

Neurofilament light chain – ein neuer Biomarker für Neurodegeneration

Die ersten Symptome bei neurodegenerativen Erkrankungen können gering ausgeprägt sein und die Anamneseerhebung nicht eindeutig. Allerdings sollte eine Behandlung so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung begonnen werden, weswegen biologische Marker für das frühzeitige Erkennen, die Verlaufsbeurteilung und die differenzialdiagnostische Zuordnung einer möglichen neurodegenerativen Erkrankung sehr wichtig sind. Dabei ist sowohl die Abgrenzung zu psychiatrischen Erkrankungen als auch die diagnostische Zuordnung innerhalb des vielfältigen Spektrums neurologischer Erkrankungen wichtig und meist entscheidend für die weitere Behandlung des Patienten. Im Bereich der Neurodegeneration haben mittlerweile die aus dem Liquor bestimmbaren Nervenzell-Proteine β -Amyloid ([A \$\beta\$ 1-40](#) und [A \$\beta\$ 1-42](#)) und Tau ([Gesamt-Tau](#) und [phospho-Tau](#)) als Biomarker für die Diagnosefindung und -abgrenzung bei der Alzheimer-Demenz Einzug in die klinische Routine gehalten. Für andere neurodegenerative Erkrankungen wie die Frontotemporale Demenz, das idiopathische und die atypischen Parkinsonsyndrome und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurden bisher keine Biomarker in der klinischen Routine verwendet. Im Zuge von neurodegenerativen Prozessen werden Nervenzell-spezifische, axonale Strukturproteine aus der Gruppe der Neurofilamente freigesetzt und können im Liquor nachgewiesen werden [1] (siehe [Tabelle 1](#)). Insbesondere das Protein Neurofilament light chain (NfL) hat sich dabei in den letzten Jahren als wertvoller Marker für das Vorliegen eines axonalen Schadens u.a. bei neurodegenerativen Prozessen erwiesen und ist nun für den Einsatz in der klinischen Routine bei Labor Berlin verfügbar.

Neurofilament light chain und ALS

Neurofilamente spielen eine Rolle in der über das TDP-43-Protein vermittelten Pathogenese der ALS und werden beim Ausbruch der Erkrankung im CSF nachweisbar. Die Testung von NfL im Liquor ermöglicht dadurch die spezifische Abgrenzung von ALS Patienten gegenüber Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (Sensitivität: 94%, Spezifität: 86%) [2]. Des Weiteren kann die Bestimmung von NfL im Liquor in der diagnostischen Abgrenzung einer ALS im frühen Stadium zu einer die ALS-imitierenden Symptomatik (z.B. benigne Faszikulationen, nicht-entzündliche Polyneuropathien oder Muskelerkrankungen) ein sehr wichtiger Baustein in der neurologischen Diagnostik sein [2][3]. Für die ALS konnten bereits spezifische Grenzwerte („cut-off Werte“) bestimmt werden. Ein Wert von >2.200 pg/ml NfL im Liquor kann bei entsprechenden klinischen Symptomen die Verdachtsdiagnose einer ALS bestätigen, wobei auch Werte >10.000 pg/ml nicht ungewöhnlich sind. Auch sind deutlich erhöhte Werte von NfL mit einer eher schlechten Prognose verbunden [3].

Neurofilament light chain und FTD

Andere Erkrankungen, bei der die Bestimmung von Neurofilament light chain einen klaren diagnostischen Vorteil bringt, sind Erkrankungen aus dem Formenkreis der Frontotemporalen Demenzen (FTD). Bei dieser heterogenen Gruppe von Demenzerkrankungen sind die ersten Symptome mit einer Sprech- oder Sprachstörung, oder einer unklaren Wesensänderung hin zu mehr Aggressivität eher unspezifisch und werden eher primär psychiatrisch oder als nicht-neurodegenerativ eingeordnet. Histopathologisch gesehen ist eine große Gruppe der FTD genauso wie die ALS über das Protein TDP-43 vermittelt. Das bedeutet, dass auch hier eine deutliche Erhöhung des Neurofilament light chain Spiegels im Liquor zu erwarten ist [4]. Interessanterweise findet man auch bei der anderen sehr großen Gruppe mit dem Tau Protein assoziierten FTD-Gruppe einen erhöhten NfL Spiegel. Insofern ist hier NfL als ein allgemeiner Marker für eine FTD zu werten und sollte dementsprechend bei Verdacht auf eine Erkrankung aus dem FTD Formenkreis im Liquor bestimmt werden [5].

Neurofilament light chain und Multisystematrophie

In letzter Zeit gibt es vermehrt Hinweise auf eine deutliche Erhöhung der NfL Werte im Liquor bei einer Multisystematrophie (MSA) [6][7]. Hier konnten mehrere Labore unabhängig voneinander zeigen, dass in Abgrenzung zum idiopathischen Parkinson-Syndrom, welches normale altersentsprechende Werte um 1.300 pg/ml aufweist, ein erhöhter NfL-Wert um 3.000 pg/ml und höher bei MSA nachweisbar ist.

