



Mirjam Bayer<sup>1</sup>, Lutz Achtnichts<sup>2</sup>, Krassen Nedeltchev<sup>3</sup>

# Neurofilamente als Biomarker in der Multiplen Sklerose

**Die Multiple Sklerose (MS) ist eine demyelinisierende entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, deren Diagnostik und Verlaufskontrolle hauptsächlich auf klinischen und bildgebenden Parametern beruht. Allerdings lassen die uns bislang zur Verfügung stehenden Biomarker wie Läsionslast im MRI keine zuverlässigen Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf oder das Ansprechen auf eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) zu. Aus diesem Grund werden aktuell Biomarker gesucht, anhand derer der individuelle Krankheitsverlauf monitorisiert und im besten Fall vorausgesagt werden kann.**

Einer der vielversprechendsten Marker hierfür sind Neurofilament-Leichtketten (NfL). Neurofilamente (Nf) sind Strukturproteine des axonalen Zytoskeletts, die bei axonalem Untergang freigesetzt werden. Die Höhe der freigesetzten Nf zeigt dabei das Ausmass des axonalen Schadens an. Die NfL eignen sich aus mehreren Gründen gut als Biomarker für neurodegenerative Prozesse: Sie lassen sich durch neue Analysetechniken wie die Single-Molecule-Array-(SIMOA-)Technologie auch in niedrigen Konzentrationen in Blut (bNfL) und Liquor (cNfL) nachweisen, und die Konzentration verändert sich mit dem Verlauf der Krankheit. Zudem sind sie einfach und sicher zu bestimmen, was serielle Verlaufskontrollen möglich macht. NfL sind nicht spezifisch für die MS, sondern lassen sich auch bei neurodegenerativen Erkrankungen und peripheren Nervenerkrankungen nachweisen.

## Schübe und biochemisches Korrelat?

In der MS steigen NfL bei Schüben, erreichen ihr Maximum 3–4 Wochen nach einem Schub und bleiben 6–12 Monate im Anschluss erhöht. Hohe NfL-Spiegel korrelierten in Studien mit der Gesamtzahl der Schübe der letzten zwölf Monate sowie mit Atrophie von Hirn und Myelon. Der Zusammenhang mit Krankheitsprogression, zukünftiger Behinderung und nicht motorischen Symptomen wie Fatigue und kognitiven Störungen ist bislang etwas weniger eindeutig geklärt, mit zum Teil widersprüchlichen Stu-

dienresultaten. Möglichweise liegt dies auch daran, dass in den meisten Studien keine Kontrolle für potenzielle Störfaktoren wie DMT, Krankheitsdauer usw. erfolgt ist. NfL im Serum (sNfL) konnte in einigen Studien als Marker für das Therapieansprechen auf diverse DMT eingesetzt werden. Zudem zeigten Patientinnen mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie unter Natalizumab einen Anstieg von sNfL um das ca. 10-fache, mehr, als es bei MS-Schüben der Fall war. Auch bei progredienten Formen der MS, wo sich eine Verschlechterung bildgebend häufig nicht widerspiegelt und klinisch aufgrund des langsamen Verlaufs häufig schwer objektivierbar ist, kann ein Anstieg der NfL einen wertvollen Beitrag zur Therapieentscheidung leisten. cNfL konnte ausserdem in mehreren Studien die Konversion eines klinisch isolierten Syndroms zu einer MS vorhersagen und zeigte in gesunden Probanden ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MS an.

## In vitro

Zur Bestimmung der NfL stehen mehrere Methoden zur Verfügung, am sensitivsten ist die SIMOA-Technologie. Blut- und Liquorspiegel korrelieren miteinander, wobei die Spiegel im Liquor ca. 200x höher sind als im Serum. Bislang fehlen aber noch validierte, geschlechts- und altersabhängige Grenzwerte.

Wenn international validierte Normwerte und Grenzwerte für diagnostische und prognostische Zwecke ermittelt werden können, besteht mit den NfL also die Möglichkeit einer individualisierteren Behandlung von MS-Patientinnen. Das Monitoring der Krankheitsaktivität, Ansprechen auf DMT wie auch eine Prognosestellung sind

hiermit potenziell möglich. Auch sind sie als Endpunkt für klinische Studien und möglichweise sogar zur Vorhersage einer Krankheitsentwicklung in präsymptomatischen Personen geeignet.

Korrespondenz  
krassen.nedeltchev@ksa.ch

Übersetzung, Zusammenfassung und Edition von Mirjam Bayer und Dr. med. Lutz Achtnichts. Zur vereinfachten Lesbarkeit wird anstelle von Patienten und Patientinnen nur noch von Patientinnen gesprochen; selbstverständlich sind hiermit auch männliche Patienten gemeint.

## Referenz

The Evolution of Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis – Ferreira-Atuesta Carolina, Reyes Saúl, Giovanonni Gavin, Gnanapavan Sharmilee, *Front. Neurosci.*, 06 April 2021, <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.642384>

1) Mirjam Bayer, Assistenzärztin Neurologie, Kantonsspital Aarau

2) Dr. med. Lutz Achtnichts, Oberarzt Neurologie, Kantonsspital Aarau

3) Prof. Dr. med. Krassen Nedeltchev, Chefarzt Neurologie, Kantonsspital Aarau