



10-7001

## Istruzioni per l'uso - NF-light® (Neurofilamento leggero) ELISA per campioni FCS

### 1. Uso previsto

NF-light® ELISA è un dispositivo diagnostico *in vitro* usato per le determinazioni quantitative della proteina del neurofilamento leggero (NF-L) umano nel fluido cerebrospinale (FCS). L'aumento dei livelli NF-L indica la degenerazione delle cellule nervose e il risultato viene utilizzato per **assistere nella diagnosi** di patologie neurologiche quali sclerosi laterale amiotrofica (ALS), sclerosi multipla (MS), demenze e malattia di Parkinson (PD). NF-L è un biomarcatore aspecifico del danno assonale, pertanto i risultati di questo dosaggio devono essere utilizzati in riferimento ad altre osservazioni cliniche e all'anamnesi dei pazienti. La popolazione del dosaggio comprende soggetti di età superiore ai 18 anni con sospetta patologia neurologica. NF-light® ELISA può inoltre essere impiegato a scopi di ricerca su campioni FCS contenenti NF-L di origine murina, bovina e di macaco poiché gli anticorpi contenuti nel dosaggio riconoscono anche il neurofilamento leggero delle suddette specie.

Il kit è destinato all'uso professionale, ossia riservato solo al personale del laboratorio di analisi cliniche addestrato all'impiego della tecnologia ELISA e alle procedure diagnostiche in vitro.

### 2. Informativa per gli utilizzatori

In caso di gravi incidenti correlati a questo dispositivo, inviare una segnalazione al fabbricante e all'autorità competente dello Stato membro in cui risiede l'utilizzatore e/o il paziente. La segnalazione al fabbricante deve essere inviata ai recapiti riportati al termine delle presenti istruzioni.

### 3. Riassunto e spiegazione

I neurofilamenti sono i componenti citoscheletrici principali nelle cellule neuronali. Essi sono importanti per il mantenimento del calibro assonale e dell'integrità morfologica, che influenza la velocità e la fedeltà delle trasmissioni neuronali. Esistono tre diverse catene del neurofilamento, denominate in base alle loro dimensioni. Esse sono, rispettivamente, neurofilamento leggero, medio e pesante. Il neurofilamento leggero costituisce l'ossatura su cui sono co-assemblate le catene più pesanti, formando la fibra del neurofilamento [1]. In seguito a lesioni delle cellule nervose causate da traumi diretti o da processi degenerativi lenti, il contenuto della cellula viene rilasciato nel comparto adiacente così da consentire le determinazioni quantitative delle proteine assonali. Livelli aumentati del neurofilamento leggero sono stati osservati in varie malattie degenerative quali sclerosi laterale amiotrofica, malattia di Alzheimer e sclerosi multipla [2-4].

### 4. Descrizione del metodo

Il dosaggio NF-light® ELISA di UmanDiagnostics è un dosaggio immunoenzimatico progettato per le determinazioni quantitative del NF leggero nel fluido cerebrospinale umano e, nella sua forma attuale, non può essere utilizzato per l'analisi dei campioni ematici. Il test utilizza due anticorpi monoclonali non competitivi altamente specifici [5]. Un anticorpo monoclonale specifico forma la copertura di una superficie solida e si lega a NF-L. La rilevazione avviene mediante l'uso di un altro anticorpo monoclonale coniugato specifico. Le determinazioni quantitative sono eseguite mediante *turnover* enzimatico di un substrato incolore a formare un prodotto colorato, che corrisponde alla quantità di neurofilamento leggero NF-L nel campione. Il dosaggio non è automatizzato e utilizza le tradizionali piastre da 96 pozzetti. È richiesta solo la normale apparecchiatura di laboratorio.

