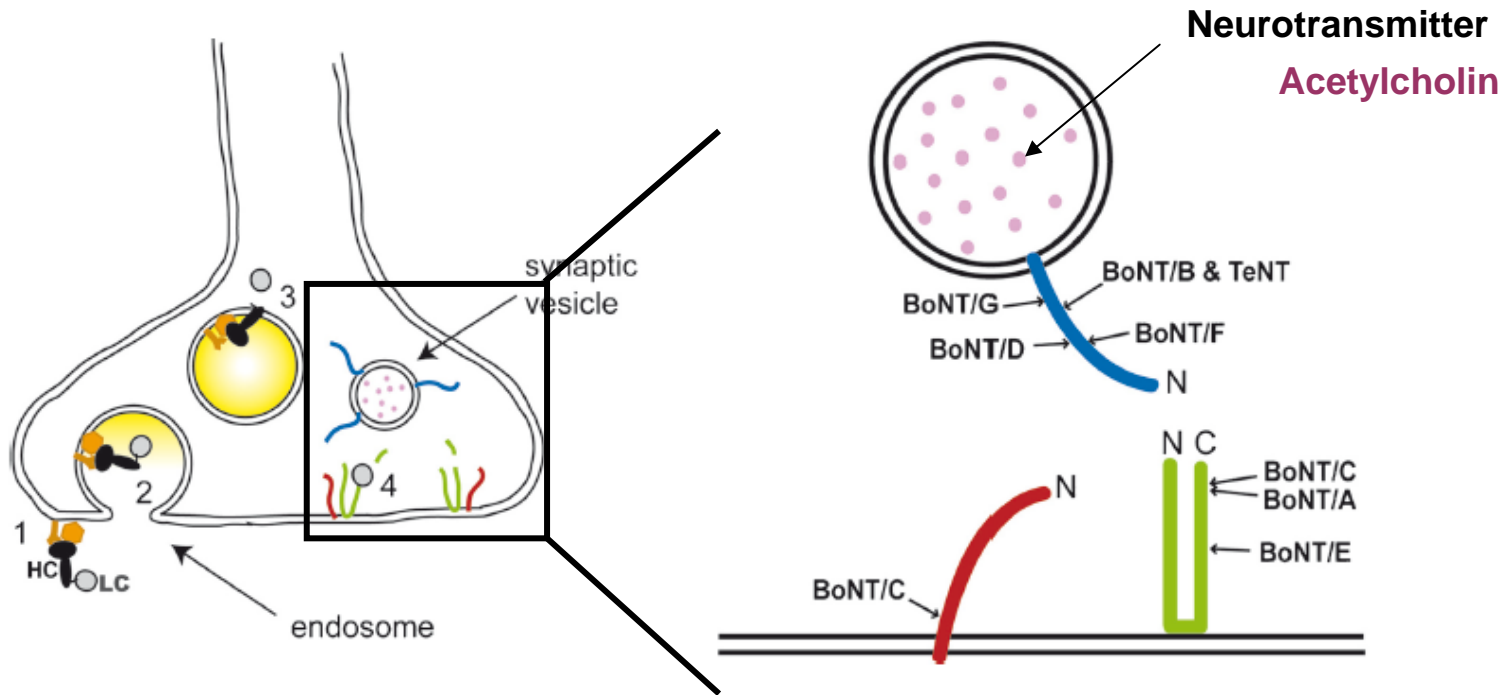


- i: Andocken des 150 kDa-BoNT
- ii: Endozytose
- iii: Freisetzung der LC ins Zytoplasma
- iv: Spaltung von SNARE-Proteinen:

**SNAP-25, VAMP/synaptobrevin, syntaxin**



# Aktivität der Botulinum Neurotoxine



i: Andocken des 150 kDa-BoNT

ii: Endozytose

iii: Freisetzung der LC ins Zytoplasma

iv: Spaltung von SNARE-Proteinen:

SNAP-25, VAMP/synaptobrevin, syntaxin

Blockade der Neurotransmitterfreisetzung, Paralyse

# ***Status quo:* Labordiagnostik von Botulismus**

---

- **Schwierig und fehleranfällig aufgrund**
  - **der Subtypen-Problematik**
  - **der Existenz von Neurotoxinen und Toxin-Komplexen**
  - **der hohen Toxizität der BoNT**
  - **Mehr als 30 verschiedene Moleküle müssen sicher erfasst werden!**
- **keine standardisierte Diagnostik in Deutschland**
- **Matrices interferieren mit dem Nachweis des Erregers und der Toxine**

# ***Status quo: Labordiagnostik von Botulismus***

---

- **Schwierig und fehleranfällig aufgrund**
  - **der Subtypen-Problematik**
  - **der Existenz von Neurotoxinen und Toxin-Komplexen**
  - **der hohen Toxizität der BoNT**
  - **Mehr als 30 verschiedene Moleküle müssen sicher erfasst werden!**
- **keine standardisierte Diagnostik in Deutschland**
- **Matrices interferieren mit dem Nachweis des Erregers und der Toxine**
- >> **RKI: Generierung und Charakterisierung von Antikörpern (monoklonale und polyklonale) spezifisch für alle BoNT-Serotypen**
- >> **Etablierung und Standardisierung von technisch unabhängigen, sich ergänzenden Methoden**

