



Neurofilamente in der Diagnostik

Biomarker für neuroaxonale Schädigungen



- Neurofilamentkonzentrationen sind vor allem bei schnell fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankungen erhöht
- Neurofilamente sind potenzielle Biomarker zur Unterstützung einer frühzeitigen Diagnose und Symptombehandlung bei amyotropher Lateralsklerose (ALS)
- EUROIMMUN-ELISA ermöglichen die Analyse von Serum-Neurofilament (pNfH) als Teil der ALS-Routinediagnostik

Neurofilamente

Neurofilamente (Nf) kommen ausschließlich in Neuronen und gehäuft in myelinisierten Axonen vor. Als Teil des Cytoskeletts sorgen sie hier für die strukturelle Stabilität und ermöglichen eine effektive und schnelle Reizweiterleitung. Mit einem Durchmesser von 10 nm sind Nf Intermediärfilamente und bestehen hauptsächlich aus drei Untereinheiten: NfL (light), NfM (medium) und NfH (heavy). Aufgrund der besonderen Aminosäuresequenz am C-Terminus wird vor allem NfH stark phosphoryliert (pNfH). Dies ist neben weiteren posttranslationalen Modifikationen für den Zusammenbau der Nf wichtig (s. Abb.1).^{1, 2}

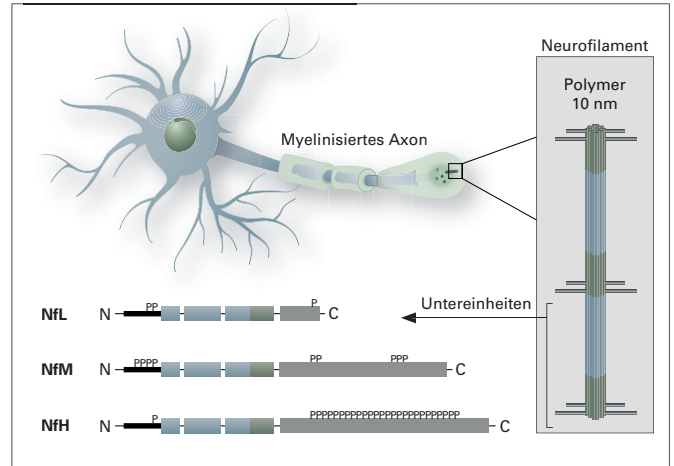


Abb.1: Struktur und Aufbau von Neurofilamenten (modifiziert nach Khalil et al., 2018), P: Phosphorylierung.

Marker neuroaxonaler Schädigungen

In der neurologischen Diagnostik steigt die Aufmerksamkeit für Nf – insbesondere NfL und pNfH – als Biomarker, da sie unabhängig vom zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozess im Rahmen von neuroaxonalen Verletzungen freigesetzt werden und dann sowohl im Liquor als auch im Blut abnormale Konzentrationen erreichen. Dies kann u. a. der Fall sein bei inflammatorischen, neurodegenerativen, vaskulären und traumatischen Erkrankungen. Studien weisen darauf hin, dass die NfL- und pNfH-Werte bei verschiedenen Erkrankungen unabhängig voneinander ansteigen (s. Abb. 2).^{3,4} Vor allem bei schnell fortschreitenden neurodegenerativen Störungen sind die Konzentrationen erhöht, sodass NfL und pNfH z. B. umfassend als potenzielle Biomarker für die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) untersucht werden.^{1, 2}

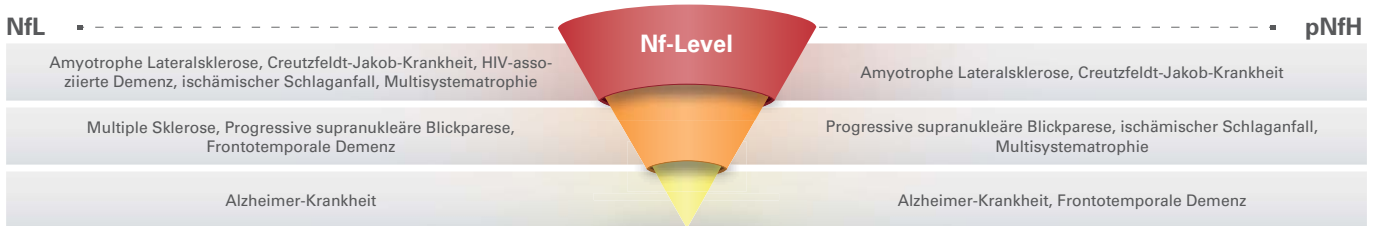


Abb. 2: Vergleichende Darstellung des Anstiegs der NfL- und pNfH-Konzentrationen bei einer Auswahl an Erkrankungen.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