Intervallo curva standard:	da 50 a 5000 pg/ml (punti di ancoraggio compresi)
Intervallo quantificazione curva standard:	125 pg/ml – 2500 pg/ml (campioni diluiti 1+1)
Limite di rilevazione:	33 pg/ml
Precisione:	CV % intra-dosaggio <5, CV % intra-dosaggio <10
Tempo di incubazione:	2,5 ore
Dimensione del campione:	50 µl/replicato


## 5. Avvertenze, precauzioni e note importanti

- Se la confezione del kit dovesse risultare seriamente danneggiata, contattare per iscritto il fornitore di zona entro e non oltre una settimana dal ricevimento del kit. Non utilizzare componenti danneggiati. Conservare i componenti danneggiati per questioni correlate al reclamo.
- NF-light® ELISA è destinato esclusivamente all'uso diagnostico *in vitro* e non deve essere impiegato per uso interno nei soggetti umani o animali.
- Il kit non contiene sostanze di origine umana o animale che presentano rischi di infezione.
- Tutto il materiale di derivazione umana deve essere considerato potenzialmente infettivo e manipolato con cautela. In caso di versamento, disinfettare immediatamente con ipoclorito di sodio allo 0,5% o soluzione equivalente.
- Il prodotto deve essere utilizzato attenendosi strettamente alle presenti istruzioni d'uso (IFU). Attenersi alla buona pratica di laboratorio e alle linee guida relative alla sicurezza. Indossare camici da laboratorio, guanti monouso e occhiali protettivi quando necessario.

## 6. Manipolazione del reagente

- Il kit può essere impiegato in due procedure di analisi separate. Lo standard ricostituito e le soluzioni di tracciante e coniugato sono monouso. Dopo due procedure di analisi, tutti i reagenti inutilizzati devono essere smaltiti.
- Tutti i reagenti del dosaggio devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso.
- Si consiglia di analizzare in duplicato i campioni e gli standard. Ripetere il dosaggio in caso di ampie deviazioni tra repliche.
- Non mescolare reagenti di lotti differenti. La mancata osservanza di questa disposizione può produrre risultati errati.
- Tutte le fasi di incubazione devono avvenire a temperature ambiente (RT, +20-25 °C).

- **Per le fasi di incubazione utilizzare un agitatore da banco orbitale per ELISA a 800 rpm. È MOLTO IMPORTANTE che l'agitazione della piastra avvenga a 800 rpm. Impostazioni di velocità inferiori produrranno risultati falsamente elevati.**
- **Per la preparazione della soluzione di coniugato, utilizzare la provetta Sarstedt da 15 ml fornita (62.554.502). L'uso di altre provette può pregiudicare la stabilità della soluzione causando un calo nel livello di assorbanza e l'impossibilità di ottenere le letture dei campioni.**

- Smaltire tutto il materiale venuto a contatto con campioni e reagenti conformemente alle normative nazionali, regionali e locali in materia.
-  **AVVERTIMENTO:** evitare il contatto con il reagente di arresto. Esso può causare irritazioni e ustioni cutanee. La scheda dei dati di sicurezza relativa ai materiali di questo prodotto è disponibile sul sito web di UmanDiagnostics e, su richiesta, può essere inviata per email.

## 7. Periodo di validità e condizioni di conservazione dei reagenti

I kit vengono spediti a temperatura ambiente. Una volta consegnati, devono essere conservati a +2-8 °C e tenuti lontano da fonti di calore o dalla luce solare diretta. Non congelare i componenti. Una volta aperta, la piastra NF-light® deve essere utilizzata entro 4 settimane. Dopo l'apertura, accertarsi che la piastra venga

idoneamente sigillata per evitare il contatto con l'umidità. Il periodo di validità del kit è di 18 mesi dalla data di produzione.

## 8. Prelievo e conservazione dei campioni

Tutti i campioni dei pazienti devono essere considerati potenzialmente contagiosi. Dopo la puntura lombare, i campioni devono essere conservati

a -80 °C in provette di polipropilene. Evitare azioni di congelamento/scongelamento ripetute.