Neurofilament light chain und Multiple Sklerose

Es gibt vermehrt Daten, die darauf hinweisen, dass NfL als ein Prädiktor für das klinische Outcome von Multiple Sklerose (MS) Patienten eingesetzt werden kann [8]. Es erscheint pathophysiologisch konklusiv, dass die Demyelinisierung bei der MS sich auch in einer erhöhten axonalen Degeneration widerspiegelt [9]. Die Überlegenheit in Hinsicht auf die T2-Läsionslast im MRT muss allerdings noch gezeigt werden. Insofern kann man zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur routinemäßigen Bestimmung von NfL bei MS Patienten raten.

Methoden des Proteinnachweises

Ein Vorteil von NfL ist die im Vergleich zum Tau-Protein deutlich unkompliziertere Präanalytik. Der Liquor muss nicht speziell verarbeitet werden, wie für die anderen Demenzmarker erfolgt die Abnahme in Polypropylenröhrchen. Ein zwingend zeitnahes Abzentrifugieren ist nicht notwendig. Die Lagerungsstabilität beträgt bei Raumtemperatur ca. 3 Tage, gekühlt bei $4-8^{\circ}\text{C}$ ca. 6 Tage. Der Nachweis erfolgt dann über einen ELISA-Assay. Hierfür werden $200\mu\text{l}$ Liquor benötigt.



Erkrankung / Differenzierung	Parameter	Ausprägung	cut-off	Literatur
ALS / andere neurologische Erkrankungen	NfL	+++	> 2.200 pg/ml	Steinacker et al. (2016), Feneberg et al. (2018)
Frontotemporale Demenz	NfL	++	n. b.	Körtvelyessy et al. (2018), Goossens et al. (2018)
Multisystematrophie	NfL	+	> 2.500 pg/ml	Hansson et al. (2017), Bacioglu et al. (2016)
Multiple Sklerose	NfL	(+)	n. b.	Håkansson et al. (2018); Barro et al (2018)

(+) = fragliche; + = moderate; ++ = starke; +++ = sehr starke Erhöhung, n.b. nicht bekannt

Tabelle 1: Beispiele für Erkrankungen, die mit einer Erhöhung von NfL im Liquor einhergehen können



Weitere Informationen:

Dr. med. Christian Meisel, Nadine Unterwalder

Fachbereich Immunologie

Tel.: +49 (30) 40 50 26 475

E-Mail: immunologie@laborberlin.com

Dr. med. Péter Körtvelyessy

Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen Standorte Magdeburg und Berlin

Tel.: +49 (30) 450 560 164

E-Mail: peter.koertvelyessy@dzne.de

Dr. Christopher Secker

Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin & Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin

Tel.: +49 (30) 9406 2433

E-Mail: christopher.secker@charite.de

Das Wichtigste auf einen Blick

- Neurofilament light chain (NfL) ist ein Biomarker für die Amyotrophe Lateralsklerose.
- Die Höhe von NfL im Liquor von ALS-Patienten ist ein Prädiktor für den Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose.
- Ebenso ist NfL ein Biomarker für FTD-TDP43 im Speziellen, aber auch für alle anderen FTD Erkrankungen im Allgemeinen.
- Es gibt eine stetig wachsende Anzahl von neurologischen Erkrankungen bei denen NfL zur diagnostischen Routine werden könnte, wie z.B. der Multisystematrophie (MSA) oder der Multiplen Sklerose (MS).

Literatur

1) A. Yuan, M. V. Rao, Veeranna, and R. A. Nixon, "Neurofilaments at a glance," *J. Cell Sci.*, vol. 125, no. 14, pp. 3257–3263, 2012.

2) E. Feneberg et al., "Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis," *Neurology*, vol. 90, no. 1, pp. e22–e30, 2018.

3) P. Steinacker et al., "Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: A prospective study on 455 patients," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 87, no. 1, pp. 12–20, 2016.

4) P. Körtvelyessy, H. J. Heinze, J. Prudlo, and D. Bittner, "CSF biomarkers

of neurodegeneration in progressive non-fluent aphasia and other forms of frontotemporal dementia: Clues for pathomechanisms?," *Front. Neurol.*, vol. 9, no. JUL, 2018.

5) J. Goossens et al., "Diagnostic value of cerebrospinal fluid tau, neurofilament, and progranulin in definite frontotemporal lobar degeneration," *Alzheimer's Res. Ther.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, 2018.

6) O. Hansson et al., "Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder," *Neurology*, vol. 88, no. 10, pp. 930–937, 2017.

7) M. Bacioglu et al., "Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases," *Neuron*, vol. 91, no. 1, pp. 56–66, 2016.

8) C. Barro et al., "Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis," *Brain*, vol. 141, no. 8, pp. 2382–2391, 2018.

9) I. Håkansson et al., "Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis," *J. Neuroinflammation*, vol. 15, no. 1, pp. 1–10, 2018.

Impressum

Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH • Sylter Straße 2 • 13353 Berlin
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com

Verantwortliche im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert

Redaktion: Dr. Christian Meisel, Nadine Unterwalder, Dr. med Péter Körtvelyessy, Christopher Secker

Veröffentlicht: Berlin, 30. Oktober 2018