

Zytogenetische Labordiagnostik

1. Indikationsstellung

Jede zytogenetische Labordiagnostik im Rahmen medizinisch-genetischer Fragestellungen bedarf der ärztlichen Indikationsstellung. Sie muss mit dem Angebot einer genetischen Beratung durch einen für genetische Beratung qualifizierten Arzt¹ verbunden sein. Die Inanspruchnahme der Untersuchung und der genetischen Beratung durch die betroffene Person (den Patienten bzw. Ratsuchenden, im Folgenden immer „Patient“ genannt) ist freiwillig.

2. Einwilligung

Die zytogenetische Labordiagnostik setzt das aufgeklärte Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters sowie die Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) voraus. Die Einwilligung nach Aufklärung sollte schriftlich dokumentiert werden. Der Patient kann jederzeit die Einstellung der Untersuchung verlangen.

3. Genetische Beratung

(Siehe hierzu auch Leitlinie Genetische Beratung)

3.1 Bei der zytogenetischen Labordiagnostik zur Absicherung klinischer Verdachtsdiagnosen sollte spätestens nach Erhebung eines auffälligen Befundes dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter eine genetische Beratung durch einen für genetische Beratung qualifizierten Arzt angeboten werden. Die anfordernde oder untersuchende Stelle sollte die Möglichkeit zur genetischen Beratung sicherstellen. Besteht Unklarheit darüber, ob ein

Beratungsangebot besteht, sollte die untersuchende Stelle die anfordernde Stelle über entsprechende Möglichkeiten informieren.

3.2 Eine genetische Beratung muss bereits vor der Untersuchung angeboten werden, wenn es sich um die Untersuchung einer klinisch gesunden Person handelt, bzw. wenn der Befund für die Familienplanung des Patienten oder für dessen Angehörige von Bedeutung sein könnte.

3.3 Dem Patienten bleibt anheim gestellt, die Familienangehörigen auf die Möglichkeit oder Notwendigkeit einer zytogenetischen Diagnostik hinzuweisen. Eine aktive Beratung (Information der Angehörigen durch den Arzt) darf nicht erfolgen.

4. Untersuchung von Kindern und Jugendlichen

(Siehe hierzu auch Leitlinie Genetische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen)

Die Untersuchung klinisch gesunder Minderjähriger setzt in der Regel deren Einwilligungsfähigkeit voraus. Eine Ausnahme kann dann gesehen werden, wenn sich aus dem Befund unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich präventiver oder therapeutischer Maßnahmen für die untersuchte Person ergeben.

5. Herkunft und Qualität von Untersuchungsproben

Zur Untersuchung dürfen nur Proben angenommen werden, deren Art und Herkunft eindeutig bezeichnet sind. Dies schließt eine eindeutige Identifizierung des Patienten mit ein. Wenn Zweifel an der Herkunft und Qualität des zur Untersuchung eingeschickten Materials bestehen, muss das zytogenetische Labor den Einsender hierauf sowie auf die hierdurch eingeschränkte Sicherheit der diagnosti-

schen Aussage schon vor Durchführung der Diagnostik hinweisen.

6. Umfang der Untersuchung

Der Umfang einer zytogenetischen Laboruntersuchung sollte der jeweiligen Fragestellung angemessen sein.

7. Zytogenetische Postnataldiagnostik

Eine zytogenetischen Postnataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die zytogenetische Untersuchung einer Blutprobe, einer Gewebeprobe, eines Zellabstrichs oder einer Zellkultur aus einem Körpergewebe nach der Geburt. Bezüglich tumorzytogenetischer Untersuchungen wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen. Folgende Standards sollten in der zytogenetischen Postnataldiagnostik erfüllt sein, um einen vollständigen zytogenetischen Befund erheben zu können:

