

# Neurofilament light: een veelzijdige biomarker voor axonale schade

Neurofilament light: a multipurpose biomarker for axonal damage

dr. E.A.J. Willemse<sup>1,4,7</sup>, drs. I.M.W. Verberk<sup>2,4,6,7</sup>, prof. dr. ir. C.E. Teunissen<sup>3,4,5,7</sup>

## SAMENVATTING

Neurofilamenten zijn de intermediaire filamenten van het neuronale cytoskelet die vrijkomen in de hersenvloeistof en het bloed als axonen beschadigd raken. Neurofilament lichte keten (NfL) blijkt bij diverse neurologische aandoeningen een goede biomarker in hersenvloeistof te zijn voor axonale schade. Het bepalen van NfL als biomarker kan helpen bij zowel het stellen van de diagnose en prognose, als het bepalen van de respons op behandeling bij een breed scala aan aandoeningen waarbij axonale schade optreedt, zoals inflammatoire, neurodegeneratieve, traumatische, infectieuze of ischemische neurologische condities. Nauwkeurige meting van NfL in bloed is pas recentelijk mogelijk geworden na de ontwikkeling van de NfL-test op ultrasensitieve 'single molecule array'-technologie. De NfL-concentratie in bloed correleert sterk met de concentratie in hersenvloeistof. Aangezien het mogelijk is om de NfL-concentratie in bloed herhaaldelijk te meten doordat bloedafname laag-invasief en eenvoudig is, kan aan de hand van de NfL-concentratie in bloed de ziekteprogressie worden gevolgd. De beoogde toepassing van NfL als een bloedbiomarker voor een breed scala aan neurologische ziekten biedt interessante mogelijkheden voor de diagnostiek, het bepalen van de prognose en het monitoren van de therapierespons.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(2):47-52)

## SUMMARY

Neurofilaments are the intermediate filaments of the neuronal cytoskeleton that are released into the cerebrospinal fluid (CSF) and the blood when axons get damaged. Neurofilament light chain (NfL) was found to be a good CSF biomarker for axonal damage in various neurological disorders. Measuring NfL as biomarker in a wide range of conditions involving axonal damage, such as inflammatory, neurodegenerative, traumatic, infectious, or ischemic neurological conditions, can help with diagnosis, prognosis, and treatment response. Accurate measurement of NfL in blood has only recently become possible after the development of the ultrasensitive single molecule array technology. NfL values in blood correlate strongly with those in CSF. Moreover, blood allows for repeated measurements of NfL that facilitate monitoring of disease progression over time. NfL in blood could be applied as biomarker for a wide range of neurological diseases and offers interesting possibilities for diagnostic, prognostic and therapeutic response purposes.

<sup>1</sup>postdoc, <sup>2</sup>promovenda, <sup>3</sup>afdelingshoofd, <sup>4</sup>Neurochemisch laboratorium, <sup>5</sup>Biobank, <sup>6</sup>Alzheimercentrum, <sup>7</sup>Amsterdam UMC, locatie Vumc.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E.A.J. Willemse, Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Klinische Chemie, kamer PK2Br129, De Boelelaan 1117, 1081 HZ Amsterdam, tel.: 020 444 30 29, e-mailadres: e.willemse@amsterdamumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: EW meldt geen belangenconflict. IV heeft een onderzoekssubsidie ontvangen van Health-Holland voor samenwerking met het bedrijf Crossbeta Biosciences, wat ook in natura onderzoeksreagentia heeft verstrekt. CT is adviseur voor Roche, ontving onderzoeksreagentia in natura van ADxNeurosciences en Euroimmun, en heeft contractresearch en/of subsidies ontvangen van Probiobio, Biogen, Esai, Toyama, Janssen prevention center, Boehringer, AxonNeurosciences, EIP farma, Roche.

**Trefwoorden:** axonale schade, biomarker, bloed, diagnose, hersenvloeistof, neurofilament lichte keten, NfL, prognose, therapierespons.

**Keywords:** axonal damage, biomarker, blood, cerebrospinal fluid, diagnosis, neurofilament light, NfL, prognosis, therapy response.

ONTVANGEN 2 NOVEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 18 APRIL 2019.

