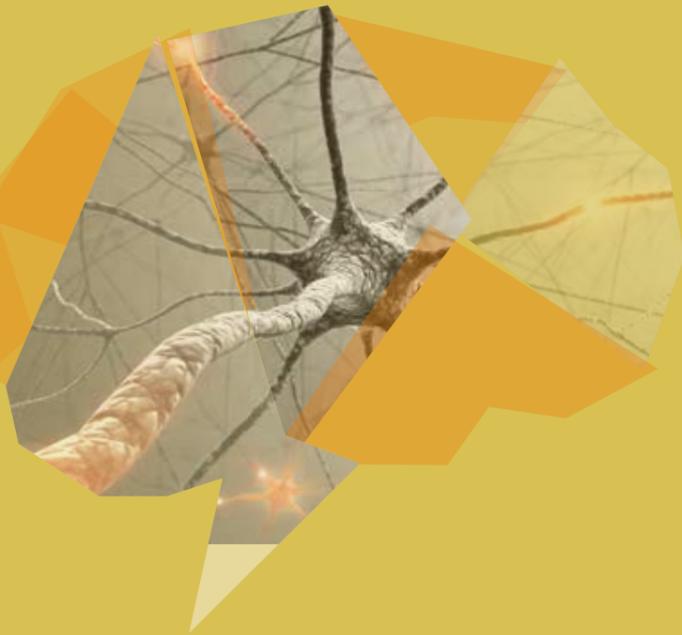




LERNKOMPENDIUM
Biomarker bei Multipler Sklerose
Bedeutung und Bewertung



*Biomarker sind
die Schlüssel zur
individualisierten
Medizin.*

Leroy Hood, Systembiologe

VORWORT

Liebe MS-Nurse,

mit wachsendem Verständnis der Erkrankungsprozesse bei der Multiplen Sklerose und der zunehmenden Vielfalt der verfügbaren Medikamente gewinnen praxisgerechte Methoden zur Auswahl der am besten geeigneten Therapie, zur Beurteilung ihrer Effekte und zur Steuerung der Behandlung, an Bedeutung.

Biomarker spielen hierbei eine wichtige Rolle. Dies können – u. a. in Blutproben – messbare Moleküle sein, die den Erkrankungszustand charakterisieren. Sie dienen als wertvolle Instrumente zur Beurteilung des Verlaufs der MS und zur Optimierung der Therapie.

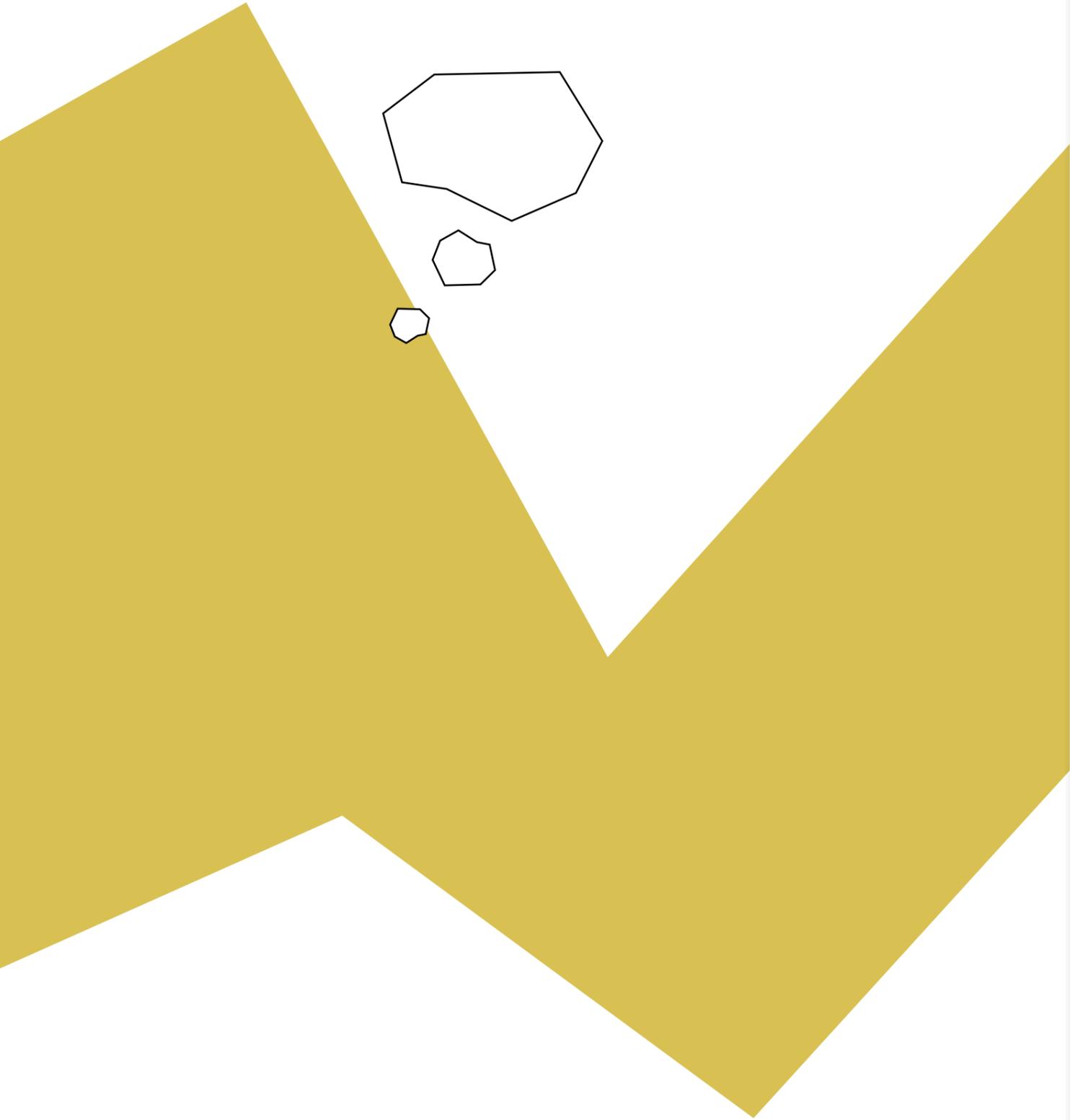
In jüngster Zeit kam mit Neurofilament light (NfL) im Serum ein vielversprechender Biomarker hinzu, der die Verlaufsüberwachung in der klinischen Routineversorgung von MS-Patient*innen verbessern könnte.

Dieses Lernkompendium fasst die wichtigsten Informationen über den Einsatz und die Interpretation von Biomarkern bei der MS zusammen.

Ich wünsche Ihnen eine informative Lektüre und nützliche Erkenntnisse für die Arbeit mit Ihren Patient*innen!

Ihr
Univ.-Prof. Dr. med. Simon Faissner
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum





INHALT

EINFÜHRUNG	6
WAS IST EIN BIOMARKER?	8
WOZU DIENEN BIOMARKER?	9
WAS UNTERSCHIEDET BIOMARKER VON LABORPARAMETERN?	10
ANFORDERUNGEN AN BIOMARKER	11
BIOMARKER BEI MS	12
MRT-Bildgebung: Läsionen in Gehirn und Rückenmark	12
Veränderungen des Gehirnvolumens	14
LABORPARAMETER	16
Gesamtprotein im Liquor	16
Oligoklonale Banden im Liquor	16
Myelin-Basisches Protein (MBP)	17
Saures Gliafaserprotein (GFAP)	18
DIE NÄCHSTE GENERATION DER BIOMARKER: NEUROFILAMENTE	19
NEUROFILAMENT LIGHT ALS BIOMARKER BEI MS	21
sNfL in der Routineversorgung	23
Messung von Neurofilament Light (NfL) im Serum	24
EIN KLEINER SELBSTTEST	28

EINFÜHRUNG

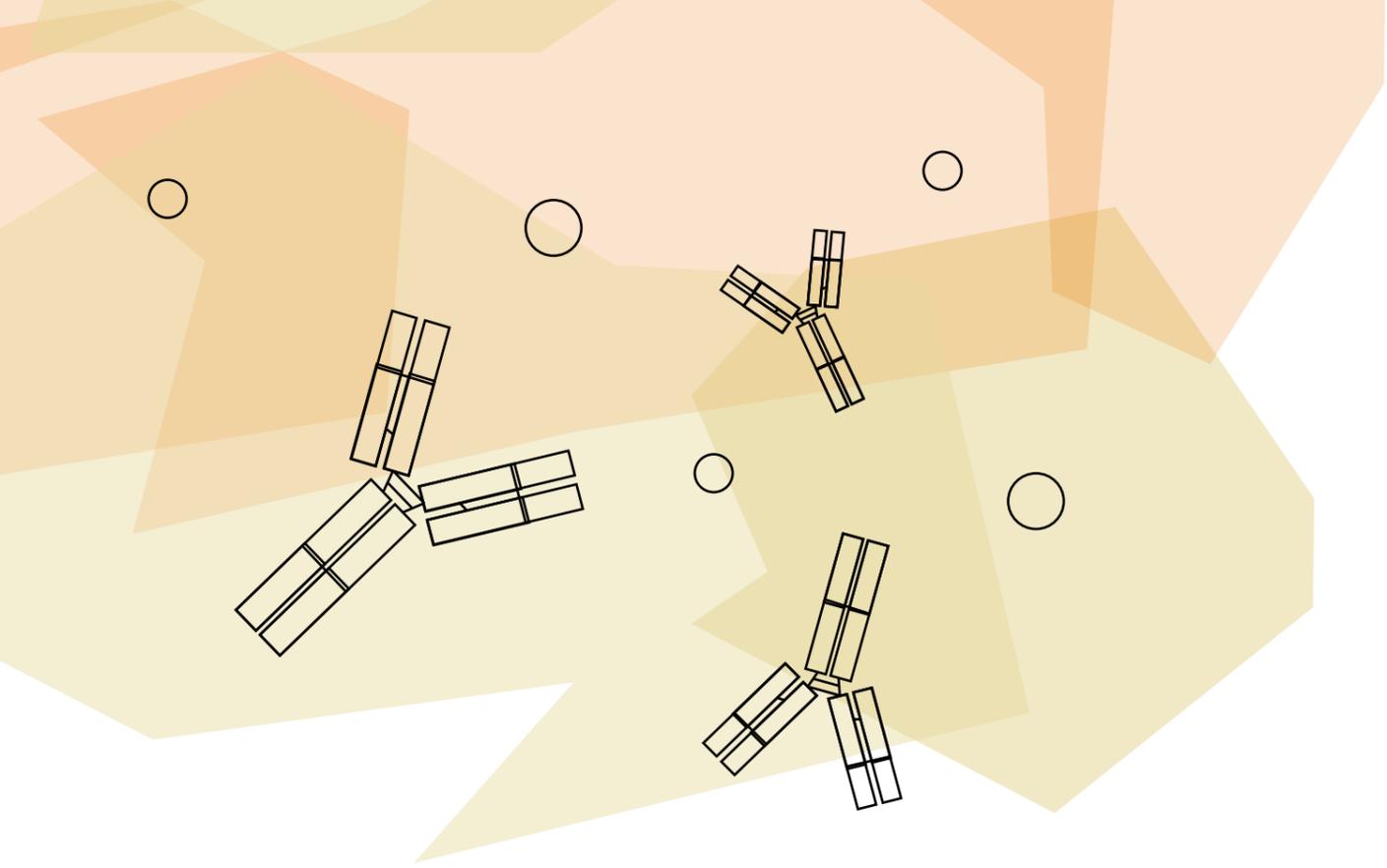
Die Multiple Sklerose (MS) ist eine komplexe Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Die Überwachung der Krankheitsaktivität unter laufender Therapie ist ein wichtiges Element in der Versorgung der MS-Patient*innen.