ALS ist mit einer Inzidenz von etwa 2/100.000 pro Jahr die häufigste Motoneuronerkrankung (MND) und durch fortschreitende Degeneration der oberen und unteren Motoneurone charakterisiert, die zu progressiver Muskelschwäche bis hin zum völligen Verlust der Selbstständigkeit und des Kommunikationsvermögens führt. ALS tritt durchschnittlich im Alter von 50 bis 60 Jahren auf und ist nicht heilbar. Der Großteil der Patienten erliegt der Krankheit drei bis fünf Jahre nach Einsetzen der Symptome. Aufgrund einer immer älter werdenden Gesellschaft wird ein Anstieg der ALS-Fälle von 69% bis zum Jahr 2040 prognostiziert. Bislang basiert der ALS-Befund nur auf der klinischen Beurteilung der Symptome und der Elektromyographie (EMG). Spezifische Biomarker sind also dringend notwendig für eine frühzeitige Identifizierung der Erkrankung und Behandlung von Symptomen sowie für die Auswahl von Patienten für klinische Studien.

Rolle der Neurofilamente in der ALS-Diagnostik

In einer großen prospektiven Studie konnte das differenzialdiagnostische Potenzial von Nf u. a. bei ALS gezeigt werden. Nur die Konzentrationen von NfL und pNfH, interessanterweise aber nicht die der beiden neuronalen Destruktionsmarker Gesamt-Tau (T-Tau) und Phospho-Tau (P-Tau) waren im Liquor von ALS-Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit MND-Mimics und neurologischen Kontrollgruppen. Durch die Nf-Werte konnten ALS-Patienten mit einem hohen positiven Vorhersagewert von Kontrollen differenziert werden.³ Eine weitere Studie zeigte außerdem, dass die Nf-Konzentrationen vergleichsweise höher waren in ALS-Patienten mit mittlerer und schneller (vs. langsamer) Krankheitsprogression und je mehr obere und untere Motoneurone betroffen waren.⁵

Prognostische Marker

In einer Überlebenszeitanalyse wurden ALS-erkrankte Patienten abhängig von der bei ihnen ermittelten Liquor-Nf-Konzentration zum Zeitpunkt der Diagnose in zwei Gruppen eingeteilt. Die Unterschiede der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit hohem und Patienten mit niedrigem Nf-Level waren für NfL und pNfH (s. Abb. 3) signifikant und lassen folgende Interpretation zu: Je höher das Nf-Level, desto schlechter die Überlebensprognose.⁶ Diese Tendenz ist auch in weiteren Studien bestätigt worden.^{2,3}

pNfH versus NfL

ROC-Analysen aus mehreren aktuellen Studien zeigen, dass Liquor-pNfH im Vergleich mit Liquor-NfL der geeignetere Biomarker bei ALS ist. Hier wurden eine höhere Spezifität und Sensitivität sowie ein höherer positiver bzw. negativer Vorhersagewert (PPV bzw. NPV) erreicht – sowohl zur Abgrenzung gegenüber anderen neurologischen Erkrankungen als auch gegenüber MND-Mimics (s. Abb. 4).⁵⁻⁷

Liquor versus Blut

Die Konzentration von Nf im Blut ist etwa zehnmal niedriger als im Liquor. In einer Studie wurden mithilfe eines hochsensitiven ELISA die pNfH-Werte im Blut von ALS-Patienten erfasst und mit den Werten der Liquorproben verglichen. Hierbei zeigte sich eine gute Korrelation der Ergebnisse.⁸ Die Zusammenhänge zwischen pNfH-Konzentrationen in Blut und Serum sind nicht vollends geklärt. Da jedoch Liquorproben von ALS-Patienten im Frühstadium selten verfügbar sind, könnte die Analyse von Serum-pNfH frühzeitige Hinweise liefern, die durch nachfolgende Liquor-pNfH-Untersuchungen weiter verifiziert werden können.