La stabilità del campione è stata valutata in 5 diversi campioni clinici. La reattività del campione dopo diversi trattamenti è stata confrontata con quella dello stesso campione conservato a -80 °C.

		% media del controllo a -80 °C	Intervallo medio %
Congelamento-scongelamento	≤4 cicli	98,0	96-101
Conservazione	5-8 °C ≤1 settimana	99,7	95-108
	24 ore a TA (22 °C)	100	91-106
	-20 °C 1 mese	95,8	89-109

## 9. Materiali

### Componenti del kit forniti

Nome abbreviato	Nome completo	Descrizione	Quantità
PIASTRA	Piastra anti-NF-leggero	Pre-rivestita con anticorpo monoclonale anti NF-L murino sigillato in astuccio in plastica.	12 x 8 pozzetti
STOP	Reagente di arresto	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (8 % v/v) diluito	1 x 6 ml
TMB	Substrato TMB	Substrato di tetrametilbenzidina	1 x 12 ml
SAMDIL	Diluente del campione	Soluzione acquosa tamponata con detergente.	1 x 40 ml
CONDIL	Diluente del coniugato	Soluzione acquosa tamponata stabilizzante priva di biotina.	1 x 12 ml
CONJ	Coniugato concentrato	Streptavidina coniugata con perossidasi di rafano in soluzione acquosa tamponata stabilizzante priva di biotina. Diluire come da istruzioni sull'etichetta.	1 x 260 µl
50xTRAC	Tracciante concentrato (50x)	Anticorpo monoclonale anti NF-L marcato con biotina in soluzione acquosa tamponata stabilizzante priva di biotina.	1 x 260 µl
STAND	Standard NF-L bovino	Contiene NF-L bovino di origine tedesca BSE-, FMD-negativo Ricostituire come da istruzioni sull'etichetta del flaconcino.	2 flaconcini
10xWASH	Tampone di lavaggio concentrato (10x)	10x soluzione acquosa tamponata con detergente.	2 x 40 ml

### Materiali aggiuntivi forniti

Coperchio piastra - 2 pz.

Provetta 15 ml per la diluizione del coniugato - 2 pz.

### Dispositivi essenziali non forniti

Lettore per piastre di microtitolazione da 450 nm (lunghezza d'onda di riferimento, 620-650 nm)

Micropipette da 10-1000 µl

Miscelatore vortex

Agitatore da banco orbitale per test ELISA (**800 rpm**)

Acqua deionizzata

Bottiglia di lavaggio, sistema di lavaggio automatico o semi-automatico per piastre di microtitolazione

Puntali per pipette e cronometro

Provette in polistirene o polipropilene per la diluizione dello standard e del campione

## 10. Procedura di dosaggio

### Preparazioni

**Preparazione di 1x tampone di lavaggio:** Diluire il contenuto totale di una bottiglia di tampone di lavaggio concentrato 10x (10xWASH) con acqua deionizzata fino a un volume finale di 400 ml. Il tampone di lavaggio diluito non utilizzato può essere conservato a temperatura ambiente e deve essere utilizzato entro due mesi. Il concentrato del tampone di lavaggio 10x può apparire opalescente a causa della concentrazione elevata di sale (nessun effetto sulle prestazioni del dosaggio).

### Preparazione della serie di diluizioni dello standard:

La ricostituzione e la preparazione delle serie di diluizioni dello standard devono avvenire subito prima dell'uso. Il materiale dello standard non può essere conservato e riutilizzato. Le curve dello standard devono essere incluse su ogni piastra analizzata.

Il punto standard massimo (5000 pg/ml) si ottiene mediante ricostituzione di un flaconcino di standard liofilizzato (STAND) con il volume di diluente del campione indicato sull'etichetta del flaconcino. Agitare brevemente mediante vortex e tenere a temperatura ambiente. Etichettare 7 micro-provette, una per ogni punto standard aggiuntivo (ossia 2500 pg/ml, 1250 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 50 pg/ml e 0 pg/ml) e diluire lo standard ricostituito in base alla tabella seguente usando un diluente per campioni (SAMDIL).

