

# Multiparameter-Genomanalyse und informationelle Selbstbestimmung

Seit der Einführung der Mutationsanalyse krankheitsassoziiierter Gene in die medizinische Routine vor gut 20 Jahren ist die Zahl der untersuchbaren Kandidatengene zu einer gegebenen klinisch-genetischen Verdachtsdiagnose in erster Linie durch Aufwand und Kosten der Mutationsanalyse einzelner Gene mittels konventioneller Sequenzierung und Kopienzahlbestimmung limitiert. Gerade bei genetisch heterogenen Krankheitsbildern, wie den Heredoataxien oder den Muskeldystrophien, bleibt dadurch nach wie vor die Chance der Klärung einer Fragestellung weit hinter dem wissenschaftlichen Kenntnisstand zurück. Umso weniger standen bislang Verfahren zum postnatalen, noch viel weniger pränatalen oder präkonzeptionellen Multigenescreening auf Erbkrankheiten, die aus der individuellen Familie nicht bekannt sind, zur Verfügung.

Aus rechtlicher wie ethischer Perspektive führten aber bislang gerade diese methodischen Beschränkungen dazu, dass sich die in der Aufklärung zu vermittelnden Inhalte vor genetischen Untersuchungen in einem handhabbaren Rahmen hielten. Auch unerwartete, außerhalb der Indikation aufkommende Befunde waren angesichts der überschaubaren Zahl der untersuchbaren Gene die absolute Ausnahme.

## Anbieterperspektive

### Strategien und Probleme von Multiparametertests

Aufgrund der mit dem Next Generation Sequencing (NGS) und seinen Weiterentwicklungen, wie „nanopore sequencing“, rapide sinkenden Analysekosten pro untersuchtem Gen wird das 1000-Dol-

lar-Genom schneller als noch vor wenigen Jahren vermutet – zumindest was die Rohdaten anbelangt – realisierbar werden. Welche Techniken auch im Einzelnen eingesetzt werden, die Perspektive ist klar: In wenigen Jahren wird die technische Generierung einer weitgehend vollständigen Exomsequenz keinen limitierenden Kostenfaktor mehr darstellen. Allerdings wird auf dem Weg dorthin der rasche Generationenwechsel von Analyseplattformen manch fachlich kompetentes Labor finanziell überfordert. Dies gilt gerade angesichts der Verzögerungen bei der Umsetzung objektiv kosteneffizienterer Techniken der Mutationsanalyse in Abrechnungsziffern.

Mindestens ebenso schwierig gestaltet sich die Interpretation der erzeugten Sequenzrohdaten. Hier ist ein Dilemma entstanden: Eigentlich ist es für jede Neuentwicklung in der Medizin wünschenswert, sie erst dann am Patienten anzuwenden, wenn sie vollständig ausgereift und in präklinischen Studien validiert ist. Für Multigenanalyse-Panels würde dies bedeuten, dass sie erst dann klinisch eingesetzt werden könnten, wenn für jedes einzelne im Panel erfasste Gen umfassende Daten über Polymorphismen und populationspezifische Mutationsspektren vorlägen. Während für einige Gene, etwa *BRCA1/2*, diese Informationen bereits weitgehend vorhanden sind, ist hingegen beispielsweise bei *FBNI* nach wie vor jede Analyse ein Sprung ins kalte Wasser. Tausend Genome sind ein guter Einstieg [1], eine Million wären eigentlich eine bessere Interpretationsbasis für eine Exomsequenzierung.

Aber dazu ist der Innovationsdruck zu hoch, und deshalb wird beim NGS in verschärfter Form das „learning by doing“ hinsichtlich Sequenzpolymorphismen praktiziert, wie dies schon auf der

Chromosomenebene, speziell für die Bestimmung der Kopienzahlvarianten bei der arraybasierten komparativen genomischen Hybridisierung (CGH), geschah und noch immer geschieht.