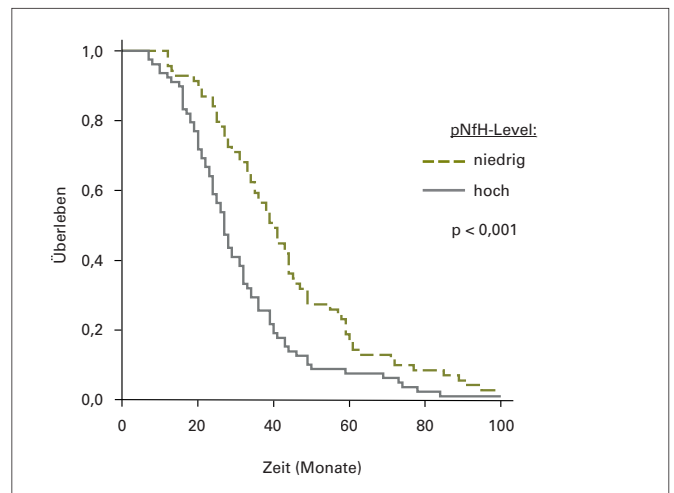


Abb. 3: Überlebenskurven von ALS-Patienten in Abhängigkeit von den Liquor-pNfH-Konzentrationen (modifiziert nach Rossi et al., 2018)

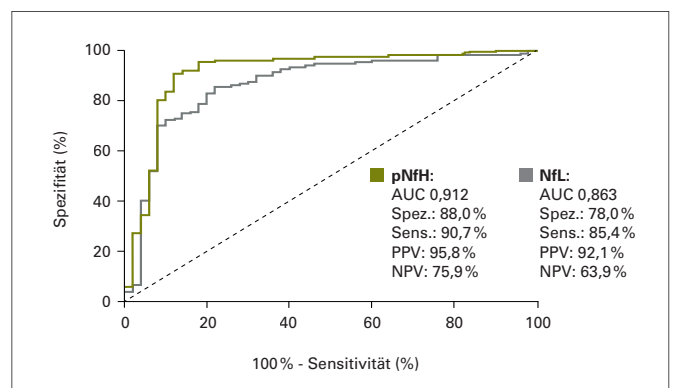


Abb. 4: Differenzierungspotenzial von NfL bzw. pNfH bei Patienten mit ALS vs. MND-Mimics (modifiziert nach Poesen et al., 2017)

Prädiagnostisches Potenzial von Serum-pNfH

In einer Studie waren die Serumkonzentrationen von pNfH bei Patienten mit primärer sporadischer ALS bereits bis zu 18 Monate vor der Diagnosestellung signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden und stiegen bis zur Diagnose weiter an (s. Abb. 5). Die pathophysiologischen Vorgänge bei ALS beginnen sogar schon vor dem Eintreten deutlicher Symptome.⁹ Demgegenüber steht, dass selbst nach dem Eintritt erster Anzeichen die Diagnose mit einer Verzögerung von mehr als einem Jahr gestellt wird, wie Untersuchungen zeigen (s. Abb. 5).¹⁰