7.1 Die Zahl der ausgewerteten Metaphasen sollte dem Untersuchungsziel angemessen sein. Es sollen mindestens 10 Metaphasen gezählt werden. Davon sollten mindestens 5 Metaphasen strukturell analysiert und hiervon mindestens 2 Metaphasen in Form eines Bilddokuments karyotypisiert werden. Bei Verdacht auf ein chromosomales Mosaik sollte in Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel die Zahl der ausgewerteten Metaphasen angemessen erhöht (nach E.C.A. auf mindestens 30 Metaphasen; siehe hierzu auch „E.C.A. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance“ in: E.C.A. European Cytogeneticists Association Newsletter No. 17, January 2006, S. 13–32, <http://www.biologia.uniba.it/eca/NEWSLETTER/NS-17/Guidelines.pdf>) und gegebenenfalls ein weiteres Gewebe analysiert werden.

7.2 Die anzuwendenden Bänderungstechniken sowie der zu erfüllende Mindeststandard der Bandenauflösung hän-

¹ Im Text werden Bezeichnungen wie „Arzt“, „Patient“ etc. einheitlich und neutral für „Arzt“ und „Ärztin“ sowie „Patientin“ und „Patient“ verwendet.

gen von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel im Einzelfall ab (der angegebene Bandenstatus bezieht sich auf die Standard GTG-Färbung):

- Als Minimalstandard sollten ca. 400 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden.
- Bei Nachweis einer Aneuploidie ist ggf. eine Auswertung auf einem geringeren Bandenniveau ausreichend.
- Bei Indikationsstellungen wie z. B. mentale Retardierung, Dysmorphien, wiederholte Aborte sollte die Untersuchung auf einem Bandenstatus von mindestens 550 Banden/haploidem Chromosomensatz durchgeführt werden.

7.3 Wenn die unter 7.1 bis 7.2 genannten Standards nicht erfüllt sind, handelt es sich um einen zytogenetischen Postnataldiagnostikbefund mit eingeschränkter Aussagekraft. Hierauf sollte im zytogenetischen Befundbericht hingewiesen werden (s. hierzu Punkt 9). In der Beurteilung sollte zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine ergänzende Diagnostik durchgeführt werden sollte.

7.4 Im Falle komplexer chromosomaler Umbauten aber auch im Falle eines unauffälligen Karyotypbefundes ist die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik zu prüfen (z. B. molekularzytogenetische Diagnostik, s. auch Leitlinie Molekulare Zytogenetik).

7.5 In der Postnataldiagnostik sollte die Bearbeitungszeit einschließlich der Erstellung des Befundberichts der Indikation angemessen sein und 28 Tage nicht überschreiten. Abweichungen hiervon sollten im Befund erläutert werden.

8. Zytogenetische Pränataldiagnostik

Eine zytogenetische Pränataldiagnostik im Sinne dieser Leitlinie ist die zytogenetische Untersuchung von Amnionzellen, von Chorionzotten nach Direktpräparation bzw. Kurzzeitkultur und nach Langzeitkultur und von fetalen Lymphozyten. Zur Erhebung eines vollständigen zytogenetischen Pränataldiagnostikbefundes sollten folgende Standards erfüllt sein:

8.1 Zytogenetische Pränataldiagnostik aus Amnionzellen

8.1.1 Bei Anwendung der Trypsinierungsmethode sollten mindestens 15 Metaphasen aus einer von wenigstens zwei unabhängig voneinander angezüchteten Amnionzellkulturen gezählt werden. Davon sollten 5 Metaphasen strukturell analysiert und hiervon mindestens 2 Metaphasen in Form eines Bilddokuments karyotypisiert werden.

8.1.2 Bei Anwendung der In-situ-Methode sollten insgesamt 15 Metaphasen von 6 Primärkolonien aus mindestens einer von zwei unabhängig voneinander angezüchteten Amnionzellkulturen gezählt werden.