## INLEIDING

Neurofilamenten zijn de intermediaire filamenten (ongeveer 10 nm in diameter) van het neuronale cytoskelet die zorgen voor behoud en onderhoud van de celstructuur en de groei van axonen. Van de 3 neurofilamentsubeenheden - de zware keten ('neurofilament heavy'; NfH), medium keten ('neurofilament medium'; NfM), en lichte keten ('neurofilament light'; NfL) - is de laatste het kerneiwit van de filamentcomplexen dat polymeren vormt met zowel NfH als NfM.<sup>1,2</sup> In een proefdiermodel bleek NfL een goede biomarker voor hersenschade en neurodegeneratieve aandoeningen.<sup>3,4</sup> Ook bij mensen komt NfL vrij in de hersenvloeistof ('cerebrospinal fluid'; CSF) als axonen beschadigd raken. Door de ontwikkeling van een goede ELISA voor NfL bleek deze marker diagnostische waarde te hebben voor een breed scala aan neurologische aandoeningen, zoals amyotrofe laterale sclerose (ALS), de ziekte van Parkinson, frontotemporale dementie (FTD) en multiple sclerose (MS).<sup>5-11</sup> De toepassing van NfL is echter breder dan alleen diagnostiek; NfL kan als marker van acute schade ook een rol hebben bij het voorspellen van ziekteprogressie en het bepalen van de therapierespons.

Recentelijk is de NfL-ELISA verder ontwikkeld tot een test met de ultragevoelige digitale ELISA-techniek ('single molecule array'; Simoa). Met deze test is het mogelijk om NfL ook accuraat in bloed te meten. De NfL-concentratie in bloed correleert sterk met de NfL-concentratie in CSF ( $r=0,8$ ).<sup>12</sup> Door deze evolutie in meettechniek kan de NfL-concentratie bij een patiënt nu laag-invasief en eenvoudig gemeten worden. Dit vergroot de mogelijkheden om longitudinale metingen uit te voeren. Met herhaalde bepalingen van de NfL-concentratie is aangetoond dat NfL een biomarker is voor onder andere therapierespons bij MS, ongunstige neurologische prognose na hartstilstand, ongunstige neurologische prognose bij neonaten na asfyxie tijdens de bevalling, en hersenschade ten gevolge van traumatisch letsel.<sup>13-17</sup>

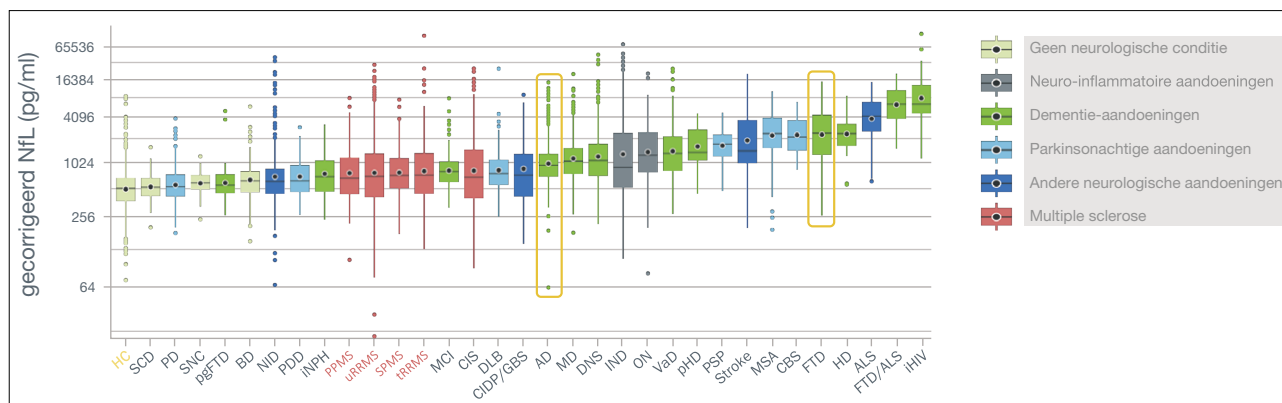
Dit artikel beschrijft de waarde van de biomarker NfL voor het stellen van de diagnose en prognose, en het bepalen van de therapierespons bij axonale schade. Het betrouwbaar meten van centraalzenuwstelseiwitten in bloed is een nieuw onderzoeksveld, waarbij de biomarker NfL veelbelovend blijkt en brede toepassingen kan hebben in het herkennen en voorspellen van hersenschade bij diverse aandoeningen.

