

**Stellungnahme des Neuen Huntington-Konsortiums (NHK) und
des Vereins Psychosoziale Aspekte der Humangenetik e. V. (VPAH)
zur Genetischen Beratung bei prädiktiver genetischer Untersuchung von Huntington-gefährdeten
Personen mit CAG-Repeats im intermediären Bereich**

Empfänger: Herr Prof. Dr. med. M. Dose, Sprecher des Wissenschaftlichen Beirates der DHH

Hintergrund:

Nach allgemeinem Stand von Wissenschaft und Technik herrscht weitestgehend Konsens bezüglich der Auswirkungen der CAG-Repeats im Huntingtin-(*HTT*-)Gen:

- Ab einer Anzahl von 27 CAG-Repeats werden diese instabil und können in der nächsten Generation expandieren, in seltenen Fällen auch geringer werden.
- Die Expansion der CAG-Repeats ist in der Regel größer, wenn die Vererbung über den Vater erfolgt.
- Bei einer Anzahl von 36-39 CAG-Repeats liegt eine reduzierte Penetranz derart vor, dass es, das Erreichen des Manifestationsalters vorausgesetzt, zum Auftreten der Huntington-Krankheit kommen kann.
- Ab einer Anzahl ab 40 CAG-Repeats liegt vollständige Penetranz derart vor, dass es, das Erreichen des Manifestationsalters vorausgesetzt, zum Auftreten der Huntington-Krankheit kommt. Diese Grenze ist allerdings noch nicht genügend validiert und es ist davon auszugehen, dass auch jenseits der Anzahl von 40 CAG-Repeats die Penetranz reduziert sein kann.
- Zwar liegt eine gewisse inverse Korrelation derart vor, dass es mit zunehmender Länge der CAG-Repeats zu einem früheren Auftreten der Huntington-Krankheit kommt, jedoch ist das Erkrankungsalter nicht vorherbestimmbar, da beeinflussende Faktoren (CAA-Interruptionen, Modifier-Gene, epigenetische Faktoren etc.) eine nicht unbedeutende Rolle spielen.
- Aufgrund einer somatischen Instabilität ist die in den Lymphozyten des peripheren Blutes bestimmte Anzahl der CAG-Repeats nicht repräsentativ für jedes Körpergewebe; so ist bekannt, dass die Anzahl der CAG-Repeats in bestimmten Hirnregionen, vor allem im Striatum, deutlich über der Anzahl im peripheren Blut liegen kann.
- Aufgrund zweier Publikationen von i) D. Savitt und J. Jankovic im Journal of the Neurological Sciences 402 (2019) 57–61 und von ii) Sarah L. Gardiner, Merel W. Boogaard, Stella Trompet et al. im JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0423 Published online April 1, 2019, muss davon ausgegangen werden, dass es Einzelfälle gibt, bei denen es zu einer leichten Symptomatik der Huntington-Krankheit bei einer Anzahl von CAG-Repeats im intermediären Bereich von 27 bis 35 kommt.
- Das Interview von Herrn Dr. Lange in InFo Neurologie + Psychiatrie 2020; 22 (10) unter dem Titel „Wir sollten keinem sagen: Du hast nur 33 CAG-Repeats, Dir passiert nichts“ hat im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Huntington-Hilfe zu lebhaften, teils kontroversen Diskussionen geführt.
- In seiner Eigenschaft als Mitglied des Beirates und Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Huntington-Hilfe e. V. (DHH) wurde Herr Dr. Kreuz, Sprecher des NHK, vom

Sprecher des Wissenschaftlichen Beirates, Herrn Prof. Dr. Dose, gebeten, ob er nicht „(z. B. in Abstimmung mit dem ‚Konsortium‘) eine Empfehlung abgeben könnte, wie aus humangenetischer Sicht eine Beratung von getesteten Risikopersonen im ‚intermediären Bereich‘ aussehen könnte.“

- Herr Dr. Kreuz hat dazu die Meinungen der Mitglieder des NHK eingeholt und die Problematik auch im VPAH, dessen Vorstandsmitglied er ist, thematisiert.
- Sowohl das NHK als auch der VPAH kongruieren in ihren Meinungen, weshalb die Stellungnahmen zusammengefasst und als eine Stellungnahme abgegeben werden kann.

