

Neurofilamente-Leichtketten im Serum (Nf-L)

Klinischer Hintergrund

Neurofilamente sind axonale Strukturproteine (1). Es handelt sich um Intermediärfilamentproteine, die speziell im neuronalen Zytoskelett vorkommen (2,3). Sie bestehen hauptsächlich aus drei Untereinheiten: Nf-L (leichte Kette), Nf-M (mittlere Kette) und Nf-H (schwere Kette), wobei Nf-H stark phosphoryliert ist (pNf-H) (3).

Neurofilament-Leichtketten (Nf-L, Neurofilament-Light Chain) sind sowohl im Liquor als auch im Blut nachweisbar (2,4). Sie sind ein Indikator für neuroaxonale Schäden, unabhängig von der Ursache und somit mit einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen wie Multiple Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, frontotemporaler Demenz, M. Alzheimer oder mit traumatischen Hirnverletzungen assoziiert (2).

Multiple Sklerose (MS) ist mit einer Prävalenz von 0,34% 2019 in Deutschland die häufigste autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) (5). Klinisch kann Sie sich durch multifokale ZNS-Läsionen als Defizite in allen neurologischen Funktionssystemen äußern (5). Somit weist das Krankheitsbild eine hohe Heterogenität auf (6). In etwa 80% der Fälle ist die MS schubförmig remittierende, in etwa 15% sekundär progredient und in etwa 5% primär progredient (5). Die Progression wird durch ZNS-Atrophie, kortikale Demyelinisierung, Mikroglia-Aktivierung sowie versagende Reparaturmechanismen wie Remyelinisierung verursacht (6). Die Diagnose der MS erfolgt durch das Zusammenspiel verschiedener Parameter, da kein einzelner Parameter die Diagnose hinreichend gegenüber anderen Erkrankungen absichern kann (1).

Blutbasierte Biomarker haben das Potenzial, die Zeitspanne bis zur Diagnose zu verkürzen (1). So sind die Nf-L-Konzentrationen bei MS-Erkrankten höher als bei Gesunden, wobei sie als Marker axonalen Schadens nicht spezifisch für MS sind (1).

Weiterhin ist ein Therapiemonitoring sowie eine Prognoseabschätzung möglich (1). Die Nf-L-Konzentration korrelieren mit der Krankheitsaktivität und dem Ansprechen auf die Behandlung (7). Höhere Nf-L-Werte korrelieren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Schüben oder MRT-Läsionen (1). Die Konzentrationen sinken bei effektiver Therapie bzw. liegen bei fortbestehender Krankheitsaktivität höher (1). Mittels Nf-L kann eine subklinische Krankheitsaktivität erfasst werden, die unter der Signalschwelle der MRT liegt (8).

Indikation

Nf-L dienen als Biomarker für die Krankheitsaktivität, Progression, Prognose und die Überwachung der Wirksamkeit von Therapien bei Erkrankungen mit axonaler Schädigung (2). Biomarker im Serum sind besonders geeignet für die Überwachung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens, da sie minimalinvasiv sind und daher in regelmäßigen Abständen wiederholt werden können (9).

Befundbewertung

Die Bewertung der Nf-L-Konzentration wird von verschiedenen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Übergewicht und Komorbiditäten wie Diabetes oder Niereninsuffizienz beeinflusst, was zu einer interindividuellen Variabilität führt (1). Der Nf-L-Wert steigt mit dem Alter physiologischerweise an (Abbildung 1) und dieses muss bei der Interpretation berücksichtigt werden (8,10).

