

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Information für Einsendende
Hypocretin-1 im Liquor

Universitätsklinik und
Poliklinik für Neurologie

Direktor:
Prof. Dr. med. Markus Otto

Hausanschrift:
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)

Neurologisches Labor
Funktionsgebäude FG05
Ebene 2
Telefon: 0345 557-3629
Telefax: 0345 557-3505
neurochemie@uk-halle.de

Anforderung

Als eine von wenigen Kliniken in Europa führt das neurologische Labor an der Universitätsmedizin Halle (Saale) die Bestimmung von Hypocretin-1 im Liquor durch. Um die uns zugesandten Proben im klinischen Kontext betrachten zu können, die Patientinnen und Patienten besser zu charakterisieren und um den Grenzwert anpassen zu können, bitten wir Sie, neben dem Anforderungsschein auch den **beiliegenden Fragebogen gemeinsam mit der Liquorprobe** an untenstehende Adresse zu versenden.

Ferner freuen wir uns auch über eine **Zusendung der Epikrise nach abgeschlossener Diagnostik** in Ihrem Haus.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. rer. nat. Petra Steinacker
Leiterin Neurologisches Labor

Prof. Dr. med. Markus Otto
Direktor der Klinik

Hintergrundinformationen

Die Neuropeptide Hypocretin/Orexin wurden 1998 unabhängig von zwei Arbeitsgruppen entdeckt (de Lecea et al., 1998, Sakurai et al., 1998).

Aus dieser Zeit resultiert die synonyme Verwendung von Hypocretin bzw. Orexin, wobei in der schlafmedizinischen Literatur vornehmlich die Bezeichnung Hypocretin verwendet wird. Beim Menschen kodiert das auf Chromosom 17q21 lokalisierte Präpro-Hypocretin-Gen ein Produkt aus 131 Aminosäuren (Präpro-Hypocretin). Aus Präpro-Hypocretin werden Hypocretin-1 (33 Aminosäuren) und Hypocretin-2 (28 Aminosäuren) gebildet (Sakurai et al. 1998). Hypocretin-bildende Neurone sind exklusiv im lateralen Hypothalamus lokalisiert, von wo aus Projektionsbahnen zu allen relevanten und Vigilanz-assoziierten Kerngebieten bestehen (Peyron et al., 1998).

In den vergangenen Jahren ließ sich in einer Reihe von Untersuchungen die Bestimmung von Hypocretin-1 im Liquor als zusätzlicher Marker im Rahmen der Diagnostik bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer Narkolepsie etablieren. So finden sich spezifisch bei Patienten mit klassischer Narkolepsie einhergehend mit Kataplexien deutlich erniedrigte, bzw. nicht nachweisbare Hypocretin-1-Spiegel im Liquor (Nishino et al., 2000; Dauvilliers et al., 2003).

Hcrt-1-radioimmunoassay (RIA)

Die Messung von Hypocretin-1 im Liquor im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten erfolgt mittels eines für den Forschungsgebrauch zugelassenen Radioimmunoassays (RK-003-30 Orexin A [Human, Rat, Mouse], Phoenix Pharmaceuticals 530 Harbor Boulevard Belmont, CA 94002 USA).

Der Assay basiert auf einer kompetitiven Bindung von radioaktiv markiertem (125I-Hypocretin-1) und nativem Hypocretin-1 an eine begrenzte Menge von Hypocretin-1-Antikörpern im Probenansatz. In Abhängigkeit von der Menge an nativem Hypocretin-1 reduziert sich die Menge an 125I-Hypocretin-1 die an den Antikörper bindet. Durch die Messung der Radioaktivität des gebundenen 125I-Peptides kann anhand einer erstellten Standardkurve die Menge an Hypocretin-1 im Probenmaterial ermittelt werden.

Als unteres Detektionslimit wird hierbei in der Regel 2-8 pg/Probengefäß angenommen, wobei 100 µL Liquor eingesetzt werden. In Bezug auf die international verwendete Einheit pg/ml bedeutet dies, dass Werte zwischen 20–80 pg/ml unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Die Messungen werden regelhaft als Doppelbestimmungen durchgeführt.

Grenzwerte / diagnostische Empfehlungen

Derzeit werden Hypocretin-1-Werte im Liquor unterhalb von 110 pg/ml als pathologisch und richtungsweisend für das Vorliegen einer Narkolepsie angesehen. (Ripley et al., 2001, Mignot et al., 2002). Die Bestimmung von Hypocretin-1 im Liquor dient ausschließlich der wissenschaftlichen Verwendung.

Lumbalpunktion / Probenbehandlung

Die Lumbalpunktion ist nach erfolgter Patientenaufklärung entsprechend der örtlichen Standards durchzuführen.

Um bei Bedarf eine Wiederholung der Messung vornehmen zu können, ist für die Hypocretinbestimmung die Abnahme von etwa 1-2 ml Liquor zu fordern. Nach der Entnahme sollte das Material möglichst rasch eingefroren werden. Hierbei ist bei vorhandener technischer Ausstattung eine Lagerungstemperatur von -80 °C zu empfehlen. Zur Vereinfachung der weiteren Schritte und zur Vermeidung von unnötigen Auftauvorgängen ist ein Aliquotieren des Probenmaterials von mindestens 2 mal 500 µl pro Eppendorf-Tubes wünschenswert.