Biomarker sind – u. a. anhand von Blutproben im Labor – messbare Indikatoren, die objektive Hinweise auf Erkrankungsprozesse liefern. Bei der MS können Biomarker dazu beitragen, Krankheitsaktivität frühzeitig zu erkennen und das Ansprechen auf eine laufende Therapie zu bewerten.

Die Integration von Biomarkern als dritte Säule der Verlaufsbewertung – neben klinischen Zeichen und Bildgebung – bietet die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf noch sorgfältiger zu überwachen und die Therapie frühzeitig individuell anzupassen, was zu günstigeren Verläufen und langfristig besserer Lebensqualität beitragen kann.

ZIEL DIESES KOMPENDIUMS

Das vorliegende Kompendium gibt einen Überblick zu Biomarkern, ihrem Einsatz bei der MS und ihrem Potenzial zur Verlaufsbeobachtung und Therapieoptimierung in der klinischen Versorgung der MS-Patient*innen.



WAS IST EIN BIOMARKER?

Biomarker sind Indikatoren für Vorgänge oder Zustände im menschlichen Körper.

Es handelt sich um biologische Moleküle oder Merkmale, die mit verhältnismäßig geringem Aufwand zuverlässig und wiederholt messbar bzw. nachweisbar sind.

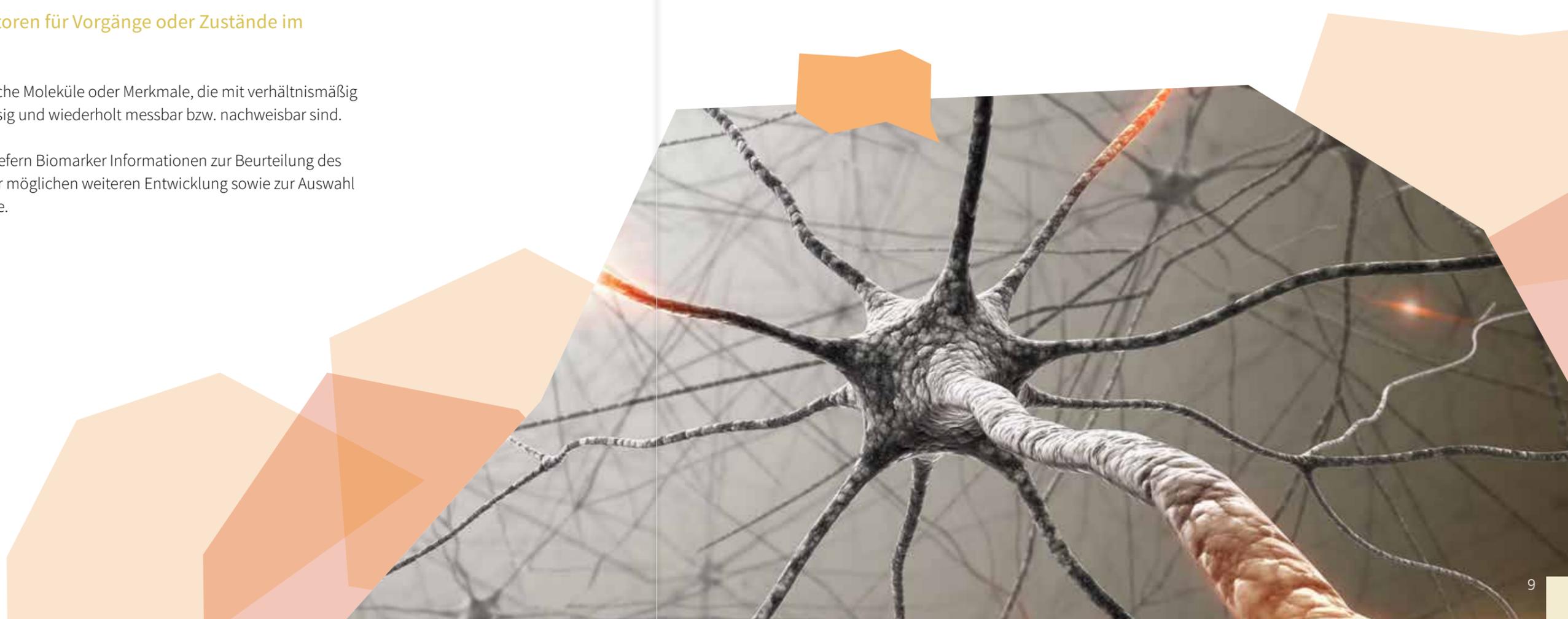
Bei der Multiplen Sklerose liefern Biomarker Informationen zur Beurteilung des Erkrankungszustands, seiner möglichen weiteren Entwicklung sowie zur Auswahl und Anpassung der Therapie.

WOZU DIENEN BIOMARKER?

Biomarker finden vielfältige Anwendung bei der MS – von der Diagnose über die Verlaufsbewertung bis zur Therapiesteuerung.

IM EINZELNEN WERDEN BIOMARKER FÜR FOLGENDE ZWECKE VERWENDET:

- frühe Erkennung der Erkrankung
- Diagnosesicherung
- Beurteilung des Erkrankungsverlaufs
- Auswahl und Steuerung der Therapie
- Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie
- Einschätzung des Risikos für einen ungünstigen Verlauf
- Entscheidungsfindung zur Umstellung der Therapie
- Aussagen zur Verlaufsprognose



WAS UNTERSCHIEDET BIOMARKER VON LABORPARAMETERN?

Laborparameter sind Messwerte, etwa aus Blut- oder Liquor Untersuchungen, die für sich genommen noch keine konkrete Aussage über den Erkrankungszustand erlauben.

Ein Laborparameter kann jedoch als Biomarker dienen, wenn seine Aussagekraft für die jeweilige Fragestellung und Erkrankung validiert ist – wenn also belegt ist, dass der Parameter klinisch relevante Informationen zum aktuellen Erkrankungszustand oder seiner weiteren Entwicklung liefert.

Nicht alle Biomarker sind Laborparameter.

BIOMARKER KÖNNEN AUCH SEIN:

- Merkmale aus der Bildgebung (z. B. MRT)
- Ergebnisse anderer apparativer Untersuchungen

GENAUER HINSEHEN!

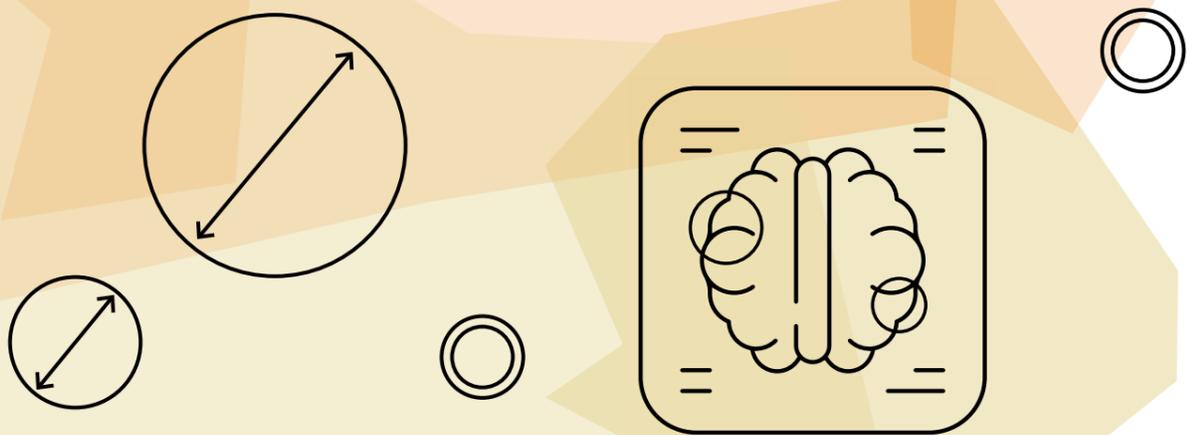
Die **Validierung eines Biomarkers** ist die Bewertung seiner Eignung und Verlässlichkeit für die Beurteilung des Erkrankungsverlaufs.

ANFORDERUNGEN AN BIOMARKER

Ein Biomarker ist für die Verlaufsbeobachtung und Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis geeignet, wenn er bestimmte Anforderungen erfüllt.

