



Zum Start der Zeckensaison

# Auf der Lauer

Sobald es im Frühling wärmer wird, treibt es die Wanderer und Läufer wieder nach draußen. Einer wartet schon auf sie: der Gemeine Holzbock. Die Zecke lauert auf einem Grashalm oder einem Blatt darauf, dass sich der herannahende Wirt durch eine Vibration oder einen Schatten zu erkennen gibt. Mit ihrem Haller-Organ, einem Chemorezeptor am ersten Beinpaar, erfasst sie zudem Stoffe wie Milchsäure, Kohlendioxid, Ammoniak und Buttersäure, die von potenziellen Opfern über den Atem und Schweiß abgegeben werden.

Wenn ein Mensch den Holzbock streift, hält sich der Parasit schnell an ihm fest und krabbelt solange herum, bis er einen geeigneten Futterplatz findet. Dabei bevorzugt er Körperstellen, die eher feucht, dünnhäutig und gut durchblutet sind. Besonders wohl fühlt er sich zum Beispiel hinter dem Ohr, unter der Achsel oder im Leistenbereich. Dort also, wo er auch schwer zu entdecken ist. Mit ihren Mundwerkzeugen, den Chelizeren, reißt die Zecke etwas Haut und kleine Kapillaren auf und steckt ihr Hypostom, eine Art Stachel, in die Wunde.

Der Gemeine Holzbock ist ein gieriges Tier. Er kann mehr als das Hundertfache seines Körpergewichtes an Blut in sich aufnehmen. Dennoch, der Blutverlust bewegt sich im Milliliter-Rahmen und macht Menschen keine Probleme.

### **Infektiöser Speichel**

Die Gefahr droht vielmehr durch den Speichel, den die Zecke in die Wunde einspritzt. Er enthält einen Cocktail aus Stoffen, die helfen, den Wirt zu überumpeln und zu täuschen. Die darin enthaltenen Proteine hemmen die Blutgerinnungskaskade auf verschiedenen Ebenen, sie dämpfen das Schmerzempfinden und die Immunantwort des Wirts, indem sie unter anderem die Bradykinin-

und Histaminausschüttung unterdrücken. Vor allem aber gelangen so Krankheitserreger ins Blut. In Deutschland tragen viele Vertreter des Gemeinen Holzbocks FSME-Viren oder Borrelien in sich, die von der Suppression des Alarmsystems profitieren und sich so relativ unbemerkt im Menschen verbreiten können.

Während FSME-Viren wohl sofort übertragen werden, brauchen Borrelien etwas Zeit für die Reise in den neuen Wirt. Erst müssen sie ihr Genexpressionsmuster ändern, dann vom Verdauungstrakt der Zecke in die Speicheldrüsen wandern. Dort binden sie an Speichelproteine der Zecke und gelangen daran in den Wirt. Im Frühstadium ist eine Borreliose gut mit Antibiotikum zu behandeln, ohne Therapie können die Erreger nach Wochen, Monaten oder Jahren verschiedene Gewebe und Organe befallen und eine Entzündung im Herz, in den Gelenken oder im Nervensystem verursachen.

### **Entfernung der Zecke**

Gut ist es, wenn man die Zecke entfernt, bevor sie Erreger übertragen kann. Dabei helfen eine feine Pinzette, eine Zeckenkarte oder -Zange und eventuell eine Lupe. Man sollte die Zecke möglichst dicht an der Haut packen und nicht quetschen. Die Einstichstelle danach kurz desinfizieren und einige Wochen beobachten, ob womöglich eine Wanderröte auftritt. Die beste Prävention ist natürlich eine Impfung. Hierfür wurde soeben eine Phase I/II-Studie erfolgreich abgeschlossen; Phase III ist im Anlaufen. Mithilfe des neuen Impfstoffs könnten wir in einigen Jahren hoffentlich den Evolutionsvorsprung aufholen, den das Borrelien-Zecken-Duo momentan nutzt, um unser Immunsystem auszutricksen.