8.1.3 Wenn bei der Analyse der ersten Kultur ein auffälliger Befund erhoben wird, muss eine Untersuchung der zweiten Kultur erfolgen. Dabei können die beiden unabhängigen Kulturen nach der Trypsinierungsmethode oder In-situ-Methode präpariert worden sein. Das Untersuchungsziel kann aber auch in einer Kombination aus Trypsinierungs- und In-situ-Methode erreicht werden. In Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel kann auf die Analyse der zweiten Kultur dann verzichtet werden, wenn bei der pränatalen Ultraschalldiagnostik ein für die zytogenetische Auffälligkeit typischer Befund erhoben wurde, oder wenn in einem Schnelltest (Interphase-FISH, PCR) eine entsprechende Auffälligkeit festgestellt wurde.

8.1.4 Die anzuwendenden Bänderungstechniken sowie der zu erfüllende Mindeststandard der Bandenauflösung hängen von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel im Einzelfall ab. In Abhängigkeit von der Fragestellung bzw. dem Untersuchungsziel sollten folgende Standards der Bandenauflösung erfüllt sein (die angegebene Mindestauflösung bezieht sich auf die Standard GTG-Färbung):

- Als Minimalstandard sollten ca. 400 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden.
- Bei Nachweis einer Aneuploidie ist ggf. eine Auswertung auf einem geringeren Bandenniveau ausreichend.
- Bei speziellen Fragestellungen sollte die Untersuchung in Abhängigkeit von der Fragestellung auf einem höheren Bandenstatus durchgeführt werden. Ist kulturbedingt eine höhere Bandenauflösung nicht zu errei-

chen, sollte die zytogenetische Untersuchung durch geeignete zusätzliche Methoden ergänzt werden.

8.1.5 Bei Mosaikbefunden sollte eine Klassifikation nach den derzeit gültigen internationalen Kriterien erfolgen (Übersicht bei Gardner und Sutherland 2004).

Ist bei Verdacht auf einen Mosaikstatus für eine bestimmte Chromosomenstörung eine zytogenetische Untersuchung an einer neu gewonnenen Fruchtwasser- oder Gewebeprobe indiziert, ist eine Interphase-FISH-Analyse mit einer für das in Frage stehende Chromosom bzw. mit einer für den in Frage stehenden Chromosomenabschnitt spezifischen Sonde zu empfehlen, sofern eine entsprechende Sonde zur Verfügung steht. Diese Untersuchungsmethode ist wegen ihrer Schnelligkeit und der Vermeidung von Fehlinterpretationen auf Grund von Selektionsvorteilen oder Selektionsnachteilen der aberanten Zelllinie die Methode der Wahl.

Die Analyse von fetalen Blutzellen ist in denjenigen Fällen sinnvoll und weiterführend, in denen eine Ausprägung des in Frage stehenden Mosaiks speziell in diesem Gewebe erwartet werden kann.

8.1.6 Bei offensichtlichem Verdacht auf eine Kontamination einer Amnionzellkultur mit maternalen Zellen sollte eine geeignete Untersuchung zum Ausschluss einer Befundverfälschung durchgeführt werden (siehe hierzu auch Leitlinie Molekulargenetische Labordiagnostik).

8.2 Zytogenetische Pränataldiagnostik aus Chorionzotten

8.2.1 Die zytogenetische Untersuchung von Chorionzotten erfordert sowohl die Analyse nach Direktpräparation oder Kurzzeitkultur als auch die Analyse einer Langzeitkultur. An die Stelle einer Langzeitkultur kann auch eine Amnionzellkultur treten. Insgesamt sollten mindestens 15 Metaphasen ausgewertet werden.

Auf die Analyse der Langzeitkultur kann verzichtet werden, wenn bei der pränatalen Ultraschalldiagnostik ein für die zytogenetische Auffälligkeit typischer Befund erhoben wurde, oder wenn in einem Schnelltest (Interphase-FISH, PCR) eine entsprechende Auffälligkeit festgestellt wurde.

8.2.2 Falls die zytogenetischen Untersuchungen von Chorionzotten nach Direkt-

präparation oder Langzeitkultur erfolglos verlaufen, sollte im Befund auf die Einschränkung der diagnostischen Sicherheit hingewiesen werden (s. hierzu Punkt 9). Bei nicht ausreichendem Zellmaterial wird die zytogenetische Analyse von Zellen nach Langzeitkultur empfohlen.