## Unerwartete Befunde

Je breiter bei einer gegebenen klinischen Verdachtsdiagnose das Spektrum der Kandidatengene ist, umso größer wird die Chance, durch NGS zu einer Klärung zu gelangen. Es wächst aber auch die Wahrscheinlichkeit, auf einen unerwarteten Befund zu stoßen, der nicht mit der ursprünglichen Indikation zusammenhängt. Das möglichst präzise Eingehen auf diesen Aspekt vergrößert schon bei klinisch genau definierten Fragestellungen den Aufwand der Aufklärung für den genetischen Berater erheblich, und auch für den Ratsuchenden wird die Entscheidungsfindung schwieriger. Ein NGS-Untersuchungspanel zur Diagnostik der Fanconi-Anämie wird sinnvollerweise auch die Komplementationsgruppe D1 umfassen – dementsprechend muss in der Beratungssituation auch über die Möglichkeit, eine *BRCA2*-Mutation mit einer familiären Brustkrebsneigung aufzudecken, gesprochen werden [2].

Wenn es bei Screenings um inhaltlich nicht zusammenhängende Ergebnismöglichkeiten, wie beispielsweise in der präkonzeptionellen Situation um Heterozygotien für Hunderte autosomal-rezessiver Krankheiten, geht [3], ist eine dem Geist des Gendiagnostikgesetzes entsprechende umfassende Aufklärung über „Wesen, Bedeutung und Tragweite“ der Untersuchung für jedes einzelne erfasste Gen schlicht nicht zu leisten. Alternativ dazu müssen sich Berater und Patienten in gemeinsamem Vertrauen darauf verständigen

gen, dass die vorgefertigte Auswahl der analysierten Gene eines Panels wohl angebracht sein mag. Jedoch können sich schon anhand der Bewertung von *CFTR*-Mutationen bei Kinderwunsch die Geister scheiden, denn es gibt unter Elternpaaren wie Ärzten keineswegs Konsens darüber, ob ein Mukoviszidoserisiko für das geplante Kind zu einer Pränataldiagnostik mit der Option eines Schwangerschaftsabbruchs hinführen soll oder nicht.

Spätestens bei umfangreichen Exomsequenzierungen wird man nicht mehr umhin kommen, allenfalls noch exemplarisch auf einzelne genetische Veränderungen und die mit ihnen verbundenen Krankheiten einzugehen und ansonsten nur Hierarchieebenen für die Bedeutungsschwere möglicher Befunde zu definieren [5].

### Datenschutz

Die Vielzahl möglicher mit NGS-Panels anzuehender Fragestellungen, die Komplexität von Paneldesigns sowie patentrechtliche Restriktionen werden künftig noch mehr als bislang dazu führen, dass Humangenetiker und Ärzte aus anderen Fachgebieten Proben an Anbieter im Ausland verschicken. Auch bei einer Prozessierung der Probe in einem hiesigen Labor kann es durchaus sein, dass die Auswertung der Rohdaten im Ausland erfolgt. Damit liegen Probenaufbewahrung wie Qualitätssicherung nicht mehr in der Hand der Auftraggeber und nicht mehr im Geltungsbereich des Gendiagnostikgesetzes. Besonders problematisch stellt sich der Datenschutz dar: Nicht erst seit der Affäre um die National Security Agency (NSA) muss man sich fragen, inwieweit Datensätze einer Whole-genome-Sequenzierung auf illegitime Begehlichkeiten fremder privater, vielleicht sogar staatlicher Interessenten stoßen können. Eine bevorstehende neurodegenerative Erkrankung oder ein hohes Krebsrisiko könnten durchaus Objekte lukrativen Datenhandels für Finanzunternehmen werden.

Unter allen Umständen ist Vorsicht beim Outsourcing angezeigt; Pseudonymisierungen von Proben und klinischen Daten sollten die Auftraggeber jeden-

falls mehr in ihre grenzüberschreitenden Workflows einbeziehen, als es bislang üblich war. Über solch individuelle Vorsichtsmaßnahmen hinaus gibt es hier erheblichen Regelungsbedarf auf nationaler wie internationaler Ebene, von Leitlinien über Qualitätssicherungsrichtlinien bis zum Gendiagnostikgesetz und europäischen Datenschutzrecht.