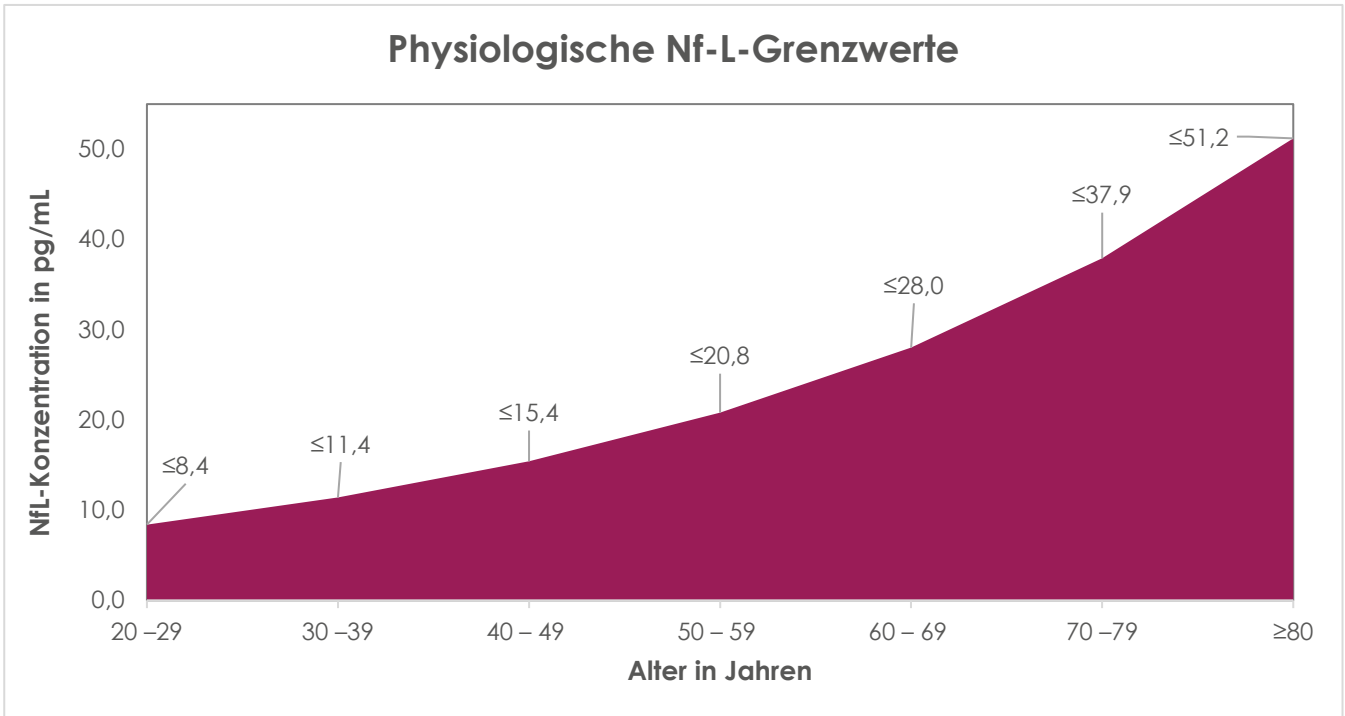


Abbildung 1: Altersabhängigkeit der Nf-L Konzentration in Serum bei gesunden Probanden (11)

Weiterhin hat der Body Mass Index Einfluss auf die Wertelage. Mit steigendem Körpergewicht finden sich aufgrund eines Verdünnungseffektes durch ein höheres Verteilungsvolumen tendenziell niedrigere Werte (8). Da für Nf-L noch kein Referenzpräparat verfügbar ist, sind schließlich noch methodenabhängige Varianzen zu beachten und ein longitudinales Monitoring sollte immer mit dem gleichen Test durchgeführt werden.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung der Nf-L					
Probenmaterial / Präanalytik:			1 ml Serum oder Plasma. Versand tiefgefroren.		
Methode*:			Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)		
	EBM**		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Nf-L	32416	€ 24,90	4069	€ 43,72	€ 50,28

* Laboratory Developed Test nach ISO 15189 akkreditiert (12).
 ** nur mit Begründung der medizinischen Notwendigkeit (Diagnose) abrechenbar

Abgrenzung zu phosphorylierten Neurofilament-Schwerketten (pNf-H, phosphorylated Neurofilament-Heavy Chain)

Unser Labor führt ebenfalls die Messung von pNf-H im Serum als auch im Liquor durch. In Abgrenzung zu den oben beschriebenen Nf-L erfolgt die pNf-H-Messung, um Hinweise auf eine Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zu erhalten. Bei der ALS handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, welche die oberen und unteren Motoneurone betrifft (13). Die pNf-H Werte sind bei vorliegender ALS signifikant erhöht und stellen daher bereits in der Frühphase der Erkrankung einen hilfreichen Biomarker dar (13). Auch die Konzentration der Nf-L ist bei ALS erhöht, jedoch weniger spezifisch, da auch andere neurodegenerative Erkrankungen zu einer Erhöhung führen (13).

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung der pNf-H

Probenmaterial / Präanalytik:			1 ml Liquor (Polypropylenröhrchen) und/oder Serum. Versand tiefgefroren.		
Methode:			ELISA		
	EBM*		GOÄ	1-fach	1,15-fach
pNf-H	32416	€ 24,90	4069	€ 43,72	€ 50,28

* nur mit Begründung der medizinischen Notwendigkeit (Diagnose) abrechenbar

Autoren

Prof. Dr. P. Findeisen, Dr. med. Selina Lauer

Literatur

1. Korsukewitz C, Wiendl H. Biomarker zur Abschätzung der Prognose und Diagnose der Multiplen Sklerose. 2023;(11/2023):36–43.
2. Fujirebio - H.U. Group company [Internet]. [zitiert 27. Mai 2024]. Lumipulse® G NfL Blood. Verfügbar unter: www.fujirebio.com/en/products-solutions/lumipulser-g-nfl-blood
3. EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG [Internet]. [zitiert 27. Mai 2024]. Neurofilamente in der Diagnostik Biomarker für neuroaxonale Schädigungen. Verfügbar unter: https://www.euroimmun.de/documents/Indications/Antigen-detection/Amyotrophic-Lateral-Sclerosis/EQ_6561_I_DE_A.pdf
4. Laboratory Corporation of America® Holdings [Internet]. [zitiert 10. Juni 2024]. Neurofilament light chain (NfL). Verfügbar unter: <https://files.labcorp.com/labcorp-d8/2023-04/NfL%20Whitepaper.pdf>
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie [Internet]. 2023 [zitiert 28. Mai 2024]. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen>
6. Weber M. Immunpathogenetisches Verständnis der Multiplen Sklerose. Januar 2021;4(Heft 1).
7. Abdelhak A, Benkert P, Schaedelin S, Boscardin WJ, Cordano C, Oechtering J, u. a. Neurofilament Light Chain Elevation and Disability Progression in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 1. Dezember 2023;80(12):1317.
8. Kuhle J, Müller T. „Ein hoher NfL-Wert ist nie gesund, unabhängig vom Auslöser“. 2022;(5/2022):6–7.
9. Yalachkov Y, Schäfer JH, Jakob J, Friedauer L, Steffen F, Bittner S, u. a. Effect of Estimated Blood Volume and Body Mass Index on GFAP and NfL Levels in the Serum and CSF of Patients With Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. Januar 2023;10(1):e200045.
10. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, u. a. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. Lancet Neurol. März 2022;21(3):246–57.
11. Mammel A, Bill P, Biehl D, Hallett K, Mousavi A, Frykman H. Poster: Clinical Validation of Lumipulse G Neurofilament Light Blood Test.
12. Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Reagent Lumipulse G NfL Blood Immunoreaction Cartridges. Fujirebio - Herstellerangaben; 2023.

- Gagliardi D, Meneri M, Saccomanno D, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. Int J Mol Sci. 25. August 2019;20(17):4152.

Stand: Juli/2024