# Ausgangsmaterial für Diagnostik

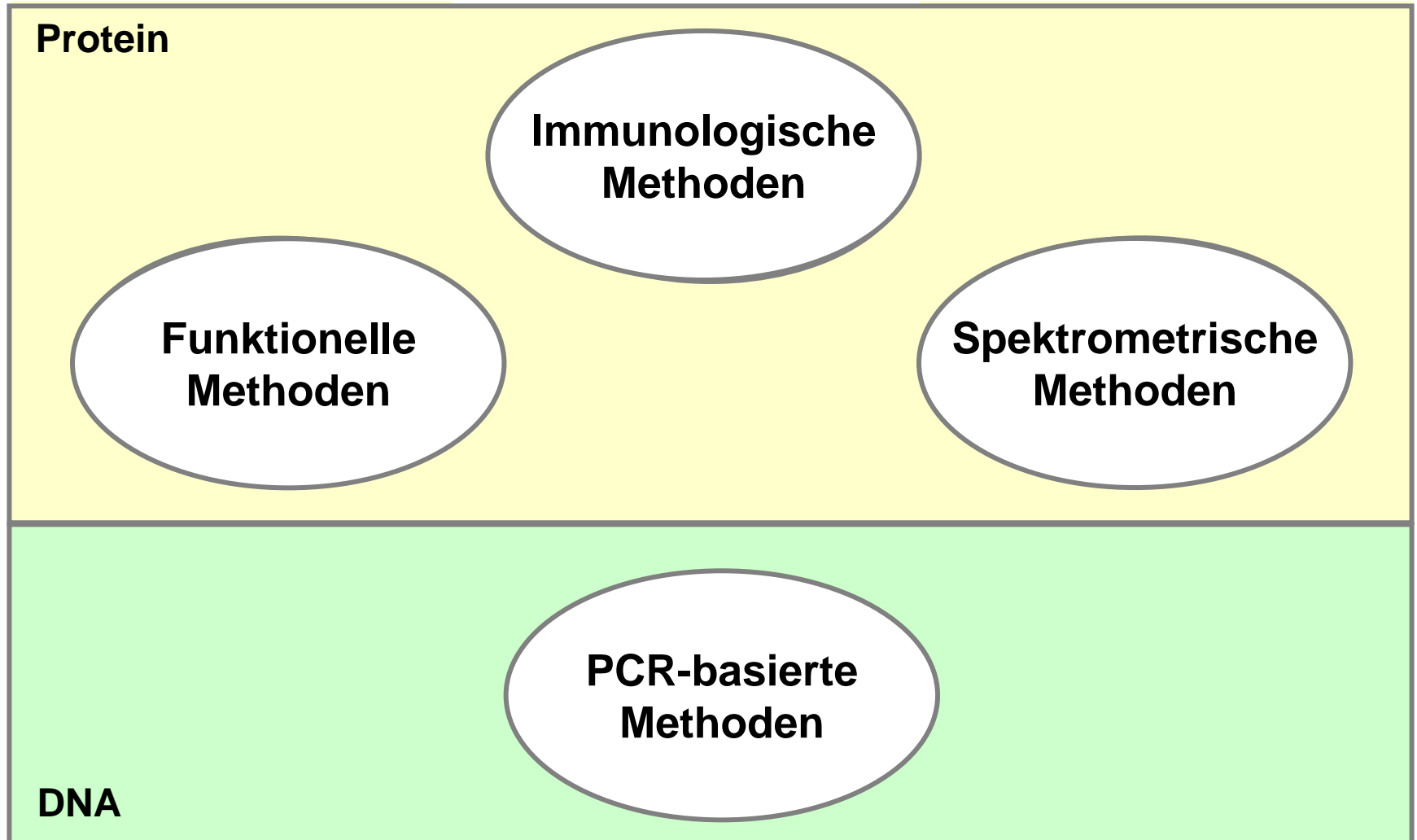
---

- **Toxin-Nachweis**
  - Serum, Darminhalt, etc.
  - Stuhl (Säuglingsbotulismus)
  - Lebensmittel, Futter
- **Erreger-Nachweis**
  - Direkter Nachweis aus Lebensmittel, Stuhl etc.
  - anaerobe Anzucht (Lebensmittel, Stuhl, Autopsie-Material, etc.)

