

Návod k použití – NF-light® (Neurofilament light, lehká neurofilamenta) ELISA pro vzorky CSF

1. Určené použití

NF-light® ELISA je in vitro diagnostický prostředek určený pro kvantitativní stanovení lidského proteinu lehkých neurofilament (NF-L) v mozkomíšním moku (CSF). Zvýšené hladiny NF-L indikují degradaci nervových buněk a výsledek se používá jako **pomůcka k diagnostice** neurologických onemocnění, jako je amyotrofická laterální skleróza (ALS), roztroušená skleróza (RS), demence a Parkinsonova choroba (PD). Výsledky tohoto testu musí být použity společně s dalšími klinickými pozorováními a anamnézou pacienta, protože NF-L je nespecifický biomarker pro axonální poškození. Určenou testovanou populací jsou lidé starší 18 let, u kterých existuje podezření, že trpí neurologickým onemocněním. Kromě toho lze NF-light® ELISA použít pro výzkum s použitím vzorků CSF obsahujících NF-L ze zdrojů od potkanů, skotu, myši nebo makaků, protože protilátky v testu rozpoznávají NF-L také z těchto druhů.

Souprava je určena pro profesionální použití, to znamená, že by ji měl používat personál klinické laboratoře vyškolený v technologii ELISA a diagnostických postupech in vitro.

2. Poznámka pro uživatele

Pokud dojde v souvislosti s tímto zařízením k závažné příhodě, měla by být příhoda nahlášena výrobcí a příslušnému místně příslušnému orgánu členského státu, ve kterém je uživatel a/nebo pacient usazen. Chcete-li nahlásit příhodu výrobcí, viz kontaktní údaje na konci tohoto návodu.

3. Souhrn a vysvětlení

Neurofilamenta jsou hlavními cytoskeletálními složkami v neuronových buňkách. Jsou důležité pro udržení axonálního kalibru a morfologické integrity, která ovlivňuje rychlost a věrnost neuronových přenosů. Existují tři různé neurofilamentové řetězce, pojmenované podle jejich velikosti. Jedná se o lehká, střední a těžká neurofilamenta. Lehké neurofilamentum tvoří páteř, ke které se skládají těžší řetězce a tvoří neurofilamentové vlákno[1]. Po poranění nervových buněk v důsledku přímého traumatu nebo pomalých degenerativních procesů je obsah buňky uvolněn do okolního kompartmentu, což umožňuje kvantitativní stanovení axonálních proteinů. Zvýšené hladiny lehkých neurofilament byly nalezeny u různých degenerativních onemocnění, jako je amyotrofická laterální skleróza, Alzheimerova choroba a roztroušená skleróza [2-4].

4. Popis metody

Test UmanDiagnostics NF-light® ELISA je enzymatický imunotest určený pro kvantitativní stanovení NF-L v lidském mozkomíšním moku a nelze jej v současné podobě použít pro analýzu vzorků krve. Test používá dvě vysoce specifické nekompetující monoklonální protilátky [5]. Jedna specifická monoklonální protilátka je potažena na pevném povrchu a váže NF-L. Detekce se provádí použitím jiné specifické konjugované monoklonální protilátky. Kvantitativní stanovení se provádí enzymatickou přeměnou bezbarvého substrátu na barevný produkt, který odpovídá množství NF-L ve vzorku. Test není automatizovaný a používá tradiční 96jamkové destičky. Vyžaduje se pouze standardní laboratorní vybavení.

Rozsah standardní křivky:	50–5000 pg/ml (včetně kotevních bodů)
Rozsah kvantifikace standardní křivky:	125 pg/ml – 2500 pg/ml (vzorky naředěné 1+1)
Mez detekce:	33 pg/ml
Přesnost:	CV% v rámci testu < 5, CV% mezi testy < 10
Inkubační doba:	2,5 hodiny
Velikost vzorku:	50 µl/replikát

5. Výstrahy, bezpečnostní opatření a důležité poznámky ⚠

- V případě vážného poškození obalu soupravy kontaktujte písemně svého dodavatele nejpozději do týdne po obdržení soupravy. Nepoužívejte poškozené součásti. Poškozené součásti uschovejte pro případ reklamace.
- NF-light® ELISA je určena pouze pro diagnostické použití in vitro a není určena pro vnitřní použití u lidí nebo zvířat.
- V soupravě nejsou žádné látky zvířecího nebo lidského původu, které představují riziko infekce.