ANFORDERUNGEN:

- **Hohe Sensitivität:** Der Biomarker muss empfindlich genug reagieren, um einen Krankheitszustand, seine Veränderungen oder sein Ansprechen auf eine Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit erkennen zu können.
- **Hohe Spezifität:** Der Biomarker sollte möglichst nur das anzeigen, wofür er gedacht ist – also eine bestimmte Substanz oder einen bestimmten Zustand bzw. dessen Veränderung.
- **Gute Reproduzierbarkeit:** Wiederholte Bestimmungen des Biomarkers bei unveränderten Bedingungen sollten zuverlässig ein vergleichbares Ergebnis liefern.
- **Geringer Aufwand und geringe Belastung für Patient*innen:** Proben für die Bestimmung des Biomarkers sollten nichtinvasiv (ohne einen Eingriff) und mit geringem Aufwand gewonnen werden können. Am besten geeignet sind meist Blutproben.
- **Einfache Bestimmung:** Die Werte sollten schnell und kostengünstig bestimmbar sein.
- **Klare Interpretation:** Die klinische Aussage des jeweiligen Ergebnisses sollte möglichst eindeutig definiert sein.
- **Klinische Relevanz:** Das Ergebnis sollte einen angemessenen Beitrag zur Verlaufsbeurteilung und Entscheidungsfindung leisten.



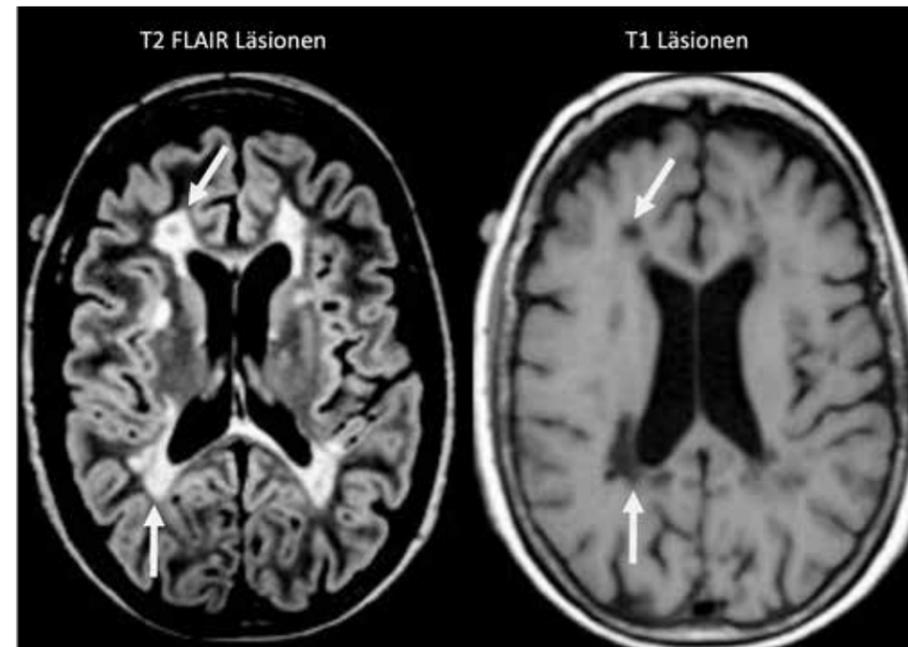
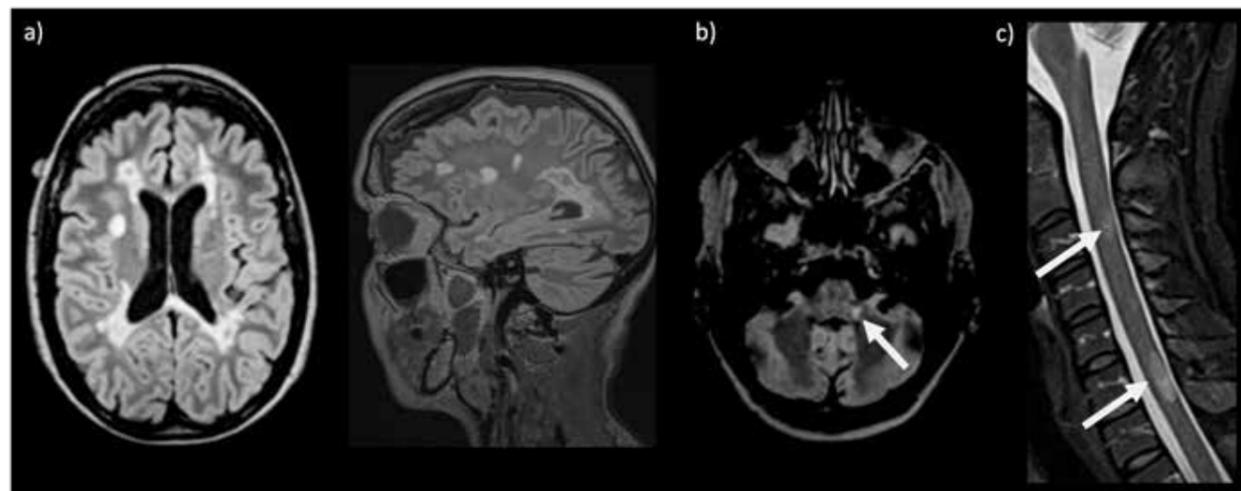
BIOMARKER BEI MS

MRT-Bildgebung: Läsionen in Gehirn und Rückenmark¹

Ein zentraler Biomarker bei der MS sind die mittels Kernspintomografie darstellbaren Erkrankungsherde (Läsionen) im Gehirn und/oder im Rückenmark.

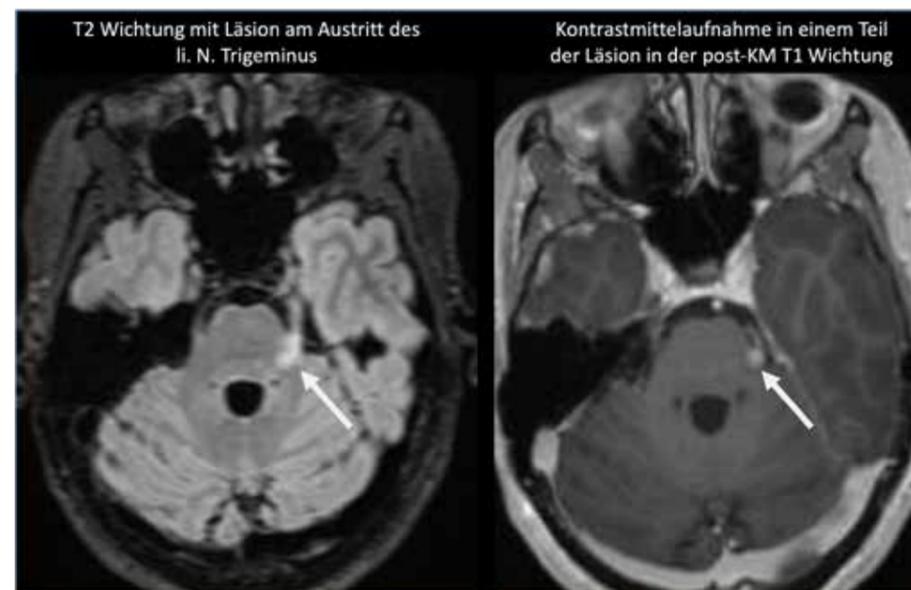
RISIKOFAKTOREN FÜR EINE SCHWEREN MS-VERLAUF

- Hohe Läsionslast (a)
- Infratentorielle Läsionen (b)
- Spinale Läsionen (c)



T2-Läsionen erscheinen im MRT-Bild hell (hyperintens). Sie zeigen Gewebeveränderungen wie Entzündung oder Demyelinisierung an.

T1-Läsionen erscheinen im MRT-Bild dunkel (hypointens) als „black holes“ (schwarze Löcher). Es handelt sich um Zonen mit erheblichen, oft irreversiblen Gewebeschäden, die Axone (signalleitende Ausläufer der Neuronen) unterbrechen. Auch Ödeme stellen sich als T1-Läsionen dar, die sich jedoch zurückbilden können.



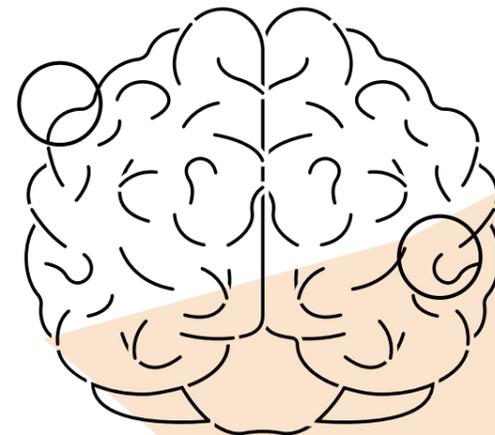
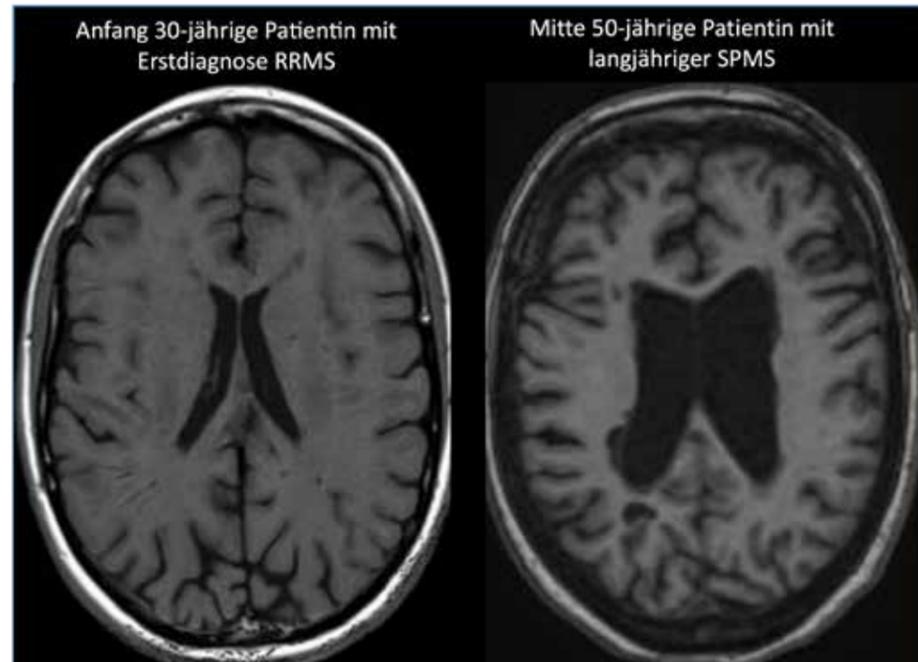
Gadolinium-aufnehmende Läsionen sind aktive Entzündungsherde, in denen die Blut-Hirn-Schranke durchbrochen ist und die deswegen das Kontrastmittel aus dem Blut anreichern. Sie zeigen Regionen mit akuter Krankheitsaktivität an.

