

Narkolepsie:**Nachweis des Allels *HLA-DQB1*06:02***

Narkolepsie ist eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, welche häufig mit Kataplexie (teilweiser oder auch vollständiger Verlust der Muskelspannung) einhergeht (Narkolepsie Typ I). Ursache dieser Störung ist ein immunvermittelter Verlust von Hypokretin-produzierenden Neuronen im Hypothalamus. Bei der Narkolepsie mit Kataplexie liegt eine starke genetische Disposition vor. Aus diesem Grund kann für die Diagnosestellung die Untersuchung Narkolepsie-assoziiierter HLA-Varianten hilfreich sein. Die Untersuchung dieser HLA-Varianten ermöglicht dabei primär den **Ausschluss einer Narkolepsie bei Abwesenheit des assoziierten Allels**.

Die wichtigste mit Narkolepsie assoziierte HLA-Variante ist die **Variante *HLA-DQB1*06:02* im Gen *HLA-DQB1*** des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes. Die ebenfalls mit Narkolepsie assoziierten Allele *DQA1*0102* im *HLA-DQA1*-Gen und *DRB1*1501* im *HLA-DRB1*-Gen sind im Kopplungsungleichgewicht („linkage disequilibrium“) mit *HLA-DQB1*06:02*. Deswegen liegen diese Allele in praktisch allen Individuen mit *HLA-DQB1*06:02* vor und müssen nicht separat nachgewiesen werden.

Die Variante *HLA-DQB1*06:02* liegt in **>90% der Narkolepsiepatienten mit Kataplexie** vor. In Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexie und **Hypokretin-Defizienz** im Liquor (CSF) liegt die Variante sogar in **>98% der Patienten** vor. Eine Diagnose dieser Narkolepsieformen kann daher bei Abwesenheit von *HLA-DQB1*06:02* mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (**hoher negativer Vorhersagewert**).

Da auch ca. 25-30% der gesunden Bevölkerung die Variante *HLA-DQB1*06:02* tragen, hat der alleinige Nachweis dieser Variante jedoch einen **niedrigen positiven Vorhersagewert**. Eine gesicherte Diagnose einer Narkolepsie kann daher alleine durch ein positives Testergebnis für *HLA-DQB1*06:02* nicht gestellt werden.

Indikation: Ausschlussdiagnostik bei Verdacht auf Narkolepsie.

Methode: PCR-SSP aus DNA (extrahiert aus Vollblut)
Molekulargenetischer Nachweis von *HLA-DQB1*06:02* mittels PCR-SSP (Polymerase-Kettenreaktion mit sequenz-spezifischem Priming). Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels PCR eine Amplifikation im *HLA-DQB1* Gen durchgeführt. Durch *DQB1*06:02*-spezifisches Priming wird dabei nur in Trägern dieses Allels die entsprechende Genregion amplifiziert. Die Anwesenheit oder Abwesenheit des allelspezifischen Amplifikats wird mittels Agarose-Gelelektrophorese detektiert.

Bei Anwesenheit des allelspezifischen Amplifikats ist mindestens eine Kopie des *HLA-DQB1*06:02* Allels vorhanden. Heterozygote und homozygote Träger des Allels werden mit dem Test nicht unterschieden.

Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA

Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post

Frequenz: 1mal pro Woche

Testresultat:

- **Positiv:** Das mit Narkolepsie assoziierte Allel *HLA-DQB1*06:02* wurde nachgewiesen. Eine Narkolepsie kann somit nicht ausgeschlossen werden. Eine gesicherte Diagnose einer Narkolepsie kann aber nur mit weiteren Tests (z.B. Polysomnographie, MSLT) gestellt werden.

- **Negativ:** Das mit Narkolepsie assoziierte Allel *HLA-DQB1*06:02* wurde nicht nachgewiesen. Eine Narkolepsie mit Kataplexie kann mit einer Sensitivität von ca. 90% ausgeschlossen werden. Eine Narkolepsie mit Kataplexie und CSF-Hypokretin-Defizienz kann bei Abwesenheit von *HLA-DQB1*06:02* mit einer Sensitivität von >98% ausgeschlossen werden.

Referenzen

Han F, et al. (2014) Sleep. 37(10):1601–8.

Schneider L & Mignot E. (2017) Semin Neurol. 37(4):446–60.