

Verifizierung des Neuroborreliose-Biomarker CXCL13 im Liquor mit dem EUROIMMUN ELISA

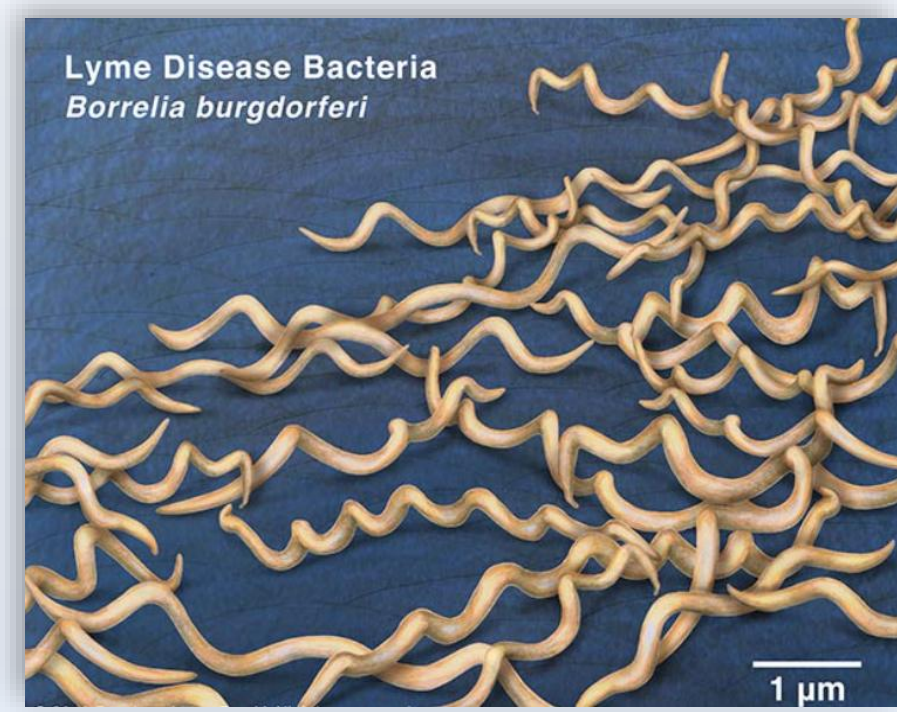


Abb. 1: Lyme Disease Bacteria, *Borrelia burgdorferi* (*Borrelia Burgdorferi*, o. J.)

Aurora Francesca, Deubelbeiss, BMA 23-26

Bildungsgang Biomedizinische Analytikerin HF

Immunologie/Infektserologie, Institut für Labormedizin am Kantonsspital Aarau



Abb. 2: Erythema migrans (Dolfer, 2022)

1. Zusammenfassung

Bisher wurden Liquorproben bei Verdacht auf eine Neuroborreliose am Kantonsspital Aarau AG (KSA) zur CXCL13-Bestimmung extern analysiert. CXCL13 dient als sensitiver Frühmarker für akute Neuroborreliosen, kann aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) erhöht sein. Ziel dieser Diplomarbeit war die Evaluierung des CXCL13 EUROIMMUN ELISA zur Etablierung am Institut für Labormedizin (IfLM) des KSA. Ein Methodenvergleich mit dem externen Labor mittels Passing-Bablok-Regression und Bland-Altman-Analyse zeigt eine hohe Übereinstimmung ($R^2 = 0.97$). Der Enzym-Linkes Immunosorbent Assay (ELISA) eignet sich somit als zuverlässige Alternative zur externen Analytik. Grössere Fallzahlen könnten die Aussagekraft weiter stärken.

2. Einleitung

Borrelien sind Spirochäten und werden über Zecken übertragen. In der Schweiz sind 5-10%, regional bis 50%, der Zecken Träger von *Borrelia burgdorferi*, wobei über 50% der Stiche unbemerkt bleiben. Laut Bundesamt für Gesundheit (BAG) erkrankten jährlich 6'000 bis 12'000 Personen an einer Neuroborreliose (3-15% aller Infektionen). Es ist die häufigste zeckenübertragene Infektionskrankheit Europas. Eine Neuroborreliose ist eine neurologische Manifestation mit lymphozytärer Pleozytose, aktivierten Lymphozyten und erhöhtes Gesamteiweiss im Liquor. Die Erkrankung verläuft in drei Stadien: früh-lokalisiert, früh-disseminiert und spät-disseminiert [1].