### Das komplette fetale Genom

Eine ganz neue technische Dimension pränataler Untersuchungen, aber auch ein tiefer Einschnitt in gewohnte Versorgungsstrukturen ergibt sich aus der Kombination der Analyse freier fetaler DNA im mütterlichen Blut mit NGS. Die Dynamik der Entwicklungen rund um die nichtinvasive Pränataldiagnostik gibt erst einen Vorgeschmack darüber, was der als „proof of principle“ bereits gemachte Schritt von der Diagnostik numerischer fetaler Chromosomenanomalien hin zur Analyse des kompletten fetalen Genoms bringen wird [8]. Diesseits der an dieser Stelle nicht zu referierenden ethischen Debatten ist die Markteinführung des PraenaTests® und seiner Konkurrenzprodukte ein ernüchterndes Lehrstück dafür, wie wenig neue Technologien durch bestehende Gesetze reguliert werden können. Durch das noch recht frische Gendiagnostikgesetz wird nicht verhindert, dass hier völlig legal humangenetische Diagnostik ohne Humangenetiker stattfindet: Vom in wenigen Kursstunden fortgebildeten, mit Ankreuzfragen zum „genetischen Berater“ qualifizierten Frauenarzt geht die Blutprobe per Post zur Laborfirma und die Ergebnisse werden auf dem gleichen Weg zurückgeschickt. Der Humangenetiker wird allenfalls noch bei Problemen kontaktiert – wenn diese überhaupt als solche erkannt werden. Aber Lamentieren hilft nichts: Mitmachen und mitgestalten oder sich verweigern und schmollend hinterhersehen, so lauten die Alternativen für die Humangenetiker.

### Probandenperspektive

#### Gibt es eine Pflicht zum Nichtwissen?

Schon die Fachleute aus der Humangenetik kommen derzeit aus dem Staunen kaum heraus, wie schnell neue Technologien der Genomanalyse ihren Weg von der Grundlagenforschung zur Anwendung finden – *Anwendungsreife* mag mitunter etwas Anderes sein. Umso mehr können die letztlichen Adressaten, nämlich Patienten und potenzielle Kunden für Lifestyle-Genetik, mit den neuen Optionen nur völlig überfordert sein. Auch wenn das zur Kultur des Industriezeitalters gehörende Urvertrauen in neue Technologien auf der großtechnischen Ebene schon ziemlich erschüttert wurde, ist in der Medizin doch noch einiges davon übrig: Mehr ist besser, lautet die Devise. In der Diagnostik heißt das, nicht ganz ohne Zutun der Anbieter: Mehr Wissen ist besser, mehr Tests sind besser. Umgekehrt noch schärfer und psychologisch wirksamer formuliert gilt: Wer eine bestehende Diagnosemöglichkeit nicht nutzt, versäumt etwas. Man mag bedauern, dass diese Haltung bei der Krebsvorsorge weniger wirksam ist als bei der genetischen, speziell der pränatalen Diagnostik, aber gerade dort scheint die Macht des Machbaren [7] nach wie vor ungebrochen zu sein. Das Recht auf Nichtwissen mag für Humangenetiker und Medizinrechtler selbstverständlich sein – für die meisten Patienten, Ratsuchenden und Lifestyle-Genetikkunden ist es das nun einmal nicht.

Für die Ratsuchenden liegt der Schlüssel zu einer verantwortlichen Entscheidung darüber, welche genetischen Informationen erhoben werden sollen und welche nicht, in einer der Komplexität der Untersuchung angemessenen und dennoch verständlichen Aufklärung. Diese kann nur durch eine nicht nur formal, sondern auch inhaltlich qualifizierte genetische Beratung geleistet werden, für die sich die Kompetenzanforderungen nun einmal nicht nach Kassenlage von Kostenträgern und nach Stellenschlüsseln von Leistungserbringern herunterdefinieren lassen.