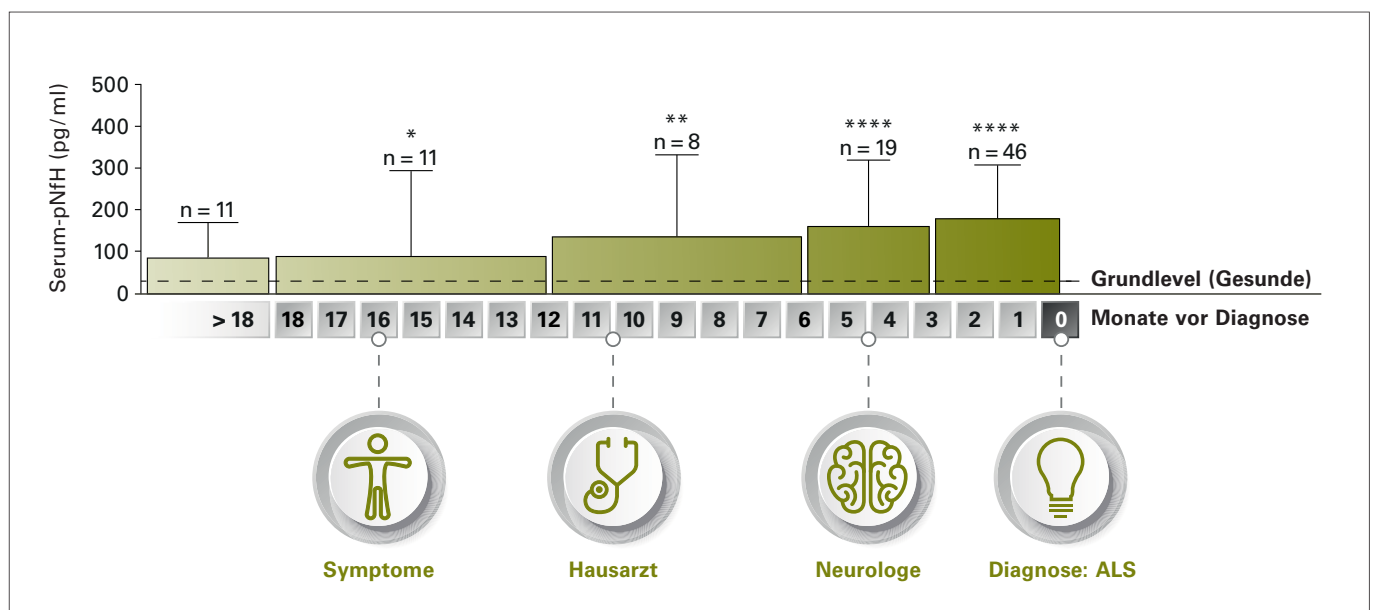


Abb. 5: Gegenüberstellung der prädiagnostischen Serum-pNfH-Konzentrationen und des diagnostischen Verlaufs (modifiziert nach De Schaepdryver et al., 2019 und Galvin et al., 2015)



Testsysteme von EUROIMMUN

EUROIMMUN vertreibt als einziger Anbieter zwei für die In-vitro-Diagnostik zugelassene ELISA zur Messung der pNfH-Konzentration. Die beiden CE-gekennzeichneten Testsysteme unterscheiden sich vor allem in ihrer Sensitivität, wodurch die Analyse sowohl von Liquor- als auch von Serum- und Plasmaproben möglich ist. Zudem können sie mit geringem Zeitaufwand abgearbeitet werden – mit dem EUROIMMUN Analyzer I und I-2P sowie der EUROLabWorkstation ELISA sogar vollautomatisch. Dies ermöglicht den Einsatz von pNfH in der ALS-Routinediagnostik zur Unterstützung einer präzisen Befunderstellung.



Neurofilament(pNf-H)-ELISA

- Optimal für Liquorproben
- Besonders schnelle Analyse in nur 2 1/4 Stunden
- Bestellnr.: EQ 6561-9601

Neurofilament(pNf-H)-ELISA, hochsensitiv

- Optimal für Serum- und Plasmaproben
- Sensitivster ELISA für pNfH auf dem Markt
- Bestellnr.: EQ 6562-9601

Auf einen Blick

- Neurofilamente (Nf) kommen ausschließlich in Neuronen vor und werden im Falle von neuroaxonalen Schädigungen in den Liquor und das Blut freigesetzt.
- Erhöhte Nf-Konzentrationen werden unter anderem bei Motoneuronerkrankungen (MND) wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) beobachtet.
- Vor allem für pNfH konnte ein hohes differenzialdiagnostisches Potenzial bei ALS gegenüber MND-Mimics und neurologischen Kontrollgruppen gezeigt werden – sowohl mit Liquor- als auch mit Serumproben.
- Der Einsatz von Serum-pNfH als prädiagnostischer Biomarker bei Verdacht auf ALS könnte eine frühzeitigere Diagnose unterstützen und so eine schnellere Symptombehandlung sowie eine Studienteilnahme der Patienten ermöglichen.
- Mit Hilfe der CE-gekennzeichneten ELISA von EUROIMMUN kann die Analyse von pNfH in der ALS-Routinediagnostik etabliert werden.

Referenzen

1. Khalil M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 14(10):577-589 (2018).
2. Poesen K and Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front Neurol*. 9:1167-1167 (2019).
3. Steinacker P, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(1): 12-20 (2016).
4. Steinacker P, et al. Neurofilaments in blood and CSF for diagnosis and prediction of onset in Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Rep*. 6:38737 (2016).
5. Poesen K, et al. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology*. 88(24):2302 (2017).
6. Rossi D, et al. CSF neurofilament proteins as diagnostic and prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 265(3):510-521 (2018).
7. Li D-W, et al. Diagnostic Performance of Neurofilaments in Chinese Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Study. *Front Neurol*. 9:726-726 (2018).
8. De Schaepdryver M, et al. Comparison of elevated phosphorylated neurofilament heavy chains in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 89(4):367 (2018).
9. De Schaepdryver M, et al. Serum neurofilament heavy chains as early marker of motor neuron degeneration. *Ann Clin Transl Neurol*. 6(10):1971-1979 (2019).
10. Galvin M, et al. Patient journey to a specialist amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary clinic: an exploratory study. *BMC Health Serv Res*. 15:571 (2015).