

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

**Klinik und Poliklinik für  
Neurologie**  
**Direktor:**  
**Prof. Dr. Markus Otto**

## **Begleitschreiben:**

### **Neurofilamente (NfL und NfH oder pNfH): Quantitative Bestimmung im Serum und im Liquor**

Hausanschrift:  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)

**Neurologisches Labor:**  
Funktionsgebäude 05/Ebene 02  
Neurochemie@uk-halle.de  
Tel.: 0345 - 557 3629  
Fax: 0345 – 557 3505

## **Einführung:**

Die Neurofilamente (Nf) gehören zu einer Gruppe von Strukturproteinen der Nervenzellen. Gegenwärtig können wir die leichte Kette (NfL) und die schwere Kette (NfH der Neurofilamente entweder im Serum oder im Liquor messen.

Zur NfL-Messung nutzen wir entweder einen digitalen ELISA (Simoa) oder einen mikrofluidischen ELISA (Ella) mit identischem Referenzbereich und cut-off-Wert.

Zur NfH-Messung verwenden wir entweder einen ELISA (Analyt phosphorylierte NfH, pNfH) oder einen mikrofluidischen ELISA (Analyt NfH) mit für die Differentialdiagnose vergleichbarer Wertigkeit, aber verschiedenen Referenzbereichen bzw. cutoffs, (siehe unten).

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) können wir deutlich erhöhte Werte der NfH/pNfH und NfL im Liquor bestimmen (Steinacker *et al.* JNNP 2016, Halbgebauer *et al.*, JNNP 2022). Hierbei sehen wir aktuell keinen relevanten Unterschied bezüglich der diagnostischen Sensitivität und Spezifität zwischen NfH/pNfH und NfL im Liquor, so dass wir in der Regel nur das NfH/pNfH im Liquor bestimmen. Auch in der Handhabung im Labor ist NfH/pNfH etwas robuster. Im Serum können wir ähnlich gute Werte bezüglich der Sensitivität und Spezifität in der Differentialdiagnose für NfL und NfH sehen (Verde *et al.* JNNP 2019, Halbgebauer *et al.*, JNNP 2022). Ob eine kombinierte Messung von NfL und NfH/pNfH sinnvoll ist, ist Gegenstand der Forschung (z.B. Steinacker *et al.*, Neurology 2018). Nach ersten Daten steigt das NfH im Serum allerdings in der Regel bei Erkrankungen wie dem atypischen Parkinson und den Frontalen Demenzen nicht so stark an, wie bei der ALS (Halbgebauer *et al.* JNNP 2022)

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 bislang nur für die ALS.



### **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.

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 < 35 pg/ml

NfH im **Serum** liegt bei 80% der Kontrollpatienten <530 pg/ml

pNfH im **Liquor** liegt bei 80% der Kontrollpatienten < 560 pg/ml

NfH im **Liquor** liegt bei 80% der Kontrollpatienten < 1600 pg/ml

### **Grenzwerte:**

In Anlehnung an Verde *et al.* (JNNP, 2019), Steinacker *et al.* (JNNP, 2016) und Halbgebauer *et al.* (JNNP 2022) empfehlen wir als Grenzwerte für die Diagnose einer ALS:

NfL im **Serum**: 45 pg/ml

NfH im **Serum**: 680 pg/ml

pNfH im **Liquor**: 560 pg/ml

NfH im **Liquor**: 1750 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.