## Genetische Beratung zu Multigenanalysen

Noch recht übersichtlich und daher in einem genetischen Beratungsgespräch gut zu bewältigen sind eng auf eine einzige klinisch genau definierte Fragestellung bezogene NGS-Panels. Ob zur Abklärung einer Retinopathia pigmentosa oder einer Schwerhörigkeit statt zuvor eines einzigen jetzt 5 oder über 40 Gene analysiert werden, erfordert zwar das Eingehen auf mehrere Erbgänge, aber nicht auf mehrere Krankheiten. Hier wird mit der Zahl der Parameter die Chance der Diagnosefindung erhöht, aber kaum die Wahrscheinlichkeit, unerwartete und nicht von der Beratung abgedeckte Ergebnisse zu produzieren. Auch das medizinische Verständnis der Ratsuchenden wird nicht über die individuell ohnehin in Rede stehende Krankheit hinaus gefordert.

Sobald es aber im gleichen Untersuchungsgang um mehrere, klinisch unterschiedliche Krankheitsbilder geht, nehmen die inhaltlichen und zeitlichen Anforderungen an die Beratung zu. In vergleichsweise kleinem Umfang wird das schon beim nichtinvasiven pränatalen Screening auf Chromosomenanomalien erlebt: Vor 2 Jahren wurde nur die Trisomie 21 betrachtet, und nur diese war in diesem Kontext mit der Schwangeren zu erörtern. Seither sind die Chromosomen 13, 18 und X hinzugekommen. Dies ist zu begrüßen, aber damit muss auch über die klinische Wertigkeit von Anomalien dieser Chromosomen gesprochen werden. Auch die Option, in Bezug auf das Turner-Syndrom das Recht auf Nichtwissen in Anspruch nehmen zu können, ist des Nachdenkens wert. Es erfordert wenig Phantasie zu vermuten, dass in der Realität bei der gesetzlich dazu geforderten, aber zumeist nicht von Humangenetikern durchgeführten genetischen Beratung nicht immer so weit ins Detail gegangen wird. Der durch den Charme der für Mutter und Kind risikolosen Probenentnahme befeuerten Nachfrage tut das keinen Abbruch, zumal ja bei diesem Testansatz aus der Niedrigrisikoperspektive unerfreuliche Ergebnisse selten sind – und für die komplizierte Beratung zu diesen ist dann entsprechend der Humangenetikern zuständig. So ist dies schon lange von

der konventionellen pränatalen Chromosomendiagnostik bekannt: Der Humangenetiker sieht die Patientin zumeist erst dann, wenn schon ein unerwartetes Ergebnis vorliegt, und immer wieder werden erst zu diesem Zeitpunkt Defizite der Aufklärung vor der Untersuchung deutlich.

### Präkonzeptionelles Screening

Das präkonzeptionelle Heterozygotenscreening auf rezessive Erkrankungen wird aus der Perspektive der Adressaten wohl in ähnlicher Weise attraktiv – mit nachgelagerten Konflikten – sein [6]. Angebote, sich als Paar vor der Realisierung des Kinderwunsches des genetischen Zueinander-Passens zu vergewissern, werden zweifellos auf offene Ohren stoßen. In der Beratung vor einem solchen Test wird es offenkundig nicht machbar sein, auf die Unzahl der getesteten Anlagen einzeln einzugehen, geschweige denn ein selektives Opt-Out für bestimmte, als individuell nicht relevant erachtete Parameter zu ermöglichen. Es wäre aber eine im Sinne der informationellen Selbstbestimmung durchaus wünschenswerte Wahlmöglichkeit, sich auf eine Anlageträgerschaft für einen frühkindlich tödlichen M. Krabbe testen lassen zu wollen, für die Mukoviszidose aber nicht. In jedem Fall aber müssen Paare, die sich auf derlei einlassen, vor einem solchen Test über die mögliche Sprengkraft einer kombinierten Heterozygotie für die Partnerschaft ins Bild gesetzt werden. Auch die breite Spanne an Handlungsoptionen vom Hinnehmen des Risikos über Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik sowie heterologe Insemination bis hin zu Adoption oder Verzicht auf Kinder muss erörtert werden – schwere Kost für Ratsuchende wie Berater.

### Wem gehört das fetale Genom?

Wenn in einigen Jahren das komplette neonatale und das komplette nichtinvasive fetale Genom analysiert werden kann, wird schon die Ausgangslage nochmals schwieriger aussehen. Rein technisch kann dann ohne wesentliche entnahmebedingte Hemmschwellen eine derartige Vielfalt an Informationen über das geborene oder werdende Kind erzeugt und

medgen 2014 · 26:273–277  
DOI 10.1007/s11825-014-0445-9  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

W. Henn

## Multiparameter-Genomanalyse und informationelle Selbstbestimmung

### Zusammenfassung

Die durch das Next Generation Sequencing real gewordene Möglichkeit kompletter Genomanalysen zu moderaten Kosten führt zu einem Paradigmenwechsel in der genetischen Labordiagnostik. Ihre Aussagekraft wird nicht mehr durch die Anzahl technisch gewinnbarer Sequenzdaten zu einer vorliegenden Fragestellung limitiert, sondern durch die Auswahl geeigneter Evaluationsparameter zur Analyse umfangreicher genomischer Sequenzdaten und deren Interpretation.

Dieser Wandel bringt neue praktische Herausforderungen für die Kommunikation mit Ratsuchenden mit sich, aber auch Regelungsbedarf zum Datenschutz angesichts einer globalisierten Medizin. Vor diesem Hintergrund muss auch das Berufsbild des Humangenetikern im Gesundheitssystem neu positioniert werden.

### Schlüsselwörter

Genom · Genetische Beratung · Datenauswertung · Datenschutz · Pränatales Screening

## Multiparameter genome analysis and informational self-determination

### Abstract

The forthcoming option of whole-genome analysis through next-generation sequencing at moderate costs means a paradigm shift in genetic laboratory diagnosis. The power of genetic testing is not limited anymore by the amount of analysed genomic sequences, but rather by the choice of meaningful parameters to evaluate large sequence datasets involving nearly all genes and regulatory regions within the human genome.

This change brings about new practical challenges for communication with patients seeking advice. Furthermore, regulatory gaps need to be closed with respect to data protection in the wake of globalized medicine. Against this background, the professional role of medical geneticists in the health-care system must be readjusted.

### Keywords

Genome · Genetic counseling · Data mining · Data protection · Prenatal screening

abgerufen werden, dass sie auch in einer noch so engagierten und ausführlichen Beratung vor dem Test nicht einmal annähernd erörtert werden könnten. Überraschende Befunde werden von der Ausnahme zur Regel werden.

Zudem ergibt sich das ethisch neuartige und rechtlich noch nicht hinreichend gewürdigte Problem, dass Informationen gewonnen werden können, deren Entgegennahme Gegenstand einer erst Jahrzehnte später anstehenden Entscheidung des dann erwachsenen, aktuell aber erst frisch oder noch gar nicht geborenen Kindes sein müsste. Geht es beispielsweise Eltern in der 12. Schwangerschaftswoche etwas an, ob ihre künftige Tochter aufgrund einer heterozygoten *DMD*-Mutation für deren spätere Söhne ein hohes Risiko für die Muskeldystrophie Duchenne hat? Wer dies verneint, muss sich für eine *Pflicht* zum Nichtwissen einsetzen, wie sie das gegenwärtige deutsche Recht allenfalls für das fetale Geschlecht im ersten Trimenon vorsieht. Realistischerweise wird allerdings im Zeitalter der globalisierten Medizin per Mausclick mit nationalen Verboten wenig gegen Direct-to-consumer-Angebote aus Ländern mit geringerer Regelungsichte ausgerichtet werden können [4]. Es kann nur versucht werden, potenzielle Kunden solcher Tests zum selbstkritischen Nachdenken zu animieren, etwa mit dem Vorschlag, vor dem Genom des Nachwuchses erst einmal das eigene komplett analysieren zu lassen [9].

### Berufsbild des Humangenetiklers

#### Vom Technologen zum Informationsmanager

Die in der Wissenschaft schon längst begonnene Herauslösung der Genomsequenzierung aus der technologischen Alleinkompetenz der Humangenetik kommt unerbittlich in der klinischen Medizin an, katalysiert durch immer benutzerfreundlicher anwendbare Geräte und Probenlogistiken. Technikhistorisch betrachtet ist dies keine neue Entwicklung, sondern geradezu unausweichlich: Vor 100 Jahren musste man Mechaniker sein, um Auto fahren zu können, und Elektrotechniker, um ein Radio zu bedienen. Heute braucht dazu niemand mehr zu wissen, wie eine

Nockenwelle oder ein Transistor funktioniert; es reicht aus, die Knöpfe für die Bedienung zu kennen. Fachleute werden erst gebraucht, wenn etwas am Bestehenden defekt ist, wenn Spezialgeräte für ungewöhnliche Zwecke zu bedienen sind, oder wenn es Neues zu entwickeln gilt.