Preparare una diluizione seriale come descritto di seguito.

Livello n.	Concentrazione pg/ml	Diluente del campione (SAMDIL)	Standard dalla provetta n.
1 (flaconcino)	5000	Ricostituire con il diluente del campione (SAMDIL) come indicato sull'etichetta del flaconcino dello standard	
2	2500	300 µl	300 µl (1, flaconcino)
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

**Tabella schematica del dosaggio**

	Lavaggio 3 x 300 µl		
Campioni, standard e controlli	Campioni FCS / Campione controllo interno (diluizione)	Standard (n. 1-7)	Bianco (SAMDIL, n. 8)
	100 µl	100 µl	100 µl
	Incubazione 1 ora, 800 rpm		
	Lavaggio 3 x 300 µl		
1x Ab tracciante	100 µl		
	Incubazione 45 minuti, 800 rpm		
	Lavaggio 3 x 300 µl		
1x Coniugato	100 µl		
	Incubazione 30 minuti, 800 rpm		
	Lavaggio 3 x 300 µl		
TMB	100 µl		
	Incubazione 15 minuti, 800 rpm		
Soluzione di arresto	50 µl		
	Leggere la piastra a 450 nm (lunghezza d'onda di riferimento 620-650 nm) direttamente dopo aggiunta della soluzione di arresto		


**Protocollo dettagliato del dosaggio:**

1. Diluire i campioni di FCS con pari quantità (1+1) di diluente del campione (SAMDIL) a un volume minimo totale di 210 µl. Gli standard ricostituiti e diluiti secondo la tabella di diluizione dello standard sono pronti per l'uso (ossia non vanno ulteriormente diluiti).
2. Lavare i pozzetti da utilizzare con 1x tampone di lavaggio (3x300 µL). Il lavaggio può essere eseguito mediante sistema di lavaggio automatico o pipettatura manuale.
3. Aggiungere 100 µl di ogni standard (8 livelli compreso il bianco) e campione in duplicato. Incubare per 1 ora a temperatura ambiente agitando (800 rpm).
4. Lavare i pozzetti con 1x tampone di lavaggio (3x300 µl), vedere punto 2.
5. Direttamente prima dell'uso, diluire 50x di tracciante concentrato (50x TRAC) con il diluente del campione (SAMDIL) a 1x. Mescolare accuratamente invertendo la provetta o mediante vortex. Aggiungere 100 µL di anticorpo del tracciante appena diluito in ciascun pozzetto. Incubare per 45 minuti a temperatura ambiente agitando (800 rpm).
6. Lavare i pozzetti con 1x tampone di lavaggio (3x300 µl), vedere punto 2.
7. Direttamente prima dell'uso, diluire il coniugato concentrato (CONJ) con il diluente del coniugato (CONDIL) a 1x nella provetta Sarstedts da 15 ml fornita come indicato sull'etichetta del flaconcino. Mescolare accuratamente invertendo la provetta o mediante vortex. Aggiungere a ogni pozzetto

100 µl di coniugato appena diluito. Incubare per 30 minuti a temperatura ambiente agitando (800 rpm).

**Informazione importante: per la preparazione della soluzione di coniugato utilizzare esclusivamente la provetta Sarstedt da 15 ml fornita.**

8. Lavare i pozzetti con 1x tampone di lavaggio (3x300 µl), vedere punto 2.
9. Aggiungere a ogni pozzetto 100 µl di TMB. Incubare per 15 minuti a temperatura ambiente agitando (800 rpm).
10. Aggiungere a ogni pozzetto 50 µl di reagente di arresto (STOP) e leggere l'assorbanza a 450 nm (lunghezza d'onda di riferimento 620-650 nm).