8.2.3 Bezüglich der anzuwendenden Bänderungstechniken, Mosaikbefunden und Kontaminationsausschluss gelten auch bei der zytogenetischen Diagnostik aus Chorionzotten die unter 8.1.4 bis 8.1.6 gemachten Angaben. Ausnahme: Als Minimalstandard sollten hier 300 Banden/haploidem Chromosomensatz erreicht werden.

8.3 Zytogenetische Pränataldiagnostik aus fetalen Lymphozyten

Für die zytogenetische Untersuchung fetaler Lymphozyten gelten grundsätzlich die Standards der zytogenetischen Pränataldiagnostik.

8.4 Wenn die unter 8.1 bis 8.3 genannten Kriterien nicht erfüllt sind, handelt es sich um einen zytogenetischen Pränataldiagnostikbefund mit eingeschränkter Aussagekraft. Hierauf sollte im zytogenetischen Befundbericht hingewiesen werden (s. hierzu Punkt 9). In der Beurteilung sollte zu der Frage Stellung genommen werden, ob zur Absicherung des Befundes eine ergänzende Diagnostik erforderlich ist.

8.5 Die maximale Bearbeitungszeit einschließlich der Erstellung des Befundberichts sollte bei der Pränataldiagnostik an Fruchtwasserzellen und Chorionzotten 21 Tage, und bei der Pränataldiagnostik an fetalem Blut 10 Tage nicht überschreiten.

9. Wissenschaftlich begründete humangenetische Beurteilung zytogenetischer Befunde

Die Befunderstellung einer zytogenetischen Postnatal- und Pränataldiagnostik bedarf einer wissenschaftlich begründeten humangenetischen Beurteilung. Sie sollte eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zu seiner klinischen Bedeutung enthalten.

9.1 Die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes sollte auch für Ärzte ohne humangenetisches Spezialwissen verständlich sein. Der Befund selbst und die Schluss-

folgerungen sollten klar hervorgehoben sein und die diagnostische Fragestellung sollte beantwortet werden. Gegebenenfalls sollte im Befundbericht auf die genetische Beratung und ihre Bedeutung im Hinblick auf die Konsequenzen des erhobenen Befundes für den Untersuchten und dessen Familie hingewiesen werden.

9.2 Im Einzelnen sollte die schriftliche humangenetische Beurteilung eines zytogenetischen Befundes Folgendes enthalten:

- Seitenzahl und Gesamtseitenzahl (z. B. Seite 1 von 2);
- Name und Adresse des untersuchenden Labors sowie Name des verantwortlichen Laborleiters;
- Name und Adresse des anfordernden Arztes, der Klinik, des Instituts etc.;
- Befunddatum;
- Name und Geburtsdatum, Labornummer oder Aktenzeichen zur eindeutigen Identifizierung der untersuchten Person bzw. Probe;
- Art des eingesandten Untersuchungsmaterials (z. B. Heparin-Blut, Fruchtwasser, Chorionzotten, Gewebe);
- Entnahmedatum, wenn bekannt;
- Eingangsdatum;
- Angabe der Diagnose oder Verdachtsdiagnose und der Indikation bzw. diagnostischen Fragestellung;
- Eigenanamnese, Familienanamnese, wenn bekannt;
- Kennzeichnung auswärtig erhobener Vorbefunde mit Angabe des entsprechenden Labors;
- für die zytogenetische Untersuchung verwendete Zellen;
- angewandte Methode(n) und Untersuchungsumfang;
- Anzahl gezählter Metaphasen, Anzahl analysierter Metaphasen, in der Pränataldiagnostik zusätzlich:
 - Anzahl der analysierten Kulturen,
 - bei Anwendung der In-situ-Methode Zahl der ausgewerteten Kolonien;
- verwendete Bänderungstechniken;
- Angabe zur Bandenauflösung;
- eine Bewertung der Bandenauflösung im Hinblick auf das Untersuchungsziel, falls der Standard nicht erreicht wurde;
- Angabe des Untersuchungsergebnisses als Karyotyp in der gültigen Nomenklatur (gültige ISCN-Fassung)

in der Regel ohne Angabe von Polymorphismen;

