



Begleitschreiben:

Neurofilamente (NfL und pNfH): Quantitative Bestimmung im Serum und im Liquor

Einführung:

Die Neurofilamente (Nf) gehören zu einer Gruppe von Strukturproteinen der Nervenzellen. Gegenwärtig können wir die leichte Kette der Neurofilamente (NfL) und die phosphorylierte schwere Kette (pNfH) entweder im Serum oder im Liquor messen. Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) können wir deutlich erhöhte Werte der pNfH und NfL im Liquor bestimmen (Steinacker *et al.* JNNP 2016). Hierbei sehen wir aktuell keinen relevanten Unterschied bezüglich der diagnostischen Sensitivität und Spezifität zwischen pNfH und NfL im Liquor, so dass wir in der Regel nur das pNfH im Liquor bestimmen. Auch in der Handhabung im Labor ist pNfH etwas robuster. Im Serum können wir ähnlich gute Werte bezüglich der Sensitivität und Spezifität in der Differentialdiagnose für die NfL sehen (Verde *et al.* JNNP 2019). Die Messung der pNfH ist hier unterlegen, so dass wir in der Regel nur die NfL im Serum bei der Differentialdiagnose bestimmen.

Nach aktuellem Wissenstand steigen die Neurofilamente bereits früh im Erkrankungsprozess der ALS an und bleiben dann auch auf hohem Niveau (Lu *et al.* Neurology 2015, Weydt *et al.* AON 2016, Steinacker *et al.* ALS Journal 2017, Feneberg *et al.* Neurology 2018.). Die Höhe der Neurofilamente scheint hierbei mit der Prognose zu korrelieren. Dies ist bislang aber nur ein statistischer Zusammenhang. Grenzwerte hierfür existieren noch nicht. Diese Aussagen gelten nur für die ALS. Ob eine kombinierte Messung von NfL und pNfH sinnvoll ist, ist Gegenstand der Forschung (z.B. Steinacker *et al.* Neurology 2018).

Neurofilamente bei anderen Erkrankungen (Khalil *et al.* Nat. Rev. Neurol. 2018): Deutlich erhöhte Neurofilament-Werte finden sich auch bei der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung (Steinacker *et al.* Sci. Rep. 2016). Auf niedrigerem Niveau kann auch ein Anstieg bei frontalen Demenzen, bei den atypischen Parkinsonsyndromen und bei der Alzheimer Erkrankung beobachtet werden. Bei diesen neurodegenerativen Erkrankungen überlappen die Werte häufig, so dass wir hierfür bislang keine Grenzwerte etablieren konnten. Der Einsatz für die Differentialdiagnose neurodegenerativer Erkrankungen ist somit nur begrenzt möglich. Auch bei akuter Schädigung des zentralen Nervensystems unterschiedlicher Ätiologie werden erhöhte Neurofilament-Werte beobachtet (Schlaganfall, multiple Sklerose, hypoxischer Hirnschaden), so dass Neurofilament-Werte nicht isoliert betrachtet werden sollten, sondern nur in klinischem Zusammenhang.

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm

Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Laborleiter:
Prof. Dr. med. H. Tumani
PD Dr. med. S. Jesse
PD Dr. med. J. Lewerenz
Prof. Dr. med. M. Otto



31.07.2021

**Zentrum für
Biomedizinische Forschung
Ansprechpartner - Labor**
petra.steinacker@uni-ulm.de
steffen.halbgebauer@uni-ulm.de
Tel.: 0731-500 63112
Tel.: 0731-500 63119
Fax: 0731-500 1263112

Ansprechpartner - Klinik
Prof. Dr. med. H. Tumani
hayrettin.tumani@uni-ulm.de
Tel.: 0731-500 63010
Fax: 0731-500 63002

Auch mit dem Alter kommt es zu einer leichten Erhöhung der Neurofilamente im Liquor und im Serum. Altersspezifische Grenzwerte für die ALS wenden wir aber nicht an, da die Werte bei ALS Patienten in der Regel deutlich über einem durch das Alter verursachten Anstieg liegen. Einschränkend muss allerdings beachtet werden, dass uns in der Gruppe der „gesunden“ Kontrollen über 70 Jahre eine geringere Anzahl an Untersuchungen vorliegt.

Pathophysiologie:

Der Grund des Anstiegs der Neurofilamente ist nicht abschließend geklärt. Bei der ALS gehen wir gegenwärtig der Hypothese nach, dass es sich nicht um einen einfachen neuroaxonalen Schädigungsmarker (z.B. beim Schlaganfall, Creutzfeldt-Jakob Erkrankung, Hypoxie) handelt, sondern dass der Anstieg der Neurofilamente direkt in der Pathophysiologie begründet ist.

Referenzbereiche:

NfL im Serum liegt bei 80% der Kontrollpatienten zwischen 2 – 35 pg/ml.

pNfH im Liquor liegt bei 80% der Kontrollpatienten zwischen 62 – 553 pg/ml.

Grenzwerte:

In Anlehnung an Verde *et al.* (JNNP, 2019) und Steinacker *et al.* (JNNP, 2016) empfehlen wir als Grenzwerte für die Diagnose einer ALS:

NfL im Serum: 45 pg/ml

pNfH im Liquor: 560 pg/ml

Informationen zum Probenversand:

Serum:

Die Serum-Monovette sollte möglichst zentrifugiert (10 min bei 2000g) und direkt bei 4°C oder Raumtemperatur versandt werden.

Sollte ein schneller Versand nicht möglich sein, kann das zentrifugierte und abpipettierte Serum bei -80°C gelagert werden. Zur Vermeidung unnötiger Auftauvorgänge sollte der Versand dann auf Trockeneis geschehen.

Liquor:

Die Lumbalpunktion ist nach erfolgter Patientenaufklärung entsprechend der örtlichen Standards durchzuführen. Nach der Entnahme sollte das Material sofort bei 4°C oder Raumtemperatur versandt werden. Eine vorherige Zentrifugation (10 min bei 2000g) und Abnahme des Überstandes ist wünschenswert. Ist ein direkter Versand nicht möglich, sollte der Liquorüberstand möglichst rasch eingefroren werden. Hierbei ist bei vorhandener technischer Ausstattung eine Lagerungstemperatur von -80 °C zu empfehlen. Der Versand sollte dann auf Trockeneis erfolgen.