Stellungnahme des NHK und des VPAH:

- Allen Personen, die eine prädiktive genetische Untersuchung auf die Huntingtonsche Krankheit (HK) wünschen, sind relevante Informationen auf dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik zu geben, damit sie eine informierte und autonome Entscheidung für oder gegen die prädiktive genetische Untersuchung treffen können. Die höchsten Standards der Genetischen Beratung, die nur von einer nach GenDG hierfür qualifizierten ärztlichen Person durchgeführt werden darf, müssen verfügbar sein. Von den genetischen Berater*innen wird erwartet, dass sie über die molekulargenetischen Grundlagen der HK Bescheid wissen.
- In der Genetischen Beratung sollen notwendige Informationen vermittelt werden, die für den gesamten Untersuchungsvorgang erforderlich sind. Diese Informationen sollen Wissen über die HK, einschließlich der großen Spannbreite der klinischen Manifestationen, über die genetischen Aspekte, Reproduktionsmöglichkeiten, verfügbare Behandlungen etc. vermitteln und auch soziale, psychische, rechtliche und ethische Implikationen enthalten.
- Informationen, die die genetische Untersuchung betreffen, sollen die Limitierung der Analyse (Fehlerrate, unsichere prädiktive Interpretation einiger CAG-Repeats etc.) umfassen. Auch hat die ärztliche, genetisch beratende Person zu erklären, dass, obwohl die Genmutation nachgewiesen worden ist, gegenwärtig nur limitiert anwendbare Aussagen über das Erkrankungsalter oder die Art der Symptome, ihre Schwere oder das Fortschreiten gemacht werden können. Dies gilt besonders für das, wenn auch nur in wenigen beschriebenen Fällen, Auftreten der HK-Symptomatik bei CAG-Repeats im intermediären Bereich und die nicht starre Grenze zwischen reduzierter und vollständiger Penetranz. Die Korrelation zwischen der CAG-Expansion und dem durchschnittlichen Erkrankungsalter sollte diskutiert werden; jedoch ist darauf hinzuweisen, dass es ein großes Konfidenzintervall gibt. Eine spezifische CAG-Repeat-Länge ist gewöhnlich mit einer großen Spanne des Erkrankungsalters assoziiert; gegenwärtige mathematische Modelle des Erkrankungsalters sind nicht für die klinische Praxis validiert. Diese Modelle schließen nicht die Faktoren ein, die jenseits der CAG-Repeat-Länge zu betrachten sind und einen Einfluss auf das Erkrankungsalter haben: Genetische und Umweltmodifier, CAA-Interruption etc. Diese Modelle in der Genetischen Beratung zu verwenden, erscheint noch zu früh.
- Die Genetische Beratung vor der prädiktiven genetischen Untersuchung soll alle möglichen Analysenergebnisse, einschließlich der mit intermediären CAG-Repeats und reduzierter Penetranz, erwähnen. Diese intermediären CAG-Repeats können zur Repeat-Instabilität neigen und zu höheren Repeatlängen bei der Weitergabe an zukünftige Generationen expandieren. Jedoch ist das Wissen um die Höhe der Expansionswahrscheinlichkeit für

zukünftige Generationen gegenwärtig nicht ausreichend. Das gegenwärtige Wissen bezüglich der klinischen Implikationen der intermediären Allele für die untersuchte Person und für zukünftige Generationen ist ebenfalls sehr unzureichend. Intermediäre Allele und reduzierte Penetranz sind bekannt dafür, zur Expansion bei der intergenerationalen Weitergabe mit einer bisher nicht bekannten Wahrscheinlichkeit zu tendieren. Die Frequenz der Allele im intermediären Bereich ist in der Allgemeinbevölkerung relativ hoch (geschätzt 2-6 %); die möglichen Auswirkungen sollten in der Beratung vor der Genanalyse berichtet werden.

- Das Ergebnis der prädiktiven genetischen Analyse ist mit der untersuchten Person zu besprechen; es ist die Anzahl der CAG-Repeats nicht nur zu nennen, sondern der untersuchten Person auch schriftlich mitzuteilen (Aushändigung einer Kopie des Befundberichtes und/oder ausführliche Erläuterung in der Humangenetischen Stellungnahme). Dies ist rechtlich erforderlich und ethisch geboten. Dabei ist erneut darauf hinzuweisen, dass es wenige, einzelne Berichte von einer Symptomatik der HK bei CAG-Repeats im intermediären Bereich gibt und die Grenze zur vollständigen Penetranz fließend ist. Jedoch ist es, aus den oben genannten Gründen, in keinem Fall möglich, vor allem bei CAG-Repeats im Intermediärbereich und im Bereich reduzierter Penetranz, die Erkrankungswahrscheinlichkeit, das Erkrankungsalter oder den Erkrankungsverlauf vorauszusagen.

Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz, M. A.
Sprecher des NHK

Prof. Dr. Hendrik Berth
Vorsitzender des VPAH