Veränderungen des Gehirnvolumens

Eine in MRT-Aufnahmen messbare regionale oder allgemeine Abnahme des Gehirnvolumens (Atrophie) kann auf eine Progression der MS-Erkrankung hinweisen.²

IN DIE BEURTEILUNG GEHEN FOLGENDE ASPEKTE EIN:

- Umfang und Geschwindigkeit der Volumenabnahme
- allgemeine Atrophie oder regionaler Substanzverlust
- betroffene Anteile: weiße oder graue Substanz des Gehirns
- betroffene Region:
 - kortikal (in der Hirnrinde)
 - subkortikal (unter der Hirnrinde)
 - frontal-temporal (in Stirn- oder Schläfenregion)
 - im Thalamus (Zwischenhirn)



KURZ ZUSAMMENGEFASST

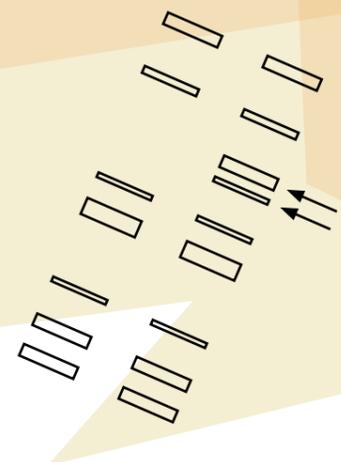
Bildgebende Untersuchungen mittels Kernspintomografie mit und ohne Kontrastmittel liefern differenzierte Einblicke in die Erkrankungsprozesse der MS und sind damit ein zentrales Element der Therapiesteuerung. Neue, vergrößerte und entzündliche Läsionen, Ödeme und Volumenveränderungen sind die Merkmale, die es zu bewerten gilt.



GENAUER HINSEHEN!

Bei der MS finden sich öfter Entzündungsherde im Bereich der Sehbahn von der Netzhaut bis zur Sehirinde im Gehirn.

Die optische Kohärenztomografie (OCT) verwendet unschädliches Licht, um die Schichten der Netzhaut im Querschnitt darzustellen. Eine verminderte Dicke der Faserschicht bei Patient*innen mit früher MS kann ein Biomarker für eine raschere Progression sein.



LABORPARAMETER

Gesamtprotein im Liquor

Erhöhte Spiegel von Protein im Nervenwasser weisen auf Störungen der Blut-Hirn-Schranke hin, die im Bereich rund um aktive, entzündliche MS-Herde auftreten können.

Der Normalwert für die Konzentration des Gesamtproteins im Liquor liegt im Bereich von 15-45 mg/dl. Bei der MS finden sich Werte bis 100 mg/dl.

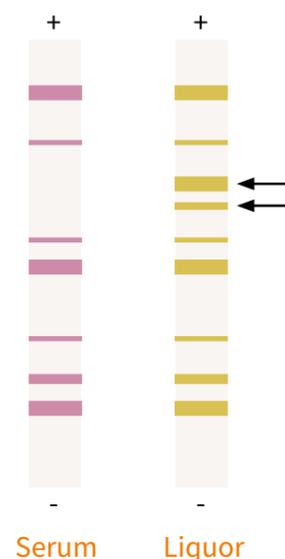
Oligoklonale Banden im Liquor

Die im Liquor enthaltenen Proteine können in der Elektrophorese ihrer Größe nach aufgetrennt und als schmale Streifen (Banden) visualisiert werden.

Oligoklonale Banden können zur Diagnose der MS beitragen.

Eine Anwendung als regelmäßig bestimmter Biomarker in der Verlaufskontrolle ist jedoch nicht sinnvoll, da der Liquor für die Untersuchung mittels Lumbalpunktion, einen Einstich in den Wirbelkanal im Lendenbereich, entnommen werden muss. Diese ist unangenehm, kann Übelkeit und Kopfschmerzen verursachen und birgt ein geringes Infektionsrisiko.

Oligoklonale Banden sind in der Liquor-Elektrophorese sichtbar, wenn Gruppen von B-Zellen im Gehirn aktiv Antikörper produzieren, die dann jeweils eine bestimmte homogene Größe haben. Diese Antikörper gelangen in die Liquorflüssigkeit.



Myelin-Basisches Protein im Liquor (MBP)

MBP ist ein Hauptbestandteil der Myelinscheide um die Nervenfasern im zentralen Nervensystem.

Erhöhte MBP-Spiegel im Liquor deuten auf eine Schädigung des schützenden Myelins hin. Der MBP-Spiegel kann Hinweise auf das Ausmaß der Demyelinisierung geben. Der Marker ist für die klinische Routine weniger von Bedeutung, da er bei Bestimmung im Serum keine zuverlässigen Werte liefert.

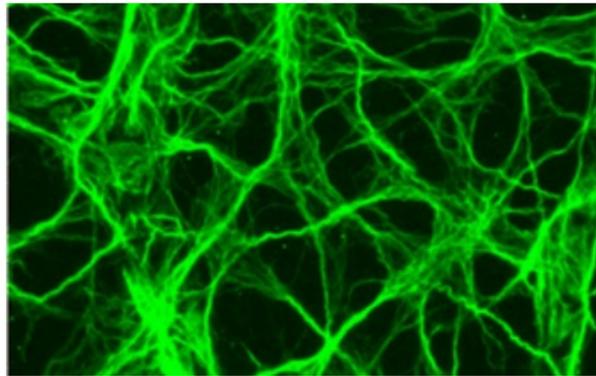


Saures Gliafaserprotein (GFAP)

Das saure Gliafaserprotein (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) ist ein Bestandteil des Zellskeletts von Bindegewebszellen (Astrozyten) im zentralen Nervensystem. Es ist bei Krebserkrankungen als Tumormarker etabliert.

Bei MS-Patient*innen weisen erhöhte GFAP-Spiegel im Serum auf Schädigungen neuronaler Strukturen und Undichtigkeiten der Blut-Hirn-Schranke hin.⁴

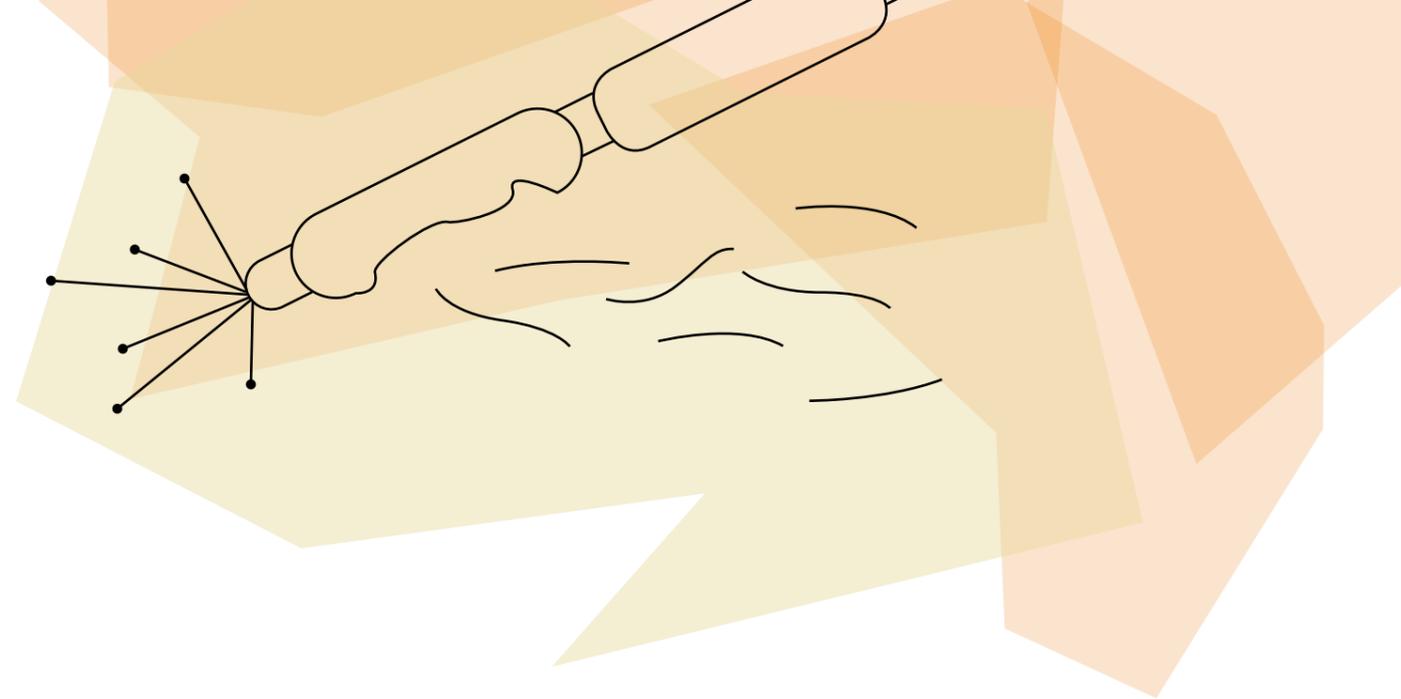
Ein erhöhter GFAP-Wert ist daher ein prognostischer Hinweis auf eine bevorstehende schubunabhängige Behinderungsprogression (PIRA) und den Übergang in die sekundär progrediente Verlaufsform der MS (SPMS).⁵



Fluoreszenzgefärbte GFAP-Fasern in der Retina

KURZ ZUSAMMENGEFASST

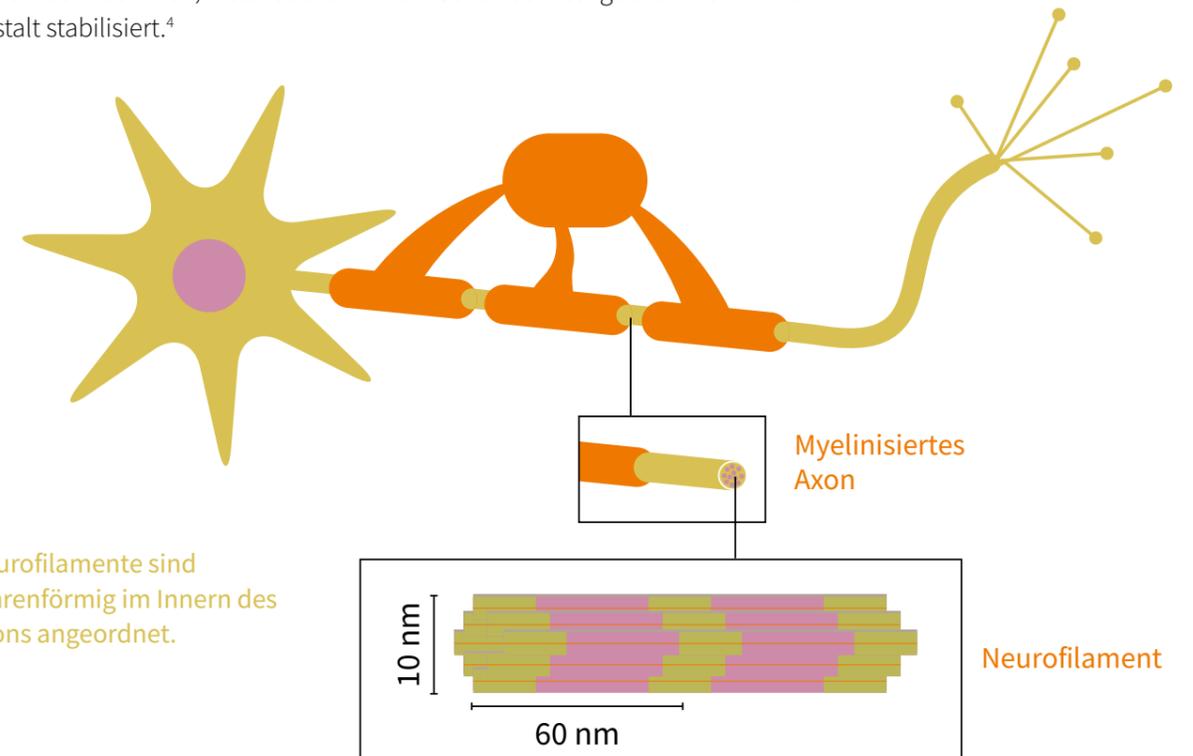
Die „klassischen“ Laborparameter der MS spielen bisher in der Diagnose der Erkrankung eine größere Rolle als in der Therapie. Dies ändert sich jedoch aktuell mit neuen Markern, wie der Blick auf die folgenden Seiten zeigt.



DIE NÄCHSTE GENERATION DER BIOMARKER: NEUROFILAMENTE³

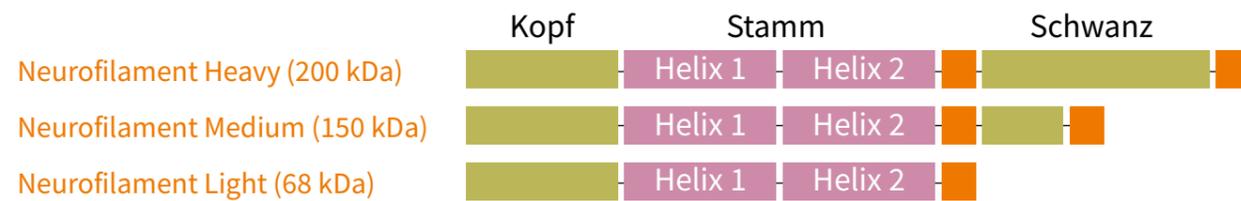
Nervenzellen enthalten in ihren langen signalübertragenden Ausläufern, den Axonen, langgestreckte Proteinfasern (Neurofilamente). Der wichtigste und häufigste Fasertyp ist das Neurofilament Light (NfL).

Dieses bildet mit zwei weiteren Neurofilamenten (NfM und NfH) das innere Zytoskelett der Neuronen, welches die Axone mechanisch festigt und ihre Form und Gestalt stabilisiert.⁴



Neurofilamente sind röhrenförmig im Innern des Axons angeordnet.

Es gibt drei Typen von Neurofilamenten:
NfH (Nf Heavy), NfM (NF Medium) und NfL (Nf Light)²



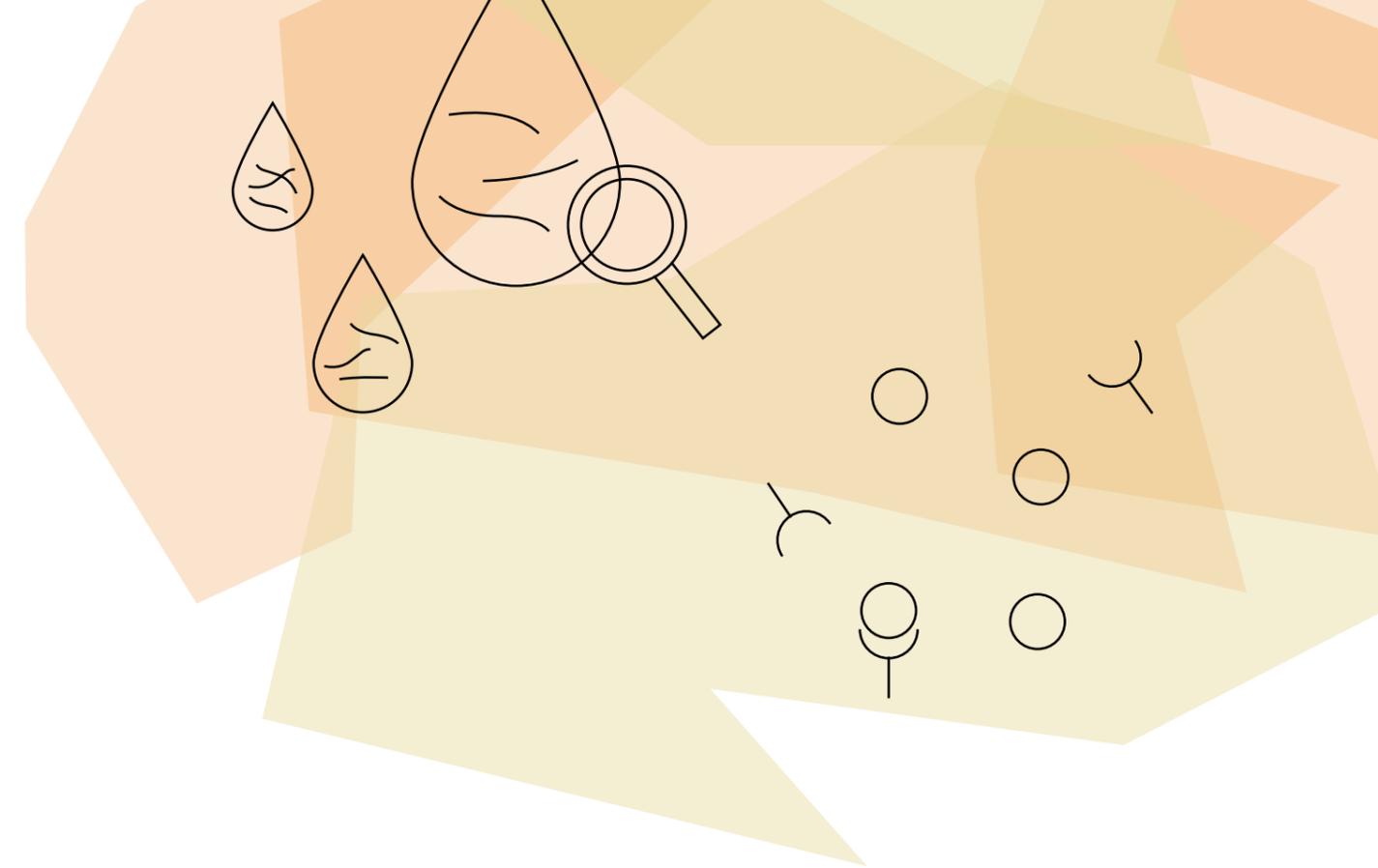
NFL ERFÜLLT ZUDEM WEITERE WICHTIGE FUNKTIONEN IN DEN NEURONEN:³

- **Regulierung des Axondurchmessers**
Anzahl und Dichte der NfL-Fasern beeinflussen den Durchmesser der Axone. Ein größerer Durchmesser ermöglicht eine schnellere Weiterleitung von Signalen entlang des Axons.
- **Stofftransport entlang der Axone**
Die langgestreckten NfL-Fasern bilden „Schienen“ zum Transport von Organellen und Vesikeln in den Axonen, deren Länge von wenigen Millimetern in der Hirnrinde bis zu 45 Zentimetern im Rückenmark variiert.
- NfL hilft im Axon auch beim Transport von Nährstoffen und Proteinen, die für die Funktion und das Überleben der Neurone notwendig sind.
- **Wachstum und Regeneration der Axone**
Neurofilamente übermitteln Signale, die an der Regulation von Wachstum und Regeneration der Axone beteiligt sind. Dies ist besonders wichtig bei der Entwicklung des Nervensystems und nach Schädigungen der Axone durch Entzündungen oder Verletzung.
- **NfL im Serum**
Auch im gesunden Zentralnervensystem (ZNS) gelangen – vor allem bei den normalen fortlaufenden Reparaturprozessen an den Axonen – ständig geringe Mengen Neurofilamente in das umgebende Nervenwasser (Liquor) und von dort aus teils ins Blut.



KURZ ZUSAMMENGEFASST

Neurofilament Light (NfL) ist ein Hauptbestandteil des Zellskeletts der Neurone und stabilisiert die Axone mechanisch. Es reguliert den Axondurchmesser, beeinflusst damit die Signalweiterleitung und dient als „Transportschiene“ für Organellen und Nährstoffe. NfL spielt eine wichtige Rolle bei Wachstum und Regeneration von Axonen, insbesondere nach Schädigungen. Geringe Mengen NfL gelangen durch normale Reparaturprozesse in das Nervenwasser und Blut.



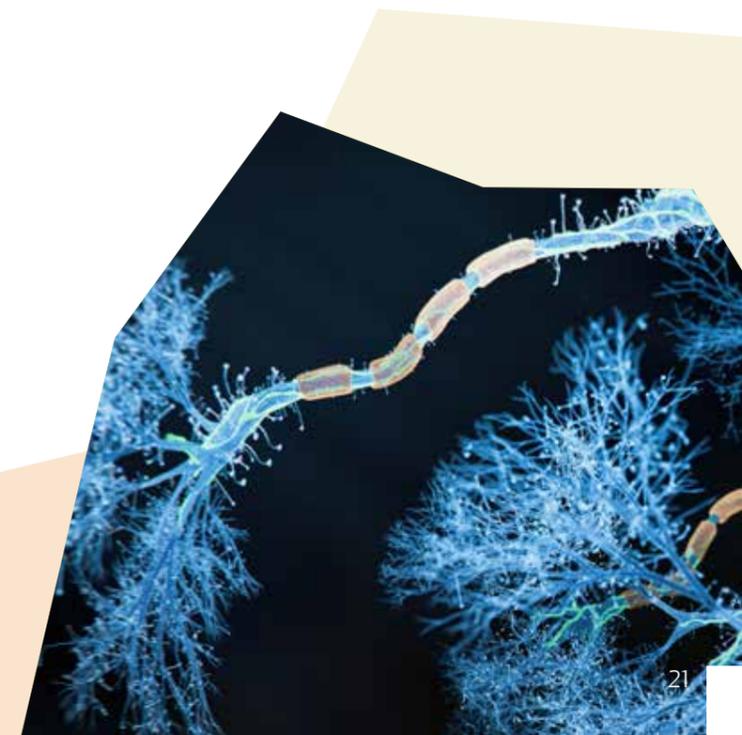
NEUROFILAMENT LIGHT ALS BIOMARKER BEI MS

NfL im Serum ist ein hochempfindlicher, schnell ansprechender und robuster Indikator für das Ausmaß von Schäden an Axonen im Zentralnervensystem.⁵

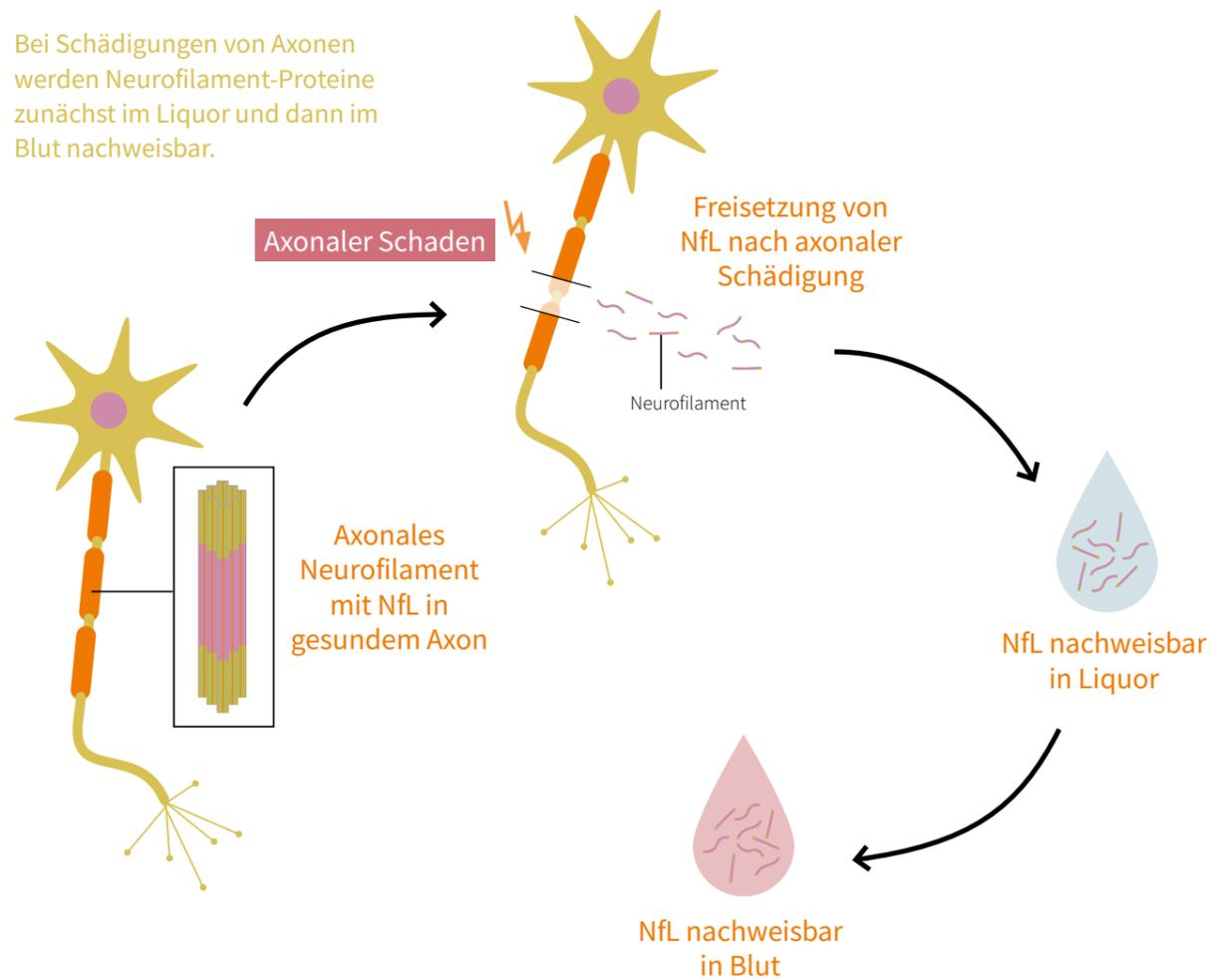
Der NfL-Wert im Serum (sNfL) steigt während akuter Schübe, die mit Entzündung und Schädigung von Hirngewebe, insbesondere Axonen, einhergehen.

Der Anstieg des sNfL-Wertes kann mit der Schwere eines Schubes korrelieren, muss es je nach Läsionsort aber nicht. Mit dem Abklingen der Symptomatik geht der Messwert zurück.

Erhöhte sNfL-Spiegel können auch in Phasen mit klinisch nicht erkennbarer (subklinischer) Krankheitsaktivität auftreten. Es handelt sich dann um Entzündungsprozesse, die sonst nur bei Kontrollen in der Kontrastmittel-MRT sichtbar werden.



Bei Schädigungen von Axonen werden Neurofilament-Proteine zunächst im Liquor und dann im Blut nachweisbar.



Von besonderer Bedeutung ist jedoch, dass auch bei MS-Patient*innen ohne aktuelle klinische oder bildgebend darstellbare Krankheitsaktivität erhöhte sNfL-Werte auftreten können. Diese weisen auf ein erhöhtes Risiko für spätere klinische Schubereignisse oder neue Läsionen im Hirngewebe hin.⁶

Die Sensitivität der sNfL-Bestimmung kann ausreichen, um MS-Krankheitsaktivität auch schon dann zu erkennen, wenn sie in der Routinebildgebung mittels MRT noch nicht sichtbar ist. Darin liegt ein wichtiger Nutzen der regelmäßigen Untersuchung des NfL-Spiegels.

Da die sNfL-Spiegel von Body-Mass-Index und Alter beeinflusst werden, müssen die gemessenen Werte entsprechend „korrigiert“ werden, um sie in Bezug auf die MS sinnvoll interpretieren zu können.

Die Bestimmung des sNfL-Wertes verursacht nur minimale Belastungen für die Patient*innen und einen geringen Aufwand für Ärzt*innen und Pflegepersonal, da sie aus einer Serumblutentnahme erfolgen kann. Sie ist erheblich kostengünstiger als die Kernspintomografie, kann öfter durchgeführt werden und ermöglicht eine besonders engmaschige und sensitive Verlaufskontrolle der MS.

Bei progredienten Formen der MS (PPMS, SPMS) können die NfL-Spiegel aufgrund anhaltender Schädigungen und Untergang von Axonen mit neuronaler Degeneration ebenfalls erhöht sein.

Auch bei gesunden Menschen finden sich geringe Mengen von NfL im Serum. Diese steigen im Verlauf des Lebens um zirka 2,5 % pro Jahr an. Bei jungen Menschen (20 bis 40 Jahre) liegen die Werte bei <7 pg/ml [Picogramm/ml = 10⁻¹² g/ml].⁷

sNfL in der Routineversorgung

DER PARAMETER sNfL IM SERUM BIETET EINE REIHE VON CHARAKTERISTIKA, DIE FÜR DIE ROUTINEVERSORGUNG VON HOHEM NUTZEN SIND:

- Die Probengewinnung mittels Blutentnahme ist einfach in die Praxisroutine integrierbar.
- Auch bei regelmäßigen Messungen ist die Bestimmung von sNfL nicht belastend und verursacht keinen hohen Aufwand.
- Die Messung von sNfL ermöglicht die quantitative Messung akuter neuronaler Schädigungen in Echtzeit.
- Die Messung von sNfL ermöglicht die frühe und empfindliche Erkennung von Krankheitsaktivität und Progressionsrisiko.
- Der sNfL-Wert korreliert mit klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität.
- Der sNfL-Wert kann als Marker für aktuell bestehende und ggf. bevorstehende klinische Krankheitsaktivität dienen.