Dieser Entmonopolisierung gewohnter Kompetenzbereiche müssen sich wohl oder übel auch die Humangenetiker stellen, wenn sie ihre Profession nicht ins Abseits manövrieren wollen. Auf das juristische Einzäunen von Reservaten zu setzen, funktioniert nicht, wie es die Aushöhung der Qualifikation zum genetischen Berater seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes vor Augen geführt hat. Vielmehr müssen die Humangenetiker ihr Kompetenzprofil dorthin weiterentwickeln, wo die Kollegen aus anderen Fächern überfordert und auf Wissen und Können der Humangenetiker angewiesen sind. Im Kontext der medizinischen Genetik werden das v. a. die klinisch orientierte Interpretation komplexer Datensätze und die Risikokommunikation sein. Angewandte Bioinformatik in patientenorientierte, auch in psychologischen und rechtlichen Fragen kompetente sprechende Medizin umzusetzen, wird die Next-generation-Humangenetik sein, bei der Humangenetiker gefragt sein werden und auf die sie sich freuen können.

#### Fazit für die Praxis

- Multiparameter-Genetestung wird immer erschwinglicher und zunehmend eingesetzt. Die Interpretation der erzeugten Sequenzrohdaten ist häufig aufgrund von fehlenden populations-spezifischen Informationen zu Polymorphismen und Mutationenspektren schwierig.
- Zum Outsourcing von Rohdaten besteht hinsichtlich des Datenschutzes noch erheblicher Regelungsbedarf.
- Je breiter das angewandte diagnostische Genpanel desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, einen unerwarteten (Neben-)Befund zu erheben. In der genetischen Beratung müsste im Vorfeld auf jede derartige Eventualität eingegangen werden, was z. B. bei einer Exomsequenzierung nahezu unmöglich ist.

- Das Recht auf Nichtwissen muss beachtet werden. Dies gilt insbesondere in der präkonzeptionellen wie prä- bzw. neonatalen Situation und hier v. a. auch für die Gewinnung umfangreicher Sequenzinformationen über noch nicht oder gerade geborene Kinder, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht selbst über den Umgang mit ihren Daten entscheiden können.
- Die NGS-Technologie findet zunehmend Eingang in viele Bereiche der klinischen Medizin. Dort, wo viele Kollegen aus anderen Fächern häufig überfordert sind, sind Humangenetiker gefragt, immer komplexer werdende Datensätze kompetent, patientenorientiert und in psychologischer wie rechtlicher Hinsicht adäquat einzuordnen.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Henn

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Bau 68, Universität des Saarlandes  
66421 Homburg/Saar  
wolfram.henn@uks.eu

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** W. Henn gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

#### Literatur

1. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD et al (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491:56–65
2. Ameziane N, Sie D, Dentre S et al (2012) Diagnosis of Fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia* 2012:132856
3. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA et al (2011) Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 3:65ra4
4. Gesellschaft für Humangenetik (2011) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Genests. <http://www.gfhev.de>. Zugegriffen: 02. Juni 2014
5. Gesellschaft für Humangenetik (2013) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung. <http://www.gfhev.de>. Zugegriffen: 02. Juni 2014
6. Henn W, Schroeder-Kurth TM (1999) Die Macht des Machbaren. *Dtsch Arztebl* 96:A1555–A1556

- 
7. Imthorn J, Wehling P, Schultz S et al (2014) Präkonzeptionelle Anlageträgertests: Diagnostik mit Fragezeichen. *Dtsch Arztebl* 111:A343–A344
  8. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M et al (2012) Non-invasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med* 4:137ra76
  9. Netzer C, Schmitz D, Henn W (2012) To know or not to know the genomic sequence of a fetus. *Nat Rev Genet* 13:676–677

Hier steht eine Anzeige.

