

Zbl Arbeitsmed 2022 · 72:129–132
<https://doi.org/10.1007/s40664-022-00457-x>
Eingegangen: 16. Juni 2021
Angenommen: 21. Januar 2022
Online publiziert: 7. März 2022
© Der/die Autor(en) 2022



G. M. Oremek¹ · K. Passek¹ · M. Braun² · J. Droege² · D. Ohlendorf²

¹ Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

² Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Neurofilament-Leichtketten (NFL) als prognostischer Biomarker in der Diagnostik der multiplen Sklerose

Die Bestimmung von Neurofilament-Leichtketten (NFL) im Serum ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik der multiplen Sklerose (MS) und liefert wertvolle Aussagen zur Diagnosefindung, die durch Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgt [4, 49].

Somit gliedert sich die vorliegende Übersicht über die NFL als prognostischer Biomarker in der Diagnostik der MS in die Serie „Biomarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* ein [15, 41, 42, 45]. Diese basiert auf Grundlagen der „S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“, der „S1-Leitlinie zur Pädiatrischen Multiplen Sklerose“, der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments“ und des „Rates über In-vitro-Diagnostika“ sowie der Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ [9, 11, 20, 32–34, 43].

Das Krankheitsbild multiple Sklerose

Multiple Sklerose stellt die häufigste chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit einer Prävalenz von über 2 Mio. Menschen weltweit dar [1–4, 34, 35]. Dabei greift das fehlgeleitete Immunsystem die eigenen Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark an. Sie ist charakterisiert durch vollständig oder teilweise reversi-

ble Episoden neurologischer Symptome, welche typischerweise Tage oder Wochen andauern können. Zu diesen zählen die monokuläre Blindheit aufgrund der Neuritis optica, eine Schwäche der Extremitäten oder sensible Ausfälle aufgrund der transversen Myelitis sowie eine mögliche Ataxie im Rahmen einer Kleinhirnläsion [39–42, 49, 53–55].

Zu den häufigsten Symptomen der MS-Erkrankung zählen:

- Muskelschwäche, Gesichtslähmungen, Muskelverkrampfungen
- Lähmung von Extremitäten
- Sprechstörungen mit undeutlicher, verwaschener Sprache
- Gleichgewichtsstörungen
- Schluckstörung
- Empfindungsstörungen wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Ameisenlaufen
- Fatigue
- Sehstörungen
- Depressionen
- Blasenstörungen
- Inkontinenz
- Mastdarmstörungen
- Kognitive Störungen
- Konzentrationsstörungen

Verlaufsformen der MS

Verlaufsformen der MS kann man in 3 Formen einteilen:

1. Schubförmige remittierende Form
2. Sekundäre chronische progrediente Form

3. Primär-chronische progrediente Form

Von allen Betroffenen haben 85 % einen schubartigen Verlauf.

Nach etwa 10–20 Jahren geht die häufigste schubförmig-remittierende Form meist in eine sekundär-progrediente Form über, wobei ca. 15 % von einer primär-progredienten Form betroffen sind [4, 21–25, 35, 56, 57]. Etwa 75 % der Betroffenen sind Frauen, wobei Personen mit einem erkrankten erstgradig Verwandten ein Erkrankungsrisiko von 2–4 % aufweisen (Risiko der Allgemeinbevölkerung: 0,1 %) und Zwillinge eine Konkordanz von 30–50 % haben [4, 7, 35]. Die Prävalenz der MS hat von 2008 mit 30 pro 100.000 Einwohner bis 2013 mit 33 pro 100.000 Einwohner zugenommen [2, 44, 50]. Die höchsten Prävalenzen finden sich in Nordamerika (140 pro 100.000) und in Europa (108 pro 100.000); die niedrigsten in Afrika südlich der Sahara (2,1 pro 100.000) und in Ostasien (2,2 pro 100.000; [2, 5–8]).

Studien zeigten, dass mehr als 200 Genvarianten, die sehr häufig die Immunantwort betreffen, das Erkrankungsrisiko erhöhen [2, 4, 16–19, 35, 45, 46, 51, 52].

Eine gesteigerte Inzidenz findet sich in gemäßigten Klimazonen, was Ausdruck einer saisonalen Sonnenlichtexposition sein kann, wobei sich der Vitamin-D-Spiegel verändert [2, 32]. Neben den genetischen Faktoren werden auch

Pathogene, welche hauptsächlich in dieser Region auftreten, wie Tabakexposition, Übergewicht und Mononukleose, auch im Rahmen eines molekularen Mikrikries, diskutiert [1, 2, 5–8, 32, 35]. Im Mausmodell scheint dem intestinalen Mikrobiom eine große Rolle zuzukommen [36]. In Studien werden außerdem die chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz, Impfungen gegen Hepatitis B und Tetanus, Immunisationen, organische Lösungsmittel, das Homocystein im Serum, traumatische Verletzungen und die Bleiexposition diskutiert [2, 9, 18, 19, 26–30, 38, 39, 41, 43, 45].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt eine genaue und frühe Diagnostik durch Aufnahme von Schichtbildern. Dadurch lassen sich Entzündungsherde bzw. geschädigte Nervenzellen gut darstellen [31, 35, 48, 50]. Betroffen sind die graue und weiße Substanz, der Hirnstamm, das Rückenmark und der Nervus opticus, wobei zur Diagnosestellung auch eine zeitliche Dissemination vorhanden sein muss [4, 7, 10, 13, 20, 26, 34]. Die Ursache der Entstehung der MS liegt im genetischen Bereich und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie Umwelt, geographische Lage, Sonneneinstrahlung. Nordeuropa und Nordamerika haben die höchsten Erkrankungsraten.

Die klonale Expansion der Immunglobulin-produzierenden B- und Plasmazellen im ZNS resultiert in den charakteristischen nachweisbaren oligoklonalen Banden im Rahmen der Liquoruntersuchung [12, 15, 20, 30, 32, 35].

Der Biomarker NFL im Liquor und im Serum scheint vielversprechend axonale pathologische Prozesse anzuzeigen [30, 35–40, 43–45].

Referenzbereiche

NfL im Serum liegt bei 80 % der Kontrollpatienten zwischen 2 und 35 pg/ml. NFL im Liquor liegt bei 80 % der Kontrollpatienten zwischen 62 und 553 pg/ml. Eine NFL-Konzentration von über 500 pg/ml im Liquor gibt einen Hinweis auf ein Frühstadium der MS [11, 13, 14, 27, 28, 30, 31, 35].

Biochemie von NFL

Das Strukturprotein NFL mit einer Molmasse von 68 kDa stellt eine der Hauptkomponenten des Zytoskeletts von Neuronen dar und ermöglicht strukturelle Stabilität sowie schnelle Reizweiterleitung [20, 30, 35, 50].

Bei axonalen Schäden des zentralen oder peripheren Nervensystems wird NFL im Liquor und Serum nachweisbar, wobei die Konzentrationen im Serum deutlich niedriger sind [3, 16, 27, 28, 31, 34–36]. Es findet sich keine statistisch signifikante Geschlechterdifferenz. Allerdings steigt die Konzentration im Serum pro Jahr um ca. 2,2 % an, was mit der natürlichen Nervendegeneration im Alter erklärbar ist [3, 27]. Genau festgelegte altersspezifische Grenzwerte sind zurzeit noch nicht definiert, wobei z. B. die mediane NFL-Konzentration im Serum (in einer Studie von 2017) 22,9 pg/ml betrug [3, 10]. Der Nachweis erfolgt mittels ELISA („enzyme-linked immunosorbent“; [3, 31, 35]).

Die Neurofilament-Konzentration ist bei schnell fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankungen erhöht [30, 35, 50].

Erhöhte Konzentrationen des Biomarkers NFL finden sich z. B. bei der amyotrophen Lateralsklerose, neurodegenerativen (frontotemporale Demenz, Chorea Huntington), ischämischen oder entzündlichen Erkrankungen, traumatischen Verletzungen und akuten Gehirn- oder Rückenmarkschäden sowie bei psychiatrischen Funktionsstörungen und kognitiv eingeschränkten humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Patienten [3, 14, 27, 28, 30, 50].

Bezüglich der MS stellt NFL einen dringend benötigten Biomarker dar, dessen Konzentration bei MS-Patienten nicht nur signifikant höher ist als bei gesunden Personen, sondern mit dem Auftreten von fokalen Läsionen im Gehirn und Rückenmark korreliert, welche durch die MRT dargestellt werden [30, 49].

Die Bestimmung ist besonders nützlich bei klinisch stummen Erkrankungsverläufen und auch, wenn klinische Veränderungen schwierig zu interpretieren sind [15, 41].

Zbl Arbeitsmed 2022 · 72:129–132
<https://doi.org/10.1007/s40664-022-00457-x>
 © Der/die Autor(en) 2022

G. M. Oremek · K. Passek · M. Braun ·
 J. Droegge · D. Ohlendorf

Neurofilament-Leichtketten (NFL) als prognostischer Biomarker in der Diagnostik der multiplen Sklerose

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht zum Biomarker Neurofilament-Leichtketten (NFL) wird im Rahmen der Serie „Biomarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert. Das NFL ist ein Serummarker in der Diagnostik der multiplen Sklerose. NFL eignet sich als Marker zur Therapie-, Verlaufs- und Rezidivkontrolle von multipler Sklerose. Hier zeigt dieser eine hohe Sensitivität und Spezifität.

Schlüsselwörter

Neurofilament-Leichtketten · Multiple Sklerose · Immunsystem · Magnetresonanztomographie · Liquordiagnostik

Neurofilament light chains (NFL) as prognostic biomarker in the diagnostics of multiple sclerosis

Abstract

This overview of the biomarker neurofilament light chains (NFL) is published as part of the “Biomarker” series of the *Central Journal for Occupational Medicine, Occupational Safety and Ergonomics*. The NFL is a serum marker used in the diagnostics of multiple sclerosis. The NFL is suitable as a marker for treatment, progression and recurrence monitoring of multiple sclerosis. Here it shows a high sensitivity and specificity.

Keywords

Neurofilament light chains · Multiple sclerosis · Immune system · Magnetic resonance imaging · Cerebrospinal fluid diagnostics

Studien gehen bei hohen NFL-Konzentrationen im Liquor von einem schlechten Langzeitverlauf aus [15, 30, 35]. Während einer Therapie sinken die Konzentrationen in den Normbereich, sodass NFL die Erkrankungsaktivität,

die Krankheitsprogression und die Therapieeffizienz reflektiert [13, 15, 40, 47].

In Studien scheint NFL hilfreich bei der Differenzialdiagnose der amyotrophen Lateralsklerose zu sein, wobei eine niedrigere Konzentration ein Zeichen für einen prognostisch milderen Krankheitsverlauf sein kann [15]. Nach einem Herzstillstand eignet sich NFL als wertvoller prognostischer Marker für das neurologische Langzeitresultat [27, 34].

Indikation zur Bestimmung von NFL

Unter folgenden Bedingungen ist die Indikation der NFL-Bestimmung gegeben:

- Diagnosesicherung, Prognose und Therapiemonitoring von MS
- Erkennung einer Erkrankungsprogredienz
- Früherkennung eines Erkrankungsrückfalls
- Differenzialdiagnose der amyotrophen Lateralsklerose
- Neurologischer Outcome-Marker nach Herzstillstand

Analog zu anderen Biomarkern ist die Bestimmung von NFL aufgrund der zu geringen Spezifität und Sensitivität sowie eines geringen positiven prädiktiven Wertes nicht als Screening-Untersuchung asymptomatischer Patienten in Check-up-Untersuchungen geeignet, sondern sollte nur bei bereits vorliegenden neurologischen Erkrankungen in Verbindung mit anderen Untersuchungen angewendet werden [3, 4, 26–30, 33–36, 41]. Zukünftige Studien sollten nach einer systematischen Erfassung der bereits publizierten Daten durch bibliometrische [56, 57] und metaanalytische [45, 56] Verfahren auf der Basis molekularbiologischer [39, 40] und biochemischer [30, 35] Methoden neue Aspekte der Thematik erforschen.

Ausblick

Werden die unterschiedlichsten Aspekte der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wie sie aktuell im *Zentralblatt für Arbeitsmedizin* publiziert und diskutiert werden, betrachtet, so wird klar, dass NFL-Bestimmungen keine Berechtigung im Rah-

men von Managerchecks im Kontext der Arbeitswelt haben, wohl aber im Bereich der Neurologie.