- Veškerý materiál lidského původu by měl být považován za potenciálně infekční a mělo by se s ním zacházet opatrně. V případě rozlití okamžitě dezinfikujte 0,5% chlornanem sodným nebo ekvivalentem.
- Výrobek by měl být používán přísně v souladu s tímto návodem k použití (IFU). Dodržujte správnou laboratorní praxi a bezpečnostní pokyny. V případě potřeby noste laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.

6. Nakládání s reagensy

- Soupravu lze použít při dvou různých případech analýzy. Rekonstituované standardní a pracovní roztoky indikátoru a konjugátu jsou na jedno použití. Po dvou provedených analýzách by měly být všechny nepoužité reagensy zlikvidovány.
- Všechny testovací reagensy by měly být před použitím vytemperovány na pokojovou teplotu.
- Doporučuje se provádět vzorky a standardy v duplikátech. Pokud se mezi replikáty objeví velké odchylky, proveďte znovu test.
- Nemíchejte reagensy různých šarží. Může to mít za následek chybné výsledky.
- Všechny inkubační kroky by měly být prováděny při pokojové teplotě (RT, +20–25 °C).

- **Během inkubačních kroků použijte orbitální stolní třepačku ELISA při 800 ot./min. Protřepávání destičky při 800 ot./min je NEJDŮLEŽITĚJŠÍ. Použití nižších otáček bude mít za následek falešně zvýšené výsledky.**
- **Při přípravě roztoku konjugátu použijte dodanou 15ml zkumavku Sarstedt (62.554.502). Jiné zkumavky mohou mít negativní dopad na stabilitu roztoku, což může způsobit pokles hladiny absorbance a nespolehlivé odečty vzorků.**

- Veškerý materiál, který byl v kontaktu se vzorky a činidly, zlikvidujte v souladu s místními, státními a místními předpisy.
-  **Varování** Zabraňte kontaktu s reagensy Stop. Může způsobit podráždění kůže a popáleniny. Bezpečnostní list pro tento produkt je k dispozici na webových stránkách UmanDiagnostics a lze jej na vyžádání zaslat také e-mailem.

7. Doba použitelnosti a skladování reagensů

Soupravy se dodávají při teplotě okolí. Po dodání by měly být skladovány při +2–8 °C, chráněny před teplem nebo přímým slunečním zářením. Nezmrazujte součásti. Po otevření by měla být destička se stripy NF-light® použita do 4 týdnů. Ujistěte se, že je otevřená destička se stripy utěsněna, aby byla chráněna před vlhkostí. Doba použitelnosti soupravy je 18 měsíců od data výroby.

8. Odběr a skladování vzorků

Všechny vzorky pacientů by měly být považovány za potenciálně nakažlivé. Po lumbální punkci by měly být vzorky uchovávány při -80 °C v polypropylenových zkumavkách. Je třeba se vyvarovat opakovaného zmrazování/rozmrazování.

Stabilita vzorku byla hodnocena pro 5 různých klinických vzorků. Reaktivita vzorku po různých úpravách byla porovnána se stejným vzorkem skladovaným při -80 °C.

		Průměr v % vůči kontrole při -80 °C	Rozsah průměrné hodnoty v %
Zmrazování–rozmrazování	≤ 4 cykly	98	96–101
Uchovávání	5-8 °C ≤ 1 týden	99,7	95–108
	24 h při RT (22 °C)	100	91–106
	-20 °C 1 měsíc	95,8	89–109

9. Materiály

Dodávané součásti soupravy:

Krátký název	Celý název	Popis	Množství
DESTIČKA	Destička se stripy anti-NF-light	Předem potažené myší anti NF-L monoklonální protilátkou zatavené v plastovém sáčku.	12 x 8 jamek
STOP	Reagencie Stop	Zředěná H ₂ SO ₄ (8 % obj./obj.).	1 x 6 ml
TMB	Substrát TMB	Tetramethylbenzidinový substrát.	1 x 12 ml
SAMDIL	Roztok na ředění vzorku	Vodný pufovaný roztok s detergentem.	1 x 40 ml
CONDIL	Roztok na ředění konjugátu	Vodný pufovaný stabilizační roztok bez biotinu.	1 x 12 ml
CONJ	Koncentrát konjugátu	Streptavidin konjugát křenové peroxidázy ve vodném pufovaném stabilizačním roztoku bez biotinu. Zředte podle údajů na označení.	1 x 260 µl
50xTRAC	Koncentrát indikátoru (50x)	Biotinem značená anti NF-L monoklonální protilátka ve vodném pufovaném stabilizačním roztoku bez biotinu.	1 x 260 µl
STAND	Bovinní standard NF-L	Rekonstituujte podle označení na lahvičce. (Obsahuje BSE-, FMD-negativní bovinní materiál německého původu).	2 injekční lahvičky
10xWASH	Koncentrát promývacího pufru (10x)	10x Vodný pufovaný roztok s detergentem.	2 x 40 ml

Další poskytnutý materiál:

2 kusy krytu destičky

15ml zkušavka pro ředění konjugátu 2 ks

Základní vybavení, které není součástí:

Čtečka mikrotitračních destiček 450 nm (referenční vlnová délka 620–650 nm)

Mikropipety 10–1000 µl

Vortexová míchačka

Orbitální stolní třepačka ELISA (800 ot./min)

Deionizovaná voda

Promývací láhev, automatický nebo poloautomatický systém promývání mikrotitračních destiček

Pipetovací špičky a časovač

Polystyrenové nebo polypropylenové zkušavky pro standardy a ředění vzorků

10. Postup testu

Příprava:

Příprava promývacího pufru 1x: Naředte celkový obsah jedné lahvičky s 10x koncentrátem promývacího pufru (10xWASH) deionizovanou vodou na konečný objem 400 ml. Zředěný, nepoužitý promývací pufr lze skladovat při pokojové teplotě a měl by být spotřebován do dvou měsíců. 10x koncentrát promývacího pufru může vypadat opalescentně kvůli vysoké koncentraci soli (žádný vliv na výkon testu).

Příprava standardních sérií ředění:

Rekonstituce a příprava standardní série ředění by měla být provedena přímo před použitím. Standardní materiál by neměl být skladován a znovu používán. Standardní křivky by měly být zahrnuty ke každé analyzované destičce.

Nejvyšší standardní bod (5000 pg/ml) se získá rekonstitucí jedné lahvičky lyofilizovaného standardu (STAND) v objemu ředidla vzorku (SAMDIL) uvedeném na označení lahvičky. Krátce vortexujte a uchovávejte při pokojové teplotě.

Označte 7 mikrozkušavek, jednu pro každou další standardní koncentraci (to je 2500 pg/ml, 1250 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 50 pg/ml a 0 pg/ml) a naředte rekonstituovaný standard podle níže uvedené tabulky pomocí ředidla vzorků (SAMDIL).

Proveďte sériové ředění, jak je popsáno níže.

Č. úrovně	Koncentrace pg/ml	Roztok na ředění vzorku (SAMDIL)	Standard z č. zkumavky
1 (lahvička)	5000	Rekonstituujte roztokem na ředění vzorků (SAMDIL) podle označení na lahvičce standardu	
2	2500	300 µl	300 µl (1, lahvička)
3	1250	300 µl	300 µl (2)
4	500	360 µl	240 µl (3)
5	250	300 µl	300 µl (4)
6	125	300 µl	300 µl (5)
7	50	360 µl	240 µl (6)
8	0	300 µl	0 µl

Přehled testu:

	Promývání 3 x 300 µl		
Vzorky, standardy a kontroly	Vzorky CSF / vzorek vnitřní kontroly (ředění 1+1)	Standardy (č. 1–7)	Blank (SAMDIL/č. 8)
	100 µl	100 µl	100 µl
	Inkubace 1 hodina, 800 ot./min		
	Promývání 3 x 300 µl		
Indikátor Ab 1x	100 µl		
	Inkubace 45 minut, 800 ot./min		
	Promývání 3 x 300 µl		
Konjugát 1x	100 µl		
	Inkubace 30 minut, 800 ot./min		
	Promývání 3 x 300 µl		
TMB	100 µl		
	Inkubace 15 minut, 800 ot./min		
Roztok Stop	50 µl		
	Odečtěte destičku při 450 nm (referenční vlnová délka 620–650 nm) ihned po přidání roztoku Stop		

Podrobný protokol testu:

- Vzorky CSF naředte stejným množstvím (1+1) ředícího roztoku vzorků (SAMDIL) na celkový minimální objem 210 µl. Standardy, rekonstituované a naředěné podle tabulky ředění standardů, jsou připraveny k použití (tj. nemá se provádět žádné další ředění).
- Promyjte jamky, které mají být použity, promývacím pufrem 1x (3x300 µl). Promývání může být prováděno buď automatickou promývačkou, nebo ručním pipetováním.
- Přidejte 100 µl každého standardu (8 úrovní včetně blanku) a odeberte vzorek v duplikátech. Inkubujte 1 hodinu při teplotě místnosti za míchání (800 otáček za minutu).

4. Promyjte jamky promývacím pufrem 1x (3 x 300 µl), viz bod 2.
5. Bezprostředně před použitím naředte koncentrovaný indikátor ředidlem vzorků (SAMDIL) z koncentrace 50x (50x TRAC) na koncentraci 1x. Důkladně promíchejte převrácením zkumavky nebo vortexováním. Do každé jamky přidejte 100 µl čerstvě naředěné protilátky indikátoru. Inkubujte 45 minut při RT za míchání (800 otáček za minutu).
6. Promyjte jamky promývacím pufrem 1x (3 x 300 µl), viz bod 2.
7. Bezprostředně před použitím naředte koncentrovaný konjugát (CONJ) ředidlem konjugátu (CONDIL) v dodané 15ml zkumavce Sarstedt podle označení lahvičky na koncentraci 1x. Důkladně promíchejte převrácením zkumavky nebo vortexováním. Do každé jamky přidejte 100 µl čerstvě naředěného konjugátu. Inkubujte 30 minut při RT za míchání (800 otáček za minutu).

Důležité informace: Při přípravě roztoku konjugátu použijte výhradně dodanou 15ml zkumavku.

8. Promyjte jamky promývacím pufrem 1x (3 x 300 µl), viz bod 2.
9. Do každé jamky přidejte 100 µl TMB. Inkubujte 15 minut při teplotě místnosti za míchání (800 otáček za minutu).
10. Do každé jamky přidejte 50 µl reagencie Stop (STOP) a odečtěte absorbanci při 450 nm (referenční vlnová délka 620–650 nm).



Reagencie Stop obsahuje zředěnou kyselinu sírovou a je žíravá.

11. Výpočet výsledků

Výsledky lze vypočítat automaticky pomocí softwarového balíčku pro imunoanalýzu. $1/\gamma^2$ – vážený 4parametrový algoritmus poskytuje nejlepší přizpůsobení křivce (viz typická standardní křivka níže). Pokud není k dispozici žádný takový software pro imunoanalýzu, vypočte se koncentrace NF-L z vynesení průměrné OD při (λ 450 minus λ reference) proti známým standardním koncentracím.

Koncentraci ze standardní křivky je třeba vynásobit 2, abyste získali koncentraci ve vzorku (kvůli ředění 1+1 před analýzou).

12. Ředění

Vzorky vykazující koncentrace nad 5000 pg/ml je třeba dále naedit a znovu testovat. Na základě počátečního výsledku by měl být zvolen faktor ředění tak, aby bylo dosaženo koncentrace v rozmezí 125–2500 pg/ml. Minimální a maximální standardní body koncentrace (50 a 5000 pg/ml) jsou kotevní body sloužící pouze k vytvoření přesnějšího přizpůsobení křivky. Kvantifikace mezi druhým nejnižším a druhým nejvyšším standardním bodem koncentrace (125 a 2500 pg/ml) a jejich příslušným kotevním bodem by se neměla provádět. Nejpřesnější kvantifikace se dosáhne, když jsou měření v rozsahu standardní křivky 125 až 2500 pg/ml. Výsledek získaný ze standardní křivky se vynásobí použitým faktorem ředění.

13. Kontrola kvality

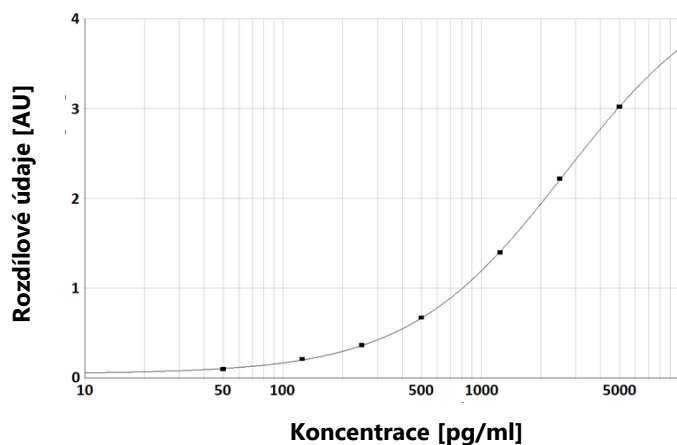
Pro ověření funkční způsobilosti soupravy by měla být při každé analýze splněna následující kritéria;

- Křivka by měla vypadat jako na obrázku níže.
- Maximální absorbance pro 5000 pg/ml by měla být > 2,0 AU.
- Pozadí by mělo být <0,1 AU.

Pokud se souprava používá při běžné klinické analýze, měly by být stanoveny hodnoty pro vnitřní kontrolní vzorky od zdravých dobrovolníků a/nebo pro vzorky od pacientů se zvýšenými hladinami. Doporučuje se, aby alespoň jeden kontrolní vzorek měl hodnotu v rozsahu koncentrací 1000–3000 pg/ml. Kontrolní vzorky lze připravit smícháním vzorků mozkomíšního moku a opakovanou analýzou směsného vzorku za účelem stanovení úrovně koncentrace a kritérií přijatelnosti. Směsný vzorek by měl být rozdělen na alikvoty a skladován při -80 °C.

Níže je uvedena typická standardní křivka v čase vydání a jsou uvedeny přibližné hodnoty absorbance.

Standardní křivka



Standardní úroveň (pg/ml)	% maximálního signálu pro 5000 pg/ml.
5000 (kotevní bod)	100
2500	74
1250	47
500	22
250	12
125	6,5
50 (kotevní bod)	3,7

14. Rozsah měření

Standardní křivka pokrývá interval 50–5000 pg/ml NF-L. Standardy 5000 pg/ml a 50 pg/ml slouží jako kotevní body a kvantifikace by měla být provedena v rozsahu 125–2500 pg/ml standardní křivky s přihlédnutím k faktoru ředění vzorku, což odpovídá 250–5000 pg/ml NFL v původním vzorku. Extrapolace mimo křivku není povolena s tím, že vzorky mimo křivku musí být dále zředěny a přeměřeny.

15. Omezení použití

U klinických vzorků je třeba vzít v úvahu následující kritéria;

- Hladiny NF-L jsou výrazně zvýšené u atypické PD ve srovnání s PD [6].
- Různé typy demence jsou spojeny s různými úrovněmi NF-L [7].
- V případě jakéhokoli diagnostického postupu musí být výsledky tohoto testu interpretovány společně s dalšími klinickými nálezy.

Potenciální interference heterofilních protilátek může způsobit chybné výsledky. Pacienti, kteří pravidelně přicházejí do kontaktu se zvířaty nebo podstoupili imunoterapii nebo diagnostické postupy využívající imunoglobuliny nebo imunoglobulinové fragmenty, mohou produkovat lidské protilátky proti zvířecím protilátkám, např. HAMA, které interferují s tímto imunotestem. Dalším potenciálním zdrojem interference je, pokud pacienti podstoupili biotinovou terapii. Pečlivě vyhodnoťte výsledky, pokud je u vzorků podezření na tyto typy interferencí.

16. Klinické hodnocení

Hladiny NF-L v CSF byly analyzovány pro 35 různých neurologických a psychiatrických stavů pomocí soupravy UmanDiagnostics NF-light® ELISA [8]. Metastudie byla založena na 47 souborech dat a zahrnovala data od 10 059 jedinců.

Výsledky ukázaly, že hladiny NF-L byly u většiny stavů zvýšené ve srovnání s kontrolami od zdravých dobrovolníků, výjimkou byly;

- Parkinsonova choroba ($p > 0,95$)
- Demence způsobená Parkinsonovou chorobou ($p > 0,95$)
- Demence s Lewyho tělísky LB ($p = 0,09$)
- Primární progresivní RS ($p = 0,33$)
- Idiopatický normotenzní hydrocefalus ($p > 0,95$)
- Mírná kognitivní porucha ($p = 0,10$)
- Chronická zánětlivá polyradikulopatie / Guillainův–Barrého syndrom

Nejvyšší hladiny NF-L byly pozorovány pro:

- HIV
- Frontotemporální demenci / ALS
- ALS
- Huntingtonovu chorobu
- Frontotemporální demenci

Hladiny koncentrací se překrývaly u většiny klinicky podobných diagnóz kromě:

- Frontotemporální demence a HIV s kognitivní poruchou, která se lišila od jiných demencí

- Parkinsonovu chorobu, která se oddělila od atypických parkinsonských syndromů.

Hladiny kontrol od zdravých dobrovolníků byly závislé na věku a pohlaví.

Je známo, že u kontrol od zdravých dobrovolníků se hladiny NF-L v CSF zvyšují s věkem v důsledku axonální degradace. Zkušenosti z běžných klinických analýz od raného vývoje produktu (2008) vedly k následujícím mezním úrovním;

Věk		Referenční hodnota
Dospělí	< 30 let	< 380 pg/ml
	30–< 40 let	< 560 pg/ml
	40–< 60 let	< 890 pg/ml
	≥ 60 let	< 1850 pg/ml

Výsledky jsou platné pouze tehdy, pokud byl test proveden podle návodu k použití a musí být korelovány s jinými klinickými pozorováními a diagnostickými testy. Uživatel musí přísně dodržovat pravidla SLP (Správná laboratorní praxe) nebo jiné platné normy/zákony.

17. Údaje o funkční způsobilosti

Sledovatelnost standardu

Test je standardizován pomocí vzorků mozkomíšního moku od pacientů pro interní kontrolu kvality (směsné vzorky). Žádná referenční metoda ani standardní referenční materiál nejsou komerčně dostupné. Níže jsou uvedeny typické variace mezi šaržemi pro absorbanci a vzorky pro kontrolu kvality.

Šarže soupravy	Abs 5000 pg/ml (AU)	Koncentr. vzorek kontroly kvality 1 (pg/ml)	Koncentr. vzorek kontroly kvality 2 (pg/ml)	Koncentr. vzorek kontroly kvality 3 (pg/ml)
70668/70678	3,23	4079		2245
70688/70698	3,06	4246		2262
70716/70726	3,17	4151		2335
70736/70746	3,27	4571		2384
70784/70794	2,95	3893	2211	
70804/70814	3,12	3944	2275	
70836/70845	3,02	4440	2315	
Průměr:	3,12	4189	2267	2307
SD:	0,12	245	45	65
CV:	3,8 %	5,8 %	2,0 %	2,8 %

Specifita

Vzorky CSF byly obohaceny 50 000 pg/ml neurofilamenty se středním řetězcem (NF-M) a neurofilamenty s těžkým řetězcem (NF-H). Výtěžnost NF-L ve vzorcích obohacených NF-M a NF-H se pohybovala mezi 95,1–103 %.

Analytická citlivost

Limit detekce (LoD) 33 pg/ml, limit kvantifikace (LoQ) 81 pg/ml

Přesnost

Přesnost v rámci testu (Intra-precision) NF-light® ELISA: < 5 % (700–5000 pg/ml)

Přesnost mezi testy (Inter-precision) NF-light® ELISA: < 10 % (700–5000 pg/ml)

Linearita ředění

Linearita ředění je v koncentračním intervalu 53–21 000 pg/ml.

Paralelismus

Ředění vzorků CSF sleduje stejný trend jako ředění obohacených vzorků. Ředění neovlivňuje stanovení koncentrace endogenního NFL ve zkoumaném koncentračním intervalu 171–6900 pg/ml.

Výtěžnost

Výtěžnost ve zkoumaném koncentračním intervalu NFL 1700–6800 pg/ml se pohybuje mezi 88–108 %.

Přesnost

Výsledky tohoto testu nebylo možné porovnat s žádnou jinou metodou, protože není k dispozici žádná souprava označená CE ani standardní referenční materiál pro NF-L.

18. Záruka

Údaje o funkční způsobilosti zde uvedené byly získány za použití uvedeného postupu. Jakákoli změna nebo úprava postupu, která není doporučena společností UmanDiagnostics AB, může ovlivnit výsledky, v takovém případě se společnost UmanDiagnostics AB zříká všech záruk, výslovných, nepřímých nebo zákonných, včetně předpokládané záruky obchodovatelnosti na trhu a vhodnosti k použití. Společnost UmanDiagnostics AB a její autorizovaní distributoři v takovém případě nenesou odpovědnost za žádné škody, ať už přímé, nepřímé nebo následné.

19. Použitá literatura

1. Yuan, A., et al., *Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017. **9**(4).
2. Feneberg, E., et al., *Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology, 2018. **90**(1): p. e22-e30.
3. Andersson, E., et al., *Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2020. **95**: p. 143-153.
4. Gunnarsson, M., et al., *Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab*. Ann Neurol, 2011. **69**(1): p. 83-9.
5. Norgren, N., et al., *Monoclonal antibodies selective for low molecular weight neurofilaments*. Hybrid Hybridomics, 2002. **21**(1): p. 53-9.
6. Hall, S., et al., *Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders*. Arch Neurol, 2012. **69**(11): p. 1445-52.
7. Khalil, M., et al., *Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders*. Nat Rev Neurol, 2018. **14**(10): p. 577-589.
8. Bridel, C., et al., *Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Neurol, 2019.

20. Použité symboly

	Kat.-č.:
	Použit do:
	Č. šarže:
	Počet testů:
	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in vitro</i>
	Před použitím si přečtěte návod
	Chraňte před teplem nebo přímým slunečním zářením.
	Uchovávejte při:
	Výrobce:
	Země výroby:
	Upozornění!
	Výstraha



UmanDiagnostics AB
Twistevägen 48C
907 36 Umeå, Švédsko

Telefon: +46(0)90 777 880
info@umandiagnostics.com
www.umandiagnostics.com

Návod k použití v jiných jazycích je k dispozici ke stažení přímo na webových stránkách společnosti.