 **Il reagente di arresto contiene acido solforico diluito ed è corrosivo.**

## 11. Calcolo dei risultati

I risultati possono essere calcolati automaticamente usando un pacchetto software per immunodosaggio. Un algoritmo di 4 parametri ponderato  $1/y^2$  fornisce il miglior adattamento della curva (vedere di seguito una curva standard tipica). Se non è disponibile alcun software per immunodosaggio, la concentrazione di NF-L viene calcolata tracciando la DO media a ( $\lambda$ 450 meno  $\lambda$ 620-650) rispetto alle concentrazioni standard note.

**La concentrazione ottenuta dalla curva di calibrazione deve essere moltiplicata per 2 per ottenere la concentrazione nel campione (in ragione della diluizione 1+1 prima dell'analisi).**

## 12. Diluizione

I campioni che visualizzano concentrazioni superiori a 5000 pg/ml devono essere ulteriormente diluiti e rianalizzati. In base al risultato iniziale, scegliere un fattore di diluizione per ottenere una concentrazione compresa nell'intervallo 125 – 2500 pg/ml. I punti più esterni dello standard (50 e 5000 pg/ml) sono punti di ancoraggio utili solo a generare un adattamento più preciso della curva. Non eseguire la quantificazione tra i secondi due punti più esterni dello standard (125 e 2500 pg/ml) e il rispettivo punto di ancoraggio. La quantificazione più accurata si ottiene quando le misurazioni rientrano nell'intervallo della curva dello standard compreso tra 125 e 2500 pg/ml. Il risultato ottenuto dalla curva dello standard viene moltiplicato con il fattore di diluizione usato.

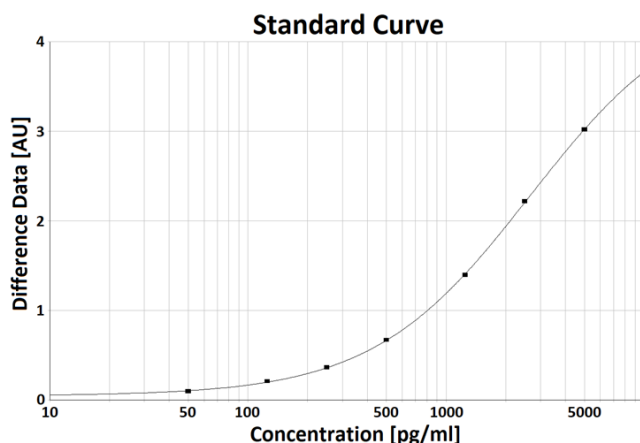
## 13. Controllo della qualità

Per verificare le prestazioni del kit, occorre soddisfare i seguenti criteri per ciascuna procedura di analisi:

- La forma della curva deve corrispondere alla figura riportata sotto.
- L'assorbanza massima per 5000 pg/ml deve essere  $>2,0$  AU.
- Il background deve essere  $<0,1$  AU.

Se il kit viene utilizzato per analisi cliniche di routine, è opportuno stabilire campioni di controllo interni ottenuti da controlli sani e/o campioni contenenti livelli elevati ottenuti dai pazienti. Si raccomanda di stabilire almeno un campione di controllo nell'intervallo di concentrazione 1000-3000 pg/ml. I campioni di controllo possono essere preparati raccogliendo campioni del fluido cerebrospinale e analizzando ripetutamente il pool per stabilire i livelli di concentrazione e i criteri di accettazione. Il pool deve essere aliquotato e conservato a  $-80$  °C.

Di seguito viene riportata una curva tipica dello standard al momento del rilascio insieme ai livelli di assorbanza approssimativi.