Versand

Der Versand der Proben an unten genannte Adresse sollte nach vorheriger Absprache unter Aufrechterhaltung der Kühlkette auf Trockeneis erfolgen.

Lieferadresse:

Universitätsklinikum Halle (Saale)
Neurologisches Labor / Muskellabor
Prof. Dr. Petra Steinacker
Funktionsgebäude 05 / Ebene 02
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)

Kontakt Labor:

Tel. 0345-557-3629
E-Mail: neurochemie@uk-halle.de

Zusammenfassung / Hypocretin-1-Bestimmung im Liquor

- Lumbalpunktion entsprechend der örtlichen Standards
- Aliquotierung von mindestens 2 x 500 µl Liquor
- Wenn möglich Plasma mitschicken
- rasches Einfrieren und Lagerung nach Möglichkeit bei -80 °C
- Einsendung mit Fragebogen und Anforderungsschein
- Versand unter Aufrechterhaltung der Kühlkette (Trockeneis) an

Prof. Steinacker / Dr. Scholle
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Neurologisches Labor / Muskellabor
Funktionsgebäude 05 / Ebene 02
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)

Literatur

- Dauvilliers, Y., C. R. Baumann, B. Carlander, M. Bischof, T. Blatter, M. Lecendreux, F. Maly, A. Besset, J. Touchon, M. Billiard, M. Tafti and C. L. Bassetti (2003). "CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(12): 1667-73.
- de Lecea, L., T. S. Kilduff, C. Peyron, X. Gao, P. E. Foye, P. E. Danielson, C. Fukuhara, E. L. Battenberg, V. T. Gautvik, F. S. Bartlett, 2nd, W. N. Frankel, A. N. van den Pol, F. E. Bloom, K. M. Gautvik and J. G. Sutcliffe (1998). "The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(1): 322-7.
- Mignot, E., G. J. Lammers, B. Ripley, M. Okun, S. Nevsimalova, S. Overeem, J. Vankova, J. Black, J. Harsh, C. Bassetti, H. Schrader and S. Nishino (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 59: 1553-62.
- Nishino, S., B. Ripley, S. Overeem, G. J. Lammers and E. Mignot (2000). "Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy." *Lancet* 355(9197): 39-40.
- Peyron, C., D. K. Tighe, A. N. van den Pol, L. de Lecea, H. C. Heller, J. G. Sutcliffe and T. S. Kilduff (1998). "Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems." *J Neurosci* 18(23): 9996-10015.
- Ripley, B., S. Overeem, N. Fujiki, S. Nevsimalova, M. Uchino, J. Yesavage, D. Di Monte, K. Dohi, A. Melberg, G. J. Lammers, Y. Nishida, F. W. Roelandse, M. Hungs, E. Mignot and S. Nishino (2001). "CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions." *Neurology* 57(12): 2253-8.
- Sakurai, T., A. Amemiya, M. Ishii, I. Matsuzaki, R. M. Chemelli, H. Tanaka, S. C. Williams, J. A. Richardson, G. P. Kozlowski, S. Wilson, J. R. Arch, R. E. Buckingham, A. C. Haynes, S. A. Carr, R. S. Annan, D. E. McNulty, W. S. Liu, J. A. Terrett, N. A. Elshourbagy, D. J. Bergsma and M. Yanagisawa (1998). "Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior." *Cell* 92(4): 573-85.

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Größe und Gewicht: _____

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Teil 1 – Anamnestische Informationen

Universitätsklinik und
Poliklinik für Neurologie

Tritt bei Ihnen wiederholt ein unwillkürlicher, plötzlicher Verlust des Muskeltonus, sog. Kataplexien, auf?

Direktor:
Prof. Dr. med. Markus Otto

ja nein

Hausanschrift:
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)

Schlafmedizinische Scores

	erhoben	Befund/Score	nicht erhoben
Epworth Sleepiness Scale	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Fatigue Severity Scale	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
Swiss Narcolepsy Scale	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>

Neurologisches Labor
Funktionsgebäude FG05
Ebene 2
Telefon: 0345 557-3629
Telefax: 0345 557-3505
neurochemie@uk-halle.de

Nehmen Sie aktuell Medikamente aus schlafmedizinischer Indikation/für Narkolepsie ein? Wenn ja, welche?

nein ja Medikament und Dosierung

Teil 2 – Diagnostische Befunde

Bestimmung des HLA-Status

	positiv	negativ	nicht bekannt
- HLA DQB1*0602	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HLA DQA1*0102	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Multipler-Schlaflatenz-Test (MSLT)

	Befund	nicht erhoben
- mittlere Einschlaflatenz:	_____ min.	<input type="checkbox"/>
- Anzahl SOREMPs:	_____	<input type="checkbox"/>

Informationen zur Lumbalpunktion/Liquordiagnostik

Datum der LP: _____

Beschaffenheit des Liquors: _____

Zellzahl: _____

Gesamtprotein: _____

Albuminquotient: _____

Oligoklonale Banden: nein ja