Ein Anstieg des sNfL-Wertes zwischen zwei Entnahmepunkten korreliert mit mehreren klinischen Verlaufsparemtern. Dazu gehören die Schubaktivität, die Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Wert und die in der MRT nachweisbare Krankheitsaktivität.⁸

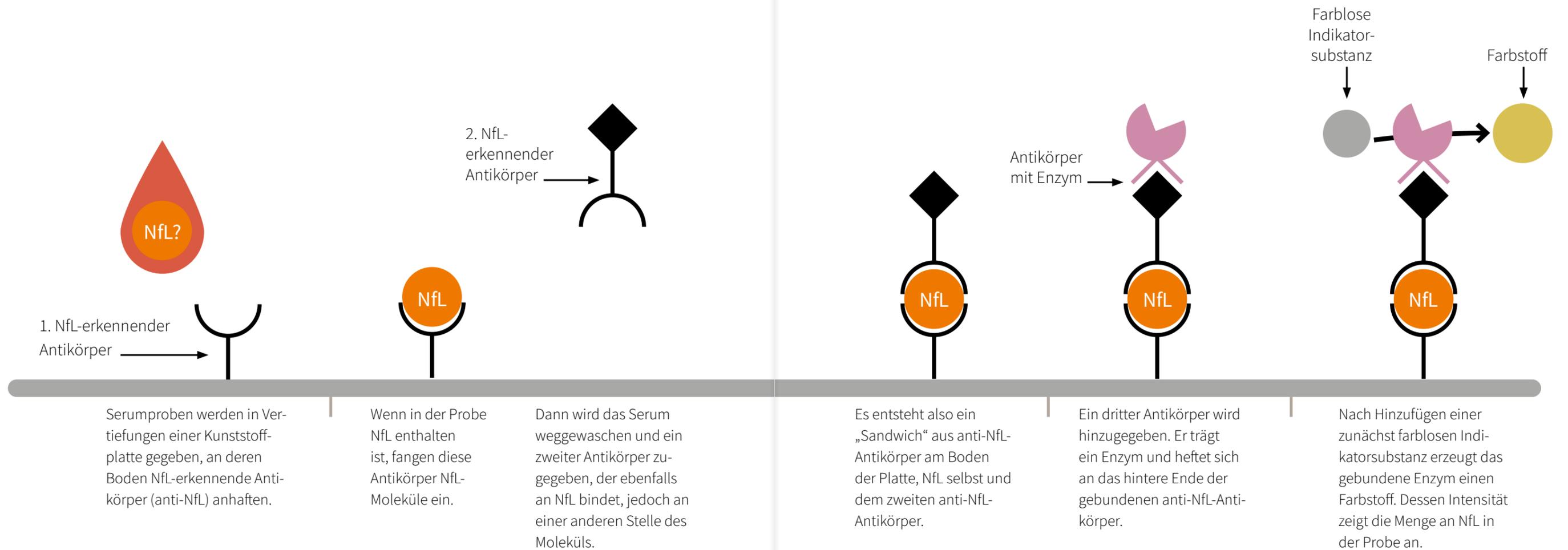
Ein Rückgang des sNfL-Wertes ist ein Indikator für die Wirksamkeit einer – zuvor neu angesetzten – Therapie und korreliert mit dem klinischen Parameter NEDA-3 als Indikator des Ausbleibens von Krankheitsaktivität. (**NEDA-3** bedeutet: kein Schub, keine Zunahme des Behinderungsgrades und keine in der MRT darstellbare Krankheitsaktivität.)

Messung von Neurofilament Light (NfL) im Serum

Die Konzentration von NfL im Serum (sNfL) kann mit verschiedenen Methoden gemessen werden. Diese beruhen alle auf der Bindung von hochspezifischen Testantikörpern an NfL-Moleküle.

Enzyme-linked Immunosorbent Assay

(„Enzymgekoppelter Immunbindungstest“ – ELISA)⁹





WISSEN FÜR DIE PRAXIS

Biomarker sind wichtige Instrumente zur Diagnosesicherung, zur Verlaufsprognose und im Therapiemonitoring der MS. Aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit und der einfachen Anwendung ist NfL ein nützlicher und praxistauglicher Marker für die frühzeitige Erkennung von Krankheitsaktivität, die Bewertung des Schubrisikos und die Therapiesteuerung.

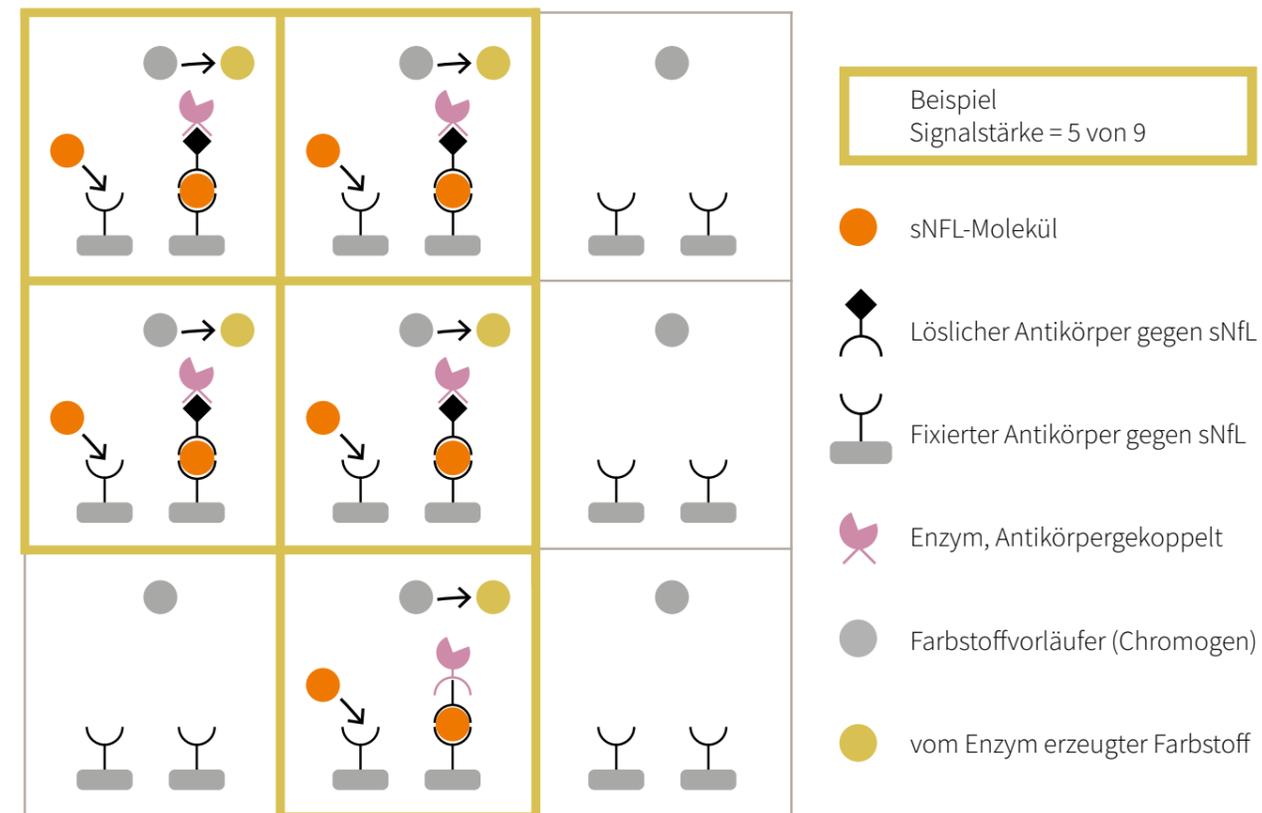
Single Molecule Array

(„Einzelmolekül-Matrix“ – SIMOA)¹⁰

Die SIMOA-Technik nutzt wie der ELISA ebenfalls die Bindung von Antikörpern – jedoch mit vielfach höherer Empfindlichkeit.

In der Probe enthaltene NfL-Moleküle binden an anti-NfL-Antikörper, die auf winzigen Partikeln sitzen. Die Partikel mit oder ohne gebundenes NfL werden dann in unzählige kleinste Vertiefungen auf einer Trägerplatte verteilt. Jede dieser winzigen Messkammern kann maximal 1 Partikel, also 1 Molekül NfL enthalten.

Chemolumineszenz zeigt an, ob das Zielmolekül in der jeweiligen Kammer vorhanden ist. Die Kammern mit positivem Lichtsignal werden maschinell gezählt. Ihre Anzahl gibt die Konzentration des gesuchten NfL in der Probe an. Es handelt sich also um eine digitale Messmethode.