- Angabe von Polymorphismen nur dann, wenn dies zur Erfüllung des Untersuchungsauftrags erforderlich ist oder wenn zur Abklärung des Befundes nach dem Stand der Wissenschaft auch die Untersuchung verwandter Personen erforderlich war;
- an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Befundes und eine Stellungnahme zur klinischen Bedeutung des Befundes;
- ggf. Empfehlung zu weiteren Untersuchungen oder Untersuchungen von Familienangehörigen oder des Partners;
- ggf. Hinweis auf die eingeschränkte Aussagekraft des Befundes sowie eine Bewertung der Notwendigkeit und Erfolgsaussichten weiterführender Untersuchungen;
- Im Befund sollte ein Hinweis auf einen evtl. tel. bereits durchgegeben Befund (Erstergebnisse) und eine evtl. Korrektur dieses enthalten sein;
- Hinweis darauf, dass – wegen der Möglichkeit der unterschiedlichen Ausprägung eines chromosomalen Mosaiks in unterschiedlichen Geweben sowie der Möglichkeit der Selektion bestimmter Zelllinien in der Zellkultur – der Ausschluss eines chromosomalen Mosaiks grundsätzlich nicht möglich ist;
- Unterschrift aller maßgeblich an der Befunderstellung beteiligten Ärzte/Naturwissenschaftler.

10. Archivierung

Die für die Befunderhebung relevanten Präparate, welche die Grundlage des abschließenden Befundes sind, sollten mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Bei Bilddokumentation aller ausgewerteten Metaphasen stellen die Präparate selbst keine Dokumente dar und brauchen dann nur für mindestens 2 Jahre aufbewahrt werden. Die Dauer der Aufbewahrung der sonstigen Dokumentation (Anforderung mit Indikation, Bearbeitungsprotokoll, Analysebogen, Bildarchivierung, Abschlussbefund) unterliegt den gesetzlichen Bestimmungen zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen.

11. Personelle Voraussetzungen

Um eine ausreichende Qualität der Befunderhebung zu garantieren, sollte eine hinreichende quantitative und qualitative personelle Ausstattung des Labors gewährleistet sein.

11.1 Für die technische Durchführung und die Erstellung des Befundes sollte ein entsprechend qualifizierter Naturwissenschaftler (Fachhumangenetiker/in GfH/GAH²) oder ein entsprechend qualifizierter Arzt (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik) verantwortlich sein. Die Indikationsstellung obliegt dem anfordernden Arzt. Für die medizinische Beurteilung des Befundes ist ein qualifizierter Arzt verantwortlich.

11.2 Die technischen Mitarbeiter sollten eine für ihre Tätigkeit hinreichende Qualifikation und Berufserfahrung haben. Es sollten schriftliche Arbeitsplatzbeschreibungen und Einarbeitungspläne vorliegen.

11.3 Der Laborleiter ist für die kontinuierliche Fortbildung des Personals verantwortlich.

12. Räumliche und apparative Voraussetzungen, Probenzahl

12.1 Die Arbeitsräume sollten für Laborarbeiten geeignet sein. Es ist Sorge dafür zu tragen, dass nicht autorisierte Personen keinen Zugang hierzu haben. Zur Verhinderung von Unfällen und arbeitsplatzbedingten Erkrankungen müssen die Arbeitsplätze entsprechend den arbeitsschutzrechtlichen Bestimmungen ausgestattet sein.

12.2 Alle wichtigen Laborgeräte sollten in doppelter Ausführung vorhanden sein. Soweit dies nicht möglich ist, sollte ein schriftlicher Plan vorliegen, wie im Falle eines Geräteausfalls zu verfahren ist, um eine Weiterverarbeitung der Proben im vorgesehenen Zeitraum zu gewährleisten. Für wesentliche diagnostisch verwendete Geräte sollten Bedienungsanleitungen vorliegen.