Fazit für die Praxis

- Der Biomarker Neurofilament-Leichtketten (NFL) eignet sich zur Diagnose, Therapie-, Verlaufs- und Progresskontrolle der multiplen Sklerose und zeigt häufig Progresse an, bevor diese überhaupt klinisch oder radiologisch detektierbar sind.
- Es besteht in der Regel eine gute Korrelation der Werte zum klinischen Verlauf unter medikamentöser Therapie.
- Erhöhte Konzentrationen vor einer Behandlung können auf eine schlechte Prognose hindeuten.
- In der Primärdiagnostik ist die Bestimmung von NFL in Kombination mit der Magnetresonanztomographie einsetzbar.
- Die Konzentrationen sind bei vielen verschiedenen Krankheiten erhöht, wie u. a. bei der amyotrophen Lateralsklerose, neurodegenerativen (frontotemporale Demenz, Chorea Huntington), ischämischen oder entzündlichen Erkrankungen, traumatischen Verletzungen und akuten Gehirn- oder Rückenmarkschäden sowie bei psychiatrischen Funktionsstörungen und kognitiv eingeschränkten humanen Immundefizienz-Virus(HIV)-Patienten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. M. Oremek
Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt
Theodor Stern Kai 7, Haus 9B, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
gerhardmaximilian.oremek@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.M. Oremek, K. Passek, M. Braun, J. Droege und D. Ohlendorf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ascherio A, Munch M (2000) Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 11:220–224
2. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E et al (2015) Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 14:263–273
3. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H et al (2019) Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1534>
4. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F et al (2017) Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 389:1336–1346
5. Brüggmann D, Richter T, Klingelhöfer D, Gerber A, Bundschuh M, Jaque J, Groneberg DA (2016) Global architecture of gestational diabetes research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Nutr J* 15:36
6. Brüggmann D, Mäule LS, Klingelhöfer D, Schöffel N, Gerber A, Jaque JM, Groneberg DA (2016) World-wide architecture of osteoporosis research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Climacteric* 19(5):463–470
7. Brüggmann D, Wagner C, Klingelhöfer D, Schöffel N, Bendels M, Louwen F, Jaque J, Groneberg DA (2017) Maternal depression research: socioeconomic analysis and density-equalizing mapping of the global research architecture. *Arch Womens Ment Health* 20(1):25–37
8. Brüggmann D, Löhlein LK, Louwen F, Quarcoo D, Jaque J, Klingelhöfer D, Groneberg DA (2015) Caesarean section—a density-equalizing mapping study to depict its global research architecture. *Int J Environ Res Public Health* 12(11):14690–14708
9. Bundesärztekammer (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. *Dtsch Arztebl* 111:A1583–A1618

10. Bundschuh M, Groneberg DA, Klingelhofer D, Gerber A (2013) Yellow fever disease: density equalizing mapping and gender analysis of international research output. *Parasit Vectors* 6:331
11. Cai L, Huang J (2018) Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14:2241–2254
12. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC et al (2017) Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 140:527–546
13. Degelman ML, Herman KM (2017) Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* 17:207–216
14. Demicheli V, Rivetti A, Di Pietrantonj C et al (2003) Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: evidence from a systematic review. *J Viral Hepat* 10:343–344
15. Disanto G, Barro C, Benkert P et al (2017) Serum Neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 81:857–870
16. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G et al (2015) Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem* 61:809–820
17. Eisenhawer C et al (2017) Migrating pleural plaque in a patient with asbestos induced pleural disease: a case report. *J Occup Med Toxicol* 12:25
18. Eynott PR, Paavolaainen N, Groneberg DA, Noble A, Salmon M, Nath P, Leung SY, Chung KF (2003) Role of nitric oxide in chronic allergen-induced airway cell proliferation and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 304(1):22–29
19. Fricke R, Uibel S, Klingelhofer D, Groneberg DA (2013) Influenza: a scientometric and density-equalizing analysis. *BMC Infect Dis* 13:454
20. Gaiani A, Martinelli I, Bello L (2017) Diagnostic and prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: neurofilament light chain levels in definite subtypes of disease. *JAMA Neurol* 74:525–532
21. Gerber A, Jaeger M, Groneberg DA (2017) Editorial: Tumormarker in der Vorsorge? *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie* 67(4):199–200
22. Gerber A, Klingelhofer D, Groneberg DA, Bundschuh M (2014) Silicosis: geographic changes in research: an analysis employing density-equalizing mapping. *J Occup Med Toxicol* 9(1):2
23. Groneberg DA, Weber E, Gerber A, Fischer A, Klingelhofer D, Brüggmann D (2015) Density equalizing mapping of the global tuberculosis research architecture. *Tuberculosis (Edinb)* 95(4):515–522
24. Groneberg DA, Rolle S, Bendels MHK, Klingelhofer D, Schöffel N, Bauer J, Brüggmann D (2019) A world map of evidence-based medicine: density equalizing mapping of the Cochrane database of systematic reviews. *PLoS ONE* 14(12):e226305
25. Groneberg DA, Döring F, Nickolaus M, Daniel H, Fischer A (2001) Expression of PEPT2 peptide transporter mRNA and protein in glial cells of rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 304(3):181–184
26. Gul SS, Huesgen KW, Wang KK et al (2017) Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med Hypotheses* 105:34–47
27. Håkansson I, Tisell A, Cassel P et al (2017) Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 24:703–712
28. Hawkes CH (2007) Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 13:610–615
29. Heppert W, Peiser C, Cryer A, Dinh QT, Zweng M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA (2002) Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. *J Occup Environ Med* 44(10):924–929
30. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S (2006) Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 67:212–215
31. Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Schmidt M et al (2016) Klinisch-epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. *Onkologie* 22:61–78
32. Howard J, Trevick S, Younger DS (2016) Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 34:919–939
33. In-Vitro-Diagnostika EPURÜ (2009) Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika
34. Kamińska J, Koper OM, Piechal K et al (2017) Multiple sclerosis—etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 71:551–563
35. Kuhle J, Barro C, Andreasson U (2016) Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 54:1655–1661
36. Landtblom AM, Flodin U, Söderfeldt B et al (1996) Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. *Epidemiology* 7:429–433
37. Laupacis A, Lillie E, Dueck A et al (2011) Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 183(16):E1203–12
38. Lunny CA, Fraser SN, Knopp-Sihota JA (2014) Physical trauma and risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Sci* 336:13–23
39. Martínez-Sernández V, Figueiras A (2013) Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production. *J Neurol* 260:1951–1959
40. Mutter J (2011) Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European commission. *J Occup Med Toxicol* 6(1):2
41. Neurologie L (2014) S2e-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (AWMF-Register-Nummer: 030/050)
42. Pädiatrie L (2016) S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose (AWMF-Register-Nummer: 022/014)
43. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE et al (2013) The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler* 19:162–166
44. Pfeil U, Kuncova J, Brüggmann D, Paddenberg R, Rafiq A, Henrich M, Weigand MA, Schlüter KD, Mewe M, Middendorff R, Slavikova J, Kummer W (2014) Intrinsic vascular dopamine—a key modulator of hypoxia-induced vasodilatation in splanchnic vessels. *J Physiol* 592(8):1745–1756
45. Piehl F, Kockum I, Khademi M et al (2018) Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Mult Scler* 24:1046–1054
46. Phuyal P, Kramer IM, Klingelhofer D, Kuch U, Madeburg A, Groneberg DA, Wouters E, Dhimal M, Müller R (2020) Spatiotemporal distribution of Dengue and Chikungunya in the Hindu Kush Himalayan Region: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 17(18):6656
47. Quarcoo D, Brüggmann D, Klingelhofer D, Groneberg DA (2015) Ebola and its global research architecture—need for an improvement. *PLoS Negl Trop Dis* 9(9):e4083
48. Rana OR, Schröder JW, Baukloh JK et al (2013) Neurofilament light chain as an early and sensitive predictor of long-term neurological outcome in patients after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 168:1322–1327
49. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018) Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 378:169–180
50. Ritter A, Friemel A, Kreis NN, Hoock SC, Roth S, Kielland-Kaisen U, Brüggmann D, Solbach C, Louwen F, Yuan J (2018) Primary cilia are dysfunctional in obese adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Reports* 10(2):583–599
51. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB, Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (2002) Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 59:1837–1843
52. Seidler A, Euler U, Müller-Quernheim J, Gaede KI, Latza U, Groneberg D, Letzel S (2012) Systematic review: progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med (Lond)* 62(7):506–513
53. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A (2006) Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 59:499–503
54. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K et al (2017) Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5(1):e422
55. Warren SA, Olivo SA, Contreras JF et al (2013) Traumatic injury and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 40:168–176
56. Zhu Y, Liu HN, Zhang CD et al (2009) Meta-analysis on relationship between hyperhomocysteinemia and multiple sclerosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 89:3055–3057
57. Zwischenberger BA, Beasley MM, Davenport DL et al (2013) Meta-analysis of the correlation between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Vasc Endovascular Surg* 47:620–624