*Franziska Draeger  
Mitglied der Redaktion*



## Die Klinik ist entscheidend

Der Winter 2013/2014 war ungewöhnlich mild. Deshalb rechnen Ärzte mit einem frühen Start der Zeckensaison und einem erhöhten Borrelioserisiko – vor allem für Personen, die sich gern im Freien aufhalten. Man schätzt, dass etwa jeder zehnte Stich zu einer Erkrankung führt, wobei das Risiko mit der Dauer des Saugakts ansteigt.

Labordiagnostisch wird die Infektion fast ausschließlich indirekt über Antikörper im Patientenserum nachgewiesen. Aus Kostengründen führt man im ersten Schritt einen sensitiven Suchtest (ELISA) durch; positive Ergebnisse werden anschließend mit einem spezifischen Test (Westernblot) validiert. Wie bei allen Antikörpertests schließen negative Ergebnisse in der Frühphase der Erkrankung allerdings eine Infektion nicht aus.

Der direkte kulturelle Erregernachweis ist langwierig und wenig sensitiv (aus Liquor 20-30 Prozent, aus Haut- und Gelenkproben 50-70 Prozent). Deshalb werden Nukleinsäure-basierte Tests (in der Regel PCR) bei speziellen Fragestellungen wegen ihrer einfachen Durchführung und raschen Ergebnisse bevorzugt.

In der Praxis erfolgt die Therapieentscheidung derzeit vorwiegend nach klinischen Kriterien, denn je früher man antibiotisch behandelt, desto wahrscheinlicher ist eine Ausheilung. Es ist zu hoffen, dass neue Labormarker die Spanne der Unsicherheit eines Tages verkürzen.



Dr. Dr. Anton Hartinger

MEDIZET Dept. Mikrobiologie und Hygiene  
anton.hartinger@klinikum-muenchen.de



## Update Lyme-Borreliose

# Früherkennung und Prävention

**Zecken können über ihren Stechapparat Borrelien übertragen, die unterschiedlichste Krankheitsbilder – zum Beispiel im Nervensystem – hervorrufen. Dank eines neuen Biomarkers und eines innovativen Impfkonzpts ist mit einer verbesserten Diagnostik und möglicherweise auch Prävention zu rechnen.**

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in der nördlichen Hemisphäre. Mindestens fünf unterschiedliche Genospezies sind in Europa als Verursacher dieser Erkrankung bekannt: *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (s. s.), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* und *B. spielmanii*. Häufigste frühe Erkrankungsform ist das *Erythema*

*migrans* (Wanderröte), das sich ringförmig und zentral wieder verblassend ausbreitet. Die Erkrankung lässt sich bei lehrbuchmäßigem Verlauf leicht diagnostizieren und mit Antibiotika gut behandeln.

Allerdings weicht die Realität häufig vom Lehrbuch ab: Die Zecke wird nicht entdeckt, der Patient kann sich beim Auftreten von Symptomen nicht mehr

## Etablierte und innovative Borreliostests

Auf dieser und der nächsten Doppelseite stellen sieben renommierte Unternehmen ihre Testsysteme für die Borreliosedagnostik vor. Alle Firmen verwenden etablierte serologische Testsysteme, die sich vor allem in der Auswahl der eingesetzten Antigene unterscheiden. Erwähnenswert ist, dass man heute zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität überwiegend mit rekombinant hergestellten Antigenen arbeitet, zum Beispiel mit den diagnostisch wichtigen VlsE-Antigenen, die in herkömmlichen Laborstämmen nicht vorkommen.

Die Firma medac diagnostica stellt einen PCR-basierten Direktnachweis von Borrelien vor. Euroimmun hat das im obigen Fachartikel

erwähnte Chemokin CXCL13 zur Liquordiagnostik der Neuroborreliose bereits im Portfolio, bei Mikrogen Diagnostik soll dieser Nachweis in Kürze verfügbar sein. Sekisui Virotech und Mikrogen haben neben der Humanmedizin auch veterinärmedizinische Tests in ihrem Portfolio.

Fast alle Unternehmen bieten eine Zweistufendiagnostik, bestehend aus Screening und Bestätigungstests, an. Die Gerätehersteller virion\serion, Siemens und Mikrogen Diagnostik haben jeweils eine eigene Plattform für ihre Tests; Mikrogen, Sekisui Virotech und Viramed ermöglichen eine Software-gestützte Interpretation der Werte.

ge

an den Zeckenstich erinnern, oder aber das *Erythema migrans* bleibt aus. Dann sind schwere Verläufe möglich, weil der Erreger genügend Zeit hat, sich im Körper auszubreiten. Eine dieser schweren Erkrankungsformen, die späte Neuroborreliose, geht mit einem bunten, oft unspezifischen Spektrum von Symptomen (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Lähmungen, Sehstörungen etc.) einher und ist sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine echte Herausforderung.

Infektion des Zentralnervensystems über Jahre erhöht bleiben.

Ein in Teilen überlegener Aktivitätsparameter, der einerseits die akute Neuroborreliose sichert und andererseits den Erfolg einer antibiotischen Therapie anzeigt, könnte mit dem Chemokin CXCL13 gefunden sein (siehe Abbildung). Die Bedeutung dieses Markers im Liquor wurde bereits 2007 mit dem Liquorpreis der DGLN gewürdigt; er wird sich voraussichtlich in den nächsten Jahren für die Diagnostik und

Verlaufskontrolle etablieren, nicht zuletzt, weil die Werte unter erfolgreicher antibiotischer Therapie deutlich abnehmen.

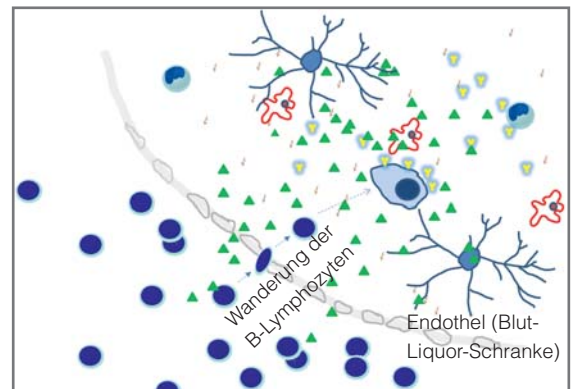
### Prävention durch Impfung

Mehrere Antigene kamen als Kandidaten für die Impfstoffentwicklung infrage, unter anderem die Oberflächenproteine OspA, OspB, OspC und Dbpa. In den USA wurde bereits 1998 ein Impfstoff eingeführt, der auf OspA von *B. burgdorferi* s. s. basierte (in Nordamerika kommt nur diese human-

### Neuroborreliose diagnostizieren

Die Diagnose der Neuroborreliose basiert in der Frühphase auf den klinischen Symptomen und wird durch eine Liquoruntersuchung erhärtet. Hier finden sich typischerweise eine Blut-Liquor-Schrankenstörung mit Vermehrung der Lymphozyten (Pleozytose), erhöhte Gesamteiweißwerte, eventuell oligoklonale Banden und eine Antikörperproduktion gegen Borrelien. Aber selbst ein erhöhter borrelienspezifischer Liquor/Serum Index ist nicht beweisend für eine Neuroborreliose; er kann nach einer überwundenen Borrelien-

Wenn Borrelien in den Liquorraum eindringen, schütten ortständige Immunzellen große Mengen des Chemokins CXCL13 aus. Dieses veranlasst periphere B-Zellen, die Blut-Liquor-Schranke zu passieren und intrathekale Antikörper gegen Borrelien zu bilden. CXCL13 wird so zu einem Biomarker der Neuroborreliose.



**Zeichenerklärung:** Borrelien Antikörper CXCL13-Moleküle Plasmazellen Dendritische Zellen B-Lymphozyten Mikrogliazellen Monozyten

## EUROIMMUN

### CXCL13 – ein neuer Marker für die Neuroborreliose

Die Untersuchung des **Chemokins CXCL13** im Liquor unterstützt Sie bei der Diagnose und Therapiekontrolle der Neuroborreliose.

#### Schließen Sie die diagnostische Lücke im Frühstadium:

Schon zu Beginn der Erkrankung können häufig hohe Konzentrationen an CXCL13 nachgewiesen werden – oft, bevor Antikörper gegen Borrelien messbar sind.

#### Kontrollieren Sie den Therapieverlauf:

Die CXCL13-Konzentration im Liquor sinkt unter erfolgreicher Antibiotika-Behandlung schnell ab.



#### Unterscheiden Sie zwischen akuter und zurückliegender Neuroborreliose:

Ein pathologischer ASI/LSQ<sub>rel</sub> bedeutet zusammen mit

- einer **geringen** CXCL13-Konzentration im Liquor → akute Neuroborreliose eher **unwahrscheinlich**
- einer **hohen** CXCL13-Konzentration im Liquor → akute Neuroborreliose **sehr wahrscheinlich**

Für einen komfortablen Nachweis eignet sich der **EUROIMMUN CXCL13-ELISA** (EQ 6811-9601-L):

- **CE-gekennzeichnet** – weltweit einzigartig
- **6 Kalibratoren** und **2 Kontrollen** im Test enthalten

#### Kontaktinformation

EUROIMMUN AG • Dr. Elke Brüsehaber • Telefon 0451/5855-25463 • e.bruesehaber@euroimmun.de • www.euroimmun.de

# MIKROGEN DIAGNOSTIK

## Systemlösungen für die Borrelien-Diagnostik

Die moderne Borrelien-Diagnostik erfordert **bedarfsgerechte Systemlösungen**, die **höchste diagnostische Leistung** mit **einfacher Handhabung und Auswertung** vereinen.

Mit dem breitesten Spektrum Genospezies-spezifischer, rekombinanter Borrelien-Antigene ist MIKROGEN zweifelsfrei die **Nummer 1 und Referenz in der Borrelien-Bestätigungsdiagnostik**. Für die Borrelien-Stufendiagnostik stehen für jedes Testformat bedarfsgerechte **Systemlösungen bis zur Vollautomatisierung** zur Verfügung.



Screening	ELISA	recomWell Borrelia IgG recomWell Borrelia IgM	<b>Stadienspezifische, rekombinante Borrelienantigene für IgG und IgM</b>
	Line-Assay	recomLine Borrelia IgG recomLine Borrelia IgM	<b>Die Nr. 1 in der Borrelien-Bestätigungsdiagnostik</b>
Bestätigung	Luminex® Bead Assay	recomBead Borrelia IgG 2.0 recomBead Borrelia IgM 2.0	<b>Von der KBV anerkannt als Bestätigungstest (GOP 32662)</b>
		recomBead Borrelia-CXCL13 IgG recomBead Borrelia-CXCL13 IgM	<b>CXCL13- und Antikörpernachweis in einem Ansatz</b>
	<b>Serum/Liquor-Analytik steht selbstverständlich in allen Testformaten zur Verfügung.</b>		

### Kontaktinformation

MIKROGEN GmbH • Dr. Bernd Krämer • Tel. 089/54801-140  
kraemer@mikrogen.de • www.mikrogen.de

pathogene Borrelien-Spezies vor). Trotz guter Verträglichkeit und Schutzwirkung gegen alle Stämme von *B. burgdorferi* s. s. wurde der Impfstoff aber 2002 wegen schlechter Verkaufszahlen wieder zurückgezogen. Die Annahme, dass die Impfung Arthritiden auslösen könne, wurde widerlegt.

Borrelioseforscher – insbesondere aus Europa – setzen stark auf die Weiterentwicklung von OspA-basierten Impfstoffen, da diese ein völlig neues Prinzip realisieren: Der Erreger wird nicht im Körper des Wirts, sondern schon im Körper des Krankheitsüberträgers bekämpft. Im Lebenszyklus der Borrelien dient OspA nämlich als Anker, um sich an einen Darmwandrezeptor der Zecke anzuhängen. Wenn die Zecke mit ihrer Blutmahlzeit beginnt, müssen die Borrelien zunächst die antigenetische Ausstattung ihrer Oberflächenproteine an die neue Situation anpassen: OspA wird herunter-, OspC dagegen hochreguliert. Erst dann wandern die Borrelien vom Darm in die Speicheldrüsen der Zecke, von wo aus sie auf das Opfer übertragen werden. Durch eine OspA-basierte Impfung werden Antikörper erzeugt, welche die Borrelien bereits im Darm des Vektors attackieren; sie verhindern möglicherweise so deren Wanderung innerhalb der Zecke und damit auch die Übertragung auf das Opfer.

### Die aktuelle Impfstudie

2013 wurden die Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie (Phase I/II) an 300 Teilnehmern veröffentlicht. Drei lipidierte, rekombinante OspA-Chimären, die für *B. burgdorferi* s. s., *B. afzelii*, *B. garinii* und *B. bavariensis* charakteristisch sind, wurden in Konzentrationen von 30, 60 und 90 µg Gesamtantigen mit und ohne Adjuvans (Aluminiumhydroxid) eingesetzt. Ein mit humanem *lymphocyte function associated antigen 1* kreuzreaktives Epi-



## Die Borrelien-Spezialisten

In den letzten zehn Jahren hat sich bei der Borrelien-Diagnostik weltweit einiges getan: Neue **Genospezies**, **sensitivere** und zugleich **spezifischere Tests** sowie die Integration in die **Automatisierungsstruktur** des Labors. Unsere Antwort auf die **Herausforderungen** von heute ist eine Palette von Testsystemen für die humane **Serum- und Liquordiagnostik**. Zudem haben wir im Bereich der **Veterinär-diagnostik** für Hunde und Pferde Testsysteme zum Screening und zur Bestätigung beim Friedrich-Löffler-Institut zugelassen.

### Humanpalette

#### 4 ELISA Testsysteme zum Screening

- Validiert für Serum und Liquor
- Maximale Sensitivität durch das *in-vivo* Antigen VlsE
- Hohe Sensitivität durch einen stark OspC-exprimierenden *B. afzelii*-Stamm
- Auswertung mit gemessenen Werten oder über eine feste Standardkurve
- Antikörper-Index-Kontrollen

### 6 LINE Testsysteme zur Bestätigung

- Validiert für Serum und Liquor
- Neue *in-vivo* Antigene
- Optimale Kombination aus rekombinanten und nativ aufgereinigten Antigenen
- Alle wichtigen humanpathogenen Genospezies (inklusive *B. spielmanii*)
- MiQ geforderte Lues Ausschlussdiagnostik
- EBV Ausschlussdiagnostik im IgM
- Hohe Reproduzierbarkeit durch LINE Technologie
- Echte humane Kontrollen zur Überprüfung der Diagnostik

### Veterinär

#### 1 ELISA Testsystem zum Screening

#### 1 LINE Testsystem zur Bestätigung

- Zulassung beim FLI
- Sichere Trennung von Infektions- und Impfantikörpern (Hund)
- Erfassung der wichtigsten pathogenen Genospezies
- Einfache und klare Interpretation

### Kontaktinformation

Sekisui Virotech GmbH • Löwenplatz 5, 65428 Rüsselsheim • Tel. 06142/6909-0  
info@sekisuivirotech.com • www.sekisuivirotech.com





top in der Chimäre mit OspA Typ1, wurde vorsorglich ausgetauscht.

Die Probanden erhielten drei intramuskuläre Immunisierungen im Abstand von 28 Tagen, eine vierte nach 9–12 Monaten. Zum Ausschluss einer natürlichen Infektion wurde jeweils vor der Randomisierung und vor den Boosterungen ein spezifischer ELISA-Test durchgeführt. Gemessen wurden zum einen die Antikörper-Bindung an die verschiedenen OspA-Typen (ELISA) und zum anderen die Abtötung der Borrelien.

### Einschränkungen

Speziell die adjuvantierte 30 µg Formulierung des Impfstoffs zeigte – bei einem geringen Nebenwirkungsprofil – eine gute Antikörperinduktion gegen die getesteten relevanten humanpathogenen Stämme.

