

Masterarbeit

Genetische Spender/innen Testung in der IVF

Designerbaby oder medizinische Verantwortung?

eingereicht von

Sarah Lucy Steiner MSC

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science (MSc)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Medizinischen Universität Graz

Institut für Humangenetik

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Dr. Erwin Petek

Dr. Windpassinger Christian

Spittal/Drau, August 2019

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Spittal/Drau, August 2019

Sarah Lucy Steiner MSc

DANKSAGUNG

In Dankbarkeit und Liebe an meine wunderbare Familie, allen voran eine große Umarmung an meinen Vater, der mir das Studium ermöglicht hat, und an Hannah und Daniel, die mich immer in meinen Projekten unterstützen und aufbauen 😊!

1 Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	2
DANKSAGUNG.....	3
INHALTSVERZEICHNIS.....	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	10
TABELLENVERZEICHNIS.....	11
ZUSAMMENFASSUNG.....	12
ABSTRACT.....	13
1 EINLEITUNG UND AUFBAU.....	14
2 MEDIZINISCHE INDIKATION	16
3 CARRIER SCREENING.....	17
3.1 Definition.....	17
3.1.1: Carrier.....	17
3.1.2: Carrier – Screening.....	17
3.2 ESHRE Task Force Ethics and Law.....	18
3.3 Historischer Abriss.....	19
3.4 Empfehlungen in den Richtlinien.....	19
3.4.1: Spender/in Anamnese.....	19
3.4.2: Infektionsparameter.....	20
3.5 Familienanamnese.....	20
3.5.1: Empfehlungen.....	20
3.5.2: Anamneseblatt.....	21
3.5.3: Stammbaumanalyse.....	21
3.6 Empfehlungen zur genetischen Testung.....	22
3.6.1: Chromosomale Veränderungen.....	22
3.6.2: Autosomal rezessive Genveränderungen.....	22
3.6.3: Fragiles X.....	22
3.6.4: AUFRUFE ZUR ERWEITERTEN SPENDER/INNEN TESTUNG.....	22

3.6.4.1: Fragiles X.....	22
3.6.4.2: Hypertrophe Kardiomyopathie.....	23
3.6.4.3: X-assoziierte adrenale congenitale Hypoplasie.....	23
3.6.4.4: Spinale muskuläre Atrophie SMA.....	23
3.6.4.5: Genetische Krebsprädispositionen am Beispiel Lynch Syndrom.....	24
3.6.4.6: Mosaik.....	25
3.6.6: Junge Gameten – Genetik top?.....	26
3.6.7: Wenn Gesetze fehlen.....	27
3.6.8: Zusammenfassung Genetisches Basisscreening.....	27
3.7 EXPANDED CARRIER SCREENING.....	28
3.7.1: Akzeptanz.....	28
3.7.2.ACOG Empfehlungen.....	29
3.8 SCREENING PANELS BIOARRAY.....	30
3.8.1 Bioarray Screening-Panel.....	30
3.8.2: Eizellspenderinnen-Panel.....	31
3.8.3: Samenspender-Panel.....	34
3.9 QUOTENREGELUNG.....	34
3.9.1: Konsanguines Risiko	36
3.9.2: Wahrscheinlichkeitsanalyse.....	36
3.9.2: Verwandtschaftskoeffizienz.....	37
4 METHODEN.....	40
4.1 Karyogramm.....	40
4.2 Stammbaumanalyse.....	40
4.3 FISH.....	40
4.4 PCR (qPCR).....	41
4.4.1MLPA.....	41
4.5 Sanger Sequenzierung.....	41
4.6 ArrayCGH.....	42
4.7 NGS.....	43
4.7.1: Library-Präparation.....	43
4.7.2: Amplifikation.....	44
4.7.2.1: Emulsions PCR.....	44

4.9.2.2: Bridge-Amplifikation.....	44
4.9.3: Sequenzierung:.....	45
4.9.3.1: Sequencing by Synthesis (SBS).....	45
4.9.3.2: Sequencing by Ligation (SBL).....	45
4.9.3.3: Pyrosequenzierung.....	45
5 DESIGNER BABYS.....	46
5.1 Broker.....	46
5.2 Golden Eggs/ Golden Sperm.....	47
5.3 Präimplantationsdiagnostik - Designer Babys in der IVF.....	48
5.3.1: PGS.....	48
5.3.2: PGD	48
5.3.2.1: Erstes PGD Baby - HLA-Kompatibilität.....	48
5.3.3.: epGD.....	48
5.4 Pränataldiagnostik – Designer Babys in kleinem Maße.....	49
5.4.1: Non-invasive Diagnostikmethoden: NIPT.....	49
5.4.2: Invasive Diagnostikmethoden:.....	49
5.4.2.1: Amniozentese.....	49
5.4.2.2: Chorionzottenbiopsie.....	50
5.5 IVF ohne Reproduktionsproblematik/ PGD.....	50
5.6 Single Mütter.....	53
5.7 Historische Samenspenden Skandale.....	54
5.7.1: Dr.Jan Karbaat.....	54
5.7.2: Dr.Cline.....	55
5.7.3: Dr.Jacobson.....	55
5.7.4: Dr.Barwin.....	55
5.8 Social Egg Freezing.....	56
5.9 Genome Editing.....	57
6 GAMETOGENESE.....	57
6.1 In vitro Oogenese/Spermatogenese.....	57
7 ANONYMITÄT – DIRECT TO CONSUMER TESTING.....	58
7.1: Anonymität.....	58
7.2: Nachteil für das Kind?.....	59
7.3: Ende der Anonymität.....	60

7.4: Direct to Consumer Testing.....	60
8 EPIGENETIK.....	62
8.1.: Bedeutung.....	62
8.2: Endometrium.....	63
8.3: Lifestyle.....	63
9 EMBRYONENSPENDE.....	63
9.1: Überzählige Eizellen/Embryonen hormonell erzeugen.....	63
9.2: Schicksal von überzähligen Embryonen.....	64
9.3: Kryokonservierung.....	65
9.4: Langjährige Kryokonservierung und Epigenetik.....	65
9.4.1: Lagerdauer.....	65
9.4.2: Epigenetik der Kryokonservierung.....	66
9.5 Embryonenspende.....	67
9.5.1: Embryonenspende = Adoption?.....	67
9.5.2: Gesetzliche Regelungen und ethische Aspekte der Embryonenspende in einigen Ländern.....	68
9.5.2.1: Österreich.....	68
9.5.2.2: Deutschland.....	68
9.5.2.3: USA.....	69
9.5.2.4: Großbritannien.....	69
10 DISKUSSION UND CONCLUSIO.....	70
11 LITERATURVERZEICHNIS.....	77

Abkürzungsverzeichnis

AD	Autosomal Dominant
AR	Autosomal Rezessiv
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ACMG	American College of Medical Genetics
BRCA	BRCAst CAncer gene
CF	Cystische Fibrose
CGH	Comparative Genomic Hybridisation
CNVs	Copy Number Variations
DNA	Desoxyribonucleic Acid
dNTP	Deoxyribonukleotid Triphosphat
ddNTP	Dideoxyribonukleotid Triphosphat
ECS	Expanded Carrier Screening
ePGD	easy PGD
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz in Situ Hybridisierung
HCM	Hypertrophe Cardiomyopathie
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
IVF	In vitro Fertilisation
miRNA	Mikro RNA
NF1	Neurofibromatose 1
NGS	Next Generation Sequencing
NIPT	Nicht-invasiver Pränataltest
OD	Oocyte Donation
OHSS	Ovarian Hyper Stimulation Syndrome
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGD	Preimplantation Genomic Diagnostics
PGS	Preimplantation Genomic Screening
Rad/y	Radian/year

RNA	Ribonucleic Acid
SMA	Spinale muskuläre Atrophie
SNPs	Single Nucleotid Polymorphisms
SNVs	Single Nucleotid Variations
SSW	Schwangerschaftswoche
UK	United Kingdom
US	United States
VUS	Variations of Unknown Significance
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
XL	X-linked

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Viking Donor Scare.....	26
Abbildung 2: Wahrscheinlichkeitsanalyse von konsanguinen Verbindungen.....	37
Abbildung 3: Verwandtschaftskoeffizient.....	38
Abbildung 4: Risikokalkulation von rezessiven Erkrankungen.....	39
Abbildung 5: Golden Eggs.....	47
Abbildung 6: VIP Egg Donors.....	47
Abbildung 7: Cryos International – Golden Sperm	47
Abbildung 8: Kosten per MB DNA.....	52
Abbildung 9: Kosten per Genom.....	52
Abbildung 10: Emma Gibson.....	67

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Eizellenspenderinnen Panel 1.....	31
Tabelle 2: Eizellenspenderinnen Panel 2.....	33
Tabelle 3: Samenspender Panel 1.....	34
Tabelle 4: Samenspender Panel 2.....	34

Zusammenfassung

„Designer-Babys“, ein oft beiläufig benützter Terminus, der negative Assoziationen auslöst, dem etwas unethisches, willkürliches und oberflächliches anhaftet. Ein Begriff, der nach der Geburt des ersten IVF-Babys 1977, bei der ersten Geburt mit einem nach Präimplantationsdiagnostik (PGD) transferierten Embryo im Jahr 2000, im Rahmen der genetischen Untersuchungen (Carrier Screenings) von Samenspendern und Eizellspenderinnen und vor allem im Bereich des „Genome Editing“ häufig genannt wird. Wo fängt das Designer-Baby an, wo ist die Kritik gerechtfertigt, wo nicht? In welchen Situationen könnte es ethisch bedenklich sein im Vorfeld nicht alles für das Wohl des ungeborenen Kindes getan zu haben, so wie es liebende Eltern tun? Diese folgende Arbeit versucht den Begriff des „Designer-Babys“ in der Reproduktionsmedizin zu durchleuchten, mit besonderem Augenmerk auf die schon noch junge Geschichte der Eizell,-und Embryonenspenden, so wie der schon älteren Geschichte der Samenspende in Bezug auf die Möglichkeiten des Spender/innen Screenings. Das genetische Carrier- Screening umfasst in diesem Kontext alle Maßnahmen zur Feststellung ob ein/e Spender/in zur Spende geeignet ist und bezieht sich nicht allein auf die Untersuchung der DNA.

Abstract

„Designer-Babys“, is a rather casual phrase, but it evokes negative associations, as being something unethical, arbitrary and superficial. The same phrase was used when the first IVF-baby was born in 1977, in the year 2000, when the first baby selected through preimplantation Diagnostics (PGD) was born, in the case of genetic testing (Carrier Screenings) of egg,-and sperm donors, and with great vigour in anything connected to the area of „Genome Editing“. Where and when does „designing babys“ start and how much of the criticism is true? In which situations could it be an ethical question to not consider to do the best possible for the future child before it is even born, as loving parents would do? This following thesis tries to shed light on the use of the phrase „Designer-Babys“ in the field of reproductive medicine with special attention on the still young history of oocyte,-and embryodonation and the longer history of sperm donation, in relation to the possibilities of Donorscreening. The genetic Screening of donors includes all the procedures necessary to provide a valid assessment of the suitability for the candidates to donate, and doesn't only concentrate on testing the DNA.

1. EINLEITUNG UND AUFBAU

Weltweit gibt es inzwischen mehr als fünf Millionen künstlich gezeugter Kinder. In jeder Schulklasse sitzt rein rechnerisch heute mindestens ein Kind das in der Petrischale gezeugt wurde. Und ihre Zahl steigt, vor allem auch die Anzahl der Kinder aus Gametenspenden.

Gametenspenden umfassen Samenzellen, Eizellen oder Embryonen. Dabei haben aus eigenen IVF-Behandlungen resultierende überzählige Embryonen eine Sonderstellung, da sie eher einer Adoption gleichen und weniger einer Spende.

Es ist schwierig eine genaue Zahl zu definieren, zwischen 1992 und 2009 wurden alleine in Großbritannien 31 000 Kinder geboren, von denen ein Elternteil ein/e Spender/in ist.

Die erste dokumentierte Samenspende fand schon 1884 in Philadelphia am Jefferson Medical Zentrum statt, die erste Eizellspende erst fast 100 Jahre später im Jahre 1983 am Monash IVF Zentrum in Australien.

In den meisten Ländern ist der Vertragspartner eine lizenzierte Klinik, der/die Spender/in hat keine Rechte auf das Kind, ist nicht der legale Elternteil, steht nicht auf der Geburtsurkunde und hat auch keine Verpflichtungen gegenüber dem Kind.

Spender sind anonym oder nicht anonym, bekommen ein Honorar oder müssen altruistische Absichten haben und bekommen nur eine Aufwandsentschädigung. In den meisten Ländern gibt es ein Limit an Familien, in denen der/die SpenderIn Verwendung finden darf um consanguine Beziehungen so gut es geht zu vermeiden. Berichte über Samenspender, die ein große Menge an Kindern gezeugt haben gibt es aber immer wieder aus Ländern, deren Regulatorien weniger streng sind, und Spermienbanken halten sich zwar an die Regulatorien der von ihnen belieferten Länder, beliefern aber trotzdem oft mehrere Länder gleichzeitig mit demselben Spender. In Ländern, in denen die Anonymität aufgehoben wurde, ist ein Shift von jungen zu älteren Spendern auffallend. Studien haben auch gezeigt, dass bei Eizellspenderinnen die altruistische Motivation mit dem Alter mehr und die

finanzielle Kompensation unwichtiger wird. Eizell,-und Samenspender sollten sich immer einer genetischen und sozialen Beratung unterziehen, da die Thematik zu komplex ist, um alleine an alle möglichen Szenarien zu denken.

Natürlich gibt es auch die Möglichkeit Spermiendonoren im Netz oder beim Fortgehen kennen zu lernen, oder auch direkt Ejakulate von Privatpersonen zu bestellen. Dies geht meist mit nur einem Treffen einher oder aber es werden Verträge unterschrieben, die beiden Parteien Rechte an der Kindererziehung einräumen. In spezialisierten Kliniken werden Spender/innen allerdings medizinischen Tests unterzogen, infektionsserologisch so wie genetischen, wie auch eine Familienanamnese erstellt. Dadurch sinkt das Risiko für vererbare Erkrankungen und das Infektionsrisiko drastisch. Noch zu wenig wird allerdings die follow-up Anamnese der Spender/innen durchgeführt, in der etwaige Veränderungen im Gesundheitsstatus der Spender festgestellt werden könnten, welche auch Konsequenzen für die durch die Spenden gezeugte Kinder betrifft. Die weltweite Implementierung einer Follow-up Verpflichtung ist eine dringend notwendige Aufgabe aller Institute, die mit Spendergameten arbeiten.

Die Cross-border reproduction care ist noch immer eine sehr oft durchgeführte Praxis. Paare reisen entweder selbst in Länder, in denen Gametenspenden erlaubt, sind oder lassen Spendergameten importieren. (Harper et al.,2016)

FRAGESTELLUNG: Welche Aufgaben hat ein medizinisches Institut in Bezug auf die Vermittlung von Eizell,-Samen,-und Embryonenspenden an Empfängerpaare. Welche Rechte haben alle Beteiligten inklusive dem aus der Spende entstandenen Kind? Welche Pflichten muß jeder Beteiligte erfüllen, um das Wohlergehen des Kindes zu ermöglichen. Ist ein genetisches Screening von Gametenspendern obligat, und wenn, in welchem Ausmaß? Oder kreiert man „Designer Babys“ und sollte sich nicht zu sehr in die Verteilung von genetischem Material einmischen, eine kurze Anamnese und der negative Nachweis von Infektionsparametern genügen? Was sind genau „Designer Babys“?

ZIEL DER ARBEIT:

Eine Analyse der Geschichte und des heutigen Wissensstandes rund um die Gametenspende. Ein historischer Abriss soll zeigen was wir aus der Vergangenheit lernen können. Es erfolgt eine Analyse zu den Regelungen und Empfehlungen für das Screening, vor allem genetischer Natur. Eine wichtige Frage ist, ab welchem Screeninglevel ist ein/e Spender/in geeignet zu spenden? Die Annahme, dass durch den Zugang zu über das Internet käuflichen genetischen Tests und Internetplattformen die Anonymität von Spendern/innen nicht mehr garantiert werden kann, wird beleuchtet. Weiters wird analysiert was alles unter dem Begriff „Designer Baby“ verstanden werden könnte.

METHODE: Literaturrecherche.

2. MEDIZINISCHE INDIKATION

Die Indikationen für eine Eizell,-oder Embryonenspende sind:

- vorzeitiges Erlöschen der Eierstockfunktion (1% der Frauen im reproduktiven Alter) oder Low-Response im IVF-Stimulationsverfahren
- nach Chemotherapie
- bei Autoimmunerkrankungen
- bei bekannten genetischen Erkrankungen
- nach multiplen Operationen im Bereich der Ovarien
- bei fehlenden Ovarien
- bei X-chromosomalem Übertragerrisiko (Katzorke, 2000; Kentenich & Billing, 2006)
- männliche homosexuelle Paare
- Single Frauen
- weibliche homosexuelle Paare

Die Indikationen für eine Samenspende sind:

- Azoospermie
- bekannte genetisch vererbare Erkrankungen (Katzorke, 2000; Kentenich et al., 2006)

- evtl. schlechte Samenqualität oder sehr niedrige Anzahl an Spermien bei Wunsch einer Insemination
- bekannte genetisch vererbte Erkrankungen
- Single Frauen
- weibliche homosexuelle Paare

Der momentane Wissensstand der Medizin ist, dass die organischen Ursachen der Infertilität zwischen Mann und Frau gleich verteilt sind. In 30 – 40 % lassen sich sowohl bei der Frau als auch beim Mann Ursachen finden, in 20 % der Fälle sind die Ursachen bei beiden Partnern zu finden. (Thöne et al., 2006).

3. Carrier Screening

3.1: Definition:

3.1.1 Carrier: Im deutschen „Träger“ oder „Konduktor“ ist ein Individuum mit zumindest einer rezessiv vererbten Mutation auf nur einem Allel, also heterozygot für diese Mutation. Rezessive Mutationen manifestieren sich erst im Phänotyp wenn beide Allele die gleiche Mutation aufweisen, also im homozygoten Zustand. Sowohl Autosomen (AR) wie auch Gonosomen (XL) können rezessive Veränderungen aufweisen. Rezessive Mutationen werden, wenn sie beide Elternteile aufweisen, in 25% der Fälle homozygot vererbt, das Kind erkrankt. In 50% der Fälle ist das Kind wieder ein heterozygoter Träger, lediglich in 25% der Fälle werden beide gesunde Allele vererbt. Wenn das X-Chromosom betroffen ist, erkranken Buben, wenn sie das betroffene X erben, schwer, da sie kein zweites X haben. Mädchen können in 25% der Fälle wieder zu Konduktorinnen werden. 50% der Kinder sind aber gesund. Statistisch gesehen haben 1-2% der Paare im reproduktiven Alter das Risiko ein Kind mit einer rezessiv vererbten Erkrankung zu bekommen (Harper, J., 2018).

3.1.2: Carrier-Screening: Das genetische Carrier-Screening umfasst in diesem Kontext alle Maßnahmen zur Feststellung ob ein/e Spender/in zur Spende geeignet ist und bezieht sich nicht allein auf die Untersuchung der DNA. Überprüfen von möglicherweise genetisch vererbten Mutationen bei Personen, die aufgrund der eigenen Geschichte und der Familiengeschichte a priori kein erhöhtes Risiko aufweisen ein Kind mit einer bestimmten Erkrankung zu bekommen.

Monogene Erkrankungen sind rar im Individuum aber kommen global häufig vor. 6-8% der Krankenhausaufenthalte basieren auf Monogenen Erkrankungen. Jedes Individuum ist Träger von ca. 1-8 rezessiven Mutationen (Boada, M. et al., 2017).

3.1.3: Carrierscreening als Qualitätsmanagement: Kann geklagt werden wenn das Baby nicht passt? „In God We Trust! – All others have to provide documented evidence“ sagte einst ein anonymer US-FDA (Food and Drug Administration) Field Investigator (QMS Sellemond, 2016). Qualitätsmanagement hat eine lange Vorgeschichte und ist im Lauf des letzten Jahrhunderts zu einer eigenständigen wissenschaftlichen Disziplin und eigener Terminologie geworden. Es gibt mittlerweile eine ganze Reihe von nationalen und internationalen Fachgesellschaften, die gemeinsame Standards, Methoden und Verfahren entwickeln sowie verschiedene Ausbildungsgänge und anerkannte Abschlüsse anbieten. Die Vorteile eines QM-Systems liegen auf der Hand. Projekte, Eingriffe, Produktionen und Studien werden besser geplant und dokumentiert. Handlungen und Ergebnisse sind nachvollziehbar und können jederzeit erklärt und bestätigt werden. In der heutigen Zeit, in der scheinbar die Eigenverantwortlichkeit und die Einsicht der Menschen sinkt, in der amerikanische Klage-Verhältnisse langsam auch in Europa zu finden sind, ist ein funktionierendes QM-System ein wahres Geschenk. Ein besonderes Feld im Qualitätsmanagement ist das Risikomanagement. Hypothetisch ist der Ausschluss von genetisch bedingten Erkrankungen und das Carrier Screening der Spender/innen ein erweitertes Risikomanagement, denn wo ein gesundes Kind, da kein Kläger.

Professionelle Standards und Empfehlungen sowie Legislaturen im weiteren Sinne sollten immer auf wissenschaftlicher Evidenz basieren und sich nicht nach dem kommerziellen Interesse von Firmen richten, die neue Technologien anbieten wollen und dafür auch das Klientel brauchen. Auf der anderen Seite dürfen neue Technologien nicht vorenthalten werden, wenn diese ein Schadensrisiko am Patienten minimieren oder verhindern können (Dondorp et al. 2014).

3.2 ESHRE Task Force Ethics and Law

Alle Risiken können nicht ausgeschlossen werden und das genetische Screening von Spender/innen sollte sich im vernünftigen Rahmen bewegen. Die ESHRE

(European Society for Human Reproduction and Embryology) Ethics und Law Task Force erstellte 2014 eine Analyse zur Notwendigkeit von genetischem Carrierscreening von Spender/innen. Der Anlass dazu war die Argumentation, dass bereits dokumentierte Vorkommnisse rarer aber schwerwiegender genetischer Erkrankungen bei Spenderkindern durch eine Erweiterung des herkömmlichen Screening Verfahrens und in Anbetracht der laufend verbesserten genetischen Technologien, in Zukunft verhindert werden könnten. In einem medizinischen Setting sollten nur Spendergameten von Spender/innen, die eine Reihe von Untersuchungen erfolgreich absolviert haben, an Empfängerpaare weiter gegeben werden. Im Jahr 2014, als das ESHRE Paper entstand, lag die Empfehlung nur in einer Analyse der medizinischen Geschichte des/der Spender/in selbst und der nächsten Angehörigen. Manche wenige Institute führten in Eigenregie schon genetische Screening Tests durch, aber untersuchten nur wenige Mutationen mit hohem Erkrankungsrisiko.

3.3 Historischer Abriss:

Die erste Guideline zum Spender/innen Screening war das „Corsendonk Consensus 1993-96“, welches Minimum Standards voraussetzte. 2006 erstellte Deutschland „Richtlinien zur donogenen Insemination“. 2008 folgten die “UK guidelines for the medical and laboratory screening of sperm, egg and embryo donors”. 2013 folgten die Richtlinien der ASRM “ Recommendations for gamete and embryo donation” und des American College of Obstetricians and Gynecologists. Des weiteren gibt es nationale Richtlinien und Empfehlungen.

3.4 Empfehlungen in den Richtlinien:

Die meisten Richtlinien decken sich in den Empfehlungen, die wichtigsten Unterschiede sind unter den Punkten aufgeführt.

3.4.1: Spender/in Anamnese: Der/die Spender/in sollte frei von allen schwerwiegenden Erkrankungen nach Mendelschem Erbgang so wie frei von Fehlbildungen mit komplexer Ursache sein. Es sollten keine signifikanten Familienerkrankungen mit hauptsächlich genetischer Komponente bekannt sein, noch chromosomale Translokationen welche in unbalanzierten Gameten enden könnten.

Diskussionsfälle sind hier Träger von autosomal rezessiven Erkrankungen: D: ausgeschlossen, UK: in Ausnahmefällen erlaubt (nicht anonym), ASRM: würden es nicht unbedingt in Erwägung ziehen (Dondorp et al. 2014)

Targeted panels untersuchen spezifische Mutationen in gezielten Genen, daher bleibt ein Restrisiko in den nicht untersuchten Bereichen. Es könnte ein Carrier Status gefunden werden, welcher eine prädiktive Aussage über late-onset diseases zulässt, von denen die Betroffenen noch nichts wissen (FRAXA, ATM, GBA), VUS. Das Recht des Nicht-Wissen-Wollens muss respektiert werden. Einverständniserklärungen sind wichtig (Boada, M. et al., 2017).

3.4.2: Infektionsparameter: Gametenspender müssen am Tag jeder Spende einer Blutabnahme und Harnprobe zustimmen, zur Abklärung der AK-Situation der Infektionskrankheiten HIV (Anti-HIV -1 und 2), Hepatitis B (HBsAg und Anti Hbc) und C (Anti-HCV-ab), Lues und Chlamydien. Da diese Infektionskrankheiten in einem unterschiedlichen Zeitrahmen nach der Ansteckung bis zum nachweisbaren Virusload unter der AK-Nachweisgrenze liegen, müssen die Gameten bis zur erneuten Blutabnahme und AK-Testung 180 Tage in einem Quarantänetank gelagert werden. Sind beide Befunde negativ, kann eine Freigabe erfolgen. Wird statt der AK-Bestimmung eine PCR durchgeführt, kann eine sofortige Freigabe der Gameten erfolgen. Für Spondersamenbanken gibt es zusätzlich Sonderregelungen, um bei Spenden an vielen verschiedenen Tagen nicht immer wieder Blut abnehmen zu müssen (Technical Report 2018).

3.5: Familienanamnese:

3.5.1: Empfehlungen: Verwandte ersten Grades sollen frei von allen schwerwiegenden Erkrankungen nach Mendelschem Erbgang so wie frei von Fehlbildungen mit komplexer Ursache sein. Eine signifikante Familienerkrankung mit hauptsächlich genetischer Komponente darf nicht vorkommen. Wenn der/die Spender/in einen abnormalen Karyotypen hat (außer Translokationen, welche von Haus aus zum Ausschluss führen), müssen alle Verwandten ersten Grades frei von chromosomalen Veränderungen sein.

Weitere spezifische Punkte in Richtlinien: UK: es dürfen keine mitochondrialen Erkrankungen in der Familiengeschichte von Eizellspenderinnen vorkommen; ASRM: Ausschluss bei mentaler Retardierung mit unbekannter Ätiologie. (Dondorp et al. 2014)

3.5.2: Anamneseblatt: Cooper Genomics hat einen Fragenkatalog zusammengestellt, der möglichst viele Hinweise auf mögliche genetische Erkrankungen in der Familiengeschichte geben soll, hier ein paar Beispiele:

- Gibt es Individuen in Ihrer Familie mit schwerwiegenden Skeletproblemen, zum Beispiel gehäufte Knochenbrüche?
- Sind in Ihrer Familie Individuen mit Hypermobilität oder Hyperflexibilität?
- Gab es in Ihrer Familie Individuen die schon in jüngeren Jahren an Krebs erkrankten?
- Gibt es Individuen in Ihrer Familie mit schwerwiegenden muskulären Problemen, wie muskulärer Dystrophie? Gibt es Verwandte die im Rollstuhl sitzen?
- Gibt es in ihrer Familie Individuen mit einer bekannten Epilepsie Erkrankung oder gehäuften epileptischen Anfällen?
- Gibt es Individuen in Ihrer Familie die selbst mit einem Geburtsfehler, wie ein Loch im Herzen, zusätzliche Finger oder Zehen oder einer Lippen,- oder Gaumenspalte, auf die Welt gekommen sind, oder ein Kind mit einem Geburtsfehler bekommen haben?
- Gibt es in Ihrer Familie Frauen, die Aborte, auch multiple Aborte, erlebt haben?
- Gibt es in Ihrer Familie Individuen, die Stillgeburten erlitten haben?
- Gibt es in Ihrer Familie Kinder die schon im Säuglings, -oder Kindesalter gestorben sind?
- Gibt es Individuen in Ihrer Familie die Sehprobleme haben oder blind sind?
- Gibt es in Ihrer Familie Individuen die Hörschwierigkeiten haben oder taub sind?
- Gibt es in ihrer Familie Individuen die Lernschwierigkeiten haben oder mental eingeschränkt sind? (Cooper Genomics 2017)

3.5.3: Stammbaumanalyse: Zusätzlich sollten die Fragen auf Papier mit einer Stammbaumanalyse abgerundet werden. Der Stammbaum wird mit einem genetischen Berater oder Arzt gemeinsam in einem Zwiegespräch erstellt, mit

gezielten Zwischenfragen des Beraters, und ermöglicht eventuell auf selbst nur unbewusst wahrgenommene oder nicht als schlimm wahrgenommene Auffälligkeiten in der Familiengeschichte aufmerksam zu werden und aufmerksam gemacht zu werden. Eine genetisches Beratungsgespräch kann außerdem auf die Wichtigkeit einer ganz ehrlichen Familienanamnese für das spätere Kind hinweisen und kann die Situation ruhig und bewusst lenken, so dass Fragen nicht einfach in kurzer Zeit, ohne Nachdenkpause, abgehakt werden können. Wichtig ist es darauf hinzuweisen, dass auch die angeheirateten nicht blutsverwandten Partner und deren Kinder gemeinsam mit Blutsverwandten als Familie gemeint sind, denn oft können auch Fehlgeburten von beispielsweise Partnerinnen von Brüdern wichtige Hinweise liefern.

3.6: Empfehlungen zur genetischen Testung

3.6.1: Chromosomale Veränderungen: Frankreich und England: alle Spender/innen brauchen ein Karyogramm, ASRM: optional.

3.6.2: Autosomal rezessive Genveränderungen: ASRM: Spender/innen sollten ein Screening Panel durchlaufen, das häufige genetische (CF, SMA) und ethnizitäts,- und verwandtschaftsbasierte Erkrankungen untersucht. EU-Direktive (2004): Hier wird ein ethnizitäts,- und verwandtschaftsbasiertes Screening empfohlen.

3.6.3: Fragiles X: ASRM: darf getestet werden ist aber nicht obligatorisch

3.6.4: AUFRUFE ZUR ERWEITERTEN SPENDER/INNEN TESTUNG:

3.6.4.1: Fragiles X: Ein bekannter Fall ist die gerichtliche Klage eines Paares, das im September 2009 zwei männliche Kinder aus einer Eizellspende einer Trägerin mit einer fragilen-X Mutation geboren hatte. Eines der Kinder war betroffen und zeigte den klassischen Phänotyp mit mentaler Retardierung, Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität. Während der Behandlung in ihrem IVF-Institut in New York, wurde dem Empfängerpaar mehrmals versichert, dass die Spenderin gesund sei und alle Screening Tests, die möglich waren, durchgeführt wurden. Das Empfängerpaar erhielt Werbematerial und eine Einverständniserklärung, aber keine genaueren Hinweise auf das Screening Verfahren. Der die schwangere Frau behandelnde Gynäkologe wies das Paar auf

Auffälligkeiten hin, worauf im IVF-Institut nachgefragt wurde ob die Spenderin auf das fragile X getestet worden war. Dies war nicht der Fall, somit ordnete der Gynäkologe eine Testung des Kindesvaters auf die Mutation an, die negativ ausfiel. Erst im Mai 2010, 4 Monate nach Bekanntwerden des Trägerstatus der entsprechenden Eizellspenderin und sofortiger Mitteilung an das IVF-Institut, wurde dem Paar diese Tatsache von dem behandelten Arzt des Institutes mitgeteilt. Die darauffolgende Testung des erkrankten Kindes war positiv auf diese Mutation. Die starke Argumentation des Paares ist es, dass die Prävalenz der Mutation in der Allgemeinbevölkerung sehr hoch (1-5/10 000 laut Orphanet) und die häufigste Ursache mentaler Retardierung bei Buben ist. Außerdem bieten Genetik-Institute schon seit 1992 ein verlässliches nicht allzu teures Testverfahren an (www.leagle.com, www.orphanet). Die Gruppe um Wirojanan empfahl 2008 in ihrem Paper die Aufnahme der Testung des fragilen-X Syndroms in das Screening Programm. Anlass dazu gab ein bekannt gewordener Fall eines Mädchens mit einer fragilen-X Prämutation aus einer Samenspende. (Wirojanan, J. et al.,2008)

3.6.4.2: Hypertrophe Kardiomyopathie: Nach dem Bekanntwerden der Übertragung von HCM, einer autosomal dominant vererbten Erkrankung, von einem Samenspender auf 9 Empfängerkinder, bei denen sich 3 Erkrankungsgrade im Hochrisikoprofil bewegten (1 dieser Kinder verstarb an den Folgen), verfasste Maron et al. (2009) einen Aufruf im Journal of Medical Association. Er sagte, dass HCM in der Bevölkerung viel häufiger vorkomme als CF (Cystische Fibrose) oder Tay Sachs, für die es schon Empfehlungen zur Testung gab. Er bezweifelte die effektive Erkennung von HCM aus der Familiengeschichte und empfahl ein zusätzliche Echokardiogramm im Screening aufzunehmen (Maron, BJ.,2002).

3.6.4.3: X-assoziierte adrenale congenitale Hypoplasie: Die Gruppe um Ismail beleuchtet den Fall eines Mädchens, welches eine X-assoziierte adrenale congenitale Hypoplasie von der Eizellspenderin vererbt bekommen hatte. Es wurde diskutiert, ob nicht rare aber lebensgefährlich rezessive Erkrankungen verpflichtend in das genetische Screening mithinein genommen werden sollten (Ismail, HM. et al.,2014).

3.6.4.4: Spinale muskuläre Atrophie SMA: Ein weiterer Fall beschrieben von der Gruppe um Callum (2010) sorgte für Diskussionsstoff, bei dem eine Eizellspende

mit einer Samenspende kombiniert wurde deren Spender und Spenderin zufällig beide unbekannterweise die SM1 Mutation, eine autosomal rezessive Deletion, trugen. Das Kind entwickelte SMA. Die Autoren wiesen darauf hin, dass ein verpflichtendes Screening für SMA-Mutationen angebracht sei, da die Erkrankung in einem frühen Alter ausbricht, viel Leid zu erwarten ist und es noch keine wirksamen Therapien gibt. Die USA ging sogar so weit, dass in den ACMG (American College of Medical Genetics) Richtlinien eine Empfehlung festgehalten wurde, allen Paaren im reproduktiven Alter ein SMA Mutations-Screening anzubieten. (Callum, P. et al. 2010)

3.6.4.5: Genetische Krebsprädispositionen am Beispiel Lynch Syndrom:

Ein Zahnmediziner Mitte dreißig, der in den frühen Achtzigerjahren in Dänemark Samen spendete, entdeckte 1997 dass er und seine Familie Träger der HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) Mutation, Auslöser des Lynch Syndroms, sind. Die 50% der Kinder, die die Mutation vererbt bekommen haben, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit, oft auch in sehr jungen Jahren, im Laufe ihres Lebens an Dick,-oder Enddarmkrebs erkranken. Das Risiko für viele weitere Krebserkrankungen ist ebenfalls erhöht. Henrik hatte 100 Samenspenden abgegeben, die in Norwegen, Dänemark, Island und den Faröer Inseln verteilt wurden, daraus sollen geschätzt 12 bis 24 Kinder entstanden sein. Ein damals einberufenes Komitee entschied die Sache ruhen zu lassen, nachdem Spenderkinder nur nach einem Massenscreening in der Bevölkerung gefunden hätten werden können. Presse und Radio hätten eventuell Panik ausgelöst und Familien, die den Kindern zu diesem Zeitpunkt noch nichts von ihrer Entstehungsgeschichte gesagt hatten, würden mit einem moralischen Konflikt konfrontiert werden. Lediglich das Gesundheitsministerium wurde mündlich informiert. 2013, nach überstandendem Darmkrebs, rechtzeitig entdeckt durch die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen die nach einer solchen Diagnose strengstens empfohlen werden, beschloss Henrik an die Öffentlichkeit zu gehen und kontaktierte die Zeitung Berlingske mit dem Betreff: „Töte ich jemanden?“. Die eigene Tochter ließ sich mit 18 Jahren auf die Mutation testen, nachdem ihr Vater sie im Alter von 14 Jahren diesbezüglich eingeweiht hatte. Die Ärzte empfahlen ihr so schnell wie möglich Kinder zu bekommen und danach Eierstöcke und

Gebärmutter operativ zu entfernen. Die Kinder aus Henriks Spenden sind im Jahr 2013 Mitte dreißig, manche haben das Gen schon wieder weitervererbt, bei manchen ist sicher schon ein Krebs ausgebrochen, manchen anderen rennt die Zeit davon sich noch rechtzeitig untersuchen zu lassen. (www.zeit.de, 2017). Genetische Krebsdispositionen zu testen wird im Moment nicht empfohlen, allerdings würde die Erkenntnis für den/die Spender/in den Vorteil von frühen Vorsorgeuntersuchungen bieten und der/die Spende/in würde nicht ins Spender/innen Programm aufgenommen werden.

3.6.4.6: Mosaik: Der Spender 7042 der dänischen Samenspender Klinik Nordic Cryobank, der als Samenspender bis zu 99 Kinder mitgezeugt haben soll, hat an sehr viele dieser Kinder seine loss-off function - Mutation des NF1 Gens (Neurofibromatose 1) weitergegeben. Die Analyse der Spermien dieses Spenders zeigte ein gonosomales Mosaik mit einer intragenen Deletion im Exonbereich 15-29 des NF1 Gens. In der Studie von Ejerskov (2015) wurden 23 der Halbgeschwister, die aus dem Spendervater 7042 entstanden sind und von denen neun mit NF1 diagnostiziert waren, über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht. Der NF1 Phänotyp zeigt große intra,-und interfamiliäre Unterschiede in der Expressivität. Die Erkrankungsgrad verschlechterte sich innerhalb der 3-jährigen Studienzeit von minimal auf mild/moderat. Aufgrund der außergewöhnlichen Möglichkeit eines long-term follow up dieser betroffenen Kinder ist es möglich phänotypische Variabilität und modifizierende Gene genauer zu studieren und möglicherweise neue Erkenntnisse über die klinischen Charakteristika und Prognosemöglichkeiten für diesen spezifischen NF1 Typ zu gewinnen, welches letztendlich gezielte und individualisierte Therapien möglich macht. Dazu wurde das International Donor 7042 NF1 Offspring Registry ins Leben gerufen (Ejerskov, C. et al.2016). Die Nordic Cryobank wurde von vier Familien geklagt, da sie sogar 2009 von einer Familie über die NF1 Erkrankung eines aus der 7042 Spende entstandenen Kindes informiert und die Mutter negativ getestet wurde, daraufhin aber den Samen weiter verkauft und keine der Familien, die den gleichen Spender erhielten, informiert hätten. Die Cryobank konterte mit dem Argument, dass es keinen Anlass gab anzunehmen, dass der Spender dafür verantwortlich sei, da 50% der NF1 Mutationen de novo auftreten und die damalige Technologie Mosaik nicht erkannt hätte. Trotzdem hat die Cryobank die Carrier Screening Regulatorien

reformiert und ein Samenspender darf nur mehr für 12 Familien zugelassen werden. Außerdem müssen bei Bekanntwerden von genetischen Erkrankungen bei Spenderkindern alle Familien die diesen Spender erhielten sofort informiert werden (www.dailymail.co.uk, 2015; www.bionews.org.uk, 2012).

In der Presse wurde das Thema als der „Viking Donor Scare“ breitgetreten:



Abb.1: Viking Donor Scare (www.dailymail.co.uk, 2015)

So gelangt eine spezifische Mutation eines Gens in die ganze Welt – der Spender wurde angeblich nach Amerika, Kanada, Belgien, Island, Georgien, Griechenland, Spanien, England und Thailand exportiert (www.dailymail.co.uk, 2015).

3.6.6: Junge Gameten – Genetik top?

Oft ist die Indikation zur Eizellspende das fortgeschrittene Alter. Junge Eizellen haben statistisch weniger Aneuploidien und/oder Mutationen (25% der Spendereizellen gegenüber 60% der Eizellen von Frauen im Alter von 41 bis 43), implantieren daher eher und enden weniger im Abort. 19% der Spendereizellen hatten eine einzelne Aneuploidie, 5,7% hatten Aneuploidien in mehreren Chromosomen. Am häufigsten waren dies die Trisomien 13,15,16,18,21,22, XY und die Monosomie X. Trisomien und Monosomien traten in ähnlicher Verteilung auf,

am häufigsten jedoch gab es Aneuploidien am Chromosom 16 und den Geschlechtschromosomen.

Eizellspenderinnen, die ja anamnestisch keine Erkrankungen aufweisen, sollten demnach die besten Voraussetzungen für genetisch gesunde Eizellen mitbringen. Trotzdem konnte in SNP-Studien nachgewiesen werden, dass 88% der Aneuploidien in Embryonen aus Spendereizellen maternaler Natur und meist aufgrund von meiotischen Fehlentwicklungen entstanden sind.

Schwierigkeit in der genetischen Beratung von Eizellspenderinnen ist, dass sie oft nicht damit rechnen dass SIE reproduktiv einschränkende Veränderungen in Genen tragen, die Krankheiten verursachen. (A.Coates et.al.,2016)

3.6.7: Wenn Gesetze fehlen: Die Wohltätigkeitsorganisation in Großbritannien mit dem früheren Namen “National Gamete Donation Trust” wurde in “SEED” umbenannt (<https://seedtrust.org.uk>). Seed gab damals zu dem NF1 Fall der Presse gegenüber die Auskunft, dass amerikanische und dänische Spenderbanken keinen Regulatorien unterworfen sind, dies aber den Empfängern zu diesem Zeitpunkt nicht mitgeteilt wurde (www.dailymail.co.uk, 2015).

Die Firma Seed ist ein sehr gutes Beispiel für ein Netzwerk an professionellen engagierten Menschen aus allen möglichen wissenschaftlichen, klinischen und beratenden Positionen, die sich zum Ziel gesetzt haben, die bestmögliche Aufklärung und Beratung der Spender/innen so wie der potentiellen Empfänger und Leihmütter zu garantieren. Ebenfalls werden Spender/innen rekrutiert und Empfängern der Vorzug von Spendern/innen aus dem Raum Großbritannien empfohlen. Das soll die Qualität des gesamten Prozesses steigern und auch die psychosoziale Zufriedenheit aller Beteiligten (<https://seedtrust.org.uk>).

3.6.8: Zusammenfassung Genetisches Basisscreening:

- Ein genetisches Basisscreening reduziert oder eliminiert nicht die Risiken der Vererbung von multifaktoriellen oder nicht diagnostizierten autosomalen dominanten Erkrankungen. AD (autosomal dominante) Erkrankungen sind ein Ausschlusskriterium, aber können trotz ihrer Dominanz zum Zeitpunkt der Anamnese wegen reduzierter Penetranz, einer variablen Expressivität oder

einfach eines zu frühen Lebenszeitpunktes übersehen werden (L.Isley, et al. 2016).

- Das Screening nach vererbaren Erkrankungsrisiken eines potentiellen Spenders und seiner Verwandtschaft sollte mindestens drei Generationen umfassen. Zusätzlich sollte der Spender verpflichtet sein, neue Erkenntnisse bezüglich genetisch bedingten Erkrankungsereignissen bei ihm/ihr selbst wie auch in der Familie auch auf lange Sicht nachträglich bekannt zu geben. Dies ermöglicht zumindest bei Erkrankungen deren klinisches Management etabliert ist, präventive Strategien wie Screening, frühe Diagnose, operative oder medikamentöse Maßnahmen durchzuführen. Außerdem können restliche noch eingefrorene Spendergameten verworfen werden (L.Isley, et al. 2016).
- Die jetzigen Unterschiede in den vorhandenen Screening Guidelines sollten in einem Harmonisierungsversuch der Prinzipien aneinander angepasst werden.
- Empfehlungen das Basis-Carrier-Screening in ein Expandiertes-Carrier-Screening (ECS) zu erweitern sollte aufgrund der Proportionalität der vorgeschlagenen Erkrankungen und der Effektivität der Untersuchungen mit Rücksicht auf das Interesse aller Prozessbeteiligten.
- Eine Validierung der klinischen Anwendbarkeit von expandierten Screening-Protokollen wird unumgänglich sein.
- Die Erkenntnisse in der Analyse von Spender/innen Screening-Verfahren sollten in gleicher Weise allen Paaren im reproduktiven Alter wie auch allen Paaren, die sich in IVF-Behandlung befinden, zugänglich gemacht werden.
- Spender und Spenderinnen sollten als Betroffene und Beteiligte, nicht nur als Gametenlieferanten im Prozess gesehen werden.
- Keine genetische Testung darf jemals ohne die Zustimmung der Materialspendenden Person und ohne adequate genetische Beratung gemacht werden.
- Das kommerzielle Interesse von Firmen, die genetische Testverfahren anbieten, darf nie über dem Interesse aller Personen im Spendeprozess stehen.
- Es sollte in der Beratung klar dargestellt werden, dass Perfektionismus eine Illusion ist und dass nie alle Risiken einer vererbten genetischen Erkrankung ausgeschlossen werden können (Dondorp,W., 2014).

3.7 EXPANDED CARRIER SCREENING

3.7.1: Akzeptanz: In einer Studie wurden semi-strukturierte Interviews mit neun Spender/innen (Samen, Eizellen und Embryonen) und 11 Empfänger/innen durchgeführt. Das Basis Genetik Screening wurde von beiden Kohorten positiv angenommen, eine Erweiterung der genetischen Testungen wurde eher kritischer betrachtet. Hierbei wurde hinterfragt wie weitere genetische Informationen verwendet werden würden und ob die genetische Selektierung ethisch korrekt wäre. (D.Amor et al.,2018)

3.7.2: ACOG Empfehlung: Die Empfehlung von ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) zum ECS lautet folgendermaßen:

ECS ersetzt alle bisherigen Empfehlungen NICHT, jedes Screening-Panel sollte auf alle Fälle CF, SMA, Thalassämien und Hämoglobinopathien beinhalten.

Ein expandiertes Screening Panel für rezessive Erkrankungen sollte alle INKLUDIEREN die:

- eine Prävalenz von 1/100 aufweisen
- schwerwiegende Erkrankungen verursachen und reproduktive Entscheidungen erleichtern
- sich früh im Säuglings,- oder Kleinkindalter manifestieren
- eine kognitive oder physische Behinderung verursachen
- die Lebenserwartung herab senken
- operative Maßnahmen oder medizinische Therapien benötigen
- mit früher Diagnose eine bessere Prognose aufweisen

Das ECS-Panel sollte alle NICHT inkludieren, die:

- sich erst im Erwachsenenalter manifestieren
- solche mit inkompletter Penetranz und/oder variabler Expressivität
- solche mit phänotypischen Eigenschaften ohne Konsequenzen für die Gesundheit (ACOG, 2017).

3.7.3 Matching: Neben dem Phänotyp Matching, welches meistens einen Abgleich der Haarfarbe, Augenfarbe, Größe, Gewicht und Ethnizität bedeutet, bieten manche Spendenbanken sogar die Möglichkeit an, ein Foto upzuloaden das die Software dann mit potentiellen Spendern/innen matcht.

3.7.3.1: Beispiel für genetisches Matching: Die Dexeus Gruppe um Boada und Abuli. et al. starteten einen Versuch Empfänger und Spender genetisch zu matchen. Sie verwendeten ein qCarrier Test NGS Panel mit 200 OMIM Genen (314 monogene Erkrankungen) die mit 277 autosomal rezessiven und 37 X-assoziierten

Erkrankungen (68 komplett sequenziert und 132 sind targeting known Mutationen). Zwischen 2013 und 2017 wurden in der Klinik fast alle Eizellenspender und Partnersamen getestet.

X-assoz. Konduktorinnen wurden aus dem Spenderprogramm genommen, diese mit autosomal-rezessiven Mutationen nicht, aber die Informationen wurden im Matching Prozess angewendet um auszuschließen, dass Eizellenspenderin,- und Samenspender dieselben rezessiven Genmutationen aufweisen.

56% der Eizellenspenderinnen und zugeleiteten Partnersamen konnten ausgewertet werden. 2% der Eizellenspenderinnen waren Träger einer X-assoziierten Mutation und wurden sofort ausgeschlossen, 3,5% wurden als Match mit hohem reproduktiven Risiko ermittelt. Diese zugeleiteten Spenderinnen und Partnersamen wurden getrennt und die Partnersamen mit den vorhandenen Informationen einem erneuten Matching Prozess mit alternativen Eizellenspenderinnen unterzogen.

ECS hat sich für diese Paare als wertvolles Tool erwiesen (Boada, M. et al., 2017).

3.8 SCREENING PANELS BIOARRAY

Stellvertretend für andere Anbieter von genetischen Carrier-Screening Panels hier eine Übersicht inklusive Kostenschätzung der Firma Bioarray, Spanien, die vor allem zeigen soll, dass ein Minimum an genetischem Screening im Gegensatz zu den sonst sehr hohen Kosten von Reproduktionsmaßnahmen nicht zu teuer ist.

Es gibt ein allgemeines Carrier - Screening Panel mit 298 untersuchten rezessiven Erkrankungen (AR und XL) plus eine SM1 Deletionsanalyse und eine Fragiles-X Triplet Quantifizierung. Dieses Panel kann für alle Patienten/innen und auch für Eizell,-und Samenspender angefordert werden. Patienten/innen sind alle Paare mit Kinderwunsch (ohne oder mit Hilfe assistierter Reproduktion), die ihr gemeinsames Risiko ein von einer genetischen Erkrankung betroffenes Kind zu bekommen, abschätzen wollen. Das gleich gilt für konsanguine Paare und Paare, deren hauptsächlichlicher ethnischer Hintergrund ein höheres Übertragerrisiko bestimmter Erkrankungen birgt. Der Unterschied liegt lediglich im Ausmaß des Befundes, Patienten/innen erfahren die Testergebnisse aller 298 Gene, Eizellenspenderinnen die Testergebnisse von 32 ausgesuchten Genen, Samenspender von 12 ausgesuchten Genen. Die Kosten für Patienten/innen liegen bei 400Eur, mit Karyotyp bei 475Eur. Die Kosten für die Spender/innen – Testung bei 360Eur, mit Karyotyp bei 410 Eur.

Patient/innen bekommen auf Wunsch auch noch ein gratis Spender/innen Matching dazu. Der Transport der Blutröhrchen wird mit 35Eur dotiert (EDTA oder Lithium-Heparin, je nach Anforderung). Die Turn-around Zeit liegt bei 15 Tagen. Gesunde Träger rezessiver Mutationen können so entdeckt werden und das medizinisch-reproduktive Risiko eingeschätzt wie auch Maßnahmen getroffen werden (<http://bioarray.es>).

3.8.1: Das komplette Bioarray Screening-Panel findet man unter: <http://bioarray.es/img/cms/pdfs/NGS%20Carrier%20Screening%20Panel.pdf>.

3.8.2: Eizellspenderinnen-Panel: NGS

Gene	Erkrankungen; OMIM Nummern	Vererbungsweg	Carrier Risiko
CFTR	CYSTIC FIBROSIS (219700), CONGENITAL BILATERAL APLASIA OF VAS DEFERENS (277180)	AR	1/30
HBB	BETA-THALASSEMIA (613985), SICKLE CELL ANEMIA (603903)	AR	1/40
TSHR	HYPOTHYROIDISM, CONGENITAL, CONGOITROUS, 1 (275200)	AR	1/40
GJB2	DEAFNESS, RECESSIVE 1A (220290), DOMINANT 3A (601544); KERATITIS-ICHTHYOSIS-DEAFNESS, DOMINANT (148210, 602540) KERATODERMA, PALMOPLANTAR, WITH DEAFNESS (148350)	AR	1/50
PAH	PHENYLKETONURIA (261600)	AR	1/50
G6PD	FAVISM (134700), HEMOLYTIC ANEMIA DUE TO G6PD DEFICIENCY (3000908)	XL	1/60
CYP21A2	ADRENAL HYPERPLASIA, CONGENITAL/HYPERANDROG	AR	1/70

	ENISM, NONCLASSIC TYPE, DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY (201910)		
ACADM	ACYL-COA DEHYDROGENASE, MEDIUM CHAIN, DEFICIENCY OF (201450)	AR	1/70
DHCR7	SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME (270400)	AR	1/80
SLC5A5	THYROID DYSHORMONOGENESIS 1 (274400)	AR	1/80
DUOX2A2	THYROID DYSHORMONOGENESIS 5 (274900)	AR	1/80
IYD	THYROID DYSHORMONOGENESIS 1 (274800)	AR	1/80
TPO	THYROID DYSHORMONOGENESIS 2A (274500)	AR	1/80
CHM	CHOROIDEREMIA (303100)	XL	1/80
OTC	ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY (311250)	XL	1/100
COL4A3	ALPORT SYNDROME, RECESSIVE (203780)	AR	1/120
TG	ALPORT SYNDROME, RECESSIVE (203780)	AR	1/120
ATP7A	MENKES DISEASE (309400), SPINAL MUSCULAR ATROPHY, DISTAL (300489), OCCIPITAL HORN SYNDROME (304150)	AR	1/160
GAA	GLYCOGEN STORAGE DISEASE II (232300)	XL	1/160
HEXA	TAY-SACHS DISEASE (272800)	AR	1/160
SCLCA8	CEREBRAL CREATINE DEFICIENCY SYNDROME 1 (300352)	AR	1/500
MEFV	FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, RECESSIVE (249100), DOMINANT (134610)	XL	1/1510
GLA	FABRY DISEASE (301500)	XL	1/660
DMD	MUSCULAR DYSTROPHY, DUCHENNE TYPE (310200), BECKER TYPE (300376), CARDIOMYOPATHY, DILATED, 3B (302045)	XL	1/1660

F8	HEMOPHILIA A (306700)	XL	1/301 0
RS1	RETINOSCHISIS (312700)	XL	1/626 0
ABCD 1	ADRENOLEUKODYSTROPHY (300100)	XL	1/100 10

Tab. 1: Eizellenspenderinnen Panel 1 (Handout Carrier Screening Panel for Egg Donors – 32 Genes, www.bioarray.es)

Eizellenspenderinnen-Panel: Deletion,- und Triplet Expansions-Tests (qPCR, MLPA)

Gene	Erkrankungen, OMIM Nummern	Vererbungsweg	Carrier Risiko
HBA1 HBA2	ALPHA-THALASSEMIA (604131), HEMOGLOBIN DISEASE (613978)	AR	1/50
SMN1	SPINAL MUSCULAR ATROPHY ,2,3,4 (253300,253550,253400, 271150)	AR	1/60
FMR1	FRAGILE X MENTAL RETARDATION SYNDROME (300624), FRAGILE X TREMOR/TAXIA SYNDROME (300623), PREMATURE OVARIAN FAILURE (311360)	XL	1/250

Tab. 2: Eizellenspenderinnen Panel 2 (Handout Carrier Screening Panel for Egg Donors – 32 Genes, www.bioarray.es)

3.8.2: Samenspender-Panel: NGS

Gene	Erkrankungen, OMIM Nummern	Vererbungsweg	Carrier Risiko
CFTR	CYSTIC FIBROSIS (219700), CONGENITAL BILATERAL APLASIA OF VAS DEFERENS (277180)	AR	1/30
HBB	BETA-THALASSEMIAS (613985), SICKLE CELL ANEMIA (603903)	AR	1/40

GJB2	DEAFNESS, RECESSIVE 1A (220290), DOMINANT 3A (601544); KERATODERMA, PALMOPLANTAR, WITH DEAFNESS (148350)	AR	1/50
PAH	PHENYLKETONURIA (261600)	AR	1/50
G6PD	FAVISM (134700), HEMOLYTIC ANEMIA DUE TO G6PD DEFICIENCY (3000908)	XL	1/60
DHCR7	SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME (270400)	AR	1/80
COL4A4	ALPORT SYNDROME, RECESSIVE (203780)	AR	1/120
GAA	GLYCOGEN STORAGE DISEASE II (232300)	XL	1/160
HEXA	TAY-SACHS-DISEASE (272800)	AR	1/160
SCLCA8	CEREBRAL CREATINE DEFICIENCY SYNDROME 1 (300352)	AR	1/500
MEFV	FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, RECESSIVE (249100), DOMINANT (134610)	XL	1/1510

Tab. 3: Samenspender Panel 1 (Handout Carrier Screening Panel for Sperm Donors – 12 Genes, www.bioarray.es)

Samenspender-Panel: Deletions-Test (PCR)

Gene	Erkrankungen, OMIM Nummern	Vererbungsweg	Carrier Risiko
HBA1 HBA2	ALPHA-THALASSEMIA (604131), HEMOGLOBIN DISEASE (613978)	AR	1/50
SMN1	SPINAL MUSCULAR ATROPHY ,2,3,4 (253300,253550,253400, 271150)	AR	1/60

Tab. 4: Samenspender Panel 2 (Handout Carrier Screening Panel for Sperm Donors – 12 Genes, www.bioarray.es)

3.9 QUOTENREGELUNG

Quotenregelung verhindert möglichen Inzest zwischen Halbgeschwistern.

Gameten zu verkaufen ist eine hoch verantwortungsvolle Tätigkeit gegenüber den Kindern, die aus Gametenspenden entstehen, aber auch gegenüber den Paaren, deren einzige Chance auf ein Kind im Empfang einer Spende liegt. Negative Pressemeldungen und unethisches Vorgehen könnten Menschen diese Chance nehmen. Gameten werden international versendet und Menschen gehen über die Grenzen ihres Landes zum Zweck der künstlichen Befruchtung. Deshalb ist es umso wichtiger internationale Richtlinien zu erschaffen um sicher zu gehen, dass späterer Kontakt zwischen nichts ahnenden Halbgeschwistern minimiert wird. Presseberichte wie die eines verheirateten Paares mit drei Kindern, die sich am College kennen lernten, nur um nach Abschluss des Kinderwunsches zu erfahren dass sie den gleichen Spendervater haben, regen zum Nachdenken an (Harper et al. (2016). Das in einer Zeit, in der die Nachfrage nach Gameten aus Spenden steigend ist, nicht zuletzt da die Akzeptanz von unterschiedlichsten Familienkonstruktionen, homosexuelle Paare, Singlemütter, Patchworkfamilien etc. sich stetig verbessert. Diese sehr wichtige Freiheit in der persönlichen Entfaltung und Familiengründung birgt aber auch das Risiko komplexe Situationen außer Acht zu lassen, die durch zu viele Kinder von einem Spender unweigerlich entstehen. Richtlinien könnten zu einem Engpass an verfügbaren Spendergameten führen, allerdings sollte das nicht als Freiheitseinschränkung, sondern als ethischer Dienst zum Wohl des Kindes verstanden werden. Am allerwichtigsten sind nationale Beschränkungen in der Verwendung von Gameten eines/r Spenders/in, wobei darauf zu achten ist, dass die Einheiten meist als Familie und nicht als Anzahl der Kinder angegeben wird (Janssens P.et al., 2015). In Österreich ist es erlaubt, dass 3 Familien den/die gleichen Spender/in so oft sie wollen empfangen können. Bei Kauf von Gameten über eine Spendenbank ist es verpflichtend über jede Schwangerschaft Rückmeldung zu geben. Die größte Herausforderung für Spendenbanken ist der Verkauf von Gameten an Privathaushalte, da nicht immer eine Rückmeldung gegeben wird (Janssens P.et al., 2015). IVF Institute die eigene Spender aufnehmen, müssen dazu verpflichtet werden diese bezüglich der österreichischen Quotenregelung aufzuklären, allerdings gibt es keine Garantie der Exklusivität der Spende in einem Institut und auch keine Möglichkeit des

Austausches zwischen den Instituten um eine Mehrfachspende in vielen anderen Instituten zu verhindern. Hier fehlt eine Gesetzesregelung um den Spendertourismus von einem Institut zum nächsten vor allem national zu unterbinden. International gibt es sehr viele Unterschiede in der Quotenregelung abhängig von der Wissenschaft, Religion, Politik und humanistischer Einstellung zu verschiedenen Familienkonstellationen. Die Analyse von 29 Ländern mit Quotenregelung im Jahr 2011 ergab, dass die Anzahl der erlaubten Familien bei anonymen Spendern/innen zwischen 1 und 6, bei nicht-anonymen zwischen 3 und 10 liegt. Die Anzahl der Kinder ist oft nicht limitiert, liegt aber bei anonymen Spender/innen statistisch durchschnittlich bei 10, bei nicht-anonymen durchschnittlich bei 20 Kindern (Janssens P. et al., 2015).

3.9.1: Konsanguines Risiko: Wie hoch ist das konsanguine Risiko und damit einhergehend das Risiko der Vererbung einer rezessiven Erkrankung an die Nachkommen? Die Gruppe um Serre et al. veröffentlichte 2014 eine Studie mit Daten aus Frankreich zu Samenspenden. Samenspenden in Frankreich sind nur anonym, werden unter den selben Regularien wie Blut,-und Organspenden gehandhabt, sind komplett altruistischer Natur, werden nur bei heterosexuellen Paaren und nur bei Vorliegen einer medizinischen Indikation erlaubt. Die maximale Anzahl an Kindern aus einer Spende ist mit 10 limitiert. Das Risiko eines Kindes aus verwandtschaftlicher Verbindung zweier heterozygoter Individuen mit der gleichen rezessiven Mutation homozygot zu erkranken liegt bei 25%. Konsanguinität hat allerdings keine Auswirkung auf die Häufigkeit der Vererbung von dominanten Erkrankungen.

3.9.2: Wahrscheinlichkeitsanalyse: Eine Tabelle vergleicht das Risiko einer konsanguinen Partnerschaft zwischen Empfängern von Samenspendern und sogenannten „Kuckuckskindern“, Menschen mit genetisch nicht verwandten Vätern. Die Studengruppe umfasst einmal die gesamte französische Population so wie sechs zusammengefasste großen Subpopulationen. Die französische Blutspendenagentur „Etablissement Français du Sang“ gibt die Anzahl an Kuckuckskindern in Frankreich mit zwischen 3 und 6% an (Serre, J.L. et al., 2014).

Type and expected number of each kind of consanguineous union (inbreeding value of offspring)	Half-sibs (1/8)	Half-uncle-niece half-aunt-nephew (1/16)	Half first-degree cousins (1/32)	Half first-degree cousins once removed (1/64)	Total or mean
Within offspring of anonymous AID					
Expected number within a single subpopulation per year	0.020	0.078	0.078	0.313	0.49
Expected number within the whole French population per year	0.12	0.47	0.47	1.88	2.94
Within offspring of false paternities					
Expected number within a single subpopulation per year	0.083	0.33	0.33	1.33	2.07
Expected number within the whole French population per year	0.500	1.98	1.98	7.98	12.42

AID, artificial insemination by donor.

Abbildung 2: Wahrscheinlichkeitsanalyse von konsanguinen Verbindungen (Serre, J.L. et al.,2014).

Partnerschaftliche Verbindungen zwischen Menschen mit Samenspenden -Vätern sind viermal weniger häufig, ca. 1 Begegnung in 10 Jahren, als zwischen Menschen mit unbekannterweise genetisch gleichen Vätern, das entspricht Begegnungen die statistisch ca. 1 x alle 1 bis 2 Jahre stattfinden könnten (außer Mütter und genetische Väter, die ja von der genetischen Verwandtschaft wissen sollten, intervenieren). Wichtig zu bemerken ist es, dass diese Statistik zu den Samenspendern im Moment fast nur die erste Generation an Menschen erfasst, die in den letzten 40 Jahren durch Samenspenden gezeugt wurden.

3.9.2: Verwandtschaftskoeffizient: Durch die Weitervererbung der Genetik eines Samenspenders an viele nachfolgende Generationen entstehen zwar viel mehr Nachkommen dieses Spenders, aber der Verwandtschaftsgrad sinkt immer weiter, so dass man annehmen kann, dass das Risiko der Vererbung von rezessiven Erkrankungen auf ein stabiles niedriges Niveau fällt. Die einzige Gefahr wären noch

sehr sporadisch auftretende partnerschaftliche Verbindungen zwischen Cousin und Cousine ersten Grades. Der Terminus Verwandtschaftskoeffizient misst die Tiefe der biologischen Verwandtschaft oder den Grad an Konsanguinität. Es ist ein kalkulierter Wert, der in Prozent angegeben näher bei 1 einen nahen Verwandtschaftsgrad und näher bei 0 einen entfernteren Verwandtschaftsgrad anzeigt (<https://en.wikipedia.org>). Die Verwandtschaftskoeffizient von Familien mit Samenspendern ist die Hälfte von denen ohne Samenspender. (Serre, J.L. et al.,2014).

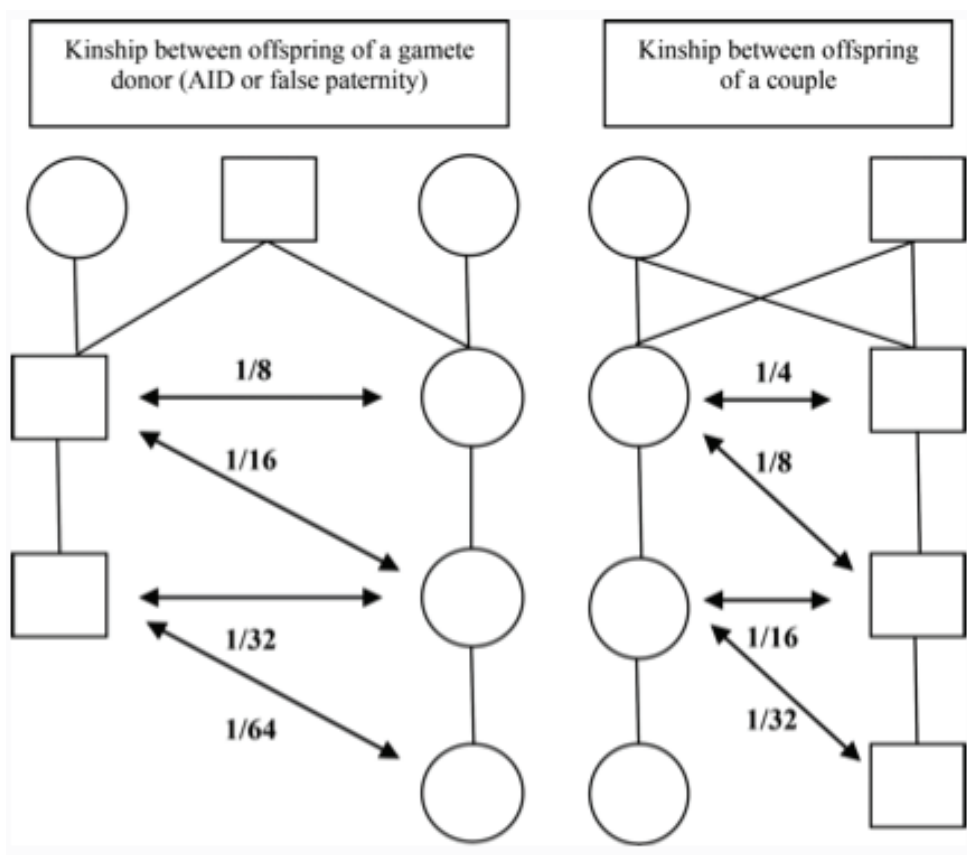


Abbildung 3: Verwandtschaftskoeffizient (Serre, J.L. et al.,2014).

In Frankreich gibt es wenige konsanguine Verbindungen aus kulturellen oder religiösen Gründen, außer bei immigrierten Populationen aus dem Mittelmeerraum oder dem indischen Subkontinent, dies aber in einem weitaus geringeren Prozentsatz (3% der Geburten) wie in den Ländern ihrer Herkunft (10- 15% der Geburten). Diese 3% wurden in der Kalkulation der Geburten aus konsanguinen Verbindungen in Frankreich herausgenommen. Komplexe vorwiegend mentale Erkrankungen wurden aufgrund der schwierigen genetischen Zuordnung ebenfalls

nicht in der Statistik berücksichtigt, die Konzentration lag auf den bisher bekannten an die 3000 rezessiven Erkrankungen.

Recessive diseases	Frequency of the pathologic allele	General panmictic risk	Additional risk related to first cousin induced consanguinity	Additional risk related to false paternity-induced consanguinity	Additional risk related to anonymous AID-induced consanguinity
		820 000 births with $F = 0$	1256 births with $F = 0.0625$	25 births with $F = 0.03$	6 births with $F = 0.03$
Very rare (2000)	10^{-4}	16.4	15.70	0.15	0.036
Rare (200)	10^{-3}	164	15.70	0.15	0.036
Rather common (2)	10^{-2}	164	1.57	0.015	0.0036
Common (1)	$2 \cdot 10^{-2}$	328	1.57	0.015	0.0036
Total by risk category		672.4	34.54	0.33	0.079
Relative weight of the various causes of consanguinity, within the pathology		9506/10 000	488/10 000	5/10 000	1/10 000

Values are given for France (see text).
AID, artificial insemination by donor.

Abbildung 4: Risikokalkulation von rezessiven Erkrankungen (Serre, J.L. et al., 2014).

Alle Menschen sind heterozygote Träger mehrerer rezessiver Mutationen, je nach Literatur sind es zwischen 2 und 8, die in Frankreich in ca. 16% zur Geburt von homozygot betroffenen Kindern führen. Nur 0,01% dieser rezessiven Erkrankungen sind auf Verbindungen mit dem gleichen Samenspender zurückzuführen. Die Angst vor konsanguinen Verbindungen ist in Ländern mit guten Regularien deshalb nicht berechtigt, allerdings sollte aufgrund der stetig steigenden Nachfrage an

Gametenspenden im Sinne der Rückverfolgbarkeit der Proben an die Zusammenlegung von kleinen Gametenbanken zu einigen wenigen großen gut regulierten Banken gedacht werden. (Serre, J.L. et al.,2014).

Nicht beachtet wurden in den Studien privat ausgehandelte Spenden so wie skandalsträchtige Handhabungen von Eigensameneinsatz diverser Reproduktionsmediziner wie es die Geschichte schon gezeigt hat.

4. Methoden

4.1 Karyogramm

Im Karyogramm sieht man die Anzahl der Chromosomen in einer Zelle und kann nach Sortieren der Chromosomenpaare Aneuploidien und manchmal große Deletionen und Duplikationen so wie Translokationen von größeren Teilbereichen erkennen. Es werden dafür Lymphozyten so vorbereitet, dass sich viele davon in einem Metaphase-Stop befinden wenn die Zellen auf den Objektträger getropft werden. Die Karyogramme werden heute kaum mehr händisch gemacht, sondern mittels Computersoftware ausgezählt. Fetale Zellen müssen 7 bis 10 Tage inkubiert werden so dass man mindestens 16-20 Zellen aus der Kultur gewinnen kann. Ein Karyogramm sollte in der Spender/innen Testung nicht fehlen, da es recht kostengünstig ist und vielleicht Zusatzinformationen liefern kann.

4.2 Stammbaumanalyse

Die Stammbaumanalyse ist eine Verbildlichung der Familiengeschichte mit genealogischen Zeichen oder Symbolen. Im Gespräch mit den Patienten werden so viele Familienmitglieder wie möglich als Symbol so im Verhältnis zur Zielperson und den anderen Familienmitgliedern aufgezeichnet, dass man die Verwandtschaftsverhältnisse auf einem Blick sieht. Unter die Symbole werden dann Auffälligkeiten in der medizinischen Anamnese werden entweder als Symbol (z.B. Aborte) oder unter das Symbol für das Geschlecht geschrieben, zusätzlich kann das Symbol auch schraffiert oder ganz angemalt werden. Es gibt mittlerweile schon sehr viele Hilfestellungen im Internet zu finden, auch für Ärzte.

4.3 FISH

Ein Chromosomenpräparat wird auf einem Objektträger hergestellt auf welches bei der Fluoreszenz-In-Situ Hybridisierung die Sonden direkt aufgetragen werden. Es gibt die Möglichkeit der Interphasen,-oder Metaphasen FISH. Die Sonden sind

meist fluoreszenzmarkiert und können mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops detektiert werden.

Die FISH Analyse wird gern als Bestätigungstest für größere Deletionen/Duplikationen, Translokationen aber auch zur Bestätigung von chromosomalen Trisomien/Monosomien, verwendet. In der Pränataldiagnostik gibt es den FISH-Schnelltest, innerhalb eines Tages erhält man die Ergebnisse für die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y.

4.4 PCR (qPCR):

Die Polymerase-Ketten-Reaktion wurde 1983 von Kary Mullis erfunden.

DNA wird primär vervielfältigt. Die DNA wird zuerst vom Doppelstrang in einen Einzelstrang denaturiert. Dann wird mit Hilfe von Primern die Sequenz der DNA mit einzelnen Basenbausteinen nachgebaut und der DNA Strang wird wieder zum Doppelstrang. Dieser wird dann wieder denaturiert und das Spiel geht von vorne los. Der Vorteil der qPCR ist, dass die Primer fluoreszenzmarkiert sind und so der Anstieg des detektierten Fluoreszenzsignals noch während die Messung im Thermocycler abläuft in real-time gesehen werden kann. Dieser ist direkt proportional mit dem Anstieg der Menge an sequenzierter DNA. (www.genequantification.de)

4.4.1. MLPA:

Multiplex PCR – für Chromosomenaberrationen und Punktmutationen, deren Sequenz bekannt ist. Der Unterschied zur PCR ist, dass die Sonden sich nicht an amplifizierte Sequenzen anheften sondern direkt an die Sequenz in der DNA. Es können bis zu 50 Sequenzen gleichzeitig gemessen werden. Die Schritte sind. 1) DNA Denaturierung und Hybridisation der MLPA-Sonden 2) Ligasereaktion 3) pCR Reaktion 4) Auftrennen der Amplifikationsprodukte mit Hilfe der Elektrophorese 5) Datenauswertung (www.mlpa.com).

4.5 Sanger Sequenzierung

30 Jahre lang war die Sanger Sequenzierung ein Meilenstein in der genetischen Geschichte. 1977 wurden parallel zwei Sequenzierungstechniken entwickelt, durch die die Basenabfolge auf dem DNA Strang ermittelt werden kann. Die von Fred Sanger und Alan Coulson entwickelte Sanger-Sequenzierung hat sich aufgrund der Qualität der Sequenzen und der besseren Automatisierbarkeit gegen radioaktive Sequenzierung von Maxam und Gilbert durchgesetzt. Sanger und Gilbert erhielten

beide den Nobelpreis. Die Sanger-Sequenzierung wird auch Didesoxymethode oder Kettenabbruch-Synthese genannt. Hierbei werden zunächst PCR-Produkte der zu untersuchenden Region hergestellt. Die DNA Doppelhelix wird dann in Vorbereitung auf die Amplifikation durch Erhitzung denaturiert, also in Einzelstränge zerlegt. Danach setzt sich ein Primer, ein kurzer Abschnitt bekannter Sequenz, auf einen Strang und die Polymerase verlängert (synthetisiert) diesen durch Einbau eines entsprechenden Trinukleotidphosphats (dNTP's) oder auch eines Didesoxynukleotidtriphosphats (ddNTP). Bei Einbau eines ddNTP's wird die Synthese abgebrochen, da dem ddNTP die Hydroxylgruppe fehlt und daher die Polymerase nicht andocken und kein dNTP mehr an ein ddNTP angehängt werden kann. In der Folge entstehen in vier parallelen Ansätzen mit allen dNTP's aber pro Ansatz nur einer der vier Basen als ddNTP, DNA Fragmente unterschiedlicher Länge, die pro Ansatz aber immer mit dem gleichen ddNTP enden. Die ddNTP's können radioaktiv markiert, dann erfolgt die Auftrennung nach Länge mittels Gelelektrophorese, oder mit Fluoreszenzfarbstoff markiert werden, mit anschließender Detektion durch einen Laser nach Auftrennung der Fragmente durch die Kapillarelektrophorese (Elektropherogramm) (www.ngfn.de, 2014). Die Amplikons haben eine hohe Qualität, aber man keine quantitative Aussage noch etwas zur Allelverteilung machen. Die Anwendung (Cooper Genomics, 2014).

4.6 Array CGH

Micro-Array: Entspricht einer zytogenetischen Methode zur Detektion von Kopienzahlveränderungen (CNV's, copy number variations) im menschlichen Genom. Die zu untersuchende Patienten-DNA wird zusammen mit einer Referenz-DNA, beide fluoreszenzmarkiert, gemeinsam auf einer Array-Plattform hybridisiert. Nach der Hybridisierung wird die ungebundene DNA durch Waschschriffe entfernt und anschließend die Fluoreszenzsignale durch einen Scanner ausgewertet. Die Computer Software überlagert die Fluoreszenzaufnahmen und erstellt ein Ratio-Profil, d.h. dass das Fluoreszenzverhältnis zwischen Patienten-DNA und Referenz-DNA bestimmt wird. Zur Diagnostik von Mikrodeletionssyndromen, Pränataldiagnostik, Präimplantationsdiagnostik und Krebsgenetik. Nicht anwendbar bei Triploidien, balancierten Translokationen oder niedergradigen Mosaiken oder Punktmutationen (Artl,M., 2018).

4.7 NGS:

Hochdurchsatzverfahren ermöglichen es in kurzer Zeit viele Analysen durchführen zu können. Die dabei gewonnenen großen Datenmengen müssen durch die Hilfe von Bioinformatikern analysiert werden. Bei dem Begriff NGS handelt es sich nicht um eine einzelne neue Technik sondern um viele verschiedene neue Methoden, die aber alle nach einem ähnlichen Prinzip aus 3 aufeinander folgenden Schritten arbeiten: Library Präparation, Amplifikation, Sequenzierung.

4.7.1: Library-Präparation: Hierbei wird die DNA enzymatisch oder mechanisch in Fragmente bestimmter Länge geschnitten, die Fragmentlänge hängt vom jeweiligen Gerät ab, welches dann benutzt werden soll. Danach werden die DNA-Enden repariert, anschließend Adaptoren (doppelsträngige NGS-Primer) an beide Enden angehängt. Alle Adapter-ligierten DNA-Fragmente bestimmter Länge zusammen bilden die sogenannte DNA-Library. Es können hierbei auch Index-Abschnitte zur späteren Identifikation bei gemeinsamer Sequenzierung mehrerer Proben eingebaut werden so wie Sequencing Primer Binding Sites.

Die Leseart der NGS-Geräte ist unterschiedlich. Es gibt die: Single-end-reads (50-10.000 bp), das Ablesen einzelner Abschnitte der DNA-Moleküle; Paired-end-reads (2 x 50-250 bp), das Ablesen der jeweiligen Enden des selben Moleküls; Mate-pair-reads (50-100bp), das Ablesen der beiden Enden eines sehr langen (bis zu 20kb) zirkularisierten Moleküls.

4.7.2: Amplifikation: Eine große Menge an identischen DNA-Molekülen ist notwendig um ein genügend messbares Signal zu erhalten. Die zwei wichtigsten Methoden sind die Bridge Amplifikation und die Emulsions-PCR, bei der gleichzeitig sehr viele DNA-Fragmente gleichzeitig amplifiziert werden können.

4.7.2.1: Emulsions PCR: Wassertröpfchen in einer Wasser-in-Öl-Emulsion wirken als kleine Mikroreaktoren in denen sich alle Reagenzien für eine PCR-Reaktion befinden so wie jeweils ein Bead mit einem Oligonukleotidprimer und einem Gegenprimer pro Wassertropfen. Die DNA-Fragmente werden in einem solchen Verhältnis zu den Beads gegeben, dass im Idealfall immer genau ein DNA-Molekül an ein Bead bindet. In jedem einzelnen Mikroreaktor findet genau eine einzelne

PCR statt. Werden mehrere DNA-Moleküle an ein Bead gebunden, führt das zu polyklonalen Beads, welche später nicht brauchbare Signale produzieren. Bindet kein DNA-Molekül an ein bead, resultiert dies in leeren beads, die kein Signal abgeben und so gut es geht vor der Sequenzierreaktion heraus gewaschen werden sollen. Diesen Vorgang nennt man Anreicherung, da die gewünschten Beads konzentriert werden. Die Beads werden für die Sequenzierung auf Sequenzierträger aufgebracht, das sind z.B. Picotiterplatten (454 Roche), Halbleiterchips (Ion-Torrent) oder Glasobjektträger (SOLiD-Technologie).

4.7.2.2: Bridge-Amplifikation: Aus Einzelmolekülen entstehen durch eine isothermale Polymerasereaktion DNA-Kolonien oder,- Polonien. Die Clusteramplifikation von Solexa (jetzt Illumina) ist die am häufigsten angewandte kommerzielle Variante. Hierbei werden die DNA-Fragmente an Glasplatten einer Durchflusszelle (flow cell) gebunden, auf der die Sequenzierung stattfindet. Auf der Oberfläche der Glasplatte befinden sich mehrere Rinnen die einen Rasen an zwei verschiedenen Oligonukleotidsequenzen aufweisen, die komplementär zu den Adaptorsequenzen der DNA Library sind. Ein Adaptor bindet an eine Oligonucleotidsequenz an der Glasoberfläche und mit Hilfe einer Polymerase wird der komplementäre Strang vervollständigt. Der Doppelstrang wird denaturiert und der originale (forward) DNA-Strang gewaschen. Der zurück gebliebene (reverse) Strang bildet eine Brücke mit seinem zweiten Adaptor am anderen Ende und der zweiten Oligonucleotidsequenz an der Glasoberfläche. Wieder bildet eine Polymerase den komplementären Strang vollständig aus. Dieser Doppelstrang wird wieder denaturiert und endet in zwei an die Glasoberfläche gebundenen Einzelsträngen. Die klonale,- oder Bridge-Amplifikation findet auf der Glasplatte so lange statt, bis diese vollständig geladen ist. Danach werden die Doppelstränge denaturiert und alle reversen Stränge gewaschen. Der Sequenzierprimer bindet nun an die forward Einzelstränge und die Sequenzierreaktion kann ablaufen. Ein großer Vorteil gegenüber der Emulsions-PCR ist, dass die Bridge-Amplifikation meist im Sequenziergerät selbst ablaufen kann. Ein Nachteil ist, dass die Cluster nicht immer klar abgegrenzt werden können und eventuell unterschiedlich groß sind.

4.7.3: Sequenzierung:

4.7.3.1: Sequencing by Synthesis (SBS): Durch Zugabe von mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierten Nucleotiden wird bei Einbau einer passenden Base durch die Anregung eines Lasers ein Farbsignal (Wellenlänge, Intensität) abgegeben. Die Anzahl der Zyklen bestimmt die Länge der komplementären Basensequenz (reads). Die reads werden gespeichert. Nach der Fertigstellung des ersten reads wird dieser weggewaschen. Jetzt wird die Indexbasenabfolge mit Hilfe des zweiten Sequenzierprimers abgelesen. Wenn der Index abgelesen und gespeichert ist, wird dieser auch weggewaschen. Jetzt bildet der DNA-Strang wieder eine Brücke mit der zweiten Oligonucleotidsequenz, die Polymerase hilft einen reverse Strang zu bilden, nach einer erneuten Denaturierung wird der forward Strang weggewaschen. Nun wird der reverse Strang so wie der Index auf die gleiche Weise sequenziert.

Die reads werden aufgrund der Indexe und den ähnlichen Basenabfolgen in Cluster sortiert, die forward (blau) und reverse reads (lila) werden als Paare übereinander gelegt und mit einer Referenzsequenz verglichen.

4.7.3.2: Sequencing by Ligation (SBL): Hier wird das Enzym DNA Ligase statt der Polymerase verwendet. Die Ligase verbindet die Enden von Molekülen und agiert, im Gegenteil zur Polymerase, in der 3'-5'Richtung. Die Ligase hat eine sehr geringe Bindekapazität wenn die Nukleotide nicht komplementär sind, deshalb kann man davon ausgehen, dass bei einer Bindung das Signal richtig ist.

4.7.3.3: Pyrosequenzierung: Wird nicht mehr verwendet, da eine recht langsame Methode. Beruht auf dem Prinzip der Sequencing by Synthesis (SBS). Die Detektion des eingebauten Nukleotids erfolgt durch eine Kettenreaktion nach Freiwerden von Pyrophosphat welches durch eine Sulfurylase in ATP umgewandelt. Das ATP agiert als Substrat für die Luziferase bei der Umwandlung von Luziferin in Oxyluziferin, welches ein Lichtsignal abgibt, das von einer Kamera detektiert werden kann (Nevelinh, K., 2014).

5 DESIGNER BABIES

5.1 Broker:

Es gibt immer mehr Gametenspenden - vermittelnde Firmen, die einen rein wirtschaftlichen und keinen medizinischen Hintergrund haben. Diese regeln sich selbst und unterliegen nicht den sonstigen strengen Regulatorien oder ethischen Richtlinien wie medizinische Einrichtungen. Diese Firmen arbeiten mit Reproduktionsinstituten zusammen, die ihnen als Dienstleistung die Samenzellen aufbereiten oder die Eizellen entnehmen und beides lagern (Klitzmann, R.,2016). Sie unternehmen keine medizinischen Eingriffe, aber sie rekrutieren potentielle Spender/innen und klären diese bezüglich den Prozessen auf. Diese Aufklärungen beinhalten oft keine weiterführenden wichtigen Themen wie genetische oder psychosoziale Beratung. Brokerfirmen haben oft ein niedrig angesetztes Höchstalter und setzen ein gewisses Level an Ausbildung voraus, um marktfähigere und wettbewerbstauglichere Gameten zu gewinnen. Sie werben offen mit einer finanziellen Entschädigung, die sehr weit über eine reine Kompensation hinausgeht (Holwell, E.,2014). Diese Firmen sollten mit Vorsicht genossen werden, denn sie können weder garantieren, dass die Spender/innen Jahre später von den Kindern kontaktiert werden können, das kann nur eine Gewebebank, noch können die Spender medizinisch beraten oder aufgeklärt werden. Es ist auch fraglich, ob diese Firmen Aufzeichnungen über die Anzahl der vermittelten Gametenspenden führen (Klitzmann, R.,2016). Beispiele für die Bewerbung von Golden Eggs auf Brokerwebsites und auch Golden Sperm auf einer Website einer seriösen Samenspenderbank folgen im nächsten Kapitel.

5.2 Golden Eggs/ Golden Sperm

Die GoldenEggDonation Website bewirbt sich als Boutique Egg Donation Agency von höchster Qualität, die dem Baby, laut Studien, zu einem besseren Start verhelfen. Die First Egg Bank hat VIP Spenderinnen von höchster Schönheit und akademischen Level. Cryos hat normale und goldene Samenspender.



- Extraordinarily
- beautiful egg donors
- intelligent egg donors
- educated egg donors
- creative egg donors
- artistic egg donors
- athletic egg donors

Abbildung 5: Golden eggs (<https://goldeneggdonation.com>)

A banner for "VIP EGG DONORS" featuring a woman's face on the right. The text on the left reads "VIP EGG DONORS" in large letters, followed by "Premium egg donors with extraordinary beauty and high educational level". The "FIRST EGG BANK" logo is on the right. Below the banner is a navigation bar with icons for "3D Donor View", "Video Interview", "Family tree", "Message to the future child", and "Donor photos".

Abbildung 6: VIP Egg Donors (<https://ds.first-egg-bank.com>)

Two donor profile cards. The first card is for "ADREIN" and the second for "ADRIAN". Both cards show "Profile: Extended" and "Anonymity: Non-anonymous". Below the text are icons for audio, photo, document, chat, heart, and profile. Each card has a "See details" button with a dropdown arrow.

Abbildung 7: Cryos International – Golden Sperm (<https://dk.cryosinternational.com/donor-search>)

5.3 Präimplantationsdiagnostik - Designer Babys in der IVF

5.3.1: PGS – Präimplantations – SCREENING, wird vor allem noch bei älteren Frauen gemacht in Bezug auf die erhöhten Aneuploidieraten. Es wird nach keinen spezifischen Mutationen geschaut.

5.3.2: PGD - Präimplantations – DIAGNOSTIK

Die häufig sehr sinnvolle Methode um Embryonen mit in der Familiengeschichte bekannten Mutationen auszusortieren.

5.3.2.1: Das erste PGD Baby: war Adam Nash im Jahr 2000. Er wurde aufgrund der HLA-Kompatibilität zu seiner älteren Schwester, die an Leukämie erkrankt war, nach PGD ausgesucht. Nach der Stammzelltransplantation aus dem Nabelschnurblut war sie geheilt. Die Eltern mussten einiges ertragen, nicht nur die Presse schrieb wieder über „Designer – Babys“, die Eltern mussten sich rechtfertigen, dass sie ihren Sohn schon auch liebten, nicht zuletzt durch ein Buch von Jodi Picoult angestiftet, indem die „Retter -Kinder“ als Mittel zum Zweck dargestellt werden (www.frontlinegenomics.com).

5.3.4: ePGD

Die PGD ist noch ein teurer und mühsamer Prozess, da das Ergebnis effektiver ist wenn viele Embryonen getestet werden. Theoretisch könnte man ein Pooling von Embryonen aus mehreren hormonellen Stimulationen versuchen, dies ist aber noch teurer, zeitaufwendig, und jede Stimulation auch eine körperliche Belastung bis hin zu gefährlichen Situationen wie Thrombosen oder OHSS. Die IVM (in vitro Maturation) ist das Punktieren von unreifen Vorstufen aus dem Ovargewebe ohne die Frauen voll zu stimulieren. Die Eizellen sollen dann in vitro nachgereift werden, so könnte man öfter und mehr Eizellen abpunktieren. Leider funktioniert das Heranreifen von Eizellen in vitro nur in ganz geringen Fallzahlen und auch dann scheint die Genetik nicht mehr ganz in Ordnung zu sein. Implantationsraten nach IVM sind sehr bescheiden. Angenehmer wäre es mit Hilfe von Gametogenese aus zahlreichen Vorstufen aus dem Ovargewebe in vitro Eizellen zu züchten. Noch viele tausende Eizellen mehr könnte man aus Stammzellen von anderen Quellen herstellen. Easy PGD (ePGD) ist im Moment noch eine Hypothese, die aber in der Reproduktionsgemeinschaft vielfach nicht nur hinsichtlich Möglichkeiten sondern sehr stark hinsichtlich ethischer und rechtlicher Fragestellungen diskutiert wird. Zielkunden für ePGD sind nicht nur klassische IVF-Paare, vielmehr alle Paare die

den Wunsch haben, ein Kind nach den besten genetischen Eigenschaften auszuwählen. Warum würden aber Paare ePGD dem Koitus vorziehen? Paare könnten aus hunderten bis tausenden ihrer Embryonen, und hier liegt der wesentliche Unterschied zu der klassischen IVF-PGD, den am besten geeigneten auswählen, ohne Krankheitsrisiken und mit besonderen Eigenschaften. Paare würden einen Katalog bekommen mit den Eigenschaften ihrer Embryonen und könnten den ihrer Ansicht nach optimalsten Embryo wählen.³³ Wie würden Paare aber mit so viel Informationen umgehen können, einem richtigen „Choice Overload“. Genetische und/auch reproduktionsmedizinische Gesellschaften könnten nicht alle Informationen weiter geben und könnten den Overload eindämmen, das würde aber gegen die Regeln des Autonomierechts der Paare sprechen. Es wird auch diskutiert einen Algorithmus zu entwickeln mit der im Vorfeld eine Präselektion der Embryos stattfinden könnte. Diese Art von Embryoselektion stößt aber unweigerlich auf Gedanken an Vorurteile, Diskriminierung und Eugenik (Suter, S.,2018).

5.4 Pränataldiagnostik – Designer Babys in kleinem Maße

5.4.1: Non-invasive Diagnostikmethoden:

NIPT: am Beispiel Tranquility. Im Laufe der Schwangerschaft zirkuliert immer mehr zellfreie DNA des Kindes im Blutkreislauf der Mutter, ab der 5.SSW kann diese nachgewiesen werden, ab der 10.SSW (bei Zwillingen ab der 12 SSW) reicht die Menge für die Durchführung eines nicht-invasiven Pränataltests. Dieser dient zum Nachweis der Trisomien 13, 18 und 21, Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und von ausgewählten Mikrodeletionen. Das Royal College of Obstetrics und Gynaecologists ist der Meinung, dass diese Testmethodik zum Hauptverfahren für das Schwangerschaftsscreening auf Chromosomenstörungen werden wird. 5 Tage nach der Blutabnahme wird, wenn die fetale Fraktion im Blut hoch genug war, das mit einem Bioinformatik-Algorithmus berechnete Ergebnis geliefert. Die Untersuchung wird mit einem NGS – Shotgun Sequencing durchgeführt.

5.4.2: Invasive Diagnostikmethoden:

5.4.2.1: Amniozentese: Die transabdominale Entnahme von Amnionflüssigkeit wird zwischen der 14. und 16 SSW durchgeführt. Innerhalb weniger Stunden liefert eine

FISH Analyse ein vorläufiges Ergebnis, die Karyotypisierung wird parallel dazu unternommen. Das Endergebnis ist nach 2 Wochen fertig.

5.4.2.2: Chorionzottenbiopsie: Chorionzotten der Plazenta werden transabdominell oder transzervikal entnommen und die Probe wie die Amnionflüssigkeit untersucht (www.genoma.com, 2015).

Die invasiven Tests können unter Umständen von den Krankenkassen übernommen werden, die nicht-invasiven meist noch nicht. Das Privileg der NIPT Untersuchungen liegt also wieder bei denen, die diese bezahlen können. Würde man die Pränataluntersuchungen unter dem Aspekt der Designer Babys betrachten, würde man sagen, die Situationsdynamik der Paare entscheidet ob das Kind ihren Erwartungen entspricht oder nicht. Da ich aber vermute, dass Pränataluntersuchungen, vor allem der invasiven Art, in der jetzigen Zeit hauptsächlich auf Verdachtsdiagnosen basieren und nicht allzu viel und dann auch nur krankmachende Geninformationen abgerufen werden, würde ich hier die Idee, bis auf die Bekanntgabe des Geschlechts, der Gesundheitsmaßnahme für Mutter und Kind bevorzugen.

5.5 IVF ohne Reproduktionsproblematik/ PGD

Beispiel: Ein verheiratetes Paar mit Kinderwunsch erfährt dass die Knieprobleme des Ehemanns durch eine familiär bedingte genetische Mutation im DYT1 Gen, welches die Erkrankung namens Dystonie auslöst, bedingt ist. Der Ehemann hat die leichte Form der Dystonie geerbt und kommt mit Botoxinjektionen ins Knie über die Runden. Sollte er aber die Mutation an seine Kinder vererben, die Chancen stünden bei 50%, könnte es mit 30% Wahrscheinlichkeit zu Gelenkkontrakturen und sehr schwerwiegenden Deformitäten in der Wirbelsäule führen. Operationen und lebenslange Medikation wären die Folgen. Das Paar wollte das Risiko weder für die eigenen noch für die Enkelkinder oder deren Kinder eingehen, sie wollten diese Mutation aus der Familiengeschichte streichen. Sie hatten das Gefühl gute Eltern zu sein, indem sie auf die Gesundheit und das Wohlergehen der potentiellen Kinder Acht gaben, so wie es gute Eltern tun. Sie wählten keine Augenfarbe noch einen höheren Intelligenzquotienten und wären nie auf die Idee gekommen Designerbabys zu kreieren.

Diese Ansichtweise, obwohl die Dystonie eine Grauzone darstellt, da viele Betroffene trotzdem ein gutes Leben führen können, ist verständlich für fast alle Befragten einer Umfrage der John Hopkins Universität zwischen 2004 und 2006 mit 6000 befragten Teilnehmern. Der Ausschluss durch IVF und PGS/D von genetisch bedingten Erkrankungen wird im Wesentlichen akzeptiert, das Aussuchen von bevorzugten aber nicht-krankmachenden Eigenschaften nicht. Zu erwähnen ist, dass die Dystonie eine Grauzone darstellt, da viele Betroffene trotzdem ein gutes Leben führen können.

Eine Tatsache aber, die allen Präimplantations,- und Pränatalen - Testungen das „Designerlabel“ aufdrängt, sind die enormen Kosten, die nur wenige in der Bevölkerung zahlen können (www.technologyreview.com, 2018). In Amerika kostet ein IVF-PGS/D Zyklus bis zu 30.000 Dollar, in Österreich immerhin auch noch ca.10.000 Euro.

Auch angesichts dessen, dass im Netz immer mehr und immer billigere Möglichkeiten angeboten werden, sich selbst genetisch zu testen oder mit dem Partner zu matchen, wird das Testen von Embryonen eher noch komplexer werden, je mehr Parameter sequenziert werden sollen. Ob die PGS/PGD im Preis steigt, gleich bleibt oder sogar billiger wird hängt von der fortschreitenden Technologie in der Genetik ab, die in den letzten Jahren enorme Fortschritte in der Kosten/Leistungseffizienz zu Recht mit Stolz aufweisen kann. Der Bedarf an genetischer Testung steigt auf jeden Fall unaufhörlich, laut der American Society of Reproductive Technology wurden 2016 70% mehr Embryonen auf monogene Erkrankungen untersucht als noch zwei Jahre zuvor (www.technologyreview.com, 2018).

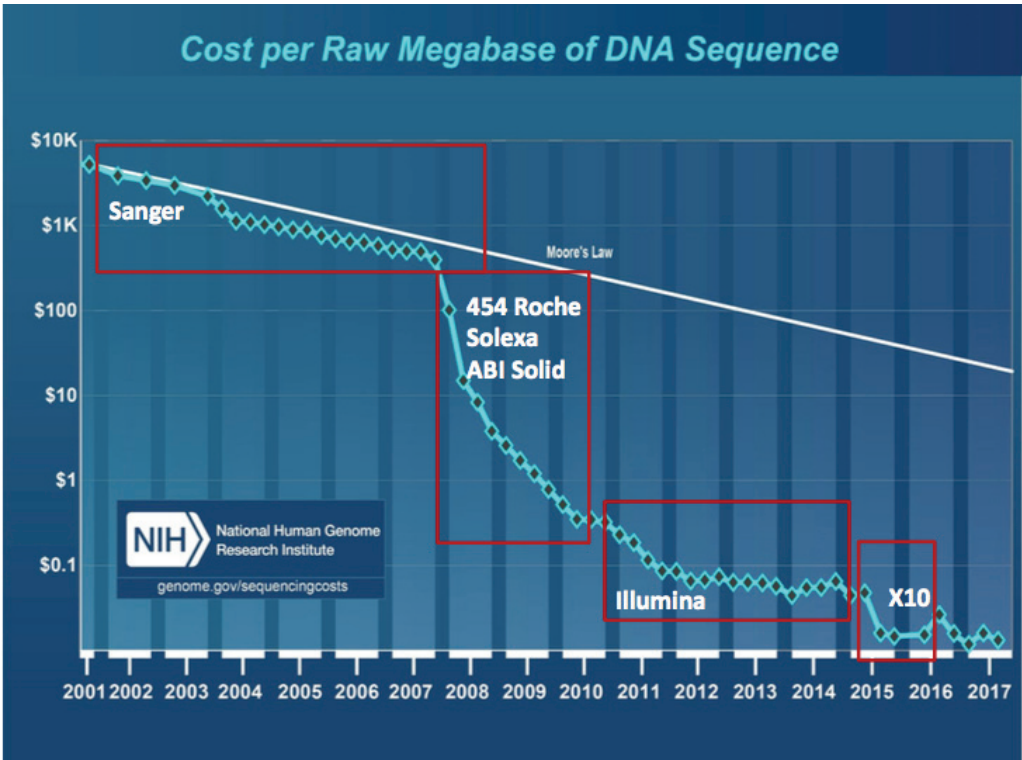


Abbildung 8: Kosten per MB DNA (www.genome.gov/sequencingcostsdata)

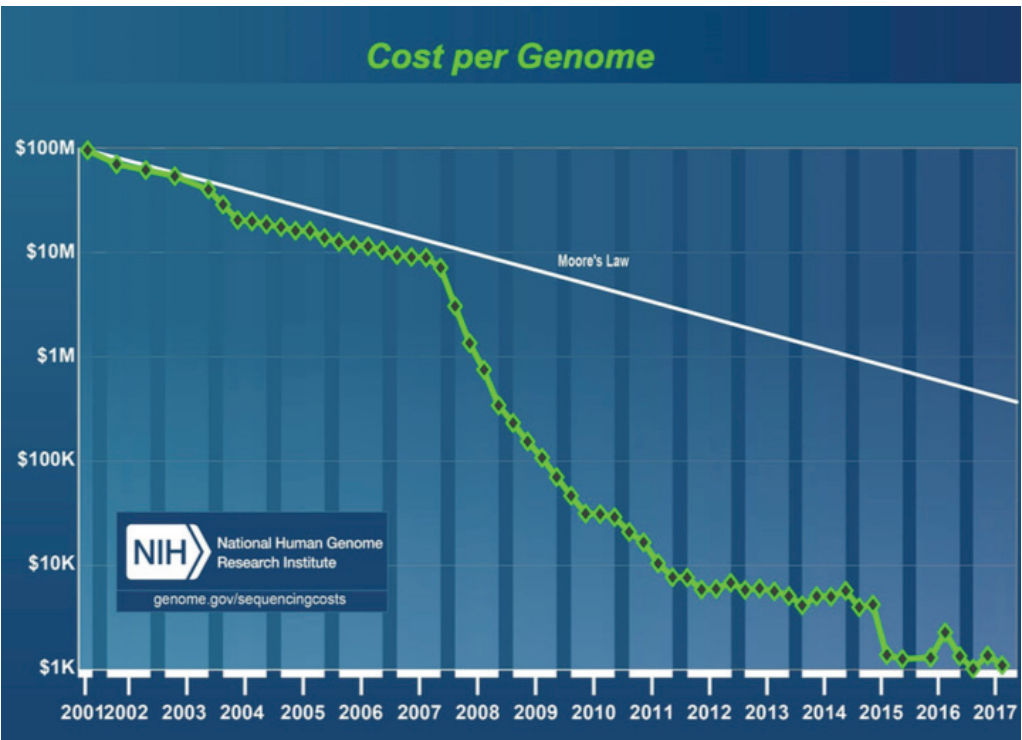


Abbildung 9: Kosten per Genom (www.genome.gov/sequencingcostsdata)

5.6 Single Mütter

In Schweden ist die Samenspende für alleinstehende Frauen seit 2016 erlaubt. Eine dänische Gruppe untersuchte die Motivation dieser schwedischen Frauen sich ohne Partner einer künstlichen Befruchtung zu unterziehen. Die Frauen waren im Durchschnitt 35 Jahre alt, die meisten hatten ein Studium absolviert, arbeiteten Vollzeit und verdienten ein stabiles, teilweise sehr gutes Einkommen. Die Frauen gaben an, teilweise in langjährigen Beziehungen gelebt zu haben, in denen der Kinderwunsch aber nicht vorrangig war. Sie gaben als Hauptmotivation an, den Kinderwunsch aufgrund des fortgeschrittenen Alters an erster Stelle zu sehen, noch vor der Suche nach einem geeigneten Partner. Eine spätere Beziehung und ein neuer Partner in der Vaterrolle wurde laut Studie nicht ausgeschlossen. Alleinstehende Frauen sind zum Großteil auch einer Embryonenspende gegenüber aufgeschlossen, die sie in einem geringen Prozentsatz auch einer Adoption vorziehen würden (Volgsten, H. et al., 2019). In England gibt es Studien, die ebenfalls belegen, dass die Kritik an durch Selbstentscheidung alleinstehenden Müttern, meist aus Vorurteilen besteht, nämlich dass diese Männerhasser seien oder ihre Babys „kaufen“ wollen. Die englischen Frauen waren ebenfalls in dem Alter der schwedischen, ebenfalls meist gut situiert und gaben ebenfalls an, dass diese Möglichkeit als Single die „einzige“ legitime Möglichkeit zur Verwirklichung des Kinderwunsches sei. Das fortgeschrittene Alter, die Zeit die auch mit neuem Partner bis zum gemeinsamen Kinderwunsch vergehen würde, war für alle das ausschlaggebende Kriterium. Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass für die betroffenen Frauen meist eine lange Vorbereitungszeit bis zur Entscheidung zum Samenspender vorausgeht, bei denen Gedanken um die Vaterrolle und auch die vom Spender vererbten Charaktereigenschaften des Kindes im Vordergrund stehen. Das seit Jahren eingeprägte Familienbild muss gründlich verändert werden und auch das geborene Kind wird in einer ganz anderen Realität als in den traditionellen Familien aufwachsen. Jessica, eine alleinstehende Frau sagt: *“You imagine the person who you’ll have a child with and they have all these things. They come with a history and friends. They come with stories and bad habits and they come with physical*

characteristics and favourite jumpers and the bazillion things that make up a person.” (Graham, S.,2014). Die Charaktereigenschaften sind alleinstehenden Frauen wichtiger als das genetische Make-up. Kinder, die ohne Väter aufwachsen, gibt es immer mehr, allerdings ist der Vater meist bekannt. Ein Spermienspender kann meist erst vom Kind im Teenageralter kontaktiert werden, dieser Vater ist wirklich nicht greifbar. Ob dies einen negativen Einfluss auf die Kinder hat wird in den nächsten Jahren immer häufiger Thema von Untersuchungen werden. Die meisten alleinstehenden Frauen wählen einen nicht-anonymen Spender um ihren Kindern eine Vaterfigur zu ermöglichen aber noch wichtiger um ihnen nicht die Hälfte ihrer genetischen Identität zu rauben. Vicky sagt dazu: *“It has to be an open donor. That is absolutely key. My child has the right to know where they come from and I couldn’t do it if that was not the case. The biggest factor for me is I’m going to be able to answer my child’s questions. That whole thing about identity. That’s been the biggest challenge”* (Graham, S.,2014). Aufgrund der sehr ausgeprägten persönlichen Informationen zu den Samenspendern in großen Datenbanken fühlt es sich für viele Frauen an wie eine Partnersuche, man kennt die Hobbies, Interessen, Lieblingsbücher, kann sich Stimmproben anhören und Babyfotos herunterladen. Andere wiederum haben Angst durch zu viele fast ausschließlich positive Informationen in der Fantasie ein Bild eines makellosen Vaters zu kreieren, den sie unbedingt im Leben des Kindes haben möchten. Die betroffenen Mütter sehen die Situation auch nicht als Idealfall an, deshalb liegt sehr viel an der Handhabung des Themas durch die Mütter, die potentiellen Ziehväter und möglichen Sozialbetreuer, die das Schicksal der Kinder beeinflussen. Eine gewisse Schadensbegrenzung ist zu bedenken, auch wenn die Öffentlichkeit dem Thema immer offener gegenübertritt (Volgsten, H. et al., 2019, (Jadva, V.et al.,2009)

5.7 Historische Samenspenden Skandale:

Spermienbetrug – Babys nach eigenem narzisstisch gedachtem „superioren“ Design kreieren oder gute Tat?

5.7.1:Dr.Karbaat: In Europa, Rotterdam, wurde durch Verwendung seines Eigensamens der 2017 im Alter von 89 verstorbene Dr. Jan Kaarbat genetischer Vater von mindestens 49 durch DNA Vergleich bestätigten Kindern. Die Klinik wurde

2009 gesperrt, als sich die Beweise häuften, dass Datenfälschung im höchsten Ausmaß im Gange war und die Spenderbegrenzung von maximal 6 Kindern pro Spender bei Weitem überschritten wurde. Dr. Kaarbat selbst gab vor seinem Tod an, wissentlich 60 Kinder mit seinem Samen gezeugt zu haben. Die DNA von Dr. Kaarbat wurde von seiner Familie solange in einem Safe aufbewahrt bis im Frühjahr 2019 das Gericht die Rechte der Kinder über die Rechte der Privatsphäre der Familienangehörigen von Dr.Kaarbat stellte ([www-theguardian.com](http://www.theguardian.com), 2019).

5.7.2: Dr.Cline: 2014 wurde durch die steigende Popularität von DNA Tests und den Austausch auf der Internetplattform 23andme das Geheimnis von Dr.Cline aus Indianapolis enthüllt, der ebenfalls in den 70ern und 80ern genetischer Vater von mindestens 50 Kindern wurde. Den Frauen wurde wiederum mitgeteilt, es handle sich um einen anonymen Spender. Dr.Cline konnte, schon im Ruhestand, keine medizinischen Dokumente mehr vorweisen und kam mit 500 Dollar Strafe und einem Entzug der Lizenz davon. Nicht alle Nachkommen von Cline oder auch Nachkommen von anderen Reproduktionsmedizinern die ihren Eigensamen benutzten sind schockiert, aber die, die sich betrogen fühlen, plädieren in vielen Staaten Amerikas seit einiger Zeit für ein längst überfälliges Gesetz, welches die Verwendung des Eigensamens der Ärzte klar als Verbrechen definieren soll. (Madeira, J.L, 2019)

5.7.3: Dr.Jacobson: Im Jahre 1990 gab es eine Gerichtsverhandlung gegen Dr.Jacobson aus Virginia, der mindestens 75 Kinder mit Eigensamen gezeugt haben soll, allerdings konnte ihm nicht der eigentliche Akt der Eigensamenverwendung vorgeworfen werden, sehr wohl aber Verleumdung der Tatsachen gegenüber den Patienten im Briefverkehr und Telefongesprächen. Er musste für 5 Jahre ins Gefängnis (www.theatlantic.com, 2019).

5.7.4: Dr.Barwin aus Kanada war am Höhepunkt seiner Karriere als der „Babygott“ bekannt. Heute, im Alter von 80 Jahren, sieht er sich mit Gerichtsverhandlungen konfrontiert, in denen ihm der Vorwurf der Verwendung von falschem bis hin zum Eigensamen vorgeworfen wird, die Lizenz wurde ihm entzogen und eine Strafe von 8000 Dollar verhängt. Der Fall von Dr. Barwin ist besonders heftig, da er unverständlicherweise die Patientinnen in der Annahme ließ es wäre der Samen des eigenen Partners, nicht eines anonymen Spenders, der für die Insemination

verwendet wurde, er aber trotzdem seinen Eigensamen benutzte. Er soll mit seinem Samen 11 Kinder gezeugt haben und bei 50 bis 100 Frauen den falschen Samen benutzt oder verwechselt haben. Die Verteidigung von Dr.Barwin, er habe das Spermienzählgerät nicht ordentlich gereinigt, ist ein Hohn an die getäuschten Patienten. Ein von Dr.Barwin gezeugtes heute 25jähriges Kind und der getäuschte nicht leibliche Vater entdeckten beide die fehlende Verwandtschaft bei einer einfachen genetischen Zöliakietestung. In diesem Fall ein Schock für beide wie auch für die Mutter, die sich ebenfalls plötzlich mit der Situation konfrontiert sieht, nicht das gemeinsame eheliche Kind ausgetragen zu haben. Eine psychologische Sondersituation in der Gametenspende (www.theguardian.com, 2019).

5.8 Social Egg Freezing:

Das Frieren der eigenen Eizellen zur späteren Verwendung sollte im Rahmen der Diskussion „Designer Babies“ nicht ausgelassen werden. Die Krykonservierung selbst schädigt bekanntlich die Embryonen nicht, anders sieht es jedoch mit der verschobenen Schwangerschaft aus. Den Eintritt von erfolgreichen Schwangerschaften kann man zwar trotzdem nicht genau planen, aber es ist ein Versuch genau dann Kinder zu bekommen, wenn es beruflich passt. Natürlich könnte man argumentieren, dass die Mutter nicht nur sich selbst im fortgeschrittenen Alter bessere Schwangerschaftschancen einräumen möchte, sondern durch die genetisch jüngeren Eizellen den Kindern eine bessere Chance auf Gesundheit bieten möchten. Das genau sind aber wieder Indikationen zum Designer Baby. Das Social Freezing ist in Österreich nicht erwünscht. In Amerika hingegen erlebt es einen Boom, 2011 hatte das amerikanische IVF-Register noch keine Spalte für das Social Freezing, im Jahr 2016 macht dies Art der Reproduktionsvorsorge 25% der IVF-Behandlungen aus. Firmen wie Facebook zahlen ihren Mitarbeiterinnen als Bonus die Möglichkeit des Social Freezing, trotzdem bleibt auch diese Behandlung wegen enormer nicht staatlich subventionierter Kosten der finanziell gut situierten Menschheit vorbehalten – einer der Hauptargumente in der Designer Baby Frage (www.technologyreview.com).

5.9. Genome Editing

Sollte das Ziel von Genome Editing sein eine vorhandene Mutation zu reparieren, bleibt in Zeiten von PGD/S die Frage offen, warum man nicht einfach die Embryonen selektiert, die die Mutation nicht haben? Etwas hinzuzufügen oder wegzunehmen, um einen Selektionsvorteil zu haben, ist die Crème de la Crème in der Designer Baby Causa. Die im Moment genaueste Methode ist die CRISPR/CAS Schere. Trotzdem weiß noch niemand wie sich manipulierte Genveränderungen auf andere Gene auswirken. Am gefürchtetsten sind die Off-target Effekte, unerwünschte Veränderungen in der Wirkung und Aktivität von anderen Genen. Auch nicht wünschenswert sind Mosaik, in einigen Zellen herrscht die Veränderung vor, in anderen nicht. Die Manipulation kann natürlich auch gänzlich ohne Effekt bleiben.

6 GAMETOGENESE

6.1: In vitro Oogenese/Spermatogenese

Gametogenese – eine andere Möglichkeit genetisch eigene Kinder zu bekommen, der Fortschritt der Spendenbanken eventuell das Geschäft rauben wird. Die Gruppe um Orwig et al. forscht auf dem Gebiet der Fertilitätserhaltung von Männern und publizierte schon 2012 die Geburt eines Primaten namens Grady nach Injektion von spermatogonialen Stammzellen, die vor Chemotherapie aus den Hoden von präpubertären Primaten gewonnen wurden, in den Hoden derselben Primaten nach Chemotherapie. Es konnte anschließend eine normale Spermienproduktion festgestellt werden (Hermann, BP.,2012).

Dieses Jahr kam der erste Primat auf die Welt dessen Vater präpubertäres Testikulargewebe von dessen Vater unter das Skrotum operiert bekam, aus dem sich innerhalb eines Jahres normale Spermien entwickelten so wie die Testosteronproduktion einsetzte. Diese Form des erfolgreichen autologen Graftings von Testikulargewebe ist ein Meilenstein auf dem Gebiet der Fertilitätserhaltung bei Männern. Beide Techniken sind frei gegeben und werden im Moment für Studien am Menschen vorbereitet (Fayomi, 2019).

Die Oogenese im Labor gestaltet sich etwas schwieriger. In Edinburgh, Schottland, konnte die Gruppe um Dr.Telfer die ersten reifen Eizellen aus Primordialfollikeln von Eierstockgewebe in vitro heran reifen lassen. Die Gruppe hofft nun auf Erlaubnis diese humanen Eizellen befruchten zu lassen. Die Techniken, vor allem die

Kulturbedingungen, der in vitro Oogonese haben sich dennoch sehr viel weiter entwickelt seit der Geburt von „Eggbert“ 1996, der aus einer aus einem Primordialfollikel gereiften Eizelle entstanden ist, später dann aber eine faule und dicke Maus wurde. Die Hauptmotivation für in vitro Gametogenese sind natürlich Chemopatienten, die vor der Therapie Gewebe kryokonserviert haben. Sollte eine Rücktransplantation möglich sein, ist die in vitro Gametogenese hinfällig, sollte dies aus diversen Gründen, z.B. Angst vor Metastasen oder Krebszellen im kryokonservierten Gewebe, nicht möglich sein, ist die in vitro Gametogenese die einzige Chance auf genetisch eigene Kinder und Spenderunabhängigkeit (McLaughlin, M., 2018)

Andere Gruppen beschäftigen sich mit der Induktion von pluripotenten Stammzellen aus Blastozysten, die von humanen Embryonenspenden stammen, um auf diese Weise Gameten zu entwickeln. In der Maus gab es schon hervorragende Resultate in der Entwicklung einer Eizelle bis zum Abschluss der Meiose, bei humanen Stammzellen kam man bisher nur bis zum Stadium der Oogonie (Carter-Walshaw, S., 2018 und Zhou, Q et al., 2016)

7 ANONYMITÄT – DIRECT TO CONSUMER TESTING

7.1: Anonymität:

In Österreich sind von Beginn an nur nicht anonyme Spenden erlaubt gewesen. Jedes Kind darf ab dem vollendeten vierzehnten Lebensjahr die identifizierenden Daten des Samenspenders und seit der Novellierung 2015 des österreichischen Reproduktionsgesetzes auch der Eizellspenderin erfahren. Viele europäische Länder garantieren Spendern aber ihre Anonymität. Problematisch sei vor allem, dass die Kinder oft nichts über ihre Herkunft erfahren. Eine schwedische Metastudie von 2016 kommt zu dem Ergebnis, dass zwar die Hälfte der Eltern ihre Kinder anfangs aufklären wollen, dass es aber nur neun Prozent tatsächlich auch tun. In Deutschland hat das Bundesverfassungsgericht bereits 1989 verfügt, dass jeder Mensch einen Anspruch auf Kenntnis seiner Herkunft hat: "Zur Entfaltung der Individualität gehört die Kenntnis der eigenen Abstammung. Sie (...) nimmt auch im Bewusstsein des Einzelnen eine Schlüsselstellung für Individualitätsfindung und Selbstverständnis ein." In Deutschland wurde 2015 das Auskunftsrecht noch einmal höchstrichterlich bestätigt, außerdem die Einrichtung eines Samenspenderregisters

beschlossen. Künftig sollen die Daten der Samenspender und – empfängerinnen für die Dauer von 110 Jahren zentral gespeichert werden und jeder Mensch ab 16 Jahren kann nachfragen, auch wenn es sich nur um eine Vermutung handelt (Karpel,L.et al., 2007).

7.2: Nachteil für das Kind?

Die genetische Verbundenheit mit dem durch die Gametenspende entstandenen Kind kann man, auch wenn man die Spende anonym getätigt hat, zum Wohl des Kindes nicht ignorieren. Zu diesem Schluss kamen auch Wissenschaftler, die sich mit der Aufklärung einer raren genetischen Erkrankung eines solchen Kindes konfrontiert sahen. Kindern, deren Phänotyp vermuten lässt, dass eine rare genetisch bedingte Ursache verantwortlich ist die aber in der genetischen Routinediagnostik nicht erkannt wird, wird oftmals im Rahmen des 100 000 Genomes - Projekts die Trio-Genomsequenzierung angeboten. Trio deswegen, weil die Genome von Vater, Mutter und Kind durchsequenziert werden, um von den ca.100 000 Mutationsvarianten, die man als Ergebnis erhält, zumindest ererbte Varianten herausfiltern zu können. Im Falle eines Spendersamens oder einer Spenderinneneizelle, deren Spender/innen vor der Spende Verträge ausgefüllt hatten, die klar die Anonymität unterstreichen wie auch den Wunsch, an keinen wissenschaftlichen Studien teilzunehmen und nicht kontaktiert zu werden sollten genetische Auffälligkeiten bekannt werden die sie selbst betreffen, entsteht ein ethisches Dilemma. Die vermittelnde Klinik muss sich an die Verträge halten, auch wenn sie alle Spender/innen über einen Kamm schert und die Verträge wahrscheinlich nicht mehr zeitgerecht sind. Es ist auch fraglich ob Patientinnen, die eine Spende empfangen, über dieses Dilemma aufgeklärt werden. Dem Kind werden dadurch die Vorteile einer Diagnostik und präziseren Therapie entzogen, da es nicht am 100000 Genomes Projekt teilnehmen kann. Aufgrund der Weiterentwicklung der medizinischen Technologien und den vielen möglichen Endszenarien, die zum Zeitpunkt der Vertragsunterzeichnung nicht oder nur wenig kommuniziert wurden, und einer vor Jahren getroffenen Entscheidung, wäre es ethisch gesehen zumindest korrekt, die in Frage kommenden Spender/innen zu fragen ob ihre Meinung noch dem entspricht, was sie vor Jahren im Vertragsformular angekreuzt hatten. Immerhin könnten die Informationen bezüglich einer möglicherweise vererbaren Mutation auch ihre eigene Gesundheit

beeinflussen und für andere Paare interessant sein, die Gameten von den gleichen Spendern erhalten haben. Ein weiteres Argument sind die früher sehr sparsam gehaltenen Aufklärungsgespräche und die sogar heute oft noch fehlende genetische Beratung. Deshalb sollte jede/r anonyme Spender/in die Chance erhalten noch einmal eine Entscheidung zu treffen, die natürlich auch zu akzeptieren ist (Horton,R. et al.,2019).

7.3: Ende der Anonymität

Letztlich ist das nur pragmatisch: DNA lässt sich nicht anonymisieren. Ein Vaterschafts- oder Gentest würde offenbaren, dass ein Kind genetisch nicht mit seinen Eltern verwandt ist, oder auch die tatsächlichen genetischen Eltern auffindbar machen. Das Kind sollte auch erfahren dürfen, ob es genetische Geschwister besitzt, meint der Ethikrat. Zugleich lassen die Meinungsunterschiede innerhalb des Ethikrates ahnen, entlang welcher Linien eventuell auch die öffentliche und politische Debatte über diese Fragen verlaufen wird: Für einige ist Elternschaft strikt an die Ehe gebunden, andere tolerieren auch freie Lebensgemeinschaften oder gleichgeschlechtliche Paare, manche wiederum wollen Singles ausschließen (www.spiegel.de, 2016). Der Philosoph Jürgen Habermas spricht in diesem Zusammenhang von der Erosion der Unbedingtheit der Eltern-Kind-Beziehung, der Sozialethiker Manfred Spieker von der „zertifizierten Zeugung“. Kindern steht ihr Lebensrecht nicht bedingungslos, sondern nur noch unter bestimmten Voraussetzungen zu, die Dritte bestimmen (sciencev2.orf.at, 2018)

Adoptivkinder sagen im Interview: „Meine Eltern sind die Menschen, bei denen ich aufgewachsen bin.“ Trotzdem wollen viele wissen, von wem sie abstammen. Es geht den Kindern nicht um ein Entweder-oder, sondern um ein Sowohl-als-auch. Sie lieben ihre sozialen Eltern, und sie wollen wissen, wer die anderen sind (sciencev2.orf.at, 2018)

7.4. Direct to Consumer Testing:

Bis vor ein paar Jahren konnten Kinder, die von ihren Eltern über ihre Entstehung mit Spendergameten informiert wurden, nur in Ländern, in denen nur nicht-anonyme Spenden erlaubt waren, ab einem definierten Alter ihre genetischen Wurzeln

erfragen. In Ländern, in denen die Spenden nur anonym gehandhabt wurden, war dies meist nicht möglich, oder nur unter sehr großem Aufwand mit Hilfe von Politik und Medien, oft auch jahrelang ohne Erfolg. Viele vor allem psychosoziale Studien beschäftigten sich mit dem Thema der Anonymität von Gametenspenden und der Entwicklung von Kindern, die mit Gametenspenden gezeugt wurden. Ein wichtiges und sehr komplexes Thema ist dabei die Information der Eltern an ihre Kinder über ihre Entstehungsgeschichte, ob das „Familiengeheimnis“ überhaupt verraten wird, in welchem Alter und in welcher Form, mit oder ohne psychotherapeutischer Betreuung.

Seit ein paar Jahren jedoch sieht das Szenario ganz anders aus, denn die rasante Entwicklung von Direct-to-Consumer Tests (23andme, Ancestry) und die vielen Möglichkeiten der sozialen Vernetzung im World Wide Web machen die Detektivarbeit um einiges leichter und geben Anlass zu behaupten, dass die Garantie der Anonymität von Gametenspenden, auch wenn diese gesetzlich vorgeschrieben ist, nicht mehr möglich ist.

Schon im Jahre 2016 nutzten über 3 Millionen Menschen die recht günstig online zu erwerbenden Direct – to – Consumer Tests (DCT), die es ermöglichen, Informationen über seine genetische Herkunft zu erhalten und sich mit internationalen Internetplattformen zu vernetzen, die Ahnenforschung ermöglichen, indem sie genetische Profile miteinander vergleichen und mögliche Verwandtschaftsverhältnisse mit fremden Personen vorschlagen. Diese fremden Personen können kontaktiert werden wenn weitere Forschungen, verbal oder genetisch, angestrebt werden. Sobald sich Kinder von dem/r gleichen Gametenspender/in mit ihrem genetischen Profil registriert haben, besteht die Möglichkeit auch ohne Information über den/die Spender/in Halbgeschwister ausfindig zu machen. Sollte sich der/die Spender/in selbst registrieren oder jemand aus der Verwandtschaft, ist die einst vertraglich festgesetzte Anonymität Geschichte.

Hauptproblem ist natürlich die Schocksituation für Kinder oder Erwachsene die nicht über ihre Entstehung mit Spendergameten gewusst haben. Hier fehlen oft auch die Möglichkeiten zur genetischen Beratung wie auch eine psychologische

Unterstützung – außer vielleicht der Austausch mit Personen im sozialen Netzwerk die Ähnliches erlebt haben.

DCTs: fehlende genetische Beratung, oder Pseudo-Beratung mit Icons und Texten auf der Homepage, die logisch sind für Menschen, die sich mit Gesundheit und Medizin auseinandersetzen, aber sicher schwierig für Menschen zu differenzieren, die ohne dieses Vorwissen negative Befunde erhalten, wie z.B. ein erhöhtes Diabetesrisiko. (Harper et al.,2016)

8 EPIGENETIK

Die Epigenetik ist der „DIY (Do It Yourself)- Homekit “zum Designen der zukünftigen Nachkommen.

8.1: Bedeutung: Im Griechischen bedeutet „Epi“ außerdem, jenseits, dazu, es beschreibt den Bereich jenseits der Darwinschen Genetik. Eine Metaebene, die sich durch Einflüsse von außen und somit die persönliche Ebene des Menschseins verändert. Umweltfaktoren werden ins Genom umgeschrieben und verändern nicht den genetischen Code sondern die Aktivität einzelner Gen, schaltet sie hoch oder ab. Viele in früheren Generationen erworbene Eigenschaften und Lebensweisen sind zum Teil vererbbar und beeinflussen die Entwicklung der Nachkommen noch über viele Generationen. Seit der Jahrhundertwende werden immer wieder, wenn auch noch zu wenige um zufriedenstellend eine Klarheit zu schaffen, Studien zu epigenetischen Veränderungen in Nachkommen von Menschen die unter extremen Bedingungen leben mussten publiziert. Enkelkinder von Männern die vor der Pubertät an Hungersnot litten, hatten ein geringeres Risiko an Diabetes oder Herzleiden zu erkranken, solche deren Mütter im ersten Schwangerschaftsdrittel an Hungersnot litten, waren später auffallend oft drogensüchtig, solche deren Väter vor dem 12 Lebensjahr geraucht hatten, litten später eher an Übergewicht. Im Leben eines Menschen gibt es drei Phasen in denen epigenetische Veränderungen besonders prägend sind: 1) als Embryo 2) in den ersten 4 Lebensjahren 3) in der Pubertät. Dazu kommen die Prägungen der Vorfahren und Erlebnisse im Laufe des Lebens, besonders schwere traumatische Ereignisse, mangelnde Mutterliebe, Drogenmissbrauch, Fungizide, Pestizide, Luftverschmutzung, können sich sehr tief in die DNA einbrennen. Aber natürlich lässt sich auch vieles Positive auf die Nachkommen epigenetisch vererben, Liebe, Lernfähigkeit, Bewegungsfreude und

vieles mehr. Es liegt eine große evolutionäre Kraft in der Epigenetik, und wie es Sir Karl Popper sagte:“ die DNA ist reaktiv in ihrer Funktion und Struktur auf die Außenwelt, das Leben ist imstande Probleme zu lösen“. Das Ertasten der Umwelt führt die Epigenetik in die Zukunft, in die digitale Bewusstseinssebene, in das verlängerte Leben und in eine andere Geistigkeit (Huber, J., 2018).

8.2: Endometrium: Eine Studie von Vilella 2015 könnte Licht in die Frage bringen wie epigenetische Veränderungen von der DNA auf die Gameten übertragen werden könnten. Während der Implantationsphase beeinflusst das Endometrium die DNA des Kindes. Gene werden etwas hoch-, oder runtergefahren, zum Beispiel als Antwort auf die hsa-miR-30d im Uterus. Das ist eine micro RNA, die vor allem im Implantationsfenster im Uterus vorkommt. Wird diese während der Implantation vom Embryo aufgenommen, werden bestimmte Gene in der Aktivität hochgefahren (Vilella, F., 2015).

8.3: Lifestyle: Es gibt noch viele Studien, die vermitteln, dass ein gesunder Lifestyle den Foetus positiv beeinflusst. Umgemünzt auf die Eizell-, und Embryonenspende - Empfängerinnen so wie auf die Situation der Leihmütter, können diese trotz der Spende auf die Genetik ihres Kindes Einfluss nehmen. Negativ gesehen weiß man nicht welchen epigenetischen Ballast Spendergameten in sich tragen. Das Ganze kann natürlich auch immer umgekehrt gesehen werden.

9 EMBRYONENSPENDE

Da die Embryonenspende eher einer Adoption gleicht, ist ihr ein Sonderstatus in der Gametenspende - Causa einzuräumen, die genetische Spendertestung ist hier nicht mehr im Vordergrund. Die Embryonenspende erfolgt viel eher nicht-anonym und der persönliche Kontakt zu den spendenden Eltern wird viel mehr gesucht und geschätzt. Das ethische Dilemma liegt hier eher in der Produktion von überzähligen Embryonen.

9.1 Überzählige Eizellen/Embryonen hormonell erzeugen

Wissenschaftliche Studien belegen, dass Embryonen, die in vivo auf „natürliche“ Art und Weise entstanden sind, in 70% der Fälle nicht implantieren oder zur Geburt eines gesunden Kindes zu führen. Embryonen, die von primär infertilen Paaren stammen, haben eventuell noch weniger Potential zu einem Kind zu werden (Riggs,

R. et al, 2010). Aus diesem Grund und weil eine IVF Behandlung anstrengend und die hormonelle Stimulation eine körperliche Belastung ist, wird angestrebt, dass die Frau diese Behandlung nicht noch einmal durchmachen muss, wenn es beim ersten Mal nicht klappen sollte, oder später ein Geschwisterkind erwünscht ist. Deshalb war es seit jeher das Bestreben der Reproduktionsmediziner mehr Follikel als im natürlichen Zyklus reifen zu lassen, mehr Eizellen zu gewinnen und damit auch nach dem Transfer überzählige Embryonen einzufrieren.

9.2: Schicksal von überzähligen Embryonen

Wo liegen die ethischen und psychologischen Schwierigkeiten wenn ein Paar vor der Entscheidungsfrage steht, was mit den überzähligen Embryonen passieren soll? Eine französische Studie, an der Paare teilnahmen, die eine Entscheidung über das Schicksal ihrer bis zu 5 Jahre lang eingefrorene Embryonen zu treffen hatten, ermittelte 4 Hauptgründe, warum sie diese Embryonen nicht mehr zurücktransferiert haben wollten. 25% fühlten sich zu alt, 20% der Paare waren sich uneinig, 45% hatten Angst vor einer Mehrlingsschwangerschaft und 45% vor einem negativen Schwangerschaftstest. Paare haben in Frankreich die Wahl zwischen Eigentransfer, Embryonenspende an Paare oder an die Forschung, und Verwerfen. Embryos auf Lager zu haben war für die befragten Paare aber ein Symbol ihrer Fertilität und eine potentielle Möglichkeit auf Geschwister für ihre Kinder. Aus diesen Gründen scheint es für Paare psychisch verkräftbarer zu sein, die unendliche Kryokonservierung ihrer Embryonen zu erwägen, als diese „aufzugeben“. Nur 15% der befragten Paare konnten sich eine Freigabe zur Embryonenspende vorstellen und nur ein Paar die Zerstörung durch Verwerfen (Karpel, L., et al. 2007).

Paare allerdings, die mit Hilfe einer Eizellspende eine Schwangerschaft erzielten, waren zweimal mehr eher bereit ihre überzähligen Embryonen im Anschluss zu spenden als sie verwerfen zu lassen (Sehnert, B. et al., 1998). Paare in Ländern, in denen es erlaubt ist, spenden ihre Embryonen lieber an die Wissenschaft als an andere Paare (Nachtigall .R. et al., 2009 und Lanzendorf, S. et al., 2010)

Was Embryologen, die ja schließlich Embryos verwerfen müssen, zur Embryonenspende sagen, wurde in Schweden abgefragt: 77% der Befragten stimmten für eine Erlaubnis der Embryonenspende, 76% auch für die Forschung, 42% stimmten auch für die Embryonenspenden an Single Frauen. Fast alle waren

dafür, dass der Gesundheitszustand der Rezipienten ausschlaggebend sein sollte und verpflichtend überprüft werden müsse. Die Mehrheit war für eine anonyme Spende gegenüber der Eltern aber nicht gegenüber dem Kind (Wanggren, K. et al., 2013).

9.3: Kryokonservierung

Die Produktion von überzähligen Embryonen ist kontrovers und ethisch bedenklich. Das Transferieren von mehr als einem Embryo aber ebenfalls, da Mehrlingsschwangerschaften immer mit einem höheren Risiko für Mutter und Kind verbunden sind. Verwerfen ist auch eine ethisch bedenkliche Lösung, daher die Entwicklung von Kryokonservierungsprotokollen zum Erhalt der Embryonen für einen möglichen späteren Transfer. Die erste Geburt eines gesunden Kindes nach Kryokonservierung war 1983 (Riggs, R. et al, 2010).

9.4: Langjährige Kryokonservierung und Epigenetik

9.4.1: Lagerdauer: Wie lange überleben kryokonservierte Embryonen im flüssigen Stickstoff wenn die Lagerbedingungen passen? Wenn man bedenkt, dass die Vitrifikation sich erst vor 10-15 Jahren erst langsam in den IVF-Zentren etabliert hat und erst Jahre später zur „state of the art“ Methode wurde, dürften alle Embryonen, die zur Zeit in die Kategorie „Langzeitlagerung“ fallen, mit der slow freezing Methode eingefroren worden sein. Das ist insofern interessant, als dass die Vitrifikation in der Überlebensrate die slow freezing Methode bei Weitem übertrifft. Für die Zukunft heißt das, noch mehr lebensfähige Embryonen und Schwangerschaften, die durch eine Embryonenspende möglich wären. Dieses Faktum bedarf einer noch schärferen Betrachtung bezüglich der Ethik des Kreierens von überzähligen Embryonen im Vorfeld, parallel zur Entwicklung des Trends zum Single Embryo Transfer. 2001 hat die Gruppe um Carlos Quintas eine Publikation über die Geburt eines gesunden Kindes nach Transfer eines 8,9 Jahre lang kryokonservierten Embryos herausgebracht. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es nur zwei Berichte über erfolgreiche Embryotransfers nach einer siebenjährigen Lagerungszeit. Experimente mit Schafen hatten ergeben, dass Embryonen bis zu 13 Jahre eingefroren bleiben können und dies überleben. Einige Kryobiologen glauben, dass Embryonen für 1000 Jahre eingefroren bleiben könnten. Ein Experiment, welches eine 200-jährige Kryokonservierungsperiode nachempfendet, und zwar mit einer

kumulativen Hintergrundbestrahlung von eingefrorenen Mäuseembryonen, zeigte, dass diese dadurch keinen Schaden genommen hatten. Eine weitere Publikation berichtet über das erfolgreiche Überleben von Mausembryonen nach 20 Jahren Lagerung im flüssigen Stickstoff (Quintas, C. et al. 2002). Studien mit menschlichen Embryonen sind rar und kontrastreich. Einerseits wird von erhöhten Zelltodraten schon nach wenigen Monaten Lagerung gesprochen, andererseits konnte kein negativer Effekt festgestellt werden. Theoretische Studien spekulieren damit, dass eine Lagerung bei -196 Grad eine gewisse Kryostabilität gewährleistet, mit Ausnahme von photophysischen Events, wie die Entstehung von freien Radikalen und Makromolekülen aufgrund der Hintergrundionisation, und dem Einfluss kosmischer Strahlung. Da die Hintergrundstrahlung nur 0.1 rad/y ausmacht, sollten tiefgefrorene Embryonen theoretisch tausende Jahre kryostabil bleiben. Alle Studien gemeinsam gehen aber von optimalen Lagerbedingungen aus und bedenken nicht, dass das mehrmalige Öffnen der Container und Herausnehmen der Behälter, wie in der IVF Branche fast täglich geschieht, mit den Embryonen einen Einfluss haben könnte (Riggs, R. et al, 2010).

9.4.2: Epigenetik der Kryokonservierung: Studien zu epigenetischen Risiken der Kryokonservierung ergaben, dass lediglich Eizellen und ganz frühe Embryonen durch den Einfrierprozess epigenetische Veränderungen aufweisen, die allerdings in der in folgenden in vitro Kultur bis zum Blastozystenstadium nicht mehr nachweisbar sind. Bei der Kryokonservierung schon weiter entwickelter Embryonen und solchen im Blastozystenstadium konnten keinerlei epigenetische Veränderungen aufgezeigt (Simopoulou. M. et al., 2018). 2010 wurde ein case report veröffentlicht, der eine Geburt nach Transfer eines 13,5 Jahre eingefrorenen Embryos berichtet (Reed, M.L. ,et al.2010), 2011 über den Transfer eines 20 Jahre gelagerten Embryos (Dowling-Lacey, D. et al., 2011) Am 25.11.2017 wurde ein Mädchen, Emma Wren Gibson, in Tennessee geboren, entstanden aus einem Embryo, der 24 Jahre lang eingefroren war. Dieser Embryo wurde zur anonymen Embryonenspende freigegeben und im März 2017 transferiert. Die Mutter selbst war bei der Geburt erst 26 Jahre alt, und war damit zum Zeitpunkt der Entstehung des Embryos (Oktober 1992) nur ein Jahr älter als der Embryo selbst (www.theguardian.com, 2017).



Abbildung 10: Emma Gibson (www.twitter.com/CNN)

9.5: Embryonenspende

Die Weitergabe sogenannter überzähliger Embryonen zur Austragung durch Dritte wird mittlerweile in einer Reihe von Staaten praktiziert. Häufig wird in diesem Zusammenhang von Embryonenspende oder Embryo-Adoption gesprochen.

Embryonen können überzählig werden, wenn sie für die fortpflanzungsmedizinische Behandlung des Paares, für die sie erzeugt wurden, endgültig nicht mehr verwendet werden können. Der Fokus der Betrachtung kann auf den Wunscheltern oder den Embryonen liegen.

- Personen wird zu einem Kind verholfen, die keine genetisch eigenen Kinder zeugen können (unfruchtbar) oder wollen (erbliche genetische Erkrankungen).
- verwaisten oder überzähligen Embryonen wird zum Leben verholfen (Deutscher Ethikrat (2016)).

Die internationalen Menschenrechte halten fest, dass niemand daran gehindert werden darf eine Familie zu gründen. Es besteht aber kein Anspruchsrecht (www.imabe.org, 2017).

Die einen sehen das als Notlösung für Menschen, deren Kinderwunsch nicht anders zu erfüllen ist. Die anderen - und dazu gehören nicht selten Gegner des gesamten Verfahrens - sehen es als Rettung für die Embryonen (www.spiegel.de, 2016).

9.5.1: Embryonenspende = Adoption?

Die Embryonenspende kommt einer Art Adoption nahe, bei der das Empfänger-Paar eben kein "fertiges Baby" erhält, sondern alle Stadien einer regulären

Schwangerschaft durchlaufen und erleben kann (www.spiegel.de, 2016). Die moderne Epigenetik macht, wie im Kapitel Epigenetik beschrieben, deutlich, dass die Schwangere, eben auch die Leihmutter, einen ganz wesentlichen Einfluss auf das Werden und das weitere Leben des Kindes hat – unabhängig von der in der DNA festgelegten Erbinformation – und damit auch einen Anteil an der Elternschaft und der Herkunft des Kindes hat. Die Erkenntnis, dass nicht allein die Eizellspenderin, die das DNA Konstrukt liefert, die „Hardware“, das ungeborene Kind beeinflusst, sondern zu einem nicht unwesentlichen Teil die austragende Mutter sehr wichtig ist für die gesunde Entwicklung der Softskills, ist für viele Frauen in dieser Situation beruhigend (Kowalski, S., 2007)

9.5.2: Gesetzliche Regelungen und ethische Aspekte der Embryonenspende in einigen Ländern:

9.5.2.1: Österreich: In Österreich dürfen Embryonen nicht wie Eizellen oder Samenzellen ewig kryokonserviert bleiben, sondern sind nach 10 Jahren zu verwerfen.

Ebenso müssen Embryonen verworfen werden, wenn einer der Gametenspender dem Transfer nicht mehr zustimmt oder verstorben ist. In Österreich fehlen Statistiken zur Anzahl der überzähligen Embryonen. Sieht man sich die Versuchszahlen des IVF-Berichts 2016 an, so wurden zwischen 2001 bis 2016 alleine in den staatlich subventionierten IVF-Kliniken mehr als eine halbe Million Embryonen hergestellt (www.imabe.org, 2017).

9.5.2.2: Deutschland: Schneeflocken, Eisbären oder Frosties sind Koseworte in Deutschland für eingefrorene Embryonen. Die ersten in Bayern gespendeten Embryonen wurden im Jahr 2017 drei Jahre alt. In Deutschland seien aber laut Vorsitzendem des Netzwerks Embryonenspende Dr. Ulrich Noss, übriggebliebene Embryonen eine Rarität. Dieser Verein fungiert als Vermittler zwischen Spender,- und Empfängerpaaren, auch aus Österreich. Die Altersgrenze der genetischen Mutter liegt bei Mitte 30. Das Spenderehepaar muss erfolglose IVF-Behandlungen durchgemacht haben. Die Mutter ist die austragende und gebärende Frau, jedoch kann das Kind später selbst beim Notar hinterfragen wer seine leiblichen Eltern und Geschwister sind. In Deutschland ist das Gesetz Auslegungssache. Der Ethik Rat hat die Embryonenspende eindeutig befürwortet und sogar die Kirche ist dafür! Der deutsche Ethikrat sieht aber durchaus Regulierungsbedarf, und hat daher eine 149

Seiten umfassende Stellungnahme verfasst. Der Ethikrat erstellt viele Gutachten im Auftrag der Regierung, hat aber keinen direkten Einfluss auf die Gesetzgebung. Seine Empfehlungen haben jedoch Einfluss. Anne Meier-Credner vom deutschen Verein Spenderkinder, welcher sich um die rechtlichen Aspekte der so entstandenen Kinder kümmert, sagt, sie bezweifle, dass die Eltern ihre Kinder immer über die Herkunft aufklären. Der Verein fordert daher eine entsprechende Eintragung im Geburtsregister, damit das Kinderrecht auf das Wissen über die eigene Herkunft gesichert ist! (www.mobileapps.tt.com, 2017). Das Embryonenschutzgesetz sagt allerdings, dass möglichst von vornherein vermieden werden sollte, eine Überzahl an Embryonen zu produzieren (www.spiegel.de, 2016).

9.5.2.3: USA: In den USA ist es seit den 1980ern „state-of-the-art“ Embryonen zur Spende frei zu geben und wurde schon tausendfach durchgeführt, allein im Jahr 2013 gab es 1084 IVF-Zyklen mit gespendeten Embryonen. In den überwiegenden Fällen ist die Embryonenspende nicht gesetzlich geregelt, im Bundesstaat Washington ist das Auskunftsrecht des Kindes verankert. Die Vor- und Nachteile der Embryospende/Embryooption sowie ihre grundsätzliche Zulässigkeit stehen derzeit nicht im Fokus der öffentlichen Diskussion. Es werden anonyme und offene Verfahren, bei denen Spender- und Wunscheltern einander kennenlernen und auch auswählen können, angeboten. Die Spender erhalten in der Regel keine Vergütung für die Spende ihrer Embryonen. In einigen Bundesstaaten ist der Handel mit Embryonen unter Strafe gestellt. Andererseits wird gegenüber potenziellen Empfängern einer Embryospende mit den im Vergleich zu anderen Behandlungen geringen Kosten geworben. Die für Wunscheltern gezielte Herstellung von Embryonen aus gespendeten Ei- und Samenzellen ist in den USA ebenfalls möglich (Deutscher Ethikrat, 2016).

9.5.2.4: Großbritannien: Die erste Embryospende in Großbritannien fand 1983 statt. Die Embryonenspende unterliegt den gleichen rechtlichen Bestimmungen wie die Eizell- und Samenspende. Im Zeitraum von 2000 bis einschließlich 2009 kam es jährlich zu durchschnittlich 58 Geburten und 73 Neugeborenen nach Embryospende/Embryooption. Die britische Rechtssetzung arbeitet daran, das Recht auf Kenntnis der Abstammung seitens der Kinder gegenüber dem Wunsch

der Spender auf Anonymität gesetzlich vor zu ziehen. Kinder, die vor dem 31.März 2015 gezeugt wurden, haben nur Anspruch auf Herausgabe nicht identifizierenden Daten der Spender. Sie können identifizierende Daten nur erhalten, wenn die Spender auf ihre Anonymität verzichtet haben. Für Kinder, die vor 199 gezeugt wurden, existiert ein staatlich gefördertes Register, in dem sich Spender und Spenderkinder freiwillig registrieren und per DNA-Test mögliche Verwandtschaften überprüfen lassen können. Ethisch interessant hierbei ist, dass Empfängereltern, die ihre Embryonen vor der neuen Regelung erhielten, es bislang überwiegend vorgezogen haben, ihre Kinder (noch) nicht über ihre Herkunft aufzuklären. Es bleibt noch offen, ob sich diese Präferenz bei den nach dem 31.März vollzogenen Embryooptionen geändert hat (Deutscher Ethikrat, 2016).

10 DISKUSSION UND CONCLUSIO

Die rasanten Fortschritte auf dem Gebiet der Genomsequenzierung wie auch neue Möglichkeiten in der Reproduktionsmedizin werden unweigerlich die Selektionsmöglichkeiten betreffend unserer zukünftigen Kinder erweitern und die Menschheit vor die Wahl stellen, welche Kinder sie auf die Welt bringen wollen und welche nicht. Das Verständnis von der klinischen und phänotypischen Wirkungsweise verschiedenster Varianten, nicht nur krankheitsspezifisch, sondern auch dieser, die diverse nicht-krankmachende Eigenschaften prägen, wird in den nächsten Jahren rasant ansteigen. Die verpflichtenden Routineanwendung von WES oder sogar für alle Spender/innen WGS würde mit dem heutigen Wissensstand das Risiko einer genetischen Erkrankung beim durch Spendergameten gezeugten Kind derart eindämmen, dass nur mehr ein minimales Restrisiko besteht. Ein Restrisiko, welches aus vielen Daten besteht, die man nicht oder zu wenig interpretieren kann, und dem Risiko von spontan auftretenden de novo Mutationen. Allerdings müssten noch viele Fragen zu der ermittelten Datenflut geklärt werden, bekommen Spender/innen oder Empfängerpaare diese auf einem Stick mit nach Hause, oder werden nur Informationen weiter gegeben die nach wissenschaftlichem Wissensstand relevant für die Nachkommen und deren Kinder sind.

Designer Babys, wenn man so will, machen wir quasi privat alle schon zu Hause, nachdem wir uns, außer es war ein „One Night Stand“, den Partner mit all seinen

Eigenschaften und seine Familie, wie auch die engsten Freunde, genau unter die Lupe genommen haben bevor wir mit ihm/ihr Kinder bekommen. Wenn wir uns dann ein gemeinsames Leben vorstellen können, malen wir uns schon aus, wie denn das gemeinsame Kind so ausschauen könnte. Die Epigenetik beeinflusst man positiv mit all den Mutter-Kind-Yoga Schwingungen und den IQ erhöht man mit Klavierkonzerten von Mozart.

In der Reproduktionsmedizin gibt es die Designer Babys schon seit dem ersten Tag. Die Selektion der Embryonen für den Transfer, Kryokonservierung oder Verwurf, die Selektion der Spermien unter dem Mikroskop und allen voran die Selektion durch die Präimplantationsdiagnostik könnten durchaus Anlass dazu geben diesen Terminus zu benützen. Bei der Reproduktionsmedizin steht das Kind sehr im Mittelpunkt, als etwas, was gewünscht wird und dadurch fast schon so etwas wie einen Objektstatus erhält. Auf der anderen Seite steht es irgendwie gar nicht im Mittelpunkt, nämlich wenn es darum geht, wie die daraus entstandenen Menschen ihre Entstehungsweise erleben. Die größten Bedenken allerdings rund um Designer Babys waren schon immer die Ungleichheiten in der Möglichkeit der Inanspruchnahme von Testmöglichkeiten. Viele würden sich zwar, vor allem wenn genetische Erkrankungen in der Familie bekannt sind, für eine genetische Selektion entscheiden, können sich aber keine IVF - PGS/D leisten. Es ist auf alle Fälle sehr wichtig sehr schnell die Problematik der finanziellen Unterschiede legislativ zu regeln, sonst werden Designer Babys zum Privileg, zum Geburtsvorteil. Glück für die einen, Pech für die anderen. Die Kluft zwischen den Gesellschaftsklassen würde immer weiter werden und während in einer Gesellschaftsschicht Krankheiten minimiert bis ausgerottet werden, hätten andere aufgrund von Armut, geographischen oder kulturellen Unterschieden immer noch das gleiche Risiko wie bisher. Was könnte die Welt mehr verändern, als in die Vererbung genetischer Erkrankungen derart einzugreifen, dass diese nur mehr bestimmte Randgruppen betreffen könnten.

Wir dürfen auch nicht mehr ethnizitätsbezogen denken. Wir sind alle sowieso pan-ethnisch und durch die globale Vernetzung und auch durch die globale Spendendistribution vermischen wir Menschen uns jeden Tag noch viel mehr. In den letzten Jahrzehnten haben sich verschiedenste Familienkonstellationen ergeben, die alle immer besser in die Gesellschaft integriert werden. Hier darf neben

Homosexualität, Transgender und Adoptionskindern nicht auf die Kinder aus Gametenspenden vergessen werden. Hier wäre ein Nachholbedarf in der Schulbildung und auch teilweise in Gesetzesentwürfen dringend notwendig, obwohl anerkannt werden darf, dass sich die betroffenen „Randgruppen“ in vielen Ländern gut aufstellen können und für ihre Rechte plädieren. Sehr vorbildhaft finde ich den jetzigen österreichischen Bundeskanzler, der heuer im Jahre 2019 der erste Bundeskanzler in Österreich war, der bei der Regenbogenparade eine Rede gehalten hat. Vor lauter Begeisterung des Publikums kam er kaum zum Reden und war sehr emotional bewegt. Je offener alle Menschlichkeiten gehandhabt werden, desto besser kann man auch auf die Bedürfnisse von Kindern, die unter den unterschiedlichsten Szenarien gezeugt werden, eingehen.

Die Frage ist nur, können wir mit der Flut an Informationen umgehen, die allein durch die Erweiterung von PGD/S und Carrierscreening - Untersuchungspanels kriert werden? Tausende in vitro erzeugte Gameten aus zum Beispiel Hautstammzellen klingen noch wie ein Science Fiction Film, lassen aber doch die Haarfollikel erschauern. Heutzutage hat man schon beim Einparken des Autos ein Problem sich zu entscheiden welchen Parkplatz man nehmen möchte, wenn mehr als einer frei ist. Je mehr Parkmöglichkeiten frei sind, desto schwieriger wird es sich für den Besten oder überhaupt Irgendeinen zu entscheiden. Kann man dann überhaupt alleine medizinisch,-wissenschaftlich, -ethische,- sozialgerechte Entscheidungen treffen, die einen selbst und die Nachkommen und deren Nachkommen, so wie die Umwelt etc. ein Leben lang beeinflussen. Wer überwacht diese Entscheidungen und hilft Missbrauch, sprich Auswahl der Embryonen die schädliche Eigenschaften haben, zu vermeiden? Es gibt nichts was es nicht gibt! So eine große Auswahl an so vielen verschiedenen Eigenschaften von so vielen Embryonen ist meines Erachtens wohl eher eine Tortur als eine Bereicherung.

Im Bereich der Pränatalmedizin finde ich nur bedenklich, dass man das Geschlecht beim NIPT mitanfordern kann, was in manchen Kulturen dieser Welt zugunsten von männlichen Nachkommen ausgenützt werden könnte.

Ich finde es wird in den IVF-Gesellschaften in Österreich noch viel zu wenig und viel zu langsam darüber diskutiert, wie man die Qualität der Samen,-und Eizellspenden

besser einschätzen und überwachen könnte. Die AGES (Agentur für Ernährung und Gesundheit) ist zwar streng in Hinsicht der Handhabung der Infektionsparameter, Anamnesebögen und Checklisten, hält sich aber rein an die Gesetze. Die Anamnese der Spender/innen ist in den meisten Fällen nur minimal, ein,- bis 2 Seiten, mit vor allem Fragen zum Phänotyp und kaum gezielte Fragen zur Familienanamnese. Eine Stammbaumanalyse wird meines Wissens nicht gemacht, dabei könnte man im Zwiegespräch so viel mehr über den/die Spender/in erfahren und eventuell auch Auffälligkeiten in der Familie erkennen, die ein Laie nicht so wahrnimmt. Auf diese Weise könnten auch familiäre Krebsdispositionen oder neurodegenerative Erkrankungen weniger oft auf Nachkommen übertragen werden, wenn bei Verdacht entweder mit Einverständnis des/der Spenders/in spezifische genetische Tests angefordert werden können, oder die Spender von der Spende ausgeschlossen werden. Vorteile in der Stammbaumanalyse könnte sich unter Umständen für Eizellspenderinnen ergeben, wenn sie durch die Analyse von einer möglichen familiären Li-Fraumeni oder BRCA1/2 Prädisposition erfahren, so dass sie sich nicht in die Gefahr der hormonellen Stimulation begeben, welche, zwar noch nicht bewiesen, aber eventuell doch in diesem Fall besonders gefährlich, sein könnte. Auf alle Fälle ersetzt die Stammbaumanalyse und das kurze Treffen mit den Gametenspendern zumindest einen kleinen Teil der Kennenlern-Datings in der freien Wildbahn.

Ein weiteres Manko in Österreich ist, dass nur in Ausnahmefällen die Möglichkeit zur genetischen Beratung besteht. Das ist auch deswegen so, weil es keine Vorschriften gibt, genetische Testungen durchzuführen. Das Argument lautet meist, dass Österreich halt keine „Designer Babys“ machen möchte. Meiner Meinung nach ist es aber in der heutigen Zeit mit den heutigen Möglichkeiten zumindest gut ein Karyogramm und ein kleines ausgewähltes Screening-Panel anzufordern. Weiters finde ich, sollte dem empfangenden Paar genau gesagt werden, welche spezifischen Untersuchungen gemacht werden, mit dem dringenden Hinweis, dass es keine Garantie auf ein genetisches gesundes Kind gibt. In der genetischen Beratung sollten das Empfängerpaar wie auch die Spender die Möglichkeit haben sich genau über die spezifischen Tests zu informieren.

Ein bisschen besser sieht es im Bereich der Samenspende dann aus, wenn Institute Samen von den 2 großen dänischen Samenspenderbanken bestellen. Diese schließen ca. 25 genetische Erkrankungen aus, machen immer ein Karyogramm

und informieren auch sehr konsequent die AGES und betroffenen Institute, sollte ein Kind des speziellen Samenspenders mit Erkrankungen oder Behinderungen auf die Welt gekommen sein. Immer besser läuft auch die Sache mit der Quotenregelung, allerdings auch nur über die großen Spendenbanken, private Spender/innen können nach wie vor nicht überwacht werden. Hier bedarf es eines nationalen Spendenregisters, so wie in England, dass die Daten aller Spender/innen und das Einhalten der Quotenregelung überwacht. Patienten wissen das nicht, aber wird für sie ein Spender von einer großen Samenbank bezogen, könnten sie mittlerweile selbst auf der Homepage den genetischen Befund aus dem Screening ihres Spenders einsehen. Die Meisten verlassen sich aber auf das reproduktionsmedizinische Institut. Daher ist es auch die Aufgabe der IVF-Institute sicher zu stellen, dass ein gewisser Standard erreicht ist. Der Umgang mit Mosaiken ist auch noch rechtes Neuland für die meisten Gynäkologen, hier bedarf es besserer Guidelines.

Sehr beruhigend war es in der französischen Studie zu lesen, dass die Inzidenz eines Treffens von zwei Halbgeschwistern mit dem gleichen Spendervater sehr gering ist. Für die Eizellspende ist das Risiko sicher noch geringer, da Eizellspenderinnen nie in solchen Mengen Eizellen zur Verfügung stellen können wie Samenspender ihre Samen.

Die Embryonenspende ist meist nicht-anonym und in Europa auch noch so selten, dass sie derzeit überhaupt keine Gefahr für die Halbgeschwister darstellt. Die Kryokonservierung ist epigenetisch gesehen auch kein Problem für die Kinder, vielleicht haben die nach langer Kryokonservierung aufgetauten Embryonen sogar genetische Vorteile gegenüber der heutigen Generation, denn theoretisch haben sie die letzten 24 oder mehr Jahre die Umweltvergiftung, den Plastikwahn, den Städtesmog etc. nicht mitmachen müssen. Ihr Imprinting entspricht einer Generation, die ihre Einkäufe noch nicht im Plastiksackerl nach Hause brachte, und einer Zeit als Süßigkeiten oder Cola noch ein seltenes Vergnügen waren. Spermioogramme werden immer schlechter, der Mensch ist vl. eines Tages infertil. Die Studien mit in vitro gezüchteten Spermien sind noch ernüchternd. Kein einziges hat bisher zu einer Befruchtung oder einem Embryo geführt. Vielleicht sind es diese Eisbären-Kinder, die die Menschheit eines Tages vorm Aussterben retten wird, da ihre Keimbahnen noch nicht so geschädigt sind. Anders betrachtet, könnten

Eisbären Kinder auch gewisse Merkmale am Leben erhalten. Durch die zunehmende Vermischung von Ethnizitäten, könnten rezessiv auftretende Merkmale, wie rote und blonde Haare, vl. nur mehr so vor dem Aussterben bewahrt werden. Andererseits wirft dies wiederum die Frage auf, ob das anders ausschauende Kind nicht sofort rassistischen Vorurteilen zum Opfer werden könnte. In der gegenteiligen Betrachtungsweise wären diese Kinder aber vielleicht auch gar nicht gerüstet für die heutige Zeit da Ihnen die epigenetische Anpassung an die heutigen Lebensumstände und Nahrungsmittel fehlt und sie würden sofort mit Unverträglichkeiten und Problemen mit dem Gewicht konfrontiert werden, wie die Völker in Afrika, die plötzlich von der westlichen Welt überrumpelt wurden und eben diese Probleme bekamen. Die Embryonenspende macht in meinen Augen sehr viel Sinn, da sie eher einer Adoption entspricht, wenn alle rechtlichen Fragen in Bezug auf das Kind geklärt sind. Die Spendereltern genauso wie die Empfängereltern müssen gesundheitlich und strafrechtlich überprüft werden und sich einer psychologischen Begutachtung stellen.

Anders betrachtet ist Samen,-und die Eizellspende auch eine halbe Adoption, das wäre dann ein Argument gegen das Screening von Gametenspendern, dann könnte man das Kind auch einfach so annehmen wie es ist.

Carrier Screening, ja oder nein? Es gibt keine golden Eggs oder Spermien- auch junge Eizellen tragen meiotische Aneuploidien und eine haben eine persönliche und eine Familiengeschichte. Zu sagen, die Lösung für alles sind Eizellspenden, sie garantieren einen Startvorteil im Leben für das Kind, oder Spermienspender sind junge, hochpotente und Familienväter, entsprechen nicht der Realität der genetischen Vielfalt. Die Werbung mit Bildern von Supermodels und kräftigen Feuerwehrmännern, so wie die durchaus nur positiv gestalteten Spender/innen Profile kreieren ein Idealbild von Supermenschen die auch noch dazu humanistisch, altruistische Bescheidenheit besitzen und Gutmenschen sind. Für viele ist eine Spende der einzige Weg zum Wunschkind, gerade diesen Paaren sollte man realistisch begegnen und ihnen die Realität der Genetik so ehrlich wie möglich erklären. Nicht in der vorgegaukelten Überlegenheit der übermenschlich gemachten Gameten liegt die Auswahlpriorität, sondern in der Möglichkeit Gameten zu erhalten, die möglichst keine Krankheiten übertragen, weder aufs Kind noch auf die Mütter. Zweite Auswahlpriorität sollte die nicht-anonyme Spende und die

Datenkonservierung der Spenderinformationen für eine lange Zeit sein. Ich wage zu behaupten das nicht einmal das Matching von gewissen phänotypischen Eigenschaften der Paare in Zukunft wichtig sein wird, da durch die vielen Patchwork,-und Adoptionsfamilien die Ähnlichkeit nicht mehr so wichtig ist. Eine Ausnahme bilden die Blutgruppen, die in der Schwangerschaft ja doch immunologische Abwehrreaktionen auslösen können. Ein guter Ansatz ist auch, dass alles gescreent werden sollte, was Paaren im reproduktiven Alter sonst auch angeboten wird, mit Zusatz der Familienanamnese, die das Dating ersetzt.

Mehr Regelungen, Empfehlungen und Gesetze? Natürlich sollte man dennoch bedenken, dass strikte Regulatorien zu Lieferengpässen, Verwurf von überzähligem Material, Wartelisten und Reproduktionstourismus führen könnte. Der Begriff der Autonomie und Freiheit zur Reproduktion sollte dennoch unter den psychosozialen Aspekten der betroffenen Kinder, so ethisch wie möglich analysiert werden. Die Aufklärung der empfangenden Paare wie auch der Spender selbst muss auf alle Fälle lückenlos sein.

Die Zukunft wird vor allem eines benötigen, viele genetische Berater und so viel genetische Wissens,- und Bewusstseinsvermittlung wie möglich sowohl an medizinisches Personal als auch an die Allgemeinbevölkerung. Die Genetik sollte als Teil unseres Daseins gesehen werden, mit ihren Möglichkeiten und Limitationen. Leider ist schon einiges in der Geschichte der Gametenspenden passiert, das nicht passieren hätte dürfen. Einiges war Schicksal, anderes ein „Verbrechen“. Wie immer in der Medizin ergaben sich aus den tragischen Schicksalen auch Chancen für die Forschung. Gerichte beschäftigen sich mit Klagen und Präzedenzfällen. Wir können nur aus den Fehlern lernen und versuchen, im wahrsten Sinne des Wortes, nach bestem Wissens,-und Gewissensstand alles für das Wohl des ungeborenen Kindes zu tun.

11 LITERATURVERZEICHNIS

Papers

Amor, D., Kerr, A., Somanthan, N., McEwan, A., Tome, M., Hodgson, J., Lewis, S.(2018): Attitudes of sperm, egg and embryo donors and recipients towards genetic information and screening of donors, in *Reproductive Health* 15:26 DOI 10.1186/s12978-018-0468-9

Boada, M., Abuli, a., Clua, E., Palacios, G., Veiga, A., Armengol., L., Estivill, X., Coroleu, B., Barri, N.P.(2017): Genetic matching between recipients and oocyte donors, in 4(2): 52–56. ISSN: 2385-2836

Callum, P. Iger J, Ray M, Sims CA, Falk RE, (2010): Outcome and experience of implementing spinal muscular atrophy carrier screening on sperm donors, in *Fert.Stert.* Volume 94, Issue 5, Pages 1912–1914

Carter-Walshaw S.(2018):In vitro gametogenesis: The end of egg donation?, in *Wiley Bioethics*, DOI:10.1111/bioe.12499

Coates, A., Bankowski, BJ., Kung,A.,Griffin, DK, Munne, S.(2016): Differences in pregnancy outcomes in donor egg frozen embryo transfer (FET) following preimplantation genetic screening (PGS): a single center retrospective study, in *J Assist Reprod Genet* (2017) 34:71–78 DOI 10.1007/s10815-016-0832-z

Deutscher Ethikrat (2016): Stellungnahme vom deutschen Ethikrat zur Embryospende, Embryooption und elterliche Verantwortung, Jägerstr.22723 D-10117 Berlin ISBN 978-941957-69-5 (PDF)

Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union L 102, 07/04/2004 P. 0048 - 0058.

Dondorp W. et al. (2014): ESHRE Task Force on Ethics and Law 21: genetic screening of gamete donors: ethical issues, in *Human.Reprod. Hum Reprod.* 2014;29(7):1353–9.

Dowling-Lacey D., Mayer, JF, Jones,E., Bocca,S. , Stadtmauer,L.,Oehninger,(2011): Live birth from a frozen–thawed pronuclear stage embryo almost 20 years after its cryopreservation, in *Fert. Stert.* 2011;95:1120.e1–e3, American Society for Reproductive Medicine.

Ejerskov,C., Farholt S, Skovby, F Vestergaard, EM, Haagerup A(2016): Clinical presentations of 23 half-siblings from a mosaic neurofibromatosis type 1 sperm donor, in *Clin.Genet.*; 89(3):346-50. DOI: 10.1111/cge.12600.

Fayomi, a.P., Peters, K., Sukhwani, M., Valli-Pulaski, h., Shetty, G.,Meistric, M.L., Houser, L., Robertson,n., Roberts, V.,Ramsey, c., Hanna, C., Hennebold, J.D., Dobrinski, I., Orwig, K.E. (2019): autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science*; 363,: 1314–1319.

Graham, S.,(2014): Stories of an absent “father”, in *Relatedness in Assisted Reproduction: Families, Origins and Identities*, Cambridge: Cambridge University Press.Doi: 10.1017/CBO9781139814737.015

Harper, JC., Kennett, D., Reisel, D.,(2016): The end of donor anonymity: how genetic testing is likely to drive anonymous gamete donation out of business, in *Hum.Reprod.*, Vol.31, No.6 p.1135-1140H

Harper, J.,Aittomäki, K., Borry, P., Cornel, MC., de Wert, G., Dondorp, W., Geraedts, J., Gianaroli, L., Ketterson, K., Liebaers,I., Lundin, K., mertes, H., Morris, M., Pennings, G., Sermon, K., Soits, C., Soini, s., van Montfoort, APA., Veiga, A., Vermeesch, JR., Viville, S., Macek Jr, M., (2018): Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications, in *EUr J Hum.Genet.*26(1): 12-33, doi: 10.1038/s41431-017-0016z

Hermann BP., Sukhwani M, Winkler F, (2012): Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell Stem Cell*; 11: 715-26.

Holwell E., Keehn, J., Sauer, MV., Klitzmann, R.: (2014): Egg Donation Brokers: An Analysis of Agency Versus In Vitro Fertilization Clinic Websites, in *J Reprod Med.*, 59(0): 534–541.

Horton, R., Bell, B., Fenwick, A., Lucassen, A.L., et al. (2019): Is it acceptable to contact an anonymous egg donor to facilitate diagnostic genetic testing for the donor-conceived child, in *J Med Ethics* 2019;0:1–4. doi:10.1136/medethics-2018-105322

Isley L., Falk, R.E., Shamonki, J., Sims, C.A., Callum P.(2016): Management of the risk for inherited disease in donor – conceived offspring, in *Fert.Stert.* Vol. 106, No. 6

Ismail, HM., Rincon, M. (2014): X-linked adrenal hypoplasia congenita: a case report and ethical dilemma. *Endocr. Pract.*, Doi: 10.4158/EP14033.CR

Jadva, V., Badger, S., Morrissette, M., Golombok, S., (2009):“‘Mom by choice, single by life’s circumstance...’ findings from a large-scale survey of the experiences of single mothers by choice’. *Human Fertility*, 12, 175–84.

Janssens, PM., Thorn, P., castilla, JA, Frith, L., Crawshaw, M, Mochtar, M., Bjohrndal., I., Kvist, U., Kirkman-Brown, JC.(2015):Evolving minimum standards in responsible international sperm donor offspring quota, in *Repr.Biomed.Online* 30, 568-580

Kowalski Sarah (2007):A Memoir, Motherhood Reimagined, When becoming a mother doesn’t go as plannend, She Writes Press, ISBN: 978-1-63152-272-7 pbk

Janssens, PM., Thorn, P.,Castilla, JA., Frith., I.,Crawshaw,M., Mochta,M., Bjorndhal,L., Kvist,U., Kirkma-Brown, JC, (2015):Evolving minimum standards in

responsible international sperm donor offspring quota, in Repr.Biomed.Online 30, 568-580

Quintas, C., Donaldson, M.J., Bertolino, M.V., Godoy, H., Pasqualino, R.S., (2002): Birth of a healthy baby after transfer of embryos that were cryopreserved for 8,9 years, in Fert.Stert. Vol 77, No. 5

QMS Sellemond Vortrag on Mag.Peter Indinger (2016): The Laboratory Journal: Handling and documenting of raw data in the laboratory; für das UKIM V in Innsbruck

Karpel, L., Frydman, N., Frydman, R., Flis-Treves, M., Fanchin, R.,(2007): The Fate of Cryopreserved Embryos: an Issue that raises unforeseen psychological and ethical questions, in Fert.Stert P-752, S.357

Katzorke, T. (2000): Eizellspende (egg-donation). Plädoyer für eine Liberalisierung. Reproduktionsmedizin, 16, 373–375.

Kentenich, H., Utz-Billing, I. (2006): Verbot der Eizellspende. Ist es medizinisch, psychologisch oder ethisch gerechtfertigt? Gynäkologische Endokrinologie, 4: 229–234.

Klitzmann R. (2016): Buying and selling human eggs: infertility providers ethical and other concerns regarding egg donor agencies, in BMC Medical Ethics, 17:71 DOI 10.1186/s12910-016-0151-z

Lanzendorf, S., Ratts, v., Keller, S., Odem, R.(2010): Disposition of cryopreserved embryos by infertility patients desiring to discontinue storage , Fert.Stert, Vol. 93, No. 2, Jänner 15, 2010

Madeira, J.L (2019): Uncommon Misconceptions: Holding Physicians Accountable for Insemination Fraud, in Law and Inequality: a Journal of Theory and Practice, Vol.37/Issue 1/Article 6

Maron BJ (2002): Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review, in JAMA 13;287(10):1308-20

McLaughlin, M., Albertini,DF., Wallace, WHB., Anderson, RA., Telfer,EE. (2018) et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. Mol Human Reprod; 24: 135-142.

Nachtigall, R., Mac Dougal, K., Harrington, J., Duff, J., Lee, M., Becker, G.,(2009): How couples who have undergone in vitro fertilization decide what to do with surplus frozen embryos, in Fert.Stert. Vol. 92, Nr.. 6, Dezember 2009

Nevelinh K., Hoischen, A. (2014): Einführung in die Grundlagen der Hochdurchsatzsequenzierung; medgen, 26:231-238; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Schwerpunktthema: Next Generation Sequencing in der Humangenetik

Reed, M.L.,Hamic, a., Caperton, CL., Thompson, DJ., (2010):. Live birth after anonymous donation of twice-cryopreserved embryos that had benn stored in liquid nitrogen for a cumulative storage time of approx. 13,5 years , in case report: Fert.Stert 2010vol 97, Nr.7

Riggs, R., Mayer, J., Dowling-Lacey, D.Ch,TF., Jones,E., Oehninger, S., (2010): Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos, in Fert.Stert. Vol. 93, Nr. 1, 93:109–15, American Society for Reproductive Medicine

Sehnert, B., Chetkowski, RJ., (1998):Secondary donation of frozen embryos is more common after pregnancy initiation with donated eggs than after in vitro fertilization-embryo transfer and gamete intrafallopian transfer , in Fert. Stert. P 1998;69:350-2. 01998, American Society for Reproductive Medicine

Serre, J.L., Leutenegger, Al., Bernheim, A., Fellous, M., Rouen,A, Siffroi, JP.,(2014):Does anonymous spermdonation increase the risk for unions between relatives and the incidence of autosomal recessive diseases due to consanguinity?, in Hum. Reprod. 29, 394– 399.

Simopoulou, M., Sfakianoudis, K., Tsioulou, P., Rapani, A., (2018): Risks in Surrogacy Considering the Embryo: From the Preimplantation to the Gestational and Neonatal Period, in Hindawi BioMed Research International Volume 2018, Article ID 6287507, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2018/6287507>

Suter S. (2018): The tyranny of choice: reproductive selection in the future, *Journal of Law and Biosciences*, 262-300, DOI: 10.1093/jlb/lisy014

Thöne, C., Von Hagens, C. (2006): Unfreiwillige Kinderlosigkeit – ein brennendes Problem. In Paulitz, H. (Hrsg.): *Adoption. Positionen, Impulse, Perspektiven* München: Verlag C. H. Beck S. 20–32.

Vilella F. (2015): Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome, in *Development* 142: 3210-3221; doi: 10.1242/dev.124289

Volgsten, H., Schmidt, L. (2019): Motherhood through medically assisted reproduction – characteristics and motivations of Swedish single mothers by choice, *Human Fertility*, DOI: 10.1080/14647273.2019.1606457

Wangren, K., Skoog Svanberg, A., (2013): Attitudes towards embryo donation among IVF clinic staff in Sweden, *Women`s and Children`s Health*, Uppsala University, Uppsala, Sweden, in *Fert.Stert.* P-112

Wirojanan J, Angkustsiri K, Tassone F, Gane LW, Hagerman RJ. (2008): A girl with fragile X premutation from sperm donation, in *Am J Med Genet A*;146A:888–92.

Zhou, Q., Wang M., Yuan, Y., Wang, X., Fu, R., Wan, H., Xie, M., Liu, M., Guo, X., Zheng, Y., Feng, G., Shi, Q., Zhao, XY., Sha, .J., Zhou, Q.: (2016): Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell*; 18: 330-340.

BÜCHER

Artl, M. (2018): Zytogenetische Übungen ULG Medizinische Genetik Graz

Cooper Genomics (2017): Genetics in Reproductive Medicine. A Handbook for Clinicians. Second Edition. Copyright by Recombine, Reprogenetics, and Genesis Genetics, Cooper Surgical Companies, 1140 Broadway, Fl.11, New York, NY 10001

Huber J. (2018): Woher wir kommen. Wohin wir gehen. Die Erforschung der Ewigkeit. im editiona Verlag: ISBN: 978-3-99001-278-9, Seite 213-221, Willkommen in der Welt der Epigenetik

Technical Report (2018): Laboratory testing of non-partner sperm donors, an assessment of potential risks involved in changing the current testing protocols for HIV, hepatitis B and hepatitis C, www.ecdc.europa.eu, ISBN:978-92-9498-246-9, Stockholm

WEBSITES

<https://www.leagle.com/decision/innyco20131230258>

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=908

<https://www.zeit.de/2017/43/samenspenden-daenemark-erbkrankheit-lynch-syndrom>

<https://www.dailymail.co.uk/news/article-3026032/IVF-scare-rogue-Viking-sperm-donor-Danish-clinic-failed-screen-test-tube-father-99-babies-deadly-disease-Passed-British-couple-s-child.html>

www.genome.gov/sequencingcostsdata

[Danish sperm donation law tightened after donor passes on rare genetic disease, Bionews 1 October 2012. https://www.bionews.org.uk/page_91695](https://www.bionews.org.uk/page_91695)

<https://seedtrust.org.uk>

http://www.ngfn.de/index.php/article_534/dieentschluesselungdesgesamtenmeschl-ichengenoms.html

Tranquility Fachinformation (2015): www.genoma.com

<https://www.technologyreview.com/s/612258/are-we-designing-inequality-into-our-genes/>

<http://bioarray.es>

<http://bioarray.es/img/cms/pdfs/NGS%20Carrier%20Screening%20Panel.pdf>

https://en.wikipedia.org/wiki/Coefficient_of_relationship

<https://goldeneggdonation.com>

https://ds.first-egg-bank.com/catalog-31085/?_ga=2.205953683.1096930102.1567179736-382023043.1567179736#donors

<https://dk.cryosinternational.com/donor-search>

<https://www.theguardian.com/world/2019/apr/12/dutch-fertility-doctor-secretly-fathered-at-least-49-children>

<https://www.theatlantic.com/science/archive/2019/05/cline-fertility-fraud-law/588877/>

<https://www.theguardian.com/world/2019/jun/26/norman-barwin-canada-ivf-doctor-loses-licence-wrong-sperm#>

The Guardian Online (2017): Woman gives birth to baby that grew from embryo frozen 24 years ago, in <https://www.theguardian.com/us-news/2017/dec/20/woman-gives-birth-to-baby-who-spent-24-years-as-a-frozen-embryo> (www.theguardian.com, 2017)

IMABE (2017): Künstliche Befruchtung (IVF) - ethische Fragen, in http://www.imabe.org/index.php?id=2459&print=1&no_cache_1

Spiegel online (2016): Wie viele Teileltern verträgt das Leben?: in <http://www.spiegel.de/gesundheit/schwangerschaft/ethikrat-empfeHLT-regulierung-von-embryonen-adoption-a-1082589.html>

<https://twitter.com/CNN/status/943212244896223232/photo/1>

TTonline 7Tiroler Tageszeitung (2017): „Schneeflockenkinder: Leben weiter schenken“, in <http://mobileapps.tt.com/lebensart/12629611-91/schneeflockenkinder-leben-weiterschenken.csp?tab=diskussion>

ZEIT ONLINE (2018): Reproduktionsmedizin: Die gespendeten Kinder, in <http://sciencev2.orf.at/stories/1748137/index.html>

<https://www.gene-quantification.de/eurogentec-qPCR-guide.pdf>

ACOG [Committee Opinion 691](https://www.acog.org/About-ACOG/ACOG-Departments/Genetics/Carrier-Screening?IsMobileSet=false), Carrier Screening for Genetic Conditions
<https://www.acog.org/About-ACOG/ACOG-Departments/Genetics/Carrier-Screening?IsMobileSet=false>

https://www.mlpa.com/WebForms/WebFormMain.aspx?Tag=_wl2zCji-rCGANQgZPuTixsEyIW1MscfzuKj2NDFYc-g.

<http://www.frontlinegenomics.com/blog/11345/never-considered-myself-designer-baby/>