## **CAVE:**

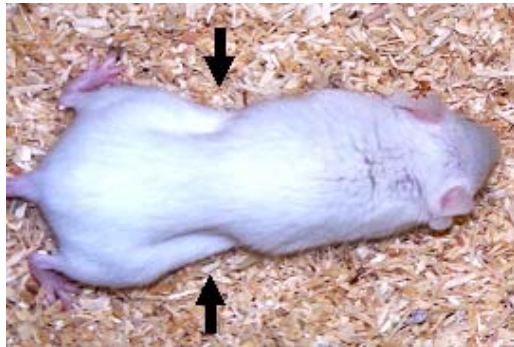
**Der Nachweis des *bont*-Gens besagt nicht, dass das Protein exprimiert wird (>> *silent genes*)**

# Diagnostik von Botulinum Toxinen am RKI



# Detektion von BoNT

## „Gold Standard“ Maus Letalitätstest (DIN 10102)

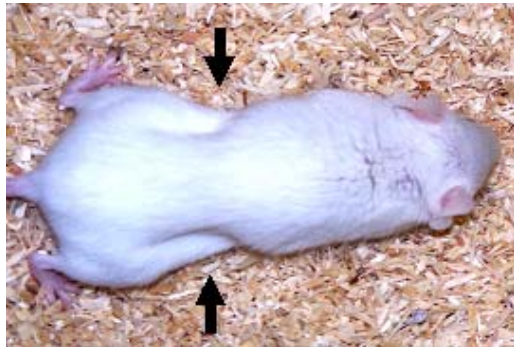


**Detektionslimit:**

**BoNT/A1 5 pg/ml**

# Detektion von BoNT

## „Gold Standard“ Maus Letalitätstest (DIN 10102)

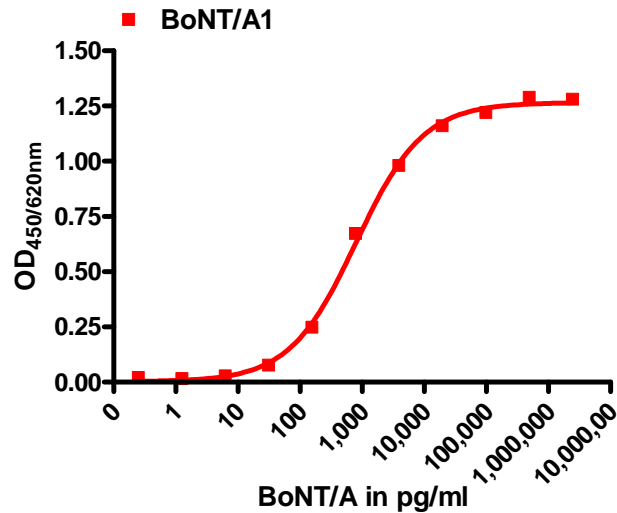


Detektionslimit:

BoNT/A1 5 pg/ml

## ELISA

1. AK: mAK 1688/2
2. AK: pAK H29-Biotin

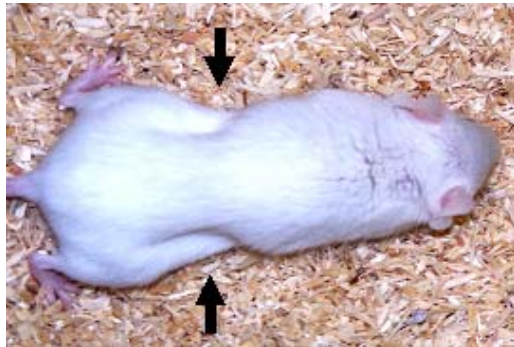


Detektionslimit:

BoNT/A1 14 pg/ml

# Detektion von BoNT

## „Gold Standard“ Maus Letalitätstest (DIN 10102)

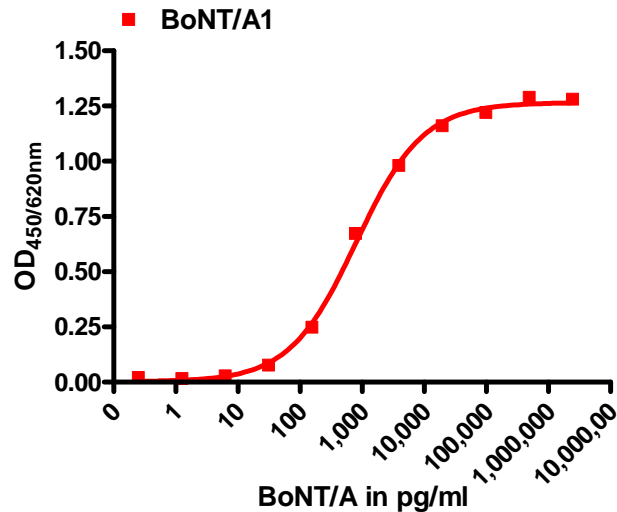


Detektionslimit:

BoNT/A1 5 pg/ml

## ELISA

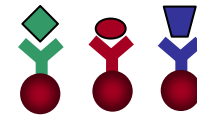
1. AK: mAK 1688/2
2. AK: pAK H29-Biotin



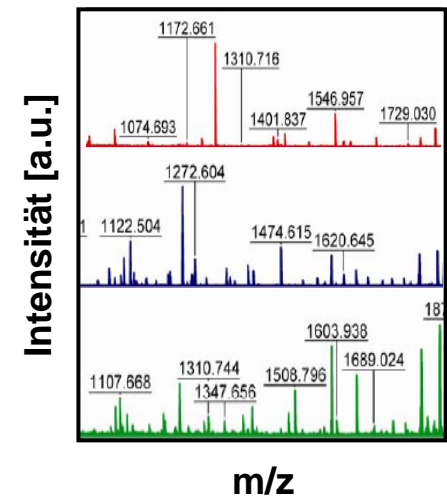
Detektionslimit:

BoNT/A1 14 pg/ml

## MALDI-TOF MS



1. AK-bas. Anreicherung
2. Tryptischer Verdau / MS

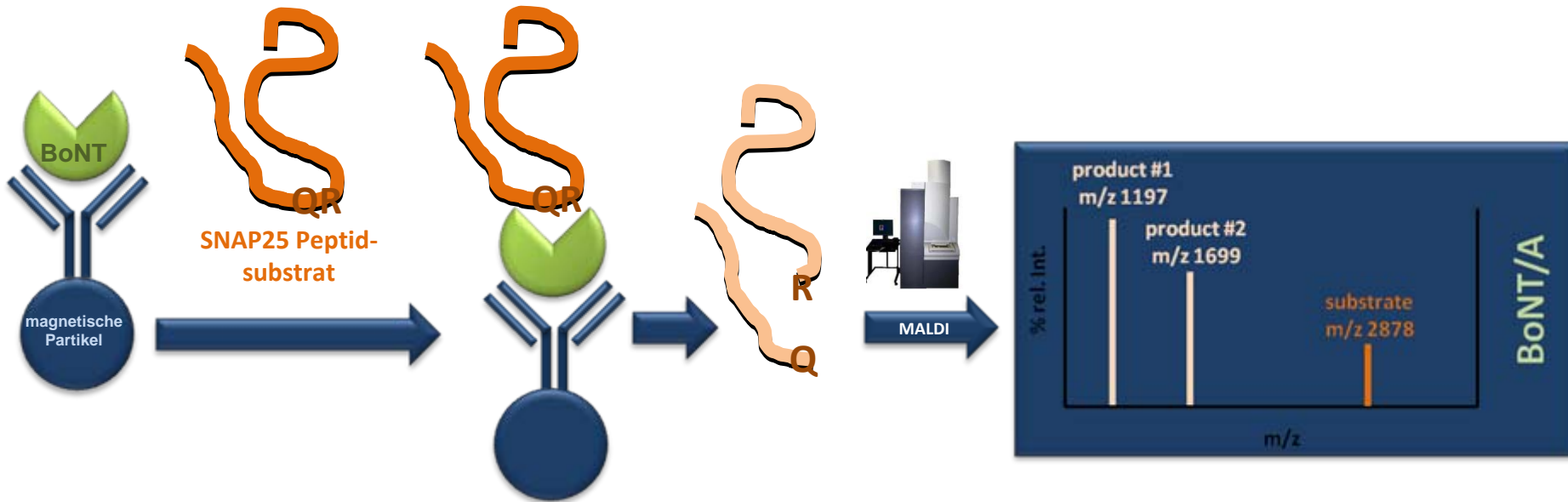


Detektionslimit:

BoNT/A1 200.000 pg/ml



# Funktioneller Endopeptidase-MS Assay



Toxinan-  
reicherung

Substrat-  
inkubation

geschnit-  
tenes  
Peptid-  
substrat

MALDI-TOF  
Analytik

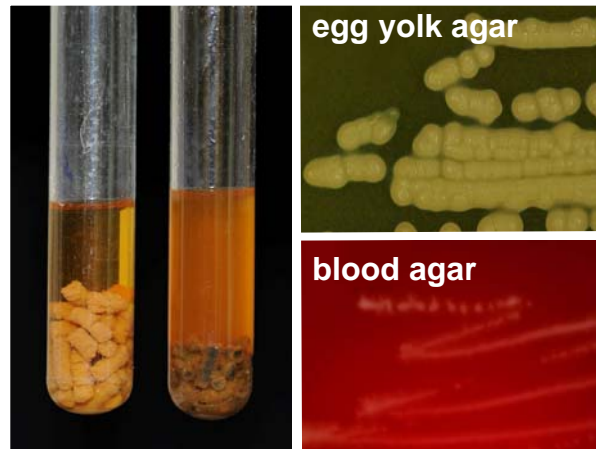
**Methode ist mittels eines internen Standards  
auch für quantitativen Nachweis geeignet!**

# Isolierung und Charakterisierung von Clostridien aus Realproben

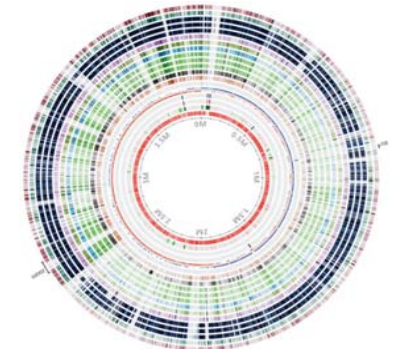
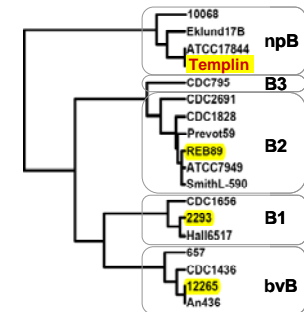
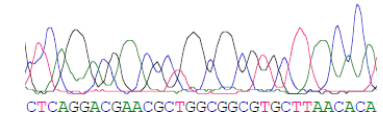
**Ausgangsmaterial:  
Lebensmittel,  
Stuhl- oder Gewebeprobe,  
Umweltprobe**