## DIAGNOSTISCHE WAARDE VAN NFL

Vele studies naar neurofilamenten bij verschillende patiëntengroepen lieten zien dat NfL in CSF verhoogd is bij een breed scala van neurologische aandoeningen. Ook waren

er aanwijzingen dat de NfL-concentratie toeneemt met de leeftijd bij gezonde mensen. Bij patiënten, bijvoorbeeld met MS, was deze trend echter niet waarneembaar. Recentelijk is een meta-analyse uitgevoerd om vast te stellen wat de NfL-concentratie bij verschillende aandoeningen is.<sup>18</sup> Dit is met name relevant om te bepalen of NfL waarde heeft als biomarker in de differentiaaldiagnose. Het tweede doel was om vast te stellen wat het effect van leeftijd op de NfL-concentratie is, zowel bij gezonde personen als bij verschillende patiëntengroepen. Bijna alle studies naar de NfL-concentraties in CSF hebben gebruik gemaakt van dezelfde ELISA-reagentia, die ook in de NfL-Simoa gebruikt zijn. Daardoor konden de data van de afzonderlijke studies goed met elkaar worden vergeleken in de meta-analyse. De gegevens van 10.027 patiënten zijn met elkaar vergeleken (zie *Figuur 1*). Uit de analyse bleek dat de NfL-concentratie het hoogst was bij hiv-dementie, ALS, FTD-ALS en de ziekte van Creutzfeld-Jakob (CJD).<sup>18,19</sup> De toename van de NfL-concentratie bij patiënten met MS of de ziekte van Alzheimer ten opzichte van gezonde personen was minder uitgesproken, maar wel significant. Daarnaast liet de analyse een duidelijke stijging van de NfL-concentratie met de leeftijd zien bij gezonde personen en bij patiënten met langzaam progressieve neurodegeneratieve aandoeningen. Bij patiënten met acute aandoeningen zoals relapsing-remitting MS, FTD-ALS, multisysteematrofie of CJD (deze laatste was geen onderdeel van de meta-analyse) was deze toename niet zichtbaar.<sup>19</sup>

De relatieve toename van de NfL-concentratie in CSF was het hoogst bij ALS-patiënten. Interessant is dat deze sterke toename al waarneembaar is bij de eerste klinische symptomen, en de NfL-concentratie in zowel CSF als serum heeft hierbij een specificiteit en sensitiviteit rond 90%.<sup>20,21</sup> De concentraties blijken zeer hoog te zijn bij ALS-patiënten met symptomen die zijn gerelateerd aan beschadiging aan de centrale motorneuronen, en relatief lager wanneer de primaire symptomen samenhangen met beschadiging aan de perifere motorneuronen.<sup>20</sup> De NfL-concentraties zijn echter in beide groepen verhoogd ten opzichte van gezonde personen en patiënten met een andere motorneuraandoening.<sup>21</sup> Bij ALS zijn de concentraties echter constant hoog gedurende de ziekte. Er is dus geen verandering in relatie tot ziekteprogressie. Hoge concentraties zijn echter wel voorspellend voor een kortere tijd tot overlijden.<sup>22</sup> De NfL-concentratie zou bij ALS dus een objectieve bevestiging van de diagnose kunnen geven in een vroeg stadium en een snel-progressief ziektebeloop kunnen voorspellen. Ook bij FTD-patiënten was een sterke toename van de NfL-concentratie waarneembaar. Recente studies bij genetisch aangedane FTD-patiënten laten zien dat de NfL-con-



**FIGUUR 1.** De concentratie NfL in hersenvloeistof is verhoogd bij veel neurologische ziekten.<sup>18</sup>

HC=gezonde personen, SCD=subjectieve cognitieve achteruitgang, PD=ziekte van Parkinson, SNC=subjectieve neurologische klachten, pgFTD=presymptomatische genetische FTD, BD=bipolaire stoornis, NID=non-inflammatoire neurologische aandoeningen, PDD=PD dementia, INPH=idiopathische normale drukhydrocefalie, PPMS=primair progressieve MS, uRRMS=onbehandelde relapsing-remittende MS, SPMS=secundaire progressieve MS, tRRMS=behandelde relapsing-remittende MS, MCI=milde cognitieve stoornis, CIS=klinisch geïsoleerd syndroom, DLB=Lewy body-dementie, CIDP/GBS=chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en Guillain-Barrésyndroom, AD=ziekte van Alzheimer, MD=gemengde dementie, DNS=niet-gespecificeerde dementie, IND=inflammatoire neurologische stoornissen anders dan MS, ON=optische neuritis, VaD=vasculaire dementie, pHD=pre-manifeste ziekte van Huntington, PSP=progressieve supranucleaire parese, MSA=multipele systeematrofie, CBS=corticobasaal syndroom, FTD=frontotemporale dementie, HD=ziekte van Huntington, ALS=amyotrofe laterale sclerose, FTD/ALS=gecombineerde FTD en ALS, iHIV=hiv-dementie.