12.3 Für die Pränataldiagnostik sollten zur getrennten Kultivierung der beiden Zellkulturansätze wenigstens 2 Inkubatoren zur Verfügung stehen.

12.4 Die optische Analyse und elektronische Bildverarbeitung sollte mit einer ausreichenden Auflösung und mit ausreichender Wiedergabemöglichkeit erfolgen. Alternativ zur elektronischen Bildverarbeitung kann eine photomikroskopische Dokumentation erfolgen. Dabei sollte sichergestellt sein, dass eine Karyotypbewertung auch nach mehrjähriger Aufbewahrung möglich ist.

12.5 Um nach Etablierung einer Untersuchungstechnik in einem Labor die notwendige Expertise zur Aufrechterhaltung der Untersuchungsqualität zu sichern, ist eine Mindestzahl von Untersuchungen pro Jahr erforderlich. Diese sollte entsprechend den Empfehlungen der E.C.A. eine Probenzahl von durchschnittlich 100/Jahr Untersuchungsbereich (z. B. pränatal, postnatal) nicht unterschreiten. Zur Aufrechterhaltung der notwendigen Mitarbeiterkompetenz wird eine Gesamtprobenzahl von mindestens 500/Jahr für erforderlich gehalten.

13. Qualitätssicherung

13.1 Interne Qualitätssicherung. Das Labor sollte für alle Untersuchungsverfahren über schriftliche Arbeitsanweisungen verfügen, die dem internationalen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Abläufe im Labor sind so zu organisieren, dass die Möglichkeit einer Probenvertauschung minimiert wird. In allen Untersuchungsgängen sind – je nach Notwendigkeit – geeignete positive bzw. negative Kontrollmaterialien mitzuführen, die die Spezifität der Untersuchung sicherstellen können.

13.2 Externe Qualitätssicherung. Das Labor sollte an allen für sein diagnostisches Spektrum relevanten externen Qualitätssichernden Maßnahmen (Ringversuchen) regelmäßig teilnehmen.

14. Qualifikationen

Zu den Voraussetzungen für die selbständige und verantwortliche Erstellung zytogenetischer Befunde und Gutachten zählen die entsprechende Qualifikation (Facharzt für Humangenetik, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik, Fachhumangenetiker GfH/GAH) und der Nachweis einer mindestens zweijährigen Tätigkeit auf diesem Gebiet.

15. Sonstiges

Das Labor muss einschlägige Regelungen und Auflagen des Gewerbeaufsichtsamtes und der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege einhalten.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Vorsitzender

Prof. Dr. P. Propping, Institut für Humangenetik, Universität Bonn

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)

Präsident

Dr. Bernt Schulze, Hannover

Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Prof. Dr. Manfred Stuhmann-

Spangenberg, Hannover (Sprecher)

PD Dr. Thomas Liehr, Jena

PD Dr. Barbara Fritz, Marburg

(Delegierte des BVDH)

Dr. Dieter Gläser, Neu-Ulm

(Delegierter des BVDH)

Erstellungsdatum: 1998

Veröffentlicht: medgen 9 (1997): 560–561

1. Überarbeitung: 2006 durch die seinerzeitige Leitlinien-Kommission des BVDH:

Prof. Dr. Gerhard Wolff, Freiburg (Sprecher),

Prof. Dr. Karsten Held, Hamburg, Prof. Dr. Manfred Stuhmann-Spangenberg, Hannover,

Prof. Klaus Zerres, Aachen

2. Überarbeitung: 1.4–1.6.2007 durch die Mitglieder des BVDH und der GfH im Online-Verfahren

3. Überarbeitung: 26.6.2007 durch die GfH-Leitlinien-Kommission

Verabschiedung: 27.9.2007 durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

Überprüfung geplant März 2010

Literatur

1. McKinlay Gardner RJ, Sutherland GR (2004) Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press

² Deutsche Gesellschaft für Humangenetik/ Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik.