

Aus dem
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Artifizielle Reproduktionszukünfte: Ethische Perspektiven experimenteller Technologien

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines „Doctor of Philosophy“ (PhD) in Medical Sciences
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Vasilija Rolfes
(2023)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Gutachter/innen: Prof. Dr. Heiner Fangerau, Prof. Dr. Tanja Fehm

Zum Gedenken an meine Großeltern Jozo und Cvijeta

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2019). Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. Eine ethische Perspektive. *Der Gynäkologe*, 52, 305–310. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3>

Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F., Fangerau, H. (2022). In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 272, 247–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038>

Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 83(1), 106–115. <https://doi.org/10.1055/a-1866-2792>

Zusätzliche für die Dissertation relevante Beiträge:

Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2020). Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert. In: Opper J., Rolfes V., Roth P. (Hrsg.): *Chancen und Risiken der Stammzellforschung*, Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 31–65.

Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H., Weber, K. (2020). Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes? *The American Journal of Bioethics*, 20(8), 30–32. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526>

Zusammenfassung

Zu den Ursachen der Infertilität bzw. ungewollter Kinderlosigkeit gehört die biologische Infertilität. Diese kann gerade bei Frauen bedingt sein durch ein höheres Alter, da mit höherem Alter die Fruchtbarkeit sinkt, bis sie gar nicht mehr vorhanden ist. Ferner kann ungewollte Kinderlosigkeit auch homosexuelle Paare und Personen betreffen sowie Personen, die sich ohne Partner reproduzieren wollen. Hier und bei der Verbesserung der Erfolgsquote, der sog. „baby-take-home“ Rate, versprechen heute noch experimentelle Reproduktionsverfahren zukünftige Lösungsansätze.

In der Reproduktionsmedizin können Methoden der künstlichen Intelligenz (KI) dazu genutzt werden, die Auswahl von Spermazellen, Eizellen und Embryonen zu verbessern sowie bessere Vorhersagemodelle für die In-vitro-Fertilisation (IVF) zu generieren. Bei der potenziellen klinischen Anwendung entstehen komplexe Fragestellungen in Hinblick auf Evidenz und Wirksamkeit einer unterstützenden Anwendung. Hinzu treten die Herausforderungen einer informierten Zustimmung und zu bestimmenden Risiken-Nutzen-Relation für zukünftige Kinder. Aufgrund der vielen Akteure, die bei der Diagnosestellung beteiligt sind, können Fragen der Verantwortung ggf. nicht vollständig geklärt werden. Auch stellen sich Fragen nach der gerechten Kostenerstattung.

Angesichts der rasanten Entwicklungen der Genom-Editierung der Keimbahn – insbesondere durch das effektive und zielgerichtete CRISPR/Cas-Verfahren (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat) – kann angenommen werden, dass auch CRISPR/Cas weitreichende Auswirkungen auf die Reproduktions- und Pränatalmedizin haben wird. Die Fokussierung auf die so genannte Geneditierung mit dem Ziel, Krankheiten zu therapieren oder präventive Maßnahmen durchzuführen, begünstigt ein mechanistisch-biomedizinisches Modell des Menschen. Werte, Tugenden und Motivationen sowie andere soziale Aspekte würden eventuell ausgeblendet.

Die aktuelle Forschung zu künstlichen Gameten, die aus ausdifferenzierten somatischen Zellen generiert werden, zeigt in Richtung einer potenziellen klinischen Anwendung. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den ethischen Aspekten neuer experimenteller Reproduktionsverfahren, die in der klinischen Anwendung neue biologische Elternkonstellationen ebenso hervorbringen wie klassische Muster der biologischen Elternschaft verschieben können. Das Verfahren der In-vitro-Gametogenese (IVG) könnte für

die Reproduktion bei Frauen in einem fortgeschrittenen und sehr fortgeschrittenen reproduktiven Alter, für die „Solo-Reproduktion“ und für homosexuelle Paare genutzt werden. In dieser Arbeit werden die möglichen Auswirkungen und ihre ethischen Aspekte für die ärztliche Praxis erarbeitet.

Die potenzielle Anwendung der IVG und damit zusammenhängenden ethischen Fragestellungen ähneln denen, die schon für die Kryokonservierung von Eizellen und der Eizellespende verhandelt worden sind. Vorteile der IVG gegenüber bisher etablierten Verfahren wären u.a., dass die psychische und physische Belastung durch Stimulation und Punktion der Eizelle vermieden werden könnte, Frauen sich nicht zwangsläufig in jungen Jahren mit der Mutterschaft auseinandersetzen müssten, ethische Bedenken in Bezug auf die Eizellspende ausgeräumt wären und dass es durch die IVG in Kombination mit der Präimplantationsdiagnostik (PID) wahrscheinlicher wäre, geeignete Eizellen oder Embryonen zu finden.

Die Forschung um KI, IVG in der Reproduktionsmedizin und der Einsatz von CRISPR/Cas für Keimbahninterventionen betrifft Entscheidungen auf individueller Ebene ebenso wie solche auf der allgemeinen Ebene des Gesundheitswesens. Daher ist eine frühzeitige interdisziplinäre Debatte mit Disziplinen wie Medizin, Natur-, Geistes- und Sozialwissenschaften sowie Rechtswissenschaften notwendig, um die sozialetischen Folgen frühzeitig zu überblicken.

Summary

One of the causes of infertility or involuntary childlessness is physical infertility. This can be due to advanced age, especially in women, as fertility decreases with age until it is no longer present. Involuntary childlessness can also affect homosexual couples and people who want to reproduce without a partner. Here, as well as in improving the success rate, the so-called "baby-take-home" rate, today, experimental reproductive methods promise possible solutions.

In reproductive medicine, artificial intelligence (AI) methods can be used to improve the selection of sperm, eggs and embryos, and to create better prediction models for in vitro fertilization (IVF). Potential clinical applications raise complex questions about the evidence and effectiveness of assisted reproduction. There are also the challenges of informed

consent and the risk-benefit ratio for future children. Because of the many stakeholders involved in diagnosis, issues of responsibility may not be fully resolved. There are also questions about fair reimbursement.

Given the rapid developments in germline genome editing - particularly through the powerful and targeted Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR/Cas) method - it is likely that CRISPR/Cas will also have a far-reaching impact on reproductive and prenatal medicine. The focus on so-called genome editing for disease treatment or prevention promotes a mechanistic, biomedical model of the human being. Values, virtues, and motivations, as well as other social aspects, may be left out.

Current research on artificial gametes generated from differentiated somatic cells is pointing in the direction of potential clinical application. This thesis considers the ethical aspects of new experimental reproductive techniques, which if used clinically, could create new parental constellations and alter traditional patterns of biological parenthood. The technique of in vitro gametogenesis (IVG) could be used for reproduction in women of advanced and very advanced reproductive age, for "solo reproduction" and for homosexual couples. This thesis considers the potential implications and their ethical aspects for medical practice.

The potential use of IVG and the ethical issues involved are similar to those already discussed for oocyte cryopreservation and oocyte donation. Advantages of IVG over previously established procedures would include avoiding the psychological and physical stress of oocyte stimulation and puncture; women would not necessarily have to face motherhood at a young age; ethical concerns about oocyte donation would be addressed; and IVG combined with preimplantation genetic diagnosis (PGD) increase the likelihood of finding suitable eggs or embryos.

Research on AI, IVG in reproductive medicine, and the use of CRISPR/Cas for germline interventions has implications for decisions at the individual level as well as those at the broader health care level. Therefore, an early interdisciplinary debate with disciplines such as medicine, natural sciences, humanities, social sciences and law is necessary to provide an overview of the socio-ethical consequences at an early stage.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
2. Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....	14
3. Einordnung der Publikationen in das wissenschaftliche Umfeld.....	17
3.1. Unerfüllter Kinderwunsch als Leiden: Medikalisierung der Infertilität	17
3.2. Infertilität im Wandel der Zeit	20
3.3. Einführung in die ethischen Dimensionen der Reproduktionsmedizin	21
3.3.1. Reproduktive Autonomie	22
3.3.2. Wohl des zukünftigen Kindes	25
3.3.3. Gerechtigkeit.....	26
3.3.4. Nicht-Schaden und professionsethische Perspektiven	28
3.4. Experimentelle Methoden der Reproduktionsmedizin.....	30
3.4.1. Künstliche Intelligenz in der medizinischen Anwendung	31
3.4.1.1. Künstliche Intelligenz in der Reproduktionsmedizin und die ethischen Aspekte möglicher klinischer Anwendung: Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> , 83(1), 106–115. https://doi.org/10.1055/a-1866-2792	31
3.4.2. Genom-Editierung der Keimzellen und am frühen Embryo mittels CRISPR/Cas.....	34
3.4.2.1. Ethische Implikationen der Keimbahninterventionen via CRISPR: Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H., Weber, K. (2020). Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes? <i>The American Journal of Bioethics</i> , 20(8), 30–32. https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526 ; Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2020). Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert. In: Opper J., Rolfes V., Roth P. (Hrsg.): Chancen und Risiken der Stammzellforschung, Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 31–65	35
3.4.3. Generierung befruchtungsfähiger Keimzellen aus ausdifferenzierten somatischen Zellen	37
3.4.3.1. Ethische Implikation der In-vitro-Gametogenese: Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2019). Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. Eine ethische Perspektive. <i>Gynäkologe</i> , 52, 305–310. https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3 ; Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F., Fangerau, H. (2022). In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. <i>European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology</i> , 272, 247–50. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038	38
4. Material, Methoden, Ergebnisse.....	41
4.1. Publikation 1	41
Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2019). Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. <i>Der Gynäkologe</i> , 52, 305–310. https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3	41

4.2. Publikation 2	48
Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F., Fangerau, H. (2022): In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. <i>European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology</i> , 272, 247-50. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038	
4.3. Publikation 3	53
Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde.</i> , 83(1), 106–115. https://doi.org/10.1055/a-1866-2792	
4.4. Zusätzliche für die Doktorarbeit relevante Publikationen	64
Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2020). Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert. In: Opper J., Rolfes V., Roth P. (Hrsg.), <i>Chancen und Risiken der Stammzellforschung</i> . Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 31–65.....	
Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H., Weber K. (2020). Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes? <i>The American Journal of Bioethics</i> , 20:8, 30–32. https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526	
5. Diskussion	105
5.1. Verortung der einzelnen Ergebnisse	105
5.2. Mehrwert der Ereignisse im Hinblick auf die Forschungsfragen	107
6. Fazit und Ausblick	109
7. Literatur	111
8. Abkürzungsverzeichnis	125
Danksagung	126

1. Einleitung

Seit den ersten Ultraschallversuchen 1956 (Nicolson und Fleming, 2013) hat die Auflösung der Bilder des Fetus an Klarheit und Schärfe enorm gewonnen (Hornuff und Fangerau, 2020). Parallel dazu gingen die Fortschritte in der Pränataldiagnostik Hand in Hand mit der Verbesserung prophylaktischer und therapeutischer Interventionen, von Richtlinien für eine gesunde Lebensweise bis hin zu Technologien für die Fortpflanzung, von wehenfördernden Mitteln bis hin zu Schmerzmitteln, von intrauterinen Transfusionen bis hin zu pränatalen Operationen. Hinzu kam in den 1970er Jahren die IVF zu Behandlung von Infertilität.

In seinem Buch mit dem auf dem ersten Blick provokativ erscheinenden Titel „The End of Sex and the Future of Human Reproduction“ geht der Rechtswissenschaftler Henry T. Greely davon aus, dass die Menschen irgendwann aufhören werden, Geschlechtsverkehr zu haben, um sich reproduzieren (Greely, 2016). Auch wenn es weiter Sex geben wird, so wird der reine Akt seiner Meinung nach vollständig von der Zeugung entkoppelt werden. Er setzt diese Annahme in den Kontext der technologischen Möglichkeiten, die es in der Reproduktionsmedizin gibt und in Zukunft geben wird.

Vor über vierzig Jahren erblickte der erste außerhalb des weiblichen Körpers erzeugte Mensch das Licht der Welt (Steptoe und Edwards, 1978). Dieses Ereignis gilt in mehreren Hinsichten als revolutionär und wegweisend für vieles, das heute in der Fortpflanzungsmedizin als selbstverständlich gilt und weitverbreitet zur Therapie von ungewollter Kinderlosigkeit angewendet wird, wie folgendes Zitat von Kurt Bayertz passend zusammenfasst:

„Es kann kein Zweifel daran bestehen, dass mit dieser Geburt ein medizinischer Durchbruch gelungen war, dessen Bedeutung sich nicht auf den *technischen* Erfolg beschränkte. Allein aufgrund seiner symbolischen Dimension – ein bisher im Dunkel des Körpers sich vollziehender Prozeß [sic] war ans Licht des Laboratoriums gebracht und der technischen Kontrolle unterworfen – überragt die In-vitro-Befruchtung das Normalmaß technischer Innovation; zugleich bildet sie nur den Beginn einer Entwicklung, in der der gesamte menschliche Fortpflanzungsprozess Schritt um Schritt technisch verfügbar wird.“ (Bayertz, 1987)

Die IVF gilt als die Schlüsseltechnologie und stellt einen Paradigmenwechsel in der menschlichen Fortpflanzung da. Die extrakorporale Befruchtung macht die menschliche

Fortpflanzung verfügbar, wissenschaftlich beschreibbar sowie kontrollierbar und verschiebt die Grenze von natürlich hin zu künstlich. Sie ist mittlerweile eines der verbreitetsten Verfahren, die angewendet werden, um Menschen zu helfen, die ungewollt kinderlos sind. Seit der Geburt des ersten „IVF-Babys“ wurden bis 2018 ca. acht Millionen Kinder mithilfe reproduktionsmedizinischer Maßnahmen (ESHRE, 2018) geboren. Im Jahre 2016 wurden knapp 2,8 Millionen IVF-Zyklen gemeldet, wobei diese auf elf Länder entfielen (ICMART, 2020).

Die Verschiebung eines natürlichen zu einem künstlichen Prozess wurde zu Beginn der Erforschung und des Einsatzes der IVF-Methode kontrovers diskutiert. Nach der Geburt des ersten Kindes, Louise Brown, das mithilfe von IVF gezeugt wurde, variierten die Reaktionen zwischen befürwortender Begeisterung und absoluter Ablehnung des IVF-Verfahrens (Lüdemann und Stockrahm, 2010; Jannasch, 2017). Zwischen 1979 und 1987 gab es aus 25 verschiedenen Ländern 85 Stellungnahmen unterschiedlicher Kommissionen zu dem Verfahren, die LeRoy Walters auf ihre ethisch relevanten Inhalte analysiert hat. Er kommt zu dem Schluss, dass IVF größtenteils als ethisch unbedenklich einzustufen sei, wenn bestimmte Voraussetzungen zutreffen, z. B. bei medizinischer Indikation oder bei heterosexuellen, verheirateten Paaren, die ungewollt kinderlos sind. Ferner stellt er fest, dass die meisten Kommissionen die missbräuchliche Anwendung der IVF verhindern wollen, wie etwa ihre Anwendung aus sozialen oder eugenischen Gründen (Walters, 1987). Die katholische Kirche hingegen legte in der Kongregation 1987 dar, warum die künstliche Befruchtung und die extrakorporale Erzeugung von menschlichen Embryonen aus Glaubensgründen abzulehnen bzw. die Unfruchtbarkeit als solche von Ehepaaren als gegeben zu akzeptieren sei (Kongregation für die Glaubenslehre, 1987). Seit den 1980er-Jahren kritisieren feministische Denker*innen die Gen- und Reproduktionstechnologien. Sie weisen auf den patriarchalen Charakter dieser Verfahren hin, der sich als Aneignung, Ausbeutung, Beherrschung und Kontrolle von weiblichem Körper äußere (Corea, 1986; Säger, 2018).

Vor dem Hintergrund der bisher erfolgten breiten und kontroversen ethischen Debatte um assistierte Reproduktion stellen sich ähnliche und weitergehende ethische Fragen im Zusammenhang mit neuen technischen Reproduktionsmethoden, die sich derzeit noch im experimentellen Stadium befinden, aber auf eine klinische Implementierung zusteuern (Rolfes et al., 2020). Diese sich in einem experimentellen Stadium befindlichen Verfahren,

sind bis dato nicht vollständig in ethische, rechtliche und gesellschaftliche Bewertungssystematiken einbezogen worden. Gleichzeitig scheint es Bedarf für ihre Nutzung zu geben, weshalb die Forschung weiter vorangetrieben wird: Zum einen wird die Infertilität als eine globale Herausforderung betrachtet, denn weltweit sind über 186 Millionen Menschen von Unfruchtbarkeit betroffen (Inhorn und Patrizio, 2015). Zum anderen scheint – trotz Weiterentwicklungen und Optimierungen von IVF und Embryotransfertechnologien – die Erfolgsquote der assistierten Reproduktion relativ gering (Dyer, 2016).

- Ein erstes neues Verfahren stellt die Nutzung von Künstlicher Intelligenz (KI) in der assistierten Reproduktion dar. Insbesondere bei der IVF hat ihre Nutzung das Potenzial, eine objektivere, schnellere und potenziell genauere Bewertung von entscheidenden Schritten der IVF zu ermöglichen, um diese im Vergleich zu einem rein humanen Vorgehen reproduzierbarer und wiederholbarer zu machen (Rosenwaks, 2020). Die Anwendung einer KI-Technologie kann erstens bei der Analyse von Patientenmerkmalen, wie Alter, Vorhersage der Ovarialreserve, demografische Daten unterstützend sein, und zweitens ist sie ein gutes Instrument für die Bildanalyse und die morphokinetische Beurteilung von Embryonen (Rosenwaks, 2020). Beide Aspekte der KI-Unterstützung könnten die Chancen für Wunscherfüllung erhöhen ein Kind nach einer Infertilitätsbehandlung auszutragen.
- Ein weiteres Verfahren, das bald ihren Weg in die Klinik finden könnte, ist das Genome Editing bzw. die sog. CRISPR/Cas-Technologie. Bei allen Formen der pränatalen genetischen Selektion ist es nur möglich, zwischen verfügbaren Embryonen mit ihren jeweiligen genetischen Merkmalen zu wählen. Daher ist eine selektive Reproduktion nicht möglich, um Mutationen, die beispielsweise zu Erkrankungen des zukünftigen Kindes führen, zu vermeiden oder eine gewünschte genetische Ausstattung auch in Richtung Enhancement, zu fördern (National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Royal Society; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2020). Seit der bahnbrechenden und 2020 nobelpreisgewürdigten Arbeit insbesondere von Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier 2012, wird v. a. CRISPR/Cas9 eingesetzt, um DNA-Sequenzen auszuschalten, hinzuzufügen oder zu verändern (Jinek, 2014). Dies ermöglicht auch gezielte Eingriffe in die Keimbahn, d. h. genetisch vererbare Veränderungen von Embryonen (Araki und Ishii, 2014). Schon 2014 wurden

Keimbahnmodifikationen mit CRISPR an nicht-menschlichen Primaten durchgeführt und führten auch zur Geburt von gen-editierten *Cynomolgus*-Affen (Niu et al., 2014). 2015 erschien ein Bericht eines chinesischen Forscher*innenteams, das bei nicht-lebensfähigen humanen Embryonen die DNA mit dem Ziel verändert hatte, zu β -Thalassämie führende Gendefekte zu entfernen (Liang et al., 2015). 2018 wurde bekannt, dass drei genom-editierte Babys nach einem scheinbar nicht genehmigten Menschenversuch eines chinesischen Wissenschaftlers geboren wurden (Li, Walker und Zhang, 2019). Während dieser Fall eine internationale ethische Debatte auslöste, versuchen führende Wissenschaftsakademien nun, einen verantwortungsvollen Weg für den Einsatz von Genome Editing in der Reproduktionsmedizin zu definieren (Brokowski, 2018; NASEM, 2019).

- Ein weiteres, sich noch in der Experimentierphase befindendes relevantes Verfahren ist die IVG. Bei diesem Verfahren werden aus embryonalen oder induzierten pluripotenten Stammzellen weibliche oder männliche Gameten generiert (Hikabe et al., 2016). Neue Optionen von Kinderwunschbehandlungen würden mit diesem Verfahren realisierbar: Es könnte Reproduktionsmöglichkeiten für zu gleichen Teilen genetisch verwandte Nachkommen eröffnen nicht nur für heterosexuelle Paare, sondern auch für Menschen, die sich ohne Partner („solo reproduction“) oder mit vielen Partner (multiplex reproduction) reproduzieren möchten, für homosexuelle Paare, für peri- und postmenopausale Frauen, die keine Eizellreserve mehr haben (Suter, 2015).
- Eine letzte hier zu behandelnde mögliche disruptive Innovation wäre nach der Erzeugung von Gameten deren Implantation in einen artifiziellen Uterus. Um schwere Komplikationen oder sogar den Tod bei Frühgeburten zu vermeiden, haben zwei Forscher*innenteams in Tiermodellen zeigen können, dass es möglich ist, den Prozess der Schwangerschaft ex utero („Ektogenese“) fortzusetzen (Partridge et al., 2017; Usuda et al., 2019). Auch der Einsatz dieser Innovation hätte weitreichende legale, gesellschaftliche und ethische Konsequenzen.

Aus der ethischen Perspektive gibt es nun zwei relevante Stränge, die normativ analysiert werden müssen, um gesellschaftliche und moralische Folgen des Einsatzes der neuen Technologien abwägen zu können. Zum einen sind zunächst die Chancen und Risiken dieser neuen Verfahren auf die reproduktionsmedizinischen, biomedizinischen und

gynäkologischen Auswirkungen abzuwägen. Es muss geklärt werden, ob diese neuen Verfahren wirklich langfristige Alternativen zu den etablierten Verfahren darstellen und diese ablösen könnten. Diese Verfahren könnten die medizinischen Risiken von reproduktionsmedizinischen Behandlungen für die Patient*innen minimieren (z. B. hormonelle Behandlungen von Leihmüttern, Operationsrisiken durch Uterustransplantation) und/oder die Chancen einer Lebendgeburt erhöhen und somit ein Ermöglichscharakter für bestimmte Gruppen der Patient*innen implizieren. Andererseits könnten diese Verfahren, neue gesundheitliche Risiken hervorbringen und eventuell keine Möglichkeit für Patient*innen ein Kind zu bekommen, darstellen.

Zum anderen tangiert die potenzielle Anwendung der neuen Verfahren verschiedene Stakeholder in der Gesellschaft und die moralische Bewertung ihres Einsatzes wird andererseits durch die gesellschaftliche Perspektive in der Wahrnehmung geformt. Diese Verfahren können u. a. neue Eltern-Kind-Konstellationen hervorbringen und genetisch verwandte Elternschaft für nicht heteronormative Familienkonstellationen ermöglichen, da beispielsweise IVG nicht nur als Therapie von biologischer Infertilität oder zur Verbesserung der Reproduktion einzusetzen wäre. Zusätzliche ethische Dilemmata könnten durch die jeweiligen Motivlagen des Einsatzes evoziert werden. Im Zentrum stehen hier die Interessen der (ungeborenen) Kinder und der Wunscheltern, der Behandler*innen und der für die Technologien Verantwortlichen (Rolfes et al., 2020). Gleichermaßen müssten die experimentellen Verfahren im Kontext technischer Neuerungen, bzgl. ökonomischer und gerechtigkeits-theoretischer Aspekte, hinsichtlich begrenzter Ressourcen diskutiert werden (Rauprich, Berns und Vollmann, 2011).

2. Ziele und Fragestellungen der Arbeit

Aufgrund des hohen Bedarfs an reproduktionsmedizinischen Maßnahmen – das Deutsche IVF-Register verzeichnet in einer Sonderzählung trotz Coroneinschränkungen einen Rekord an künstlichen Befruchtungen 2020 (9,3 Prozent mehr Behandlungen als im Vorjahr) (DIR, 2021) –, der Erweiterung des Begriffs „Elternschaft“ und der neuen Möglichkeiten, die menschliche Reproduktion zu gestalten, ist es dringend geboten, eine breite ethische Debatte anzustoßen. Innovationszyklen der (medizinischen) Technologien sind schnell. Die rechtliche, soziale und ethische Debatte sowie Begleitforschung hinken hinterher. Hier setzt die vorliegende Arbeit ein.

Die Forschungsfragen lauten:

- Welche neuen Möglichkeiten bieten KI, Keimbahnintervention mittels CRISPR/Cas und IVG im Vergleich zu implementierten Methoden in der Pränatal- und Reproduktionsmedizin, und welche Vorteile bzw. Nachteile wären mit einer klinischen Anwendung in der Reproduktionsmedizin verbunden?
- Was sind die normativ relevanten Kriterien¹ für eine mögliche Einführung sowohl von KI und CRISPR/Cas als auch die klinische Implementierung von IVG in der Reproduktionsmedizin?
- Welche gängigen ethischen Konzepte finden sich in der Reproduktionsmedizin, die auch auf KI, Keimbahnintervention via CRISPR/Cas und IVG zutreffen und welche neuen ethischen Aspekte werden aufgeführt?
- Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten bzgl. ethischer Konsequenzen für die ärztliche Tätigkeit bestehen zwischen KI, Keimbahnintervention via CRISPR/Cas und IVG?
- Hat die potentielle klinische Einführung von KI, Keimbahnintervention via CRISPR/Cas und IVG einen Einfluss auf die ärztliche Tätigkeit und die professionelle Beziehung der Ärzt*innen zu den Patient*innen und den neuen (potenziellen) Patient*innengruppen?

Beantwortet werden die Fragen in den folgenden in die hier vorliegende Zusammenfassung einfließenden Arbeiten:

- Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2019). Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. *Der Gynäkologe*, 52, 305–310. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3>
- Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F., Fangerau, H. (2022): In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 272, 247-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038>

¹ Für die ethische Debatte können folgende Kriterien relevant sein: Medizinische Bedürftigkeit, medizinischer Nutzen für den Einzelnen, Kosten-Nutzen Relationen usw.

- Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 83(1), 106–115. <https://doi.org/10.1055/a-1866-2792>

3. Einordnung der Publikationen in das wissenschaftliche Umfeld

Im Folgenden werden die dissertationsrelevanten Publikationen anhand der vorgestellten Fragestellungen in das wissenschaftliche Umfeld eingeordnet. Ich gehe zunächst auf übergeordnete, aber für das Verständnis notwendige, Themenfelder ein. Da es in allen Publikationen um reproduktionsmedizinische Maßnahmen geht, deren Anwendung es entweder ermöglichen sollen, ein Kind bzw. ein bestimmtes Kind zu bekommen (durch Anwendungen von beispielsweise Keimbahninterventionen via CRISPR oder KI), stelle ich zunächst die Medikalisierung der Infertilität und Sterilität dar. Neben der Auseinandersetzung mit der Infertilität bzw. Sterilität um ethisch-pragmatische bis hin zu fundamentalethischen Fragestellungen kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer Wandlung und Erweiterung der Vorstellung von Elternschaft, die Auswirkung auf den Einsatz von assistierter Reproduktion hat. Zum einen verschiebt sich das Alter der ersten Elternschaft nach hinten und zum anderen kommt es zu einer Erweiterung der Elternschaftsmodelle. Hierzu gehört, dass Personen sich allein oder in gleichgeschlechtlichen Konstellationen reproduzieren wollen. Dieser Wandel hat auch Auswirkungen auf das Verständnis von Infertilität und die (potenzielle) Inanspruchnahme der assistierten Reproduktion, sodass ich an das Kapital zu Medikalisierung der Infertilität bzw. Sterilität ein Kapital zu Ursachen der Infertilität anschließe. Anschließend ordne ich die ethische Debatte zu der assistierten Reproduktion und der experimentellen Methoden nach ihren charakteristischen Themenfeldern und erstelle Bezüge zu den eigenen dissertationsrelevanten Publikationen.

3.1. Unerfüllter Kinderwunsch als Leiden: Medikalisierung der Infertilität

Die ungewollte Kinderlosigkeit und der damit einhergehende Kinderwunsch werden im medizinischen Kontext als legitim angesehen und der Infertilität wird somit ein Krankheitswert, der einer medizinischen Intervention bedarf, zugesprochen (Rubeis, 2020). Die hauptsächliche Bezugsdefinition der Infertilität hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1975 vorgegeben: „[...] the woman has never conceived despite cohabitation and exposure to pregnancy for a period of 2 years.“ (WHO, 1975). Aufgrund weltweit unterschiedlicher Definitionen und steigender Zahlen von Unfruchtbarkeitsbehandlungen haben WHO und ICMART (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology) 2009 aktualisierte Definitionen, die der Standardisierung und Harmonisierung

der internationalen Datenerfassung dienen und die Überwachung der Verfügbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der weltweit angewandten assistierten Reproduktionstechnologien ermöglichen, erarbeitet. Die aktuelle Definition der Infertilität, die von den meisten Fachgesellschaften übernommen wird, lautet:

„[...] a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse.“ (Zegers-Hochschild et al., 2009)

Die Verkürzung im Vergleich zur WHO-Definition von 1975 auf zwölf Monate bedeutet, dass die „Veränderung des Zeitfensters zur Definition ungewollter Kinderlosigkeit [...] die Definition von Gesundheit“ verschiebt. „Automatisch erhöht sich die Zahl von Paaren, die – zumindest zeitweilig – zur Gruppe der „Kranken“ gehören“ (Michelmann und Himmel, 2005). Das bedeutet gleichzeitig, dass die Anzahl von Infertilität Betroffenen und der potenziellen Nutzer der Reproduktionsmedizin gestiegen ist (Passet-Wittig, 2017).

Die ungewollte Kinderlosigkeit erschöpft sich nicht in dieser biologisch-funktionalen Definition. Andere eher psychosoziale Faktoren kommen hinzu, die die Infertilität als Krankheit definieren oder auch infrage stellen. In der Regel empfinden die Betroffenen keine physischen Leiden aufgrund ihrer Erkrankung der Fortpflanzungssysteme. Das Anstreben einer Schwangerschaft und ihr Ausbleiben innerhalb eines bestimmten Zeitraums offenbaren zunächst ggf. ein körperliches Problem, das behandlungsbedürftig ist und erst dann erscheint es als Leiden bei Betroffenen. Denn die betroffenen Personen oder Paare suchen erst dann medizinische Hilfe und nicht, weil ein akutes Leiden ihre Gesundheit beeinträchtigt oder ihr Leben bedroht (Ullrich, 2016). Studien zeigen, dass sich Personen oder Paare mit einem unerfüllten Kinderwunsch oft in einer Lebenskrise befinden, die mit einer verringerten Lebensqualität einhergeht (Sexty et al., 2016). Folglich kann der unerfüllte Kinderwunsch als Verhinderung eines verbreiteten Bedürfnisses nach Fortpflanzung und Sorge betrachtet werden und enthält somit eine psychoexistenzielle Dimension. Existenzielle Zukunftsvorstellungen drohen nicht einzutreten (Westermann und Alkatout, 2020).

Hier schließt sich die Frage der gesellschaftlichen Einordnung der Infertilität als Krankheit an, die sich in der solidargemeinschaftlichen Kostenübernahme der Maßnahmen assistierter Reproduktion widerspiegelt (Rubeis, 2020; Krones et al., 2006). In Deutschland beispielsweise gilt: nur bei heterosexuellen und verheirateten Paaren werden die Kosten von

den gesetzlichen Krankenkassen bis für drei Behandlungszyklen übernommen, wobei beide mindestens 25 Jahre und die Frau höchstens 40 und der Mann 50 Jahre alt sein darf.

Diese unterschiedlichen Aspekte der ungewollten Kinderlosigkeit können auf drei Konzepte der Krankheit „Disease, Illness und Sickness“, die in erster Form in den 1950er Jahren bei Talcott Parsons (1951, 1958, 1964) zu finden sind, übertragen werden. In dem Konzept „Disease“ liegt der Fokus auf den biologischen Parameter der Krankheit, das Konzept „Illness“ hebt die individuellen persönlichen Aspekte hervor und „Sickness“ die gesellschaftlichen Perspektiven (s. hierzu Tabelle 1) (Hoffman, 2016). Diese drei Konzepte erfordern darüber jeweils ein bestimmtes Handeln. „Disease“ zieht Handlungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe nach sich, die das Ziel verfolgen, Diagnosen zu stellen und die Krankheit mithilfe entsprechender Therapien zu behandeln. „Illness“ verändert bezogen auf die Krankheit das Selbstkonzept, die Beziehungen und die Aktivitäten einer Person, sich ggf. Unterstützung zu suchen. Durch „Sickness“ wird der soziale Status der erkrankten Person bestimmt, insbesondere in Bezug auf den Anspruch auf therapeutische Behandlung und Befreiung von sozialen Pflichten, wie z. B. Arbeit (Hofmann, 2016). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Merkmale dieser drei Konzepte, übertragen auf die Infertilität:

	Disease	Illness	Sickness
Feld, Akteure	Medizin, Reproduktionsmediziner*innen, Humanbiolog*innen	Infertilitätspatienten	Gesellschaft, politische Entscheidungsträger für Gesundheit, Krankenkassen, Medizinerjuristen
Grundlegende Phänomene	Erkrankung des Fortpflanzungssystems	Leiden aufgrund unerfüllten Kinderwunsches	Konventionen und Normen der Elternschaft, Verständnis von Krankheit
Zugang zu Phänomenen	Gynäkologische Untersuchungen bei	Das eigene Leiden und Austausch	Intersubjektive Beurteilung der

durch:	der Frau: Sonographie bis hin zu Laparoskopie. Urologische oder andrologische Untersuchungen beim Mann: z. B. Spermiogramm	darüber	Infertilität als Krankheit: Infertilität ist eine Krankheit und daher behandlungsbedürftig oder eine Variation der Norm?
Wissensstand	Objektiv	Subjektiv	Intersubjektiv
Altruistischer Ansatz	Medizinische Behandlung mit dem Ziel Schwangerschaft	Medizinische Behandlung mit dem Ziel Schwangerschaft	Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkassen mit Einschränkungen
Resultat	Indikation zu assistierter Reproduktion	Moralische und medizinische Unterstützung	Abwägung der Kostenübernahme der Krankenkassen; ggf. Stigmatisierung durch Feststellung der Infertilität im medizinischen oder gesellschaftlichen Kontext

Tabelle 1. Infertilität als Krankheit (Tabelle nach Hofmann, 2016)

3.2. Infertilität im Wandel der Zeit

Aufgrund demografischer und gesellschaftlicher Veränderungen kann zwischen einer biologischen oder sozialen Infertilität (Suter, 2015; Bujard, Fangerau und Korn, 2020) unterschieden werden: Bei Männern und Frauen, die im reproduktiven Alter sind und keine ausreichend funktionierenden Gameten (mehr) besitzen (z. B. nach einer Chemotherapie), liegt eine biologische Infertilität vor. Soziale Infertilität liegt vor, wenn homosexuelle Paare oder Frauen, die eine späte Elternschaft anstreben, auf Samenspende, Eizellspende oder

Kryokonservierung der eigenen Embryonen oder Leihmutterschaft zurückgreifen müssen oder wollen.

Europa gilt als einer der größten Märkte von assistierten Reproduktionstechnologien (Präg und Mills, 2017), knapp ein Drittel aller weltweit gemeldeten Behandlungszyklen entfallen auf Europa (ICMART, 2020). In der Europäischen Union gelten aber keinesfalls in allen Ländern die gleichen Bedingungen für die Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen, was sich auf den Zugang zu den Maßnahmen auswirkt und gesellschaftliche Vorstellungen von Reproduktion, Familie und Elternschaft widerspiegelt. Alleinstehende Frauen und gleichgeschlechtliche Paare mit Kinderwunsch können derzeit in der Tschechischen Republik, Deutschland, Spanien, Schweden und Großbritannien reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch nehmen (Fertility Europe/ESHRE, 2017). Für die Kostenübernahme für die Behandlungen durch Krankenkassen oder den Staat sind unterschiedliche biologische Faktoren ausschlaggebend. Das Alter der Menschen mit Kinderwunsch ist oft ein gemeinsames Kriterium. In den meisten europäischen Ländern haben Frauen bis zu einem Alter von 40 Jahren, in Frankreich bis zu 43 Jahren, Anspruch auf (Teil-)Kostenerstattung für die Behandlung. In Großbritannien, der Tschechischen Republik und Spanien sind die meisten Behandlungsmöglichkeiten erlaubt, wobei in Spanien die Leihmutterschaft verboten ist (Fertility Europe/ESHRE, 2017). In Deutschland reguliert das Embryonenschutzgesetz (ESchG), von 1991, den Zugang zu den reproduktionsmedizinischen Maßnahmen. Dabei sind Eizellspende und Leihmutterschaft sowie das Einfrieren von Embryonen nicht erlaubt und PID ist nur in medizinisch indizierten und durch Komitees begutachteten Ausnahmefällen gestattet.

3.3. Einführung in die ethischen Dimensionen der Reproduktionsmedizin

Seit der Geburt des ersten Kindes mithilfe von IVF bringen die Möglichkeiten der assistierten Reproduktion eine fast unerschöpfliche ethische Debatte mit sich. Bayertz (1991) schlägt vor, die ethischen Argumente in Gruppen zusammenzufassen und zwar in drei verschiedene Argumentationstypen: erstens in einen medizinethisch-pragmatischen Argumentationstyp, zweitens einen gesellschaftspolitischen und drittens einen fundamentalethischen Argumentationstyp, die auch auf die ethische Debatte um reproduktionsmedizinische Maßnahmen übertragen werden können. Die beiden ersten Argumentationsstränge haben unterschiedliche Prämissen und Schlussfolgerungen, beide orientieren sich aber an den

Folgen eines Einsatzes reproduktionsmedizinischer Maßnahmen. Sie entsprechen einem konsequentialistischen Modell der Risiko-Nutzen-Abwägung entweder für eine Person, eine Patient*innengruppe und/oder für die Gesellschaft und sehen von streng kategorischen Argumentationen ab.

- Der erste Argumentationsstrang geht von der Annahme aus, dass die Anwendung der Möglichkeiten der assistierten Reproduktion dazu dient, das Leid der Menschen mit unerfülltem Kinderwunsch zu lindern, während die Anwendungen von Reproduktionstechnologien in der klinischen Praxis sicher und verantwortungsvoll zu gestalten seien. Die biomedizinethischen Prinzipien des Wohltuns, des Nichtschadens, der Autonomie und Gerechtigkeit nach Tom L. Beauchamp und James F. Childress (1994) sind leitende Prinzipien in der Evaluation der Technologien, ihres Einsatzes und des Zugangs zu ihnen.
- Der zweite Argumentationsstrang orientiert sich an Nützlichkeitskriterien, erweitert sie um gesellschaftlich relevante Perspektiven, denn die Anwendung bzw. die Nicht-Anwendung findet unter bestimmten ökonomischen, sozialen und politischen Bedingungen statt (Bayertz, 1991). Die Gesellschaft sei nicht zwingend reif für reproduktionsmedizinische Maßnahmen, und es bestehe die Sorge, dass es zu missbräuchlichem oder ungerechtem Einsatz von Reproduktionsmaßnahmen kommen könnte.
- Der dritte Argumentationsstrang zielt auf das absolute Infragestellen der Anwendung und die Inanspruchnahme der artifiziellen Maßnahmen für die menschliche Reproduktion. Oft geht es um Natürlichkeitsargumente wie die Beibehaltung der „gegebenen“, d. h. der „natürlich-biologischen“ Konstitution. Diese Sichtweise schließt Forschung und mögliche klinische Anwendungen der Reproduktionsmedizin weitestgehend aus, die therapeutische Zwecke verfolgt oder verfolgen könnte, da sie ein am „Status quo“ orientiertes holistisches Menschenbild repräsentiert (Fangerau, 2011). An diese Perspektive schließt sich auch die Frage an, ob Unfruchtbarkeit beim Menschen eine Krankheit ist oder einfach eine Variation der natürlichen Vorkommnisse. Im Kontext des dritten Stranges kommt die Debatte um moralischen Status des menschlichen Embryos auf (Damschen und Schönecker, 2003; Damschen, Gomez-Lobo und Schönecker, 2006).

3.3.1. Reproduktive Autonomie

Der Grundsatz des Respekts vor der Autonomie der Patient*innen hat der Autonomie in der zeitgenössischen Medizinethik zu praktischer und theoretischer Bedeutung verholfen. Das Prinzip „Autonomie“ wurde 1979 zusammen mit Wohlwollen, Nicht-Schaden und der Gerechtigkeit zu einem der vier Prinzipien der biomedizinischen Ethik von Beauchamp und Childress (Beauchamp und Childress, 2013; Saad, 2018). Diese vier Prinzipien bilden eine Theorie der Medizinethik, die als Prinzipalismus bekannt ist. Aus dem Prinzip der Autonomie resultieren etwa für das medizinische Personal moralische Regeln, den Patient*innen bzgl. diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sowie der Prognosen wahrheitsgemäß hinreichende Information zu geben, um eine informierte Zustimmung oder Ablehnung medizinischer Maßnahmen der Patient*innen zu erhalten. Die reproduktive Autonomie im Besonderen kann verstanden werden als eine Freiheit der Entscheidung zum Kinderwunsch und seiner Realisation: Allein oder mit Partner*in, wann, wie oft und wie, ob (reproduktionsmedizinische Methoden) oder ob nicht (Verhütungsmethoden) und was für ein („bestimmtes“) Kind (Baier und Wiesemann, 2013). Nach dem US-amerikanischen Philosophen Ronald Dworkin ist Autonomie:

„[...] a belief in individual human dignity: that people have the moral right—and the moral responsibility - to confront the most fundamental questions about the meaning and the value of their own lives for themselves: answering to their own conscience and convictions.“ (Dworkin, 1993)

Vor diesem Hintergrund, dass die Würde des Menschen auch beinhaltet, sich den grundlegendsten Fragestellungen des eigenen Lebens zu stellen, spricht der amerikanische Jurist und Medizinethiker John A. Robertson der reproduktiven Autonomie („procreative liberty“) sogar eine Vorrangigkeit vor anderen Prinzipien zu:

„Procreative liberty should enjoy presumptive primacy when conflicts about its exercise arise because control over whether one reproduces or not is central to personal identity, to dignity, and to the meaning of one’s life. Decisions to have or avoid having children are thus personal decisions of great import that determine the shape and meaning of one’s life.“ (Robertson, 1994)

Daraus folgert Robertson, dass alle Maßnahmen eingesetzt werden können, um dieser „presumptive primacy“ gerecht zu werden. Dies schließt beispielweise ein, dass der Zugang zu und die Nutzung von Fortpflanzungstechnologien uneingeschränkt den Menschen mit Kinderwunsch zugestanden werden sollte. Des Weiteren sollte eine schwangere Frau die Möglichkeit haben, sich gegen ein zukünftiges Kind zu entscheiden. Wäre es ihr verwehrt, so kann dies, nach Robertson, gravierende negative Folgen zum einen für den psychischen und physischen Zustand der Frau haben und zum anderen für ihre sozialen Beziehungen (Robertson, 1993; Kuhlmann, 1998). Aus der so verstandenen „procrative liberty“ folgert Robertson, dass pränataldiagnostische Maßnahmen genutzt werden sollten:

„ [...] persons have a right not to procreate because of the physical, psychological, and social burdens that reproduction entails, with the person directly affected the best judge of when reproduction is too burdensome. If a person has the right generally to avoid procreation, then she should be free to reject reproduction because of the burdens that particular reproductive outcomes impose. The right to use carrier or prenatal screening techniques to determine whether those burdens exist thus follows.“ (Robertson, 1993)

Diese so verstandene reproduktive Autonomie, gedeutet als ein Zentralaspekt der Individualethik, ist nur bedingt vollends zu entfalten: Die Entscheidungen im Kontext der individuellen Reproduktion – die Zeugung eines neuen Menschen – sind eingebettet in ein soziales Gefüge bzw. es wird eine neue soziale Beziehung generiert, wie die Eltern-Kind-Beziehung (Rolfes, 2018). So werden autonome Entscheidungen eben auch in Bezug auf das zukünftige Kind getroffen (Heyder, 2019). Der einschränkende Faktor der reproduktiven Autonomie wäre hier also das Wohl bzw. das Risiko eines Schadens für das zukünftige Kind. Zurückgeführt werden kann diese Annahme auf den Philosophen und Ökonomen John Stuart Mill. Auf diesen geht das „harm principle“ zurück, das besagt, dass jeder Mensch ein uneingeschränktes Recht zur Freiheitsausübung habe, solange Dritte keinen Schaden erleiden. Auf die menschliche Reproduktion übertragen würde das bedeuten, dass unter der Annahme, „dass es im Interesse eines jeden Menschen liegt, nicht leiden zu wollen“, „in der Konsequenz moralisch falsch [wäre], ein Kind zu zeugen, wenn es später unter seiner Existenz leiden würde“ (Heyder, 2019).

In der Diskussion werden folglich positive und negative Auswirkungen für das Wohl des zukünftigen Kindes diskutiert, die jeweils mit verschiedenen Möglichkeiten einer assistierten Reproduktion einhergehen. Im nächsten Kapitel werden die Hauptargumentationslinien dargestellt, die sich auch in der Debatte um die noch experimentellen Methoden wiederfinden (Rolfes et al., 2022; Rolfes et al., 2023).

3.3.2. Wohl des zukünftigen Kindes

In der ethischen Debatte um Entscheidungsprozesse im Vorfeld der Inanspruchnahme assistierter reproduktionsmedizinischer Techniken (aber auch anderer Maßnahmen wie PID, Keimbahninterventionen, Fetalchirurgie, pränatale Diagnostik oder Schwangerschaftsabbrüche) gibt es bezüglich der Relationen und den damit einhergehenden moralischen Reflexionen im klinischen Kontext eine Besonderheit. Noch vor der künstlichen Zeugung werden Szenarien entworfen, wie sich die künstliche Zeugung mithilfe der assistierten Methoden auf das zukünftige Wohlbefinden und die Lebensqualität eines potenziellen Kindes auswirken könnte. Die britische Philosophin Onora O’Neill beispielsweise legt die reproduktive Autonomie so aus, dass die Zeugung eines Kindes mit der Absicht einhergeht, dieses aufzuziehen mit dem Ziel, für das Wohl des Kindes zu sorgen in dem Sinne, dass es das Potenzial hat, die Möglichkeiten in einer gegebenen Gesellschaft auszuschöpfen. Nach O’Neill geht mit der Zeugung eine Verpflichtung zur Elternschaft einher (O’Neill, 1979), und sie sieht die Anwendung der assistierten Reproduktionsmaßnahmen beschränkt:

„The dependence of children provides good reasons to restrict the use of assisted reproductive technologies to those with adequate health and capacities, who have reasonable expectations and intentions of being active and present to bring up the child they aspire to bring into the world.“ (O’Neill, 2002)

Neben den Eltern tritt auch der entsprechende Reproduktionsmediziner in die Konstellation ein, so dass es mindestens drei moralisch relevante Parteien gibt (die Ärzt*innen, die Frau (bzw. das Paar) und das zukünftige Kind), die Wertabwägungen diskutieren und treffen müssen (Rolfes, 2016; Rolfes 2018). Im Kontext einer Zeugung mithilfe der Reproduktionsmedizin können dabei zwei Arten der argumentativen Auseinandersetzung unterschieden werden. Zum einen geht es um die reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und der daraus resultierenden gesundheitlichen Chancen und Risiken für den Fetus und das

zukünftige Kind. Zum anderen werden sozioökonomische Parameter der (zukünftigen) Eltern hinzugezogen, die einen Einfluss auf das Wohl der (zukünftigen) Kinder haben können.

Studien haben ergeben, dass Kinder nach dem Einsatz einer Fertilisationstechnologie wie IVF oder ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen haben (Qin, 2015; von Wolff und Haaf, 2020;). Dazu zählen: ein erhöhtes Risiko für Herzfehler (Giorgione et al., 2018), ein erhöhter Blutdruck (Guo, 2017), Frühgeburten und ein niedriges Geburtsgewicht (Hoorsan et al., 2017; Maheshwari et al., 2018) sowie Fehlbildungen des Urogenitaltrakts (Massaro et al., 2015). Die Studienlage zum Einfluss auf die kognitive Entwicklung ist unklar (Rumbold et al., 2017).

Aufgrund der Verschiebung der ersten Schwangerschaft auf ein höheres Alter wird vor allem dieser Aspekt in der Literatur als Einflussfaktor für das Wohl des zukünftigen Kindes diskutiert. Argumente, die hier für oder gegen eine späte Elternschaft sprechen, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Negative Aspekte	Positive Aspekte
Mutterschaft/Vaterschaft emotional und körperlich belastender	Frauen > 35 -> besseres Gesundheitsverhalten in Schwangerschaft
Keine lange elterliche Beziehung	Sozioökonomisch bessergestellt
Mütter/Väter, die alt genug sind, Großeltern zu sein -> Stigma	Sind nach der Geburt zufriedener
Höheres Risiko: Alzheimer, Bluthochdruck, Krebs, Diabetes, Adipositas	Bessere Gesundheits- und Bildungsergebnisse der Kinder

Tabelle 2: Pro- und Kontraargumente später Elternschaft (Rocca et al., 1991; Hemminki und Kyyrönen, 1999; Ethics Committee for the American Society for Reproductive Medicine 2004; Gale, 2010; Myrskylä und Fenelon, 2012; Cutas und Smajdor, 2015; Myrskylä, Barclay und Goisis, 2017)

3.3.3. Gerechtigkeit

Im Gesundheitswesen sind Fragen der Gerechtigkeit oft eng verknüpft mit dem Verständnis von Gesundheit und Krankheit. Einer der bekanntesten aber sehr umfangreichen und wertebasierten Definition von Gesundheit stammt von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahre 1948 (WHO, 1948).

Das Recht auf Gesundheit kann aus folgenden Punkten abgeleitet werden (Kersting, 1999; Daniels, 2007):

- hoher Stellenwert im menschlichen Leben,
- gleicher grundsichernder Charakter wie Güter: Frieden, Sicherheit, Freiheit,
- intrinsischer Wert,
- Selbstzweck,
- kann nicht aus anderen Werten abgeleitet werden,
- ist kein Mittel zum Zweck.

Insbesondere wird Gesundheit als Ermöglichungsbedingung für die Verwirklichung der Lebenschancen/-ziele aller Personen in einer gegebenen Gesellschaft als ein transzendentes Gut verstanden. Um die Chancengleichheit bei Auftreten von physischen und psychischen Krankheiten zu gewährleisten, ist eine Gesundheitsversorgung notwendig, denn:

„[...]health care preserves for people the ability to participate in the political, social, and economic life of their society. It sustains them as fully participating citizens-- normal collaborators and competitors -- in all spheres of social life.“ (Daniels, 2007)

Wenn das Gegenteil von Gesundheit als Abweichen von der Funktionsfähigkeit durch Krankheit verstanden wird, bedeutet das, dass eine Person nicht die gleichen Chancen wie andere hat und somit nicht das eigene Leben nach eigenen Plänen und Vorstellungen verwirklichen kann. Die Autonomie kann nicht entfaltet werden. Wird das Ausbleiben der Erfüllung des Kinderwunsches als Leiden betrachtet, dass es Personen nicht ermöglicht, die eigenen Lebensziele zu erreichen, könnten die verschiedenen Methoden der assistierten Reproduktion eine Möglichkeit sein, die ungewollte Kinderlosigkeit zu überwinden. In den für diese Arbeit relevanten Publikationen liegt der Fokus auf den Bedarfen, die durch den

demographischen Wandel, der Verschiebung der Elternschaft auf einen späteren Zeitpunkt, der Auflösung der tradierten Familienbilder und dem Versuch die Baby-take-home-Rate zu erhöhen, entstehen. Hier sind mit Blick auf Gerechtigkeit vor allem zwei Aspekte relevant: Zugangsbarrieren und die Übernahme der möglichen Behandlungskosten. Beide können eng miteinander verknüpft sein.

3.3.4. Nicht-Schaden und professionsethische Perspektiven

Die existierende Vielfalt an Möglichkeiten der assistierten Reproduktion hat dazu geführt, dass der Prozess der Reproduktion, Schwangerschaft und die Geburt stärker in die klinische Praxis integriert wurden und werden und dass Mediziner*innen und Geburtshelfer*innen zu den wichtigsten Betreuer*innen von Menschen mit unerfülltem Kinderwunsch und schwangeren Personen gehören. Die ärztliche Profession steht trotz ständiger Erweiterungen des Methodenspektrums kaum im Fokus der Forschung. Das mag an dem Paradigmenwechsel liegen, nach dem das paternalistische Modell der Ärzt*innen als überholt gilt und dadurch die Autonomie der Patient*innen an Bedeutung gewonnen hat. Die Behandler*innen sind moralisch relevante Akteur*innen und deren Handlungen müssen vor dem Hintergrund neuer (reproduktions-)technischer Maßnahmen aus der ethischen Perspektive bewertet werden. Es sind neue Verfahren auf ihr Risiken-Nutzen-Verhältnis zu prüfen. Das Prinzip des Nicht-Schadens greift hier im Sinne „*primum nil nocere*“ (Marckmann, 2000). Konkret bedeutet das, dass die Behandler*innen den Patient*innen keinen Schaden durch medizinische Maßnahmen zufügen sollen, was bei neuen Techniken in der Reproduktionsmedizin komplex sein kann. Beispielsweise können bei der Anwendung einer IVG die psychischen und physischen Langzeitfolgen für das Elternpaar und insbesondere für das zukünftige Kind schwierig abgeschätzt werden. Daher beschäftigt sich der Beitrag „Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis – eine ethische Perspektive“ im Vorfeld einer klinischen Bedeutung mit der ärztlichen Rolle im Hinblick auf sich potenziell erweiterten Patient*innengruppen (Rolfes, Bittner und Fangerau, 2019).

Die Medizin als eine Tätigkeit ist durch ihr Ziele und Ergebnisse definiert und erhält dadurch einen bestimmten normativen Rahmen. Aus den Hippokratischen Schriften ergeben sich mehrere Hauptcharakteristiken der *techne iatrike* (Heilkunst):

- „1. The specific subject matter of medicine is the diseased human body.
2. The end of medicine is to heal and to help the patient.
3. The product of medicine is health for the individual patient.
4. Medicine investigates its general principles and gives a rational account of its actions.“ (Hoffmann, 2003)

Für Pellegrino, Medizinethiker und Arzt, bildet der Akt des Bekenntnisses zu der ärztlichen Profession den moralischen Kern des medizinisch-klinischen Handelns. Durch dieses Bekenntnis zu einem Beruf bindet sich der Arzt an intellektuelle und moralische Tugenden, die ihn dazu befähigen, Ziel und Zweck bei der Ausübung des Berufes zu erreichen. Das Ziel der medizinischen Tätigkeit ist das Gute für die Patient*innen (Pellegrino, 2005). So hat Pellegrino ein teleologisches Verständnis von der medizinischen Profession, die auf ein Ziel ausgerichtet ist und rekurriert auf die Ethik von Aristoteles, nach dem „Jede Kunst und jede Lehre, ebenso jede Handlung und jeder Entschluss [...] irgendein Gut zu erstreben“ scheint. „Darum hat man mit Recht das Gute als dasjenige bezeichnet, wonach alles strebt. Es zeigt sich aber ein Unterschied in den Zielen: denn die einen sind Tätigkeiten, die anderen sind Werke außer ihnen“ (Aristoteles, NE, 1094a).

Demnach versucht Pellegrino die ärztliche Profession und die daraus resultierenden medizinischen Maßnahmen über das *Telos* dieser Profession zu begründen (Pellegrino, 2001). Das Gute für Patient*innen ist seine Heilung oder – wenn nicht Heilung möglich ist – Linderung von Leid. Heilen oder Lindern von Leid erfasst nach Pellegrino die gesamte Person – psychosozial, biologisch, persönlich und spirituell. Er differenziert das Gute für Patient*innen auf vier Ebenen aus. Die erste Ebene beschreibt das „medizinisch Gute“, das objektiv medizinisch-physiologische Wohl der Patient*innen. Das Wohl der Patient*innen hängt von der richtigen Verwendung der medizinischen Kenntnisse und Fähigkeiten der Ärzt*innen ab. Die zweite Ebene erfasst die subjektive Wahrnehmung der Patient*innen des Guten, d. h. die persönlichen Vorlieben, Entscheidungen und Werte der Patient*innen und die Art des Lebens, das jeder leben möchte. Das Gleichgewicht, das zwischen dem Nutzen und den Lasten der vorgeschlagenen Intervention vorzufinden ist, finden Berücksichtigung. Die dritte Ebene beschreibt allgemein „das Gute“. Das bedeutet, dass das „medizinische Gute“ und die Wahrnehmung des Patienten für das gute Leben mit dem Guten für den

Menschen in seinem Sein in Verbindung gebracht werden müssen: Wahrung der Würde des Menschen, Achtung seiner Vernunft als Wesen, das Selbstzweck ist. Die vierte Ebene umfasst das „spirituell Gute“, das den Patient*innen als spirituelles Wesen berücksichtigt. Die religiösen und spirituellen Vorstellungen des Patienten sollen in klinische Entscheidung einbezogen werden, um dem Wohl des Patienten zu dienen (Pellegrino, 2001).

Um das Gute für den Patienten zu erreichen, gehen mit der ärztlichen Praxis wiederum bestimmte intellektuelle und moralische Tugenden einher. Zu den moralischen Tugenden gehören Wohlwollen, ein angemessenes Maß an Selbstlosigkeit, intellektuelle Redlichkeit, Empathie, Mut und Demut. Wohlwollen geht über das Minimum des Nichtschadens hinaus. Das Wohlwollen verlangt von Ärzt*innen zum Wohle des Patienten, Eigeninteressen zurückzustellen oder einen Verlust an Zeit von Annehmlichkeiten oder Geld hinzunehmen. Intellektuelle Redlichkeit verlangt die Grenzen des eigenen Wissens und Könnens anzuerkennen. Empathie verlangt eine persönliche Zuwendung zu den Patient*innen und den ernstgemeinten Versuch, sich in die Patient*innen hineinzusetzen. Die Tugend Mut versetzt die Ärzt*innen in die Lage, Furcht vor Ansteckungen zu überwinden und sich für die Patient*innen gegen institutionelle Widerstände einzusetzen. Die Tugend Demut ermöglicht es den Ärzt*innen, die Macht der Medizin nicht zu überschätzen und das eigene Selbstbild, die Interessen oder Stolz zu nähren (Pellegrino, 2005). Die entscheidende intellektuelle Tugend der ärztlichen Tätigkeit ist laut Pellegrino die Klugheit. Auch hier bezieht er sich auf Aristoteles (NE 1140b, 4-5). Nach ihm ist Klugheit „[...] ein untrüglicher Habitus vernünftigen Handelns [...] in Dingen, die für den Menschen gut oder schlecht sind“. Die Klugheit verbindet zugleich die moralischen und intellektuellen Tugenden miteinander. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Klugheit den Medizinisch-Tätigen zu einem moralisch richtigen klinischen Urteil verhilft (Pellegrino, 2005).

3.4. Experimentelle Methoden der Reproduktionsmedizin

Im letzten Jahrzehnt wurden Methoden entwickelt, die das Potenzial haben, die assistierte Reproduktion gravierend zu verändern. Diese Methoden reichen von der künstlichen Generierung von Gameten, der IVG über Keimbahnveränderungen mittels CRISPR bis hin zu Verbesserung der künstlichen Befruchtung durch bessere Selektion von Gameten und Blastozysten und Vorhersagen mithilfe von KI. Im folgendem werden die experimentellen

Methoden und die ethischen Aspekte, welche sie bei einer zukünftigen Anwendung hervorrufen, dargestellt.

3.4.1. Künstliche Intelligenz in der medizinischen Anwendung

1955 wurde im Rahmen des Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence der Begriff „artificial intelligence“ zum ersten Mal geprägt (McCarthy, 1959). Seitdem hat KI insbesondere in den letzten Jahren ein rasantes Wachstum in verschiedenen Bereichen erlebt. Fortschritte bei den Lernalgorithmen und -theorien, die Verfügbarkeit großer Datensätze und Verbesserungen bei der Rechenleistung haben zu aktuellen Durchbrüchen bei KI-Anwendungen beigetragen. Die KI findet zunehmend auch Anwendung im Gesundheitswesen. Insbesondere gilt die potenzielle Anwendung von KI in der Medizin als Innovationstreiber, denn folgende Faktoren sind hierfür besonders geeignet:

„Für den Erfolg von KI in der Medizin gibt es mindestens drei naheliegende Gründe: Erstens stehen häufig große Mengen von Daten zur Verfügung, zweitens besteht oft eine enge Verbindung zwischen klinischer Praxis und wissenschaftlicher Forschung und drittens haben effektive medizinische Maßnahmen eine große Bedeutung für jede Einzelne bzw. jeden Einzelnen sowie für die Gesellschaft als Ganze, sodass der Innovationsdruck außerordentlich hoch ist.“ (Heinrichs, Heinrichs und Rüter, 2022)

Auf der Website der „The Medical Futurist“ findet sich eine Datenbank der durch die US-amerikanische FDA-Website (Food and Drug Administration, <https://medicalfuturist.com/fda-approved-ai-based-algorithms/>) zugelassenen KI-basierten klinischen Anwendungen. Derzeit kommen über 70 verschiedene Anwendungen im klinischen Alltag zum Einsatz, insbesondere im Bereich Radiologie (Medical Futurist, <https://medicalfuturist.com/fda-approved-ai-based-algorithms/>). Die Antriebsfeder für die Nutzung der KI in der Medizin war und ist die bestmögliche Versorgung der Patient*innen; der Gesundheit kommt eine besondere Rolle zu. So sind auch die Anfänge der KI-Nutzung geprägt von der Frage, wie das Wissenswachstum, neue Erkenntnisse und Innovation von dem einzelnen Behandler zu beherrschen sind bzw. ob der Einsatz von KI eine Lösung sein könnte, diese Komplexität zu beherrschen. Einer der Ersten, der zu möglichen Anwendungen in den 1980ern publiziert hat, ist Peter Szolovits (1982). Er und Kollegen ließen KI nicht als

gänzlich verlässlich gelten, sie könne aber als unterstützend für Ärzt*innen bei der Diagnosestellung eingesetzt werden (Schwartz, Ramesh und Szolovits, 1987).

3.4.1.1. Künstliche Intelligenz in der Reproduktionsmedizin und die ethischen Aspekte möglicher klinischer Anwendung: Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 83(1), 106–115. <https://doi.org/10.1055/a-1866-2792>

Der Artikel „Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective“ (Rolfes et al. 2023) behandelt systematisch die ethischen Aspekte, die sich aus den Versuchen KI in der Fortpflanzungsmedizin zu implementieren, ergeben. Hierzu gehören die forschungsethischen Herausforderungen, Wohl und Autonomie der Patient*innen, Nutzen und Herausforderungen zwischen ärztlichem Fachpersonal und den Patient*innen und Probleme der reproduktiven Gerechtigkeit.

Ziel der Versuche ist die Verbesserung der Erfolgsaussichten reproduktiver Verfahren. Die herkömmliche Bewertung und Selektion des Embryos im Blastozystenstadium wird durch erfahrene Embryolog*innen durchgeführt (Manna et al., 2013). Die routinemäßige Methode wird zum einen als eine grobe, subjektive Bewertung der Embryoqualität betrachtet, die zum anderen unvollständig und zeitaufwändig ist (Conaghan, 2013; Paternot et al., 2013; Tian et al., 2017). Dies hat zur Folge, dass die Erfolgsquote der IVF niedrig bleibt, da die Bewertung der Embryologen zu unterschiedlichen Ergebnissen führt (Khosravi et al., 2019). Der Einsatz einer KI würde hier eine unvoreingenommene und automatische Embryonenbewertung bedeuten. So haben Khosravi und Kolleg*innen einen auf tiefen neuronalen Netzen basierenden KI-Ansatz implementiert, um auf der Grundlage von Zeitrafferaufnahmen von ca. 50.000 Bildern menschlicher Embryonen, Embryonen mit der höchsten Qualität zu selektieren. Es wurde ein Entscheidungsbaum entwickelt, in welchem Embryonenqualität und Alter der Frau integriert sind, um Szenarien für Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten zu identifizieren (Khosravi et al., 2019).

Die potenziellen Anwendungen der KI in einem IVF-Prozess haben sich mittlerweile auf fast alle Bereiche ausgebreitet. Erforscht werden Methoden zur Identifizierung leerer oder Eizellen enthaltender Follikel, zur Vorhersage des Zellstadiums von Embryonen, der

Blastozystenbildung aus Eizellen und der Lebendgeburt aus Blastozysten, zur Bewertung der Spermienmorphologie und der Qualität menschlicher Blastozysten, zur Verbesserung der Embryonenauswahl, zur Entwicklung optimaler IVF-Stimulationsprotokolle und zur Qualitätskontrolle (Dimitriadis, 2022; s. hierzu auch eine Übersicht in Rolfes et al., 2023).

Die größten Vorteile der Einführung KI-unterstützter Prozesse in der Reproduktionsmedizin bringt die Automatisierung der Arbeitsschritte. Zeitaufwendige und sich wiederholende und monotone Aufgaben wie Qualitätskontrolle, Vitrifizierung von Embryonen und Eizellen sowie Laden von Biopsien benötigen die ganze Aufmerksamkeit der Embryolog*innen. Die Übernahme dieser Aufgaben durch einen KI könnte zu einer höheren Sicherheit und Standardisierung dieser Aufgaben führen (Trolice, Curcho und Quaas, 2021). Gleichzeitig können sich die IVF-Laborbeschäftigten auf andere Aufgaben konzentrieren, wie der Durchführung von ICSI oder der Ausbildung von Nachwuchskräften (Trolice, Curcho und Quaas, 2021).

Die Komplexität und Multifaktorialität der Reproduktions- und Unfruchtbarkeitsprobleme könnten durch einen Einsatz der KI besser verarbeitet werden und zu besseren Lösungen führen, indem die genetische Einzigartigkeit von Individuen und die molekularen Mechanismen ihrer Unfruchtbarkeit einbezogen werden, um eine individuelle Behandlung zu ermöglichen (Hajirasouliha und Elemento, 2020; Liao et al., 2020).

Es gibt aber noch viele ungelöste Probleme und Herausforderungen. Die Nutzung von großen Datenmengen zur Erkennung von Zusammenhängen und Mustern kann zu Datenverzerrungen, Datensicherheit und Fragen des Datenzugriffs und -besitzes führen (Curchoe und Bormann, 2019). Wenn beispielsweise in der Trainingsphase des maschinellen Lernens die Eingabe von für den Transfer vorgesehenen Embryonen durchgeführt wird, ist der Trainingsdatensatz nicht repräsentativ für die Daten, auf die er später angewendet wird, was zu Verzerrungen im Labor führt (Trolice, Curcho und Quaas, 2021).

Wie auch bei anderen zusätzlichen Maßnahmen, die unter der Prämisse, die Baby-take-home-Rate zu verbessern, in der Reproduktionsmedizin angeboten werden (Wilkinson, 2019), muss bei der Einführung der KI in der Reproduktionsmedizin eine Kosten-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden. Die Kosten für die assistierte Reproduktion werden in vielen Ländern nicht oder nur zum Teil von den Krankenkassen übernommen, sodass viele ungewollt kinderlose Personen, sich – aufgrund nicht vorhandener finanzieller Ressourcen – die Behandlung nicht leisten können (Insogna und Ginsburg, 2018; Quaas und Manoj, 2021).

Es stellt sich die Frage, ob eine Verbesserung des Zugangs zu „einfache“ IVF-Verfahren angestrebt werden sollte, anstatt zusätzliche Maßnahmen, wie die Einführung der KI in der Reproduktionsmedizin voranzutreiben, die ggf. die Kosten für eine Infertilitätsbehandlung noch mehr erhöht (Trollice, Curcho und Quaas, 2021).

Trotz der vielfältigen Herausforderungen, die eine klinischen Implementierungen der KI in der Medizin und auch der Reproduktionsmedizin mit sich bringt, scheint es eine Tendenz zugeben, die in Richtung der Integration von KI-unterstützten Maßnahmen in Diagnostik und Therapie zeigt.

3.4.2. Genom-Editierung der Keimzellen und am frühen Embryo mittels CRISPR/Cas

Seit einigen Jahren existieren verschiedene molekularbiologische Werkzeuge, mit denen es möglich ist, bei nahezu allen Organismen Gene oder Genabschnitte einer DNA (deoxyribonucleic acid) zu verändern. Die geläufigsten sind TALEN (Transcription activator-like effector nuclease) und Zinkfinger nukleasen. Allerdings haben sich diese Verfahren in der praktischen Anwendung als aufwendig und nicht sehr präzise erwiesen (Gaj et al., 2013). Der Durchbruch in der Gentechnik gelang mit der CRISPR/Cas-Technologie. CRISPR/Cas ist ein Verfahren, durch das sich die DNA von Organismen zielgerichtet und mit einer höheren Präzision dauerhaft manipulieren lässt, mittels Deaktivierung, Hinzufügung, Entfernung und Austausch kurzer Genabschnitte oder Basenpaare. Entwickelt wurde die CRISPR/Cas-Technologie von einer Forscher*innengruppe um Emmanuelle Charpentier und Jennifer Douda (Jinek et al., 2012). Heute wird das Verfahren an pflanzlichen und tierischen Organismen erforscht und angewendet. Die Forschung und potenzielle klinische Anwendung an somatischen und nicht-reproduktiven humanen Zellen wird gefördert (Cyranski, 2016).

2015 gelang es zwei chinesischen Wissenschaftlern, mittels CRISPR/Cas bei frühen nicht-lebensfähigen humanen Embryonen, die für β -Thalassämie – eine genetisch bedingte Blutarmut – verantwortliche DNA-Sequenz zu entfernen (Liang et al., 2015). Keimbahninterventionen mittels CRISPR/Cas zu therapeutischen Zwecken sind insbesondere durch die Experimente des Teams um den Embryologen Mitalipov bekannt geworden. Mitalipov und Kolleg*innen entfernten bei einem lebensfähigen humanen Embryo Erbinformationen, die für ein monogen vererbbares Herzleiden verantwortlich sind (Ma et al., 2017). Zu diesem Zweck wurden aus Eizellspenden und Spermien eines an hypertropher

Kardiomyopathie erkrankten Spenders zunächst über 100 Embryonen in vitro generiert. Anschließend wurde bei 58 Embryonen das krankheitsursächliche Gen mittels CRISPR/Cas editiert. Nach Anwendung der CRISPR/Cas-Methode waren bei 42 von 58 Embryonen keine Kardiomyopathie-Mutation festzustellen, Off-Target-Effekte wurden nicht detektiert. Bei einem der Embryonen fanden sich Mosaik.

Angesichts dieser aufmerksam rezipierten Ergebnisse ist anzunehmen, dass die Genom-Editierung der Keimbahn, insbesondere das effektive und zielgerichtete CRISPR/Cas-Verfahren, weitreichende Auswirkungen auf Reproduktions- und Pränatalmedizin haben wird. Es ist vorstellbar, dass sich die DNA von Keimzellen und frühen Embryonen in einer Art und Weise manipulieren lassen wird, dass genetisch bedingte Erkrankungen von Eltern an ihre Nachkommen – nach Entfernung der entsprechenden DNA-Abschnitte – nicht mehr weitergegeben werden. Mögliche Anwendungsfelder der Keimbahnintervention beschränken sich allerdings nicht auf die Entfernung krankheitsursächlicher DNA-Sequenzen. Mithilfe der Genom-Editierung lassen sich etwa auch Erbinformationen in die DNA implantieren, die zu einer Resistenz gegen Infektionen, z. B. mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus), führen könnten (Kang et al., 2016).

Die zukünftige Relevanz des Verfahrens für die Reproduktions- und Pränatalmedizin ist absehbar. Das bedeutet, dass sich sowohl Praktiker als auch potenzielle Eltern neuen Herausforderungen bzgl. Möglichkeiten, Konsequenzen und Grenzen der Anwendung zu stellen haben werden. 2018 gab der Biophysiker He Jiankui bekannt, mit seinem Team in einem IVF-Verfahren, das Erbgut von Zwillingen verändert zu haben. Geboren wurden demnach Zwillingmädchen mit einer HIV-Resistenz (Raposo, 2019). Dieser Bericht wurde von der wissenschaftlichen Community als ethisch problematisch und verfrüht betrachtet (Krimsky, 2019). Die kritische Auseinandersetzung mit dem Eingriff in die humane Keimbahn und die Geburt dieser Mädchen dauert bis heute an (Almeida und Ranisch, 2022).

3.4.2.1. Ethische Implikationen der Keimbahninterventionen via CRISPR: Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H., Weber, K. (2020). Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes? *The American Journal of Bioethics*, 20(8), 30–32. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526>; Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2020). Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert. In: Opper J., Rolfes V., Roth P. (Hrsg.):

Chancen und Risiken der Stammzellforschung, Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 31–65

In dem Beitrag „Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes?“ werden entlang der Rationalisierungstheorie von Max Weber die Unzulänglichkeiten der Debatte thematisiert (Rolfes et al., 2020). Thematisch sowohl aus der theoretisch-ethischen als auch aus der naturwissenschaftlichen Perspektive sind CRISPR- und die Stammzellforschung. Beide Felder tendieren eher zu einer Risiko-Nutzen-Abwägungen. Ergänzend wird daher hier auch der Beitrag „Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert“ (Rolfes, Bittner und Fangerau, 2020) eingefügt.

Innerhalb des bioethischen Diskurses um Keimbahninterventionen werden sowohl individualethische Themenfelder diskutiert, die sich auf Prinzipien wie Autonomie, Patientenwohl, Nicht-Schaden und Gerechtigkeit konzentrieren, als auch sozialetisch relevante Themenfelder, die sich um Aspekte wie Gerechtigkeit, Eugenik, Diskriminierung und Speziesargumente drehen. Häufig finden sich innerhalb der Forschungsliteratur Argumentationen zur Frage der Autonomie potentieller Kinder, die pränatal einer Keimbahnintervention unterzogen werden könnten. Auf der einen Seite wird diesbezüglich argumentiert, dass Eltern die geeignetsten Entscheidungsträger für medizinische Eingriffe an ihren Kindern seien, solange diese ihre eigene Autonomie und Entscheidungsfähigkeit noch nicht voll entwickelt hätten. Auf der anderen Seite wird ein solcher Paternalismus im pränatalen Stadium kritisiert und es wird entsprechend gegen die Keimbahnintervention argumentiert, den diese Intervention – ungeachtet ihres therapeutischen Zwecks – wird ohne die Zustimmung der zukünftigen Person durchgeführt und daher stelle sie einen Eingriff in die künftige Autonomie und Autonomiefähigkeit dar (Pugh, 2015; Ormond et al., 2017). Zudem können Keimbahnintervention beim Menschen nicht mehr rückgängig gemacht werden, sodass die entsprechenden genetischen Modifikationen an sämtliche nachfolgende Generationen weitergegeben würden, womit nicht nur die Autonomie und Autonomiefähigkeit einer Person beeinträchtigt wäre, sondern auch die aller nachfolgenden Generationen (Carroll und Charo, 2015; Evitt, Mascharak und Altman, 2015).

Bzgl. des Patientenwohls heben die Befürworter einer klinischen Anwendung insbesondere hervor, dass Keimbahninterventionen die beste Möglichkeit darstellten, im Falle dominant vererbbarer monogener Erkrankungen wie Chorea Huntington, ein gesundes Kind zu bekommen. Anders als bei der pränatalen oder Präimplantationsdiagnostik müssten sich die

Eltern nicht für oder gegen ein Kind entscheiden, sondern könnten das potentielle Kind schon durch Keimbahnintervention vor der Implantation behandeln (Gyngell, Douglas und Savulescu, 2017).

Aus sozialetischer Perspektive kritisieren einige Autor*innen den Umstand, dass mit Keimbahninterventionen die Gefahr eugenischer Praktiken einhergehe. Die Prämissen der klassischen eugenischen Bewegung, die einerseits darauf abzielte, die Häufigkeit von sozial wünschenswerten Genen zu erhöhen, und andererseits mit Druck und Zwang im kollektiven Interesse die Häufigkeit von unerwünschten Genen zu verringern, sehen die Befürworter der Keimbahninterventionen aber heute als nicht mehr gegeben an. Mit dem Verweis auf die (westlichen) Gesundheitssysteme, die zwischen therapeutischen Behandlungen und eugenischen Praktiken genau zu unterscheiden wüssten, werden die Bedenken relativiert (Powell, 2015; Rüttsche, 2017).

Danebenstehen Fragen der Gerechtigkeit im Mittelpunkt der sozialetischen Debatte. Eine Keimbahnintervention sei bezüglich der Kosten im Vergleich zu anderen Reproduktionsmaßnahmen wie IVF und PID zu bewerten. Schließlich wird mit Blick auf innergesellschaftliche und internationale Aspekte in diesem Zusammenhang hervorgehoben, dass Keimbahninterventionen via CRISPR/Cas bestehende Ungleichheiten zwischen sozialen Gruppen und verschiedenen Gesellschaften verstärken würden, da der Zugang angesichts der hohen Kosten des Verfahrens für Patientengruppen ohne hinreichende finanzielle Mittel verwehrt bleiben würde (Baumann, 2016; Ormond et al., 2017).

Vor diesem Hintergrund entwickelt sich ein Trend weg von fundamentalethischen Reflexionen hin zur Abwägung von Risiko-Nutzen-Profilen, welche von einer generellen klinischen Anwendbarkeit der Keimbahnintervention ausgehen, die dem Wohl der Patient*innen dient. Diese Verschiebung der ethischen Argumentationslinien weg von einer wertrationalen Perspektive hin zu einer zweckrational dominierten Begründungsmuster, führt zu einer Neujustierung im Sinne der grundsätzlichen Akzeptanz der CRISPR/Cas-Technik auch in Bezug auf die Keimbahninterventionen. Die ethischen Herausforderungen, die damit einhergehen, können nicht in Gänze mit der Auseinandersetzung von Risiken und Nutzen abgedeckt werden.

3.4.3. Generierung befruchtungsfähiger Keimzellen aus ausdifferenzierten somatischen Zellen

Um Keimzellen aus ausdifferenzierten, sog. adulten somatischen Zellen, zu gewinnen, z. B. aus Hautzellen, können diese in einen Zustand der Pluripotenz reprogrammiert werden. Der japanische Forscher Shinya Yamanaka und sein Team haben 2006 die Grundlagen für eine solche Reprogrammierung gelegt (Takahashi und Yamanaka, 2006). Nach einem Jahr gelang es zeitgleich und unabhängig voneinander zwei Teams, das Verfahren an menschlichen Zellen anzuwenden und humane induzierte Stammzellen (hiPS-Zellen) zu generieren (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007). Für die klinische Implementierung für therapeutischer Zwecke haben die hiPS-Zellen gegenüber humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) den Vorteil einer spendereigenen (autologen) Transplantationsoption, wodurch sich das Risiko einer Immunabwehr vermeiden ließe (Lin et al., 2011).

Zehn Jahre später (2016) gelang es dem japanischen Forscher*innenteam um Katsuhiko Hayashi, befruchtungsfähige Eizellen aus adulten Zellen von Mäusen für deren Fortpflanzung zu entwickeln (Hikabe et al., 2016; Zhou, et al., 2016). Das Neue an diesem Verfahren ist, dass die aus somatischen Zellen gewonnenen Keimzellen (IVG) im Labor reifen und befruchtet werden, was bedeutet, dass der gesamte Fortpflanzungsprozess bis zum Embryonalstadium in vitro nachgebildet werden kann (Hikabe et al., 2016). Die bisherigen Verfahren der assistierten Reproduktion sind alle abhängig von Eizellen und Spermien, die im menschlichen Körper herangereift sind. Die (menschliche) Fortpflanzung würde mittels IVG unabhängig von den notwendigen körperlichen Vorgängen vollzogen werden und würde somit die assistierte Reproduktion auf eine neue Ebene heben (Rolfes, Bittner und Fangerau, 2018). Sowohl die Grundlagenforschung als auch die Optionen der assistierten Reproduktion würden durch die Möglichkeit artifiziell generierter Gameten verbessert werden können. Ebenso dürfte sich die Zusammensetzung der Patientenklientel in den Kinderwunschpraxen erheblich verändern, da homosexuelle Paare, postmenopausale Frauen, Mädchen im Stadium der Prämenarche, Einzelpersonen sowie Personengruppen erstmals die Option erhielten, mithilfe der IVG-basierten Reproduktion genetisch verwandte Kinder zu zeugen (Suter, 2016).

3.4.3.1. Ethische Implikation der In-vitro-Gametogenese: Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2019). Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. Eine

ethische Perspektive. Gynäkologe, 52, 305–310. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3>; Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F., Fangerau, H. (2022). In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 272, 247–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038>

Der in die Dissertation einfließende Beitrag „In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective“ (Rolfes et al., 2022) behandelt die physischen, psychologischen und soziologischen Faktoren, die in der Bewertung eine ethische Relevanz haben, wenn IVG bei Frauen in einem fortgeschrittenen reproduktiven Alter zwecks Fortpflanzung angewendet wird. Ein weiterer für die Dissertation relevanter Artikel „Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. Eine ethische Perspektive“ geht auf die professionsethischen Aspekte einer möglichen klinischen Einführung von IVG ein.

Den Kernpunkt der potenziellen klinischen Anwendung des IVG-Verfahrens zum Zweck menschlicher Reproduktion bilden die ethisch relevanten Aspekte bezogen auf die jeweiligen oben genannten Gruppen (Mertes, 2014; Suter, 2016; Smajdor, Cutas und Takala, 2018). Positiv etwa wird eine mögliche Anwendung von IVG für homosexuelle Paare und teilweise für postmenopausale Frauen im Hinblick auf deren reproduktive Autonomie betrachtet; eine tendenziell kritische Auseinandersetzung findet sich mit der potenziellen Anwendung bei prämenarchen Mädchen, Einzelpersonen und Personengruppen, die sich gemeinsam reproduzieren möchten. Im Fall der prämenarchen Mädchen mit Kinderwunsch wird die Befürchtung geäußert, dass diese aufgrund ihres Alters weder die physische noch die psychische Reife besitzen, um sowohl die Schwangerschaft als auch ihre Rolle als Elternteil suffizient zu bewältigen. Im Falle der Einzelpersonen, die sich mithilfe der IVG nur mit sich selbst reproduzieren möchten, konzentriert sich die Kritik auf mögliche gesundheitliche Risiken, die eine bis dato nicht bekannte Art der Reproduktion für den Fetus bzw. das zukünftige Kind mit sich bringen könnte. Bei der Frage der gemeinsamen Zeugung eines genetisch verwandten Kindes durch mehrere Personen stehen hingegen beide Seiten im Fokus der kritischen Beurteilung. Im Falle einer solchen Gruppen-Reproduktion mittels IVG werden zunächst künstlich generierte Keimzellen von zwei Personen dazu verwendet, einen Embryo zu erzeugen. Aus diesem wird im nächsten Schritt eine Stammzelle gewonnen, die im Anschluss wiederum in eine Keimzelle umgewandelt wird. Diese Keimzelle wird schließlich mit der Keimzelle einer dritten Person zur Verschmelzung gebracht. Da sich dieses

Verfahren beliebig oft wiederholen lässt und die Zahl der involvierten Personen somit unbegrenzt ist, wird innerhalb der Forschung insbesondere auf mögliche Schwierigkeiten in der Herausbildung einer eindeutigen und stabilen Eltern-Kind-Beziehung hingewiesen, da weder für das Kind noch für die Erzeuger offensichtlich sein dürfte, wer in einem solchen Fall die primären Bezugspersonen für das Kind sein sollten (Mertens, 2014; Suter, 2016; Cutas und Smajdor, 2017).

Eine 2018 durchgeführte repräsentative Umfrage in Belgien zur Einstellung der Bevölkerung zu IVG ergab, dass mehr als drei Viertel der Befragten die Anwendung der IVG bei heterosexuellen Paaren und mehr als 60 % bei homosexuellen Paaren, um ein mit beiden Partnern genetisch verwandtes Kind zu bekommen, befürworteten (Mertens et al., 2021). Die Hälfte der Befragten (51 %) äußerte sich positiv gegenüber einer Reproduktion einer Einzelperson mithilfe IVG, wenn das Kind vollständig mit dem Elternteil verwandt ist. Die Einzelperson liefert sowohl die Eizelle als auch die Samenzelle. Im Gegensatz zu den vorherigen Szenarien wird die mögliche Anwendung der IVG bei Frauen im fortgeschrittenen reproduktiven Alter von 62,7 % der Befragten nicht akzeptiert (Mertens et al., 2021). Reproduktionstechnologien wie IVG können Frauen in einem fortgeschrittenem Reproduktionsalter und postmenopausalen Frauen helfen, ihre reproduktiven Bedürfnisse und Vorstellungen zu erfüllen, wobei die Anwendung als Unterstützung der Entwicklung der reproduktiven Autonomie angesehen werden kann. Eine systematische Analyse der potenziellen klinischen Implementierung des IVG-Verfahrens aus ethischer Perspektive – insbesondere im Vergleich zu den angewendeten Methoden wie Eizellspende oder Kryokonservierung von Eizellen als sog. „Social Egg Freezing“ – muss durchgeführt werden.

4. Material, Methoden, Ergebnisse

4.1. Publikation 1

Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2019). Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. *Der Gynäkologe*, 52, 305–310. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3>

Gynäkologie 2019 · 52:305–310
<https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3>
 Online publiziert: 15. Januar 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2019

Redaktion

T. Fehm, Düsseldorf
 L. Kiesel, Münster
 R. Kimmig, Essen
 N. Maass, Kiel



CrossMark

In-vitro-Gametogenese – neue ethische Herausforderungen

Seit es einem japanischem Forscherteam gelungen ist, aus induzierten pluripotenten Mäusestammzellen (iPS-Zellen) in vitro Keimzellen zu gewinnen, aus denen sich lebensfähige Mäuse entwickelten [11], wird in den internationalen Massenmedien unter Überschriften wie „Wir pellen Eizellen aus der Haut“ [16] über die Folgen dieses Verfahrens diskutiert. So titelt etwa der Guardian zu der als „in vitro gametogenesis“ (IVG) bezeichneten Technik: „New fertility procedure may lead to ‚embryo farming‘, warn researchers“ [22]. Dort wird zudem von einer potenziellen Selektion „idealer“ Kinder berichtet [22]. In der TAZ wiederum wird hervorgehoben, dass zukünftig „ein Mensch sowohl ‚Vater‘ als auch ‚Mutter‘ eines Kindes“ [14] sein könnte.

Obwohl sich das Verfahren noch in einem experimentellen Stadium befindet, weist die Entwicklung von künstlichen Gameten in Richtung einer zukünftigen klinischen Anwendung [9]. Die IVG bietet das Potenzial, irgendwann aus humanen adulten Zellen humane induzierte Stammzellen (hiPS-Zellen) gewinnen und diese wiederum nutzen zu können, Keimzellen für die humane Reproduktion herzustellen. Nicht nur Tageszeitungen thematisieren diese neuen Potenziale, sondern auch die Fachliteratur setzt sich aus verschiedenen Perspektiven mit ihnen auseinander, denn die IVG stellt die Reproduktionsmedizin vor einen neuerlichen, tief-

Vasilija Rolfes · Uta Bittner · Heiner Fangerau

Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis

Eine ethische Perspektive

greifenden Wandel, der auch ethische Problemstellungen mit sich bringt: Diese beziehen sich auf das Wohl der durch IVG erzeugten Kinder ebenso wie auf das Prinzip der reproduktiven Autonomie [2, 23]. Die enorme Sprengkraft zeigt sich insbesondere in der Idee, die IVG mit In-vitro-Fertilisation (IVF), intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI), Leihmutterchaft und Präimplantationsdiagnostik (PID) zu kombinieren, wenn eine Kombination mehrerer Techniken dazu führen kann, dass Personen genetische Eltern werden könnten, ohne davon Kenntnis zu haben [5].

» Über mögliche Konsequenzen der IVG ist eine Debatte zu initiieren, bevor die Technik etabliert ist

Im Folgenden wollen wir zentrale Auswirkungen für die Praxis der Reproduktionsmedizin skizzieren und diejenigen elementaren Fragen zu ethischen Regelungsbedarfen formulieren, die unserer Ansicht nach einer breiten gesellschaftlichen Debatte bedürfen. Dabei beschreiben wir zunächst, inwiefern die IVG über die bisher etablierten assistierten Reproduktionstechniken (ART) hinausgeht. Anschließend zeigen wir beispielhafte Szenarien auf, die verdeutlichen sollen, in welcher Weise Reproduktionsmediziner und Frauenärzte mit den Auswirkungen der IVG konfrontiert werden könnten. Wir weisen dabei explizit darauf hin,

dass es sich zum derzeitigen Zeitpunkt lediglich um Denkeperimente handelt. Unser Anliegen ist es, eine Debatte über die erwünschten bzw. nicht erwünschten Konsequenzen der IVG für die ärztliche Praxis zu initiieren, bevor die Technik etabliert ist, um vorausschauend auch eine Diskussion über ethische Richtlinien zum Umgang mit IVG in der reproduktionsmedizinischen Praxis anzustoßen.

Was ist das wirklich Neuartige bei der IVG?

Artifizielle Insemination (AI), IVF, Samenspende oder die (in Deutschland nicht erlaubte) Eizellspende sind, ähnlich wie die PID, das „social egg freezing“ (SEF) oder die (in Deutschland nicht erlaubte) Leihmutterchaft, bereits heute angewendete Reproduktionsverfahren. Dieses Spektrum an Optionen könnte nun durch die Möglichkeit erweitert werden, aus adulten Hautzellen Keimzellen und entsprechend Embryonen gewinnen zu können. Jede Hautzelle, so ließe sich überspitzt formulieren, besäße somit das Potenzial, in eine fortpflanzungsfähige Keimzelle transformiert zu werden.

Mit dieser Option wäre es möglich, den Einsatz der kritisch diskutierten Nutzung von embryonalen Stammzellen in Forschung und klinischer Anwendung, die mit dem Embryonenverbrauch einhergeht, zu umgehen [21]. Außerdem könnte sich im Bereich der Behandlung von physischer Infertilität, z. B. für krebserkrankte Frauen, die aufgrund einer Chemo- und Strahlentherapie ihre

ovarielle Funktion verlieren, eine neue Möglichkeit zur Gewinnung eigener Eizellen ergeben. Auch Männern, die keine Samenzellen bilden können, wäre mittels IVG die Möglichkeit gegeben, Samenzellen aus ihren Hautzellen herstellen zu lassen.

Ferner bietet das IVG Verfahren eine Möglichkeit, homosexuelle Paare zu genetischen Eltern zu gleichen Teilen zu machen, indem etwa bei 2 Frauen eine von beiden die Eizelle beiträgt, während die andere aus ihren Hautzellen eine Samenzelle generieren ließe [15]. Beide Frauen wären dann genetisch Eltern des so entstehenden Kindes, wobei die gängigen Begrifflichkeiten wie genetische „Vaterschaft“ und „Mutterschaft“ ggf. nach neuer Interpretation verlangt [23].

Auch alleinstehende Personen ohne Partner könnten gleichfalls – ohne auf fremde Keimzellspenden angewiesen zu sein – genetisch eigene Kinder bekommen. Diese nur auf einen Genträger reduzierte Variante der Fortpflanzung wird bereits im wissenschaftlichen Diskurs unter dem Begriff der „solo in vitro gametogenesis“ (Solo-IVG) diskutiert [23]. Bei der Solo-IVG oder auch „solo reproduction“ wäre nur ein Mensch zugleich genetischer Vater und genetische Mutter eines Kindes, kein weiteres „genetisches Elternteil“ wäre beteiligt. Auch hier bedürfte es einer mindestens begrifflichen Neudefinition der Elternschaft [6, 23].

Am anderen Ende der Skala wäre zudem die Beteiligung von mehr als 2 genetischen Elternteilen mit dem Verfahren der IVG vorstellbar. Dieses „multiplex parenting“ [23] wird als „der größte Paradigmenwechsel“ [2] in Gesellschaftskonstellationen bezeichnet: Zum einen könnte durch „multiplex parenting“ die Bildung von Clans verstärkt werden [23], wenn etwa Nachkommen gezeugt werden, die mit mehr als 2 Elternteilen genetisch verwandt sind. Clans, die Verwandtschaftsbeziehungen als Distinktionsmerkmal nutzen, könnten auf diesem Wege Bindungen stärken, die es zuvor nicht gegeben hat [23]. Zum anderen wäre das Überspringen einer ganzen Generation vorstellbar [23]. Bredenoord und Hyun [2] beschreiben das Prozedere wie folgt: Zunächst würden Embryo-

nen in vitro von zwei unterschiedlichen Paaren erzeugt – mittels IVF über eigene Keimzellen oder über Keimzellen aus iPS. Aus diesen Embryonen würden dann embryonale Stammzellen erzeugt, aus denen dann in einem nächsten Schritt Gameten entstünden – woraus sich nach Befruchtung ein neuer Embryo entwickelt. Die beiden Paare hätten dann zu viert ein Kind genetisch gezeugt, von dem sie – in traditioneller Abstammungslesart – die Großeltern wären.

Was bedeutet IVG konkret für die ärztliche Praxis?

Die ethische Legitimation für eine medizinisch assistierte Reproduktion bildete bisher das subjektive Leiden biologisch infertiler heterosexueller (verheirateter oder in festen Partnerschaften lebender) Paare [3]. Mit der Einführung der IVG in die ärztliche Praxis könnte sich die klassische Patientenklintel der reproduktionsmedizinischen und gynäkologischen Praxis verändern. Es könnten homosexuelle Paare, Gruppen von mehr als 2 Personen, die sich gemeinsam reproduzieren wollen, und einzelne Personen das bisher eher von heterosexuellen Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch dominierte Feld der reproduktionsmedizinischen Praxen aufsuchen, um entsprechend den Wunsch nach genetisch verwandten Kindern zu realisieren.

» Notwendig ist die Entwicklung von Orientierungskriterien für die ärztliche Indikationsstellung

Ein Trend zur Veränderung der Personengruppen, welche die ärztliche Praxis aufsuchen, scheint sich bereits abzuzeichnen und schlägt sich in den neuen Richtlinien zu assistierter Reproduktion nieder: In der „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ des Arbeitskreises „Novellierung der (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion“ des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer wird zu Anfang

als Ziel der Reproduktionsmedizin global definiert, den unerfüllten Kinderwunsch zu behandeln [4]. Im Falle der IVG wird die Frage aufgeworfen, wie ein Arzt die Indikation stellen kann. Es erscheint notwendig, Orientierungskriterien für die ärztliche Indikationsstellung zu bilden. Wenn das Leiden an einem unerfüllten Kinderwunsch als ausschlaggebendes Kriterium für die Anwendung von ART – und somit auch von IVG – wegfällt, dann sollten zusätzliche Kriterien für die Indikation für IVG eine Rolle spielen müssen [4].

Wie verändert sich das Arzt-Patient-Verhältnis in der reproduktionsmedizinischen Praxis?

Reproduktive Autonomie und Patientenwohl

Der Respekt vor der reproduktiven Autonomie ist in der modernen Medizin handlungsleitend. In liberalen Gesellschaften wird die Fortpflanzung als eine private Angelegenheit angesehen. Reproduktionstechnologien können durch ihre Anwendung Personen helfen, ihre Reproduktionsbedürfnisse und -vorstellungen zu erfüllen, wobei die Anwendung als Unterstützung der Entfaltung einer reproduktiven Autonomie betrachtet werden kann [20]. Wird der Fokus auf die genetische Verwandtschaft zwischen Eltern und Kindern gelegt (wie dies die Anwendung der IVG impliziert), evoziert dieser Umstand ein bestimmtes Verständnis von reproduktiver Autonomie. Der Jurist und Bioethiker John A. Robertson [18] begründet den hohen Stellenwert der reproduktiven Autonomie damit, dass sie die Befriedigung des grundlegenden biologischen, sozialen und psychologischen Triebs des Menschen, eine genetisch verwandte Familie zu haben, sicherstellt. Robertson folgert daraus, dass alle Versuche unternommen werden müssten, um der reproduktiven Autonomie gerecht zu werden. Dies umfasst beispielweise, dass Menschen mit Kinderwunsch uneingeschränkter Zugang zu Fortpflanzungstechnologien ermöglicht werden sollte [18]. Entsprechend würde dies auch die Nutzung der

V. Rolfes · U. Bittner · H. Fangerau

Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. Eine ethische Perspektive

Zusammenfassung

Hintergrund. Im Jahr 2016 ist es japanischen Forschern bei Mäusen gelungen, aus induzierten pluripotenten Stammzellen Gameten zu gewinnen, die für die Reproduktion mittels des Verfahrens der In-vitro-Gametogenese (IVG) genutzt werden können. Die aktuelle Forschung zu künstlichen Gameten zeigt in Richtung einer potenziellen klinischen Anwendung im Bereich der assistierten Reproduktion beim Menschen, sodass es bereits jetzt einer ethischen Perspektive der ärztlichen Praxis bedarf.

Ziel der Arbeit. Skizziert werden das „Neue“, das eine IVG mit sich bringt, und die möglichen Auswirkungen für die ärztliche Praxis im Kontext der Reproduktion. Insbesondere werden elementare Fragen zu ethischen Regelungsbedarfen formuliert.

Ergebnisse. Durch die Einführung der IVG in die ärztliche Praxis würde sich zunächst der Patientenkreis erweitern: Homosexuelle Paare, Gruppen und einzelne Personen könnten mittels IVG versuchen, ihren Wunsch nach genetisch verwandten Kindern zu realisieren. Mit diesem neuen Patientenkreis werden (neue) ethische Fragestellungen verbunden, die für die ärztliche Praxis relevant sind: Welcher Ansatz der reproduktiven Autonomie sollte im Kontext von IVG zum Tragen kommen? Soll es eine Limitierung der Elternteile geben, die mit dem zukünftigen Kind genetisch verwandt sein dürfen? Wie können eine informierte Zustimmung sichergestellt und die Kostenübernahme gerecht geregelt werden? Welche Maßnahmen sind zu entwickeln, um einer missbräuchlichen

Anwendung der IVG vorzubeugen und worin bestünde dieser Missbrauch?

Fazit. Künftig könnten Reproduktionsmediziner und Gynäkologen mit dem Wunsch ihrer Patienten konfrontiert werden, die IVG in Anspruch nehmen zu wollen. Eine frühzeitige Verständigung über ethische, rechtliche und soziale Folgen ist notwendig, um einen sicheren, gerechten und missbrauchsvermeidenden Umgang mit der IVG in der ärztlichen Praxis zu ermöglichen.

Schlüsselwörter

Arzt-Patient-Beziehung · Patientengruppen · Reproduktionsmedizin · Keimzellen · Elternschaft

The relevance of in vitro gametogenesis for medical practice. An ethical perspective

Abstract

Background. In 2016, a Japanese research team succeeded in generating mice gametes from induced pluripotent stem cells, which can be used for reproduction via the method of in vitro gametogenesis (IVG). Current research on artificial gametes points in the direction of a potential clinical application in the field of assisted reproduction. Before IVG becomes a standard method in reproductive medicine it seems necessary to reflect this new technique from an ethical point of view.

Objective. This article gives an overview of potential scenarios for IVG being used in human reproduction. It focuses on the ethical aspects regarding the physician-patient

relationship as well as emphasizing ethical considerations of how IVG could be misused.

Results. The use of IVG in human reproduction could help homosexual couples, groups or singles to become genetic parents of a child, resulting in scenarios such as solo IVG or multiple parenting. Important ethical questions need to be answered: which concept of autonomy should be addressed? How many parents should be allowed to become genetic parents of a child? Should there be any restrictions? How can informed consent and fair reimbursement be ensured? How could misuse of IVG be prevented?

Conclusion. If IVG becomes a standard method, physicians will be confronted with new patient scenarios and wishes. Therefore, a common understanding of how to handle these new challenges is needed before any implementation of IVG. Ethical, legal and social questions should be addressed in advance in order to develop standard guidelines.

Keywords

Physician-patient relations · Patient groups · Reproductive medicine · Germ cells · Parenthood

IVG umfassen. Ein so ausgestaltetes Verständnis der reproduktiven Autonomie, das das Bedürfnis nach genetisch eigenen Kindern hervorhebt, läuft Gefahr, andere in der medizinischen Tätigkeit relevante ethische Prinzipien zu unterwandern.

Neue Konfliktsituationen werden evoziert, wenn ärztlicherseits Entscheidungen getroffen werden sollen, bei denen zwischen dem Prinzip der Wahrung der reproduktiven Autonomie einerseits und der Wahrung des Patientenwohls andererseits abgewogen werden muss: Oft diskutiert ist etwa das Szenario hochaltri-

ger postmenopausaler Frauen, die mittels ART ihren Kinderwunsch realisieren wollen. Ihre reproduktive Autonomie ist gegen die gesundheitlichen Risiken beim Austragen einer Schwangerschaft sowohl für den Fetus als auch für die Frau abzuwägen. Zudem wird in diesem Kontext die Frage gestellt, ob es dem Kindeswohl dient, wenn eine hochaltrige Frau als kommende Mutter absehbar in jungen Lebensjahren des Kindes sterben wird [23] (dieselbe Frage lässt sich gleichfalls bei hochaltrigen Männern stellen, wird hier aber weniger häufig vor-

gebracht). Das Setzen von Altersgrenzen wiederum kann sowohl individual-ethisch als auch sozialetisch problematisch werden. Ähnlich wie beim SEF oder bei der IVF stellt sich nämlich die Frage, wie eine festgelegte Altershöchstgrenze begründet wird [1].

Ferner steht die Frage im Raum, wer eigentlich bei der IVG der Patient ist. Entscheidungsprozesse im Kontext der Reproduktion erweitern klassische bilaterale Arzt-Patient-Konstellationen um den Fetus. Die Rechte und Schutzansprüche des Feten sowie die Rechte und die

reproduktive Autonomie der schwangere Frau müssen gegeneinander abgewogen werden [19]. Diese Schwierigkeit potenziert sich, wenn sich beispielsweise eine Personengruppe gemeinschaftlich mittels IVG reproduzieren möchte. Es entstehen Abwägungsfragen etwa der Art, wann wessen Wohl und wessen Autonomie in welchem Maße zu berücksichtigen ist, wenn eine multiple Elternschaft angestrebt wird. Auch im Falle einer Solo-IVG muss neben der (auch rechtlichen) Frage, ob eine Frau (oder auch ein Mann) sowohl genetischer Vater als auch genetische Mutter eines Kindes werden darf, das Problem geklärt werden, in welcher Weise solche Konstellationen einer vertraglichen Festlegung zwischen Arzt und Patient(en) bedürfen. Cohen et al. [5] etwa stellen die Frage, ob nicht das Einholen eines expliziten vertraglichen Einverständnisses zur genetischen Elternschaft sinnvoll wäre. Denn im Falle eines Auseinanderbrechens bestehender elterlicher Gruppenkonstellationen könnten nachfolgend bisher nicht gekannte Sorgerechtsstreite entbrennen. Ärzte können hier vom Gesetzgeber klare und eindeutige Vorgaben fordern, um sich vor unüberschaubaren Konfliktsituationen proaktiv zu schützen. Selbst wenn „multiplex parenting“ in Deutschland nicht erlaubt würde, so ist es denkbar, dass Eltern im Ausland diese Behandlungsform in Anspruch nehmen und dann in Deutschland die weitere ärztliche Betreuung der Schwangerschaft wünschen.

» Ärzte können legislative Vorgaben fordern, um sich vor unüberschaubaren Konflikten zu schützen

Mit der IVG könnte sich auch eine neue Dringlichkeit der Frage ergeben, wie Ärzte mit dem Wunsch einer Frau nach einer Schwangerschaft in der Postmenopause umgehen sollten. Analog zur Debatte um die Eizellspende oder um das Einfrieren von Eizellen bei gesunden Frauen (SEF) würden Argumente zur reproduktiven Autonomie und Gleichstellung von Frauen und Männern den Diskurs prä-

gen [10]. Ein weiteres Argument gegen die Verwendung von IVG bei postmenopausalen Frauen wäre, dass die Verlängerung der Möglichkeit, genetisch verwandte Kinder zu bekommen, Stress und Druck für kinderlose postmenopausale Frauen verursachen könnte, schwanger zu werden [8]. In einigen Ländern oder Kulturen besteht beispielsweise ein enormer sozialer Druck für Frauen, Kinder zu gebären [12]. So könnten sich postmenopausale kinderlose Frauen eher gezwungen fühlen, eine IVG aus Furcht vor sozialer Stigmatisierung in Betracht zu ziehen. Vor diesem Hintergrund ist es tatsächlich vorstellbar, dass die reproduktive Autonomie der Frau durch das angebotene Verfahren der IVG unterwandert wird. Die so entstandenen kulturbedingten und einzigartigen Faktoren verlangen einen sensiblen und aufmerksamen Umgang in der ärztlichen Praxis in der Phase der Entscheidungsfindung für oder gegen eine IVG.

Informierte Zustimmung

Die Frage der informierten Zustimmung wirft auch bei der IVG neue ethische Fragen auf. Reproduktionsmediziner sind im Idealfall diejenigen, die die Frau, den Mann oder das Paar mit unerfülltem Kinderwunsch aufklären und non-direktiv beraten. Wie aber gestaltet sich eine informierte Zustimmung bei multipler Elternschaft? In dieser Konstellation sind gleich mehrere Personen involviert, sodass deren jeweils (anteilige?) Berücksichtigung zu klären wäre. Gleichfalls muss diskutiert werden, ob es eine Limitierung der Elternteile geben soll: Soll im Einzelfall entschieden werden, wie viele Elternteile genetisch beteiligt sein dürfen? Oder soll per se eine Grenze gesetzt werden, und, falls ja, wo soll diese gezogen werden? In jedem Fall bedarf es hier einer Begründung, weshalb eine Grenzziehung favorisiert oder eben nicht favorisiert wird. Suter [23] etwa rekurriert in ihrer Begründung auf das Argument des Kindeswohls: Bei einer zu großen Anzahl an beteiligten Eltern könnte das zukünftige Kind genau dann einen Schaden erleiden, wenn aus der großen Elternzahl folgt, dass sich keine engen Bindungen zwischen Kind und den einzelnen Elternteilen ergeben. Enge

Bindungen, so Suter, seien aber für das Kindeswohl unerlässlich, damit es stabile Beziehungen und Vertrauen aufbauen kann.

Gerechtigkeit

Bei der Finanzierung der IVF gab und gibt es große Unstimmigkeiten in Bezug auf die Frage, ob die Finanzierung dieses Verfahrens gerecht gehandhabt wird. So sind das Alter der Personen mit Kinderwunsch und die Anzahl erstattungswürdiger IVF-Zyklen klar definiert. Personen, welche die vorgegebenen Kriterien nicht erfüllen, müssen das IVF-Verfahren selbst finanzieren und erhalten staatlicherseits bzw. von ihren gesetzlichen Krankenkassen keine finanzielle Förderung. Seit dem Gesundheitsmodernisierungsgesetz aus dem Jahre 2004 müssen gesetzlich Versicherte in der Regel für 50 % der Kosten der in Anspruch genommenen medizinischen Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft selbst aufkommen [7]. Dieselben Fragen nach dem Einschluss/Ausschluss zur Übernahme der anfallenden Kosten würden sich auch bei einem angewandten IVG-Verfahren stellen.

Chancengleichheit bezogen auf die Gesamtheit aller möglichen Lebenspläne und -vorstellungen ist dann erfüllbar, wenn Ressourcen gleich verteilt werden bzw. der Zugang zu diesen für alle der gleiche ist [17]. Wenn der Zugang zu IVG aufgrund unterschiedlicher finanzieller Ressourcen von potenziellen Nutzern von IVG ungleich ist, wäre dieser Unterschied zu begründen.

Vorbeugen eines missbräuchlichen Nutzens

Szenarien des Missbrauchs der IVG werden sowohl in den Medien als auch in der wissenschaftlichen Fachliteratur debattiert, häufig mit Rekurs auf Prominente, deren Hautzellen ohne ihr Wissen für eine IVG herangezogen werden könnten (auch unter dem Label „Brad Pitt scenario“ geläufig; [13]). Cohen et al. [5] etwa verhandeln den hypothetischen Fall, dass von einem Individuum ohne dessen Kenntnis und Zustimmung Hautzellen verwendet werden, um aus

selbigen Keimzellen zu entwickeln und ein Kind zu zeugen und auszutragen. Sie fragen, ob dann das Individuum, von dem die Hautzellen stammen, rechtlich gesehen Elternteil des Kindes sei. Oder ob das Individuum vielmehr das Recht habe, trotz genetischer Verwandtschaft nicht als genetisches Elternteil angesehen zu werden. Einverständniserklärungen seitens derjenigen, die via IVG ein Kind genetisch zeugen wollen, könnten hier ein probates Mittel darstellen, um die Arbeit des Arztes abzusichern, so Cohen et al. [5]. Wie dann eventuell auftretende missbräuchliche Fälle in der Rechtsprechung gehandhabt werden, wäre eine aus der juristischen Perspektive zu klärende Kasuistik. Im Kontext von Einverständniserklärungen potenzieller genetischer Elternteile wäre außerdem festzulegen, wie mit dem schriftlich fixierten Wunsch zur Elternschaft von bereits Verstorbenen umgegangen werden sollte [15]. So könnte zum Beispiel eine Frau mit den Hautzellen ihres verstorbenen Ehemannes eine reproduktionsmedizinische Praxis aufsuchen und um eine IVG-Behandlung bitten. Welche rechtliche Grundlage bestünde dann hier?

Es scheint sinnvoll, sich frühzeitig mit solchen hypothetischen Fällen auseinanderzusetzen. Dazu gehört auch die Frage, wie damit umzugehen ist, wenn die Hautzellen von Minderjährigen stammen. Nicht zuletzt zur Absicherung der praktizierenden Ärzte wäre es ratsam, vertragliche Regelungen auszuarbeiten, anhand derer die Anwendung der IVG in der ärztlichen Praxis gehandhabt werden könnte. Es bedarf zudem einer Regelung – analog zu nationalen Samenbanken oder internationalen Eizellbanken – wie die Aufbewahrung der aus induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnenen Keimzellen und der daraus gewonnenen Embryonen zu handhaben ist. Das Szenario eines unendlichen Reservoirs an Keimzellen und Embryonen („embryo farming“) wird in Publikationen skizziert [5]. Nicht zuletzt ist zu klären und zu definieren, ob und in welcher Weise aus Körperzellen Gameten gewonnen werden dürfen, die dann zu Forschungszwecken genutzt werden. Gleichfalls ist im Forschungskontext die Frage zu klären, in welcher Weise der „informed

consent“ auszugestalten und einzuholen ist. Matthews et al. [15] etwa plädieren dafür, dass es keiner spezifischen Zustimmung durch die Spender bedarf, wenn die aus gespendeten Körperzellen gewonnenen Keimzellen allein zu In-vitro-Forschungszwecken genutzt werden und nicht zu Reproduktionszwecken im Sinne einer Embryonengenerierung.

Fazit für die Praxis

- Es ist durchaus vorstellbar, dass in nicht allzu ferner Zukunft Frauenärzt/-innen mit dem Wunsch konfrontiert werden, eine IVG in Anspruch zu nehmen. Diesem Wunsch sollte kompetent begegnet werden können.
- Schon aus Eigeninteresse – etwa zur Vermeidung von rechtlichen Haftungen – sollten sich alle mit Reproduktionsmedizin befassten Personen früh über allgemeingültige, rechtskonforme und gesellschaftlich akzeptierte Leitlinien und Handlungsempfehlungen verständigen, auch und vor allem, um einer möglichen missbräuchlichen Anwendung der IVG vorzubeugen.
- Konkret sind Antworten auf folgende Fragen zu erarbeiten: Wollen die in Deutschland tätigen Reproduktionsmediziner allgemeingültige Grenzen in Bezug auf die Anwendungsmöglichkeiten der IVG ziehen und zeitnah Regelungen implementieren? Oder sollte es jedem Arzt selber überlassen sein, wie und welche Patienten er in welcher Weise bei einem Wunsch nach IVG behandelt und wo er persönlich seine moralischen Grenze(n) zieht?

Korrespondenzadresse

Vasilija Rolfes

Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Gebäude 23.12.04, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Deutschland
Vasilija.Rolfes@uni-duesseldorf.de

Förderung. Der vorliegende Artikel ist Teilergebnis des vom Bundesministerium für Bildung und

Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojekts „Multiple Risiken – Kontingenzbewältigung in der Stammzellforschung und ihren Anwendungen“, Förderkennzeichen: 01GP1606A.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Rolfes, U. Bittner und H. Fangerau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bittner U (2011) Ethische Aspekte der Fertilitätsreservenschaffung bei gesunden Frauen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 71:601–605
2. Bredenoord AL, Hyun I (2017) Ethics of stem cell-derived gametes made in a dish: fertility for everyone? *Embo Mol Med* 9:396–398
3. Bundesärztekammer (2006) (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion – Novelle 2006. *Dtsch Arztebl* 103(20):A1392–A1403
4. Bundesärztekammer (2017) Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion. https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Ass-Reproduktion_Richtlinie.pdf. Zugegriffen: 21. Sept. 2018
5. Cohen IG, Daley GQ, Adashi EY (2017) Disruptive reproductive technologies. *Sci Transl Med* 9. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag2959>
6. Cutas D, Smajdor A (2017) „I am your mother and your father!“ in vitro derived gametes and the ethics of solo reproduction. *Health Care Anal* 25:354–369
7. Deutsches IVF-Register (D-I-R) e. V. (2017) D I R Jahrbuch 2016, Modifizierter Nachdruck aus *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 14: 6–7. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2016d-2.pdf>. Zugegriffen: 21. Sept. 2018
8. Harrison BJ, Hilton TN, Riviere RN et al (2017) Advanced maternal age: ethical and medical considerations for assisted reproductive technology. *Int J Womens Health* 9:561–570
9. Hendriks S, Dancet EA, van Pelt AM (2015) Artificial gametes: a systematic review of biological progress towards clinical application. *Hum Reprod Update* 21:285–296
10. Haker H (2016) Kryokonservierung von Eizellen – Neue Optionen der Familienplanung? Eine ethische Bewertung. *Z Med Ethik* 62:121–132
11. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G et al (2016) Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 539:299–303
12. Landau R (2004) The promise of post-menopausal pregnancy (PMP). *Soc Work Health Care* 40:53–69
13. Lewin T (2017) Babies From Skin Cells? Prospect Is Unsettling to Some Experts. <https://www.nytimes.com/2017/05/16/health/ivg-reproductive-technology.html>. Zugegriffen: 10. Sept. 2018
14. Löhr L (2016) Männer können Mütter werden. <http://www.taz.de/!5346042/>. Zugegriffen: 23. Sept. 2018
15. Matthews DJ, Donovan PJ, Harris J, Lovell-Badge R, Savulescu J, Faden R (2009) Pluripotent

- stem cell-derived gametes: truth and (potential) consequences. *Cell Stem Cell* 5:11–14
16. Müller-Jung J (2016) Wir pellen Eizellen aus der Haut. <http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/die-haut-als-eizellspender-reproduktionsmedizin-im-science-fiction-modus-14486024.html>. Zugegriffen: 10. Sept. 2018
 17. Rawls J (2005) Eine Theorie der Gerechtigkeit. Suhrkamp, Frankfurt am Main
 18. Robertson JA (1994) Children of Choice. Freedom and the New Reproductive Technologies. Princeton University Press, Princeton
 19. Rolfes V (2016) Abwägungsprozesse im Vorfeld der (neuen) nicht-invasiven Pränataltestung (NIPT). In: Rauprich O, Jox R, Marckmann G (Hrsg) Vom Konflikt zur Lösung. Ethische Entscheidungswege in der Biomedizin. Mentis, Münster, S 315–332
 20. Rolfes V (2018) Aspekte der Gerechtigkeit in der pränatalen Diagnostik am Beispiel der nicht invasiven pränatalen Tests. In: Steger F, Orzechowski M, Schochow M (Hrsg) Pränatalmedizin: Ethische, juristische und gesellschaftliche Aspekte. Verlag Karl Alber, Freiburg, München, S 52–67
 21. Rolfes V, Bittner U, Fangerau H (2018) Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem? In: Zenke M, Marx-Stölting L, Schickl H (Hrsg) Stammzellforschung: Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden, S 153–178
 22. Sample I (2017) New fertility procedure may lead to 'embryo farming', warn researchers. <https://www.theguardian.com/science/2017/jan/11/new-fertility-procedure-may-lead-to-embryo-farming-warn-researchers-in-vitro-gametogenesis>. Zugegriffen: 10. Sept. 2018
 23. Suter SM (2015) In vitro gametogenesis: Just another way to have a baby? *J Law Biosci* 3:87–119

Wie sich Brustkrebszellen mit Fett füttern und dadurch vor dem Zelltod schützen

IfADo-Forscherin Dr. Cristina Cadenas hat mit ihrem Team einen Mechanismus entdeckt, wie sich Brustkrebszellen selbst mit Nährstoffen versorgen und sich gleichzeitig einen Überlebensvorteil sichern. Je stärker dieser Überlebensmechanismus ausgeprägt ist, desto höher ist das Risiko für einen negativen Krankheitsverlauf. Die Ergebnisse wurden aktuell im „International Journal of Cancer“ veröffentlicht.

Fett als Zellschutz vor freien Radikalen

Unter Einfluss von Stress setzen einige Brustkrebszellen zur Versorgung mit Fett auf das Enzym Endotheliale Lipase G (LIPG). Dazu stellen die Brustkrebszellen LIPG her, schleusen es an die äußere Zellmembran und können dadurch komplexe Fette aus dem Blutkreislauf abfangen und verstoffwechseln. Auf diese Weise füttert LIPG die Brustkrebszelle mit „mundgerechten“ Fettsäuren. Gleichzeitig schützen sich die Brustkrebszellen mit Hilfe des LIPG gezielt vor schädigenden Einflüssen durch oxidativen Stress. Oxidativer Stress bezeichnet eine ungünstige Stoffwechsellage mit vielen Sauerstoffradikalen, die durch Stoffwechselprozesse oder durch externe Faktoren entstehen, wenn etwa Umweltgifte in den Körper gelangen. Das kann Zellen schädigen oder gar töten. Cadenas und ihr Team konnten den Schutzmechanismus gegen Zelltod belegen, in dem sie das LIPG-Gen deaktivierten, sodass die Brustkrebszellen kein LIPG herstellen konnten. Ohne LIPG starben viele der Zellen unter dem Einfluss von oxidativem Stress.

Je mehr LIPG desto höher das Risiko für weitere Metastasen

Die Forschenden konnten zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem sehr hohen LIPG-Gehalt des Tumors und der metastasenfren Zeit der Patientinnen nachweisen. „Je mehr fettspaltendes Enzym produziert wird, desto höher ist das Risiko für weitere Metastasen“, erklärt Molekularbiologin Cadenas vom IfADo (Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund). Sie vermutet: „Das könnte daran liegen, dass LIPG die Brustkrebszellen vor oxidativem Stress schützt und überlebensfähiger macht“. Dieser Zusammenhang wurde in Daten von Patientinnen beobachtet, bei denen der Primärtumor zunächst chirurgisch behandelt

wurde und bei denen keine Metastasen in den Lymphknoten vorhanden waren. Ob eine Deaktivierung von LIPG oder eine Blockierung der Fettversorgung als therapeutische Maßnahme bei Brustkrebs in Frage kommt, muss jedoch noch erforscht werden.

Originalpublikation:

Cadenas, C., Vosbeck, S., Edlund, K., Grgas, K., Madjar, K., Hellwig, B., Adawy, A., Glotzbach, A., Stewart, J. D., Lesjak, M. S., Franckenstein, D., Claus, M., Hayen, H., Schriewer, A., Gianmoena, K., Thaler, S., Schmidt, M., Micke, P., Pontén, F., Mardinoglu, A., Zhang, C., Käßlerlein, H. U., Watzl, C., Frank, S., Rahnenführer, J., Marchan, R. & Hengstler, J. G. (2019), LIPG-promoted lipid storage mediates adaptation to oxidative stress in breast cancer. *International Journal of Cancer*. doi:10.1002/ijc.32138

4.2. Publikation 2

Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F., Fangerau, H. (2022): In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 272, 247-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038>



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.journals.elsevier.com/european-journal-of-obstetrics-and-gynecology-and-reproductive-biology

In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective

Vasilija Rolfes^{a,*}, Uta Bittner^a, Jan-Steffen Kruessel^b, Tanja Fehm^b, Heiner Fangerau^a

^a Department of the History, Philosophy and Ethics of Medicine, Medical Faculty, University Hospital Dusseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Dusseldorf, Germany

^b Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical Faculty, University Hospital Dusseldorf, Dusseldorf, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Pregnancy at advanced and very advanced age
In vitro gametogenesis
Oocyte donation
Oocyte cryopreservation
Ethics

ABSTRACT

Assisted reproductive technologies (ART) may be supplemented with in vitro gametogenesis (IVG). Although IVG is still experimental the question arises whether IVG offers any moral advantages compared to implemented methods. The aim of the paper is to present the landscape of ethical arguments in favour or against IVG. ART-related ethical issues in relation to reproductive autonomy, health risks for the woman and foetus, the welfare of the future child, the adverse effects of advanced motherhood, gender equality, and justice are similar for IVG, oocyte cryopreservation, and oocyte donation. IVG may have the following advantages: (I) the psychological and physical burden of stimulation and puncture of the oocyte could be avoided; (II) women do not necessarily have to cope with motherhood at young age; (III) ethical doubts associated with oocyte donation would be eliminated; (IV) by using IVG in combination with preimplantation diagnostics, it is more likely to find suitable oocytes or embryos to increase the probability of pregnancy; (V) women would have the opportunity to decide how many oocytes should be generated and how often an attempt should be made to achieve pregnancy. Simultaneously, however, the advent of IVG may lead to new moral disadvantages: pressure on women to give birth at an advanced age or pressure on women to follow 'male' career structures. Additionally, the reimbursement of costs related to IVG is an open question, especially if equal opportunities regarding motherhood are linked to demands for equal access to ART. An early discussion about the ethical, legal, and social consequences for IVG is necessary.

Introduction: In vitro gametogenesis (IVG) for pregnancies at advanced and very advanced maternal age

By the end of the 20th century, the reproductive activity of women has changed in many industrialised countries. This change is characterised by a delay in the age of childbearing, resulting in a transition of the time of first entering motherhood [1]. One explanation for this trend is the spread of contraceptives since the late 1960s, which improved the ability of women to plan their pregnancies [2]. Additionally, the increase of tertiary education of women, and the increase in female employment are seen as initiators for shifting childbearing to a later age [2]. Further explanations include changes in values regarding lifestyle, such as the retreat of marriage, an increasing number of divorces, changes in traditional family models, a tolerance towards voluntary childlessness, and economic decisions [3]. Simultaneously, technological advances in assisted reproductive technologies (ARTs) have been developed, which can be offered to women at an advanced (>35 years),

or even at a very advanced reproductive age (>45 years). Oocyte cryopreservation and donation are two of the main therapeutic approaches that help to circumvent age-related difficulties in conception due to a declined ovarian reserve or aged oocytes [4,5]. In the future, ART technologies may be supplemented with in vitro gametogenesis (IVG). Although IVG is still at a very early stage of development, several research groups have already shown that artificial gametes can not only be derived from stem cells, but that they can also be used for reproduction in a mouse model [6,7]. A Japanese research team succeeded in generating gametes from induced pluripotent stem cells in mice [7], which can potentially be used for reproduction by IVG and can be used to avoid the ethical controversy around human embryonic stem cells in the case of usage for human reproduction.

In this paper, we aim to critically evaluate the ethical implications of a possible implementation of IVG for women at advanced and very advanced age. Even though IVG is still an experimental method, it is important to conduct an ethical mapping, because research is justified

* Corresponding author.

E-mail addresses: vasilija.rolfes@hhu.de (V. Rolfes), Uta.Bittner@uni-duesseldorf.de (U. Bittner), jan-steffen.kruessel@med.uni-duesseldorf.de (J.-S. Kruessel), tanja.fehm@med.uni-duesseldorf.de (T. Fehm), heiner.fangerau@hhu.de (H. Fangerau).

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038>

Received 29 July 2020; Received in revised form 8 July 2021; Accepted 25 March 2022

Available online 28 March 2022

0301-2115/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

by, and directed towards, a potential clinical implementation. Considering the notion that IVG could possibly be used for women at advanced and very advanced age to fulfil their desire to conceive a genetically related child, we will contextualise IVG in terms of the ethical debate regarding existing reproductive methods used to postpone motherhood and we will analyse possible moral consequences.

The well-known debate: Pros and cons of pregnancies at advanced and very advanced age

Arguments in favour of motherhood at an advanced age are usually based on gender equality. Due to increased life expectancy, women in the western societies lose their fertility relatively early, and the time-frame for women for family-building and reproduction is relatively limited compared to men, who can theoretically reproduce as often as they want during their entire lifespan [8]. Motherhood remains an obstacle to the economic equality of women because of the following factors: parental leave uptake, the workplace, and economic pressures [9–11]. Thus, the idea is that by postponing motherhood to a later age, women and men could have equal opportunities for education, planning their career, and being competitive in jobs at younger ages [11]. Reproductive technologies can in that way contribute to gender equality.

Reproductive autonomy (i.e. reproductive freedom or procreative liberty) is one of the most important ethical issues in the field of reproduction [12]. For women in particular, reproductive autonomy can be understood as a negative right, which means that women have the right to physical integrity and to follow their life plans regarding pregnancies [13]. John A. Robertson's grants reproductive autonomy presumptive primacy, because the ability to reproduce or not is of central importance for personal identity, to dignity, and to the meaning of one's life. He concludes that all attempts must be made to meet the presumptive primacy, meaning that everybody has access to technologies and resources that can prevent or promote reproduction [14]. In this understanding, it could be concluded that IVG should be clinically implemented when the technology is mature enough to enable women at advanced and very advanced age to conceive a (genetically related) child whenever they want to reproduce.

Other authors argue that the reproductive autonomy of women at advanced and very advanced age may conflict with other ethically relevant principles, such as the principle of avoiding harm to the women involved or the welfare of the future child. Women at advanced and very advanced age are more likely to suffer from hypertension, diabetes, and heart disease during pregnancy. Additionally, they are at higher risk of obstetric complications, such as intrauterine growth restriction of the foetus, preterm labour, pre-eclampsia, and other complications of pregnancy and childbirth [4,15–17].

Regarding the welfare of the future child a common objection against motherhood at an advanced age and very advanced age is that older people are likely to be physically less robust and lack stamina to meet children's needs [18]. Others authors argue, that especially women at very advanced age are likely to be unable to maintain a long parental relationship. Having mothers old enough to be their grandmothers could have an adverse psychological and social effect on children. Furthermore, the child could become an orphan at a young age [17].

These arguments are countered by a review showing that pregnant women at advanced ages, since the end of the 20th century and in the early 21st century, had better health behaviours during their pregnancies, were more socioeconomically advantaged, and had more satisfaction after childbearing. Furthermore, the children of older parents or mothers seem to have better health and educational outcomes in industrialised countries [19]. It should be noted that this may not always be the case since a potential bias might be the higher socioeconomic status of mothers of advanced and very advanced age, and that younger women are generally in better physical and health condition.

Reproductive autonomy is a highly regarded value in liberal

societies. Barriers to access to ARTs, such as costs, may limit a woman's reproductive autonomy [12] and, as a result, may negatively affect her psychological well-being. Thus, it becomes a question of justice whether public healthcare should cover fertility treatment with oocyte cryopreservation and oocyte donation and if a difference should be made between fertility treatment for medical reasons and non-medical (social) reasons. Arguments against public financing include that age-associated fertility decline and loss are a natural process, and, therefore, the reimbursement of treatment costs for oocyte cryopreservation and oocyte donation for woman at advanced and very advanced maternal age should not be the duty of public or mandated healthcare insurance [20]. Another reason for non-reimbursement could be the increasing perinatal and postnatal health risks [15,17] that may incur extra costs for health insurance when women at advanced and very advanced maternal age successfully conceive.

Another problematic issue is the routinization of ART for older women potentially creating norms in society and workplaces, which may pose pressure on younger women to postpone childbearing [21]. This normalization of ART in higher ages could, to a certain extent, limit women's choices.

This well-known ethical debate, with all its pros and cons of oocyte cryopreservation or donation, applies equally to IVG. Since technologies are already being used for reproduction at advanced ages, it is worth considering whether the potential use of IVG might bring about further moral aspects or influence the ethical evaluation regarding the use of ARTs at an advanced age.

Potential advantages of using IVG for women at advanced and very advanced age

With the potential use of IVG, it would be possible to circumvent several ethical challenges of oocyte cryopreservation and oocyte donation:

- (I) With IVG, neither women using oocyte cryopreservation nor women donating oocytes have to undergo the ovarian stimulation procedure needed to collect oocytes. For instance, ovarian hyperstimulation syndrome, which is a possible complication that may result in life-threatening events [22], can be avoided.
- (II) If the possibility of using IVG for reproduction becomes a clinical reality, women would not necessarily have to plan at a younger age when they want to have children, and whether they need to ensure that their fertility can be preserved. Women opting for oocyte cryopreservation have to decide in their younger years to preserve their fertility and to have oocytes retrieved while they are young to improve the probability of becoming pregnant with a genetically related child in their later years. This might be on the one hand a time-consuming and complex decision-making process about future life plans. Moreover, it can be a financial and physical burden. On the other hand, in the case of IVG, it is not yet clear, whether the age of the somatic cells (that are reprogrammed into pluripotent stem cells and then differentiated into gametes) influences the quality of the gametes, as induced pluripotent cells retain the residual epigenetic memory of the somatic cells from which they originate and, additionally, they include genomic and mitochondrial DNA mutations [23]. If this were the case, women at a younger age would have to deal with issues similar to oocyte cryopreservation: Firstly, the burden of having to think about future reproduction; secondly, the burden of obtaining cells (where obtaining oocytes is much more burdensome than obtaining somatic cells); thirdly, costs of preserving obtained cells and, fourth, the risk of not achieving pregnancy later.
- (III) The health and possible emotional burdens for the oocyte donor [24] may be bypassed by using IVG. It is also possible to imagine a rare situation, which could cause a special emotional burden for

the donor, in case when donor donated as women without children and later discovers she is not able to conceive herself. Also there might be an emotional impact on the donor offspring not knowing his/her genetic mother or learning that they may have multiple genetic siblings [24]. The advantage here for women at advanced and very advanced age using IVG would probably be that they do not have to critically examine these aspects and do not have to deal with this potential emotional burden, if the woman has the possibility to use IVG.

- (IV) Some concerns about stimulation may be circumvented by using IVG. The number of oocytes retrieved and available for fertilisation is limited and sometimes, especially with advanced age or reduced ovarian function, more stimulation cycles are required, and as a consequence the time to achieve a pregnancy might be longer using a stimulation procedure [5]. On the contrary, by using IVG, an arguably unlimited number of oocytes could be generated, especially from induced pluripotent cells [25]. Therefore, two aspects might arise: pregnancy might be achieved more quickly because women would be more likely to have viable oocytes; and more genetic tests and embryo selection via blastocyst-stage preimplantation genetic testing could be performed in order to find the most suitable blastocysts. This might decrease the likelihood of a genetically abnormal pregnancy [26].
- (V) A greater number of oocytes may lead to greater decision capacity of women. Because women do not have to limit themselves to the number of oocytes that are retrieved in the process of oocyte cryopreservation or oocyte donation so women may have to decide for themselves how many oocytes should be generated and how often an attempt should be made to achieve pregnancy.

Discussion: Could IVG be more convenient?

The idea of using IVG for women at an advanced or very advanced age to achieve a pregnancy, evokes the need of balancing the ethical arguments in favour of and against of this method in order to avoid possible harm to women in potential clinical implementation. The potential use of IVG may cause stress and put pressure on childless women at advanced and very advanced age to conceive a genetically related child to justify their social role as mother and avoid social stigma [16,27,28]. Additionally, IVG could be interpreted as a means of forcing women into ‘male’ career structures. The risk must not be neglected, that the simple availability of such a method could increase pressure on women to prioritise paid work; therefore, the acceptability of motherhood and pregnancy in the workforce could decrease [29]. As a consequence, doubts remain as to whether the decision for women to undergo IVG would really be self-determined. One year after the Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology announced that oocyte cryopreservation was no longer an experimental procedure [30], companies like Facebook and Apple offered oocyte cryopreservation freezing coverage as an employee benefit to female employees [21]. This offer might nudge women to take this benefit for the sake of their career.

However, reproductive freedom, as described above, gains its moral importance partly in the light of the principle of equal opportunity, also in the field of reproduction. In addition, if IVG proves to be a real improvement over the available methods, society has to discuss whether every woman (including those at advanced and very advanced age) should have access to IVG in order to exercise their reproductive autonomy and, thus, to have the equal opportunity to create their future based on their beliefs and values regarding motherhood. The question, whether equal opportunities regarding motherhood are linked to equal access to reproductive technologies, needs a robust and informed discussion. If some women at advanced and very advanced age have no access to IVG because of insufficient financial resources, the question of cost reimbursement regarding IVG must be discussed to avoid unfair

discrimination.

Conclusion

As far as reproductive autonomy as a highly regarded positive right is concerned, IVG places women at advanced and very advanced age (whether or not they gestate the child) in a more similar position to men of the same age, thereby strengthening the equality argument. Even so, this argument does not overcome the legitimate and serious concerns about the health risks to such women and foetuses if they choose to gestate, as well as concerns about the extent of the parenting burden on older parents and the potentially shortened parent–child relationship, especially for peri- and postmenopausal woman. In combination with the trend to postpone childbearing, even if the ethical debate remains controversial, the clinical implementation of IVG at some point and the use of IVG for women at advanced age and very advanced age could become reality. Since the proportion of women at advanced and very advanced age who would require IVG to achieve pregnancy is likely to increase, an early discussion of agreement on the ethical, legal, and social consequences of using IVG for pregnancies for women at advanced and very advanced age is necessary in order to enable safe, just, and non-abusive handling of this in future potentially available medical practice.

Declaration of Competing Interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: **Vasilija Rolfes** has nothing to disclose. **Uta Bittner** has nothing to disclose. **Dr. Krüssel** has nothing to disclose. **Dr. Fehm** reports personal fees from Roche, personal fees from Novartis, personal fees from Pfizer, personal fees from Daichii Sankyo, outside the submitted work. **Dr. Fangerau** has nothing to disclose.

Acknowledgements

Vasilija Rolfes and Uta Bittner report the following GRANT: Working within the project “MURISTEM - Multiple Risks: Coping with Continuity in Stem Cell Research and Its Applications - an Ethical Analysis” funded by the German Federal Ministry of Education and Research (ELSA funding line, grant number 01GP1606A), from 2016–2019. The authors wish to thank their colleague, Fabio De Sio and the anonymous reviewer for helpful comments on earlier versions of this article.

References

- [1] Kaa VDD. On the Societal Impact of Modern Contraception. In: Gijs Beets JS, te Velde Egbert R, editors. *The Future of Motherhood in Western Societies Late Fertility and Its Consequences*. Berlin: Springer; 2011. p. 49–60.
- [2] Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update* 2011;17(6):848–60.
- [3] Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human Reprod Update* 2012;18(1):29–43.
- [4] Wu Y, Chen Y, Shen M, Guo Y, Wen SW, Lanes A, et al. Adverse maternal and neonatal outcomes among singleton pregnancies in women of very advanced maternal age: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1).
- [5] Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, et al. Advanced maternal age in IVF: still a challenge? The present and the future of its treatment. *Front Endocrinol* 2019;10.
- [6] Zhou Q, Wang M, Yuan Y, Wang X, Fu R, Wan H, et al. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell* 2016;18(3):330–40.
- [7] Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539(7628):299–303.
- [8] Dondorp WJ, De Wert GM. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2009;24(8):1779–85.
- [9] Duvander AZ, Ferrarini T, Thalberg S. Swedish parental leave and gender equality. Achievements and reform challenges in a European perspective. *Inst Futures Stud* 2005.

- [10] Miller AR. The effects of motherhood timing on career path. *J Popul Econ* 2011;24(3):1071–100.
- [11] Lemoine ME, Ravitsky V. Sleepwalking into infertility: the need for a public health approach toward advanced maternal age. *Am J Bioethics: AJOB* 2015;15(11):37–48.
- [12] Rolfes V, Schmitz D. Unfair discrimination in prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:27–9.
- [13] Haker H. Harm as the price of liberty? Pre-implantation diagnosis and reproductive freedom. *Ethical Perspect* 2003;10(3–4):215–23.
- [14] Robertson JA. *Children of Choice: Freedom and the New Reproductive Technologies*. Princeton: Princeton University Press; 1994.
- [15] Verma S, Agarwal K, Gandhi G. Pregnancy at 65, risks and complications. *J Hum Reprod Sci* 2016;9(2):119–20.
- [16] Landau R. The promise of post-menopausal pregnancy (PMP). *Soc Work Health Care* 2004;40(1):53–69.
- [17] Medicine ECftASfR. Oocyte donation to postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 2004;82 Suppl 1:S254-5.
- [18] Cutas D, Smajdor A. Postmenopausal motherhood reloaded: advanced age and in vitro derived gametes. *Hypatia* 2015;30(2):386–402.
- [19] Myrskylä M, Barclay K, Goisis A. Advantages of later motherhood. *Der Gynäkologe* 2017;50(10):767–72.
- [20] Borovecki A, Tozzo P, Cerri N, Caenazzo L. Social egg freezing under public health perspective: just a medical reality or a women's right? An ethical case analysis. *J Public Health Res* 2018;7(3):1484.
- [21] Ikemoto LC. Egg freezing, stratified reproduction and the logic of not. *J Law Biosci* 2015;2(1):112–7.
- [22] Zivi E, Simon A, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification. *Seminars Reprod Med* 2010;28(6):441–7.
- [23] Bhartiya D, Anand S, Patel H, Parte S. Making gametes from alternate sources of stem cells: past, present and future. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1).
- [24] Kool EM, Bos AME, van der Graaf R, Fauser B, Bredenoord AL. Ethics of oocyte banking for third-party assisted reproduction: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2018;24(5):615–35.
- [25] Suter SM. In vitro gametogenesis: just another way to have a baby? *J Law Biosci* 2015;3(1):87–119.
- [26] Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertility Sterility* 2019;112(6). 1071-9.e7.
- [27] Harrison BJ, Hilton TN, Rivière RN, Ferraro ZM, Deonandan R, Walker MC. Advanced maternal age: ethical and medical considerations for assisted reproductive technology. *Int J Womens Health* 2017;9:561–70.
- [28] Sharma S, Aggarwal N. In vitro fertilization in older mothers: by choice or by law? *J Midlife Health* 2016;7(3):103–4.
- [29] Petropanagos A. Reproductive 'choice' and egg freezing. *Cancer Treat Res* 2010;156:223–35.
- [30] Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine SfART. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99(1):37–43.

4.3. Publikation 3

Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.*, 83(1), 106–115. <https://doi.org/10.1055/a-1866-2792>

Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective

Künstliche Intelligenz in der Reproduktionsmedizin – eine ethische Betrachtung

OPEN
ACCESS

Authors

Vasilija Rolfes¹ , Uta Bittner^{1,2}, Helene Gerhards² , Jan-Steffen Krüssel³, Tanja Fehm⁴, Robert Ranisch^{5,6} , Heiner Fangerau¹

Affiliations

- 1 Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 2 Institut für Sozialforschung und Technikfolgenabschätzung, Ostbayerische Technische Hochschule Regensburg, Regensburg, Germany
- 3 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 4 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 5 Juniorprofessur für Medizinische Ethik mit Schwerpunkt auf Digitalisierung, Universität Potsdam, Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Potsdam, Germany
- 6 Forschungsstelle „Ethik der Genom-Editierung“, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Medizinische Fakultät, Tübingen, Germany

Key words

artificial intelligence, reproductive medicine, infertility, medical ethics, research ethics

Schlüsselwörter

künstliche Intelligenz, Reproduktionsmedizin, Infertilität, Medizinethik, Forschungsethik

received 23.12.2021

accepted after revision 29.5.2022

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 106–115

DOI 10.1055/a-1866-2792

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Vasilija Rolfes
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin,
Medizinische Fakultät
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf, Germany
Vasilija.Rolfes@uni-duesseldorf.de

 Deutsche Version unter:
<https://doi.org/10.1055/a-1866-2792>.

ABSTRACT

Artificial intelligence is steadily being integrated into all areas of medicine. In reproductive medicine, artificial intelligence methods can be utilized to improve the selection and prediction of sperm cells, oocytes, and embryos and to generate better predictive models for in vitro fertilization. The use of artificial intelligence in this field is justified by the suffering of persons or couples who wish to have children but are unable to conceive. However, research into the use of artificial intelligence in reproductive medicine is still in the early experimental stage and furthermore raises complex normative questions. There are ethical research challenges because evidence of the efficacy of certain pertinent systems is often lacking and because of the increased difficulty of ensuring informed consent on the part of the affected persons. Other ethically

relevant issues include the potential risks for offspring and the difficulty of providing sufficient information. The opportunity to fulfill the desire to have children affects the welfare of patients and their reproductive autonomy. Ultimately, ensuring more accurate predictions and allowing physicians to devote more time to their patients will have a positive effect. Nevertheless, clinicians must be able to process patient data conscientiously. When using artificial intelligence, numerous actors are involved in making the diagnosis and deciding on the appropriate therapy, raising questions about who is ultimately responsible when mistakes occur. Questions of fairness arise with regard to resource allocation and cost reimbursement. Thus, before implementing artificial intelligence in clinical practice, it is necessary to critically examine the quantity and quality of the data used and to address issues of transparency. In the medium and long term, it would be necessary to confront the undesirable impact and social dynamics that may accompany the use of artificial intelligence in reproductive medicine.

ZUSAMMENFASSUNG

Künstliche Intelligenz findet Eingang in alle Bereiche der Medizin. In der Reproduktionsmedizin können Methoden der künstlichen Intelligenz dazu genutzt werden, die Auswahl und Prädiktion von Spermazellen, Eizellen und Embryonen zu verbessern sowie bessere Vorhersagemodelle für die In-vitro-Fertilisation zu generieren. Der Einsatz künstlicher Intelligenz wird durch das Leiden der Personen oder Paare an einem unerfüll-

ten Kinderwunsch gerechtfertigt. Die Forschung zum Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Reproduktionsmedizin befindet sich aber noch in einem sehr frühen experimentellen Stadium und wirft zudem komplexe normative Fragen auf. Forschungsethische Herausforderungen bestehen aufgrund der häufig fehlenden Evidenzen bezüglich der Wirksamkeit entsprechender Systeme sowie aufgrund der erschwerten Bedingungen einer informierten Einwilligung der Betroffenen. Ethisch relevant sind zudem mögliche Risiken für die Nachkommen und die adäquate Aufklärung. Die Chance, einen Kinderwunsch zu erfüllen, wiederum berührt das Patient*innenwohl und den Ermöglichungscharakter der reproduktiven Autonomie. Zuletzt haben bessere Prognosen und mehr Zeit der Ärzt*innen für ihre Patient*innen einen positiven Effekt. Gleichwohl müssen Kliniker*innen mit den Patient*innendaten verantwortungsbewusst umgehen können. Beim Einsatz von künstlicher Intelligenz ist eine Vielzahl an Akteur*innen bei der Diagnose- und Therapiestellung beteiligt, woraus sich Fragen nach Verantwortlichkeiten bei Fehlern ergeben. Gerechtigkeitsfragen stellen sich bezüglich der zukünftigen Kostenerstattung und Ressourcenallokation. Bis zum klinischen Einsatz der künstlichen Intelligenz sind zuletzt die Datenquantität und -qualität kritisch zu betrachten und Fragen der Transparenz zu lösen. Mittel- und langfristig wäre eine Auseinandersetzung mit unerwünschten Effekten und Sozialdynamiken notwendig, die mit dem Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Reproduktionsmedizin einhergehen könnten.

Introduction

Artificial intelligence (AI) is developing rapidly, and AI applications are being implemented in various sectors, including several medical fields [1, 2]. In medicine, complex AI algorithms can be used to analyze large amounts of data with the aim of improving diagnoses, prognoses and preventive measures [3]. In recent years, image data analysis has become a promising area of application, and it has even been suggested that the results generated by AI are superior to the contributions of experts [4]. Moreover, AI is expected to increase the efficacy of workflow processes in hospitals and improve patient monitoring [5].

In reproductive medicine, new areas of application of AI-based methods are being explored. Persons or couples who desire to have children but cannot conceive are often in a life crisis and have a reduced quality of life [6]. An inability to conceive may be viewed as an obstacle that frustrates the generally accepted need to reproduce and care for a child; this may acquire a psycho-existential dimension, as the inability to have children threatens people's existential vision of their future [7]. Over 40 years ago, the birth of Louise Brown marked the start of a new era that offered a new hope to infertile persons and couples, as the possibility of achieving a successful pregnancy via in vitro fertilization (IVF) became a reality [8]. According to some estimates, up to 186 million people worldwide are affected by infertility [9]. The

continued development and improvement of reproductive technologies, which include the cryopreservation of oocytes and embryos, IVF, preimplantation genetic diagnostics (PGD), and the technological option to select preimplantation embryos based on morphokinetic criteria have greatly increased clinical pregnancy rates over the past 40 years [10].

However, several challenges persist. On average, the current probability in Germany of giving birth after a fresh embryo transfer following IVF or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is approximately 24%; the probability when using previously cryopreserved and thawed pronuclear-stage or multicellular-stage embryos is 20%. In essence, despite successful fertilization and cell division only every fourth fresh embryo transfer and every fifth cryo-transfer will result in the live birth of an infant [11]. The age of the oocytes of the woman desiring to have children and the quality of the embryos are the most crucial factors determining whether an IVF treatment would result in pregnancy [11, 12]. Reliable methods that allow a more precise assessment of the quality of oocytes, sperm, and embryos are lacking. While the option of using preimplantation diagnostics prior transferring the embryo to the uterus exists, this approach is ethically controversial. In Germany, it is legal only within certain limits, furthermore, it is technically complex, expensive, and poses the risk of injuring or destroying the embryo [13, 14].

The driving force behind the development of AI-based technologies in reproductive medicine is the intent to improve the treatment and prognosis of infertile patients by taking large amounts of data and combining them to obtain meaningful results [14, 15]. It is in this context that our ethical discussion is relevant. The discussion is framed in part by the needs of persons with an unfulfilled desire to have children, and in part by the use of specific AI technologies to achieve medical goals. The principles of healing, helping, and alleviating, which can be subsumed under the general principle of beneficence, provide the ethical framework for this discussion [16]. Extracorporeal fertilization and selective reproduction (e.g., after PGD) are still considered controversial [17]. Research and the potential integration of AI into clinical care raise complex normative questions with regard to content and procedural issues. Thus, a proactive ethical debate is necessary, even if AI research and the use of AI in reproductive medicine are still in very early experimental stages.

Given this context, we will start by providing a brief outline of the current status of the research and development in this field, followed by a structured ethical analysis of the potential uses of AI-based methods in reproductive medicine. After that, we will discuss the impact of the relevant technologies on the relationship between physicians and their patients. In the conclusion, we will consider possible future developments in AI-driven reproductive medicine and briefly address possible social challenges associated with these trends.

Possible Applications of AI in Reproductive Medicine

In Europe, pregnancy rates and live birth rates for all treatment options vary widely between countries. In 2015, the pregnancy rate following fresh cycles after IVF or ICSI was between 19.6% and 44%, and live birth rates ranged from 10.2% to 40%. The rate of live births after the transfer of frozen-thawed embryos ranged between 12.8% and 37.5% in different European countries [18]. Overall success rates decline sharply as women become older [19]. A retrospective analysis by Stoop et al. of live births after fresh and cryopreserved embryo transfers showed that the average rate per harvested ripe oocyte was 4.47% for women between the ages of 23 and 37 [20]. Therefore, it can be assumed that assisted reproductive medicine could potentially be improved in several areas. Now that AI systems are coming into more general use, it is hoped that the automatic classification of sperm, embryos, and oocytes will be possible, thereby increasing the success rates of IVF [14].

Basics of AI

The definition of AI in the context of this text is as following: using complex algorithms to imitate logical thinking and cognitive functions. Several heterogeneous techniques are included under the umbrella term AI. Machine learning (ML) is a particularly successful AI application. ML identifies patterns between variables in large datasets. Previously unknown correlations can be identified with ML and used to generate new hypotheses and pioneer new areas of research [21]. Most ML approaches can be classified as either

supervised or unsupervised approaches. With supervised ML, labelled training data are used to develop models in which the target result (e.g., a diagnosis) is known. In contrast, unsupervised ML, does not require labeled data. Instead, patterns or aggregations which occur within the data are recognized [22]. Deep learning (DL) is a variant of ML. DL attempts to imitate the functions of the human brain, using different levels of artificial neural networks to generate automatic predictions based on training datasets [21].

Despite several potential pitfalls, a promising clinical approach involves making decisions for infertility patients based on an analysis of a variety of medical data. Reproductive medicine specialists can use ML models to help identify suitable treatments for persons struggling with infertility [22]. We present concrete approaches below.

Selection and prediction of sperm cells

Sperm morphology is a common cause of (partial) infertility in men. Computer-assisted sperm analysis systems are already in use. Nevertheless, the analysis of sperm motility remains difficult due to the clumping of spermatozoa and other contributing factors [23]. Moreover, analyses may vary between laboratories. Finally, in approximately one third of men, no clear aetiology can be identified [24], which means that the cause of their infertility cannot be identified with standard methods [14]. In the future, automatic methods based on image may help obtaining more objective and precise results [14]. Goodson et al., for example, used retrospective data from 425 human spermograms to develop models which identified chromosomal anomalies. Size, total testicular volume, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, total testosterone and ejaculate volume were used as the input data; based on these data, the predictive accuracy for chromosomal anomalies was over 95% [25]. Using data-mining methods, a research team also developed two specific artificial neural networks to predict human sperm concentrations and motility according to environmental factors and the men's lifestyles [26].

Evaluation and selection of oocytes

Successful reproduction, whether spontaneous or assisted, depends significantly on the quality of the oocytes. However, the mechanisms of embryo malformations that develop from oocytes of insufficient quality are not known [27]. Yanez et al. attempted to predict the developmental potential of human oocytes by measuring the viscoelastic properties of human zygotes just a few hours after fertilization without destroying the zygote. They were able to reliably predict viability and blastocyst formation with an accuracy of over 90%, a specificity of 95% and a sensitivity of 75%. The researchers also investigated RNA-sequencing data using a *support-vector-machine classifier* and found that non-viable embryos had significantly different transcriptomes, particularly with regard to the expression of genes important for oocyte maturation [27]. Cavalera et al. observed mouse oocytes during in vitro maturation and took pictures for time-lapse analysis; the obtained data were analyzed using artificial neural networks. They were able to identify oocytes capable or incapable of further development with an accuracy of 91.03% [28].

Evaluation of embryo quality

Saeedi et al. presented the first automatic method to segment two main components of human blastocysts, the trophoctoderm (i.e., the external cell layer of the blastocyst between the 4th and 7th day after fertilization), and the inner cell mass. The two regions are strongly textured and the quality of their textures is quite similar. On imaging, they often look as though they are connected to each other. The automatic identification of both regions facilitates the detailed evaluation of blastocysts. Saeedi et al. reported an accuracy of 86.6% for the identification of the trophoctoderm and 91.3% for the inner cell mass. The aim of their study was to achieve a better understanding of why the transfer of certain embryos results in higher pregnancy rates than the transfer of other embryos [29]. In a study published in 2019, researchers from Cornell University trained a deep-learning algorithm from Google to recognize embryos with high, moderate, or low development potential, measured according to the probability of them successfully implanting after intrauterine transfer. To train the artificial neural networks, they used more than 10000 time-lapse images of human embryos. They additionally developed a decision tree using the clinical data of 2182 embryos, which combined the quality of the embryo with the age of the patient and defined scenarios which are associated with the probability of becoming pregnant. Their analysis showed that the probability of becoming pregnant following the transfer of an individual embryo ranged between 13.8% (age \geq 41 and poor quality) and 66.3% (age < 37 and good quality); this correlated with the results of the automatic evaluation of blastocyst quality and the age of the patient [30].

Predictive models for IVF

Already in 1997, Kaufmann et al. developed a model to predict the probability of successful IVF. For this, they used an artificial neural network with a predictive value of 59%. The research group used four criteria: age of the intended mother, number of oocytes obtained, number of transferred embryos, and whether the embryos had previously been cryopreserved [31]. In a similar study conducted in 2010, the datasets of 250 patients were collected from IVF research centers, fertility clinics and maternity hospitals. To train and test the algorithm, the research group used significantly more criteria (age of the woman, duration of infertility, body mass index [BMI], previous pregnancies, previous operations, endometriosis, fallopian tube problems, ovulation factor, sperm concentration, sperm vitality, number of aspirated oocytes, number of transferred embryos, prior history of miscarriage, and psychological factors) and achieved an accuracy of 73% for their results [32].

In a recent retrospective study, the researchers aimed to determine whether a simple prognostic algorithm could differentiate between couples who require treatment for infertility and couples who can initially be offered less invasive strategies, the couples were divided into groups according to their medical need for IVF treatment and their prognosis for achieving a natural conception. A Kaplan-Meier curve was generated for each group to measure

the probability of conceiving naturally over time and the effect of infertility treatment. The outcome was that for couples with slight or unexplained male infertility, the chance of live birth without treatment and poor prognosis increases significantly, in comparison to couples with a good prognosis. This prediction model provides the opportunity to individualize fertility treatments, thus avoiding unnecessary IVF treatments without affecting the chances of fertility. [33].

Ethical Aspects

A discussion of the ethical aspects implicit in the use of AI in reproductive medicine is presented below. We found that the ethical aspects can be divided into four main areas, as shown in the table (► **Table 1**):

Research ethics

As shown by examples from reproductive medicine research, using AI in medicine opens up new possibilities in clinical applications. However, up to now, even promising developments have rarely been brought to technical maturity, and even fewer have become part of standard clinical practice. In ideal conditions, the methods of medical ML in particular could be highly effective, for example for analysing imaging data. But performance in clinical practice is considerably poorer, which might also be the case for AI-supported imaging analysis of spermograms. This is unsurprising, as the overwhelming majority of studies with AI or ML in medical research are performed in a retrospective setting [34]. Investigations into AI applications also have indicated that the study designs have limitations, creating further difficulty making statements about their effectiveness in the clinical setting [35]. Recently, the dearth of randomized controlled studies (RCT) has led to some criticisms about the validity of existing research and development in the field of medical AI and ML [36].

In recent decades, developments in reproductive medicine such as PGD or ICSI were often transferred directly from laboratories to clinical applications without undergoing a comprehensive review of their effectiveness and safety [37]. Studies in the field of reproductive medicine conducted in humans are particularly sensitive from the standpoint of research ethics and also present very particular challenges. While initially, the intended mother is the person who is directly affected by the study (and, in contrast to her male partner, also bears the majority of physical and psychological burdens), research and expected innovations in the field of assisted reproduction (e.g., AI applications) can result in the birth of offspring. The offspring are inevitably affected by the possible risks of experiments, despite not having had the option to consent to participating in the study. Similarly, potential long-term effects on offspring caused by an experimental procedure performed during assisted reproduction may possibly only be fully understood several years later. This problem is compounded by the ethical questions that arise during the testing of new procedures based on the use or non-use of human embryos.

► **Table 1** Ethical aspects of AI in reproductive medicine.

	Potential opportunities	Potential risks
Research ethics	<ol style="list-style-type: none"> 1. Developing improved treatments for infertility treatment options → increased probability of reproduction 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Difficulties to adequately inform patients/study participants' 2. Long-term monitoring not always possible 3. Unrealistic hopes of study participants 4. Moral status of human embryos
Impact on the chances and autonomy of patients	<ol style="list-style-type: none"> 1. Higher baby-take-home rate 2. Lower therapy discontinuation rates as well as lower physical and psychological stresses 3. Social stigma of childlessness avoided 4. Support of reproductive autonomy 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lack of evidence on effectiveness 2. Insufficient information given to patients/study participants
Physician-patient relationship	<ol style="list-style-type: none"> 1. Personalized information for patients 2. Better therapy options to treat infertility 3. Increases time resources in clinical practice 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informing patients is challenging because of the complexity of algorithms 2. Treatment results for the individual patient are unclear 3. Responsibilities, transparency and trust still not clear
Reproductive justice and chances of access	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lower financial burden 2. Creates a hierarchy of patients according to the probability of success 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No widespread implementation 2. Follow-up costs due to complex technical operation (e.g., maintenance; liability) 3. Access to specialized "repro AI centres"

In all future research into the use of AI in reproductive medicine, providing well-considered information to the intended mother or intended parents will be crucial. It is also important to be aware of unfavourable situations that may arise when providing information to potential mothers or parents: study participants may nurse false hopes or unrealistic expectations when modern, attention-grabbing innovations are being tested. Especially women or couples with a longstanding painful experience of childlessness must be considered as a vulnerable group. As those participating in such studies may feel like this is their "last chance" to fulfil their desire to have a child, special precautions are necessary to ensure that participation is voluntary.

Patients' well-being and autonomy

One of the stated goals of using AI systems in predictive models for IVF is to improve outcomes compared to results obtained using conventional reproductive medicine methods. One measure of such improvements would be a higher baby-take-home rate, i.e., a higher probability that assisted fertilisation will result in a live birth. This could reduce the psychological and the physical suffering of patients. The normative principle of the primacy of the patient's welfare in assisted reproductive medicine includes providing the best-possible suitable treatment, based on objectively measurable medical parameters, and the patient's subjective experience, which involves taking into account of the patient's preferences in the treatment setting and the patient's satisfaction with the treatment. The use of AI technology could, in future, offer benefits in both areas. An analysis of 122 560 treatment cycles in Germany showed that 45 699 patients discontinued therapy after the birth of a child. The remaining 76 861 (62.7%) patients discontinued therapy before they were able to fulfil their desire to have children [38]. A variety of reasons were given for discontinuing

therapy: the absence of transferable embryos due to immature oocytes, the inability to harvest oocytes, failed fertilization attempts, or arrested embryo development. Such factors can discourage patients. Other reasons included no or insufficient response to stimulation, overstimulation syndrome or premature ovulation as well as incorrect administration of hormone injections leading to an unsuccessful course of treatment. Failure to conceive despite undergoing many reproductive medical procedures over a long time is also believed to be one of the reasons why patients discontinue therapy [38]. Other studies have come to similar conclusions and, in addition to these physical and psychological burdens, also have mentioned relationship difficulties and other personal problems as potential reasons for discontinuing treatment [39]. Furthermore, infertility is often tainted by social stigmas such as shame and social exclusion [40, 41]. More effective and faster treatment, which is conceivable in future AI applications, could provide some couples with a technological option to avoid these stresses, at least in partially, and thereby contributing to their well-being.

The use of AI in reproductive medical practice can also be analyzed in the context of patients' reproductive autonomy [42, 43]. Reproductive autonomy is a normative concept and should be understood as the capacity of individuals to decide freely, well-informed and without interference from others about their own reproduction. From this perspective, measures that support and enable patients to exercise their reproductive freedom such as the use of AI in reproductive medicine should ideally be available to everyone who want to have children but cannot [44]. Conversely, limiting reproductive autonomy should only be permissible if the use of new technologies in reproductive medicine would demonstrably result in an harm to the patient or their potential offspring [45]. Reproductive autonomy can also be interpreted as a right of

entitlement, because being able to actuate one's own reproduction or non-reproduction can be viewed as a central aspect of a person's identity. Thus, it could be concluded that attempts must be made to support couples fulfilling their desire to have children [44]. This includes, for example, ensuring that access to and use of future reproductive technologies including AI applications is granted to such couples. However, the risks posed by an unfavourable information situation as outlined in the previous chapter must be avoided to allow patients to fully express their reproductive autonomy in this still experimental field.

Benefits and challenges for the physician–patient relationship

The potential clinical implementation of AI in reproductive medicine will inevitably impact on a lynchpin of the medical practice: the relationship between physician and patient. The use of AI may require reproductive medicine specialists to rethink their professional role, as they are the bridge between the algorithmic output and treatment-relevant decisions [46]. The physician must not only address the biological factors behind the patient's infertility but also patients' particular psychosocial and emotional stresses during treatment, which are well-known and have been demonstrated in studies [47]. In this context, the future use of AI could be beneficial as it will be possible to predict the success rate of individual patients better in terms of their likelihood of becoming pregnant. There is existing data that can be used to make probability statements, for example, based on the age of the woman [48]. However, an optimized and more precise prognosis could provide physicians with the opportunity to ensure patients are better informed and provide appropriate therapy recommendations. An option to optimize the selection of sperm, oocytes, and embryos would allow the treating physician to offer better and more efficient treatment. While the contribution of potential AI applications to such improvements may be minimal, given the stresses of infertility treatment, even those could offer valuable benefits. Moreover, it is hoped that the use of automated support systems in medicine will allow physicians to devote more time to the physician–patient relationship [49].

The potential implementation of AI into reproductive medicine would also place demands on medical staff. On the one hand, they are responsible for collecting and recording personal data including age, weight, and lifestyle information, etc., which will make it possible to train algorithms that could help facilitate pregnancies in the future. However, reproductive medicine specialists must also explain the use of algorithmic decision support systems to their patients and provide them with appropriate information: How can using AI technology have a more positive impact on the respective diagnosis and/or treatment? Is the physician convinced of the benefit of the AI support or not, and why? [50] On the other hand, the medical staff treating patients must ensure that the prognosis, diagnosis or treatment recommendation supported by AI systems do not contravene medical state-of-the-art and their professional judgment [50].

If future AI systems are going to place a greater emphasis on the quality of the gametes and determine their quality, the focus could move away from the individual patient. Predictive analysis

models and the resulting treatment recommendations which are based on large amounts of data may be able to improve the treatment results for specific patient cohorts but they may not be necessarily beneficial for an individual patient. Consequently, these circumstances may come into conflict with the physician's obligation to act in the best interests of every individual patient [51]. Over the course of the various examinations, data collection procedures and analysis, there is a considerable risk that patients could become mere "data subjects" [3] and may not be perceived as persons [3]. Treating physicians must be aware of the potential dynamics involved in the datafication of people and continue to pay attention to the individual patient.

Questions of liability are another problematic area associated with the use of AI. With the increasing digitization of medicine and the use of ML algorithms, new players are increasingly entering the healthcare system [52]. These include tech companies and programmers, who play an important part in developing, training and testing ML systems. If AI applications result in treatment errors and wrong diagnoses, this will raise new questions regarding who is responsible [53]. This problem is compounded by how ML applications can appear to be a type of black box [54]. At times algorithms with a high validity can no longer be explained or the explanations would entail considerable effort or expense. The opacity of AI applications can make medical decision-making more difficult for specialists, as it may be unclear when they can rely on automated systems. The lack of transparency may also lessen patients' trust in relevant AI applications [55]. In addition, human–machine interactions pose certain challenges. Physicians with extensive experience in their field appear to have a greater mistrust of AI systems, while less experienced physicians may place excessive confidence in such systems [56].

Reproductive justice, and access

In Europe, the regulations on the reimbursement of the costs of assisted reproduction are very heterogeneous. Criteria regulating access to reproductive technology, such as age (both of the woman and the man intending to have children), whether the intending parent already has children, or how many treatment cycles the couple or the woman has already had, can differ between countries. In some countries, even female BMI can be a criterion for receiving public funds [57]. There are also considerable differences between countries with regard to the three main cost areas: medication, personnel, and laboratories. In some countries it is also relevant whether the IVF center is publicly funded or a private facility [57]. Hence infertile persons' options for accessing assisted reproductive technology may differ, resulting in social inequalities [58]. In Germany, for example, only 50% of the costs of a maximum of three treatment cycles with IVF or ICSI are covered for persons insured under the German public health insurance scheme, which consists of approximately 90% of the total population. Moreover, there are age limits that further restrict claims for reimbursement: the woman must be between the age of 25 and 39 years and the man between 25 and 49. Given this background, it would appear that access to assisted reproduction differs significantly from access to other healthcare services and that it is closely linked to cultural or moral norms and ideas of justice [59].

The prospect that AI procedures could soon be ready for use in clinical practice raises the hope that it will be possible to offer infertile patients more efficient therapy, which could lead to successful pregnancies and the reduction of the financial burden. However, in addition to these possible positive aspects, it is also important to be aware of other implications. Reducing the costs for individual patients and for the collective payor will only occur if the use of the new technology is efficient and if the AI-based technologies do not involve (disproportionately) higher costs generated by various factors, such as purchase, operation, data processing and storage, maintenance and updating of the model, visualization, the need for skilled operators, rectification of mistakes, possible liability costs, etc. in clinical practice [60]. Furthermore, considering the problem of fairness raises questions about access or barriers to access: while it is debatable whether AI-based systems will soon become part of clinical practice, it can be assumed that they will not be widely available immediately. It is conceivable that only a few reproductive medicine centres will initially include these in their list of services. Patients who do not have access to these centres may have to confront the likelihood their chances of success being lower, and reproductive medicine facilities that are unable to offer these services and do not provide the possible new “gold standard” could suffer a comparative disadvantage in terms of demand for their services. A concentration of AI-based reproductive medicine services in high-tech centres may cause the costs of procedures and measures that are considered necessary or desirable to initially increase. While this dynamic response to the use of AI may represent an advantage for the reproductive autonomy of some individuals, from the perspectives of reproductive justice and of reproductive medicine as a market economy, where healthcare services and costs are financed collectively, this concentration can represent a disadvantage for certain groups of patients with insufficient financial resources or mobility [61]. Hence, when conducted ethical assessments and weighing the consequences of technological change, attention must also be paid to potential barriers to access, issues of availability, and the financing of services.

A further aspect of justice concerns not only the question of costs but also the practical implementation in hospital. Based on critical reflections on the increasing “quantification of the social fabric” and its associated effects [62] it should be considered whether the seemingly more precise measurement of the success rates of pregnancy could lead to a hierarchical categorization of persons requiring treatment and thereby engendering additional inequalities. The literature on the (potential) use of algorithms has raised concerns that algorithms could reproduce existing inequalities through the persons who design the algorithms or the data used to train the algorithms [63, 64]. When weighing the (potential) use of AI in infertility treatments, it is important to consider the question of which data are being used to train the algorithms, ideally to prevent discrimination against certain groups of patients.

Discussion

As in various other medical fields, there are several obstacles and risks associated with the potential use of supporting AI systems in reproductive medicine. It should be noted that AI-based methods in reproductive medicine are still in the early stages of development, making it very difficult to weigh what the actual risks and opportunities could entail. Furthermore, ML models can often not be fully explained and may be perceived as a “black box” [65]. This could result in a certain scepticism among clinicians and patients with regard to the diagnoses and therapy recommendations. The new scenario could result in patients feeling helpless when confronted with the use of non-transparent tools and automated decision-making processes that affect important aspects of their personal lives [50], creating additional uncertainty in a group of patients who cannot have children and are already physically and psychologically vulnerable. In contrast, for physicians, the opacity of AI applications may result in over-reliance on such systems or excessive distrust of them. Both scenarios could disadvantage patients. On the one hand unrealistic expectations about the efficiency of new technologies may give patients unjustified hope regarding their desire to have children. On the other hand, unwarranted scepticism about a highly effective AI system may result in the potential of such innovations being neglected.

According to recent studies, there are several limitations with regard to the quantity and quality of data, which significantly influence the performance, applicability and generalizability of the trained model. The majority of studies in the field of reproductive medicine have small sample sizes and are retrospective. Large-scale randomised controlled studies which could test the validity of the algorithms and optimize their utilization are still lacking. Hence more research into personalized diagnosis and treatment, medical expert systems, and AI-supported reproduction is necessary [14].

Supervised ML and unsupervised ML raise the question of what physicians can know or say about the use of AI to affect the outcomes of infertility treatments. Physicians are obliged to handle with AI-generated recommendations even though they occasionally may not entirely understand the system and/or agree with the system’s recommendations regarding the diagnosis and therapy [50]. This could make it more difficult to provide transparent and patient-focused information when using AI-supported data processing [66].

Overall, it appears that it will be necessary to examine the moral hazards described above in more detail from the standpoint of empirical ethics [67]. In such a context, the focus would not be on making an “objective” assessment and weighing the risks of different AI applications in reproductive medicine; rather would be on the (subjectively conveyed) conditions that affect the desirability, acceptance or rejection of AI in reproductive medicine. If these challenging areas are addressed in the course of qualitative interviews with physicians, persons with a desire to have children, AI researchers, providers and other groups, additional insights into the expected benefits and perceived risks of AI in reproductive medicine could be gained from the perspective of the affected persons before potential applications are integrated into standard care.

Conclusion: Future Direction of AI Applications in Reproductive Medicine and an Ethical Assessment

Improving the capability and capacity of AI technologies over time and integrating them into the treatment process could benefit patients and physicians by making high-quality reproductive medicine more effective and precise and by providing support to the treating physicians during decision-making. The future utilization of AI in reproductive medicine prior the starting IVF treatment could offer promising results and allow better prognoses to be made with regard to treatment success. This would give persons with an unfulfilled desire to have children the opportunity to address their individual chances of having a child early on with the aid of reproductive medicine specialists.

However, developments in the field of reproductive medicine must also be examined to assess the extent to which they could promote undesirable medium- and long-term effects and social dynamics. At the global level, reproductive medicine is not merely a growing research area but also a lucrative industry in which many different actors are vying for the attention of potential parents and clinics. In the context of popular AI applications in particular, innovations promise new feasibilities, whether in prediction of treatment outcomes or prenatal diagnostics. There are already companies that offer algorithm-supported embryo selection even for polygenic traits, for example, to exclude the risk of schizophrenia or cancer in offspring [68]. While the scientific basis of such services remains insufficient, this will create demand and generate further optimization fantasies.

It also remains to be seen to what extent the existing processes and logics underpinning the quantification of life phenomena could emerge or be reinforced by the use of AI-supported decision-making systems in reproductive medical practice, for example, using AI systems to reduce complex decisions to their metric values, resulting in a binary differentiation between “good” and “bad” embryos. According to Mau, descriptions represented in numerical units always express “values attributions”, comparisons and “value orders” [62] and hence are hardly unbiased. They mirror attitudes and social effects such as acceptance and non-acceptance, and may thus steering behaviours [69]. For instance, it has become apparent over several years that countries that offer systematic prenatal screening for trisomy 21 have higher abortion rates of such pregnancies [70].

If decisions in fertility clinics will, in the future, increasingly be made with machine support, it will be necessary to critically observe and examine whether and to what extent pre-programmed value categories are the defining standards that mold the opinions of physicians as well as potential parents (cf. [63]). A machine calibrated to optimize outcomes may ultimately even become the pacemaker of a new form of eugenics, even if no identifiable “eugenicists” are involved [71]. This makes it all the more essential to ensure that the values underpinning the algorithms are transparent and that they are discussed publicly. This would help AI-supported medicine become a humane medicine.

Fundings

| Jürgen Manchot Stiftung (VR, UB) |

Acknowledgement

This article was partly conceived in the context of the project “Decision-making with the help of artificial intelligence methods” (Vasilija Rolfes, Uta Bittner) supported by the Jürgen Manchot Foundation. The authors would like to thank the anonymous reviewers for their helpful comments on the earlier version of this article. / Der vorliegende Beitrag ist zum Teil in dem von der Jürgen Manchot Stiftung geförderten Projekt „Entscheidungsfindung mit Hilfe von Methoden der Künstlichen Intelligenz“ (Vasilija Rolfes, Uta Bittner) entstanden. Die Autorinnen und Autoren danken den anonymen Reviewern für die hilfreichen Kommentare zu der früheren Version dieses Artikels.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References/Literatur

- [1] Gomez-Gonzalez E, Gomez E, Rivas-Marquez J et al. Artificial intelligence in medicine and healthcare: a review and classification of current and near-future applications and their ethical and social impact. arXiv 2020. doi:10.48550/arXiv.2001.09778
- [2] Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J* 2019; 6: 94–98. doi:10.7861/futurehosp.6-2-94
- [3] Jannes M, Friele M, Jannes C, Wopen C. Algorithmen in der digitalen Gesundheitsversorgung. Eine interdisziplinäre Analyse. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung; 2018. . doi:10.11586/2019053
- [4] Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019; 25: 44–56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
- [5] Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 807–812. doi:10.1016/j.gie.2020.06.040
- [6] Sexty R, Griesinger G, Kayser J et al. Fertilitätsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen in deutschen Kinderwunschzentren. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: V14. doi:10.1055/s-0036-1571376
- [7] Westermann AM, Alkatout I. Ist unerfüllter Kinderwunsch ein Leiden? – Der Leidensbegriff im Kontext der Kinderwunschtherapie. *Ethik Med* 2020; 32: 125–139. doi:10.1007/s00481-019-00556-z
- [8] Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 312: 366. doi:10.1016/s0140-6736(78)92957-4
- [9] Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 411–426. doi:10.1093/humupd/dmv016
- [10] Niederberger C, Pellicer A, Cohen J et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril* 2018; 110: 185–324. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.06.005
- [11] Bartnitzky S, Blumenauer V, Czeromin U et al. D-I-R Annual 2020 – The German IVF-Registry. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2021; 18: 203–247
- [12] Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertil Steril* 2020; 114: 914–920. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.157

- [13] Grüber K, Gruisbourne BD, Pömsl J. Präimplantationsdiagnostik in Deutschland. Handreichung. Berlin: IMEW;2016 . Accessed December 23, 2021 at: https://www.imew.de/fileadmin/Dokumente/dokumente_2016/HandreichungZurPID_20160301.pdf
- [14] Wang R, Pan W, Jin L et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction* 2019; 158: R139–R154. doi:10.1530/REP-18-0523
- [15] Raef B, Ferdousi R. A Review of Machine Learning Approaches in Assisted Reproductive Technologies. *Acta Inform Med* 2019; 27: 205–211. doi:10.5455/aim.2019.27.205-211
- [16] Dengler K, Fangerau H (eds.). Zuteilungskriterien im Gesundheitswesen: Grenzen und Alternativen. Bielefeld: Transcript; 2013.
- [17] Bernard A. Das Diktat der Fruchtbarkeit. Woopen C (ed.). Fortpflanzungsmedizin in Deutschland: Entwicklungen, Fragen, Kontroversen. Bonn: Bundeszentrale für politische Bildung; 2016: 11–19
- [18] De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoz038. doi:10.1093/hropen/hoz038
- [19] Gleicher N, Kushnir VA, Albertini DF et al. Improvements in IVF in women of advanced age. *J Endocrinol* 2016; 230: F1–F6. doi:10.1530/JOE-16-0105
- [20] Stoop D, Ermini B, Polyzos NP et al. Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles. *Hum Reprod* 2012; 27: 2030–2035. doi:10.1093/humrep/des131
- [21] Noorbakhsh-Sabet N, Zand R, Zhang Y et al. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *Am J Med* 2019; 132: 795–801. doi:10.1016/j.amjmed.2019.01.017
- [22] Siristatidis C, Vogiatzi P, Pouliakis A et al. Predicting IVF outcome: A proposed web-based system using artificial intelligence. *In Vivo* 2016; 30: 507–512
- [23] Mortimer ST, van der Horst G, Mortimer D. The future of computer-aided sperm analysis. *Asian J Androl* 2015; 17: 545–553. doi:10.4103/1008-682X.154312
- [24] Gudeloglu A, Brahmabhatt JV, Parekattil SJ. Medical management of male infertility in the absence of a specific etiology. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 313–318. doi:10.1055/s-0034-1375184
- [25] Goodson SG, White S, Stevans AM et al. CASAnova: a multiclass support vector machine model for the classification of human sperm motility patterns. *Biol Reprod* 2017; 97: 698–708. doi:10.1093/biolre/iwx120
- [26] Girela JL, Gil D, Johnsson M et al. Semen parameters can be predicted from environmental factors and lifestyle using artificial intelligence methods. *Biol Reprod* 2013; 88: 99. doi:10.1095/biolreprod.112.104653
- [27] Yanez L, Han J, Behr B et al. Human oocyte developmental potential is predicted by mechanical properties within hours after fertilization. *Nat Commun* 2016; 7: 10809. doi:10.1038/ncomms10809
- [28] Cavalera F, Zanoni M, Merico V et al. A neural network-based identification of developmentally competent or incompetent mouse fully-grown oocytes. *J Vis Exp* 2018; 133: 56668. doi:10.3791/56668
- [29] Saeedi P, Yee D, Au J et al. Automatic Identification of Human Blastocyst Components via Texture. *IEEE Trans Biomed Eng* 2017; 64: 2968–2978. doi:10.1109/TBME.2017.2759665
- [30] Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digit Med* 2019; 2: 21. doi:10.1038/s41746-019-0096-y
- [31] Kaufmann SJ, Eastaugh JL, Snowden S et al. The application of neural networks in predicting the outcome of in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 1454–1457. doi:10.1093/humrep/12.7.1454
- [32] Durairaj M, Thamilselvan P. Applications of Artificial Neural Network for IVF Data Analysis and Prediction. *JEC&AS* 2013; 2: 11–15
- [33] Song Z, Li W, O'leary S et al. Can the use of diagnostic and prognostic categorisation tailor the need for assisted reproductive technology in infertile couples? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2021; 61: 297–303. doi:10.1111/ajog.13273
- [34] Topol EJ. Welcoming New Guidelines for AI clinical research. *Nat Med* 2020; 26: 1318–1320. doi:10.1038/s41591-020-1042-x
- [35] Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA et al. Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. *BMJ* 2020; 368: m689. doi:10.1136/bmj.m689
- [36] Genin K, Grote T. Randomized Controlled Trials in Medical AI. *Philosophy of Medicine* 2021; 2. doi:10.5195/philmed.2021.27
- [37] Harper J, Magli MC, Lundin K et al. When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory? *Hum Reprod* 2012; 27: 303–313. doi:10.1093/humrep/der414
- [38] Kreuzer VK, Kimmel M, Schiffner J et al. Possible Reasons for Discontinuation of Therapy: an Analysis of 571 071 Treatment Cycles From the German IVF Registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 984–990. doi:10.1055/a-0715-2654
- [39] Gameiro S, Boivin J, Peronace L et al. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 652–669. doi:10.1093/humupd/dms031
- [40] Ergin RN, Polat A, Kars B et al. Social stigma and familial attitudes related to infertility. *Turk J Obstet Gynecol* 2018; 15: 46–49. doi:10.4274/tjod.04307
- [41] Husain W, Imran M. Infertility as seen by the infertile couples from a collectivistic culture. *J Community Psychol* 2021; 49: 354–360. doi:10.1002/jcop.22463
- [42] UN-Vollversammlung. Allgemeine Erklärung der Menschenrechte. Paris: Vereinte Nationen; 10.12.1948 . Accessed October 12, 2021 at: <http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/>
- [43] Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Disparities in access to effective treatment for infertility in the United States: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 104: 1104–1110. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.07.1139
- [44] Robertson JA. Children of Choice. Freedom and the New Reproductive Technologies. Princeton: Princeton University Press; 1994.
- [45] Callahan S. The Ethical Challenges of the New Reproductive Technologies. Morrison EE (ed.). *Health Care Ethics: Critical Issues for the 21st Century*. 2 ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2009: 71–86
- [46] Coiera E. On algorithms, machines, and medicine. *Lancet Oncol* 2019; 20: 166–167. doi:10.1016/S1470-2045(18)30835-0
- [47] Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E et al. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 594–613. doi:10.1093/humupd/dmu010
- [48] Deutsches IVF-Register. Jahrbuch 2019. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2020; 5: 199–239. Accessed December 23, 2021 at: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2019-de.pdf>
- [49] Ahuja AS. The Impact of Artificial Intelligence in Medicine on the Future Role of the Physician. *PeerJ* 2019; 7: e7702. doi:10.7717/peerj.7702
- [50] de Miguel I, Sanz B, Lazcoz G. Machine learning in the EU health care context: exploring the ethical, legal and social issues. *iCS* 2020; 23: 1139–1153. doi:10.1080/1369118X.2020.1719185
- [51] Cohen IG, Amarasingham R, Shah A et al. The legal and ethical concerns that arise from using complex predictive analytics in health care. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 1139–1147. doi:10.1377/hlthaff.2014.0048
- [52] Ranisch R. Consultation with Doctor Twitter: Consent Fatigue, and the Role of Developers in Digital Medical Ethics. *Am J Bioeth* 2021; 21: 24–25. doi:10.1080/15265161.2021.1926595

- [53] Kohli M, Prevedello LM, Filice RW et al. Implementing machine learning in radiology practice and research. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208: 754–760. doi:10.2214/AJR.16.17224
- [54] Price WN. Big Data and Black-Box Medical Algorithms. *Sci Transl Med* 2018; 10. doi:10.1126/scitranslmed.aao5333
- [55] Rudin C. Stop Explaining Black Box Machine Learning Models for High Stakes Decisions and Use Interpretable Models Instead. *Nat Mach Intell* 2019; 1: 206–215. doi:10.1038/s42256-019-0048-x
- [56] Gaube S, Suresh H, Raue M et al. Do as AI say: susceptibility in deployment of clinical decision-aids. *NPJ Digit Med* 2021; 4: 31. doi:10.1038/s41746-021-00385-9
- [57] Calhaz-Jorge C, De Geyter CH, Kupka MS et al. Survey on ART and IUl: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoz044. doi:10.1093/hropen/hoz044
- [58] Passet-Wittig J, Bujard M. Medically assisted Reproduction in developed Countries: Overview and societal Challenges. Schneider NF, Kreyenfeld M (eds.). *Research Handbook on the Sociology of the Family*. Cheltenham: Edward Elgar Publishing; 2021: 417–438. doi:10.4337/9781788975544
- [59] Rauprich O, Berns E, Vollmann J. Who should pay for assisted reproductive techniques? Answers from patients, professionals and the general public in Germany. *Hum Reprod* 2010; 25: 1225–1233. doi:10.1093/humrep/deq056
- [60] Maddox TM, Rumsfeld JS, Payne PRO. Questions for Artificial Intelligence in Health Care. *JAMA* 2019; 321: 31–32. doi:10.1001/jama.2018.18932
- [61] Ross L. *Reproductive Justice: An Introduction*. Oakland: University of California Press; 2017.
- [62] Mau S. *Das metrische Wir. Über die Quantifizierung des Sozialen*. Frankfurt a.M.: Suhrkamp; 2017.
- [63] Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science* 2019; 366: 447–453. doi:10.1126/science.aax2342
- [64] Barocas S, Selbst AD. Big data's disparate impact. *Calif Law Rev* 2016; 104: 671. doi:10.2139/ssrn.2477899
- [65] Castelvechi D. Can we open the black box of AI? *Nature* 2016; 538: 20–23. doi:10.1038/538020a
- [66] Cohen IG. Informed Consent and Medical Artificial Intelligence: What to Tell the Patient? *Georgetown Law J* 2020; 108: 1425–1469. doi:10.2139/ssrn.3529576
- [67] Wöhlke S, Schickanz S. 'Special Issue: Why Ethically Reflect on Empirical Studies in Empirical Ethics? Case Studies and Commentaries'. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2019; 14: 424–427. doi:10.1177/1556264619862395
- [68] Turley P, Meyer MN, Wang N et al. Problems with Using Polygenic Scores to Select Embryos. *N Engl J Med* 2021; 385: 78–86. doi:10.1056/NEJMs2105065
- [69] Heintz B. Numerische Differenz. Überlegungen zu einer Soziologie des (quantitativen) Vergleichs. *Z Soziol* 2010; 39: 162–181. doi:10.1515/zfs-oz-2010-0301
- [70] Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008; 115: 689–696. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01700.x
- [71] Ranisch R. *Liberale Eugenik? Kritik der selektiven Reproduktion*. Berlin: Metzler; 2021.

4.4. Zusätzliche für die Doktorarbeit relevante Publikationen

Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. (2020). Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert. In: Opper J., Rolfes V., Roth P. (Hrsg.), Chancen und Risiken der Stammzellforschung. Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 31–65.

III. Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert

Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau

Abstract

Mit der Gewinnung und Generierung unterschiedlicher Stammzelltypen gehen verschiedene ethische Überlegungen einher. Am stärksten umstritten ist die moralische Legitimität der Gewinnung und Erforschung von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen). Gleichzeitig gilt die Stammzellforschung als Hoffnungsträger für (potentielle) klinische, therapeutische Anwendungen. Vor dem Hintergrund dieser Spannung gehen wir in Anlehnung an Max Webers Rationalisierungsthese davon aus, dass mit zunehmender Möglichkeit einer klinischen Anwendung der Stammzellforschung eher Risiko-Nutzen-Abwägungen als fundamentalethische Fragestellungen und Wertekonflikte die Debatte dominieren. Zur Prüfung dieser Annahme wurden nationale und internationale Stellungnahmen sowie Positionspapiere der vergangenen 20 Jahre exemplarisch auf ihre moralische Argumentation hin untersucht. Zusammenfassend geht aus den gesichteten Stellungnahmen und Positionspapieren eine Tendenz zu Nutzen-Risiko-Abwägungen hervor – insbesondere seit humane induzierte Stammzellen das Spektrum der Stammzellforschung erweitert haben. Allerdings stehen diese eher nutzenorientierten Perspektivierungen immer wieder auch in einem Spannungsverhältnis zu fundamentalethischen Fragestellungen. Daher kann eine rein und alleinig durch Rationalisierung durchdrungene Stammzelledebatte nicht konstatiert werden.¹

Einleitung

Stammzellen gelten im öffentlichen Diskurs wenn nicht als „Alleskönner“ („Totipotenz“), so doch als „Vieleskönner“ („Pluripotenz“) und zwar in dem Sinne, dass nahezu jede Art menschlichen Gewebes aus ihnen hergestellt werden kann (Rolfes et al. 2017, S. 65–86). Entsprechend werden sie u. a. auch als ein unerschöpfliches Reservoir für die Regeneration alternder oder geschädigter Körpergewebe betrachtet. Um dieses Potential begreif- und auch vermarktbar zu machen, nutzten die Vertreter einer „Regenerativen Medizin“ Anfang der 2000er Jahre zwei inzwischen zu Kollektivsymbolen avancierte Bilder. Zum einen bemühten sie regelhaft das Bild des von Zeus gestraften Prometheus aus der klassischen Mythologie, dessen Leber immer wieder nachwuchs, nachdem ein Adler sie dem an einen Felsen Geketteten jeden Tag ausgerissen hatte. Zum anderen zogen sie immer wieder die Abbildung des Jungbrunnens von Lucas Cranach d. Ä. aus dem Jahr 1546 heran: Das Bild zeigt ein Becken, in das alte Frauen mit Hilfe von ande-

1 Der vorliegende Beitrag ist Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojekts „Multiple Risks: Coping with Contingency in Stem Cell Research and Its Applications“.



ren hineinsteigen. Nach einem Bad kommen sie verjüngt aus dem Becken heraus und werden festlich gekleidet, um sich einem Mahl und dem Tanz zu widmen.

Mit beiden Bildern schloss sich die „Regenerative Medizin“ in Deutschland an gesamtgesellschaftliche Debatten an. Die mit Prometheus transportierte Hoffnung auf nachwachsende Organe antwortete auf die Wahrnehmung eines Organmangels in der Transplantationsmedizin. Der Jungbrunnen reagierte auf das Narrativ des demographischen Wandels mit der ihn begleitenden Zunahme von altersassoziierten, degenerativen Erkrankungen. Für beide gesellschaftliche Herausforderungen wollte die Regenerationsforschung nun mittels Stammzellen eine logische Antwort bieten (Fangerau 2010, S. 222). Hierbei handelte es sich aber nicht allein um ein deutsches, sondern um ein internationales Phänomen: In Japan beispielsweise wird flächendeckend versucht, ein Stammzellreservoir für die im weiteren Sinne zukünftige Regeneration der japanischen Bevölkerung anzulegen. Unter der Leitung des Nobelpreisträgers Shinya Yamanaka werden am *Center for iPS-Cell Research and Application* japanische Stammzelllinien von sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) hergestellt und aufbewahrt. Das Ziel ist es, in naher Zukunft für die gesamte Bevölkerung Japans Stammzelllinien zu generieren und im Bedarfsfall für Therapien nutzen zu können (s. hierzu die Website: <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/e/research/stock.html>, CiRA 2019).

Yamanaka gilt in Japan als nationale Heldenpersönlichkeit. Er und sein Team haben 2006 und 2007 jeweils zum ersten Mal gezeigt, dass adulte Zellen einer Maus und humane adulte Zellen in hiPS-Zellen umgewandelt werden können, indem vier Gene in Hautzellen eingeführt werden, um in ihnen eine Neuprogrammierung zu initiieren (Takahashi und Yamanaka, 2006; Takahashi et al. 2007). Diese Forschung wurde nicht nur in der Fachwelt äußerst positiv aufgenommen. Es wurde von einem Durchbruch in der Stammzellforschung gesprochen (Rao et al. 2013, S. 3385). Neben der technischen Weiterentwicklung schien Yamanakas Ansatz allem voran auch die ethisch problematische „embryonenverbrauchende“ Stammzellforschung überflüssig zu machen.

Bis zu Yamanakas Publikation stellte die Instrumentalisierung von menschlichen Embryonen zu Forschungszwecken die größte moralische Hürde für die Stammzellforschung dar: Die erfolgreiche Gewinnung und Kultivierung von embryonalen Stammzellen hatte in den späten 1990er und frühen 2000er Jahre international eine kontroverse ethische Debatte in Gang gebracht, an der sich neben wissenschaftlichen Kreisen auch politische, religiöse und verschiedene andere gesellschaftliche Gruppen beteiligten. Vornehmlich ging es um die Legitimität der eingesetzten Mittel, hier Embryonen, mit denen die Gewinnung und Kultivierung von Stammzellen und die damit einhergehenden Ziele erreicht werden sollten. Potentielle zukünftige Therapien wurden gegen die im Embryo verankerte Potentialität menschlichen Lebens abgewogen. Der Wert der Forschungsfreiheit und der potentielle klinische Nutzen standen also im



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

Konflikt mit dem angenommenen Lebensschutz des Embryos. Die Argumentation für den Lebensschutz beruft sich hier auf den besonderen Status des Embryos, wonach dieser nicht in seiner natürlichen Entwicklung gestört werden sollte und nicht durch seine Nutzung der Möglichkeit beraubt werden dürfte, sich zu einer Person zu entwickeln. Kritiker dieser Position bezweifelten die Idee der Potentialität des Embryos und argumentierten, dass aus der möglichen Entwicklungsfähigkeit eines Embryos zu einer Person nicht logisch folge, dass der Embryo die gleichen Schutzrechte wie eine Person habe. Ferner verwiesen die Annahme eines solchen Potentials auf kulturell und religiös höchst unterschiedliche Wertsetzungen, die wiederum an verschiedene embryonale Entwicklungsstadien gekoppelt seien (Denker 2006; Stier und Schöne-Seifert 2013; The President's Council on Bioethics 2005).

Dieser Wertekonflikt scheint bis heute nicht aufgelöst worden zu sein. Dennoch ist es spätestens seit den Publikationen Yamanakas still(er) um die Debatte geworden. Im Jahre 2008 hat Hviid Nielsen in seinem Artikel rückblickend festgehalten, dass die Debatte um die Stammzellen bis dahin fünf Stadien durchlaufen habe, die entweder aufeinander folgten oder sich teilweise überlappten, wobei die jeweiligen Kontroversen nie beendet wurden (Nielsen 2008, S. 852–857). Die fünf Phasen beschrieb er als:

„1) progress in basic science, new insight into the cells at the root of life, and as 2) medical hope, the promise of a regenerative medicine. [...] 3) (bio)ethical concerns related to the status of the embryos used to establish cell lines [...] voiced by powerful leaders from the Vatican to the White House and backed by influential social groups [...] 4) new solutions to the ethical concerns: first adult stem cells were presented as nature's own solution, and then therapeutic cloning, as mankind's techno-fix solution. [...] 5) institutional limitations and obstacles to and within the university-industrial complex – especially those related to patentability, its consequences and questions of misconduct or fraud in the science reported [...].“ (Nielsen 2008, S. 852)

Nielsens Darstellung der fünf Stadien, die sich über die Jahre von 1995 bis 2007 erstreckten, illustrieren drei wesentliche Merkmale der Diskussion: Zum einen wird „das Neue“ in der Stammzellforschung mit einer technischen Entwicklung verbunden und nicht mit der Entdeckung eines vorher nicht bekannten Zelltyps. Ein Beispiel stellt die 1998 publizierte Technik dar, aus Blastocysten embryonale Stammzellen gewinnen zu können. Ferner werden alle Stadien der Diskussion immer auch mit der Hoffnung auf therapeutische Anwendungen der Stammzellen für viele Erkrankungen begleitet. Zuletzt lösen die technischen Errungenschaften jeweils spezifische ethische Debatten aus, die entweder pragmatisch-praktische („wie darf man das?“) oder fundamentalethische Fragestellungen („darf man das überhaupt?“) aufwerfen.



Die fortgesetzte Erforschung von embryonalen Stammzellen eröffnete dabei auch technische Umgehungs-Optionen für moralische Wertekonflikte. Die Möglichkeit hiPS-Zellen herzustellen etwa drängte grundlegende Fragestellung nach einer ethischen Legitimierbarkeit der Instrumentalisierung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken in den Hintergrund und brachte eine auf die Potentiale, Chancen und (medizinisch-technischen) Anwendungsrisiken der hiPS-Zellen fokussierte Debatte hervor. Exemplarisch ~~steht~~ bietet hier die Betonung eines medizinischen Vorteils, den hiPS-Zellen gegenüber den embryonalen Stammzellen aufwiesen: Von hiPS-Zellen wird erwartet, dass sie eine spendereigene Transplantation von Zellen ermöglichen, wodurch wiederum eine Immunabwehr, die bei der Fremdspende embryonaler Stammzellen drohe, vermieden werden könnte (Lin et al. 2011, S. 736). Diesem Vorteil gegenüber stünde wiederum das Risiko, dass eine Reprogrammierung mit einer Tumorbildung einhergehen könne (Li et al. 2010).

Eine offene Frage ist allerdings, wieviel embryonenverbrauchende Forschung notwendig war und immer noch erforderlich ist, um überhaupt eine erfolgreiche hiPS-Forschung zu ermöglichen; dieser Zusammenhang zwischen „alter“ und „neuer“ Stammzellforschung wird mit dem Ausdruck „Komplizenschaft“ in der Literatur thematisiert. Auch ist offen, ob hiPS-Zellen überhaupt eine moralisch einwandfreie Lösung des Problems der embryonenverbrauchenden Forschung bieten, wenn aus ihnen selbst Keimzellen und damit eben wieder Embryonen hergestellt werden können oder wenn indirekt die Nutzer der hiPS-Technik als Profiteure der ursprünglichen Embryonenforschung angesehen werden können (Brown 2013, S. 12–19) oder wenn für bestimmte Fragestellungen die weitere Forschung an embryonalen Stammzellen unabdingbar ist, weil die hiPS-Zellforschung nicht in der Lage ist, diese vollständig zu ersetzen (Ilic und Ogilvie 2017, S. 23).

Nichtsdestotrotz hat die hiPS-Forschung die Kontroverse um den Status humaner Embryonen zumindest für eine Zeit aus der Diskussion um Stammzellenforschung herausgelöst. Die ethische Debatte wurde aber nicht mittels ethischer Argumentationen befriedet, sondern durch neue technische Möglichkeiten umgangen. Dies zeigte sich auch in der Etablierung einer „neuen“ Debatte, die verstärkt um das Risiko/Nutzen-Potential geführt wurde (s. hierzu ein historisches Modell in Fangerau 2010, S. 216–226; Rolfes et al. 2018, S. 153–178; Rolfes et al. 2017, S. 65–86).

Ausgangspunkt und Rahmensetzungen

Während die ethische Debatte um embryonale Stammzellen und hiPS-Zellen also nie ganz verschwunden ist, sondern sich eher verlagert hat bzw. „überlagert“ worden zu sein scheint, hat es eine vergleichbare Debatte um die etwas ältere Forschung mit Blutstammzellen nie gegeben. Von Anfang an wurden hier allein die Risiken und der Nut-



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

zen für die Patient/-innen in der klinischen Anwendung gegeneinander abgewogen, ohne dass grundlegende moralische Wertekonflikte thematisiert worden wären (Little und Storb 2002, S. 231–338). Zwar werden auch im Umfeld der Blutstammzellnutzung ethische Themen diskutiert: Beispielsweise wird die Anwendung von Wachstumsfaktoren bei gesunden Spender/-innen vor der Entnahme von peripheren Blutstammzellen kritisch betrachtet. Im Zentrum stehen dabei die mit der Wachstumsfaktorgabe verbundenen Nebenwirkungen, denen der/die Spender/-in ausgesetzt wird, ohne selbst einen eigenen klinischen Nutzen zu haben (Moalic-Allain 2018, S. 137).

Die Rolle der Blutstammzellen rückte allerdings nie in dem Maß in den Mittelpunkt einer ethischen Auseinandersetzung wie die Nutzung embryonaler Stammzellen, unter anderem weil sich ihre Funktion in einem menschlichen Organismus nicht verändert und weil sie daher eben nicht über das Potential verfügen, zu einer Person heranzuwachsen. Zudem erschließt sich bei ihnen aus ihrer erfolgreichen Anwendung zum Beispiel in der Hämato-Onkologie heraus ihr unmittelbarer Wert als Heilmittel, was ihre Anwendung sogar eher geboten erscheinen lässt, als dass sie ethische Bedenken hervorrufen würde. Wenn Medizin eine moralische Verpflichtung zur Heilung und Vermeidung von Krankheiten beinhaltet (Heinemann und Kersten 2007), dann sind auch ihre Mittel und jeweiligen technischen Innovationen immer vor diesem Hintergrund moralisch abzuwägen.

Mit Blick auf diese Unterschiede in der ethischen Bewertung des Umgangs mit verschiedenen Stammzelltypen liegt auf der Hand, dass vor allem der jeweilige Typ der als Stammzellen bezeichneten Zellen und die an den Typ geknüpften Anwendungsbereiche bestimmen, wie die moralische Evaluation ausfällt. Dabei geht es aber nicht allein darum, dass Blutstammzellen oder hiPS-Zellen eben keine humanen embryonalen Stammzellen sind und ein anderes Potentialitätsprofil aufweisen. So gibt es grundsätzliche Intuitionen oder Anschauungen, die sich gegen jede Stammzellmanipulation aussprechen, egal welche Art von Zellen sie betrifft. Beispielsweise gibt es eine (oft kritisierte) Haltung, die Natürlichkeit als Wert an sich ansieht. Aus einer solchen Position heraus werden alle Eingriffe oder Manipulationen humaner Stammzellen als „künstlich“ und somit als nicht der natürlichen Bestimmung unterworfen betrachtet. Keine Stammzellenanwendung gilt nach dieser Ansicht als legitim, egal welche Zwecke sie verfolgt (Patel 2006, S 236; s. hierzu auch Habermas 2014, S. 46–55).

Unter dem Eindruck der Entwicklung der oben skizzierten Debatte und der unterschiedlichen Bewertung von hämatopoetischen Stammzellen, embryonalen Stammzellen und hiPS-Zellen möchten wir in diesem Beitrag in Anlehnung an Max Webers (1864–1920) Rationalisierungsthese der Frage nachgehen, ob sich der Fokus der bioethischen Debatte in den vergangenen 18 Jahren von eher grundlegenden ethischen Fragestellungen um die Vorrangigkeit von Werten hin zu eher risiko- und nutzenorientierten Betrachtungen verschoben hat. Der Wunsch nach Berechenbarkeit und Vor-



hersehbarkeit bildet dabei die Triebfeder der Rationalisierung. Entsprechend lautet unsere Hypothese, dass aufgrund der schnellen Entwicklungen der Stammzellforschung in Richtung klinischer Anwendungen und den damit verbundenen Hoffnungen des Heilens anwendungsorientierte Risiko-Nutzen-Abwägungen fundamentalethische Fragestellungen und Wertekonflikte in den Hintergrund gedrängt haben (Hewa und Hetherington 1995, S. 130–132). Unter Rückgriff auf nationale und internationale Stellungnahmen und Positionspapiere wollen wir versuchen, diesen Wandel exemplarisch nachzuvollziehen. Zudem zeichnen wir anhand einzelner ausgewählter Stellungnahmen und Positionspapiere nach, ob und inwiefern in den betrachteten Stellungnahmen und Positionspapieren wiederum implizite moralische Normen und Werte enthalten sind. Dabei versuchen wir, die Stammzelldebatte in größere Zusammenhänge der Technikanwendung in der Medizin als konstitutives Moment der u. a. von Karl Eduard Rothschild (1978) als „Iatrotechnik“ bezeichneten modernen Medizin einzuordnen.

„Entzauberung der Welt“ – Einführende Überlegungen zu Rationalisierungsphänomenen

Nach Max Weber wird zweckrationales Handeln durch die Erwartung bestimmt, dass bestimmte Mittel eingesetzt werden können, um einen Zweck zu realisieren. Dieser Handlungstyp wird von Weber abgegrenzt von einem – wie er es nennt – wertrationalen, affektuellen und traditionellen Handeln. Das wertrationale Handeln richtet sich nach vorgegebenen Normen ungeachtet der Konsequenzen der Handlungen, affektuelles Handeln wird von Emotionen ausgelöst, und traditionelles Handeln entspricht den jeweiligen Gewohnheiten oder Regeln einer Gesellschaft, ohne dass diese auf ihre Sinnhaftigkeit geprüft würden. Das zweckrationale Handeln orientiert sich an Zweck, Mittel und Folge der Handlung. Rational werden sowohl die Mittel gegen die Zwecke als auch die Zwecke gegen die Mittel und die Handlungsfolgen abgewogen. Daraus entsteht eine rational begründete Handlung (Weber 1973, S. 565–567).

In seiner Theorie geht Weber von einem historisch beschreibbaren, im Spätmittelalter einsetzenden Rationalisierungsprozess in Mitteleuropa aus. Dieser wird durch die Ablösung von traditionsgebundenen Orientierungen durch säkulare und rationale Handlungen gekennzeichnet. In seiner Schrift „Die protestantische Ethik und der Geist des Kapitalismus“ argumentierte Weber, dass sich die Interpretation der Welt durch den Einzelnen in der Zeit der Reformation grundlegend verändert habe. Unter dem Einfluss der großen Philosophen und Denker des 15. und 16. Jahrhunderts hätten die Menschen begonnen, die Welt anders zu interpretieren als von der römisch-katholischen Kirche überliefert und ihre Beziehung zu Gott neu geordnet. Die Akzeptanz metaphysischer und religiöser Paradigmen sei gesunken. Reformatoren wie Martin Luther und Johannes Calvin hätten durch ihre Interpretation der Beziehung zwischen dem Einzelnen und Gott diese Entwicklung verstärkt. Die neuen Denkweisen wiederum hätten in den



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

westlichen (kapitalistischen) Gesellschaften nun grundlegende soziale, politische und wirtschaftliche Veränderungen hervorgerufen. Der neue Rationalismus habe erstens für ein rationales und naturwissenschaftliches Weltverständnis („Entzauberung der Welt“) und zweitens für einen durch die Zweckrationalität geprägten Lebensstil gesorgt (Hewa 1994, S. 173–176). Wörtlich heißt es bei Weber:

„Die zunehmende Intellektualisierung und Rationalisierung bedeutet also *nicht* eine zunehmende allgemeine Kenntnis der Lebensbedingungen, unter denen man steht. Sondern sie bedeutet etwas anderes: das Wissen davon oder den Glauben daran: daß man, wenn man *nur wollte*, es jederzeit erfahren *könnte*, daß es also prinzipiell keine geheimnisvollen unberechenbaren Mächte gebe, die da hineinspielen, daß man vielmehr alle Dinge – im Prinzip – *durch Berechnen beherrschen könne*. Das aber bedeutet: die Entzauberung der Welt. Nicht mehr, wie der Wilde, für den es solche Mächte gab, muss man zu magischen Mitteln greifen, um die Geister zu beherrschen oder zu erbitten. Sondern technische Mittel und Berechnung leisten das. Dies vor allem bedeutet die Intellektualisierung als solche.“ (Weber (1919) 2018, S. 58–59)

Werden diese konzeptionellen Überlegungen auf die medizinische Forschung und die klinische Praxis übertragen, so lässt sich ableiten, dass die Gewinnung neuen Wissens über die Funktion und die Morphologie des menschlichen Körpers mit Hilfe von Experimenten ebenfalls eine Rationalisierung des Menschseins mit sich brachte. Die Grundeinstellung, wonach alles Unbekannte prinzipiell zu entdecken und (experimentell-naturwissenschaftlich) zu verstehen sei, resultierte im medizinischen Bereich in der Annahme, dass sich das Wissen darüber, wie Körper funktionieren, Leben entsteht, Krankheiten beherrschbar und heilbar sind, beliebig ausweiten ließe. Der menschliche Körper wurde berechenbar und beherrschbar.

Diese Idee der Kontrollierbarkeit und Berechenbarkeit körperlicher Phänomene findet sich bereits seit dem 16. Jahrhundert. Seitdem hatten vor allem mechanistische Modelle der menschlichen Körperfunktionen Konjunktur (Rothschuh 1978; Hewa, 1995, S. 133). René Descartes (1596–1650) etwa beschrieb den Körper analog zu einer Maschine und hob die Bedeutung der Kenntnis der mechanischen Abläufe im Körper hervor, damit:

„[...] wir uns durch das genaue Wissen darüber, was bei jeder unserer Tätigkeiten nur vom Körper und was von der Seele abhängt, besser seiner als auch ihrer bedienen und ihre Krankheiten heilen oder ihnen vorbeugen können.“ (Descartes [1648] 1969, S. 142)

Diese mechanistische, kausalanalytische Betrachtungsweise des menschlichen Körpers wird in der Historiographie als Beginn einer medizinischen Moderne gedeutet, deren Auswirkungen die heutige (westliche) Medizin bestimmen. Der aktuelle Endpunkt der



Entwicklung wird dabei im aktuellen Bild der Medizin unter dem Begriff der „biomedizinischen Forschung“ oder dem „biomedizinischen Modell“ zusammengefasst.

Kurzgefasst geht dieses Modell von den Axiomen aus, dass es keine Vitalkräfte im Körper gebe, sondern alle physiologischen und pathologischen Vorgänge physikalisch und chemisch erklärt werden könnten. Ferner wird es bestimmt durch den Gedanken, dass in allen Lebewesen die gleichen physiologischen und pathologischen Mechanismen wirken und die Erforschung eines Prozesses in einer Lebensform dazu diene, den gleichen Prozess in allen anderen Lebensformen zu verstehen („Universalismus“). Hier anschließend geht das Modell von einem radikalen Reduktionismus aus: Zum Verständnis der Lebensvorgänge lassen sich diese nach dem Modell ausnahmslos in kleinste chemisch und physikalisch wirkende Einheiten zerlegen und damit zum Beispiel auf Molekülebene begreifbar machen. Zuletzt nutzt das biomedizinische Konzept experimentelle Modellierungen an „Modellorganismen“ wie Mäusen, Ratten oder Zebrafischen und zieht hieraus Schlussfolgerungen für andere Lebewesen (Strasser 2014, S 19–21). Treten auf einer dieser Ebenen Dissonanzen auf, wenn z. B. ein Modellorganismus anders reagiert als erwartet, gilt die Annahme, dass die kleinsten möglichen Einheiten des Lebendigen noch nicht ausreichend verstanden worden seien (Fangerau 2016, S. 196–203).

Das Ideal der medizinischen Forschung und Praxis ist es nun, auf dieser Basis technisch in Lebensvorgänge eingreifen zu können, um sie zu bestimmen. Ähnlich der synthetischen Chemie herrscht die Idee vor, dass erst die Konstruktion eines Prozesses oder einer (sub-)zellulären Struktur deren vollständiges Verständnis bedeute. Das iatrotechnische Ideal zielt also auf die Technik nicht nur als Mittel der Beeinflussung von Lebensvorgängen, sondern auch auf die Technik als Mittel der Beeinflussung und letztendlich Synthese von Lebensformen (Fangerau 2012).

Bedingungen der Selbstverortung des Menschen innerhalb bestehender Technisierungsvorgänge

Die vorangegangenen Überlegungen deuten an, dass jeder Zuwachs an Wissen und Technik neue Kontexte kreiert, innerhalb derer sich der Mensch zu verhalten und zu verorten hat. Normative Wertungen und Handlungsanleitungen basieren unter anderem auch auf Selbstverständigungsprozessen, innerhalb derer sich der Mensch zu sich selbst, zu seiner Umwelt und die ihn umgebenden technischen Errungenschaften positioniert und verhält (Müller 2014). Gerade die in der Moderne dominierende „Iatrotechnik“ und ihre Moral bewegen sich in diesem durch „Selbst, Welt und Technik“ gerahmten Feld. Oliver Müller hat sich in einer Studie mit eben diesem Titel der Frage nach dem menschlichen Selbstverständnis zugewandt, das durch Technik und Technisierungsprozesse beeinflusst und geprägt wird. Er expliziert, dass Technik immer auch zugleich bestehende Entscheidungsräume konturiert, sie folglich nie als ‚neutral‘



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

beschrieben werden könne. So vergrößert Technik den Verfügungsrahmen innerhalb dessen neue Prämissen formuliert werden und der als neuer Standard wirkt (Müller 2014, S. 14 ff.). Doch auch wenn Technisierungsphänomene auf den Menschen und seinen Weltzugang sowie sein Selbstverständnis zurückwirken, liest Müller daraus keine vollkommene Determiniertheit ab. Innerhalb bestehender und zukünftiger Strukturen technisch geprägter Handlungsräume gibt es immer auch entsprechende Räume der menschlichen Selbstdeutung und Selbstverortung. Weder dürfe man einem „isolationistischen Fehlschluss“ (i. S. v. Technik sei neutral) noch einem „fatalistischen Fehlschluss“ erliegen (i. S. v. Technik determiniere unser Handeln ohne Möglichkeit der Intervention) (Müller 2014). Vielmehr

„[...] können wir uns auch in einer technischen Zivilisation in einem gehaltvollen Sinne über unsere Handlungsgründe und den Charakter der instrumentellen Vernunft verständigen, was ebenfalls ein Charakteristikum menschlicher Freiheit ist.“ (Müller 2014, S. 17).

Müller benennt in seiner Untersuchung vier „ambivalente Strukturmomente von Technisierung“:

„*Erstens*: Die Technik konstituiert Objektivität, da durch sie Kausalzusammenhänge erkannt und verbundene kausale Einwirkungsmöglichkeiten manifest werden. Mit der Technik ist infolgedessen ein entsprechender Wahrheitsbegriff verbunden, denn mittels Technik zeigt sich die Wirklichkeit in einer bestimmten Perspektive.“ (Müller 2014, S. 224) Die Ambivalenz dieses Strukturmomentes verortet Müller in der Möglichkeit, dass die an die Technik gebundene Objektivität zu einer Haltung führt, die zu dominant werden könne: „Die Technik konstituiert zwar auf der einen Seite Objektivität, auf der anderen Seite kann sie aber auch zu einer umfassenden Norm werden, die droht, zum alleinigen Maßstab von Entscheidungen zu werden.“ (Müller 2014, S. 224). Diese Sichtweise lässt sich eng an Max Webers Perspektivierung des zweckrationalen Handelns anlehnen. Technik, die als Mittel eingesetzt wird, prägt in ihrer Verwendung immer auch zugleich ein Mittel-Zweck-orientiertes Denkmuster.

Hier lässt sich an das von Müller skizzierte zweite Strukturmoment von Technisierungsprozessen anknüpfen, wonach eine Ambivalenz von Effizienzsteigerung und gleichzeitig potentiell erdrückender Effizienzdominanz in jeder Technisierung enthalten sei (Müller 2014, S. 224) und dies zu „Akzelerationserscheinungen“ (Müller 2014, S. 225) führen könne. Wenn folglich eine primär auf Effizienzsteigerung ausgerichtete Handlungsweise andere Formen des Weltzugangs überlagert, werden diese möglicherweise bis zur Gänze ausgeblendet (Müller 2014, S. 224). Im Kontext des Diskurses über Stammzellforschung könnte sich hier die Frage ergeben, ob eine Optimierung der technischen Möglichkeiten **im Umgang mit Stammzellen** und ihrer Anwendungen



dazu führt, dass grundlegende Werte aus dem Blick geraten. Gerade die Etablierung der hiPS-Zellforschung und ihrer diskursiven Verhandlung scheint eine solche Entwicklung anzudeuten, wenn etwa die ungeklärte Debatte um den moralischen Status des Embryos durch die hiPS-Zellforschung ausgeblendet wird.

Gleichfalls jeder technischen Entwicklung inhärent erachtet Müller die von ihm als drittes Strukturmoment identifizierte „Ausweitung des menschlichen Verfügbarkeitsrahmens“, was einerseits zu steigender Kontrolle und Machbarkeit führen, andererseits die Gefahr mit sich bringen kann, dass diese Rationalitätsform alle anderen Bereiche dominiert (Müller 2014, S. 225). Jede technische Errungenschaft kreiert neue Handlungsoptionen, wodurch sie das bestehende Möglichkeitsspektrum erweitert und zugleich neue Entscheidungsbedarfe schafft. Dieses Strukturmoment ist direkt anknüpfbar an das Grundmuster der bereits oben beschriebenen prinzipiellen Verfügbarmachung der Welt, die mit der gleichzeitigen Loslösung von religiösen Paradigmen einherging.

An die Ausweitung des Verfügbarkeitsrahmens ist auch das vierte von Müller skizzierte Strukturmoment geknüpft – die jeder Technik inhärente Bedürfnisdynamik: „Mit der Einführung von neuen Techniken werden immer auch neue Bedürfnisse mitproduziert, Bedürfnisse, die die Technik dann selbst erfüllt oder zu erfüllen vorgibt. Technisierungsprozesse sind ohne diese Bedürfnisdynamik nicht zu beschreiben.“ (Müller 2014, S. 225). Demnach verlange „eine Technologie [...] die nächste, induziert also Bedürfnisse nach noch mehr neuer Technologie und besserer Technik.“ (Müller 2014, S. 225). Gerade im Kontext der hiPS-Zellforschung ist dieses Phänomen wie im Zeitraffer nachvollziehbar: Durch die Generierung von induzierten pluripotenten Stammzellen aus adulten Zellen eröffneten sich neue Anwendungsbereiche, die sich auf ganz konkrete Bedürfnisse beziehen. Exemplarisch wäre hier die Möglichkeit zu nennen, aus hiPS-Zellen Keimzellen zu generieren, die als Grundlage für die Bildung (neuer) Elternschaften dienen könnten (Rolfes et al. 2019 und die dort zitierte Literatur).

Aus dieser Übersicht lassen sich verschiedene Fragen in Bezug auf die Stammzellforschung ableiten, nämlich, ob und inwiefern diese Möglichkeit der Verständigung über Freiheitsräume menschlichen Handelns tatsächlich in den Debatten über Stammzellforschung und ihre Anwendung(en) in den vergangenen 18 Jahren fortlaufend erfolgt(e), welche Bedürfnisdynamiken an die Entwicklungen und Resultate der Stammzellforschung und ihrer Anwendungen gekoppelt sind (etwa im Kontext der Forderungen nach einer Lockerung der Stichtagsregelung), oder ob und inwiefern sich im Diskurs über Stammzellforschung die Dominanz von zweckrationalem Handeln feststellen lässt.



Zwekrationalisierung und Stammzellforschung

Wenn unsere Hypothese **zustimmt**, dass die ethische Debatte um die Erforschung der Stammzellen durch die technische Entwicklung eine höhere zweckrationale Gewichtung erfahren hat, dann sollte sich dieser Trend in nationalen und internationalen Stellungnahmen, Positionspapieren, Leitlinien und Empfehlungen zur Stammzellforschung widerspiegeln.

In Tabelle 1 findet sich eine zusammenfassende Übersicht von in stellvertretend ausgewählten Stellungnahmen und Positionspapieren enthaltenen Einstellungen und Evaluationen zu verschiedenen Stammzelltypen, die wir exemplarisch auf ihren wert- und zweckrationalen Gehalt hin untersucht haben. In unserer Auswahl haben wir versucht, die bundesdeutsche und zur Einbettung die auf Europa und die USA gerichtete anglo-amerikanische Debatte über ca. 20 Jahre abzubilden. Dabei haben wir uns auf Stellungnahmen konzentriert, die entweder auf Grund ihrer Autor/-innen oder auf Grund ihrer institutionellen Anbindung die Chance hatten, eine gesellschaftliche und politische Bedeutung zu erlangen. Unser Fokus lag auf Passagen, in denen ethisch relevante Aspekte behandelt wurden.

Tabelle 1: Übersicht ausgewählter Stellungnahmen und Positionspapiere

Institution + Stellungnahme	Jahr	Einstellung zu adulten Stamm- und Blutstammzellen	Einstellung zu hES-Zellen	Einstellung zu hiPS-Zellen
European Group on Ethics in Science and New Technologies: Ethical aspects of human stem cell research and use. Official statement	2001	Gewinnung von blutbildenden Stammzellen ist ein Standard-verfahren in der klinischen Anwendung	Keine fundamental-ethischen Bedenken; Ethisch-pragmatische Herausforderungen sollen gelöst werden	[Gab es noch nicht]
Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission: Recht und Ethik der modernen Medizin	2001	Gewinnung von blutbildenden Stammzellen ist ein Standardverfahren in der klinischen Anwendung, das mit bestimmten medizinischen Risiken verbunden ist	Für ein Verbot des Imports der hES-Zellen stimmten 26 Mitglieder der Kommission, für den Import unter strengen Bedingungen plädierten 12 Mitglieder	[Gab es noch nicht]



Institution + Stellungnahme	Jahr	Einstellung zu adulten Stamm- und Blutstammzellen	Einstellung zu hES-Zellen	Einstellung zu hiPS-Zellen
Nationaler Ethikrat: Zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen. Stellungnahme	2001	Keine Stellungnahme	Heterogene Bewertung: Mehrheit für einen Import von hES-Zellen (15 Stimmen), 10 Stimmen für ein Moratorium und vier Stimmen gegen den Import	[Gab es noch nicht]
Deutsche Forschungsgemeinschaft: Empfehlungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Forschung mit menschlichen Stammzellen	2001	Keine Stellungnahme	Für den Import von hES-Zellen; Begründung: für potenzielle therapeutische Zwecke	[Gab es noch nicht]
American Society for Blood and Marrow Transplantation: Documenting the case for stem cell transplantation: The role of evidence-based reviews and implications for future research – Statement of the steering committee for evidence-based reviews of the American Society for Blood and Marrow Transplantation	2001	Verfahrensbedingte Nutzen und Risiken für den/die Spender/-in und Empfänger/-in in der klinischen Anwendung	Keine Stellungnahme	[Gab es noch nicht]
Zentrale Ethikkommission: Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Stammzellforschung.	2002	Keine Stellungnahme	Fokus Klonen: für therapeutisches Klonen und gegen reproduktives Klonen	[Gab es noch nicht]



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

Institution + Stellungnahme	Jahr	Einstellung zu adulten Stamm- und Blutstammzellen	Einstellung zu hES-Zellen	Einstellung zu hiPS-Zellen
American Academy of Neurology und American Neurological Association: Position statement regarding the use of embryonic and adult human stem cells in biomedical research	2005	Keine Stellungnahme	Trotz der Kenntnis über divergierende ethische Meinungen über den Status des Embryos für Forschung unter staatlicher Aufsicht	[<i>Gab es noch nicht</i>]
The President's Council on Bioethics: Alternative sources of human pluripotent stem cells. A White Paper	2005	Keine ethischen Bedenken in der Forschung um adulte Stammzellen	Gegen die Ableitung von hES-Zellen aus toten und lebendigen Embryonen	[<i>Gab es noch nicht</i>]
Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft Oktober 2006.	2006	Keine Stellungnahme	Für die Abschaffung der Stichtagregelung in Deutschland, um qualitativ bessere Zelllinien aus dem Ausland importieren zu können	Keine Stellungnahme
Nationaler Ethikrat: Zur Frage einer Änderung des Stammzellgesetzes	2007	Keine Stellungnahme	Mehrheit gegen eine Stichtagverschiebung, Aushöhlung des Embryonenschutzes, therapeutischer Nutzen nicht ersichtlich	Keine Stellungnahme



Institution + Stellungnahme	Jahr	Einstellung zu adulten Stamm- und Blutstammzellen	Einstellung zu hES-Zellen	Einstellung zu hiPS-Zellen
Hans Langendörfer SJ: Statement des Sekretärs der Deutschen Bischofskonferenz, P. Dr. Hans Langendörfer SJ zur Stellungnahme des Nationalen Ethikrates „Zur Frage einer Änderung des Stammzellgesetzes“ vom 16. Juli 2007	2007	Keine Stellungnahme	Gegen die Verschiebung der Stichtagregelung wegen der Gefahr der Verwertung menschlicher Embryonen	Keine Stellungnahme
The Hinxton Group, An International Consortium on Stem Cells, Ethics & Law: Consensus statement: Science, ethics and policy challenges of pluripotent stem cell-derived gametes	2008	Keine Stellungnahme	Praxisorientierte Empfehlungen für die Generierung von Gameten und deren klinischer Anwendung aus pluripotenten Stammzellen, die aus Embryonen gewonnen werden. Gesundheit der Studienteilnehmenden, Schwangeren und der mit Hilfe der Verfahrenen so geborenen Kinder steht im Vordergrund	Keine Stellungnahme
International myeloma working group: International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor	2009	Verfahrensbedingte Nutzen und Risiken für den/die Spender/-in und Empfänger/-in in der klinischen Anwendung	Keine Stellungnahme	Keine Stellungnahme



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

Institution + Stellungnahme	Jahr	Einstellung zu adulten Stamm- und Blutstammzellen	Einstellung zu hES-Zellen	Einstellung zu hiPS-Zellen
American Academy of Pediatrics: Policy Statement – Children as Hematopoietic Stem Cell Donors	2010	Verfahrensbedingte Risiken für den/die Spender/-in und Empfänger/-in bei Minderjährigen bedürfen besonderer Berücksichtigung		
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften: Neue Wege der Stammzellforschung: Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen	2010	Keine Stellungnahme	Keine Stellungnahme	Ethisch unbedenklich, Forschung ist unter Qualitätsstandards und im Hinblick auf therapeutischen Nutzen zu betreiben
Ethics Working Party des International Stem Cell Forum: Disclosure and management of research findings in stem cell research and banking: policy statement	2012	Keine Stellungnahme	Keine Stellungnahme	Fordert die Offenlegung von gesundheitsrelevanten Daten, die aus Zufallsfunden hervorgehen
Deutscher Ethikrat: Stammzellforschung – Neue Herausforderungen für das Klonverbot und den Umgang mit artifizell erzeugten Keimzellen? Ad-Hoc-Empfehlung	2014	Keine Stellungnahme	Keine Stellungnahme	Fokus reproduktives Klonen und Generierung von Gameten aus iPS-Zellen: Klärung der Sicherheit für potenzielle Anwendung und der Auswirkungen auf die Nachkommen bezüglich der Natürlichkeit und Künstlichkeit der Fortpflanzung
StemBANCC: Governing Access to Material and Data in a Large Research Consortium	2015	Keine Stellungnahme	Keine Stellungnahme	Interne Richtlinien für Zugang und Austausch von Daten und Materialien



Institution + Stellungnahme	Jahr	Einstellung zu adulten Stamm- und Blutstammzellen	Einstellung zu hES-Zellen	Einstellung zu hiPS-Zellen
International Society for Stem Cell Research: Guidelines For Stem Cell Research And Clinical Translation	2016	Keine Stellungnahme	Keine Stellungnahme	Informierte Zustimmung: Detaillierte Aufklärung von Zellspendern wird gefordert
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften: Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung	2018	Gewinnung von blutbildenden Stammzellen ist ein Standardverfahren in der klinischen Anwendung	Für den zukünftigen Einsatz von hES-Zellen als Therapieoption in Deutschland	hiPS-Zellen können nicht in absehbarer Zeit die hES-Zellen in der Forschung ersetzen

Haltung zur Stammzellforschung zu Beginn der 2000er Jahre

The European Group on Ethics in Science and New Technologies hat im Jahre 2001 eine Stellungnahme zu den ethischen Aspekten der Anwendung von humanen Stammzellen verfasst. Zum einen ist auffällig, dass die Verwendung von Blutstammzellen zwar als ein Standardverfahren in der klinischen Praxis genannt wird, jedoch ethisch relevante Aspekte keinerlei Erwähnung finden. Zum anderen liegt der Fokus der genannten ethischen Implikationen auf den humanen embryonalen Stammzellen in der Forschung und der experimentellen klinischen Anwendung bei beispielsweise an Morbus Parkinson erkrankten Patienten. Ethische Fragen im Anwendungskontext erfahren eine höhere Gewichtung als fundamentalethische Fragestellungen. So verweist die Gruppe in ihrem Statement etwa darauf, dass die ethische Debatte um den humanen Embryo schon bereits im Kontext von In-vitro-Fertilisation extensiv geführt worden sei (*European Group on Ethics in Science* 2001, S. 13):

“The Group notes that in some countries embryo research is forbidden. But when this research is allowed, with the purpose of improving treatment for infertility, **it is hard to see any specific argument which would prohibit extending the scope of such research** in order to develop new treatments to cure severe diseases or injuries” (*European Group on Ethics in Science* 2001, S. 16)

Als Grundprinzipien, die in der weiteren Forschung Berücksichtigung finden sollten, nennt die Gruppe:



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

- Achtung der Menschenwürde
- Achtung der Autonomie (einschließlich des Einholens der Informierten Zustimmung und Wahrung der Privatsphäre sowie des vertraulichen Umgangs mit personenbezogenen Daten)
- Gerechtigkeit und Wohltätigkeit (insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung und den Schutz der Gesundheit)
- Wahrung der Forschungsfreiheit (die gegen andere Prinzipien abzuwägen ist)
- Verhältnismäßigkeit (einschließlich der Voraussetzung, dass weitere Forschung für die verfolgten Ziele notwendig ist und dass es keine alternativen und/oder akzeptablere Methoden gibt) (European Group on Ethics in Science 2001, S. 14–15).

Die Risiko-Nutzen-Bewertung erachtet die Gruppe für die Stammzellforschung, wie auch für jede andere Forschung, als entscheidend. Zum damaligen Zeitpunkt hielt sie die Unsicherheiten im Einsatz der geplanten Therapien angesichts der Wissenslücken für beträchtlich; entsprechend sollten Versuche, Risiken zu minimieren und den medizinischen Nutzen zu erhöhen, auch Strategien zur Optimierung der Sicherheit beinhalten. So forderte die Gruppe, dass auch das Risiko bewertet werden müsse, dass transplantierte Stammzellen Anomalien verursachen oder Tumoren auslösten. Zudem sei laut Gruppenplädoyer wichtig, dass der potenzielle Nutzen für die Patienten berücksichtigt werde ohne aber den Patienten übertriebene Hoffnungen zu evozieren. (European Group on Ethics in Science 2001, S. 18).

Diese Stellungnahme kann sowohl in der Weberschen Rationalisierungsthese verortet als auch an die von Müller dargestellte Effizienzdominanz der Technisierungsprozesse angeknüpft werden. In der Stellungnahme wird die ethische Debatte um den moralischen Status des Embryos übersprungen, und der Fokus wird auf das Nutzen-Risiko-Kalkül gelegt. Die Stammzellforschung soll die pragmatischen Risiken, die durch eine Forschung oder eine potenzielle klinische Anwendung entstehen, minimieren. Hier wird ein Handeln gefördert, dass die Effizienz im Umgang mit den Stammzellen und ihren (potentiellen) Anwendungen erhöhen soll. Ähnliche Argumentationsmuster finden sich auch in der Stellungnahme der *American Academy of Neurology* und der *American Neurological Association* zu humanen embryonalen Stammzellen aus dem Jahre 2005. Die Autor/-innen konstatierten unterschiedliche Meinungen zum moralischen Status von Embryonen und stellten fest, dass diese divergierenden Positionen nicht allein durch die medizinische Wissenschaft zur Zufriedenheit aller gelöst werden könnten. Beide Institutionen empfahlen daher, die Forschung unter staatlicher Aufsicht durchzuführen. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass die qualitativ hochwertigste Forschung unter größter Beachtung ethischer Standards durchgeführt werde. Zudem weisen sie in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die Befürchtungen, Zellkerntransfer



könne nicht nur auf die Zellpopulationen beschränkt werden, sondern werde zu Zwecken der Reproduktion – also zum Klonen von Menschen – führen, nicht realistisch sei. Zum einen seien die Forschung und die technischen Möglichkeiten weit von einer solchen Anwendung entfernt, zum anderen sei hinlänglich bekannt, dass Klonen bei Tieren mit schwerwiegenden Erkrankungen einhergehe (American Academy of Neurology und American Neurological Association 2005, S. 1680). Für die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen formulieren die *American Academy of Neurology* und *American Neurological Association* ähnliche Prinzipien wie die *European Group on Ethics in Science and New Technologies*.

In seiner Analyse ethischer Aspekte im Kontext der Stammzellen kommt das *President's Council on Bioethics* – ein beratendes Gremium des US-Präsidenten – zu einem ganz anderen Ergebnis. Ebenfalls im Jahre 2005 hat sich das Council mit alternativen Quellen humaner pluripotenter Stammzellen beschäftigt und ein White Paper (eine Informationsbroschüre) verfasst. Aus diesem geht hervor, dass die Mitglieder des Council die Gewinnung pluripotenter Zellen aus adulten Zellen als ethisch unbedenklich einstufen. Im Gegensatz dazu hält das Council es für moralisch bedenklich, aus toten Embryonen Stammzellen abzuleiten. Zum einen gibt das Council zu bedenken, dass dadurch die Gefahr entstehe, dass Embryonen absichtlich vernachlässigt würden, damit sie sterben oder dass sie aktiv getötet würden. Zum anderen gibt es zu bedenken, dass die Entnahme von Blastomeren aus einem lebenden Embryo nicht zum Wohle des Embryos erfolge. Des Weiteren ist für das Council zudem die Frage nicht geklärt, ob sich aus den abgeleiteten Blastomeren aus einem frühen Embryo wegen einer vermuteten Totipotenzen nicht wieder ein ganzer Embryo entwickeln könnte (The President's Council on Bioethics 2005).

Einstellungen zum Import von im Ausland gewonnenen embryonalen Stammzelllinien nach Deutschland und zum Klonen

In Deutschland beschäftigte sich zu ungefähr diesem Zeitpunkt die vom Bundestag im Jahre 2000 eingesetzte Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ mit der Einfuhr von humanen embryonalen Stammzellen aus dem Ausland zu Forschungszwecken. Dabei legte die Enquete-Kommission im Jahr 2001 einen Teilbericht vor, in dem der wissenschaftliche Sachstand, die sowohl nationalen als auch internationalen rechtlichen Regelungen sowie die ethischen Aspekte um die humanen embryonalen Stammzellen dargestellt wurden. Für die Enquete-Kommission existierten zwei unterschiedliche Auffassungen zum moralischen Status des Embryos, die zu unterschiedlichen Konsequenzen für die Beurteilung des Imports von hES-Zellen aus dem Ausland führten. Wenn von einer gradualistischen Position ausgegangen werde, also von einem Konzept der abgestuften Schutzwürdigkeit des menschlichen Embryos, wäre der Import von hES-Zellen zu hochrangigen Forschungszwecken legitim. Wenn



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

hingegen davon ausgegangen werde, dass dem menschlichen Embryo von Anfang an Menschenwürde zukomme und der Embryo daher über eine uneingeschränkte Schutzwürdigkeit verfüge, wäre der Import als illegitim zu beurteilen (Enquete-Kommission 2001, S. 57). Die Kommission war sich darüber einig, dass das „hohe Schutzniveau des Embryonenschutzgesetzes“ (Enquete-Kommission 2001, S. 57, s. hierzu auch die Ausführungen von Schneider 2017, S. 155–159) beibehalten werden sollte. Bezüglich des Imports von hES-Zellen kristallisierten sich jedoch zwei Handlungsoptionen heraus: Einerseits die Position, die sich gegen den Import von hES-Zellen aussprach, da humane Embryonen nicht für Zwecke der Forschung verwendet werden sollen und die Grundlagenforschung mithilfe von embryonalen Stammzellen von Primaten, Nabelschnurblut-Stammzellen oder adulten Stammzellen betrieben werden könne – und andererseits die Option, die sich gegen das vollständige Verbot des Imports der hES-Zellen aus dem Ausland aussprach, insbesondere bezogen auf bereits vorhandene und aus überzähligen Embryonen gewonnene embryonale Stammzelllinien, da der Import dieser nicht mit der Tötung weiterer Embryonen einhergehe (Enquete-Kommission 2001, S. 57–58). Für die erste Option sprachen sich 26, für die zweite 12 Mitglieder der Kommission aus (Enquete-Kommission 2001, S. 58).

Ebenfalls im Jahr 2001 stellte auch der vom damaligen Kanzler als zusätzliches Beratungsgremium eingesetzte Nationale Ethikrat (heute: Deutscher Ethikrat) in seiner Stellungnahme zum Import von embryonalen Stammzellen aus dem Ausland Pro- und Kontraargumente für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen zusammen. Gegen die Gewinnung von embryonalen Stammzellen spräche, dass die Wahrnehmung verschiedener Entwicklungsstadien eines Embryos nach der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle nicht dazu berechtige, aus ihnen eine qualitative Phase der Menschwerdung herauszuleiten; vielmehr sei der Embryo von der Befruchtung an als ein menschliches Leben zu betrachten, das die Möglichkeit habe, sich dazu zu entwickeln (Nationaler Ethikrat 2001, S. 28–29). Für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen spräche wiederum, die Spekulativität der Annahme, dass eine Zulassung der verbrauchenden Embryonenforschung zu einer Zunahme der Instrumentalisierung menschlichen Lebens führen würde (also zu einer Relativierung von absoluten Rechts- und Schutzansprüchen). Ferner würde eine solche Argumentation voraussetzen, dass der Fetus einen gleichen moralischen Status habe wie eine bereits geborene Person, was erst zu beweisen wäre (Nationaler Ethikrat 2001, S. 23).

Bezüglich des Importes von embryonalen Stammzellen haben die Mitglieder des Nationalen Ethikrats am Ende uneinheitlich votiert. Eine Mehrheit von 15 Mitgliedern sprach sich für einen befristeten und an Bedingungen gebundenen Import aus, zehn Mitglieder setzten sich für ein Moratorium ein, das andauern sollte, bis der Gesetzgeber genaue Vorgaben mache, und vier Mitglieder lehnten den Import ab, da sie die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen für ethisch unzulässig hielten (Na-



tionaler Ethikrat 2001, S. 49–58). Der vorherrschende Wertekonflikt zwischen Lebensschutz des Embryos einerseits und Forschungsfreiheit andererseits trat hier also deutlich zutage.

Im selben Jahr (2001), in dem die *European Group on Ethics in Science and New Technologies*, die *Enquete-Kommission* sowie der *Nationale Ethikrat* ihre Stellungnahmen veröffentlichten, löste eine Empfehlung der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (DFG), die sich für die Zulassung der Forschung an importierten humanen embryonalen Stammzellen aussprach, eine breite Diskussion aus (DFG 2001, S. 1–7). Vor dem Hintergrund der Erfolge in der Forschung und den antizipierten Potentialen des Stammzeleinsatzes insbesondere für therapeutische Zwecke, empfahl die DFG den Import von Stammzelllinien, die aus überzähligen Embryonen stammten. Darüber hinaus plädierte die DFG auch für eine aktive Teilnahme an der Herstellung von humanen embryonalen Stammzellen.

Auf diesen Vorstoß antwortete letztlich das Stammzellgesetz (StZG). Mit dem Gesetz wollte der Gesetzgeber die Einfuhr von schon vorhandenen Zellen erlauben, aber gleichzeitig keine Anreize setzen, im Ausland embryonale Zellen für den deutschen Markt zu erzeugen. Das StZG verbot entsprechend sowohl die Einfuhr als auch die Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen. Nur unter bestimmten Bedingungen ließ das StZG-Gesetz eine Einfuhr zu, nämlich erstens, wenn die humanen embryonalen Zellen in Übereinstimmung mit den rechtlichen Bestimmungen im Herkunftsland vor dem 1. Januar 2002 gewonnen worden seien (Stichtagregelung). Zweitens sollten die Embryonen aus überzähligen humanen Embryonen der assistierten Reproduktion stammen und drittens hochrangigen Forschungsvorhaben dienen, deren Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit embryonalen Stammzellen erreichen ließe.

In den Jahren 2006 und 2007 entbrannte in Deutschland die Debatte über den Umgang mit humanen embryonalen Stammzellen erneut. Den Anstoß gaben aktualisierte Stellungnahmen der DFG und des Nationalen Ethikrates (DFG 2006; Nationaler Ethikrat 2007) zu den Regelungen des StZG. Beide Stellungnahmen befassten sich mit der Forderung nach einer Verschiebung des im Stammzellgesetz benannten Stichtages für die Einfuhr humaner embryonaler Stammzellen. Die Verfasser/-innen der Stellungnahme des Nationalen Ethikrats boten ein heterogenes Bild: Zum einen wurden mögliche Gründe für eine Verschiebung des Stichtages gegeben, wie z. B. die Benachteiligung der deutschen Wissenschaftler/-innen zum anderen wurden aber auch fundamentalethische Argumente formuliert. So hieß es in einem Zusatzvotum von zwei Mitgliedern des Nationalen Ethikrats, die sich gegen die Verschiebung des Stichtages wandten, dass:

„[...] eine Verschiebung des Stichtages – sei es als einmalige Neufestlegung oder als rollierendes Datum – eine nochmalige Verschlechterung des Lebensschutzes in Deutschland zur Folge hätte. Bereits das Stammzellgesetz stellt einen pragmatischen



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

Kompromiss zugunsten einer deutschen Beteiligung an der Stammzellforschung dar, der von vielen als mit dem Grundgedanken eines umfassenden und verlässlichen Lebensschutzes unvereinbar angesehen wurde“ (Nationaler Ethikrat 2007, S. 61).

Der Nationale Ethikrat gab am Ende zwei verschiedene Voten ab. Im ersten Votum sprachen sich neun Mitglieder gegen eine Verschiebung des Stichtages aus. Als Begründung wurde die Gefahr einer Aushöhlung der normativen Grundlagen des Embryonenschutzes hervorgehoben. Die Verschiebung des Stichtags stehe im ethischen Widerspruch zum Embryonenschutz und im rechtlichen Widerspruch zum Embryonenschutzgesetz. Gleichzeitig sei eine Nutzungsmöglichkeit für Therapien nicht ersichtlich (Nationaler Ethikrat 2007, S. 54–57). Nur ein Mitglied des Nationalen Ethikrats sprach sich für die Verschiebung des Stichtags aus und zwar vor dem Hintergrund der weltweit boomenden embryonalen Stammzellforschung. Das Stammzellgesetz sei, so hieß es, sowieso ein Kompromiss zwischen dem Embryonenschutz und der Forschungsfreiheit – und die Regulierung in Deutschland habe keinen entscheidenden Einfluss auf die weltweite Stammzellforschung (Nationaler Ethikrat 2007, S. 66).

In diesem Minderheitsvotum für die Stichtagsregelung lassen sich wieder einige der von Müller benannten Strukturmomente von Technisierungsprozessen aufspüren: Die beschriebene Hinnahme der internationalen Forschungslage lässt sich in dem Sinne lesen, dass Technik Objektivität konstituiert. Zugleich scheint die Dominanz der weltweit erfolgenden Stammzellforschung eine umfassende Norm zu etablieren, wonach das Vorhandensein von Stammzellforschung als handlungsleitende Norm weitere Entscheidungen und Haltungen durchwirkt. In diesem Votum wird folglich deutlich, dass das Vorhandensein der Möglichkeit, Stammzellforschung an embryonalen Stammzellen zu betreiben, auch die Entscheidung für diese Forschung zu bestimmen scheint – ohne gegebenenfalls andere Bewertungsrahmen hinzuziehen.

Auch die DFG war der Meinung, dass die Stichtagsregelung abgeschafft werden sollte. Vor dem Hintergrund, dass im Ausland neue und qualitativ bessere Zelllinien generiert worden seien, die nicht durch tierische Zellprodukte oder Viren kontaminiert und unter standardisierten Bedingungen isoliert und kultiviert worden wären, argumentierte sie, dass die Abschaffung kein Risiko beinhalte, dass mehr humane Embryonen zu Forschungszwecken verbraucht würden:

„Die jetzt gültige Stichtagsregelung hat zum Ziel, zu verhindern, dass von Deutschland aus eine Produktion von HES-Linien im Ausland veranlasst wird. Insgesamt hält die DFG die Möglichkeit für extrem unwahrscheinlich, dass exklusiv für deutsche Wissenschaftler im Ausland Stammzelllinien angelegt werden, um Projekte in Deutschland zu initiieren oder fortzusetzen. Deshalb sollte nach Auffassung der DFG die Stichtagsregelung abgeschafft werden. Dies würde den Import von im Ausland nach dem 1. Januar 2002 hergestellten Stammzelllinien erlauben, wenn



diese von „überzähligen“ Embryonen abgeleitet wurden. Durch die Abschaffung der Stichtagsregelung würde die Wettbewerbsfähigkeit deutscher Wissenschaftler auf dem Gebiet der Stammzellforschung nachhaltig verbessert werden“ (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2006, S. 5).

Die Stellungnahme expliziert eine Güterabwägung und Risikobewertung. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft erachtete den Grundkonflikt als technisch und faktisch gelöst („überzählige Embryonen“) und plädiert in ihrer Abwägung für eine stärkere Gewichtung der Forschungsfreiheit, da das Risiko von Fehlentwicklungen gering sei.

Der Sekretär der Deutschen Bischofskonferenz Hans Langendörfer hingegen warnte im Namen der Bischöfe in seiner Positionierung eindringlich vor einer Aufweichung des Embryonenschutzes:

„Wir erinnern an das Ziel, das der Gesetzgeber verfolgt: den Schutz menschlicher Embryonen vor Zerstörung und vor Nutzung zu Forschungszwecken. Dieses Ziel darf nicht aus dem Blick geraten. Dem Embryo sind Lebensrecht und uneingeschränkter Lebensschutz vom Zeitpunkt der Befruchtung an geschuldet. Jede andere Prämisse, die etwa den Lebensbeginn zu einem späteren Zeitpunkt ansetzt oder dem frühen Embryo den Lebensschutz nur in abgestufter Weise zugesteht, stößt auf grundlegende ethische Bedenken. Zur Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen müssen Embryonen getötet werden. Die Förderung selbst hochrangiger Forschungsinteressen darf unter keinen Umständen dazu führen, dass embryonale Menschen verzweckt werden. Man darf nicht den Lebensschutz der Forschungsfreiheit unterordnen“ (Langendörfer 2007).

Diese Position verlässt nicht die Perspektivierung auf basale Werte, sondern versucht, eine Rückbesinnung auf die Ausgangsbetrachtungen zu erreichen und den Fokus auf eine werteorientierte Betrachtung zu lenken. Langendörfer versucht darauf aufmerksam zu machen, dass die alleinige Machbarkeit durch Technik nicht zwingend mit der Erweiterung der Handlungsoptionen einhergeht und zwar aus moralischen Gründen.

Die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (IAG-BBAW) zuletzt zeigte in ihren Handlungsempfehlungen aus dem Jahre 2018 eine fast ausschließlich pragmatische Ausrichtung im Hinblick auf die Stammzellforschung. Der Fokus liegt auf der Forschungsfreiheit und den potenziellen Therapieoptionen, die mit der Stammzellforschung verbunden werden. So fordert die Gruppe beispielsweise die Aufhebung des durch das StZG festgelegten Stichtags oder eine Einführung eines gleitenden Stichtags (Zenke et al. 2018, S. 33). Das Besondere an den Handlungsempfehlungen ist, dass im Kontext der Stammzellforschung bereits das Verfahren der Genom-Editierung berücksichtigt wird. Das Verfahren wird für die Stammzellforschung als relevant erachtet, insofern die modifizierten DNA-Abschnitte bei der Vermehrung der Stammzellen an die Tochterzel-



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

len weitergegeben werden. So können solche genom-editierten Stammzellen für die Herstellung von Krankheitsmodellen, für die Medikamentenentwicklung und für die somatische Gentherapie genutzt werden. Vor diesem Hintergrund fordert die Gruppe die konsequente und langfristige Erforschung der Techniken der Genom-Editierung (Zenke et al. 2018, S. 30).

Diese Stellungnahme lässt sich nahezu idealtypisch in Webers Rationalisierungsgedanken einordnen. So orientiert sich diese Stellungnahme nicht an basalen Intuitionen oder persönlichen religiösen Überzeugungen, sondern will aus rationaler Reflexion herausgeleitete Gründe vorbringen. Gute Gründe gemäß der Stellungnahme sind dabei immer solche, die auf gesundheitliche Chancen und Risiken rekurrieren, die in der Forschung oder klinischen Anwendung entstehen. Hier erfolgt eine deutliche Eingrenzung der im Diskurs überhaupt als erlaubt erachteten Begründungsmuster und Argumente. Dies könnte gleichfalls als Verarmung möglicher Perspektivierungen gedeutet werden bei gleichzeitiger Stärkung einer eher auf medizinische Nutzen-Risiko-Abwägungen orientierten Sichtweise.

Vor allem im Zusammenhang mit dem Klonen scheint allerdings immer noch eine Wertorientierung die Oberhand zu behalten. Schon in ihrer Stellungnahme von 2001 sprach sich die DFG explizit gegen das Klonen, aber auch gegen Keimbahninterventionen und die Bildung von Chimären oder Hybriden aus. Diese Haltung wurde auch 2006 beibehalten. In den Empfehlungen von 2001 hieß es:

„Die DFG ist der Ansicht, daß sowohl das reproduktive als auch das therapeutische Klonen über Kerntransplantation in entkernte menschliche Eizellen weder naturwissenschaftlich zu begründen noch ethisch zu verantworten sind und daher nicht statthaft sein können. [...] Die DFG ist überdies der Ansicht, daß es beim Menschen keine irgendwie geartete Rechtfertigung für Keimbahninterventionen sowie für die Herstellung von Chimären oder Hybriden geben kann. Das Verfolgen derartiger Forschungsziele muß weiterhin durch den Gesetzgeber ausgeschlossen bleiben“ (DFG 2001).

Auch die Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer wandte sich 2002 in ihrer Stellungnahme gegen das reproduktive Klonen. Zum einen, weil sie die Meinung vertrat, dass in diesem Zusammenhang die Rückkehr einer staatlichen Eugenik drohen würde (ZEKO 2002, S. 18). Zum anderen hieß es, dass – auch wenn die ethischen Argumentationen außer Acht gelassen werden würden – Tierexperimente gezeigt hätten, dass mit reproduktivem Klonen schwere Schäden einhergehen würden (ZEKO 2002, S. 15). Im Gegensatz zu dem reproduktiven Klonen sprach sich die Kommission indes mehrheitlich für das therapeutische Klonen aus, wenn ein medizinisch sicherer Nutzen ersichtlich sei und der Übergang zum reproduktiven Klonen verhindert würde (ZEKO 2002, S. 2–3).



Im Jahre 2014 hat sich der Deutsche Ethikrat erneut in einer Ad-Hoc Empfehlung zu den jüngsten Entwicklungen in der Stammzellforschung geäußert. Auch in dieser Stellungnahme ging es vornehmlich um die Möglichkeit des Klonens von Menschen. Denn zum einen ist es 2013 einem Forscherteam gelungen, durch Zellkerntransfer menschliche Embryonen zu entwickeln, so dass aus diesen Stammzellen abgeleitet werden konnten (Tachibana et al. 2013). Zum anderen wurde im Jahre 2009 im Tierversuch mittels der Methode der tetraploiden Komplementierung gezeigt, dass aus iPS Zellen ein entwicklungsfähiger Embryo heranreifen konnte. Beide Entwicklungen tragen im Prinzip die Möglichkeit des reproduktiven Klonens beim Menschen in sich (Si-Zhao et al. 2009; Kang et al. 2009). Zudem konnten bereits aus iPS-Zellen artifizielle Keimzellen im Tierversuch erzeugt werden und ebenfalls lebensfähige Nachkommen aus diesen (Hayashi et al. 2012). Diese Entwicklung eröffnet die Möglichkeit, dass gleichgeschlechtliche Paare oder auch einzelne Personen genetisch verwandte Kinder zeugen könnten (Deutscher Ethikrat 2014, S. 3). Vor dem Hintergrund dieser neuen Techniken, die aus den Fortschritten der Stammzellforschung resultierten, sah der Deutsche Ethikrat jedoch einige rechtliche, aber auch ethische Fragen, die einer Klärung bedürften. Aus der ethischen Perspektive forderte der Ethikrat die Klärung der Sicherheit der potenziellen Anwendung sowie der Auswirkungen der Verfahren und ihrer Anwendung auf potentielle Nachkommen. Gleichermaßen identifizierte der Deutsche Ethikrat Klärungsbedarf in der Frage, welche Bedeutung es habe, wenn sowohl die Verschiedengeschlechtlichkeit als auch die Abstammung von zwei Personen nicht mehr Bedingung für die Fortpflanzung sei (Deutscher Ethikrat 2014, S. 5).

Schon im Jahr 2008 hatte *The Hinxtion Group* ein Consensus Statement zur Generierung von Gameten aus humanen pluripotenten Stammzellen veröffentlicht. Sie schlug einen etwas anderen, eher pragmatisch-ethisch orientierten Ton an, der ähnlich der Stellungnahme der IAG-BBAW von 2018 die grundsätzliche Anwendung der Technik nicht in Frage stellen wollte. Die Gruppe stellt nicht in Frage, dass die Forschung an aus humanen pluripotenten Stammzellen hergestellten Gameten einen erheblichen wissenschaftlichen Wert habe, weil sie über das Potential verfüge, zum Verständnis grundlegender biologischer Mechanismen beizutragen und auch klinische Probleme zu überwinden. Daher gehen ihre Empfehlungen auf praxisorientierte Herausforderungen ein. Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Schutz der Rechte der Spender/-innen der Zellen gewidmet werden, aus denen Gameten gewonnen werden; es sei eine spezifische Zustimmung einzuholen, bevor aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Gameten für die Reproduktion verwendet würden. Im Hinblick auf zukünftige potenzielle Anwendungen sollten darüber hinaus die Gesundheit und das Wohlbefinden der Teilnehmer/-innen der Studien, der sich aus den humanen pluripotenten Zellen entwickelnden Föten und die Schwangerschaftsergebnisse sorgfältig überwacht werden. Die Gesundheit und das Wohlergehen von Kindern, die geboren werden, sollten auch in Langzeit-Follow-up-Studien überwacht werden. Zudem gaben sie die Empfehlung,



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

dass politische Entscheidungsträger sich nicht in die Forschung einmischen sollten, wenn die Begründungen auf eigenen moralischen Überzeugungen beruhten. Sie sollten nur dann aktiv werden, wenn berechtigte Bedenken hinsichtlich nachweisbarer Risiken für Personen, für gesellschaftliche Einrichtungen oder für die Gesellschaft insgesamt abgeleitet werden könnten (Donovan 2008, S. 173–178).

Stammzellspenden von Minderjährigen und deren moralische Bewertung

Eine solche eher an Nutzen und Risiken orientierte Sichtweise lässt sich beispielsweise sonst in Stellungnahmen zur autologen und allogenen Stammzelltransplantation nachweisen: Auch dort wurden vorwiegend verfahrensbedingte Nutzen und Risiken für Patienten und Spender diskutiert (Jones et al. 2001, S. 306–307; Giralt et al. 2009, S. 1904–1912). Allein wenn es um Kinder geht, die als Spender fungieren sollen, wurden ausdifferenzierte ethische Aspekte betrachtet und diskutiert. Die *American Academy of Pediatrics* legte in ihrem Positionspapier den Fokus auf die ethischen Überlegungen zu Minderjährigen, die als Blutstammzellspender für ihre Geschwister fungieren sollen. Dabei wurden sowohl der mögliche Nutzen als auch Belastungen für Spender/-innen und Empfänger/-innen berücksichtigt. Nach Ansicht der Academy können Minderjährige, die medizinisch geeignete potenzielle Spender sind, genau dann als geeignet für die hämatopoetische Stammzellspende angesehen werden, wenn folgende fünf Kriterien erfüllt seien:

1. es gibt keinen medizinisch gleichwertigen, histokompatiblen erwachsenen Verwandten, der bereit und in der Lage ist zu spenden;
2. es besteht eine starke persönliche und emotional positive Beziehung zwischen dem/der Spender/-in und Empfänger/-in;
3. es besteht eine hinreichende Wahrscheinlichkeit, dass der/die Empfänger/-in von der profitieren wird;
4. die klinischen, emotionalen und psychosozialen Risiken für Spender/-innen werden minimiert und sind in Bezug auf die erwarteten Vorteile für den/die Spender/-in und Empfänger/-in angemessen;
5. die elterliche Zustimmung und gegebenenfalls die Zustimmung des Kindes werden eingeholt (Diekema et al. 2010, S. 396–39).

Eine kategorische Ablehnung einer Instrumentalisierung von Minderjährigen erfolgt demnach nicht – eine Abwägung von Nutzen und Risiken zusammen mit der Annahme einer familiären Verantwortung dominieren die Empfehlung.



Haltung zum Umgang mit hiPS-Zellen

Diese in der Debatte um hämatopoetische Stammzellen ins Auge springende Fokussierung der ethischen Debatte auf sich aus der Anwendung ergebende Probleme, die dabei die Anwendung selbst als gegeben ansieht, wurde durch die hiPS-Forschung auch in Diskursen um toti- oder pluripotente Stammzellen zur Normalität. Dies zeigt sich in jüngeren oder aktualisierten Stellungnahmen.

In einer Stellungnahme zu den humanen induzierten pluripotenten Stammzellen beispielsweise der *Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften*, der *Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina* und der *Nationalen Akademie der Wissenschaft* wird deutlich, dass diese Akademien einen Unterschied machen zwischen einerseits der Beurteilung der ethischen Legitimität der hiPS-Zellforschung überhaupt und den Herstellungs- und Verwendungsrisiken im Umgang mit hiPS-Zellen andererseits. Hier heißt es:

„Die Herstellung von iPS-Zellen zur Gewinnung therapeutisch einsetzbarer somatischer Spenderzellen in der Zelltherapie und ihr Einsatz in der Grundlagen- und angewandten Forschung sind als solche aus ethischer Sicht nach derzeitigem Kenntnisstand unbedenklich“ (Beier et al. 2010, S. 69)

Wenn aber die Generierung von iPS-Zellen im Hinblick auf potentielle Therapien nicht prima facie falsch ist, sich aber Risiken für die Gesundheit von potenziellen Patienten bei der Herstellung ergeben, müssen diese minimiert werden.

Die grundsätzliche moralische Unbedenklichkeit der Forschung mit hiPS-Zellen wird vor allem gemessen an den moralischen Bedenken, die der humanen embryonalen Stammzellforschung gegenüber bestehen. Bei hES-Zellen entsteht das ethische Risiko bereits bei der Gewinnung der Zellen aus menschlichen Embryonen. Dabei gilt die Grundüberzeugung, dass Embryonen ein moralischer Status zukommt, der ihre Instrumentalisierung verbietet. Embryonen wiederum werden im Rahmen der Forschung mit hiPS-Zellen umgangen (siehe Einleitung).

Für die Herstellung und Verwendung humaner iPS-Zellen wurden dabei sechs Empfehlungen ausgesprochen, die technische und (sozial-)ethische Risiken minimieren sollen, deren Auftretenswahrscheinlichkeit wegen der Neuartigkeit des Verfahren noch nicht beziffert werden kann: Erstens werden legitime Ziele der Forschung definiert, die von der Grundlagenforschung bis hin zur Forschung im Kontext der regenerativen Medizin reichen. Zweitens wird darauf hingewiesen, dass die Eignung der hiPS-Zellen für die klinische Anwendung eingehend in der präklinischen und klinischen Testung geprüft werden müsste. Hier wiederum werden hohe ethische Standards an die klinische Erprobung experimenteller Stammzellentherapien angelegt (Scolding 2017, S. 2791). Drittens dürfe die medizinische Anwendung am Menschen nur unter Wahrung höchst-



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

ter Qualitätskriterien durchgeführt werden und die Ergebnisse sollten allgemein und für alle Menschen zugänglich gemacht werden. Die Anwendungen sollten zudem durch zentrale Kommissionen reguliert werden. Viertens sollten, wenn aus humanen iPS-Zellen Gameten generiert würden, diese nur zu Zwecken der Aufklärung von Störungen der weiteren Entwicklung der Gameten genutzt werden, aber nicht zu reproduktiven Zwecken. Fünftens sollte der Erforschung der iPS-Zellen an Tiermodellen höchste Priorität eingeräumt werden, wobei die Forschung an hES-Zellen aber weiterhin unerlässlich sei. Sechstens sollte die Förderung der Stammzellforschung insgesamt verstärkt werden, da die Stammzellforschung ein Forschungsfeld darstelle, das große Möglichkeiten für die Vorsorge, Erkennung und Therapie von Krankheiten biete (Beier et al. 2010, S. 69).

Die *International Society for Stem Cell Research – ISSCR* wird in ihren im Jahr 2016 aktualisierten Richtlinien noch anwendungsorientierter und in diesem Sinne konkreter. Neben vielen allgemeinen Empfehlungen werden explizit Empfehlungen zum Umgang mit hiPS-Zellen in der Forschung formuliert. Im Anhang zu den Empfehlungen findet sich eine detaillierte Liste von Punkten zur informierten Zustimmung der Spender adulter Zellen, die zu humanen induzierten pluripotenten Stammzellen umgewandelt werden. Diese Liste ist durchaus hybrid. Während die hiPS-Forschung selbst eben nicht in Frage steht, sollen trotzdem grundsätzliche moralische Überlegungen in der Aufklärung adressiert werden. In dieser Liste sind u. a. folgende Themen aufgenommen:

- dass pluri- oder totipotente Zellen hergestellt werden,
- dass gespendete Zellen ggf. genetisch manipuliert werden oder
- dass möglicherweise Tier-Mensch-Chimären gebildet werden.
- dass die Spender/-innen aufgeklärt werden, für welche Forschung die Zellen verwendet werden und
- falls es dazu kommen würde – die abgeleiteten Zellen transplantiert werden würden (ISSCR 2016)

Ein letzter Aspekt, der in jüngerer Zeit verstärkt in den Fokus gerückt ist und dabei die Abwendung von Fragen der grundsätzlichen Machbarkeit in anwendungsrelevante ethische Fragestellungen illustriert, betrifft die konkrete Frage der Weitergabe von Informationen über erzielte Forschungsergebnisse und die Verwendung der biologischen Proben. Die *Ethics Working Party* des *International Stem Cell Forum* fordert im Kontext der Stammzellforschung folglich auch eine Diskussion der wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Auswirkungen der Offenlegung von Forschungsergebnissen für die Forschungsteilnehmer/-innen. Im Mittelpunkt steht dabei das Problem von Zufallsbefunde mit möglicher klinischer Bedeutung im Kontext der Forschungsarbeit. Dabei heben die Autor/-innen hervor, dass mit Rückgriff auf dieselben medizinethischen



Prinzipien (Autonomie, Nicht-Schädigung, Wohltun) durchaus in zwei konträre Richtungen argumentiert werden konnte, d. h. eine Abwägung der Prinzipien konnte je nach Gewichtung entweder zu einer befürwortenden oder zu einer ablehnenden Haltung zur Handhabung von Zufallsbefunden² führen (Isasi et al. 2012, S. 440).

Ähnlich zu diesen beiden Empfehlungen haben inzwischen auch einige hiPS-Zellbanken auf ihren Websites interne Richtlinien zum Umgang mit Zellen und Zelllinien formuliert und veröffentlicht. Das Forschungskonsortium des *Stem cells for Biological Assays of Novel drugs and predictive toxicology* (StemBANCC) Projektes hat beispielsweise eine interne Richtlinie für den Zugang und den Austausch von Daten und Materialien herausgegeben (StemBANCC) (Morrison et al. 2015, S. 681–687).

Diskussion

Seit Beginn der 2000er Jahre verdrängen in deutschen und englischen Stellungnahmen, Positionspapieren, Leitlinien und Empfehlungen Risiko-Nutzen-Abwägungen ethische Grundsatzdebatten um die Legitimität von Stammzellforschung. Wie von Nielsen beschrieben, hängt an den technischen Entwicklungen in der Forschung immer auch die Hoffnung auf therapeutische Anwendungen. Erst (neue) Techniken geben so einen Rahmen vor, innerhalb dessen sich potentielle Heilungsmöglichkeiten eröffnen. Nicht die Existenz der Stammzellen entscheidet über ihre moralische Bewertung, sondern das Maß ihrer (potentiellen) klinischen Anwendbarkeit – wie der unterschiedliche Umgang mit den verschiedenen hier betrachteten Stammzelltypen illustriert.

Vor allem das Aufkommen von hiPS-Zellen hat die diskursive Landschaft der Stammzellforschung nachhaltig beeinflusst. Die Forschung an und mit humanen iPS-Zellen wird als ethisch kaum umstritten bewertet. Nur selten wurden in der Fachliteratur im Zusammenhang mit der Gewinnung und Forschung der hiPS-Zellen ethische Themenfelder wie Potentialität der hiPS-Zellen, Menschenwürde, die Gefahr der Klonierung, Chimärenbildung oder die Gefahr der Komplizenschaft behandelt. Vielmehr dominiert die Risikoperspektive, wobei Risiken eher zurückgestellt als betont werden. Das Risiko der Teratombildung wird beispielsweise in der Fachliteratur als nicht so gravierend beschrieben, dass es die Einstellung weiterer Forschung an hiPS-Zellen zum Zwecke eines späteren therapeutischen Einsatzes rechtfertigen würde (Rolfes et al. 2018, S. 153–178). Vornehmlich werden pragmatische Fragestellungen erörtert, die sich im Zuge der

2 In der Literatur und in allgemeinen Diskussionen werden Zufallsbefunde auch Überschuss- oder Nebenbefunde (im Englischen incidental findings oder unsolicited findings) genannt. Diese Begriffe bezeichnen im Wesentlichen Befunde, die im Zuge von Diagnostik oder Forschung ermittelt wurden, aber nicht ursprünglich intendiert waren. Solche Befunde, die gesundheitsrelevant sein können, sind bei u. a. einer Gesamtgenomsequenzierung möglich (s. hierzu <http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren/module/zusatzbefunde>)

III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

neuen technischen Errungenschaften ergeben haben. Dabei geht es um die Sicherstellung von Sicherheits- und Qualitätsstandards in Forschung und klinischer Umsetzung. Anwendungsaspekte rund um bioethische Prinzipien wie Autonomie, Wohltun oder Nicht-Schaden werden ins Zentrum von Abwägungsprozessen gerückt. Zweck, Mittel und Folge der klinischen Stammzellnutzung werden in die Überlegungen einbezogen. Dabei ist der Zweck eine potenzielle Therapiemöglichkeit mittels Stammzellen, die Mittel dazu sind die Einsatzmöglichkeiten verschiedener Stammzelltypen. Die Folgen werden nach Nutzen und Risiken einer (potenziellen) Stammzelltherapie für die (potenziellen) Patienten bestimmt.

Anhand der Stammzellforschung lassen sich die oben beschriebenen Strukturmomente der technisch dominierten Biomedizin nachzeichnen. Der exemplarische Blick in verschiedene Stellungnahmen und Positionspapiere aus dem Zeitraum 2000 bis 2018 macht deutlich, dass es starke Momente der zweck- und nutzenorientierten ethischen Bewertung von einzelnen Stammzellforschungsverfahren oder -vorhaben gibt. Allein die Tatsache, dass verschiedene Institutionen und Gremien zu einzelnen, ganz konkreten Themen der Stammzellforschung Stellungnahmen oder Positionspapiere veröffentlichten, zeigt, dass sich der Blick auf die Evaluation der Stammzellforschung *als solche* sukzessive verändert hat. Statt einer Debatte über die grundsätzliche Option der Erforschung von (embryonalen) Stammzellen zu führen, wird die Erforschung von embryonalen Stammzellen als ‚gesetzt‘ antizipiert und es werden tendenziell eher einzelne Auslegungs- und Handhabungsfragen aufgegriffen und erörtert. Hier, so scheint es, lässt sich in gewisser Weise das erkennen, was Oliver Müller als Standardisierungsprozess der Technisierung bezeichnet hat: jede technische Entwicklung wird irgendwann als gegeben und demnach als Standard übernommen, auf dessen Basis die weiteren Entwicklungen erfolgen (Müller 2014).

Mit neuen technischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung werden auch neue Möglichkeiten des Einsatzes und damit eine Erweiterung des Handlungsspektrums eröffnet. Dies zeigt sich etwa in der Forderung nach einer Änderung der Stichtagsregelung, in der neue technische Möglichkeiten im Sinne von Müllers „Bedürfnisdynamik“ neue Bedürfnisse kreiert haben. Das in Aussicht gestellte Vorhandensein technisch verbesserter Forschung führt zu der logischen Ableitung, wonach diese verbesserte Handlungsoption dann auch entsprechend zu nutzen und anzuwenden sei. Ein Ausbrechen aus dieser Logik erscheint schwierig, da die in der Technik manifestierte Fokussierung auf Effizienz und ihre stetige Optimierung ein Abweichen oder gar ein Zurück als geradezu unlogisch erscheinen lassen muss. Die Frage, welche neuen Folgen aus einer neuerlichen Effizienzsteigerung entstehen mögen, kann in einer solchen eingeschränkten Perspektive womöglich aus dem Blick geraten. Müller macht deutlich, dass vor allem in einer Effizienzsteigerung, die unter hohem Tempo erfolgt, gerade aufgrund der Akzeleration ein **Innehalten und Nachdenken** unmöglich oder zumindest



schwerfallen könnte, weil unterschiedliche Geschwindigkeiten vorlägen – eine höhere Geschwindigkeit der technischen Entwicklung überholt sozusagen die Geschwindigkeit der Prozesse der Selbstverortung und ethischen Handlungsorientierung (Müller 2014). Oder in Webers Worten ausgedrückt überholt die Zweckrationalität die Wertrationalität. Auch Handlungen, die durch wertrationale Argumente legitimiert wurden, werden in der Debatte zuletzt zweckrational besetzt. Die Stammzellforschung hat das Ziel, Heilungen für Krankheiten zu entwickeln, die Mittel dieses Ziel zu erreichen, werden anhand ihrer Zweckmäßigkeit bewertet und bemessen. Die Stellungnahmen, Positionspapiere oder Richtlinien zeigen hier die Tendenz, den Fokus auf Fragen wie die Qualität der Stammzellen und Nebenfolgen, wie z. B. Risiken, die eine potentielle Stammzelltherapie für den Patienten bringen könnte, zu legen.

Allerdings folgt die sich hier abbildende Ausweitung einer Zweckrationalität keinem unweigerlichen Determinismus. Seit 2016 erhielt die Debatte eine neue Richtung, in der erneut wertrationale Positionen bemüht werden. Neuerdings wird nicht nur das regenerative Potenzial der hiPS-Zellen hervorgehoben, sondern gleichfalls auch das Potential der hiPS-Zellen für Reproduktionszwecke. Im Jahre 2016 ist es einem japanischen Forscherteam gelungen, aus induzierten pluripotenten Mäusestammzellen in vitro Keimzellen zu generieren, aus denen erfolgreich lebensfähiger Nachwuchs entwickelt werden konnte (Hikabe et al. 2016, S. 299–303). Übertragen auf die humane Reproduktion könnte dieses Verfahren potentiell für biologisch infertile Personen, homosexuelle Paare, Gruppen oder einzelne Personen zur Zeugung von Kindern genutzt werden (Suter 2015). Damit kommen wieder wertrationale (sozial-)ethische Positionen ins Spiel, die sich vor allem den Fragen zuwenden, ob hiPS-Zellen für die menschliche Reproduktion verwendet werden dürfen, welches Konzept der reproduktiven Autonomie im Kontext dieser Reproduktionstechnik zum Tragen kommen sollte oder ob es eine Begrenzung der Elternteile geben sollte, die mit dem zukünftigen Kind genetisch verwandt sein dürfen (Rolfes et al. 2019). Auch war die Wertrationalität nie ganz verschwunden. In einigen der aktuelleren Positionspapiere etwa wird immer wieder thematisiert, dass dem menschlichen Embryo eine gesonderte Rolle in der Forschung zukomme und daher Forschung strikter ethischer Standards bedürfe, um legitim zu sein. Beispielsweise wird gefordert, dass ausschließlich hochrangige Grundlagenforschung bzw. Forschung, die einen klaren medizinischen Nutzen habe, zu betreiben sei.

Das technische Verfahren der Gewinnung von humanen iPS-Zellen führte also in seiner konsequenten Weiterentwicklung zur Gestaltung wiederum neuer technischer Verfahren – eben des Verfahrens zur Gewinnung von Keimzellen aus iPS-Zellen, wodurch neue Bedürfnisse, Handlungsräume und gleichzeitig damit einhergehende neue Entscheidungssituationen entstanden, denen nun zu begegnen war (Rolfes et al. 2019). In der Stammzellforschung wurden also zunächst wertrational dominierte Debatten durch zweckrational geführte Argumentationen abgelöst, bis diese am Ende durch wie-



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

der neue Techniken eine neue wertrationale Positionierung erforderten. Der Mensch hat sich, wie Müller allgemein in Bezug auf Technisierungsprozesse ausführt, in solchen Entwicklungslinien zu orientieren, zu verorten und zu verhalten sowie auch sein Handeln zu reflektieren und zu rechtfertigen (Müller 2014). Es scheint folgerichtig, dass hier Reflektion und Rechtfertigung pfadabhängig auf bestehende ethische Debatten über die Forschung an embryonalen Stammzellen aufsetzen.

Schlussbemerkung

Max Weber hat prophezeit, dass die westlichen Gesellschaften weniger durch Werte als durch das technische und wissenschaftliche Wissen dominiert werden würden (Hewa 1994, S. 179). Zwar zeigt sich in den von uns gesichteten Stellungnahmen zu Stammzellen und Stammzellforschung eine Tendenz zu Nutzen-Risiko-Abwägungen, diese stehen jedoch auch immer wieder in einem Spannungsfeld zu fundamentalethischen Fragestellungen, wie etwa der Frage nach dem moralischen Status des Embryos. Eine in Gänze durch Rationalisierung durchdrungene Stammzellenanwendung und -forschung kann so nicht konstatiert werden. Einige Tabus in der Forschung, denen eine wertrationale Begründung unterstellt werden kann, haben über die gesamte Debatte hinweg bis heute Bestand: Das Klonen insbesondere zu reproduktiven Zwecken soll weiterhin verboten bleiben, ebenso wie die Keimbahnmodifikationen oder die Chimärenbildung. Dabei gehen die Autoren/-innen nicht näher darauf ein, warum das so sein soll, sondern betrachten diese Position als gesetzt. Wir unterstellen hier aber eine wertrationale Positionierung. Gleichzeitig scheint hier auch ein sehr klares Selbstverständnis des Menschen auf, wonach dieser seinem Handeln gewisse Grenzen zu setzen habe – eine solche als nicht hintergebar konstatierte Grenzziehung wird im Kontext des Klonens gesehen. Interessant wäre hier eine anschlussfähige Untersuchung, wie eine solche Grenzziehung begründet wird und welche Prämissen als gesetzt und nicht-verhandelbar angesehen werden. Hier schließt sich die Frage an, ob es nicht auch in dieser Frage irgendwann zu einer Neu-Bewertung der Situation kommt.

Literaturverzeichnis

- American Academy of Neurology und American Neurological Association. 2005. Position statement regarding the use of embryonic and adult human stem cells in biomedical research. *Neurology* 64: 1679–1680.
- Beier H. M., B. Fehse, B. Friedrich, M. Götz, I. Hansmann, F. Hucho, K. Köchy, B. Müller-Röber, H.-J. Rheinberger, J. Reich, H.-H. Ropers, H. R. Schöler, B. Schöne-Seifert, K. Sperling, K. Tanner, J. Taupitz, und A. M. Wobus. 2010. Neue Wege der Stammzellforschung: Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 7: 68–77.
- Brown, M. 2013. No Ethical Bypass Of Moral Status In Stem Cell Research. *Bioethics* 27: 12–19.
- Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University (CiRA). 2019. iPS Cell Stock for Regenerative Medicine. <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/e/research/stock.html>. Zugegriffen: 29. April 2019.



© BWV | BERLINER WISSENSCHAFTS-VERLAG GmbH

Urheberrechtlich geschütztes Material. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitungen in elektronischen Systemen.

Berlin 2020

Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau

- Denker, H.-W. 2006. Potentiality of embryonic stem cells: An ethical problem even with alternative stem cell sources. *Journal of Medical Ethics* 32: 665–671.
- Descartes, René. 1969. Über den Menschen (1632) sowie Beschreibungen des menschlichen Körpers (1648), (Nach d. 1. franz. Ausg. von 1664 uebers. u. mit e. histor. Einl. u. Anm. von Karl E. Rothschuh.). Heidelberg: Schneider.
- Deutscher Bundestag. 2001. Drucksache 14/7546, Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission Recht und Ethik der modernen Medizin. Teilbericht Stammzellforschung. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/14/075/1407546.pdf>. Zugegriffen: 28. Februar 2019.
- Deutscher Ethikrat. 2014. Stammzellforschung – Neue Herausforderungen für das Klonverbot und den Umgang mit künstlich erzeugten Keimzellen? Ad-Hoc-Empfehlung. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/empfehlung-stammzellforschung.pdf>. Zugegriffen: 1. Februar 2019.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2001. Empfehlungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Forschung mit menschlichen Stammzellen. 3. Mai 2001. http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/empfehlungen_stammzellen_03_05_01.pdf. Zugegriffen: 15. Januar 2019.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2006. Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft Oktober 2006. https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2006/stammzellforschung_deutschland_lang_0610.pdf. Zugegriffen: 16. Januar 2019.
- Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften: <http://www.drze.de/im-blickpunkt/prae-diktive-genetische-testverfahren/module/zusatzbefunde>. Zugegriffen: 1. Februar 2019.
- Diekema, D. S., M. Fallat, A. H. M. Antommaria, I. R. Holzman, A. L. Katz, SR Leuthner, L. F., Ross, S. A. Webb, und Committee on Bioethics. 2010. Policy Statement-Children as Hematopoietic Stem Cell Donors. *Pediatrics* 125: 392–394.
- Donovan, P., J. R. Faden, J. Harris, R. Lovell-Badge, D. J. Mathews, J. Savulescu, und H. Grp. 2008. Consensus statement: Science, ethics and policy challenges of pluripotent stem cell-derived gametes – April 11, 2008. *Biology of Reproduction* 79: 173–178.
- Enquete-Kommission. 2001. Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission. Recht und Ethik der modernen Medizin. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwj05bOfi_XhAhUF2aQKHZjbA5cQFjABegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fdip21.bundestag.de%2Fdip21%2Fbtd%2F14%2F075%2F1407546.pdf&usq=A0vVaw3QUMfk0J2Kht5SxzrjyaBf. Zugegriffen: 29. April 2019.
- European Group on Ethics in Science New Technologies. 2001. Ethical aspects of human stem cell research and use. Official statement. *Bulletin of medical ethics* 165: 20–22.
- Fangerau, Heiner. 2010. *Spinning the Scientific Web: Jacques Loeb (1859–1924) und sein Programm einer internationalen biomedizinischen Grundlagenforschung*. Berlin: Akademie Verlag.
- Fangerau, Heiner. 2012. Zur Geschichte der Synthetischen Biologie. In *Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht*. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Bd. 30, Hrsg. K. Köchy und A. Hümpel, 61–84. Dornburg: Forum W-Wissenschaftlicher Verlag.
- Fangerau, Heiner. 2016. Tierforschung unter mechanistischen Vorzeichen. Jacques Loeb, Tropismen und das Vordenken des Behaviorismus. In *Philosophie der Tierforschung Band 1: Methoden und Programme*, Hrsg. M. Böhnert, K. Köchy und M. Wunsch, 183–207. München: Karl Alber Verlag.
- Giralt, S., E. A. Stadtmauer, J. L. Harousseau, A. Palumbo, W. Bensinger, und R. L. Comenzo. 2009. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

- status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 23: 1904–1912.
- Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG). 2002. <https://www.gesetze-im-internet.de/stzg/StZG.pdf>. Zugegriffen: 23. Januar 2019.
- Habermas, Jürgen. 2014. *Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik?* Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Hayashi, K., S. Ogushi, K. Kurimoto, S. Shimamoto, H. Ohta, und M. Saitou. 2012. Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science* 338: 971–975.
- Heinemann, Thomas und J. Kersten. 2007. *Stammzellforschung. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte.* Freiburg i.Br./München: Verlag Karl Alber.
- Hewa, S. 1994. Medical Technology: A Pandora's Box? *The Journal of Medical Humanities* 15: 171–181.
- Hewa, S., und R. W. Hetherington. 1995. Specialists without spirit: limitations of the mechanistic biomedical model. *Theoretical medicine* 16: 129–139.
- Hikabe, O., N. Hamazaki, G. Nagamatsu, Y. Obata, Y. Hirao, N. Hamada, S. Shimamoto, T. Imamura, K. Nakashima, M. Saitou, und K. Hayashi. 2016. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 539: 299–303.
- Ilic, D., und C. Ogilvie. 2017. Concise Review: Human Embryonic Stem Cells-What Have We Done? What Are We Doing? Where Are We Going? *Stem Cells* 35:17–25.
- Isasi, R., B. M. Knoppers, P. W. Andrews, A. Bredenoord, A. Colman, L. E. Hin, S. Hull, O. J. Kim, G. Lomax, C. Morris, D. Sipp, G. Stacey, J. Wahlstrom, und F. Y. Zeng. 2012. Disclosure and management of research findings in stem cell research and banking: policy statement. *Regenerative Medicine* 7: 439–48.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). 2016. Guidelines for stem cell research and clinical translation. <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4>. Zugegriffen: 16. Januar 2019.
- Jones, R., M. Horowitz, D. Wall, J. R. Wingard, und S. Wolff. 2001. Documenting the case for stem cell transplantation: The role of evidence-based reviews and implications for future research – Statement of the steering committee for evidence-based reviews of the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 7: 306–307.
- Kang L., J. Wang, Y. Zhang, Z. Kou, und S. Gao. 2009. iPS cells can support full-term development of tetraploid blastocyst-complemented embryos. *Cell Stem Cell* 5: 135–138.
- Langendörfer, Hans S.J. 2007. Statement des Sekretärs der Deutschen Bischofskonferenz, P. Dr. Hans Langendörfer SJ zur Stellungnahme des Nationalen Ethikrates „Zur Frage einer Änderung des Stammzellgesetzes“ vom 16. Juli 2007. <https://www.dbk.de/presse/aktuelles/meldung/statement-des-sekretaers-der-deutschen-bischofskonferenz-p-dr-hans-langendoerfer-sj/detail/>. Zugegriffen: 24. Januar 2019.
- Li, M., M. Chen, W. Han, und X. Fu. 2010: How far are induced pluripotent stem cells from the clinic? *Ageing Research Reviews* 9: 257–264.
- Lin, J., I. Fernandez, und K. Roy. 2011. Development of Feeder-Free Culture Systems for Generation of ckit+sca1+Progenitors from Mouse iPS Cells. *Stem Cell Reviews and Reports* 7: 736–747.
- Little, M. T., und R. Storb. 2002. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature reviews Cancer* 2: 231–8.
- Morrison, M., C. Klein, N. Clemann, D. A. Collier, J. Hardy, B. Heisserer, M. Z. Cader, M. Graf, und J. Kaye. 2015. StemBANCC: Governing Access to Material and Data in a Large Research Consortium. *Stem Cell Reviews and Reports* 11: 681–687.



Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau

- Müller, Oliver. 2014. *Selbst, Welt und Technik: Eine anthropologische, geistesgeschichtliche und ethische Untersuchung*. Berlin/Boston: De Gruyter.
- Moalic-Allain, V. 2018. Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors. *Transfusion clinique et biologique: journal de la Societe francaise de transfusion sanguine* 25: 136–143.
- Nationaler Ethikrat. 2001. Zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen. Stellungnahme. https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/Archiv/Stellungnahme_Stammzell_import.pdf. Zugegriffen: 16. Januar 2019.
- Nationaler Ethikrat. 2007. Zur Frage einer Änderung des Stammzellgesetzes. https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/Archiv/Stn_Stammzellgesetz.pdf. Zugegriffen: 16. Januar 2019.
- Nielsen, H. T. 2008. What happened to the stem cells? *Journal of Medical Ethics* 34: 852–857.
- Patel, P. 2006. A natural stem cell therapy? How novel findings and biotechnology clarify the ethics of stem cell research. *Journal of Medical Ethics* 32: 235–239.
- Rao, M. S., M. Sasikala, und D. N. Reddy. 2013. Thinking outside the liver: Induced pluripotent stem cells for hepatic applications. *World Journal of Gastroenterology* 19: 3385–3396.
- Rolfes, V., H. Gerhards, J. Opper, U. Bittner, Ph. Roth, H. Fangerau, U. Gassner, und R. Martinsen. 2017. Diskurse über induzierte pluripotente Stammzellforschung und ihre Auswirkungen auf die Gestaltung sozialkompatibler Lösungen – eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. In *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 22, Hrsg. D. Sturma, B. Heinrichs und L. Honnefelder, 65–86. Berlin/Boston: de Gruyter.
- Rolfes, V., U. Bittner, und H. Fangerau. 2018. Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem? In *Stammzellforschung: Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen*, Hrsg. M. Zenke, L. Marx-Stöltgen und H. Schickel, 153–178. Baden-Baden: Nomos.
- Rolfes, V., U. Bittner, und H. Fangerau. 2019. Die Bedeutung der In vitro Gametogenese für die ärztliche Praxis: eine ethische Perspektive. *Der Gynäkologe*. doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3. Zugegriffen am 29. April 2019.
- Rothschuh, Karl Eduard. 1978. *Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart*. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Schneider, I. 2017. Zum Verhältnis von Wissenschaft und Politikberatung: Das Modell nationaler Ethikgremien in Deutschland. In *Gute Wissenschaft*. Hrsg. M. Spieker und A. Manzsche, 155–159. Baden-Baden: Nomos.
- Scolding, N.J., M. Pasquini, S. C. Reingold, und J.A. Cohen. 2017. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain* 140: 2776–2796.
- Strasser, B.J. 2014. Biomedicine: Meanings, assumptions, and possible futures. *Report to the Swiss Science and Innovation Council (SSIC) 1/2014* (Bern: Swiss Science and Innovation Council).
- Stem cells for Biological Assays of Novel drugs and predictive toxicology (StemBANCC). 2012. <http://stembancc.org>. Zugegriffen: 30. Januar 2019.
- Stier, M., und B. Schöne-Seifert. 2013. The argument from potentiality in the embryo protection debate: finally “depotentialized”? *American Journal of Bioethics* 13: 19–27.
- Suter, S.M. 2015. In vitro gametogenesis: Just another way to have a baby? *Journal of Law and the Biosciences* 3: 87–119
- Tachibana, M., P. Amato, M. Sparman, N.M. Gutierrez, R. Tippner-Hedges, H. Ma, E. Kang, A. Fultti, H. S. Lee, H. Sritanandomchai, K. Masterson, J. Larson, D. Eaton, K. Sadler-Fredd, D. Battaglia, D. Lee, D. Wu, J. Jensen, P. Patton, S. Gokhale, R.L. Stouffer, D. Wol, und S. Mitalipov. 2013. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* 153: 1228–1238.



III. Ein Trend zur Zweckrationalität?

- Takahashi, K., und S. Yamanaka. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. doi: 10.0.3.248/j.cell.2006.07.024.
- Takahashi, K., K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, und S. Yamanaka. 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
- The President's Council on Bioethics. 2005. Alternative sources of human pluripotent stem cells. A White Paper. Washington, DC: The President's Council on Bioethics. https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/white_paper/text.html. Zugegriffen: 30. Januar 2019.
- Weber, Max. 1973. *Gesammelte Aufsätze zur Wissenschaftslehre*. Tübingen: Mohr.
- Weber, Max. 2018. *Wissenschaft als Beruf. Mit zeitgenössischen Resonanzen und einem Gespräch mit Dieter Henrich*. Berlin: Matthes & Seitz.
- Zenke, M., H. Fangerau, B. Fehse, J. Hampel, F. Hucho, M. Korte, K. Köchy, B. Müller-Röber, J. Reich, J. Taupitz, und J. Walter. 2018. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung. In *Stammzellforschung: Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen*, Hrsg. M. Zenke, L. Marx-Stölting und H. Schickl, 29–34. Baden-Baden: Nomos.
- Zentrale Ethikkommission (ZEKO). 2002. Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Stammzellforschung. https://www.zentrale-ethikkommission.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Zeko/Stammzell.pdf. Zugegriffen: 30. Januar 2019.
- Zhao, X.-Y., W. Li, Z. Lv, L. Liu, M. Tong, T. Hai, J. Hao, C. L. Guo, Q. W. Ma, L. Wang, F. Zeng, und Q. Zhou. 2009. iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. *Nature* 461: 86–90.



Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H., Weber K. (2020). Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes? *The American Journal of Bioethics*, 20:8, 30–32.
<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526>



Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes?

Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau & Karsten Weber

To cite this article: Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau & Karsten Weber (2020) Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes?, *The American Journal of Bioethics*, 20:8, 30-32

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526>



Published online: 06 Aug 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

OPEN PEER COMMENTARIES



Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes?

Vasilija Rolfes^a, Uta Bittner^a, Heiner Fangerau^a , and Karsten Weber^b ^aHeinrich Heine University Düsseldorf; ^bOTH Regensburg

Bryan Cwik introduces a framework consisting of four categories (target, goal, outcome, and mechanics) to help differentiate between the many existing genetic germline interventions. This is because “not all germline gene editing is the same” and “there are substantial enough variances between different techniques and types of intervention to require a more nuanced categorization schema, and so a more nuanced map of the ethics of gene editing.” (Cwik 2020, 10) However, the question arises whether Cwik’s approach leads to a sufficient map of ethical issues with regard to gene editing (especially germline editing). We think that Cwik’s framework is a good starting point, but should be supplemented. We try to show that by focusing only on his four categories, not all the important aspects and information for ethical assessment can be determined. Referring to Max Weber’s theory of rationalization, we demonstrate that Cwik’s model is permeated by thinking from the perspective of risks and benefits in a medical context. This can lead to blind spots in mapping ethical issues concerning germline interventions.

Imagine a therapeutic germline intervention for which no alternatives exist. The *target* is a well-known pathogenic gene, the *goal* is to avoid a well-defined disease; the *outcome* is a healthy human, and the *mechanics* do not imply the use of genetic material from a third party. From a medical point of view, this description might suffice; however, this is not ethically sound. For example, the intervention could take place without patient’s informed consent, or (even worse) as a coercive measure. Further, the intention of the physician or scientist performing this germline intervention could be questioned, because it could be

considered either therapeutic or as a pursuit of personal fame. These additional factors may influence any ethical evaluation of the intervention. Furthermore, with regard to informed consent and autonomy, the self-determination of quite different stakeholders can be challenged. Tradeoffs between reproductive autonomy of parents, autonomy of the future child, and even a collective autonomy of future generations (e.g. EASAC 2017, 23–25) lead to a high degree of complexity of conflicting interests that cannot be easily resolved, even if the goal of a germline intervention is clearly defined. Therefore, important aspects seem to be missing if the focus is solely on Cwik’s categories. We argue for considering motivations, cultural and historical dimensions of the normal and pathological, and human self-conception.

The framework should be augmented by its impact on stakeholders, whilst also taking into account the society to which they belong. Repercussions on the social and political fabric, attitudes, behavior, and shared values should be also considered. Finally, for an ethical assessment, the source of funding for a germline intervention or research might also be relevant.

Cwik indicates that his approach is not meant to entail ethical statements or moral judgements. However, his argumentation resting on terms such as “correcting” or “revising” appear to be based on presumptions of what is normal/abnormal, common/uncommon, within the norm/not within the norm, or pathogenic/non-pathogenic. However, similar to the boundaries between therapy and enhancement (or between disease and health), these distinctions are not as clearly defined as they appear at first sight.

Canguilhem (1989) for example, provided an eloquent testimony regarding this issue. Cwik does not seem to consider that such distinctions have evolved historically and culturally; they are not only descriptive in character but are themselves implicitly referring to norms Cwik's framework needs to be supplemented in this respect.

To illustrate our proposal, we refer to the argument that germline interventions could contribute to a possible selection of certain traits, ensuring that only embryos (and thus children) with these desired traits would be produced, because they are considered healthy and "favourable." Their genetic health would then be passed on to future generations (Ormond et al. 2017, 172). Consequently, this technology might lead to discrimination against people with certain genetic variations and traits and contribute to heteronomy, as Habermas (2003) suggested. Cwik is aware of such slippery slope arguments and suggests ways in which they can be overcome; however, we consider these to be insufficient. His distinction between pathogenic/non-pathogenic appears to be based on statistical considerations, where there is at least the risk of an "is-ought" problem: because the majority of the population is genetically composed in one way or another, this establishes a valid normative standard. From an ethical point of view, this seems precarious.

It should also be considered whether the term "clinical justification" (used frequently by Cwik) often falls short. Clinical justification is not the same as an overall ethical evaluation, since it is primarily based on a risk-benefit analysis with regard to the patient. However, this does not account for more general ethical and social aspects, such as social justice, fairness, dignity, human rights, human self-conception, values, and virtues. Without necessarily adopting this argumentation ourselves, we would like to stress that there is a long tradition of ethical reasoning that assigns moral status to human nature that (if it is considered to have a moral value in itself) is worth protecting (Powell 2015, 672–673). With regard to human DNA, it is postulated that genes are constitutive for this nature. Thus, following this reasoning, altering human DNA is morally unacceptable because it would interfere with the nature of future individuals. Adherence to a "given" human nature is therefore mandatory, and maintaining the status quo is morally necessary. This view forbids research and clinical applications of germline interventions, even in cases of preventive or therapeutic purpose. The rationale of being morally unacceptable could be reinforced by arguing that

germline interventions would call this given human nature into question. Furthermore, the ultimate aim of these interventions and the autonomy and dignity of future generations would be also open to debate (UNESCO International Bioethics Committee 2017, 26).

Socio-economic aspects and justice are also not considered. The first question is whether financial resources are being used for "proper" diseases. This raises the fundamental problem of defining pathological features. Pathological characteristics must be ascertained prior to clinical implementation of germline interventions. Second, when resources are scarce and two equally severe diseases require treatment, it would have to be determined whether preference should be given to the treatment that would allow more patients to be treated successfully (Baumann 2016, 146–147).

Although Cwik's framework can be considered methodologically sound, concerns remain over whether it leaves a blind spot. By focusing on only four categories, it certainly provides an efficient framework for describing genetic germline interventions. However, there is an inherent risk that it could overturn a minimalist perspective on ethical thinking and evaluation. Cwik emphasizes that his structural approach neither reflects an ethical evaluation nor does it replace an ethical foundation. However, there is a risk that by concentrating on the four categories, which somehow resemble a teleological perspective, other ethical positions and arguments are excluded by default. Weber's theory of rationalization is based on core elements such as computability and predictability (Weber 1973, 565–567; Hewa and Hetherington 1995). By referring to this theory, it can be maintained that the debate on germline intervention is dominated by risk-benefit considerations, rather than by fundamental ethical questions and conflicts of values that arise from the development of germline interventions toward clinical application. Given the categories of target, goal, outcome, and mechanics to evoke a differentiated picture of the ethical aspects of genetic germline interventions, Cwik seems to imply a rather mechanistic biomedical model of human beings. This may not be intended, but it could be inferred that he is suggesting that when something does not conform to the norm, it is pathogenic. This gives rise to the moral legitimacy of germline intervention. Furthermore, his categories and examples (germline gene editing to eradicate mutations in the HBB and MYBPC3 genes, inducing the mutation gene CCR5, or mitochondrial replacement therapies) insinuate that he is mainly concerned with aspects

aimed at balancing the risks and benefits of germline interventions. This suggests that purely instrumental considerations are employed to find adequate justifications for (or against) such an intervention.

Therefore, references to technological possibilities and instrumental medical knowledge appear to dominate the debate on germline interventions. Accordingly, certain moral values, virtues, and motivations in addition to other social aspects cannot be taken into account from the outset. We would like to recommend avoiding such shortcomings by broadening Cwik's approach.

ORCID

Heiner Fangerau  <http://orcid.org/0000-0001-9065-3395>
 Karsten Weber  <http://orcid.org/0000-0001-8875-2386>

REFERENCES

- Baumann, M. 2016. CRISPR/Cas9 genome editing - new and old ethical issues arising from a revolutionary technology. *Nanoethics* 10(2): 139–159. doi:10.1007/s11569-016-0259-0.
- Canguilhem, G. 1989. *The normal and the pathological*. New York: Zone Books.
- Cwik, B. 2020. Revising, correcting, and transferring genes. *American Journal of Bioethics* 20(8): 7–18.
- European Academies' Science Advisory Council (EASAC). 2017. Genome editing: Scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union. http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Genome_Editing/EASAC_Report_31_on_Genome_Editing.pdf (accessed April 9, 2020).
- Habermas, J. 2003. *The future of human nature*. Cambridge, UK: Polity.
- Hewa, S., and R. W. Hetherington. 1995. Specialists without spirit: Limitations of the mechanistic biomedical model. *Theoretical Medicine* 16(2): 129–139. doi:10.1007/BF00998540.
- Ormond, K. E., D. P. Mortlock, D. T. Scholes, et al. 2017. Human germline genome editing. *American Journal of Human Genetics* 101(2): 167–176. doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012.
- Powell, R. 2015. In genes we trust: Germline engineering, eugenics, and the future of the human genome. *The Journal of Medicine and Philosophy* 40(6): 669–695. doi: 10.1093/jmp/jhv025.
- UNESCO International Bioethics Committee. 2017. Updating its reflections on the human genome and human rights. <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf> (accessed April 9, 2020).
- Weber, M. 1973. *Gesammelte Aufsätze zur Wissenschaftslehre*. Tübingen: Mohr.

THE AMERICAN JOURNAL OF BIOETHICS
 2020, VOL. 20, NO. 8, 32–36
<https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782524>



OPEN PEER COMMENTARIES



Ethical Framework for Next-Generation Genome and Epigenome Editing

Kyoko Akatsuka , Mitsuru Sasaki-Honda , and Tsutomu Sawai 

Kyoto University

INTRODUCTION

Cwik (2020) presents an ethical framework for distinguishing germline interventions by referring to existing translational projects of germline interventions such as germline genome editing and mitochondrial replacement therapies (MRT) along four dimensions (target, goal, outcome, and mechanics) using three categories (transferring, revising, and correcting). Cwik does not attempt to examine the ethical permissibility of different germline interventions but presents

a framework for identifying common and unique technical and ethical issues raised by each of the interventions. Disaggregation of germline interventions in terms of the dimensions, according to Cwik, enables one to “draw finer-grained lines of permissibility.”

We concur with his attempts to distinguish germline interventions along dimensions for evaluating ethical, legal, and social issues associated with each type of intervention. However, given the rapid progress in genome and epigenome editing technologies, the

CONTACT Tsutomu Sawai  sawai.tsutomu.4s@kyoto-u.ac.jp  Bioethics and Philosophy Group, Institute for the Advanced Study of Human Biology (WPI-ASHBi), Kyoto University, Kyoto, Japan.

© 2020 Taylor & Francis Group, LLC

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden kumulativen Dissertationen war es, eine ethische Betrachtung und Analyse neuer, sich im experimentellen Stadium befindender reproduktionsmedizinischer Technologien zu leisten, die in Richtung klinischer Implementierung weisen. Dabei lag der Fokus auf der Erarbeitung ethischer Argumentationslinien, die alle ethisch relevanten Parteien berücksichtigen. Dies beinhaltete die Berücksichtigung gesellschaftlich normativer Annahmen von Reproduktion und Elternschaft und normative Ansprüche für die weitere Forschung zu möglicher klinischer Implementierung dieser noch experimentellen Methoden.

5.1. Verortung der einzelnen Ergebnisse

Der aktuelle Diskurs um die ethischen Dimensionen der neuen, sich im experimentellen Stadium befindlichen Reproduktionstechniken schließen an die kontroversen Debatten an, die geführt werden, seitdem es dem Gynäkologen Patrick Steptoe und dem Reproduktionsmediziner Robert Edwards gelungen ist, einem Paar 1978 mittels einer IVF-Behandlung den Kinderwunsch zu erfüllen. Die aktuelle Diskussion wird vor dem Hintergrund neuer Handlungsspielräume geführt, die neue Techniken Reproduktionsmediziner*innen und Menschen mit unerfülltem Kinderwunsch ermöglichen. Die beschriebenen Verfahren böten prima facie eine wünschenswerte Erweiterung der therapeutischen Handlungsmöglichkeiten. Gleichzeitig stehen das Wohl und die Autonomie des zukünftigen Kindes und die reproduktive Autonomie der Frau oder des Paares im Vordergrund. Die hier anschließenden überwiegend pragmatischen Abwägungen und Bedenken beziehen sich auf die Erprobung der Sicherheit und Wirksamkeit von aus Stammzellen gewonnenen menschlichen Keimzellen, sodass die Anwendungsbereiche und -risiken bzw. technische Unsicherheiten diskutiert werden (Mertens, 2021). Zwischenmenschlichen Beziehungen der Akteure wie Ärzt*innen, Patient*innen, u. a., werden in ihrer moralischen Relevanz bisher kaum bis gar nicht in den Fokus gestellt. Eine solche Perspektiverweiterung müsste erfolgen, da medizinische Handlungen einen moralisch aufgeladenen Einfluss auf alle Beteiligten haben.

Eine (erste) ethische systematische Analyse des potenziellen Einsatzes von KI in der Reproduktionsmedizin bietet der Artikel „Künstliche Intelligenz in der Reproduktionsmedizin – eine ethische Betrachtung“ (Rolfes et al., 2023). Autor*innen von Fachartikeln zum

potenziellen Einsatz von KI in der Medizin gehen zum einen mehrheitlich von einer Verbesserung der Gesundheitsversorgung der Patient*innen aus und betonen zum anderen, der Einsatz von KI könnte eine tiefgreifende Veränderung der klinischen Praxis bedeuten (Obermeyer und Emanuel, 2016; Wang et al 2019; Wang und Alexander, 2020). Es überwiegt die positive Darstellung des Potenzials, das sich auf die drei Säulen des klinischen Pfads fokussiert: die Analyse und Interpretation digitaler Bilder und Daten, um Diagnosen und individuelle Therapieoptionen stellen zu können sowie das Abgeben von Prognosen für die Patient*innen (Obermeyer und Emanuel, 2016; Krug et al., 2020). Hier ist kritisch anzumerken, dass die Methoden werden nicht in einen Kontext gesetzt und ethisch evaluiert werden. Nicht das Aufkommen der KI in der Medizin und der Eingang der KI in der Reproduktionsmedizin entscheidet über ihre moralische Bewertung, sondern das Maß ihrer (potenziellen) klinischen Anwendbarkeit. Es wird ersichtlich, dass Patient*innen, die eine Kinderwunschbehandlung in Anspruch nehmen, zum einen dadurch besonders vulnerabel sind, dass für sie die Kinderwunscherfüllung existenziell ist und zum anderen, weil bei einem Ausbleiben, die Erfüllung einer gesellschaftlichen Norm nicht gelingt (Krones et al., 2006), was wiederum zu negativen Konsequenzen, wie Stigmatisierung für diese Personen führen kann. Hier zeigt sich die Notwendigkeit einer ethischen Debatte um KI in der Reproduktionsmedizin.

Trotz einer fast unerschöpflichen Publikationsmenge zur CRISPR-Technologie, gibt es immer noch „blinde Flecke“ in der Debatte (Rolfes et al., 2020). Die Fokussierung auf die ethisch-pragmatischen Gründe sind eng gekoppelt an die Denkmuster, dass Ärzt*innen das Wissen und Können haben, medizinische Maßnahmen durchzuführen, die Dynamik jedoch entsteht durch das (potenziell) Machbare (Conrad, 2005; Martin und Fangerau, 2015). Im Vordergrund stehen eher technisch-geprägte Abhandlung über durch Forschung zu minimierende Risiken und zu maximierenden Nutzen (Rolfes, Bittner und Fangerau, 2018) der CRISPR-Technologie. Der Fokus liegt auf dem Begriffen „Sicherheit“, „Wirksamkeit“ und „Risiko“. Für alle Herausforderungen scheint die Lösung die Fortführung der Forschung zu sein.

Die hier zusammengefassten Arbeiten legen den Fokus auf die sich ergebenden sozialen Relationen im Hinblick auf die neuen experimentellen Technologien in der

Reproduktionsmedizin. Die Publikation „Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis – Eine ethische Perspektive“ geht der Fragen nach: „Welcher Ansatz der reproduktiven Autonomie [...] im Kontext von IVG zum Tragen kommen“ sollte? (Rolfes, Bittner und Fangerau, 2019). An die hier getätigten Überlegungen anschließend könnten in einer nächsten Arbeit ethisch begründete Orientierungskriterien für die klinisch Tätigen gegeben werden. Des Weiteren sollten die Einstellungen verschiedener Stakeholder empirisch erhoben und analysiert werden, um die potenzielle klinische Implementierung vorzubereiten. Aus ethischer Sicht wäre eine Restrukturierung des klinischen Pfads erforderlich, – angepasst an IVG und neue Patient*innengruppen (Rolfes, Bittner und Fangerau, 2019).

Nach der ethischen Erörterung der ärztlichen Rolle in Bezug auf IVG erfolgte eine kritische Auseinandersetzung mit den experimentellen Technologien im Vergleich zu klinisch etablierten Methoden wie Eizell-Kryokonservierung und Eizellspende und hier im speziellen für Frauen in einem fortgeschrittenen oder sehr fortgeschrittenen reproduktiven Alter. Im Beitrag „In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective“ wurden systematisch ethische Aspekte der Eizellen-Kryokonservierung und Eizellspende mit der IVG angestrengt. Daraus wurden Fragen zur weiteren Forschung im Bereich der IVG hinsichtlich einer reproduktionsmedizinischen Implementierung generiert: Wenn die Vorteile bzw. Nachteile eines Einsatzes von IVG bei Frauen in einem fortgeschrittenen oder sehr fortgeschrittenen reproduktiven Alter überwiegen, müsste die Forschung an der IVG fortgeführt werden. In der Debatte bleiben jedoch Fragen danach, wer Eltern werden darf ebenso offen wie die nach der Priorisierung von Ressourcen. Eine mögliche Antriebsfeder für die Forschung zu IVG in Richtung klinischer Implementierung wäre die Ermöglichung einer genetischen Verwandtschaft für Gruppen mit unerfülltem Kinderwunsch. Dies wird zum Teil infrage gestellt. Der Wert genetischer und nicht-genetischer Elternschaft steht ebenso zur Disposition wie sich das Problem stellt, dass der Wert der reproduktiven Autonomie mit anderen Prinzipien wie Sicherheit und Gerechtigkeit abgewogen werden sollte (Segers, Pennings und Mertes, 2019).

5.2. Mehrwert der Ereignisse im Hinblick auf die Forschungsfragen

Durch die Analyse der Fachliteratur konnte in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikationen festgestellt werden, dass sich aus der professionalen Perspektive für Gynäkologen und Reproduktionsmediziner die Handlungsräume erweitern (I). Zum einen könnten sie ggf. Patient*innen, bei welchen die Infertilitätstherapie erfolglos war durch die noch experimentellen Methoden helfen, doch noch ein Kind zu bekommen mithilfe von KI oder CRISPR/Cas. Zum anderen erweitert sich der Patient*innenkreis, die genetisch verwandten Kinder bekommen könnten, durch homosexuelle Paare, Frauen in einem fortgeschrittenen reproduktiven Alter oder Menschen, die sich ohne Partner reproduzieren wollen mittels der IVG-Methode (II). Vorteile und Nachteile für alle moralisch relevanten Akteure werden in den Arbeiten erörtert. Insbesondere wird auf die Konsequenzen für die ärztliche Rolle eingegangen, wenn neben den bereits klinisch implementierten die experimentellen Methoden hinzukommen würden (III).

Bezogen auf alle Verfahren drehen sich die normativen Aspekte in der Fachliteratur um die pragmatischen Argumentationslinien, die sich in der ethischen Debatte aus den vier Prinzipien von Beauchamp and Childress (2013) ergeben. Das wichtigste ethische Argument, das in der Regel zugunsten von pränatal- und reproduktionsmedizinischen Maßnahmen vorgebracht wird, bezieht sich auf ihre Auswirkungen auf die reproduktive Autonomie der schwangeren Personen oder Menschen mit Kinderwunsch, die nicht nur entscheiden, ob sie ein Kind bekommen wollen, sondern auch, welche Art von Kind sie bekommen wollen. Dabei argumentieren die Autor*innen oft, dass auf Autonomie basierende Indikationen (die auf der gut informierten Entscheidung von Patient*innen) Priorität gegenüber anderen Prinzipien haben sollten. Im Gegensatz zu seiner häufigen Verwendung ist die genaue Bedeutung des Begriffs "reproduktive Autonomie" (oder der manchmal synonym verwendeten Begriffe wie "reproduktive Freiheit" oder "procreative liberty") sowie seine ethische Fundierung noch weitgehend unklar. Diese Begriffe werden verwendet um (experimentelle) reproduktionsmedizinische Maßnahmen zu normativ zu legitimieren ohne genau darzustellen, was darunter verstanden wird (Rolfes und Schmitz, 2016). In den für diese Arbeit relevanten Publikationen wird auf Robertsons (1994) und Dworkins (1993) Verständnis von reproduktiver Autonomie referiert, um darstellen zu können, warum es gute Gründe gäbe, die Forschung an den neuen reproduktionsmedizinischen Methoden, die in Richtung einer klinischen Implementierung zeigen, voranzutreiben. Alle beteiligten Akteure sind in einer bestimmten Gesellschaft eingebettet und haben Hintergründe, die ihr

Wissen und Einstellung, in diesem Falle zur menschlichen Fortpflanzung geprägt haben und ihre Entscheidungen auch bezüglich künstlicher Reproduktion beeinflussen. So wäre denkbar, dass Konzepte der relationalen Autonomie in diesem Kontext eher greifen. Diesen Konzepten ist es gemeinsam, dass Autonomie als etwas verstanden wird, das entscheidend von sozialen und persönlichen Beziehungen abhängt (Walter und Ross 2014).

In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikationen wird zuletzt deutlich, welchen Herausforderungen die Ärzt*innen sich zukünftig ggf. stellen müssen. Neben der notwendigen Erweiterung ihres Wissens und Könnens bezüglich der Anwendung der noch experimentellen Verfahren könnte die klinischer Implementierung der KI-unterstützten Maßnahmen dazu führen, dass Reproduktionsmediziner*innen ihre berufliche Rolle überdenken müssen, da sie die Brücke zwischen den Ergebnissen der Algorithmen und den behandlungsrelevanten Entscheidungen bilden, bei CRISPR wird sich insbesondere die Frage stellen, welche Keimbahninterventionen sind indiziert und bei der Anwendung von IVG wird sich der der Patientenkreis erweitern. Allen Methoden ist es gemeinsam, dass das sie bei klinischer Implementierung das Potenzial haben, gesteigerte Hoffnungen ein Kind zu bekommen bei Personen mit Kinderwunsch zu hervorrufen. Diese gesteigerten Hoffnungen können die Beziehung zwischen den Ärzt*innen und Patient*innen beeinflussen, in dem Sinne, dass Patient*innen Erwartungen an die Reproduktionsmediziner*innen entwickeln, die nicht erfüllbar sind. Reproduktionsmediziner*innen müssten lernen mit diesen entsprechend umzugehen und durch Aufklärung realistische Prognosen zu geben.

6. Fazit und Ausblick

Die Wahl der Therapieoption bei Kinderwunsch in pluralistischen und liberalen Gesellschaften hängt von Personen mit unerfülltem Kinderwunsch ab. Entscheidungen diesbezüglich sind kontextualisiert und in einem Behandlungssetting eingebettet, das alle Akteure einschließlich des potentiellen Kindes umfasst. Diese kumulative Doktorarbeit hat die Konstellationen normativ untersucht, die durch die (potenziellen) Möglichkeiten der assistierten Reproduktion geprägt werden. In den für diese Arbeit relevanten Publikationen ist erstens deutlich geworden, dass Kontinuitäten bezüglich ethischer Aspekte bestehen. Die Auseinandersetzung zwischen der reproduktiven Autonomie der Personen oder Paare mit Kinderwunsch und dem Wohl des zukünftigen Kindes können analog auf die noch

experimentellen Methoden übertragen werden. Zweitens werden diese ethischen Aspekte verschärft durch die Komplexität der potenziellen Anwendung in der klinischen Praxis und die möglichen Fragen nach zukünftig gleichen Zugangschancen zu diesen Technologien. Drittens evoziert die potenzielle klinische Implementierung neue ethische Dimensionen, wie die Veränderung der Patient*innen-Klientel, die die ärztliche Praxis tangiert und neue Fragen aufwirft. Es werden zum anderen ethisch wichtige Fragenkomplexe für die in der Medizin Tätigen, die Personen mit unerfülltem Kinderwunsch und die Gesellschaft erarbeitet. Nicht zuletzt wurden Gründe für oder wider eine potenzielle klinische Implementierung von KI, CRISPR-Methode in der Reproduktionsmedizin und der IVG aufgezeigt. Gezeigt hat sich zusammenfassend, dass eine transparente potenzielle Einführung von neuen Technologien notwendig ist, damit sowohl Ärzt*innen als auch Patient*innen wohlinformierte Entscheidungen treffen können. Letztlich konnte veranschaulicht werden, dass eine breite gesellschaftliche Debatte mit unterschiedlichen Stakeholdern geführt werden sollte. Die neuen Technologien evozieren prima facie einen Ermöglichungscharakter, den sie bei deren klinischer Implementierung nicht in Gänze einlösen werden können, möglichst allen Personen und Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch, unabhängig ob es sich um eine biologische oder soziale Infertilität handelt, ein genetisch verwandtes Kind zu ermöglichen. Daher scheint das Prinzip des Nicht-Schadens am ehesten zu greifen, denn die Forderung nach Transparenz und verantwortlichem Umgang mit den neuen experimentellen Verfahren der assistierten Reproduktion impliziert, dass den Personen mit unerfülltem Kinderwunsch kein zusätzliches Leiden zugefügt wird.

7. Literatur

Almeida, M. und Ranisch, R. (2022). Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions. *Humanities and Social Sciences Communications*, 9(139). <https://doi.org/10.1057/s41599-022-01147-y>

Araki, M. und Ishii, T. (2014). International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*, 12:108. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-108>

Aristoteles (1984): *Nikomachische Ethik*. Übersetzt und herausgegeben von Olof Gigon. München, Deutscher Taschenbuch Verlag.

Bayertz K. (1987). *GenEthik. Probleme der Technisierung menschlicher Fortpflanzung*. Reinbek bei Hamburg. Rowohlt Taschenbuch Verlag.

Bayertz, K. (1991). Drei Typen ethischer Argumentation. In: Sass, H.-M. (Hrsg.): *Genomanalyse und Genterapie. Ethische Herausforderungen in der Humanmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 291-316.

Beauchamp, T. L. und Childress, J. F. (2013). *Principles of biomedical ethics*, 7th edn. New York: Oxford University Press, USA.

Beier, K. und Wiesemann, C. (2013). Reproduktive Autonomie in der liberalen Demokratie – eine ethische Analyse. In: Wiesemann, C. und Simon, A. (Hrsg.): *Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen, praktische Anwendungen*. Münster: Mentis, 199-215.

Brokowski, C. (2018). Do CRISPR germline ethics statements cut it? *The CRISPR Journal*, 1, 115–125. <https://doi.org/10.1089/crispr.2017.0024>

Bujard, M., Fangerau, H. und Korn, E. (2020): Die Bedeutung von neuesten Verfahren der Reproduktionsmedizin für die Lebenslaufplanung von Frauen. *Sozialer Fortschritt* 69(8–9), 511–528. <https://doi.org/10.3790/sfo.69.8-9.511>

Conaghan, J., Chen, A. A., Willman, S. P., Ivani, K., Chenette, P. E., Boostanfar, R., Baker, V. L., Adamson, G. D., Abusief, M. E., Gvakharia, M., Loewke, K. E. und Shen, S (2013). Improving embryo selection using a computer-automated time-lapse image analysis test plus day 3 morphology: results from a prospective multicenter trial. *Fertil Steril*, 100, 412-419.e5.

Conrad, P. (2005). The Shifting Engines of Medicalization. *Journal of Health and Social Behavior*, 46, 3–14.

Corea, G. (1986). *Mutter Maschine. Reproduktionstechnologien – von der künstlichen Befruchtung zur künstlichen Gebärmutter*. Berlin: Fischer.

Curchoe, C. L. und Bormann, C. L. (2019). Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018. *J Assist Reprod Genet*, 36, 591–600.

Cutas, D., Smajdor, A. (2015). Postmenopausal Motherhood Reloaded: Advanced Age and In Vitro Derived Gametes. *Hypatia*, 30(2), 386–402.

Cyranoski, D. (2016): CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature*. 539, 479.

Damschen, G. und Schönecker, D. (Hrsg.) (2003): *Der moralische Status menschlicher Embryonen: pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitätsargument*. Berlin: De Gruyter.

Damschen, G., Gómez-Lobo, A. und Schönecker, D. (2006). Sixteen Days? A Reply to B. Smith and B. Brogaard on the Beginning of Human Individuals. *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine*, 31(2), 165–175. <https://doi.org/10.1080/03605310600588707>

Daniels, N. (2007). *Just health: meeting health needs fairly*. Cambridge: Cambridge University Press.

Dimitriadis, I., Zaninovic, N., Chavez Badiola, A. und Borman, C. L. (2022). Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reproductive BioMedicine Online*, 44(3), 435–448, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.11.003>

Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R) (2021). Sonderauswertung CORONA / COVID-19: Auswirkungen der COVID-19 Situation auf die Reproduktionsmedizin in Deutschland. Letzter Zugriff: 24.01.2023. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/pressemitteilung-dir-factsheetsonderauswertung-corona-20202021-01-31.pdf>.

Dworkin, R. (1993). *Life's dominion: an argument about abortion, Euthanasia, and individual freedom*. New York: Vintage Books.

Dyer, S., Chambers, G. M., de Mouzon, J., Nygren, K. G., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Banker, M. und Adamson, G. D. (2016). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod*, 31, 1588–1609.

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2018). Barcelona: EIM Consortium. Eight million IVF babies since the birth of the world's first in 1978. Letzter Zugriff: 11.11.2022. <https://www.focusonreproduction.eu/article/ESHRE-News-GlobalIVF18>

Ethics Committee for the American Society for Reproductive Medicine. (2004). Oocyte donation to postmenopausal women. *Fertility and sterility*, 82 Suppl 1, S254-255.

Fangerau, H. (2011). Brain, Mind and Regenerative Medicine: Ethical Uncertainties and the Paradox of their Technical Fix. In: Fangerau, H., Fegert, J. M. und Trapp, T. (Hrsg.): *Implanted Minds. The Neuroethics of Intracerebral Stem Cell Transplantation and Deep Brain Stimulation*. Bielefeld: transcript Verlag, 15-30.

Fertility Europe/ESHRE (2017). A policy audit on fertility. Analysis of 9 EU countries, March 2017. Letzter Zugriff: 22.02.2021. http://www.fertilityeurope.eu/wp-content/uploads/2018/03/EPAF_FINAL.pdf

Gaj, T., et al. (2013). ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in Biotechnology*, 31, 397–405.

Gale, E. A. M. (2010). Maternal age and diabetes in childhood. *BMJ*, 340, c623. <https://doi.org/10.1136/bmj.c623>

Giorgione, V., Parazzini F., Fesslova, V., Cipriani, S., Candiani, M., Inversetti, A., Sigismondi, C., Tiberio, F. und Cavoretto, P. (2018). Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51, 33–34.

Greely, H. T. (2016). *The End of Sex and the Future of Human Reproduction*. Harvard University Press.

Guo, X. Y., Liu, X. M., Jin, L., Wang, T. T., Ullah, K., Sheng, J. Z. und Huang, H. F. (2017). Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 107, 622–623.

Hajirasouliha, I. und Elemento, O. (2020). Precision medicine and artificial intelligence: overview and relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril*, 114, 908–913. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.156>

Hemminki, K. und Kyyrönen, P. (1999). Parental age and risk of sporadic and familial cancer in offspring: Implications for germ cell mutagenesis. *Epidemiology*, 10, 747–751. <https://doi.org/10.1097/00001648-199911000-00016>

Heinrichs, B., Heinrichs, J. H. und Rüter M. (2022). Künstliche Intelligenz. Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston.

Hikabe, O., Hamazaki, N., Nagamatsu, G., Obata, Y., Hirao, Y., Hamada, N., Shimamoto, S., Imamura, T., Nakashima, K., Saitou, M. und Hayashi, K. (2016). Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 539, 299-303. <https://doi.org/10.1038/nature20104>

Hofmann, B. (2016, 25. Oktober). Disease, Illness, and Sickness from: The Routledge Companion to Philosophy of Medicine Routledge. Letzter Zugriff: 06.10.2021. <https://www.routledgehandbooks.com/doi/10.4324/9781315720739.ch2>

Hofmann, B. (2003). Medicine as techne - a perspective from antiquity. *J Med Philos*, 28(4), 403-425. <https://doi.org/10.1076/jmep.28.4.403.15967>

Hoorsan, H., Mirmiran, P., Chaichian, S., Moradi, Y., Hoorsan, R. und Jesmi, F. (2017). Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis study. *J Prev Med Public Health*, 50, 347–346.

Hofmann, B. (2002). On the triad disease, illness and sickness. *J Med Philos*, 27(6), 651-673. <https://doi.org/10.1076/jmep.27.6.651.13793>

Hornuff, D. und Fangerau, H. (2020). (Hrsg.). Visualisierung des Ungeborenen. Paderborn: Fink.

ICMART (2020). ICMART Preliminary World Report 2016. Letzter Zugriff: 22.02.2021. <https://secureservercdn.net/198.71.233.47/3nz.654.myftpupload.com/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-WR2016-FINAL-20200901.pdf>

Inhorn, M. C. und Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*, 21, 411–426.

Insogna, I. G. und Ginsburg, E. S. (2018). Infertility, inequality, and how lack of insurance coverage compromises reproductive autonomy. *AMA J Ethics*, 20(12), E1152-1159.

Jannasch, S. (2017, 30. März). Zu Besuch beim ersten Retortenbaby der Welt, in: *Süddeutsche Zeitung*. Letzter Zugriff: 13.06.2018. <http://www.sueddeutsche.de/leben/kuenstliche-befruchtung-zu-besuch-beim-ersten-retortenbaby-der-welt-1.3441928>

Jinek, M., Jiang, F., Taylor, D. W., Sternberg, S. H., Kaya, E., Ma, E., Anders, C., Hauer, M., Zhou, K., Lin, S., Kaplan, M., Iavarone, A. T., Charpentier, E., Nogales, E. und Doudna, J. A. (2014). Structures of Cas9 endonucleases reveal RNA-mediated conformational activation. *Science*, 343(6176), 1247997. <https://doi.org/10.1126/science.1247997>

Kang, X., He, W., Huang, Y., Yu, Q., Chen, Y., Gao, X., Sun, X. und Fan, Y. (2016): Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33, 581–588.

Kersting, W. (1999). Über Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*, Band 4, Berlin, de Gruyter, S. 143–174.

E., Toschi, M., Zisimopoulos, P., Sigaras, A., Lavery, S., Cooper, L. A. D., Hickman, C., Meseguer, M., Rosenwaks, Z., Elemento, O., Zaninovic, N. und Hajirasouliha, I. (2019). Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ digital medicine*, 2, 21. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0096-y>

Krimsky, S. (2019). The Moral Choices on CRISPR Babies. *The American Journal of Bioethics*, 19(10), 15–16. <https://doi.org/10.1080/15265161.2019.1644824>

Krones, T., Neuwohner, E., El Ansari, S., Wissner, T. und Richter, G. (2006). Kinderwunsch und Wunschkinder. Möglichkeiten und Grenzen der In-vitro-Fertilisations-Behandlung. *Ethik Med*, 18, 51–62.

Krug, H., Rolfes, V., Fangerau, H. und Weber, K. (2020). Verunsicherung des ärztlichen Selbstverständnisses durch Künstliche Intelligenz? Ein Überblick über potenzielle Auswirkungen ihres Einsatzes im ärztlichen Alltag. In: Frewer, A., Bergemann, L. Langmann, E. (Hrsg.), *Unsicherheit in der Medizin: Zum Umgang mit Ungewissheit im Gesundheitswesen (Jahrbuch Ethik in der Klinik 12)*. Würzburg: Königshausen & Neumann, 195–211.

Kuhlmann, A. (1998). Reproduktive Autonomie? Zur Denaturierung der menschlichen Fortpflanzung. *Deutsche Zeitschrift für Philosophie*, 46(6), 917–933. <https://doi.org/10.1524/dzph.1998.46.6.917>

Li, J. R., Walker, S., Nie, J. B., und Zhang X. Q. (2019). Experiments that led to the first gene-edited babies: the ethical failings and the urgent need for better governance. *J Zhejiang Univ Sci B*, 20(1), 32–38. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1800624>

Lin, J., Fernandez, I. und Roy, K. (2011): Development of feeder-free culture systems for generation of ckit+sca1+ progenitors from mouse iPS cells. *Stem Cell Reviews*, 7, 736–747.

Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y., Sun, Y., Bai, Y., Songyang, Z., Ma, W., Zhou, C. und Huang, J. (2015): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6(5), 363–372. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5>

Liao, S., Pan, W., Dai, W. Q., Jin, L., Huang, G., Wang, R., Hu, C., Pan, W. und Tu, H. (2020). Development of a dynamic diagnosis grading system for infertility using machine learning. *JAMA Netw Open*, 3, e2023654. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23654>

Lüdemann, D. und Stockrahm, S. (2010, 4. Oktober). *Robert Edwards, der Babymacher*. In: *Zeit Online*. Letzter Zugriff: 12.06.2018. <https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2010-10/robert-edwards-nobelpreis/komplettansicht>

Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S. W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., Koski, A., Ji, D., Hayama, T., Ahmed, R., Darby, H., Van Dyken, C., Li, Y., Kang, E., Park, A. R., Kim, D., Kim, S. T., Gong, J.,

Gu, Y., Xu, X., Battaglia, D., Krieg, S. A., Lee, D. M., Wu, D. H., Wolf, D. P., Heitner, S. B., Belmonte, J. C. I., Amato, P., Kim, J. S., Kaul, S. und Mitalipov, S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668), 413–419.

Maheshwari, A., Pandey, S., Amalraj Raja, E., Shetty, A., Hamilton, M. und Bhattacharya, S. (2018). Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*, 24, 35–58.

Manna, C., Nanni, L., Lumini, A. und Pappalardo, S. (2013). Artificial intelligence techniques for embryo and oocyte classification. *Reprod Biomed Online*, 26, 42–49.

Marckmann, G. (2000). Was ist eigentlich prinzipienorientierte Medizinethik? *Ärzteblatt Baden-Württemberg*, 56(12), 499–502.

Martin, M. und Fangerau, H. (2015). Technische Medikalisierung in einer alternden Gesellschaft: Instrumentelle Rahmen und normative Folgen am Beispiel präventivmedizinischer Ansätze. In: Weber, K., Frommeld, D., Manzeschke, A., Fangerau, H. (Hrsg.), *Technisierung des Alltags. Beitrag für ein gutes Leben?*, Steiner, Stuttgart, S. 19–45.

Massaro, P. A., MacLellan, D. L., Anderson, P. A. und Romao, R. L. (2015). Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 193 (5 Suppl), 1837–1842.

McCarthy, J. (1959). Programs with common sense. Mechanisation of Thought Processes. *Proceedings of the Symposium of the National Physics Laboratory*, 77–84.

Medical Futurist. FDA-approved A.I.-based algorithms Letzter Zugriff: 12.12.2022. <https://medicalfuturist.com/fda-approved-ai-based-algorithms/>

Mertes, H. (2014). Gamete derivation from stem cells: revisiting the concept of genetic parenthood. *Journal of Medical Ethics*, 40, 744–747.

Mertes, H., Goethals, T., Segers, S., Huysentruyt, M., Pennings, G. und Provoost, V. (2021). Enthusiasm, concern and ambivalence in the Belgian public's attitude towards in-vitro gametogenesis. *Reprod Biomed Soc Online*, 14, 156–168. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2021.10.005>

Myrskylä, M. und Fenelon, A. (2012). Maternal age and offspring adult health: evidence from the Health And Retirement Study. *Demography*, 49(4), 1231–1257.

Myrskylä, M., Barclay, K. und Goisis, A. (2019). Advantages of later motherhood. *Gynakologe*, 50(10), 767–772. <https://doi.org/10.1007/s00129-017-4124-1>

NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). (2019). Second International summit on human genome editing: Continuing the global discussion: Proceedings of a workshop—in brief. Washington, DC, The National Academies Press. Letzter Zugriff: 26.12.2021. <https://www.nap.edu/catalog/25343/second-international-summit-on-human-genome-editing-continuing-the-global-discussion>.<https://doi.org/10.17226/25343>

National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Royal Society; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2020). *Heritable human genome editing*. Washington, DC, The National Academies Press. Letzter Zugriff: 26.12.2021. <https://www.nap.edu/catalog/25665/heritable-human-genome-editing> <https://doi.org/10.17226/25665>

Nicolson, M. und FLEMING, J. E. E. (2013). *Imaging and Imagining the Fetus: The Development of Obstetric Ultrasound*. Baltimore, Johns Hopkins University Press.

Niu, Y., Shen, B., Cui, Y., Chen, Y., Wang, J., Wang, L., Kang, Y., Zhao, X., Si, W., Li, W., Xiang, A. P., Zhou, J., Guo, X., Bi, Y., Si, C., Hu, B., Dong, G., Wang, H., Zhou, Z., Li, T., Tan, T. Pu, X., Wang, F., Ji, S., Zhou, Q., Huang, X., Ji, W. und Sha, J., (2014). Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos. *Cell*, 156(4), 836–843. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.027>

Obermeyer, Z. und Emanuel, E. J. (2016). Predicting the Future – Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *New England Journal of Medicine* 29, 375(13), 1216–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606181>

O’Neill, O. (1979). Begetting, Bearing, and Rearing. In: Ruddick, W., O’Neill, O. (Hrsg.): *Having Children. Philosophical and Legal Reflections on Parenthood*. New York, S. 25–38.

Parsons, T. (1951). *The social system*. London, Routledge & Kegan Paul.

Parsons, T. (1958). Definitions of Health and Illness in the Light of American Values and Social Structure. In: Jaco, E. G. (Hrsg.), *Patients, physicians and illness: Sourcebook in behavioral science and medicine*. New York, Free Press. S. 165–187.

Parsons, T. (1964). *Social structure and personality*. New York: Free Press.

Partridge, E., Davey, M., Hornick, M., McGovern, P. E., Mejaddam, A. Y., Vrecenak, J. D., Mesas-Burgos, C., Olive, A., Caskey, R. C., Weiland, T. R., Han, J., Schupper, A. J., Connelly, J. T., Dysart, K. C., Rychik, J., Hedrick, H. L., Peranteau, W. H. und Flake, A. F. (2017). An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun*, 8, 15112. <https://doi.org/10.1038/ncomms15112>

Passet-Wittig, J. (2017). Unerfüllte Kinderwünsche und Reproduktionsmedizin. Eine sozialwissenschaftliche Analyse von Paaren in Kinderwunschbehandlung. *Beiträge zur Bevölkerungswissenschaft* 49. Opladen, Berlin, Toronto: Barbara Budrich.

Pellegrino, E. D. (2001). The Internal Morality of Clinical Medicine: A Paradigm for the Ethics of the Helping and Healing Professions. *J Med Philos*, 26, 559–579.

Pellegrino, E. D. (2005). Bekenntnis zum Arztberuf – und was moralisch daraus folgt. In: Hans Thomas (Hrsg.), *Ärztliche Freiheit und Berufsethos*. Dettelbach: J. H. Röhl.

Präg, P. und Mills, M. C. (2017). Assisted reproductive technology in Europe: Usage and regulation in the context of cross-border reproductive care. Kreyenfeld, M. und Konietzka, D. (Hrsg.): *Childlessness in Europe: Contexts, Causes, and Consequences*. Springer, 289-309.

Paternot, G., Debrock, S., De Neubourg, D., D’Hooghe, T. M. und Spiessens, C. (2013). Semi-automated morphometric analysis of human embryos can reveal correlations between total embryo volume and clinical pregnancy. *Hum Reprod*, 28, 627–633.

Quaas, A. M. und Manoj, M. (2021). Infertility: still a largely uncovered and undertreated disease. *J Assist Reprod Genet*, 38, 1069–1070.

Qin, J., Sheng, X., Wang, H., Liang, D., Tan, H. und Xia, J. (2015). Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a metaanalysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet*, 292, 777–798.

Rauprich, O. E., Berns, E. und Vollmann, J. (2011). *Die Finanzierung der Reproduktionsmedizin*. Gynäkologische Endokrinologie, 9, 60–68.

Rawls, J. (1972). *A theory of justice*. Oxford.

Robertson, J. A. (1994). *Children of Choice. Freedom and the New Reproductive Technologies*. New Jersey, S. 24.

Rocca, W. A., van Duijn, C. M., Clayton, D., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., Jorm, A. F., Kokmen, E., & Kondo, K. (1991). Maternal age and Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 20, Suppl 2, S21–S27. https://doi.org/10.1093/ije/20.supplement_2.s21

Rolfes, V. (2016). Abwägungsprozesse im Vorfeld der (neuen) nicht-invasiven Pränataltestung (NIPT). In: Rauprich, O., Jox, R., Marckmann, G. (Hrsg.), *Vom Konflikt zur Lösung. Ethische Entscheidungswege in der Biomedizin*, Münster, S. 315–324.

Rolfes, V. (2018). Aspekte der Gerechtigkeit in der pränatalen Diagnostik am Beispiel der nicht invasiven pränatalen Tests. In: Steger, F., Orzechowski, M., Schochow, M. (Hrsg.), *Pränatalmedizin: Ethische, juristische und gesellschaftliche Aspekte*, Trier, S. 52–67.

Rolfes, V. und Schmitz, D. (2016). Unfair discrimination in prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 198 (2016), S. 27–29.

Rolfes, V., Bittner U. und Fangerau, H. (2018). Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem? In: Zenke, M., Marx-Stölting, L., Schickl, H. (Hrsg.), *Stammzellforschung: Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen*, Nomos, Baden-Baden, 153–178.

Rolfes, V., Bittner, U. und Fangerau, H. (2019): Die Bedeutung der In-vitro-Gametogenese für die ärztliche Praxis. *Gynäkologe*, 52, 305–310. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4385-3>

Rolfes, V., Bittner, U., Krüssel, J. S., Fehm, F. und Fangerau, H. (2022). In vitro gametogenesis: A benefit for women at advanced and very advanced age? An ethical perspective. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 272, 247–250. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.038>

Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R. und Fangerau, H. (2023). Artificial Intelligence in Reproductive Medicine – An Ethical Perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 83(1), 106–115. <https://doi.org/10.1055/a-1866-2792>

Rolfes, V., Bittner, U. und Fangerau, H. (2020). Ein Trend zur Zweckrationalität? Ethische Bewertungen der Stammzellforschung im 21. Jahrhundert. In: Opper, J., Rolfes, V., Roth, P. (Hrsg.), *Chancen und Risiken der Stammzellforschung*, Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 31–65.

Rolfes, V., Bittner, U., Gassner, U. M., Opper, J., und Fangerau, H. (2020). Auswirkungen der jüngsten Ergebnisse aus der Forschung mit induzierten pluripotenten Stammzellen auf Elternschaft und Reproduktion: Ein Überblick. In: Opper, J., Rolfes, V., Roth, P. (Hrsg.), *Chancen und Risiken der Stammzellforschung*. Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin, S. 66–85.

Rolfes, V., Bittner, U., Fangerau, H. und Weber, K. (2020). Is It All About Revising, Correcting, and Transferring Genes? *The American Journal of Bioethics*, 20(8), 30–32. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782526>

Raposo, V. L. (2019). The First Chinese Edited Babies: A Leap of Faith in Science. *JBRA Assist Reprod*, 23(3), 197–199. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190042>

Rosenwaks, Z. (2020). Artificial intelligence in reproductive medicine: a fleeting concept or the wave of the future? *Fertil Steril*, 114(5), 905–907. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.002>

Rubeis, G. (2020). Gute Elternschaft. Zum normativen Gehalt der Indikation in der Reproduktionsmedizin. *Ethik Med* 32, 255-266. <https://doi.org/10.1007/s00481-020-00587-x>

Rumbold, A. R., Moore, V. M., Whitrow, M. J., Oswald, T. K., Moran, L. J., Fernandez, R. C., Barnhart, K. T. und Davies, M. J. (2017). The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod*, 32, 1489–1507.

Saad, T. C. (2018). The history of autonomy in medicine from antiquity to principlism. *Med Health Care Philos*, 21(1), 125–137. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9781-2>

Sänger, E. (2018). Reproduktionstechnologien: Herausforderungen für die feministische Geschlechterforschung. In: Kortendiek, B., Riegraf, B., Sabisch, K. (Hrsg.), *Handbuch Interdisziplinäre Geschlechterforschung. Geschlecht und Gesellschaft*, vol 65. Springer VS, Wiesbaden. https://doi.org/10.1007/978-3-658-12500-4_75-1

Schwartz, W. B., Patil, R. S. und Szolovits, P. (1987). Artificial intelligence in medicine. Where do we stand?. *The New England journal of medicine*, 316(11), 685–688. <https://doi.org/10.1056/NEJM198703123161109>

Segers, S., Pennings, G. und Mertes, H. (2019). Getting what you desire: the normative significance of genetic relatedness in parent–child relationships. *Med Health Care and Philos*, 22, 487–495. <https://doi.org/10.1007/s11019-019-09889-4>

Sexty, R., Griesinger, G., Kayser, J., Lallinger, M., Rösner, S., Strowitzki, T., Toth, B. und Wischmann, T. (2016). Fertilitätsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen in deutschen Kinderwunschzentren. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 76(02), V14.

Smajdor, A., Cutas, D. und Takala, T. (2018). Artificial gametes, the unnatural and the artefactual. *Journal of Medical Ethics*, 44, 404–408.

Szolovits, P.: *Artificial Intelligence in Medicine (1982). AAAS Selected Symposium, 51.* Westview Press for the American Association for the Advancement of Science, Boulder, Colorado.

Suter, S. M. (2016). In vitro gametogenesis: just another way to have a baby? *Journal of Law and the Biosciences*, 3(1), 87–119.

Takahashi, K. und Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126, 663–676.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. und Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131, 861–872.

Tian, Y., Wang, W., Yin, Y., Wang, W., Duan, F. und Zhao, S. (2017). Predicting pregnancy rate following multiple embryo transfers using algorithms developed through static image analysis. *Reprod Biomed Online*, 34, 473–479.

Trolice, M. P., Curchoe, C. und Quaas, A. M. (2021). Artificial intelligence—the future is now. *J Assist Reprod Genet*, 38, 1607–1612. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02272-4>

Ullrich, C. (2016). Kinderwunschbehandlung als entgrenzte Medizin? In: Jungbauer-Gans, M., Kriwy, P. (Hrsg.), *Handbuch Gesundheitssoziologie*, Springer Reference Sozialwissenschaften, Springer VS, Wiesbaden. https://doi.org/10.1007/978-3-658-06477-8_42-1

Ullrich, C. (2021). *Medikalisierte Hoffnung? Eine ethnographische Studie zur reproduktionsmedizinischen Praxis*. Bielefeld, Transkript Verlag.

Usuda, H., Watanabe, S., Saito, M., Sato, S., Musk, G. C., Fee, M. E., Carter, S., Kumagai, Y., Takahashi, T., Kawamura, M. S., Hanita, T., Kure, S., Yaegashi, N., Newnham, J. P. und Kemp, M. W. (2019). Successful use of an artificial placenta to support extremely preterm ovine fetuses at the border of viability. *Am J Obstet Gynecol*, 221(1), 69.e1-69.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.001>

von Wolff, M. und Haaf, T. (2020). In vitro fertilization technology and child health—risks, mechanisms and possible consequences. *Dtsch Arztebl Int*, 117, 23–30. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0023>

Walter, J. K. und Ross, L. F. (2014). Relational autonomy: moving beyond the limits of isolated individualism. *Pediatrics*, 133 Suppl 1, S16–S23. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3608D>

Walters, L. (1987). Ethics and new reproductive technologies: an international review of committee statements. *Hastings Cent Rep*, 17(3), S3–9.

Wang, L. und Alexander, C. A. (2020). Big data analytics in medical engineering and healthcare: Methods, advances and challenges. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 44(6), 267–283. <https://doi.org/10.1080/03091902.2020.1769758>

Wang, R., Pan, W., Jin, L., Li, Y., Geng, Y., Gao, C., Chen, G., Wang, H., Ma, D. und Liao, S. (2019). Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*, 158(4), R139–R154. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0523>

Westermann, A. M. und Alkatout, I. (2020). Ist unerfüllter Kinderwunsch ein Leiden? – Der Leidensbegriff im Kontext der Kinderwunschtherapie. *Ethik Med*, 32, 125–139. <https://doi.org/10.1007/s00481-019-00556-z>

WHO. (1948). Präambel zur Satzung. Genf, WHO. Letzter Zugriff: 20.08.2022.
https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1948/1015_1002_976/de#chap_I

WHO Scientific Group on the Epidemiology of Infertility & World Health Organization. (1975). The epidemiology of infertility: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 30 June to 4 July 1975]. World Health Organization. Zugriff: 22.09.2021.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37422>

Wilkinson, J., Malpas, P., Hammarberg, K., Mahoney, Tsigdinos, P., Lensen, S., Jackson, E., Harper, J. und Mol, B. W. (2019). Do a la carte menus serve infertility patients? The ethics and regulation of in vitro fertility add-ons. *Fertil Steril*, 112, 973–977.

Yu J, Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I. und Thomson, J. A. (2007). Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science*, 318, 1917–1920.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E. und Van der Poel, S. (2009). The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Hum Reprod*, 24(11), 2683–2687.

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, X. Y., Sha, J. und Zhou, Q. (2016): Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro. *Cell Stem Cell*, 18, 330–340.

8. Abkürzungsverzeichnis

u.a.	unter anderem
AI	artificial intelligence
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat
DIR	Deutsche IVF-Register
DNA	deoxyribonucleic acid
ESchG	Embryonenschutzgesetz
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
et al.	et alii, et, et aliae
ggf.	gegebenenfalls
hES-Zellen	humanen embryonalen Stammzellen
hiPS-Zellen	humane induzierte Stammzellen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICMART	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVG	In-vitro-Gametogenese, in vitro gametogenesis
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Künstliche Intelligenz
NE	Nikomachische Ethik
PGD	preimplantation genetic diagnosis
PID	Präimplantationsdiagnostik
TALEN	Transcription activator-like effector nuclease
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere meinem Erstbetreuer Herrn Prof. Dr. Heiner Fangerau, welcher mein Dissertationsvorhaben zu experimentellen reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und deren ethischen Aspekten, von Anfang an unterstützt hat. Die vorliegende Arbeit wäre ohne seine inhaltlichen Hinweise, wertvollen methodischen Zugängen und Kommentaren nicht möglich gewesen. Meiner Zweitbetreuerin Frau Prof. Dr. Fehm, die meine Arbeit und mich seit Beginn begleitet und gefördert hat, möchte ich für Ihre konstruktiven und hilfreichen Anregungen herzlich danken.

Bedanken möchte ich mich bei allen meinen Mitautor*innen, die einen wichtigen Anteil an den geschriebenen Papieren haben: Herrn Prof. Dr. Heiner Fangerau, Frau Uta Bittner, Frau Dr. Helene Gerhards, Herrn Prof. Dr. Karsten Weber, Herrn Prof. Dr. Robert Ranisch, Frau Prof. Dr. Tanja Fehm und Herrn Prof. Dr. Jan-Steffen Krüssel.

Durch die unzähligen konstruktiven Beiträge, fachlichen Diskurse, Korrekturschleifen, Ideen und Denkanstöße von Frau Uta Bittner, Frau Dr. Helene Gerhard und Herrn Prof. Dr. Robert Ranisch habe ich das Dissertationsprojekt entscheidend vorantreiben können.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Matthis Krischel und Herrn Dr. Fabio De Sio für den kollegialen und konstruktiven Austausch zu verschiedenen Abschnitten meiner Doktorarbeit danken. Frau Dr. Chantal Marazia danke ich für die vielen Motivationen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meiner Familie. Mein Partner Johannes Rolfes hat mich durch alle Phasen der Arbeit bedingungslos unterstützt und die Freude, Leidenschaft und Energie meines Sohnes Nikolaj Rolfes hat mich immer inspiriert und motiviert. Danke für Eure Liebe.