concentratie laag is bij mutatie dragers die nog geen symptomen hebben, maar toeneemt zodra symptomen zichtbaar zijn.<sup>23</sup> Draggers van een progranuline (PGRN)-mutatie zijn hierop een uitzondering; bij hen zijn de NfL-concentraties niet of slechts licht verhoogd in de symptomatische fase. NfL zou bij bepaalde vormen van familiale FTD dus een objectieve bevestiging kunnen geven van het symptomatisch worden van de aandoening.

In de meta-analyse werd ook bevestigd dat de NfL-concentraties hoger zijn bij patiënten met een atypische vorm van parkinsonisme dan bij patiënten met de ziekte van Parkinson (gemiddeld 3,5 keer hoger). Dit is relevant voor de differentiaaldiagnose.<sup>24</sup>

De NfL-concentraties bij psychiatrische aandoeningen zijn slechts beperkt onderzocht en niet meegenomen in de meta-analyse. Uit een eerste studie blijkt dat de NfL-concentratie verhoogd is bij patiënten met een bipolaire stoornis.<sup>25</sup>

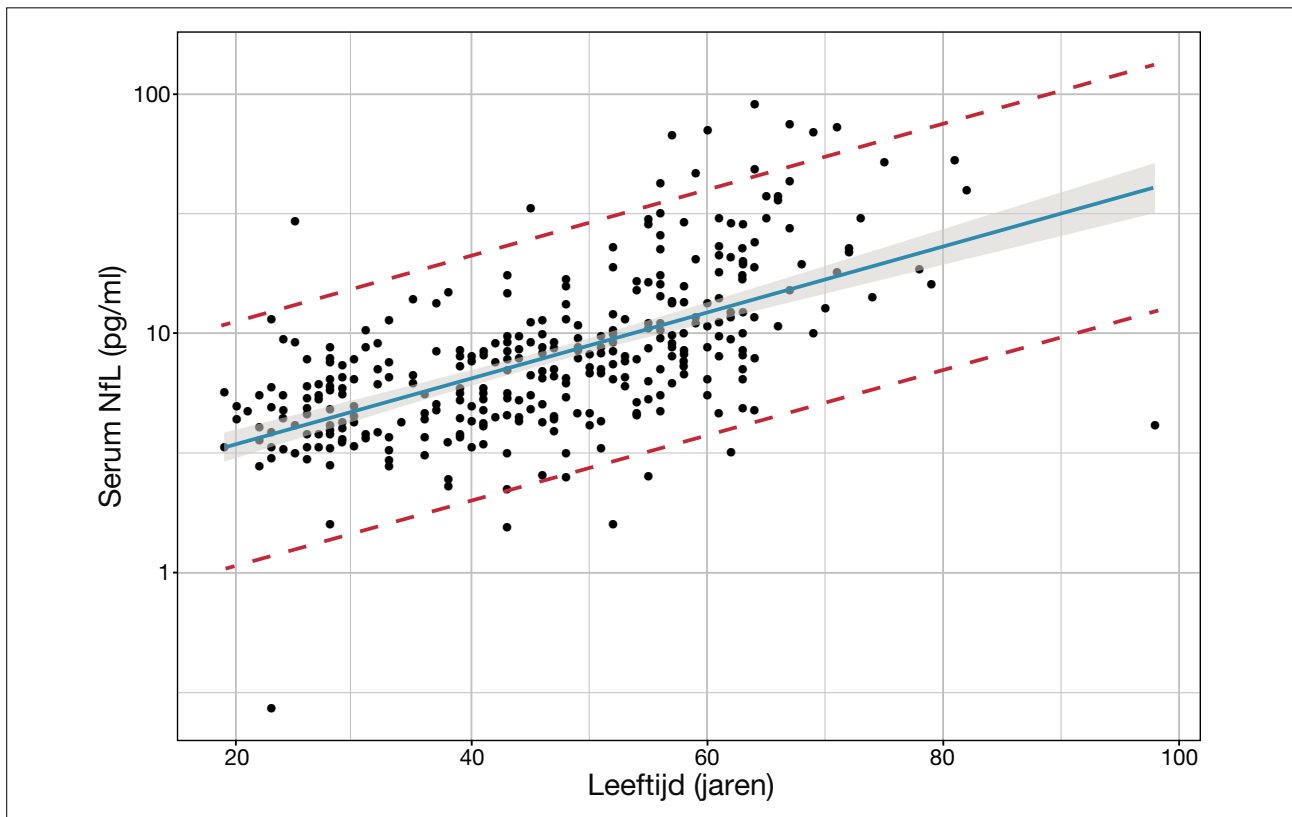
Op basis van de meta-analyse kan worden geconcludeerd dat NfL een marker is voor axonale schade bij een breed scala van ziekten, met mogelijk een diagnostische waarde bij hiv-dementie, ALS, FTD en in de differentiaaldiagnose van vormen van parkinsonisme.

## PROGNOSTISCHE WAARDE VAN NFL

Door de technologische vooruitgang kan NfL nu gevoelig worden gemeten in bloed, waardoor het herhaaldelijk me-

ten van NfL veel gemakkelijker is geworden. Longitudinale NfL-metingen kunnen inzicht geven in het verloop van de NfL-concentratie tijdens een progressieve neurologische ziekte. Daarmee kan bepaald worden of de NfL-concentratie waarde heeft als biomarker voor progressie van axonale schade. Tijdens de normale veroudering treedt een lichte toename van de NfL-concentratie op bij gezonde personen (zie *Figuur 2* op pagina 50).

De NfL-concentratie in plasma blijkt geen indicatie voor de ziekte van Alzheimer als een patiënt nog geen symptomen heeft, behalve bij familiale ziekte van Alzheimer.<sup>26</sup> De NfL-concentratie in plasma laat echter wel een correlatie zien met cognitie en met hippocampusatrofie bij gezonde ouderen. Hierbij was een hogere NfL-concentratie voorspellend voor een sterkere cognitieve achteruitgang.<sup>11,27,28</sup> De NfL-concentratie in plasma zou dus een waardevolle biomarker kunnen zijn om progressie van neurodegeneratie en cognitieve achteruitgang te monitoren en te voorspellen. Bij patiënten met primaire progressieve afasie of progressieve supranucleaire verlamming was de NfL-concentratie in serum eveneens gerelateerd aan de mate van achteruitgang.<sup>29,30</sup> Ook bij ALS was een hoge NfL-concentratie in serum voorspellend voor snellere ziekteprogressie en een kortere tijd tot overlijden.<sup>31</sup> Deze resultaten duiden erop dat de NfL-concentratie mogelijk een objectieve maat is voor ziekteprogressie bij verschillende aandoeningen.



**FIGUUR 2.** Referentiewaarden van de NfL-concentratie in serum bij gezonde personen in relatie tot de leeftijd. De blauwe regressielijn geeft de referentiewaarden in relatie tot de leeftijd van het huidige cohort weer met het 95%-betrouwbaarheidsinterval in grijs. De rode stippellijnen geven het 95%-predictie-interval weer: 95% van de nieuwe metingen bij gezonde personen zal binnen dit interval liggen.

Niet alleen bij neurodegeneratie, maar ook na een traumatische neurologische aandoening blijkt de NfL-concentratie een voorspellende waarde te hebben voor de uitkomst. Na ernstig traumatisch hersenletsel bleek de NfL-concentratie in serum vanaf dag 0 te stijgen en haar piek te bereiken op dag 12, die na een jaar weer genormaliseerd was. De NfL-concentratie op het moment van diagnose correleerde met klinische uitkomstmaten, zoals de pupilrespons en CT-scores volgens Marshall. De NfL-concentratie na 24 uur bleek een sterke voorspeller voor de uitkomst na 12 maanden (AUC=0,99).<sup>17</sup>

Bij contactsporters kan herhaaldelijk licht traumatisch hersenletsel optreden ten gevolge van een hersenschudding, wat ook terug te zien is in een toename van de NfL-concentratie in serum gedurende het sportseizoen.<sup>32</sup> De hoogte van de NfL-concentratie in serum was voorspellend voor herstel van het postcommotieel syndroom (PCS), een veelvoorkomend syndroom bij contactsporters dat gekarakteriseerd wordt door lang aanhoudende klachten na een hersenschudding. Een hogere NfL-concentratie was gerelateerd aan een PCS dat langer dan 6 dagen duurde.<sup>33</sup> Na licht hoofdletsel bij contactsporters, niet gediagnosticeerd als hersenschudding, was de NfL-concentratie in serum echter

niet verhoogd, terwijl de serumconcentraties van andere neuronale en axonale markers (Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 en Tau) wel verhoogd waren.<sup>34,35</sup> NfL is dus een dynamische biomarker die veelbelovend lijkt voor het voorspellen en monitoren van herstel na (licht) traumatisch hersenletsel.

Een andere toepassing van de NfL-concentratie als biomarker is het bepalen van de prognose van patiënten die na een hartstilstand in coma zijn op de afdeling Intensive Care.<sup>36</sup> Omdat de NfL-concentratie bij deze patiënten extreem hoog is, was onderzoek naar de voorspellende waarde van NfL voor de prognose al mogelijk voordat de Simoa beschikbaar was. Gebleken is dat de NfL-concentratie de prognose na hartstilstand goed kan voorspellen, beter dan de veelgebruikte Glasgow-comaschalen en de concentratie neuronspecifiek enolase.<sup>36</sup>

Bij patiënten met perifere neuropathieën is de NfL-concentratie in serum eveneens verhoogd ten opzichte van gezonde personen. Deze NfL-concentraties correleren met de ziekteactiviteit.<sup>37,38</sup> De NfL-concentratie in serum bleek voor deze aandoeningen zelfs betrouwbaarder voor het monitoren van ziekteactiviteit dan de NfL-concentratie in CSF.<sup>37</sup> Longitudinale vervolgstudies zullen moeten uitwijzen of NfL in se-

rum ook bruikbaar is voor het voorspellen van axonale schade bij perifere neuropathieën. In een muismodel is aangetoond dat de NfL-concentratie in serum verhoogd is bij perifere neuropathie ten gevolge van chemotherapie, wat suggereert dat NfL in serum als biomarker voor zenuwschade na chemotherapie zou kunnen dienen.<sup>39</sup>

Perinatale asfyxie bij pasgeborenen kan leiden tot cerebrale schade. De NfL-concentratie in serum lijkt bij deze aandoening een voorspellende waarde te hebben voor de uitkomst na koeltherapie: een hoge NfL-concentratie kwam overeen met een ongunstige MRI-uitslag.<sup>14</sup>

Kortom, bij vrijwel alle neurologische aandoeningen waarbij de NfL-concentratie verhoogd is als marker voor axonale schade, is een hoge concentratie voorspellend voor een snellere achteruitgang en een slechtere prognose.

## NFL ALS MARKER VOOR THERAPIE-RESPONS

Voor MS bestaan inmiddels verschillende effectieve behandelingen en in klinische trials zijn veel gegevens en bloed verzameld. Ook zijn er gegevens van patiënten gedurende de behandeling in de praktijk verzameld. Dit is een interessante uitgangspositie voor het bestuderen van de relatie tussen de NfL-concentratie in plasma en de therapierespons. Eerder was reeds vastgesteld dat de NfL-concentratie in CSF afneemt tijdens behandeling met tweedelijnsmiddelen, zoals natalizumab en fingolimod. Door de sterke correlatie tussen de NfL-concentratie in CSF en in bloed was de verwachting dat deze afname ook zichtbaar zou zijn in bloed, en dat bleek inderdaad het geval.<sup>40</sup> Grote studies naar injecteerbare eerstelijnsmedicatie laten een zelfde effect zien.<sup>41</sup>

De vraag is of en hoe de NfL-concentratie ingezet kan worden in de dagelijkse praktijk. Effecten van de behandelingen op de NfL-concentratie waren al te zien na 6 maanden, dus de NfL-concentratie zou een objectieve marker voor therapierespons kunnen zijn. Daarbij was de NfL-concentratie significant verhoogd 2 maanden na het ontstaan van een laesie (zoals zichtbaar op MRI). Interessanter is echter de constatering dat de NfL-concentratie al verhoogd was 1 maand voordat nieuwe laesies zichtbaar werden op MRI en zonder dat klinische symptomen optraden.<sup>42</sup> Ook bij een eerste klinische gebeurtenis, zoals klinisch geïsoleerd syndroom (CIS), is een verhoogde NfL-concentratie geassocieerd met een verhoogd risico op een relaps tijdens de volgende 2 jaar.<sup>43</sup> NfL zou dus een marker kunnen zijn die subklinische axonale beschadiging en laesievorming kan voorspellen. Tevens is gebleken dat NfL zowel de corticale en ruggenmergatrofie als de achteruitgang op EDSS-scores in de 2-5 jaar na de meting goed kan voorspellen, onafhankelijk van en beter dan de mate van ziekteactiviteit op MRI.<sup>15</sup>

Dit onderstreept het nut om met NfL-bepalingen axonale schade te monitoren, in aanvulling op MRI-parameters die vaak een combinatie van verschillende processen weerspiegelen. De hypothese is dat een afname van de NfL-concentratie voorspellend is voor een lagere ziekteactiviteit op lange termijn.

Voordat NfL daadwerkelijk ingezet kan worden in de klinische praktijk, moeten een aantal vragen nog worden beantwoord: Wat is de voorspellende waarde op individueel niveau? Wat is een betekenisvolle afname van de concentratie, of juist gebrek aan afname, waardoor besloten kan worden over te stappen op een andere therapie? Is een stabiele, hoge NfL-concentratie gedurende 6 maanden bijvoorbeeld aanleiding om op een andere therapie over te stappen? Een andere belangrijke vraag is of er gecorrigeerd moet worden voor variatie. De NfL-concentratie neemt toe met de leeftijd, behalve bij MS-patiënten, dus een correctie voor veroudering ligt voor de hand. Aangezien de NfL-concentratie verandert bij allerlei vormen van neurologische schade, is het ook relevant om eventuele comorbiditeit uit te sluiten voordat besloten wordt op een andere therapie over te stappen. Daarnaast is het mogelijk dat andere factoren, zoals alcoholinname, van invloed zijn op de NfL-concentratie.

De bevindingen uit de studies met eerste- en tweedelijnsbehandeling bij MS zijn waarschijnlijk ook relevant voor andere aandoeningen, waaronder de ziekte van Alzheimer. In een diermodel voor de ziekte van Alzheimer (het APP-muismodel) bleek de NfL-concentratie verlaagd te zijn wanneer BACE, het APP-knippende enzym dat verantwoordelijk is voor de (toxische) amyloid bèta(42)-productie, geremd werd. Het is dus mogelijk dat de NfL-concentratie ook voor andere neurologische aandoeningen als parameter kan dienen om de effectiviteit van een behandeling vast te stellen. Het meten van NfL in CSF is waarschijnlijk gevoeliger voor het detecteren van ziektegerelateerde veranderingen bij verschillende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel dan het meten van NfL in bloed. Bloedmeting heeft echter meerdere voordelen ten opzichte van een meting in CSF, zeker bij herhaalde afname voor het bepalen van een therapierespons. Voordat de NfL-concentratie in bloed als biomarker voor therapierespons kan worden opgenomen in richtlijnen, is aanvullend experimenteel bewijs nodig omtrent de afkapwaarden van een klinisch relevant effect.

## CONCLUSIE

De kennis over de klinische waarde van het bepalen van NfL in de neurologie groeit snel. De resultaten uit klinisch en experimenteel onderzoek laten zien dat NfL diagnostische waarde heeft bij vrijwel alle neurologische aandoeningen, omdat de NfL-concentratie bij patiënten met deze aan-

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 'Neurofilament light' (NfL) is een algemene biomarker voor axonale schade.**
- 2 Nieuwe ontwikkelingen maken gevoelige NfL-metingen in bloed mogelijk, die sterk correleren met waarden in hersenvloeistof.**
- 3 Een meta-analyse toonde een toename van de NfL-concentratie aan bij een groot aantal neurologische aandoeningen.**
- 4 NfL heeft waarde als biomarker voor ziekteprogressie en respons op therapie op groepsniveau bij MS, en mogelijk bij andere neurologische aandoeningen.**
- 5 NfL-bepaling heeft waarschijnlijk klinische meerwaarde voor de individuele patiënt, in het bijzonder bij MS, maar dit wordt nog verder onderzocht.**

doeningen verhoogd is ten opzichte van gezonde personen. Een meta-analyse heeft de toename van de NfL-concentratie bij verschillende neurologische ziektebeelden inzichtelijk gemaakt en liet de grootste toename zien bij hiv-dementie, ALS en FTD. De NfL-concentratie heeft een sterk voorspellende waarde voor de neurologische uitkomst na traumatisch hersenletsel of hartstilstand. Ook is de NfL-concentratie een objectieve maat voor therapierespons bij MS. Studies tot nu toe hebben vooral verschillen in NfL-concentraties op groepsniveau laten zien, maar het uiteindelijke doel is om met de NfL-meting een hulpmiddel te bieden voor klinische beslissingen voor de individuele patiënt. Hiertoe is het noodzakelijk om referentiewaarden voor de NfL-concentratie vast te stellen voor de relevante differentiaaldiagnoses. Studies naar de natuurlijke fluctuaties van de NfL-concentratie bij afzonderlijke patiënten worden uitgevoerd. De NfL-bloedtest is aan te vragen bij de afdeling Klinische Chemie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Het benodigde aanvraagformulier is te vinden via: <https://www.vumc.nl/zorg/informatie-voor-professionals/klinische-chemie-voor-professionals/formulieren-klinische-chemie.htm>.

## REFERENTIES

1. Lee MK, et al. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:187-217.
2. Petzold A. *J Neurol Sci* 2005;233:183-98.
3. Karlsson JE, et al. *J Neurochem* 1991;57:1437-44.
4. Bacioglu M, et al. *Neuron* 2016;91:56-66.
5. Rosengren LE, et al. *J Neurochem* 1996;67:2013-8.
6. Hall S, et al. *Arch Neurol* 2012;69:1445-52.
7. Magdalinou NK, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1240-7.
8. Teunissen CE, et al. *Mult Scler J* 2012;18:552-6.
9. Meeter LH, et al. *Neurology* 2018;90:e1231-e1239.
10. Goossens J, et al. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:31.
11. Idland AV, et al. *Neurobiol Aging* 2017;49:138-44.
12. Kuhle J, et al. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1655-61.
13. Toorell H, et al. *J Matern Neonatal Med* 2018;31:2468-72.
14. Shah DK, et al. *Front Neurol* 2018;9:86.
15. Barro C, et al. *Brain* 2018;141:2382-91.
16. Rosén C, et al. *Resuscitation* 2014;85:227-32.
17. Shahim P, et al. *Sci Rep* 2016;6:36791.
18. Bridel C, et al. *JAMA Neurol* 2019 Jun 17. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1534. [Epub ahead of print].
19. Kanata E, et al. *J Clin Neurosci* 2019;60:124-7.
20. Gaiani A, et al. *JAMA Neurol* 2017;74:525-32.
21. Feneberg E, et al. *Neurology* 2018;90:e22-30.
22. Skillbäck T, et al. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2017;18:397-403.
23. Meeter LH, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:623-36.
24. Hansson O, et al. *Neurology* 2017;88:930-7.
25. Jakobsson J, et al. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2349-56.
26. Preische O, et al. *Nat Med* 2019;25:277-83.
27. Chatterjee P, et al. *J Alzheimers Dis* 2018;63:479-87.
28. Mattsson N, et al. *JAMA Neurol* 2017;74:557-66.
29. Steinacker P, et al. *Neurology* 2017;88:961-9.
30. Rojas JC, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:216-25.
31. Steinacker P, et al. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* 2017;18:112-9.
32. Oliver JM, et al. *J Neurotrauma* 2016;33:1784-9.
33. Shahim P, et al. *Neurology* 2017;88:1788-94.
34. Joseph JR, et al. *J Neurosurg* 2018 Jul 3:1-7.
35. Posti JP, et al. *J Neurotrauma* 2019;36:2178-89.
36. Moseby-Knappe M, et al. *JAMA Neurol* 2019;76:64-71.
37. Mariotto S, et al. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23:174-7.
38. Sandelius Å, et al. *Neurology* 2018;90:e518-24.
39. Meregalli C, et al. *Exp Neurol* 2018;307:129-32.
40. Disanto G, et al. *Ann Neurol* 2017;81:857-70.
41. Kuhle J, et al. *Neurology* 2019;92:e1007-15.
42. Novakova L, et al. *Neurology* 2017;89:2230-7.
43. Sellebjerg F, et al. *Mult Scler J* 2019;25:1444-51.