Das im Liquor messbare B-Zell-Chemokin CXCL13 wird durch Interaktion von *Borrelia burgdorferi* sensu lato mit dem Toll-like-Rezeptor 2 auf Monozyten sezerniert. Dies führt zur B-Zell-Immigration ins ZNS und induziert eine Immunantwort. CXCL13 steigt rasch und vor spezifischen Antikörpern an und sinkt nach einer Antibiotikatherapie rasch wieder ab [2]. Die Spezifität ist problematisch, da erhöhte Werte auch bei anderen ZNS-Infektionen wie Neurolues, Kryptokokkenmeningitis oder HIV-Infektionen auftreten können. Ein unauffälliges Resultat schliesst eine akute Neuroborreliose aus und Werte müssen stets mit der Klinik korreliert werden [3].

In der Klinischen Chemie erfolgt das Screening auf Borrelien-IgG/-IgM im Serum. Grenzwertige oder positive Befunde werden in der Klinischen Immunologie/Infektserologie per Immunoblot bestätigt. Bei Verdacht auf eine Neuroborreliose wird der Antikörper-Index (IgG/IgM) im Liquor-/ Serum-Paar mittels ELISA bestimmt. Die CXCL13-Messung im Liquor erfolgt extern.

3. Ziele und Fragestellungen

Ziel: Einführung des Euroimmun ELISA auf dem DSX® für die Quantifizierung des Chemokins CXCL13 im Liquor bei Verdacht auf eine Neuroborreliose.

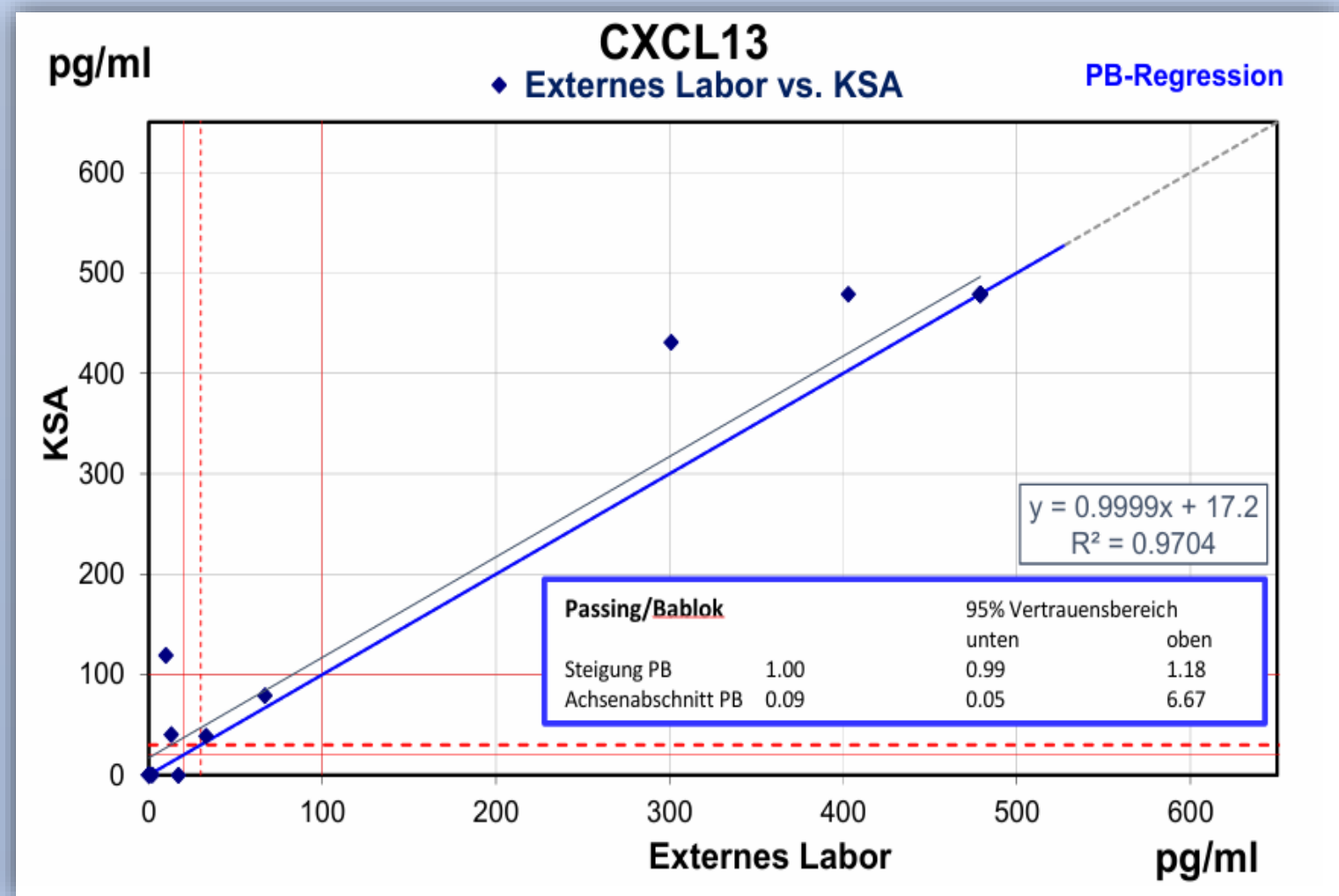
- Wie reproduzierbar sind die mit dem EUROIMMUN CXCL13-ELISA ermittelten Messwerte im Vergleich mit der im Packungsbeileger angegebenen Impräzision?
- Stimmen die Messergebnisse mit denjenigen des externen Labors (ebenfalls ELISA von Euroimmun, gleiches Gerät) überein?
- Wie ist die Sensitivität des Tests in Bezug auf Patienten/innen mit einer Neuroborreliose?
- Wie ist die Spezifität des Tests? Finden sich erhöhte Werte auch bei anderen Erkrankungen (z.B. Neurolues, Kryptokokkenmeningitis, HIV-Infektion oder ZNS-Lymphom)?
- Ist die Stabilität von CXCL13 im Liquor in Polypropylen-Röhrchen besser gewährleistet als in Polystyrol-Röhrchen in Bezug auf Adsorption?
- Welchen Einfluss nehmen die Lagertemperaturen bei -20°C, 4°C und Raumtemperatur auf die CXCL13-Analytenkonzentration im Liquor?

4. Material, Methodik, Vorgehen

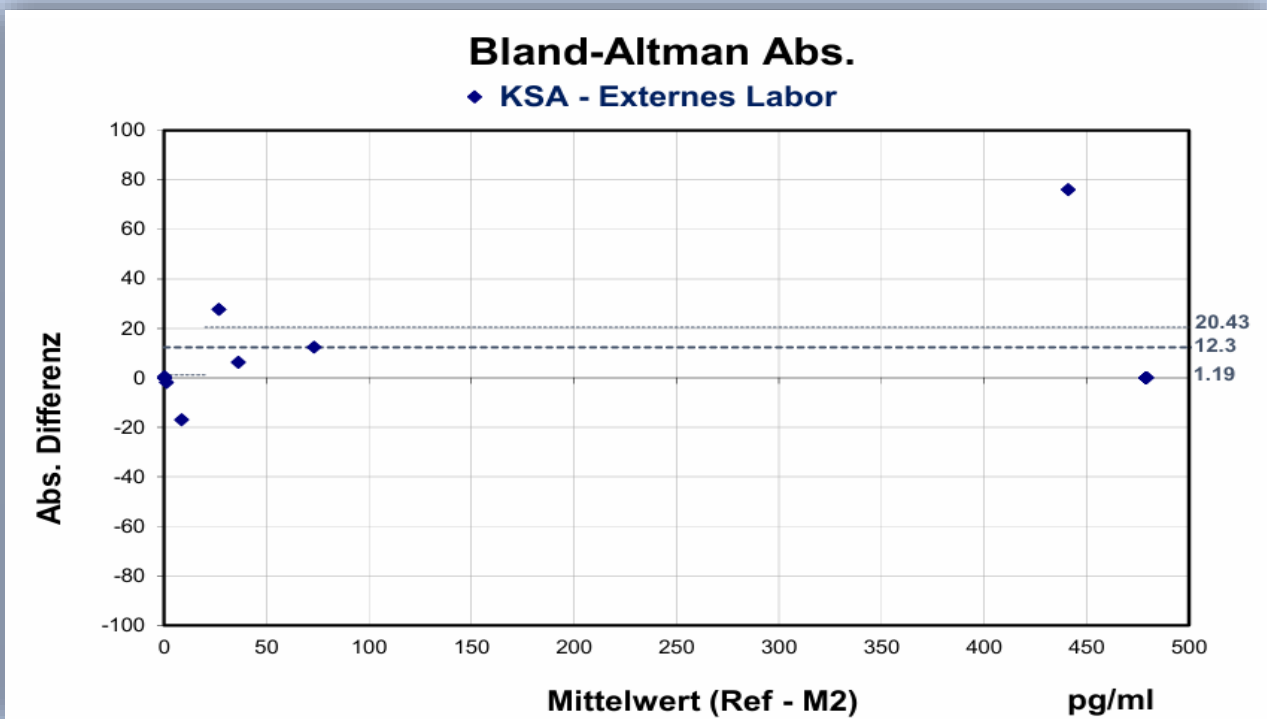
Der CXCL13-Nachweis erfolgte per Enzym-linked Immunosorbent-Assay (ELISA) auf dem DSX® (DYNEX® Technologies) mit 20 gezielt ausgewählten Nativ-Liquorproben aus Polystyrol-Röhrchen (Entnahme: 27.06.2025-23.03.2026, Lagerung bei -20°C), um ein breites Konzentrationsspektrum abzudecken. Jede Messung umfasste 2 Kontrollen und 6 Kalibratoren. Alter und Geschlecht blieben unberücksichtigt. Die Auswertung erfolgte über Korrelation, Passing-Bablok-Regression und Bland-Altman-Analyse.

5. Ergebnisse/ Resultate

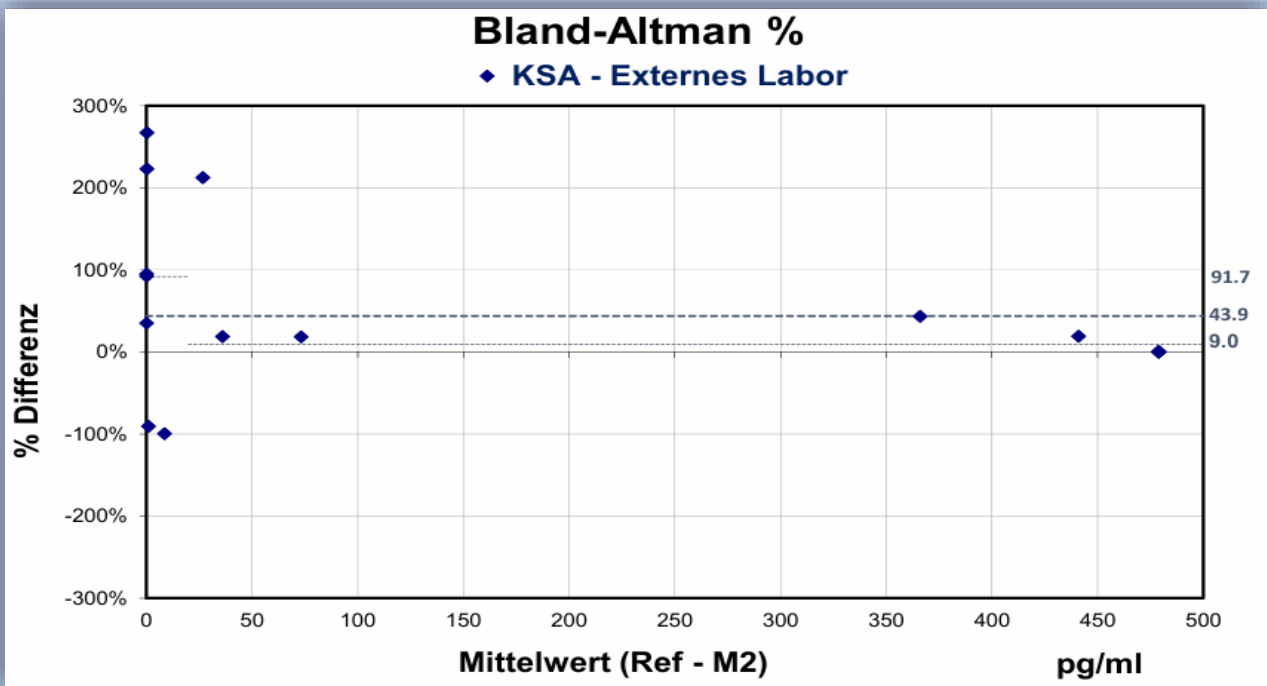
Die Passing-Bablok-Regression zeigt eine hohe Übereinstimmung beider Methoden ($R^2 = 0.97$; Steigung: 1.00 (95%-Konfidenzintervall von 0.99-1.18); Achsenabschnitt: 0.09 (95%-Konfidenzintervall von 0.05-6.67)) mit geringen Abweichungen vor allem im niedrigen Konzentrationsbereich. Die absolute Bland-Altman-Analyse zeigt eine mittlere absolute Differenz von 12.3 pg/ml. Es gab geringe Abweichungen (z.B. Abweichung von 76 pg/ml bei einem Mittelwert von 441 pg/ml sowie negative Differenz -16.95 pg/ml bei 8.53 pg/ml). Die prozentuale Bland-Altman-Analyse ergibt eine mittlere prozentuale Differenz von 43.9% (Grenzen: 9.0% bis 91.7%). Während Messpunkte im höheren Konzentrationsbereich näher beieinanderliegen, treten Abweichungen vor allem bei sehr niedrigen CXCL13-Konzentrationen auf (relative Differenz über 200% bzw. bis -100%).



Graphik 1: Passing-Bablok-Regression, Methodenvergleich Externes Labor vs. KSA (Deubelbeiss, 2026)



Graphik 2: Bland-Altman Absolut, Methodenvergleich Externes Labor vs. KSA (Deubelbeiss, 2026)



Graphik 3: Bland-Altman prozentual, Methodenvergleich Externes Labor vs. KSA (Deubelbeiss, 2026)

6. Diskussion

Die Ergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen KSA und externem Labor (Steigung = 1, $R^2 = 0.97$) ohne relevante systematische Abweichung. Eine Probe in der Passing-Bablok-Regression zeigte eine deutliche Abweichung (10 pg/ml (extern) vs. 119,2 pg/ml (KSA)). Aufgrund der diagnostizierten Neuroborreliose war der erhöhte KSA-Wert klinisch plausibel und wurde für die Bland-Altman-Analyse ausgeschlossen. Die Bland-Altman-Analyse zeigte eine mittlere absolute Differenz von 12,3 pg/ml. Die Abweichung von 76 pg/ml könnten durch analytische bzw. präanalytische Schwankungen bedingt sein. Hohe relative Abweichungen bei niedrigen Konzentrationen sind durch die Nähe zur Nachweisgrenze erklärbar und nicht zwingend klinisch relevant. Die prozentuale Bland-Altman-Analyse zeigte hohe relative Abweichungen im niedrigen Konzentrationsbereich, bedingt durch die Nähe zur Nachweisgrenze.

Referenzen

- [1] (*Borreliose / Lyme-Krankheit*, 2014; *Lyme-Borreliose*, 2025; CHUV Institut de microbiologie & ADMED Microbiologie, o. J.; Dersch & Rauer, 2020; Pfizer AG & Verfora AG, 2023; Rauer & Kastenbauer, 2024; EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostik AG, 2022)
- [2] Waiß, C. et al., (2017). CXCL-13 als Biomarker in der Diagnostik der Neuroborreliose. *Der Nervenarzt*, 88(6), 635-641. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0292-4>
- [3] (Rupprecht et al., 2014; Wellingshausen, 2017)

Abbildungen

- Abb. 1 *Borrelia Burgdorferi*. (o. J.). Bay Area Lyme Foundation.
Abb. 2 Dolfer, L. (2022, Mai 13). *Lyme-Borreliose: Erythema migrans genügt als Diagnostik*. Medical Tribune.