**Homogenisierung,  
anaerobe Anzucht**



**Toxin/Erreger-Nachweis:  
Sequenzierung  
BoNT-Gen, 16S rRNA-Gen**



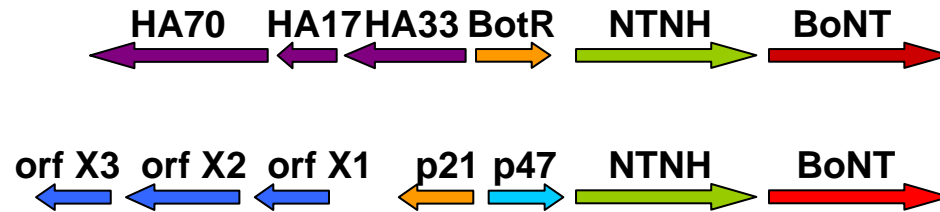
**Homogenisierung,  
direkte Analyse**

**Einzelkolonien:** ✓

- anaerobes Wachstum
- Gram-positiv
- Lipase-positiv
- Katalase-negativ
- Sporenbildung

# Molekularbiologischer Toxingen-Nachweis

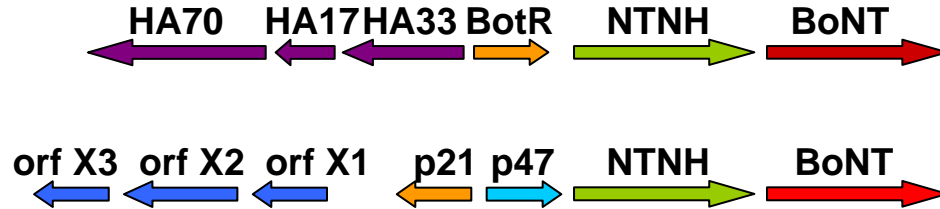
## Nachweis des konservierten *ntnh*-Gens als Surrogatmarker für BoNT



Raphael et al. (2007) *J. Microbiol. Methods* 71: 343-346

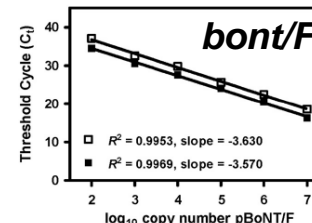
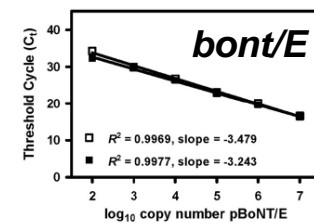
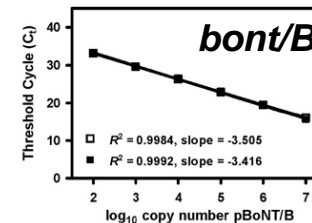
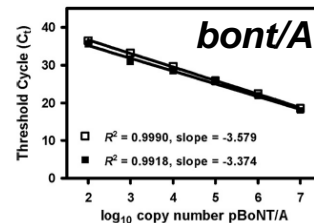
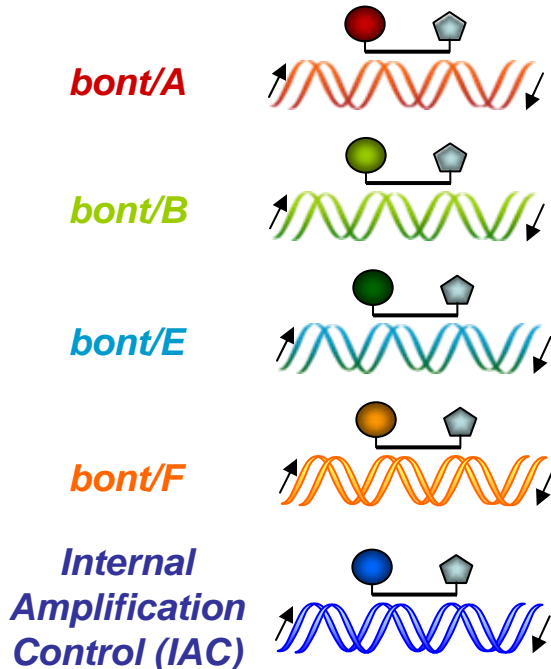
# Molekularbiologischer Toxingen-Nachweis

## Nachweis des konservierten *ntnh*-Gens als Surrogatmarker für BoNT



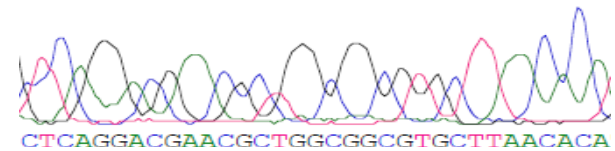
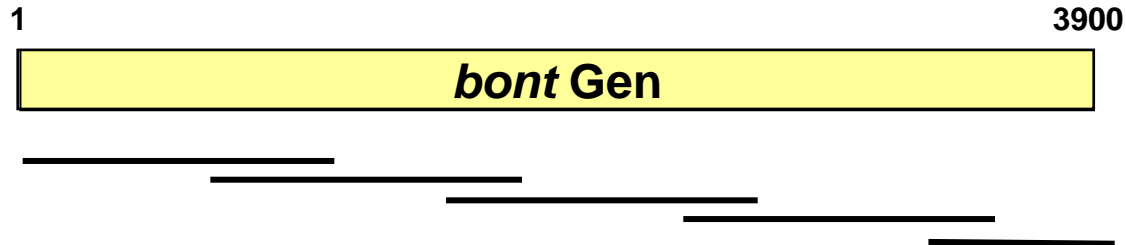
Raphael et al. (2007) *J. Microbiol. Methods* 71: 343-346

## Nachweis der *bont*-Gene mittels Multiplex TaqMan PCR

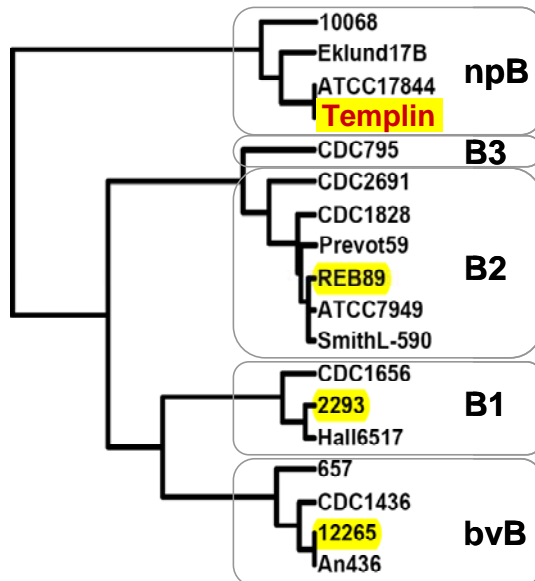


# Weitere Analyse

## *bont*-Gensequenzierung (5 Fragmente)



## Vergleich der Aminosäure-Sequenzen zur Bestimmung des Subtyps



# Ein neues Krankheitsbild?

25. August 2011 DIE ZEIT N° 35 **33**



## Die ignorierte Seuche

Ein bizarrer Streit verhindert die Anerkennung und effektive Bekämpfung einer chronischen Tierversorgung VON TANJA BUSSE

# Ein neues Krankheitsbild?

25. August 2011 DIE ZEITUNG

Deutscher Bundestag  
17. Wahlperiode

**Antwort**  
der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Friedrich Ostendorff, Cornelia Behm,  
Harald Ebner, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN  
– Drucksache 17/6185 –

Drucksache 17/6542  
08. 07. 2011

Chronischer Botulismus

## Die ignorierte Seuche

Ein bizarrer Streit verhindert die Anerkennung und effektive Bekämpfung einer chronischen Tiererkrankung

Fassunio\*

# „Visceraler / chronischer“ Botulismus

## Die Fakten:

- in einigen Milchviehbeständen treten seit einigen Jahren bestimmte Krankheitssymptome auf, deren Ursache(n) unklar bzw. umstritten sind:
  - Leistungsverluste, Lähmungserscheinungen, Ataxien, Somnolenz, Abmagerung, Konstipation / Diarrhoe, angespannte Bauchdecke, aufgekrümmte Haltung, Festliegen, Schluckstörungen, fieberhafte akute Mastitiden

J. Vet. Med. A 48, 373–383 (2001)  
© 2001 Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin  
ISSN 0931–184X

*Institute for Tropical Animal Health, Georg-August-University, Göttingen, Germany*

**Visceral Botulism – A New Form of Bovine *Clostridium botulinum* Toxication**

H. BÖHNEL<sup>1,3</sup>, B. SCHWAGERICK<sup>2</sup> and F. GESSLER<sup>1</sup>



# „Visceraler / chronischer“ Botulismus

## Die Fakten:

- in einigen Milchviehbeständen treten seit einigen Jahren bestimmte Krankheitssymptome auf, deren Ursache(n) unklar bzw. umstritten sind:
  - Leistungsverluste, Lähmungserscheinungen, Ataxien, Somnolenz, Abmagerung, Konstipation / Diarrhoe, angespannte Bauchdecke, aufgekrümmte Haltung, Festliegen, Schluckstörungen, fieberhafte akute Mastitiden

J. Vet. Med. A 48, 373–383 (2001)  
© 2001 Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin  
ISSN 0931–184X

*Institute for Tropical Animal Health, Georg-August-University, Göttingen, Germany*

**Visceral Botulism – A New Form of Bovine *Clostridium botulinum* Toxication**

H. BÖHNEL<sup>1,3</sup>, B. SCHWAGERICK<sup>2</sup> and F. GESSLER<sup>1</sup>

- Betroffene Höfe sind in ihrer Existenz gefährdet
- Verunsicherung der landwirtschaftlichen Betriebe
- Ursache des Problems?
- Auswirkungen auf den Verbraucherschutz?
  - Expertengespräche am BfR (30.04.2002 und 01.09.2010, [www.bfr.de](http://www.bfr.de))

# „Visceraler / chronischer“ Botulismus

---

## Hypothesen:

- **Multifaktorielles Geschehen unter Beteiligung von *C.botulinum***
- **Unklarer Beitrag von Haltungproblemen, Fütterungsproblemen**
- **Bezug zu Umweltproblemen (u.a. Eintrag von Biogasgärrückständen) wird hergestellt**

# „Visceraler / chronischer“ Botulismus

## Hypothesen:

- **Multifaktorielles Geschehen unter Beteiligung von *C.botulinum***
- **Unklarer Beitrag von Haltungproblemen, Fütterungsproblemen**
- **Bezug zu Umweltproblemen (u.a. Eintrag von Biogasgärrückständen) wird hergestellt**
  
- **Neuer Aspekt seit 2009: Zusammenhang mit potentieller Erkrankung von Landwirten mit neurologischen Symptomen wird diskutiert**

Dressler D, Saberi FA. Botulinum Toxin: vom... Fortschr Neurol Psychiat 2009; 77 (Suppl. 1): S49–S54

**Botulinum Toxin: vom Medikament zum Toxin ...**

Botulinum Toxin: From Drug to Poison

- **Symptome: Muskelschwäche (schubweise), mäßig ausgeprägte Tetraparese, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit, Dysarthrie, Schleiersehen, schwere Augenlider, Blendempfindlichkeit, gehäufter Harndrang**

# Humane Verdachtsfälle: „visceraler/chronischer“ Botulismus

---

- **2009, Schleswig-Holstein, Kreis Steinburg:**  
Meldung zweier Erkrankungen bei Landwirten, die die Falldefinition des IfSG erfüllen (Seh- oder Schluckstörungen; Nachweis des eher untypischen BoNT/C mittels ELISA aus Stuhl)
- **2010, Sachsen, Voigtlandkreis:**  
1 Verdachtsfall bei einem Landwirt, der nicht ans RKI übermittelt wurde, weil kein Labornachweis erbracht wurde

# Humane Verdachtsfälle: „visceraler/chronischer“ Botulismus

- **2009, Schleswig-Holstein, Kreis Steinburg:**  
Meldung zweier Erkrankungen bei Landwirten, die die Falldefinition des IfSG erfüllen (Seh- oder Schluckstörungen; Nachweis des eher untypischen BoNT/C mittels ELISA aus Stuhl)
- **2010, Sachsen, Voigtlandkreis:**  
1 Verdachtsfall bei einem Landwirt, der nicht ans RKI übermittelt wurde, weil kein Labornachweis erbracht wurde
- **April 2011: Anfrage des RKI an alle Gesundheitsämter zur Situation seit dem 01.01.2009**
  - Saarland: 1 Verdachtsfall (Landwirt)
  - Baden-Württemberg: 1 Verdachtsfall
  - Nordrhein-Westfalen: 1 Verdachtsfall

>> alle 3 Verdachtsfälle wurden nicht an das RKI übermittelt, weil sie nicht den Falldefinitionen entsprachen; wurden sogar z.T. nicht von den behandelnden Ärzten dem Gesundheitsamt übermittelt.

# „Visceraler / chronischer“ Botulismus

- **Aus Sicht der Labordiagnostik muss die Hypothese derzeit als nicht gesichert angesehen werden:**
  - **2 Labore haben in betroffenen Betrieben bei den Rindern / Menschen freies BoNT (verschiedene Serotypen) oder anti-BoNT-Antikörper nachgewiesen**
  - **mehrere Labore konnten dies in unabhängigen Stichproben aus den betroffenen Betrieben bei Mensch und Tier nicht bestätigen**
- **Im humanen Bereich: Einzelfallgeschehen unklarer Ätiologie**

# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

---

## Labordiagnostik

- **Überprüfbare, standardisierte Diagnostik mit hochspezifischen Reagenzien und hochgereinigten Standard-Toxinen**
  - **Wissenschaftliche Publikation der verwendeten Tests inkl. Validierung**
  - **Kombination von Methoden auf verschiedenen technischen Ebenen**

# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

## Labordiagnostik

- **Überprüfbare, standardisierte Diagnostik mit hochspezifischen Reagenzien und hochgereinigten Standard-Toxinen**
  - **Wissenschaftliche Publikation der verwendeten Tests inkl. Validierung**
  - **Kombination von Methoden auf verschiedenen technischen Ebenen**
    - ◆ **Laborvergleichsstudie des FLI**
    - ◆ **Koordination des EU-Projekts EQuATox durch das RKI**  
*(Establishment of quality assurances for the detection of biological toxins of potential bioterrorism risk; seit 01/2012)*



# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

## Labordiagnostik

- **Überprüfbare, standardisierte Diagnostik mit hochspezifischen Reagenzien und hochgereinigten Standard-Toxinen**
  - **Wissenschaftliche Publikation der verwendeten Tests inkl. Validierung**
  - **Kombination von Methoden auf verschiedenen technischen Ebenen**
    - ◆ **Laborvergleichsstudie des FLI**
    - ◆ **Koordination des EU-Projekts EQuATox durch das RKI**  
*(Establishment of quality assurances for the detection of biological toxins of potential bioterrorism risk; seit 01/2012)*
- **Positive Proben müssen von einem unabhängigen Labor bestätigt werden**

# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

## Labordiagnostik

- **Überprüfbare, standardisierte Diagnostik mit hochspezifischen Reagenzien und hochgereinigten Standard-Toxinen**
  - **Wissenschaftliche Publikation der verwendeten Tests inkl. Validierung**
  - **Kombination von Methoden auf verschiedenen technischen Ebenen**
    - ◆ **Laborvergleichsstudie des FLI**
    - ◆ **Koordination des EU-Projekts EQuATox durch das RKI**  
*(Establishment of quality assurances for the detection of biological toxins of potential bioterrorism risk; seit 01/2012)*
- **Positive Proben müssen von einem unabhängigen Labor bestätigt werden**
- **Zugänglichkeit von humanem und veterinärmedizinischem Untersuchungsmaterial muß gesichert sein**

# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

## Labordiagnostik

- **Überprüfbare, standardisierte Diagnostik mit hochspezifischen Reagenzien und hochgereinigten Standard-Toxinen**
  - **Wissenschaftliche Publikation der verwendeten Tests inkl. Validierung**
  - **Kombination von Methoden auf verschiedenen technischen Ebenen**
    - ◆ **Laborvergleichsstudie des FLI**
    - ◆ **Koordination des EU-Projekts EQuATox durch das RKI**  
*(Establishment of quality assurances for the detection of biological toxins of potential bioterrorism risk; seit 01/2012)*
- **Positive Proben müssen von einem unabhängigen Labor bestätigt werden**
- **Zugänglichkeit von humanem und veterinärmedizinischem Untersuchungsmaterial muß gesichert sein**
- **Eindeutiger Nachweis des Toxins zwingend erforderlich**
- **Hinweis, aber nicht ausreichend:**
  - **Isolation des Erregers; (Nachweis von Toxin-spezifischen Antikörpern)**

# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

---

## Medizinische Diagnostik

### Mensch:

- Klinische Verdachtsdiagnosen müssen von einem unabhängigen Neurologen bestätigt werden
- Entwicklung von klaren Diagnosekriterien und schließlich Anerkennung des Krankheitsbildes durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (aktuelle Stellungnahme der DGN vom 06.02.2012)

### Tier:

- Erstellung von klaren Diagnosekriterien für die Veterinärmedizin

# Forderungen im Kontext des postulierten Krankheitsbildes „visceraler Botulismus“

## Medizinische Diagnostik

### Mensch:

- Klinische Verdachtsdiagnosen müssen von einem unabhängigen Neurologen bestätigt werden
- Entwicklung von klaren Diagnosekriterien und schließlich Anerkennung des Krankheitsbildes durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (aktuelle Stellungnahme der DGN vom 06.02.2012)

### Tier:

- Erstellung von klaren Diagnosekriterien für die Veterinärmedizin

## Epidemiologie und Grundlagenforschung

- Konsequentes Meldeverhalten der behandelnden Ärzte
- Epidemiologische Studien in unauffälligen und betroffenen Betrieben, die die Prävalenz von *C. botulinum* und der BoNT im Tierbestand bzw. bei den Landwirten erfaßt

# Das postulierte Krankheitsbild des „visceraler Botulismus“

**Derzeit sind wesentliche Kriterien für eine Kausalität zu  
BoNT oder *C. botulinum* nicht erbracht  
(Kohärenz, Konsistenz, Spezifität, Stärke des Zusammenhangs);**

**„multifaktoriell bedingter Symptomkomplex“ /  
„Geschehen mit unspezifischen Krankheitserscheinungen“**

# Herausforderungen für die Zukunft

---

- **Die Familie der BoNT-Moleküle ist komplex und umfasst derzeit sieben Serotypen mit mehr als 30 Subtypen**
  - Funktionelle und physiologische Bedeutung der Subtypen?
- **Aufgrund der Variabilität der BoNT-Moleküle ist ihre präzise Detektion und Quantifizierung eine Herausforderung**
  - Standardisierung: Ringversuche, Qualitätssicherung
- **Ergebnis-offene Suche nach den Hintergründen des multifaktoriell bedingten Symptomkomplex bei Mensch und Tier**

# Vielen Dank!

---

**Das RKI ist an der Untersuchung  
von aktuellen Botulismus-Fällen interessiert.**

**Bitte kontaktieren Sie:**

**Dr. Dorner  
Robert Koch-Institut  
Zentrum für Biologische Sicherheit  
Mikrobielle Toxine  
Nordufer 20  
13353 Berlin  
Tel. 030 18754 2500  
DornerB@rki.de**