Als problematisch einzuschätzen sind das ungewöhnliche Impfschema mit vier Immunisierungen und insbesondere die nicht vollständige Abdeckung der humanpathogenen Spezies *B. garinii* mit OspA-Typen 7–9, *B. spielmanii* sowie die asiatischen Genospezies von *B. garinii* und *B. bavariensis*, die weder im Impfstoff noch in den entsprechenden Assays auf Antikörperreaktivität berücksichtigt wurden. Insgesamt berechtigt diese Phase I/II-Studie allerdings zu der Hoffnung, dass in absehbarer Zeit eine für den europäischen Markt geeignete Impfung gegen die Erreger der Lyme-Borreliose verfügbar sein wird. 🌸



Dr. Volker Fingerle, Prof. Dr. Dr. Andreas Sing  
Nationales Referenzzentrum für Borrelien NRZ  
volker.fingerle@lgl.bayern.del

### Borrelien-Diagnostik innovativ und mit höchster Qualität

- **Serologie** und **Serum-Liquor**-Diagnostik mit **Peptid**-Antigenen
- **Genospezies-unabhängig**, sensitiv, spezifisch
- Einpunktquantifizierung
- Durch internationale Referenzen bestätigt
- **Real time PCR** mit universellem Protokoll
- Ready to use **Mastermix**
- **Kontrollen** integriert oder separat
- **Sicherheit** durch UDG

medac GmbH  
Dr. Martina Radtke  
Theaterstraße 6  
22880 Wedel  
Tel. 04103/8006-351  
m.radtke@medac.de  
www.medac-diagnostika.de



### Zuverlässige Diagnostik der Lyme-Borreliose

Enzygnost® Lyme link VlsE/IgG  
Enzygnost® Borreliosis/IgM

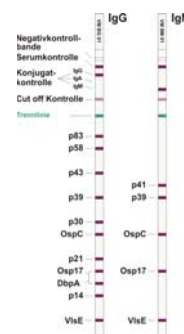
- Hohe diagnostische Sensitivität durch Einsatz von VlsE-Antigenen der drei humanpathogenen Genospezies
- Sichere Diagnostik durch Ausschluss potenzieller Störfaktoren
- Automatisierte und schnelle Abarbeitung
- Integrierte Auswertefunktion mit den BEP®-Systemen

Siemens Healthcare  
Diagnostics GmbH  
Dr. Corinna Fleckenstein  
Ludwig-Erhard-Straße 12  
65760 Eschborn  
Tel. 06196/7713-1149  
corinna.fleckenstein@siemens.com  
www.siemens.com/diagnostics



### Borrelia ViraStripe® IgG, IgM Testkit

- **Stripe-Immunoblot** zum qualitativen Nachweis von **IgG**- bzw. **IgM**-Antikörpern in Serum oder Liquor.
- Verwendung von **spezifischen nativen** Antigenen sowie **VlsE**.
- Integriertes Kontrollsystem mit **Negativ-, Serum-, Konjugat-** und **Cut off**-Kontrolle.
- Automatisierte Interpretation mit der **ViraScan®** Software möglich.



VIRAMED BIOTECH AG  
Dr. Jan Hoffmann  
Behringstraße 11  
82152 Planegg  
Tel. 089/899 336  
Fax 089/859 9949  
j.hoffmann@viramed.de  
www.viramed.de

### Die komplette Zwei-Stufen-Diagnostik für Serum und Liquor aus einer Hand!

1. Screening mit unseren sensitiven SERION ELISA classic Borrelia burgdorferi IgG und IgM auf Basis nativer Bakterienextrakte und rekombinanten VlsE
2. Bestätigung von Verdachtsfällen mit unseren spezifischen und Immunoblot-analogen SERION Multianalyt™ Borrelia burgdorferi IgG und IgM auf Basis rekombinanter Proteine

**Institut Virion\Serion GmbH:**  
**Your Global Partner in Diagnostics**

Institut Virion\Serion GmbH  
Dr. Andreas Schmiedl  
Friedrich-Bergius-Ring 19  
97076 Würzburg  
Tel. 0931/3045 160  
Fax 0931/3045 100  
marketing@virion-serion.de  
www.virion-serion.de