Livello standard (pg/ml)	% di segnale massimo per 5000 pg/ml.
5000 (punto di ancoraggio)	100
2500	74
1250	47
500	22
250	12
125	6,5
50 (punto di ancoraggio)	3,7

## 14. Intervallo di misurazione

La curva standard copre l'intervallo di 50–5000 pg/ml di NF-L. Gli standard 5000 pg/ml e 50 pg/ml servono come punti di ancoraggio e la quantizzazione deve essere eseguita entro l'intervallo 125 - 2500 pg/ml della curva dello standard, tenendo conto del fattore di diluizione del campione corrispondente a 250 - 5000 pg/ml di NFL nel campione originale. Non è consentita l'estrapolazione oltre la curva e ciò implica che i campioni esterni alla curva devono essere ulteriormente diluiti e rianalizzati.

## 15. Limiti di utilizzo

Per i campioni clinici, occorre tenere conto dei seguenti criteri:

- I livelli NF-L sono marcatamente elevati in un PD atipico rispetto a PD [6].
- Tipi diversi di demenza sono associati a livelli diversi di NF-L [7].
- Nel caso di qualunque procedura diagnostica, i risultati di questo dosaggio devono essere interpretati in correlazione con altri esiti di esami clinici.

La potenziale interferenza prodotta dagli anticorpi eterofili può determinare errori nei risultati. I pazienti che sono stati esposti al contatto regolare con animali, o che sono stati sottoposti a immunoterapia o procedure diagnostiche basate sull'uso di immunoglobuline o frammenti di immunoglobulina, possono produrre anticorpi umani anti-anticorpi di animali, p.e. HAMA, che interferiscono con questo immunodosaggio. Un'altra potenziale fonte di interferenza può riguardare i pazienti sottoposti a terapia con biotina. Valutare attentamente i risultati qualora si sospetti che i campioni possano essere soggetti a questi tipi di interferenze.

## 16. Valutazione clinica

Il livelli di NF-L in FCS sono stati analizzati per 35 condizioni neurologiche e psichiatriche diverse utilizzando il kit UmanDiagnostics NF-light® ELISA [8]. Il meta studio era basato su 47 gruppi di dati e comprendeva dati ottenuti da 10 059 individui.

I risultati dimostrano un aumento dei livelli NF-L rispetto ai controlli sani per la maggior parte delle condizioni, ad eccezione di;

- Malattia di Parkinson ( $p > 0,95$ )
- Demenza da malattia di Parkinson ( $p > 0,95$ )
- Demenza con corpi di Lewy DLB ( $p = 0,09$ )
- MS primaria progressiva ( $p = 0,33$ )
- Idrocefalo idiopatico normoteso ( $p > 0,95$ )
- Compromissione cognitiva lieve ( $p = 0,10$ )
- Poliradicolopatia cronica infiammatoria/sindrome di Guillain Barré

I livelli più alti di NF-L sono stati osservati per;

- HIV
- Demenza frontotemporale/SLA
- SLA
- Malattia di Huntington
- Demenza frontotemporale

È stata osservata una sovrapposizione dei livelli di concentrazione nella maggior parte delle diagnosi clinicamente simili fatto salvo per:

- Demenza frontotemporale e HIV con compromissione cognitiva che differiva da altre demenze
- Malattia di Parkinson, che risultava distinta dai disturbi parkinsoniani atipici.

I livelli dei controlli sani erano dipendenti dall'età e dal sesso.

Nei controlli sani, è noto che i livelli di NF-L nel FCS aumentano in rapporto all'età in ragione della degenerazione assonale. L'esperienza derivante dall'analisi clinica di routine dal primo sviluppo del prodotto (2008) ha portato a stabilire i seguenti livelli di cut-off;

Età		Valore di riferimento
Adulti	< 30 anni	< 380 pg/ml
	30 – < 40 anni	< 560 pg/ml
	40 – < 60 anni	< 890 pg/ml
	≥ 60 anni	<1850 pg/ml

I risultati sono validi solo se il test è stato eseguito secondo le istruzioni per l'uso e devono essere correlati ad altre osservazioni cliniche e test diagnostici. L'utilizzatore deve attenersi strettamente alle norme della BPL (Buona Pratica di Laboratorio) o ad altri standard/regolamenti applicabili.

## 17. Dati prestazionali

### Tracciabilità dello standard

Il test è standardizzato usando campioni di qualità interni di fluido cerebrospinale prelevati da pazienti (campioni raccolti). Non è disponibile in commercio alcun metodo di riferimento o materiale di riferimento degli standard. Di seguito è riportata la variazione tra le partite per l'assorbanza e i campioni QC.

Lotto kit	Ab 5000 pg/ml (AU)	Conc. QC-campione 1 (pg/ml)	Conc. QC-campione 2 (pg/ml)	Conc. QC-campione 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	
<b>Media:</b>	<b>3,12</b>	<b>4189</b>	<b>2267</b>	<b>2307</b>
<b>SD:</b>	<b>0,12</b>	<b>245</b>	<b>45</b>	<b>65</b>
<b>CV:</b>	<b>3,8 %</b>	<b>5,8 %</b>	<b>2,0 %</b>	<b>2,8 %</b>

### Specificità

I campioni FCS sono stati addizionati con 50 000 pg/ml di neurofilamento medio (NF-M) e neurofilamento pesante (NF-H). Il recupero dei campioni addizionati con NF-L in NF-M e NF-H è risultato variare tra 95,1 – 103 %.

### Sensibilità analitica

Limite di rilevazione (LoD) 33 pg/ml, Limite di quantizzazione (LoQ) 81 pg/ml.



**Precisione**

Precisione intra-dosaggio di NF-light® ELISA: < 5% (700 – 5000 pg/mL).

Precisione intra-dosaggio di NF-light® ELISA: < 10% (700 – 5000 pg/mL).

**Linearità di diluizione**

La linearità di diluizione è presente nell'intervallo di concentrazione 53 – 21 000 pg/mL.

**Parallellismo**

La diluizione dei campioni FCS segue lo stesso andamento della diluizione dei campioni addizionati. La diluizione non influisce sulla determinazione della concentrazione di NFL endogeno nell'intervallo di concentrazione investigato 171 – 6900 pg/mL.

**Recupero**

Il recupero nell'intervallo di concentrazione del NF-L investigato 1700 – 6800 pg/mL è compreso tra 88-108 %.

**Accuratezza**

Non è stato possibile confrontare i risultati per questo dosaggio con metodi di altro tipo non essendo disponibili kit o materiali di riferimento standard per NF-L aventi marcatura CE.













## 18. Garanzia

I dati relativi alle prestazioni qui presentati sono stati ottenuti utilizzando la procedura indicata. Qualsiasi cambiamento o modifica della procedura che non segua le raccomandazioni di UmanDiagnostics AB potrebbe influire sui risultati, e in questo caso UmanDiagnostics AB non riconosce alcuna altra garanzia espressa, implicita o conforme alla legge, compresa la garanzia implicita di commerciabilità e idoneità all'uso. In tal caso, UmanDiagnostics AB e i suoi distributori autorizzati, non saranno da ritenere responsabili per eventuali danni, diretti, indiretti o consequenziali.

## 19. Bibliografia

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. Simboli usati

	N.º Cat.:
	Da utilizzare entro:
	Lot-No.: / Lotto n.:
	Quantità dei test:
	Dispositivo Medico Diagnostico In vitro.
	Leggere le istruzioni prima dell'uso.
	Non esporre ai raggi solari.
	Store at: / Conservare a:
	Manufacturer: / Fabbricante:
	Paese di produzione
	Caution! / Attenzione!
	Avvertimento



**UmanDiagnostics AB**  
**Tvistevägen 48C**  
**907 36 Umeå, Svezia**

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

Sulla pagina iniziale dell'azienda si possono scaricare direttamente le istruzioni per l'uso in altre lingue.