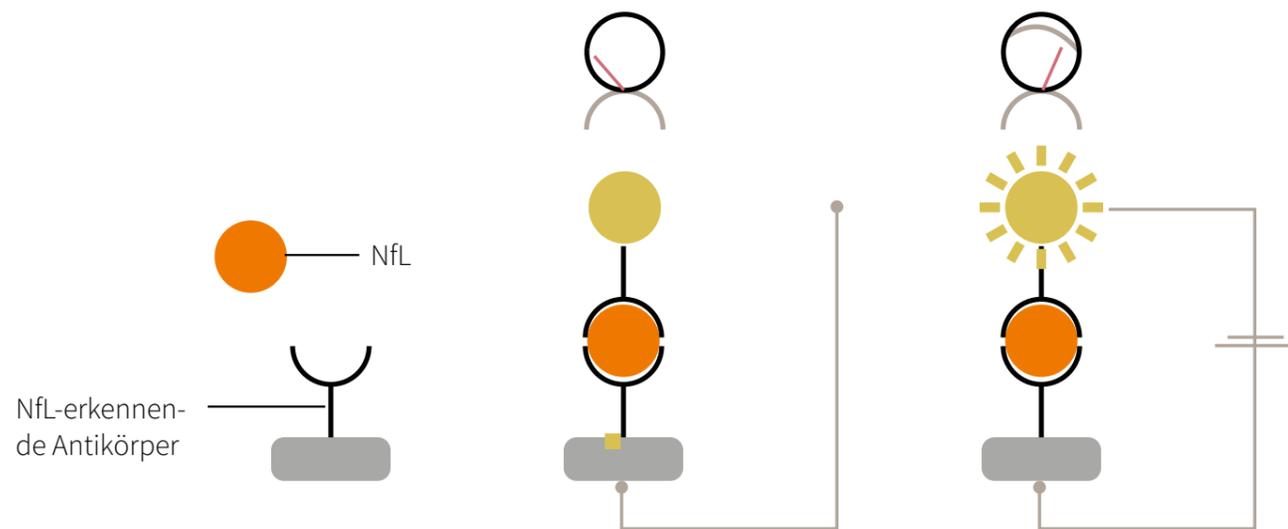


Elektrochemolumineszenz-Immunoassay

(„Elektro-Chemo-Leuchtimmuntest“ – ECLIA)¹¹

Der ECLIA verwendet Antikörper gegen NfL, die an ein Lumineszenz-fähiges Molekül gebunden sind.

Wenn NfL in der Probe enthalten ist, entsteht nach Anlegen einer elektrischen Spannung eine chemische Reaktion, die Licht erzeugt. Dessen Intensität wird gemessen und korreliert mit der Menge an vorhandenem NfL.



KURZ ZUSAMMENGEFASST

sNfL ist ein leicht zugänglicher und mit den neuen hochempfindlichen Labormethoden verlässlich bestimmbarer Biomarker, mit vielversprechenden Charakteristika für den Einsatz in der Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Therapieoptimierung.



GENAUER HINSEHEN!

KLINISCHE VERLAUFSMERKMALE ALS BIOMARKER

Im weiteren Sinne sind auch verschiedene Kenngrößen des klinischen Verlaufs als „Biomarker“ zur Verlaufsprognose geeignet.

- Schübe in kurzem zeitlichen Abstand nach der MS-Diagnose lassen weitere Schübe erwarten – also einen weiterhin hochaktiven Verlauf der MS und eine raschere Progression der Behinderung.¹⁵
- Auch ein höherer Schweregrad der Schubsymptome lässt eine künftige Zunahme der Behinderung erwarten.¹⁶
- Motorische Schubsymptome weisen auf ein höheres Risiko einer künftigen Behinderungszunahme hin als sensible Symptome.¹⁷
- Eine bleibende Restsymptomatik nach einem klinischen Schub ist ebenfalls prognostisch ungünstig zu bewerten.¹⁸
- Nicht zuletzt ist eine schubunabhängige Progression (PIRA) ein Marker für den bevorstehenden Übergang der schubförmigen in eine progrediente Verlaufsform.¹⁹



Ein kleiner Selbsttest

Die folgenden Fragen dienen der Kontrolle Ihres neu erworbenen Wissens. Nur jeweils eine Antwort ist richtig.

Viel Erfolg!



BITTE DIE RICHTIGE ANTWORT ANKREUZEN

1. WOFÜR STEHT DIE ABKÜRZUNG sNfL?

- A Serielle Bestimmung von Neurofilament Light
- B Neurofilament-Leichtkette im Serum
- C Sekundäre neurofilamentäre Läsion

2. WELCHE AUSSAGE IST RICHTIG?

- A Biomarker sind charakteristische, biologische Indikatoren für Vorgänge oder Zustände im menschlichen Körper.
- B Ein Biomarker charakterisiert die Reaktion des Organismus auf die MS.
- C Biomarker sollten in der klinischen Routine-therapie grundsätzlich nicht verwendet werden.

3. WAS ZEIGEN OLIGOKLONALE BANDEN (OKB) IM LIQUOR AN?

- A OKB zeigen den Übergang in die sekundäre Progredienz an.
- B OKB zeigen die Produktion von Antikörpern im ZNS an.
- C OKB zeigen die Wirkung der verlaufsmodifizierenden Therapie an.

4. KÖNNEN sNfL WERTE AUCH OHNE KLINISCH FASSBARE KRANKHEITSAKTIVITÄT ANSTEIGEN?

- A Ja, der Nachweis von sNfL ist so empfindlich, dass auch subklinische Aktivität erfasst wird.
- B sNfL treten nur bei klinisch manifester Symptomatik in Erscheinung.
- C Nein, dies wurde in klinischen Studien sicher ausgeschlossen.

5. EIN GUTER BIOMARKER HAT ...

- A ... geringe Sensitivität und hohe Spezifität
- B ... hohe Sensitivität und geringe Spezifität
- C ... hohe Sensitivität und hohe Spezifität



LÖSUNGEN SELBSTTEST

Biomarker

	RICHTIG
1. NEUROFILAMENT-LEICHTKETTE IM SERUM	B
2. BIOMARKER SIND CHARAKTERISTISCHE, BIOLOGISCHE INDIKATOREN FÜR VORGÄNGE ODER ZUSTÄNDE IM MENSCHLICHEN KÖRPER.	A
3. OKB ZEIGEN DIE PRODUKTION VON ANTIKÖRPERN IM ZNS AN.	B
4. JA, DER NACHWEIS VON sNfL IST SO EMPFINDLICH, DASS AUCH SUBKLINISCHE AKTIVITÄT ERFASST WIRD.	A
5. HOHE SENSITIVITÄT UND HOHE SPEZIFITÄT	C

Abkürzungen

MBP	MYELIN-BASISCHES PROTEIN (MBP)
MRT	MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE ("KERNSPIN")
NfL	NEUROFILAMENT LIGHT
NfM	NEUROFILAMENT MEDIUM
NfH	NEUROFILAMENT HEAVY
OKB	OLIGOKLONALE BANDEN
PPMS	PRIMÄR PROGREDIENTE MS
RMS	SCHUBFÖRMIGE MS
SPMS	SEKUNDÄR PROGREDIENTE MS
Zyto...	ZELL...

Quellen

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378:169-80.
2. Mattiessing RM, Kramer E, Strijbis EM et al. Disease progression in the first 5 years of treatment in multiple sclerosis: Predictive value of early brain and lesion volume changes. *Mult Scler* 2024; 30:44-54.
3. Liu G, Li H, Cull G, Wilsey L, et al. Downregulation of Retinal Connexin 43 in GFAP-Expressing Cells Modifies Vasoreactivity Induced by Perfusion Ocular Pressure Changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62:26.
4. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *J Inflamm Res* 2021; 14:7501-6.
5. Madill E, Healy BC, Molazadeh N, et al. Serum glial fibrillary acidic protein predicts disease progression in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; PMID: 39238198 (Vorabveröffentlichung vor Drucklegung).
6. Khalil M, Teunissen CE, Lehmann, S. et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders — towards clinical application. *Nat Rev Neurol* 2024; 20:269-87.
7. Liu Q, Xie F, Siedlak SL, et al. Neurofilament proteins in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:3057-75.
8. Freedman MS, Gnanapavan S, Booth R et al. Consortium of Multiple Sclerosis Centers: Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine* 2024; 101:104970.
9. Benkert P, Meier S, Schaedelin S et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 2022; 21:246-57.
10. Beltran TA. Normative Values for Serum Neurofilament Light Chain in US Adults. *J Clin Neurol* 2024; 20:46-9.
11. Lamancová P, Urban P, Mašlanková J et al. Correlation of selected serum protein levels with the degree of disability and NEDA-3 status in multiple sclerosis phenotypes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26:3933-41.
12. Arroyo Pereiro P, Muñoz-Vendrell A, León Moreno I et al. Baseline serum neurofilament light chain levels differentiate aggressive from benign forms of relapsing-remitting multiple sclerosis: a 20-year follow-up cohort. *J Neurol* 2024; 271:1599-1609.
13. Pelisek O, Kusnierova P, Hradilek P et al. Comparison of SIMOA and VEUS technologies for serum neurofilament light chain measurement in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 90:105815.
14. Kuhle J, Barro C, Andreasson U et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54:1655-61.
15. Daruwalla C, Shaygannejad V, Ozakbas S et al. Early non-disabling relapses are important predictors of disability accumulation in people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2023; 29:875-83.
16. Kalincik T, Kister I, Bacon TE, et al. Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) improves the accuracy of individualized prediction in MS. *Mult Scler* 2022; 28:1752-61.
17. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2013; 324:29-33.
18. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. *A Systematic Review. Neuroepidemiology* 2015; 44:199-214.
19. Portaccio E, Betti M, De Meo E, et al. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. *J Neurol* 2024; 271:5074-82.

Bildnachweis:

Titel: © ktsimage-istockphoto.com; S. 3: © recep-bg-istockphoto.com; S. 6/7 + S. 21: © koto_feja-istockphoto.com; S. 15: © Popartic-istockphoto.com; S. 17: © Kubra Cavus-istockphoto.com; S. 25: © Md Saiful Islam Khan-istockphoto.com; S. 27: © angelp-istockphoto.com; S. 29: © bojanstory-istockphoto.com

Treten Sie mit uns in Kontakt

Haben Sie **medizinische Fragen** zu Novartis-Produkten oder Ihrer Erkrankung, die mit Novartis-Produkten behandelt wird, dann kontaktieren Sie uns, den medizinischen InfoService der Novartis Pharma, gerne unter:

☎ Telefon: 0911 - 273 12 100*
Fax: 0911 - 273 12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de
Live-Chat: www.chat.novartis.de

*Mo. – Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr

Novartis Pharma GmbH | Nürnberg

